



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTI-HIPERLIPEMIANTE DE
Parkinsonia aculeata **EM RATOS WISTAR SUBMETIDOS À**
DIETA “OCIDENTALIZADA”

Priscila Aragão Alves Silva

RECIFE
2015

Priscila Aragão Alves Silva

AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTI-HIPERLIPEMIANTE DE *Parkinsonia aculeata* EM RATOS WISTAR SUBMETIDOS À DIETA “OCIDENTALIZADA”

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Patologia do Centro de Ciências da Saúde para obtenção do Grau de Mestre em Patologia, com orientação da Professora Maria Bernadete de Sousa Maia, e co-orientação da Professora Elizabeth do Nascimento e do Professor Eryvelton de Souza Franco da Universidade Federal de Pernambuco.

**RECIFE
2015**

Ficha catalográfica elaborada pela
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

S586a Silva, Priscila Aragão Alves.
Avaliação do efeito anti-hiperlipemiante de Parkinsonia aculeata em ratos wistar submetidos à dieta "ocidentalizada" / Priscila Aragão Alves Silva. – Recife: o Autor, 2015.
85 f.: il.; tab.; 30 cm.

Orientadora: Maria Bernadete de Sousa Maia.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2015.
Inclui referências e anexos.

1. Dislipidemias. 2. Obesidade. 3. Dieta hiperlipídica. I. Maia, Maria Bernadete de Sousa (Orientadora). II. Título.

616.07

CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2016-007)



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

Centro de Ciências da Saúde - UFPE

Av. Prof. Moraes Rego 1235 - Cidade Universitária - CEP: 50670-901 - Recife - PE

Prédio da Pós-graduação do Centro de Ciências da Saúde (CCS) - térreo

Fone/Fax: (81) 2126.8529

<http://www.ppgpatologiaufpe.com>

**DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE
MESTRE EM PATOLOGIA.**

AUTORA: Priscila Aragão Alves Silva

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: **PATOLOGIA**

TÍTULO A DISSERTAÇÃO: "Avaliação do Efeito Anti-hiperlipemiante de *Parkinsonia aculeata* em Ratos Wistar Submentidos à Dieta Ocidentalizada ."

ORIENTADORA: Prof.^a. Dr.^a. Maia Bernadete Sousa Maia

DATA DA DEFESA: 10 de setembro de 2015.

*Dissertação Aprovada
em 20/09/2015*

BANCA EXAMINADORA:

AAA Lucas André Cavalcanti Brandão
Vice-Coordenador
Programa de Pós-Graduação em Patologia
UFPE
SIAPE: 1701590

Prof.^a. Dr.^a. Manuela Figueiroa Lyra de Freitas

Prof.^a. Dr.^a. Glória Isolina Boente Pinto Duarte

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

R E I T O R

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE- REITORA

Profa. Florisbela de Arruda Camara e Siqueira Campos

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Ernani Rodrigues de Carvalho Neto

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Nicodemos Teles de Pontes Filho

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA

Prof^a. Adriana Maria da Silva Telles

COORDENADOR DO MESTRADO EM PATOLOGIA

Prof^a. Manuela Figueroa Lyra de Freitas

VICE-COORDENADOR DO MESTRADO EM PATOLOGIA

Prof. Lucas André Cavalcanti Brandão

R E C I F E

2015

Aos meus anjos da guarda, **Marly Aragão e Laelço Filho**,
pelo amor incondicional e por sempre acreditarem em mim.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por sempre decidir o que é melhor pra mim.

Aos meus pais, por uma vida inteira de dedicação e renúncia em favor da minha educação moral e intelectual. Obrigada por terem me dado os mais valiosos bens que os pais podem deixar para um filho: o exemplo de vida e o conhecimento.

Aos familiares pela torcida.

Aos amigos pelo apoio e pelas incontáveis vezes que recebi palavras de ânimo, em especial Mariana Viana, Pollyanna Melo, Rosângela Mendes, Ewerton Ferreira, Paulo Euzébio e Polyana Lira.

Aos amigos do mestrado. Essa jornada não teria sido mais leve se não existissem vocês. Amigas pra vida!



AGRADECIMENTOS

À minha Orientadora, Profa. Maria Bernadete de Sousa Maia por ter aceitado me conduzir nessa pesquisa. Obrigada por compartilhar sua experiência.

À minha Co-Orientadora, Profa. Elizabeth do Nascimento pelo apoio estrutural no Departamento de Nutrição e pela paciência, principalmente na reta final desse trabalho.

Às minhas companheiras de trabalho Taciana Novaes, Goretti Feitosa e Tamires Cunha. O melhor sentimento que cabe aqui expressar é gratidão. Foi um prazer tê-las como minhas ICs e fico muito feliz em saber que em breve teremos três nutricionistas competentes no mercado.

À banca examinadora por disponibilizarem tempo e conhecimento na melhoria desse trabalho. Obrigada pelas contribuições.

Aos colegas de laboratório por toda a colaboração na execução dos experimentos e companhia, especialmente André Pastor, Eryvelton Franco, Rosa Maria, Tamires Meira e Tiago Araújo.

À Profa. Fálba Bernadete Ramos dos Anjos por me guiar no estágio à docência, e acima de tudo, por confiar na minha capacidade quando nem eu acreditei.

À Margarete Valdevino por pacientemente auxiliar a nossa turma com toda burocracia do mestrado. Obrigada pelo carinho e atenção!

Aos funcionários Ana França e Profa. Débora Pessoa do Departamento de Nutrição que me deram suporte em inúmeros momentos; Ao Senhor Fredson por todo auxílio prestado e pelos ótimos momentos de descontração.

Aos companheiros de pesquisa que deram suporte para a realização dos experimentos: João, Francileide, Elian, Fernanda, Ivan, Humberto e Sylvania.

“E disse-me: A minha graça te basta, porque o meu poder se aperfeiçoa na fraqueza. (...) Porque, quando estou fraco, então, sou forte.”

2 Co 12: 9-10

RESUMO

As mudanças nos hábitos alimentares e o sedentarismo ao longo dos últimos anos tem influenciado no aumento da obesidade, considerada uma epidemia mundial. O aumento do fornecimento de energia através de uma dieta rica em carboidratos simples, lipídios e baixo teor em fibras, atrelada a redução da atividade física, denominado estilo de vida ocidental contemporâneo desencadeiam distúrbios metabólicos como as dislipidemias, diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares, dentre outros. Nesse contexto, a finalidade deste estudo foi avaliar o efeito da fração polar do o extrato Hidroalcolico de *P. aculeata* particionado em acetato/etanol- EHPa/P sobre o perfil lipídico de ratos alimentados com dieta ocidentalizada do desmame até a idade adulta. Foram acompanhados 49 ratos *Wistar* machos pós-desmame (21 dias) divididos inicialmente em dois grupos, que receberam ração padrão para roedores (Labina®- DC) ou dieta “ocidentalizada” (DO) durante 120 dias. Em seguida, esses animais foram divididos em 5 subgrupos os quais foram tratados por via oral durante 30 dias consecutivos, com EHPa/P (35, 70 ou 140 mg/kg/dia), Genfibrozila (140mg/kg/dia) ou água destilada (2 ml/kg/dia). Aos 60, 90 e 120 dias de consumo das dietas, foram registrados o consumo alimentar semanal, a evolução ponderal, as dimensões corporais e perfil lipídico dos animais. Esses mesmos parâmetros foram novamente determinados após o tratamento acima descrito. No final do experimento (150 dias) foram coletadas amostras de sangue para determinação do perfil hematológico e bioquímico. Posteriormente, os animais foram eutanasiados sob anestesia e decapitação e em seguida, mensurados o peso dos órgãos/tecidos, níveis séricos de corticosterona e concentração de IL-6 e TNF-alfa no tecido adiposo epididimal. Nossos resultados mostraram que, os animais submetidos à dieta ocidentalizada apresentaram indícios de síndrome metabólica (aumento da circunferência abdominal, hiperlipidemia, hiperglicemia). A alteração no perfil lipídico do grupo DO foi evidenciada através de significativa ($p < 0,05$) aumento nos níveis séricos (mg/dl) de colesterol total ($73,2 \pm 8,0$), VLDL ($16,0 \pm 1,4$) e triglicerídeos ($79,5 \pm 6,0$) em relação ao grupo DC ($64,5 \pm 3,0$; $7,50 \pm 1,6$ e $36,3 \pm 8,2$, respectivamente). Esses animais também apresentaram significativa ($p < 0,05$) elevação da glicose (mg/dl) de jejum (DO - $119,2 \pm 11,3$ versus DC - $95,7 \pm 5,8$), AST (U/L) ($119,7 \pm 19,7$ versus $81,2 \pm 6,7$) e fosfatase alcalina ($166,3 \pm 28,5$ versus $122,0 \pm 25,6$), bem como das concentrações (pg/mg) de citocinas pró-inflamatórias no tecido adiposo epididimal - IL-6 (DO - $11,91 \pm 1,3$ versus DC - $4,8 \pm 0,7$) e TNF-alfa (DO - $17,0 \pm 1,2$ versus DC - $9,7 \pm 0,4$). O tratamento com EHPa/P (140 mg/kg), mesmo com a continuidade do consumo da dieta ocidentalizada pelos animais (do 120º - 150º dias), promoveu redução significativa nos níveis de colesterol total ($51,7 \pm 2,7$), LDL ($9,8 \pm 1,8$) e triglicerídeos ($48,8 \pm 8,8$) em relação ao grupo DO não tratado ($68,7 \pm 3,8$; $15,0 \pm 3,0$ e $76,2 \pm 12,7$, respectivamente). Adicionalmente, o tratamento com EHPa/P (140 mg/kg) também reduziu os níveis séricos de glicose ($89,3 \pm 4,5$), AST ($100,2 \pm 13,6$) e de citocinas pró-inflamatórias (IL-6

($6,7 \pm 0,4$) e TNF-alfa ($11 \pm 0,2$) no tecido adiposo epididimal, quando comparados ao grupo DO não tratado. Finalmente concluímos que, ratos *Wistar* alimentados com a dieta ocidentalizada apresentaram sinais/indícios de Síndrome Metabólica e, que o tratamento com o EHPa/P melhorou o perfil lipídico, bem como outros fatores relacionados ao quadro de dislipidemia exibido por esses animais.

Palavras-chave: Dislipidemias. Obesidade. Dieta hiperlipídica. Parkinsonia aculeata.

ABSTRACT

Changes in eating habits and sedentary lifestyles over the past few years have influenced the rise in obesity, considered a worldwide epidemic. The increase in power supply through a diet rich in simple carbohydrates, lipids and low in fiber, linked to reduced physical activity, called contemporary Western lifestyle trigger metabolic disorders such as dyslipidemia, type 2 diabetes, cardiovascular disease, among others. In this context, the purpose of this study was to evaluate the effect of the molar fraction of the hydroalcoholic extract of *Parkinsonia aculeata* partitioned into acetate/ethanol-EHPA/P, on the lipid profile of rats fed westernized diet from weaning to adulthood. 49 *Wistar* rats were followed post-weaning rats (21 days) initially divided into two groups that received standard rodent chow (Labina®-DC) diet or "westernized" for 120 days. Then the animals were divided into five subgroups to receive treatment orally for 30 consecutive days with hydroalcoholic extract of *P. aculeata* partitioned acetate/ethanol-EHPA/P (35, 70 or 140 mg/kg /day), gemfibrozil (140 mg/kg/day) or distilled water (2 ml/kg/day). At 60, 90 and 120 days of consumption of diets, there were the weekly food consumption, weight gain, body size and lipid profile. These parameters were determined again following the treatment described above. At the end of the experiment blood samples were collected for determination of hematological and biochemical profile. Subsequently, the animals were killed under anesthesia and decapitation and then measured were the weight of the organs / tissues and serum corticosterone concentration of IL-6 and TNF-alpha in epididymal adipose tissue. Our results showed that animals submitted to westernized diet showed signs of metabolic syndrome (abdominal obesity, hyperlipidemia, hyperglycemia). The change in the lipid profile of the DO group was evidenced by significant ($p < 0.05$) increase in serum (mg/dl) of total cholesterol (73.2 ± 8.0), VLDL (16.0 ± 1.4) and triglyceride levels (79.5 ± 6.0) compared to DC group (64.5 ± 3.0 , 7.50 ± 1.6 and 36.3 ± 8.2 respectively). These animals also showed significant ($p < 0.05$) elevation of glucose (mg/dL) fasting (DO - 119.2 ± 11.3 versus DC - 95.7 ± 5.8), AST (U / L) (119.7 ± 19.7 versus 81.2 ± 6.7) and alkaline phosphatase (166.3 ± 28.5 versus 122.0 ± 25.6) and concentrations (pg/mg) pro cytokines -inflammatory in epididymal adipose tissue - IL-6 (DO - 11.91 ± 1.3 versus DC- 4.8 ± 0.7) and TNF-alpha (DO - 17.0 ± 1.2 versus DC - 9.7 ± 0.4). Treatment with EHPA/P (140 mg/kg), even with continued use of westernized diet by animals (from 120 - 150 days), caused a significant reduction in total cholesterol levels (51.7 ± 2.7) LDL (9.8 ± 1.8) and triglycerides (48.8 ± 8.8) compared to the untreated group (68.7 ± 3.8 , 15.0 ± 3.0 and 76.2 ± 12.7 , respectively). In addition, treatment with EHPA/P (140 mg/kg) also reduced blood glucose levels (89.3 ± 4.5), AST (100.2 ± 13.6) and proinflammatory cytokines (IL- 6 (6.7 ± 0.4) and TNF-alpha (11 ± 0.2) in epididymal adipose tissue as compared to the untreated group. Finally we conclude that male *Wistar* rats fed the westernized diet showed signals / signs metabolic syndrome and

that treatment with EHPA/P improved the lipid profile, as well as other factors related to dyslipidemia frame displayed by these animals.

Keywords: Dyslipidemias. Obesity. Diet High-fat. Parkinsonia aculeata.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Classificação de peso pelo IMC, adaptada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), baseada em padrões internacionais desenvolvidos para pessoas adultas. **23**

TABELA 2 - Adipocinas e proteínas envolvidas no processo inflamatório do tecido adiposo na obesidade. **28**

TABELA 3 - Valores de referência para avaliação dos níveis de lipídios na circulação sanguínea, de acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia. **29**

TABELA 4 - Composição de macronutrientes segundo o Valor Energético Total (VET) da dieta normocalórica para roedores (Labina, Purina®) e da dieta ocidentalizada elevada em lipídeos, açúcar simples e sódio. **38**

TABELA 5 – Delineamento experimental para o tratamento durante 30 dias consecutivos com EHPa/P, genfibrozila ou veículo. **39**

TABELA 6 – Medidas mensais das dimensões corporais (cm) de ratos *Wistar* aos 60, 90 e 120 dias de consumo da dieta padrão (DC) ou dieta ocidentalizada (DO). **44**

TABELA 7 – Níveis séricos (mg/dl) de colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos de ratos *Wistar* aos 60, 90 e 120 dias de consumo da dieta padrão (DC) ou dieta ocidentalizada (DO). **45**

TABELA 8 – Efeito da dieta ocidentalizada sobre os parâmetros hematológicos de ratos *Wistar* com 120 dias de consumo da dieta. **45**

TABELA 9 – Parâmetros bioquímicos de ratos *Wistar* alimentados com dieta padrão (DC) ou ocidentalizada (DO) com 120 dias de consumo da dieta. **46**

TABELA 10 – Efeito do tratamento oral durante 30 dias consecutivos (do 120^o - 150^o dias de consumo das dietas) com EHPa/P nas doses de 35 mg/kg (DT35), 70 mg/kg (DT70) ou 140 mg/kg (DT140 mg/kg), genfibrozila (DG140 mg/kg) ou veículo (DC e DO - 1ml/kg) sobre as medidas das dimensões corporais (cm) de ratos *Wistar*. **48**

TABELA 11 - Efeito do tratamento oral com EHPa/P nas doses de 35 mg/kg (DT35), 70 mg/kg (DT70) ou 140 mg/kg (DT140 mg/kg), genfibrozila (DG140 mg/kg) ou veículo (DC e DO - 1ml/kg) durante 30 dias consecutivos (do 120^o - 150^o dias de consumo das dietas) em ratos *Wistar* com indícios de síndrome metabólica sobre as concentrações séricas (mg/dl) de colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos. **49**

TABELA 12 – Peso relativo (g/ 100 g de peso corporal) do coração, pâncreas, fígado, estômago, rins, testículos, tecido adiposo abdominal (TAA) e tecido adiposo epididimal (TAE) de ratos *Wistar* submetidos à dieta padrão (DC) ou ocidentalizada (DO) e tratados durante 30 dias consecutivos (do 120^o - 150^o dias de exposição à dieta), com EHPa/P nas doses de 35 mg/kg (DT35), 70 mg/kg (DT70) ou 140 mg/kg (DT140 mg/kg), genfibrozila (DG140 mg/kg) ou veículo (DC e DO - 1ml/kg). **50**

TABELA 13 - Perfil hematológico de ratos *Wistar* após o tratamento oral com EHPa/P nas doses de 35 mg/kg (DT35), 70 mg/kg (DT70) ou 140 mg/kg (DT140 mg/kg), genfibrozila (DG140 mg/kg) ou veículo (DC e DO - 1ml/kg) durante 30 dias consecutivos (do 120^o - 150^o dias de consumo das dietas). **50**

TABELA 14 - Efeito do tratamento oral com EHPa/P nas doses de 35 mg/kg (DT35), 70 mg/kg (DT70) ou 140 mg/kg (DT140 mg/kg), genfibrozila (DG140 mg/kg) ou veículo (DC e DO - 1ml/kg) durante 30 dias consecutivos (do 120^o - 150^o dias de consumo das dietas) em ratos *Wistar* com indícios de síndrome metabólica sobre os parâmetros bioquímicos. **51**

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1** – *Parkinsonia aculeata*: árvore (a) detalhes da flor (b). **31**
- FIGURA 2** – Estrutura básica dos flavonóides. **32**
- FIGURA 3** – Fluxograma do processo de obtenção da fração polar do extrato hidroalcoólico de *Parkinsonia aculeata* particionado em acetato/etanol. **36**
- FIGURA 4** – Formação dos grupos experimentais (n=49). **37**
- FIGURA 5** – Média do consumo alimentar diário (g) (A), ingestão energética (Kcal) (B) e peso corporal (g) (C) de ratos *Wistar* (n=6 animais/grupo) alimentados com dieta padrão (DC) ou dieta ocidentalizada (DO). Os valores estão representados por \pm E.P.M. Significância obtida a partir do teste one way ANOVA seguido do teste de Tukey (*p<0,05). **43**
- FIGURA 6** – Efeito do tratamento oral durante 30 dias consecutivos (do 120^o - 150^o dias de consumo das dietas) com EHPa/P nas doses de 35 mg/kg (DT35), 70 mg/kg (DT70) ou 140 mg/kg (DT140 mg/kg), genfibrozila (DG140 mg/kg) ou veículo (DC e DO – 1ml/kg) sobre o peso corporal (g) de ratos *Wistar* (n=6 animais/grupo). Os valores estão representados por \pm E.P.M. Significância obtida a partir do teste one way ANOVA seguido do teste de Tukey (p<0,05). * em relação ao DC; **47**
- FIGURA 7** – Níveis séricos de corticosterona de ratos *Wistar* (n=6 animais/grupo) alimentados com dieta padrão (DC) ou ocidentalizada (DO) tratados durante 30 dias consecutivos (do 120^o - 150^o dias de exposição à dieta), com EHPa/P nas doses de 35 mg/kg (DT35), 70 mg/kg (DT70) ou 140 mg/kg (DT140 mg/kg), genfibrozila (DG140 mg/kg) ou veículo (DC e DO – 1ml/kg) comparados ao grupo dieta ocidentalizada não tratado (DOI). Os valores estão representados por \pm E.P.M. Significância obtida a partir do teste one way ANOVA seguido do teste de Tukey. **52**

FIGURA 8 – Níveis de IL-6 no tecido adiposo epididimal de ratos *Wistar* (n=6 animais/grupo) alimentados com dieta padrão (DC) ou ocidentalizada (DO) tratados durante 30 dias consecutivos (do 120^o - 150^o dias de exposição à dieta), com EHPa/P nas doses de 35 mg/kg (DT35), 70 mg/kg (DT70) ou 140 mg/kg (DT140 mg/kg), genfibrozila (DG 140 mg/kg) ou veículo (DC e DO – 1ml/kg). Os valores estão representados por \pm E.P.M. Significância obtida a partir do teste *one way* ANOVA seguido do teste de Tukey ($p < 0,05$). * em relação ao DC; # em relação ao DO, DT35, DT70. **53**

FIGURA 9 – Níveis de TNF-alfa no tecido adiposo epididimal de ratos *Wistar* (n=6 animais/grupo) alimentados com dieta padrão (DC) ou ocidentalizada (DO) tratados durante 30 dias consecutivos (do 120^o - 150^o dias de exposição a dieta), com EHPa/P nas doses de 35 mg/kg (DT35), 70 mg/kg (DT70) ou 140 mg/kg (DT140 mg/kg), genfibrozila (DG140 mg/kg) ou veículo (DC e DO – 1ml/kg). Os valores estão representados por \pm E.P.M. Significância obtida a partir do teste *one way* ANOVA seguido do teste de Tukey ($p < 0,05$). * em relação ao DC; # em relação ao DO, DT35, DT70. **53**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AST	Aspartato Aminotransferase
ALT	Alanina Aminotransferase
ATP	Adenosina Trifosfato
DCNT	Doenças Crônicas Não-Transmissíveis
EHPa/P	Extrato Hidroalcoólico de <i>Parkinsonia aculeata</i> particionado
EROS	Espécies Reativas de Oxigênio
GGT	Gama Glutamiltransferase
HDL	<i>High Density Lipoproteins</i>
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	<i>Low Density Lipoproteins</i>
LPL	Lipoproteína Lipase
PBS	Tampão Fosfato Salino
PCR	Proteína C Reativa
SM	Síndrome Metabólica
TAB	Tecido Adiposo Branco
TAM	Tecido Adiposo Marrom
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral –alfa
VLDL	<i>Very Low Density Lipoproteins</i>

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO	19
2 INTRODUÇÃO	20
3 REFERENCIAL TEÓRICO	22
3.1 Transição nutricional e a obesidade	22
3.2 O tecido adiposo e suas funções biológicas	24
3.3 A inflamação do tecido adiposo na obesidade	25
3.4 Dislipidemias	27
3.5 Plantas medicinais com atividade anti- hiperlipemiante	29
3.5.1 <i>Parkinsonia aculeata</i>	31
4 OBJETIVOS	34
4.1 Objetivo geral	34
4.2 Objetivos específicos	34
5 MATERIAIS E MÉTODOS	35
5.1 Local do estudo	35
5.2 Métodos de coleta	35
5.2.1 Material botânico	35
5.2.2 Obtenção do extrato hidroalcoólico e de sua fração polar	35
5.3. Modelo experimental	37
5.3.1 Dieta e tratamento	38
5.3.2 Avaliações <i>in vivo</i>	39
5.3.3 Avaliações <i>post mortem</i>	41
5.4 Análise estatística	42
6 RESULTADOS	43
7 DISCUSSÃO	54
8 CONCLUSÃO	62
REFERÊNCIAS	63
ANEXOS	84

Anexo 1 – Carta do Comitê de Ética da UFPE

1. APRESENTAÇÃO

O advento da industrialização e urbanização desencadeou o processo de transição nutricional ocorrido a partir do século XX, direcionando os hábitos alimentares da população com o aumento da ingestão de dietas ocidentalizadas, caracterizada por alimentos ricos em gorduras, açúcares refinados e sódio, aliada à redução de atividade física. Esse panorama está diretamente relacionado à elevação do risco de desenvolvimento da obesidade e doenças associadas (dislipidemias, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão, hiperinsulinemia e doenças cardiovasculares).

As Diretrizes Brasileiras de Obesidade e Síndrome Metabólica classificam a etiologia da obesidade como complexa, multifatorial, e, resultante da interação de genes, ambiente, estilo de vida e fatores emocionais. A obesidade está associada a uma resposta inflamatória crônica subclínica, caracterizada pelo aumento na produção de adipocinas e ativação de vias de sinalização pró-inflamatórias, resultando na indução de marcadores biológicos de inflamação.

A Síndrome obesidade-dislipidemia é o exemplo mais comum de distúrbio associado às doenças cardiovasculares, apresentando um perfil lipídico clássico caracterizado por elevação do colesterol total, triglicerídeos, lipoproteína de baixa densidade (LDL), bem como redução da lipoproteína de alta densidade (HDL).

Muitas espécies vegetais têm sido usadas empiricamente para tratar sintomas de várias enfermidades, dentre elas as dislipidemias. A espécie *Parkinsonia aculeata* L. (Caesalpiniceae) teve sua ocorrência registrada na região do Xingó, Nordeste do Brasil na qual é utilizada pela população local no controle de dislipidemias e diabetes. Nesse sentido, este trabalho apresenta como proposta a avaliação da atividade da *P. aculeata*, sobre a gênese de distúrbios metabólicos em ratos Wistar submetidos à dieta “ocidentalizada”, através da determinação do perfil lipídico.

2. INTRODUÇÃO

O conceito de transição nutricional refere-se a mudanças seculares nos padrões de nutrição da população, dada às modificações da ingestão alimentar, como consequência de transformações econômicas, sociais, demográficas e sanitárias (ARAÚJO et al., 2009). Com a urbanização e a industrialização observou-se uma maior oferta de alimentos contendo elevado aporte calórico, havendo a substituição crescente da refeição familiar balanceada com grãos, frutas e hortaliças por alimentos da dieta “ocidentalizada” caracterizada pelo alto teor de ácidos graxos saturados, açúcares e sódio (KUMANYAKA, 2001; ABDULLAH et al., 2015). A diminuição da atividade física associada a maior ingestão calórica apresenta como consequência o acúmulo de gordura corporal, levando ao surgimento da obesidade (ARAÚJO et al., 2009).

A obesidade é uma doença crônica de proporção mundial e de etiologia multifatorial, ou seja, é resultado de uma complexa interação de fatores genéticos e externos, sejam eles de origem comportamental, alimentar ou ambiental (ECKEL; KRAUSS, 1998). Vinculado à obesidade estão as principais causas de várias doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) como: dislipidemias, doenças cardiovasculares, certos tipos de câncer, diabetes *mellitus* tipo 2, problemas respiratórios (KRETSCHMER et al., 2005). Grande parte dessas doenças estão relacionadas à ação do tecido adiposo como órgão endócrino, uma vez que os adipócitos sintetizam e secretam diversas substâncias como interleucinas (IL-6, IL-1 β) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que atuam no metabolismo e controle do processo inflamatório (AHIMA; FLIER, 2000).

Comumente, a obesidade é relacionada à dislipidemia, definida como um quadro clínico com concentrações anormais de lipídios e/ou lipoproteínas que são responsáveis pelo transporte de lipídeos e proteínas no plasma (XAVIER et al., 2013). Níveis elevados de colesterol total, lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos, assim como níveis reduzidos de lipoproteínas de alta densidade (HDL) levam à maior incidência de hipertensão e doenças cardiovasculares (ROCHE; GIBNEY, 1999; PATSCH et al., 2010).

A utilização de fármacos como estatinas e fibratos representa uma alternativa para a melhoria do perfil lipídico, contudo a efetividade do tratamento pode ser prejudicada pela falta de orientação sobre o uso do medicamento, os efeitos colaterais e o alto custo da terapia contínua (KRAUSE et al., 2008). Dessa forma, o uso de plantas medicinais popularmente difundidas por gerações se propagaram em todo o mundo como uma alternativa acessível para o tratamento de diversas enfermidades (AHMAD et al., 2015). Vários estudos têm comprovado as ações terapêuticas e biológicas desses vegetais, sendo um dado relevante no desenvolvimento futuro de novas alternativas farmacológicas (KLEIN et al., 2009).

As plantas medicinais possuem compostos bioativos cuja capacidade anti-hiperlipemiante vem sendo demonstrada na literatura: *Garcinia cambogia* (DOMENICO et al., 2009), *Eugenia jambolana* (SHARMA et al., 2008), *Myrcia multiflora* (FERREIRA, 2010), *Clerodendrum capitatum* (ADENEYE et al., 2008), *Cassia auriculata* (GUPTA et al., 2009), *Parkinsonia aculeata* (LEITE et al., 2007), são alguns exemplos de espécies relatadas. A espécie *Parkinsonia aculeata* (Cesalpineaceae) é uma árvore originária de zonas áridas, semiáridas e subúmidas compreendida entre o Sul dos Estados Unidos e Norte do Uruguai (PRADO; GIBBS, 1993; HAWKINS et al., 2007). No Brasil, é encontrada na região do Xingó (semi-árido Nordeste) e utilizada pela população local no controle da diabetes e dislipidemias (DE ALMEIDA et al., 2005; LEITE et al., 2007; LEITE et al., 2010).

Diante do exposto, o principal objetivo deste trabalho foi avaliar o impacto de uma dieta ocidentalizada sobre o perfil lipídico de ratos *Wistar*, bem como avaliar o efeito do tratamento com *P. aculeata* sobre o perfil lipídico desses animais.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. Transição nutricional e a obesidade

O Brasil mudou substancialmente nos últimos cinquenta anos, decorrente da influência de um mundo globalizado e de processos histórico-culturais próprios do país (BATISTA-FILHO; RISSIN, 2003). Como cenário concreto dessas mudanças, vivenciamos inversões na ocupação demográfica passando de uma população rural para a condição de um país urbano, com mais de 80% das pessoas atualmente instaladas nas capitais (IBGE, 2010). A baixa fecundidade, redução na mortalidade infantil e elevação da vida média também compõem a nova pirâmide populacional do Brasil, apresentando um perfil aproximado de países desenvolvidos (IBGE, 2002). De acordo com Monteiro et al., (2000) a acelerada transição demográfica ocorrida principalmente no período de 1960-1980 trouxe mudanças significativas no mercado de trabalho anteriormente baseado no setor primário (agropecuária e extrativismo) para uma demanda de mão-de-obra concentrada no setor terciário (atividades de comércio e prestação de serviços).

Tais mudanças foram decisivas na geração de renda, estilo de vida e, especificamente, na alteração nutricional das famílias brasileiras (YUNES, 2000). Segundo Uauy; Monteiro (2004), o conceito de transição nutricional é caracterizada pela presença de desnutrição, déficit de nutrientes e excesso de peso. Desde 1975, o Brasil dispõe de sindicâncias efetivas da situação nutricional do país e de suas diferentes regiões (IBGE, 1982), que demonstram a redução contínua e acelerada dos casos de desnutrição em crianças e adultos (BATISTA FILHO; RISSIN, 2003).

Concomitantemente, observamos a situação contraditória da crescente prevalência da obesidade que se consolida como um agravo nutricional, contribuindo com a alta incidência de outras doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) como as dislipidemias, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares e neoplasias (KAC; MELÉNDEZ, 2003; MALTA et al., 2006). A obesidade é o distúrbio metabólico mais antigo, sendo considerada em séculos passados sinônimo de fartura e saúde. Atualmente é a desordem nutricional mais importante presente mundialmente (FRANCISCHI et al., 2000; MACHADO et al., 2014). Caracterizada pelo excesso de gordura corporal decorrente da hiperplasia e/ou hipertrofia dos adipócitos

(REPETTO et al., 2003), a obesidade possui uma etiologia multifatorial, envolvendo fatores genéticos, ambientais e psicossociais (ABESO, 2009; WHO, 2011) que convergem para o único ponto: o desequilíbrio energético positivo, por aumento do consumo calórico, pela diminuição do gasto energético ou por ambos (TARDIDO; FALCAO, 2006; ABESO, 2009).

Inúmeros fatores ambientais, como alimentação, tabagismo, atividade física e estresse são capazes de inibir ou ativar genes envolvidos no processo de patogênese da obesidade (KAPUT et al., 2005). A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica a obesidade de acordo com as faixas de Índice de Massa Corporal (IMC ou Índice de Quetelet), calculado pela divisão do peso (em quilogramas) pela estatura ao quadrado (m^2), porém esse indicador não fornece a distribuição de gordura corporal (tabela 1).

Tabela 1: classificação de peso pelo IMC, adaptada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), baseada em padrões internacionais desenvolvidos para pessoas adultas.

Classificação	IMC (kg/m^2)	Risco de comorbidades
Baixo peso	< 18,5	Baixo
Peso normal	18,5-24,9	Médio
Sobrepeso	≥ 25	-
Pré-obeso	25-29,9	Aumentado
Obeso I	30-34,9	Moderado
Obeso II	35-39,9	Grave
Obeso III	≥ 40	Muito grave

Conforme estudos realizados por Marie e colaboradores (2014), existem atualmente 2,1 bilhões de pessoas obesas, representando quase 30% da população mundial. De 1980 a 2013, a obesidade aumentou 27,5% entre os adultos e 47,1% entre as crianças. No Brasil, de acordo com a última Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009, realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em parceria com o Ministério da Saúde, 50% dos homens e 48% das mulheres se encontram com excesso de peso, sendo que 12,5% dos homens e 16,9% das mulheres apresentam obesidade. Esses dados corroboram com a crescente magnitude da obesidade considerada um problema de saúde pública mundial.

O advento da industrialização e urbanização direcionaram populações de diferentes regiões do mundo a um estilo de vida no qual predominam atividades sedentárias e consumo de dieta ocidentalizada caracterizada por altos índices de carboidratos e gorduras saturadas encontrados em “*fast foods*” e diminuição da ingestão de cereais, frutas e verduras (IBGE 2004; PEREIRA et al., 2013). Na população infanto-juvenil, o desmame precoce e introdução de dietas calóricas desde o início da vida agravam o problema, além da redução de espaços gratuitos para prática de atividades físicas levando à formas de lazer estáticas, como computadores e televisão (TARDIDO; FALCAO, 2006).

A obesidade é frequentemente associada ao surgimento de outras DCNT como dislipidemias, diabetes *mellitus* tipo 2, doenças cardiovasculares, síndrome metabólica, alergias, neoplasias, dentre outras (COELHO et al., 2009). Das 38 milhões de mortes no mundo em 2012, 42% foram mortes prematuras (antes dos 70 anos) em razão das DCNT, com destaque para as doenças do aparelho circulatório, diabetes, câncer e doença respiratória crônica (WHO, 2014). No Brasil, semelhante a outros países, as DCNT também se constituem como o problema de saúde complexo, sendo responsáveis por 72% das causas de mortes e atingindo indivíduos de todas as camadas socioeconômicas e, de forma mais intensa, aqueles pertencentes a grupos vulneráveis, como os idosos e os de baixa escolaridade e renda (Ministério da Saúde, 2013).

Estima-se um ônus de aproximadamente R\$ 488 milhões por ano em gastos com atendimentos ambulatoriais e internações decorrentes das complicações dessas doenças (Ministério da Saúde, 2013). Nos últimos anos, o conhecimento da patogênese das co-morbidades presentes em pacientes obesos, tem perpassado pela resposta inflamatória do tecido adiposo, sendo atualmente considerado um importante órgão endócrino metabolicamente ativo, responsável pela regulação de várias funções biológicas (GUSTAFSON, 2010; KUO; HALPERN, 2011; BALSAN et al., 2014).

3.2. O tecido adiposo e suas funções biológicas

O tecido adiposo humano é subdividido em tecido adiposo branco (TAB) e marrom (TAM) (AHIMA; FLIER, 2000). O TAB localizado nas regiões subcutânea,

visceral e perivascular, é formado por adipócitos que são células especializadas no armazenamento de energia sob a forma de triacilglicerol, participando do balanço energético positivo (lipogênese) e negativo (lipólise) (FONSECA-ALANIZ et al., 2006; BRITTON; FOX, 2011). A regulação ocorre por meio de nutrientes e sinais aferentes dos sistemas neurais e hormonais, e varia de acordo com as necessidades energéticas do indivíduo (CANNON; NEDERGAARD, 2004; BRITTON; FOX, 2011). Além dos adipócitos, o tecido adiposo é composto por uma matriz de tecido conjuntivo, nervoso, células do estroma vascular, nódulos linfáticos, células do sistema inflamatório (leucócitos, macrófagos), fibroblastos e adipócitos indiferenciados (CANNON; NEDERGAARD, 2004; TRAYHURN, 2007; BALSAN et al., 2014).

O tecido adiposo marrom, localizado no sistema nervoso central, é especializado na regulação da temperatura corporal (termogênico) e seu depósito é praticamente inexistente nos adultos, mas são encontrados em fetos e recém-nascidos (BALSAN et al., 2014). Apresenta um grande número de mitocôndrias e não possuem o complexo enzimático necessário para a síntese de ATP, utilizando a energia liberada pela oxidação de metabólitos, principalmente ácidos graxos, para gerar calor (CANNON; NEDERGAARD, 2004; BRITTON; FOX, 2011; BALSAN et al., 2014). Porém, o tecido adiposo branco, ao contrário do TAM, apresenta funções mais amplas, que não influenciam apenas a função adipocitária (autócrina e parácrina), mas também desempenha um importante papel na função endócrina através da secreção de proteínas denominadas adipocinas (TRAYHURN; WOOD, 2004; FONSECA-ALANIZ et al., 2006; CORVERA; GEALEKMAN, 2014).

As adipocinas são proteínas solúveis sintetizadas por células imunes ou não, que mediam a comunicação intracelular por transmitirem informações às células-alvo, por meio de interações com receptores específicos (WEIR; STEWART, 2000). Tais proteínas já foram anteriormente conhecidas como citocinas e adipocitocinas, mas atualmente, conforme recomendado por Trayhurn; Wood (2004), adipocina é o termo universal adotado para descrever as proteínas secretadas e sintetizadas pelo tecido adiposo, sendo altamente diversificadas em termos de estrutura proteica e função fisiológica, incluindo citocinas clássicas, fatores de crescimento e proteínas sistêmicas complementares; incluem-se também proteínas envolvidas na regulação da homeostase vascular, metabolismo lipídico e glicídico.

3.3. A Inflamação do tecido adiposo na obesidade

A obesidade é uma doença caracterizada por apresentar um processo inflamatório crônico subclínico, detectada através dos níveis circulantes elevados de marcadores inflamatórios e presença de macrófagos infiltrados no tecido adiposo de indivíduos obesos (TRAYHURN, 2007; LEITE et al., 2009; GRIVENNIKOV; GRETEN, 2010). Ainda que nem todos os mecanismos envolvidos estejam elucidados, estudos evidenciam que o estado inflamatório estaria envolvido, seja como causa ou consequência, em desordens como hiperlipidemia, resistência insulínica, aterogênese e síndrome metabólica (HOTAMISLIGIL, 2006; LEITE et al. 2009; GRIVENNIKOV; GRETEN, 2010).

A literatura sugere várias explicações sobre a origem da inflamação na obesidade: produção e liberação de marcadores inflamatórios a partir do fígado e de células imunes (DAS, 2001); secreção pelos adipócitos de fatores estimulantes à produção de marcadores inflamatórios pelo fígado e outros órgãos (OUCHI; WALSH, 2007); atuação dos adipócitos como fonte imediata desses marcadores em reflexo ao aumento do tecido adiposo branco (THALER et al., 2012); o ganho de peso e a hipertrofia dos adipócitos levaria a compressão sanguínea do TAB, impedindo o suprimento de oxigênio adequado. Consequentemente, haveria hipóxia tecidual e morte celular desencadeando a resposta inflamatória, angiogênese e quimiotaxia de macrófagos, ou ainda, a probabilidade de ocorrer uma combinação de todas essas situações (THALER et al., 2012; SUNG et al., 2013).

Dentre todos os marcadores inflamatórios observados na obesidade, acredita-se que os iniciadores dessa resposta são as adipocinas pró-inflamatórias interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), além da regulação predominante que elas exercem no estímulo à produção de proteína C reativa (PCR), no fígado (DINARELLO; PORAT, 2005; MAYER et al., 2010). O TNF- α age no adipócito reprimindo a expressão de genes envolvidos na captação e estocagem de ácidos graxos livres, interferindo na lipogênese através da diminuição da expressão da lipoproteína lipase (LPL) e da acetil-CoA sintetase, bem como o aumento da lipólise (SETHI; HOTAMISLIGIL, 1999; RUAN; LODISH, 2011). Em obesos, existe uma correlação inversa entre o TNF- α e o metabolismo de glicose, devido à supressão da sinalização da insulina pelo TNF- α com redução da síntese e

da translocação do transportador de glicose (GLUT-4) para a membrana, diminuição na captação de glicose mediada pela insulina (ANTUNA-PUENTE et al., 2008).

A IL-6 está envolvida no desenvolvimento da hiperinsulinemia e síndrome metabólica (SM), desempenhando papel fundamental no metabolismo de carboidratos e lipídios (JOHNSON et al., 2012). Semelhante ao TNF- α , a IL-6 estimula o aumento da liberação de ácidos graxos livres e glicerol, reduzindo a expressão do substrato do receptor de insulina-1 (IRS-1) e GLUT-4 nos tecidos muscular e hepático (JOHNSON et al., 2012; MILNER; BECK, 2012). Essa adipocina apresenta uma gama de funções no sistema imune celular e humoral relacionados à inflamação, defesa do hospedeiro e injúria tecidual podendo contribuir para o desenvolvimento da lesão aterosclerótica (FRANCISCO et al., 2006); e ação pró-coagulante, capaz de determinar a produção e a elevação das concentrações plasmáticas de fibrinogênio, e em especial, a PCR (FRANCISCO et al., 2006; MILNER; BECK, 2012).

A PCR é uma proteína hepática de fase aguda que tem sua produção estimulada primariamente pela IL-6 e TNF- α e seu nível circulante é proporcional ao Índice de Massa Corporal (IMC) tendo sido associado à obesidade, dislipidemias e diabetes *mellitus* (MORENO-NAVARRETE et al., 2010). Por ser um marcador inflamatório de fácil dosagem, sensível e estável, a PCR serve como indicador de processo inflamatório sistêmico e é bastante utilizada clinicamente. Porém, seu uso apresenta um papel limitado, uma vez que ela está envolvida na gênese do processo inflamatório, independentemente da doença (MAYER et al., 2010).

De acordo com o estudo realizado por Duarte e colaboradores (2009), a PCR pode ser responsável pelo aumento da ligação da lipoproteína de baixa densidade oxidada (LDL-ox) a monócitos/macrófagos, reforçando a ideia do envolvimento da PCR no processo aterosclerótico. Esse mesmo trabalho correlacionou o aumento da LDL-ox, triglicerídeos e PCR em pacientes com hipercolesterolemia (DUARTE et al., 2009). Resumidamente, a tabela 2 apresenta as principais adipocinas e proteínas envolvidas no processo inflamatório do tecido adiposo na obesidade, bem como estão seus níveis e respectivos efeitos.

Tabela 2: Adipocinas e proteínas envolvidas no processo inflamatório do tecido adiposo na obesidade (Fonte: LEITE et al., 2009).

Adipocinas e Proteínas	Comportamento na Obesidade	Efeitos
TNF- α	Aumentado	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Produção de citocinas ↑ Lipólise (↓ LPL, ↓ lipogênese) Captação de glicose (↓ GLUT-4) ↑ Resistência Insulínica Propriedades aterogênicas
IL-6	Aumentado	<ul style="list-style-type: none"> Obesidade ↑ Lipólise ↑ Resistência Insulínica ↑ Proteínas Hepáticas de fase aguda (PCR)
PCR	Aumentado	<ul style="list-style-type: none"> Diretamente proporcional ao IMC Obesidade e risco de diabetes melitus tipo 2 Inversamente proporcional a adiponectina

3.4. Dislipidemias

O balanço de cada nutriente possui um rigoroso controle para ajustar o consumo com sua oxidação (e vice-versa) e manter um estado de equilíbrio (MATSUBARA et al., 2012). De acordo com Flatt (1987) o organismo possui a capacidade de balanço ajustar as taxas de oxidação de aminoácidos e de glicose em relação aos seus consumos alimentares. Porém, no caso das gorduras, esse ajuste é menos preciso e o aumento no seu consumo não estimula proporcionalmente a sua oxidação.

A eficiência com que o lipídio da dieta é estocado como gordura corporal é alta, em torno de 96% (FLATT, 1987). Dessa forma, o aumento na ingestão lipídica induz ao balanço lipídico positivo, levando ao acúmulo na massa adiposa corporal e alterações clínicas com níveis séricos elevados de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos, correlacionando a obesidade com a incidência de dislipidemias (ECKEL; KRAUSS, 1998; HILL et al., 2000). Dislipidemia é um quadro clínico caracterizado por concentrações anormais de lipídios ou lipoproteínas no sangue (DE FRANCA et al., 2004).

As lipoproteínas permitem a solubilização e transporte dos lipídios, que são substâncias hidrofóbicas, no meio aquoso plasmático (XAVIER et al., 2013). De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia, existem quatro grandes classes de lipoproteínas separadas em dois grupos: (1) as ricas em triglicerídeos, maiores e menos densas, representadas pelos quilomícrons e pelas lipoproteínas de densidade muito baixa ou “*very low density lipoprotein*” (VLDL) e (2) as ricas em colesterol de densidade baixa ou “*low density lipoprotein*” (LDL) e de densidade alta ou “*high density lipoprotein*” (HDL). Conforme o tipo de alteração dos níveis séricos de lipídios, a dislipidemia é classificada como: hipercolesterolemia isolada, hipertrigliceridemia isolada, hiperlipidemia mista e HDL-C baixo (XAVIER et al., 2013).

Ao longo de várias décadas, estudos epidemiológicos, metabólicos e clínicos, passaram a considerar a dislipidemia como um dos principais determinantes da ocorrência de doenças cardiovasculares (DCV), dentre elas a hipertensão arterial, aterosclerose e infarto agudo do miocárdio (FREEDMAN et al., 2000; XAVIER et al., 2013). Os valores de referência para avaliação dos níveis lipídicos na circulação sanguínea, de acordo com a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção, da Sociedade Brasileira de Cardiologia (XAVIER et al., 2013) estão apresentados na tabela 3.

Tabela 3: Valores de referência para avaliação dos níveis de lipídios na circulação sanguínea, de acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC, 2012).

Valores de referência do perfil lipídico (adultos maiores de 20 anos)		
Lipídios	Valores (mg/dl)	Categoria
Colesterol total	<200	Desejável
	200-239	Límitrofe
	≥240	Alto
LDL	<100	Ótimo
	100-129	Desejável
	130-159	Límitrofe
	160-189	Alto
	≥190	Muito Alto
HDL	<40	Baixo
	>60	Desejável
VLDL	<30	Desejável
	30-67	Límitrofe
	>67	Alto
	Triglicerídeos	<150
150-200		Límitrofe
200-499		Alto
≥500		Muito Alto

Os hipolipemiantes, medicamentos usados no tratamento de dislipidemias, devem ser empregados quando não houver efeito satisfatório do tratamento não medicamentoso ou na impossibilidade de aguardar seus efeitos. Dentre os medicamentos, destacam-se os seguintes grupos: Estatinas; Ezetimiba; Colestiramina (Resinas de troca); Fibratos; e Ácido nicotínico (ANVISA, 2013; XAVIER et al., 2013). Estudos a respeito da terapia com fármacos hipolipemiantes indicam alguns fatores que contribuem para a não adesão ao tratamento, tais como a falta de orientação sobre o uso do medicamento, efeitos colaterais indesejáveis, e, especialmente, o custo alto da terapia contínua com os medicamentos prescritos (LEI et al., 2007; KRAUSE et al., 2008). Dessa forma, grande parte dos pacientes recorre à chamada “medicina alternativa” que adota infusões ou extratos de plantas utilizados empiricamente no tratamento de inúmeras patologias (SOARES et al., 2005).

3.5. Plantas medicinais com atividade anti-hiperlipemiante

As plantas medicinais são espécies vegetais capazes de sintetizar substâncias ativas que possuem efeitos terapêuticos, causando alterações no funcionamento do sistema biológico, promovendo a restauração do equilíbrio homeostático nos casos de doenças (WHO, 2002). O uso dessas espécies vegetais vem aumentando consideravelmente nas últimas décadas, principalmente nos países em desenvolvimento, como Brasil (BRASIL, 2006). Estima-se que aproximadamente 23% dos medicamentos utilizados atualmente são de origem vegetal ou derivados de isolados de plantas (LOBLER et al., 2014). Nesse sentido, pesquisas são realizadas para esclarecer os mecanismos de ação e caracterização dos princípios bioativos visando o desenvolvimento de medidas preventivas e de tratamento, baseada em novas abordagens farmacológicas (YASKIN et al., 2009).

Dentro desse contexto, a utilização de espécies vegetais no tratamento de distúrbios do metabolismo dos lipídios poderia minimizar um dos principais fatores de risco envolvidos no desenvolvimento da obesidade, a hipertrigliceridemia (RAJANI; ASHOK, 2009). A literatura descreve algumas espécies eficazes no tratamento dessa enfermidade: *Garcinia cambogia* (DOMENICO et al., 2009),

Eugenia jambolana (SHARMA et al., 2008), *Myrcia multiflora* (FERREIRA, 2010), *Clerodendrum capitatum* (ADENEYE et al., 2008), *Cassia auriculata* (GUPTA et al., 2009), *Parkinsonia aculeata* (LEITE et al., 2007).

3.5.1 *Parkinsonia aculeata*

A espécie *Parkinsonia aculeata* L. (Cesalpiniaceae) é um arbusto ou árvore (6- 8 m) (figura 1) originária de zonas áridas, semiáridas e subúmidas compreendida entre o Sul dos Estados Unidos e o Norte do Uruguai (PRADO; GIBBS, 1993; HAWKINS et al., 2007) popularmente conhecida como Acacia, Acacia de los Masones, Espinho de Jerusalém, Horse Bean e Turco, de acordo com a região encontrada (HICKMAN, 1993; SENARATNA, 2001; FABRICANTE et al., 2009).

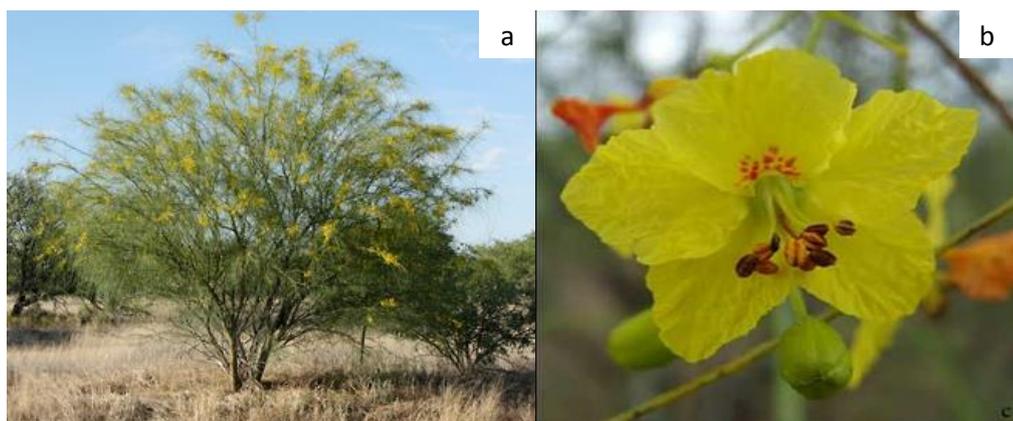


Figura 1: *Parkinsonia aculeata*: árvore (a) detalhes da flor (b) (Fonte: FABRICANTE et al., 2009).

Atualmente, devido ao transporte intencional ou acidental, a *P. aculeata* pode ser encontrada em várias partes do mundo. No Brasil, foi identificada no Rio Grande do Sul e no Nordeste (LORENZI, 1992). No Sul, a espécie ocorre em solos drenados em meio a uma formação vegetacional particular do Sudoeste do Estado (GALVANI; BAPTISTA, 2003), já no Nordeste, ocorre preferencialmente em pequenos mananciais sazonalmente inundados na caatinga (FABRICANTE et al., 2009).

Inúmeras potencialidades da *P. aculeata* são descritas, sendo esta, a razão a qual se credita a sua dispersão mundial. Neste contexto, destaca-se a sua utilização em ornamentação (COCHARD; JACKES, 2005), e na arborização urbana

(LORENZI; MATOS, 2002). No Kuwait, foi considerada promissora para a biorremediação de solos contaminados por petróleo (SULEIMAN; BHAT, 2003), e na Índia utilizada para a fixação de dunas no combate ao processo de desertificação (CHAUHAN, 2003). A *P. aculeata* também teve seu uso descrito na medicina popular (RAO et al., 1979; FERRAZ, 2005; DE ALMEIDA et al., 2005) e análises fitoquímicas revelaram a presença de vários terpenóides, esteroides, aminoácidos e principalmente, flavonóides (RAO et al., 1979) que apresentam diversas propriedades farmacológicas: antioxidante (MRUTHUNJAYA; HUKKERI, 2008), hepatoprotetora (HASSAN et al., 2008), anti-inflamatória (SCHMITZ, 2005) e hipoglicemiante (LEITE et al., 2007).

Os flavonóides representam uma importante classe de compostos fenólicos de origem natural que diferem entre si pela sua estrutura química e características particulares (NIJVELDT et al., 2001). O termo flavonóide é um nome coletivo dado aos pigmentos de plantas derivados da benzo- γ -pirona, formado por um esqueleto de difenil propano ($C_6C_3C_6$) com dois anéis benzênicos (A e B) ligados a um anel pirano © (figura 2) (HAVSTEEN, 2002). Podem ser subdivididos em 13 classes, com mais de 3000 compostos descritos até 2010 e as diferenças presentes no estado de oxidação do anel C caracterizam as principais classes de flavonoides, como: flavonas, flavanois (catequinas), flavanonas, antocianidinas e isoflavonoides (BRAVO, 1998; ZUANAZZI; MONTANHA, 2011).

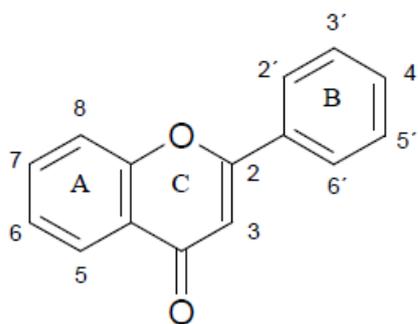


Figura 2: Estrutura básica dos flavonóides (Fonte: BEHLING et al., 2004).

A variabilidade estrutural entre estes compostos pode ocorrer na forma de aglicona ou sob a forma de glicosídeo. Por sua vez, os flavonóides apresentam-se frequentemente conjugados com moléculas de açúcares, especialmente aos C-glicosídeos (TALHI; SILVA, 2012). A efetividade farmacológica dos flavonóides, com ênfase no papel dos C-glicosídeos, são relatadas em diversos estudos: anticarcinogênica através da inibição da angiogênese e proliferação tumoral (BENAVENTE; CASTILLO, 2008), antimicrobiana (MICHAEL; GUERGUES; SANDAK, 1998), anti-inflamatória no sequestro de radicais livres e regulação da atividade de células inflamatórias (ZUCOLOTTO et al., 2009; GARCIA-LAFUENTE et al., 2011), anti-hiperglicêmica através da prevenção da peroxidação lipídica e vasodilatação coronariana (BENAVENTE; CASTILLO, 2008; CAZAROLLI et al., 2009) e antiulcerosa (MONTANHA et al., 2009).

Na região de Xingó (semiárido) no Nordeste brasileiro, a *P. aculeata* é conhecida como Turco e descrita como antidiabética e antilipemiante (DE ALMEIDA et al., 2005; LEITE et al., 2007; LEITE et al., 2010). De acordo com informações da comunidade local, é preparada uma infusão da parte aérea da planta (≈ 15 g) e consumido ao longo do dia para controle de complicações relacionadas ao diabetes e dislipidemias (LEITE et al., 2007).

Diante deste contexto, destaca-se a importância de pesquisas com espécies vegetais a fim de se apresentar novas alternativas terapêuticas eficazes e acessíveis às populações. Sendo as plantas medicinais extremamente úteis e cuja atividade anti-hiperlipemiante tem sido demonstrada em trabalhos científicos ao redor do mundo, nosso estudo possibilitará o respaldo científico para o uso racional da *P. aculeata*, bem como uma alternativa viável para o desenvolvimento de fitoterápicos/fitofármacos anti-hiperlipidêmicos.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito da *Parkinsonia aculeata* sobre o perfil lipídico e outros fatores relacionados às dislipidemias em ratos *Wistar* submetidos à dieta “ocidentalizada”.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Obter extrato hidroalcoólico de *Parkinsonia aculeata*;
- Obter a fração polar do extrato hidroalcoólico de *Parkinsonia aculeata*;
- Avaliar em ratos *Wistar* submetidos ou não à dieta ocidentalizada:
 - O consumo alimentar;
 - A evolução ponderal;
 - As dimensões corporais (circunferência torácica, circunferência abdominal, comprimento naso-anal e Índice de Massa Corporal – IMC);
 - O perfil lipídico (colesterol total, LDL, HDL, VLDL e triglicerídeos);
 - O peso de órgãos e tecidos (coração, estômago, rins, fígado, pâncreas, testículos, gordura abdominal e epididimal);
 - O perfil hematológico e bioquímico (glicose, uréia, creatinina, ácido úrico, transaminases, gama-glutamilttransferase, fosfatase alcalina, proteína C reativa);
 - Os níveis séricos de corticosterona;
 - As concentrações de IL-6 e TNF – alfa no tecido adiposo epididimal;

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 LOCAL DO ESTUDO

Esse trabalho foi realizado no Laboratório de Farmacologia de Produtos Bioativos (LFPB) do Departamento de Fisiologia e Farmacologia e no Laboratório de Nutrição Experimental e Dietética do Departamento de Nutrição, ambos localizados na Universidade Federal de Pernambuco – UFPE (campus Recife).

5.2 MÉTODOS DE COLETA

5.2.1 Material Botânico

O material botânico foi coletado na região de Xingó, localizado no semi-árido Nordeste entre os estados de Alagoas, Bahia, Pernambuco e Sergipe, correspondendo a uma área aproximada de 45.000 km² cortada pelo rio São Francisco. A planta foi identificada (H.P. Bautista (INCRA-BA)) e um espécimen *voucher* foi depositado (No. 500) no herbário do Xingó (Canindé de São Francisco, Sergipe, Brasil).

5.2.2 Obtenção do Extrato Hidroalcoólico e de sua fração polar

Partes aéreas da *Parkinsonia aculeata* foram secas em estufa com circulação forçada a 50°C e trituradas em moinho de facas até pulverização. O extrato hidroalcoólico foi obtido a partir da maceração do material vegetal (400 g) em etanol/água (1: 1, v / v) sob agitação mecânica (TECNAL, modelo TE-1400), durante 48 horas a 23°C e, posteriormente filtradas em papel de filtro qualitativo. Em seguida o extrato orgânico foi concentrado em evaporador rotativo (TECNAL, modelo TE-211) a 40°C e submetido à partição com acetato de etila (1:1) e colocada em funil de decantação para obtenção da fração polar. Posteriormente, a fração polar foi colocada em evaporador rotativo para remoção de solvente residual seguida de congelamento para ser submetida a processo de liofilização (LIOTOP, modelo L-

101). O material liofilizado foi reidratado com água destilada (5g/100 ml) e submetido à partição com etanol (1:2,5) e mantida em repouso sob refrigeração ($\pm 5^{\circ}\text{C}$). Na sequência, o sobrenadante do material foi submetido à evaporação em evaporador rotativo, congelado e liofilizado. O material obtido foi identificado como extrato hidroalcoólico de *P. aculeata* particionado em acetato/etanol (EHPa/P) (figura 3).

Para a realização dos ensaios farmacológicos, o EHPa/P foi solubilizado em água destilada (veículo) no dia do experimento, e administrado por gavagem nas doses de 35, 70 ou 140 mg/kg.

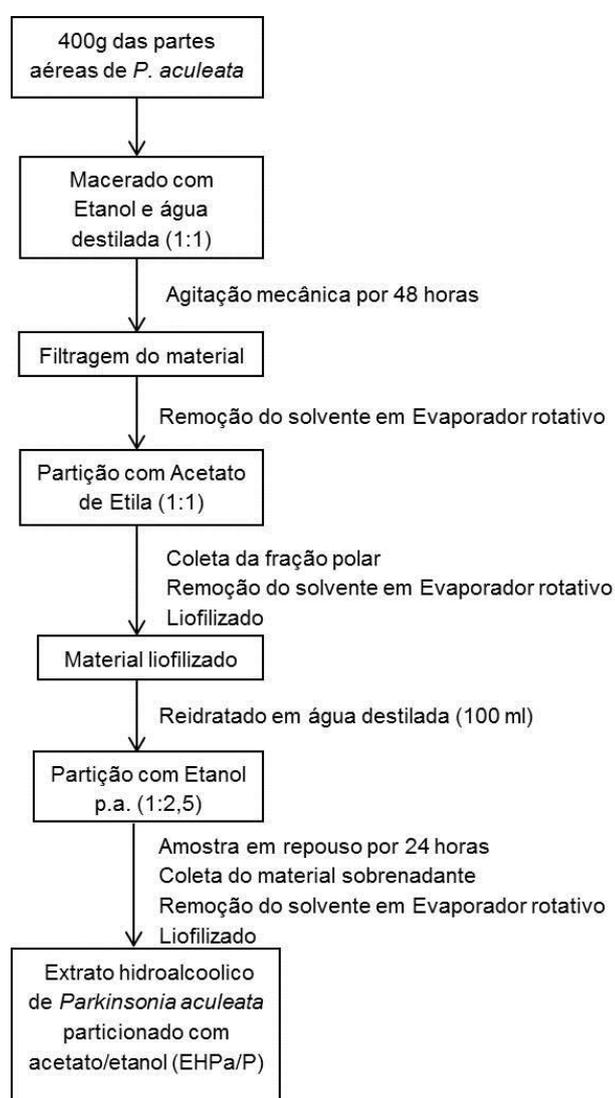


Figura 3: Fluxograma do processo de obtenção da fração polar do extrato hidroalcoólico de *Parkinsonia aculeata* particionado em acetato/etanol.

5.3 MODELO EXPERIMENTAL

Foram utilizados 49 ratos machos albinos da linhagem *Wistar* (45-55g), com 21 dias de vida, provenientes do biotério de criação do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco.

Os animais foram mantidos em gaiolas de polipropileno (n=2/caixa) sob condições constantes de temperatura ($22 \pm 2^\circ\text{C}$), umidade relativa de 55-60%, receberam água *ad libitum* e iluminação em ciclo invertido (20h00 – 08h00: claro; 08h00 – 20h00: escuro) visando mimetizar o ambiente natural dos roedores. Inicialmente, os animais foram divididos em dois grupos de acordo com a dieta fornecida: 1) grupo controle (DC) alimentado com dieta para roedores (Labina, Purina[®]) e 2) grupo experimental alimentado com dieta ocidentalizada (DO) (figura 4) durante 120 dias. Os detalhes da dieta estão descritos no item 5.3.1.

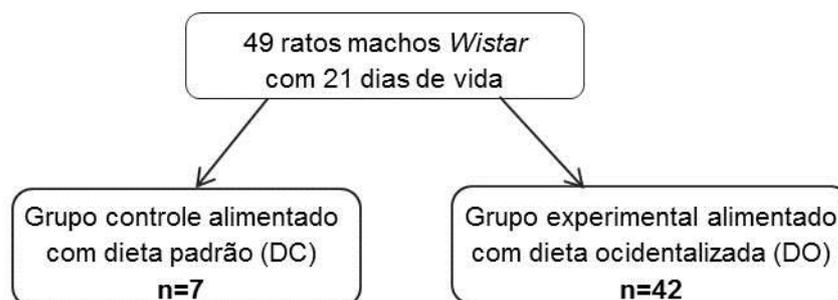


Figura 4: Formação dos grupos experimentais (n=49).

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco sob o respectivo nº de protocolo: 23076.027165/2010-21. Os procedimentos adotados nos experimentos seguiram as normas da Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório (SBCAL).

5.3.1 Dieta e Tratamento

A dieta ocidentalizada experimental é caracterizada por apresentar um maior teor de lipídios saturados, quando comparada a dieta padrão para animais de laboratório. A dieta foi constituída de alimentos hiperenergéticos, triturados e misturados, formando *pellets* e ofertados aos animais. Os dados sobre a composição da dieta já foram publicados em trabalhos anteriores do grupo (FERRO CAVALCANTE et al., 2013; FERRO CAVALCANTE et al., 2014).

Também foi utilizado o Mix de mineral AIN-93G-MX (Rhoster®) essencial para a etapa de crescimento do desmame até os 60 dias de vida, e em seguida alterado para o Mix de mineral AIN-93M – MX (Rhoster®) utilizado na manutenção dos animais adultos. A composição percentual centesimal dos macronutrientes das dietas em relação ao seu valor energético encontra-se apresentado na tabela 4.

Tabela 4: Composição de macronutrientes segundo o Valor Energético Total (VET) da dieta normocalórica para roedores (Labina, Purina®) e da dieta ocidentalizada elevada em lipídeos, açúcar simples e sódio.

Dieta	Proteína (% kcal VET)	Carboidrato (% kcal VET)	Lipídio (% kcal VET)	VET (kcal/g)
Ocidentalizada crescimento	19	46	35	4,04
Ocidentalizada manutenção	15	51	34	4,08
Presence **	26	63	11	3,6

*Os cálculos da composição centesimal de macronutrientes foram baseados nas informações nutricionais enviadas pela empresa fornecedora dos produtos e na Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO).

**Determinado pelo Instituto Adolfo Lutz, 1985.

Durante o período experimental foi registrado um índice de mortalidade de 15% (n=7 animais), sendo o estudo finalizado com a utilização de 42 animais. Após completarem 120 dias de consumo da dieta ocidentalizada, 30 animais (DO) foram redistribuídos em 5 subgrupos (n=6/grupo) e começaram a ser tratados com o extrato hidroalcolico de *P. aculeata* particionado em acetato/etanol EHPa/P diariamente durante 30 dias, conforme exposto na tabela 5.

Tabela 5. Delineamento experimental para o tratamento durante 30 dias consecutivos com EHPa/P, Genfibrozila ou veículo.

Grupos	Tipo de dieta		Dose	Via de administração	Nº animais
	Labina [®]	Ocidentalizada			
Controle (DC)	X	-	2ml/kg/dia (veículo)	Gavagem	n=6
Experimental (DO)	-	X	2ml/kg/dia (veículo)		n=6
DT35 – EHPa/P	-	X	35mg/kg/dia		n=6
DT70 – EHPa/P	-	X	70mg/kg/dia		n=6
DT140 – EHPa/P	-	X	140mg/kg/dia		n=6
Genfibrozila (DG)		X	140mg/kg/dia		n=6
					36 animais

DC – Dieta controle padrão; DO – Dieta ocidentalizada;
 DT – Dieta ocidentalizada tratado; DG – Dieta ocidentalizada tratado com genfibrozila; Veículo – água destilada.

Ademais, no mesmo período de redistribuição dos grupos citados anteriormente na tabela 5 (120 dias), um subgrupo com 6 animais alimentados com dieta ocidentalizada não foi submetido a nenhum tratamento (DOI – Dieta ocidentalizada não tratado). Esse grupo foi utilizado exclusivamente para fins comparativos na dosagem de corticosterona com os grupos tratados.

5.3.2 Avaliações *in vivo*

Determinação do consumo alimentar

O consumo alimentar dos animais foi avaliado a cada dois dias a partir do desmame até os 150 dias de fornecimento das dietas. O cálculo baseia-se na subtração do peso inicial da alimentação fornecida (\approx 30 gramas/animal/dia) pela sobra da gaiola no período de 48 horas.

Determinação da evolução ponderal

A aferição do peso corporal foi realizada semanalmente a partir do desmame até os 150 dias, sendo utilizada uma balança eletrônica digital (marca YIHUA, modelo SF-400).

Determinação das dimensões corporais

As medidas da circunferência torácica, circunferência abdominal e comprimento naso-anal foram realizadas aos 60, 90, 120 e 150 dias, correspondente ao período de consumo da dieta pós desmame. A partir destes parâmetros com o peso corporal, obtivemos o Índice de Massa Corporal (IMC) determinado pela relação entre o peso e o quadrado do comprimento naso-anal [peso (g)/(comprimento naso-anal)²] (NOVELLI, 2007).

Avaliação do perfil lipídico

Aos 60, 90, 120 e 150 dias de consumo da dieta, todos os animais foram colocados em jejum por 10 horas e anestesiados com quetamina (50mg/kg; i.p.) para serem coletadas amostras de sangue através do plexo infra-orbital com o auxílio de tubo capilar (microhematócrito) para avaliação do perfil lipídico. As amostras foram centrifugadas a 7500 r.p.m. por 15 minutos para obtenção do soro, utilizado para análise do colesterol total e frações através do método de diagnóstico por química seca da VITROS 250 Johnson & Johnson®.

Avaliação do perfil bioquímico e hematológico

Ao atingir 120° e 150° dia de consumo da dieta, todos os animais foram colocados em jejum por 10 horas e anestesiados com quetamina (50mg/kg; i.p.) para serem coletadas amostras de sangue através do plexo infra-orbital com o auxílio de tubo capilar (microhematócrito) para avaliação do perfil bioquímico e hematológico.

Os parâmetros hematológicos (eritrócitos, leucócitos, plaquetas, hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) e variação de tamanho das hemácias (RDW)) foram determinados imediatamente após a coleta, através do analisador automático de células hematológicas ABX Micros 60 HORIBA®.

Para a obtenção do soro utilizado nas dosagens de glicose, uréia, creatinina, ácido úrico, aminotransferases, gama-glutamilttransferase, fosfatase alcalina e proteína C reativa, as amostras foram centrifugadas a 7500 r.p.m. por 15 minutos e analisadas através do método de diagnóstico por química seca da VITROS 250 Johnson & Johnson®.

Dosagem de corticosterona

Aos 150° dia de consumo da dieta, todos os animais foram colocados em jejum por 10 horas e anestesiados com quetamina (50mg/kg; i.p.) para coleta de amostras de sangue através do plexo infra-orbital com o auxílio de tubo capilar (microhematócrito) para dosagem de corticosterona. Em seguida, as amostras foram centrifugadas a 7500 r.p.m. por 15 minutos para obtenção do soro e em seguida realizada a dosagem através do kit ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) Enzo Life Sciences®, de acordo com o protocolo recomendado pelo fabricante.

5.3.3 Avaliações *post mortem*

Peso de órgãos e tecidos

Os animais foram anestesiados com quetamina (50mg/kg; i.p.) e eutanasiados por decapitação. Em seguida, foi realizada a dissecação e retirada da gordura anatomicamente distribuída (abdominal e epididimal) sendo realizada a pesagem através da balança analítica. Também foi avaliado o peso úmido dos seguintes órgãos: coração, estômago, rins, fígado, pâncreas e testículos.

Dosagem de IL-6 e TNF- α em tecido adiposo epididimal

Após a retirada do tecido adiposo epididimal, as amostras foram acondicionadas em tubo criogênico de 5 ml e imediatamente armazenadas em freezer (-80 °C) até o momento da análise. Conforme descrito por DIAS (2014), foi realizado o processo de homogeneização do tecido, arrefecido em gelo e lavagem

do material com tampão PBS (*Phosphate Buffered Saline*) de 0,01 mol/L, Ph 7-7,2 para remover o excesso de sangue.

Em seguida, 1g do tecido foi fragmentado em pequenos pedaços, homogeneizado em 5 ml de PBS e conservado no gelo. A suspensão resultante foi sonicada em desmembrador ultrasônico. Finalizado esse procedimento, o homogenato foi centrifugado a 5000 r.p.m. durante 5 minutos e o sobrenadante utilizado para as dosagens de IL-6 e TNF- α , seguindo as especificações do fabricante dos kits ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) ALPCO® e BOSTER® Immunoleader, respectivamente.

5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram analisados com o auxílio do programa estatístico *GraphPad Software Prisma*® 5.0 sendo utilizado o teste de variância ANOVA *one way*, com valores expressos em erro padrão da média (\pm E.P.M) seguido do teste de comparações múltiplas TUKEY. O nível de significância foi mantido em 5% ($p < 0,05$).

6. RESULTADOS

Consumo alimentar e Evolução Ponderal

O consumo alimentar (gramas) e energético (Kcal) diário do grupo alimentado com dieta padrão (DC) ou dieta ocidentalizada (DO) encontram-se representados na figura 5. A análise estatística revelou que, os animais do grupo DO apresentaram significativa redução (30%) do consumo alimentar a partir da 2ª semana pós-desmame (figura 5A). Entretanto, é curioso observar na figura 5C, que apesar dos animais do grupo DO mostrarem redução do consumo de alimentos e do valor energético (20%) a partir da 5ª semana pós-desmame (Fig. 5B), os mesmos apresentam um ganho de peso corporal significativamente maior (12%), a partir da 10ª semana até os 120 dias de consumo da dieta, quando comparados aos animais que receberam a dieta padrão (DC).

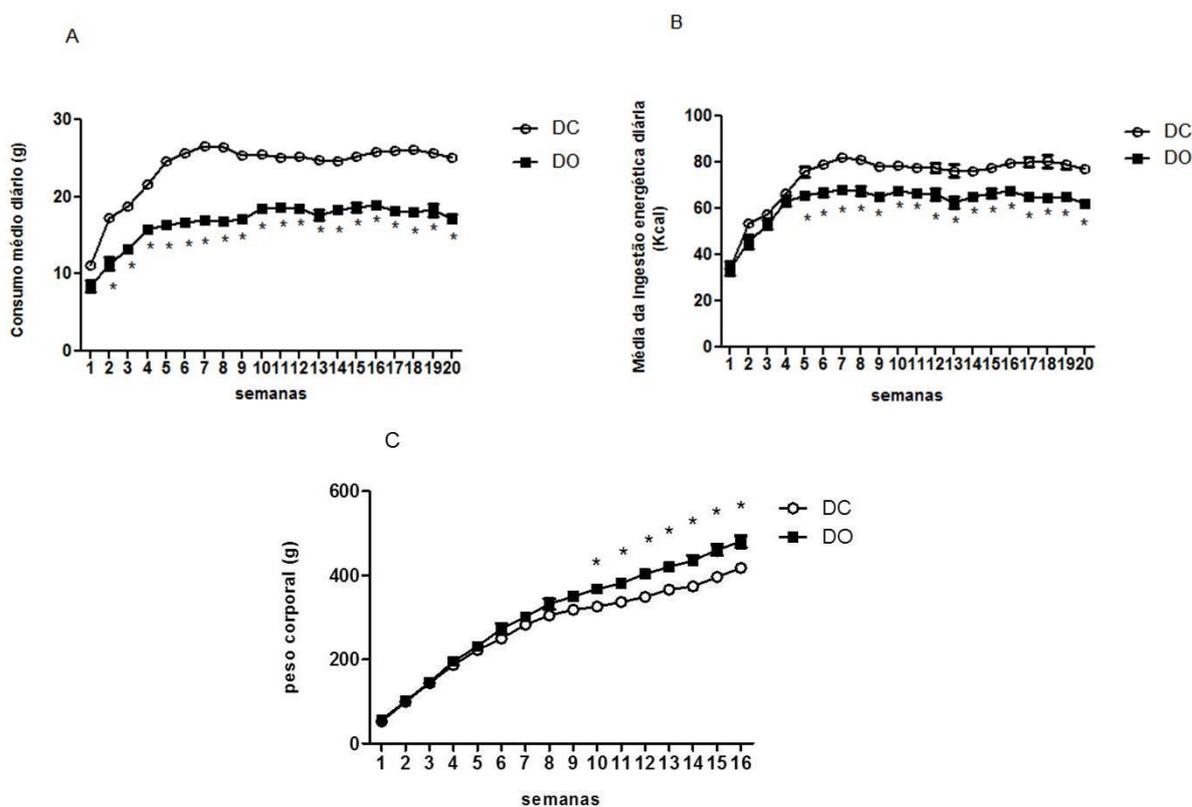


Figura 5: Média do consumo alimentar diário (g) (A), ingestão energética (Kcal) (B) e peso corporal (g) (C) de ratos *Wistar* (n=6 animais/grupo) alimentados com dieta padrão (DC) ou dieta ocidentalizada (DO). Os valores estão representados por \pm E.P.M. Significância obtida a partir do teste *one way* ANOVA seguido do teste de Tukey (* $p < 0,05$).

Medidas murinométricas

A tabela 6 apresenta os valores referentes ao comprimento corporal, circunferência torácica e abdominal, e o índice de massa corporal (IMC) dos animais alimentados com dieta padrão ou ocidentalizada. Conforme pode ser observado, o comprimento corporal e a circunferência torácica dos animais do grupo DO não diferiram daquelas observadas nos animais alimentados com dieta padrão (DC). Entretanto, um aumento significativo na medida da circunferência abdominal (10%) aos 60 dias e no IMC (11%) aos 90 e 120 dias foi registrado nos animais do grupo DO em relação àqueles do grupo DC (tabela 6).

Tabela 6: Medidas mensais das dimensões corporais (cm) de ratos *Wistar* aos 60, 90 e 120 dias de consumo da dieta padrão (DC) ou dieta ocidentalizada (DO).

Dimensões corporais	60 dias		90 dias		120 dias	
	DC	DO	DC	DO	DC	DO
Comprimento corporal	20,7 ± 0,9	21,3 ± 1,1	21,2 ± 0,8	21,8 ± 1,2	21,7 ± 0,6	23,0 ± 0,9
Circunferência torácica	14,7 ± 0,6	15,5 ± 0,8	16,3 ± 0,5	16,7 ± 0,8	17,0 ± 0,9	17,7 ± 1,4
Circunferência abdominal	17,5 ± 0,8	19,2 ± 0,8*	20,0 ± 0,6	20,0 ± 0,6	20,5 ± 1,0	20,7 ± 0,8
IMC	15,6 ± 1,5	17,2 ± 0,8	17,6 ± 0,9	19,6 ± 1,8*	20,0 ± 1,3	22,3 ± 0,8*

(n=6 animais/grupo). Os valores estão representados por ± E.P.M. Significância obtida a partir do teste *one way* ANOVA seguido do teste de Tukey ($p < 0,05$). * em relação ao DC;

Perfil Lipídico

Até o 90º dia de consumo da dieta ocidentalizada, os animais do grupo DO não apresentaram alterações significativas nos níveis séricos de colesterol total, HDL (lipoproteína de alta densidade), VLDL (lipoproteína de muito baixa densidade), LDL (lipoproteína de baixa densidade) e triglicerídeos (tabela 7).

No entanto, a partir do 120º dia de consumo da dieta, um quadro característico de dislipidemia foi apresentado nos animais do grupo DO, os quais apresentam um aumento significativo nos níveis de colesterol total, VLDL e triglicerídeos em relação ao grupo DC (tabela 7). Observa-se que os níveis de VLDL e triglicerídeos no grupo DO foram respectivamente, 47% e 46% maiores que o DC, e o colesterol 12% mais elevado.

Tabela 7: Níveis séricos (mg/dl) de colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos de ratos *Wistar* aos 60, 90 e 120 dias de consumo da dieta padrão (DC) ou dieta ocidentalizada (DO).

Perfil Lipídico	60 dias		90 dias		120 dias	
	DC	DO	DC	DO	DC	DO
Colesterol	65,0 ± 7,1	66,3 ± 9,3	62,7 ± 5,2	65,0 ± 11,2	64,5 ± 3,0	73,2 ± 8,0*
HDL	42,3 ± 3,4	43,0 ± 5,0	39,0 ± 4,3	41,2 ± 5,1	41,2 ± 2,6	39,3 ± 5,9
VLDL	4,7 ± 1,6	4,8 ± 0,9	5,0 ± 1,3	5,8 ± 1,5	7,50 ± 1,6	16,0 ± 1,4*
LDL	17,7 ± 5,2	18,7 ± 5,3	18,7 ± 5,2	18,5 ± 1,5	16,0 ± 2,1	12,8 ± 6,8
Triglicerídeos	24,5 ± 7,8	24,0 ± 4,5	24,7 ± 6,6	26,2 ± 7,8	36,3 ± 8,2	79,5 ± 6,0*

(n=6 animais/grupo). Os valores estão representados por ± E.P.M. Significância obtida a partir do teste *one way* ANOVA seguido do teste de Tukey ($p < 0,05$). * em relação ao DC;

Perfil hematológico

A ingestão da dieta ocidentalizada não alterou significativamente os parâmetros hematológicos dos animais (tabela 8).

Tabela 8: Efeito da dieta ocidentalizada sobre os parâmetros hematológicos de ratos *Wistar* com 120 dias de consumo da dieta.

Parâmetros (Unid)	120 dias	
	DC	DO
Eritrócitos ($10^3/\text{mm}^3$)	6,7±0,3	7,3±0,4
HB (g/dl)	14,1±0,8	12,9±0,5
HT (%)	38,3±5,6	38,8±1,1
VCM (fI)	54,7±4,2	53,8±2,6
HCM (pg)	17,5±1,6	16,6±0,8
CHCM (g/dl)	33,9±4,2	32,9±2,3
RDW (%)	12,0±2,2	13,2±1,0
Leucócitos (mm^3)	7,1±1,3	6,9±1,0
Plaquetas (mm^3)	595,2±12,3	582,7±18,2

(n=6 animais/grupo). Os valores estão representados por ± E.P.M. Significância obtida a partir do teste *one way* ANOVA seguido do teste de Tukey ($p < 0,05$). HB: hemoglobina HT: hematócrito VCM: volume corpuscular médio HCM: hemoglobina corpuscular médio CHCM: concentração de hemoglobina corpuscular média RDW: variação de tamanho das hemácias.

Perfil bioquímico

A tabela 9 apresenta o perfil bioquímico do grupo alimentado com a dieta padrão (DC) ou dieta ocidentalizada (DO) aos 120 dias de consumo das dietas.

Os animais DO apresentaram aumento significativo nos níveis séricos de glicose, alanina aminotransferase (AST) e fosfatase alcalina, quando comparados ao DC (tabela 9). Outros parâmetros bioquímicos como a uréia, creatinina, ácido úrico, ALT, gama glutamiltransferase- GGT e a proteína C reativa-PCR não apresentaram diferenças estatísticas significativas em relação ao DC (tabela 9).

Tabela 9: Parâmetros bioquímicos de ratos *Wistar* alimentados com dieta padrão (DC) ou ocidentalizada (DO) com 120 dias de consumo da dieta.

Parâmetros (Unid.)	120 dias	
	DC	DO
Glicose (mg/dl)	95,7±5,8	119,2±11,3*
Ureia (mg/dl)	37,8±4,8	28,3±6,1
Creatinina (mg/dl)	0,5±0,1	0,4±0,1
Ácido úrico (mg/dl)	0,8±0,1	0,8±0,1
AST (U/L)	81,2±6,7	119,7±19,7*
ALT (U/L)	41,8±8,0	52,3±11,9
GGT (U/L)	8,2±0,7	7,2±1,0
FA (U/L)	122,0±25,6	166,3±28,5*
PCR (mg/dl)	7,7±0,5	6,7±0,5

(n=6 animais/grupo). Os valores estão representados por \pm E.P.M. Significância obtida a partir do teste *one way* ANOVA seguido do teste de Tukey ($p < 0,05$). * em relação ao DC; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanino aminotransferase; GGT: gama glutamiltransferase; FA: fosfatase alcalina; PCR: proteína C reativa.

Efeito da fração polar do EHPa/P em ratos *Wistar* com indícios de Síndrome Metabólica, sobre:

Consumo alimentar e Evolução ponderal

Os animais alimentados com DO e concomitantemente tratados com EHPa/P (35, 70 ou 140 mg/kg) ou genfibrozila não apresentaram redução no peso corporal.

Como podemos observar na figura 6, esses animais continuaram a apresentar ganho de peso semelhante ao observado no grupo DO não tratado e significativamente maior que o observado no grupo DC.

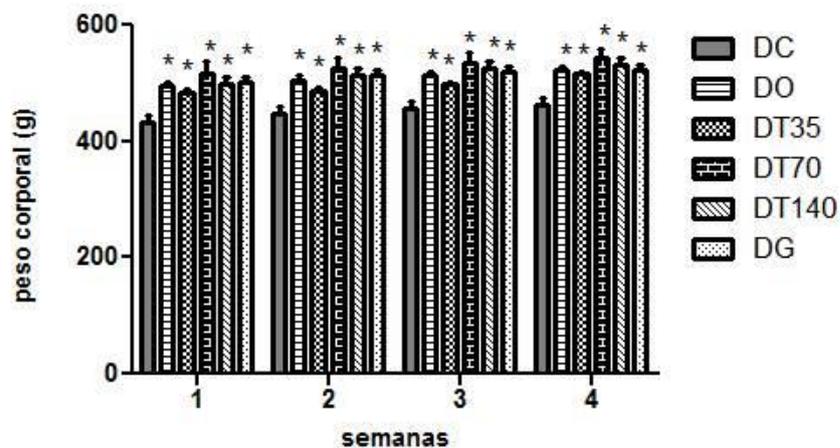


Figura 6: Efeito do tratamento oral durante 30 dias consecutivos (do 120^o - 150^o dias de consumo das dietas) com EHPa/P nas doses de 35 mg/kg (DT35), 70 mg/kg (DT70) ou 140 mg/kg (DT140 mg/kg), genfibrozila (DG140 mg/kg) ou veículo (DC e DO – 1ml/kg) sobre o peso corporal (g) de ratos *Wistar* (n=6 animais/grupo). Os valores estão representados por \pm E.P.M. Significância obtida a partir do teste *one way* ANOVA seguido do teste de Tukey ($p < 0,05$). * em relação ao DC;

Medidas murinométricas

Após os 30 dias de tratamento, os animais alimentados com a dieta ocidentalizada apresentaram as medidas do comprimento corporal e a circunferência torácica inalteradas significativamente, conforme pode ser observado na tabela 10.

Entretanto, um aumento significativo na medida da circunferência abdominal (10%) no IMC (14%) foi registrado nos animais em todos os grupos alimentados com a dieta ocidentalizada em relação àqueles do grupo DC (tabela 10).

Tabela 10: Efeito do tratamento oral durante 30 dias consecutivos (do 120^o - 150^o dias de consumo das dietas) com EHPa/P nas doses de 35 mg/kg (DT35), 70 mg/kg (DT70) ou 140 mg/kg (DT140 mg/kg), genfibrozila (DG140 mg/kg) ou veículo (DC e DO - 1ml/kg) sobre as medidas das dimensões corporais (cm) de ratos *Wistar*.

Dimensões corporais	DC	DO	DT35	DT70	DT140	DG
Comprimento corporal	23,0±0,9	23,3±0,5	22,3±0,5	22,7±0,5	22,7±1,0	23,0±0,4
Circunferência torácica	17,8±0,4	18,0±0,6	17,5±1,2	18,1±0,5	18,0±0,2	17,8±0,3
Circunferência abdominal	20,7±0,8	22,3±0,8*	22,8±0,7*	23,1±1,2*	23,8±0,7*	22,5±1,0*
IMC	20,7±1,7	23,1±1,4*	23,5±0,8*	24,6±1,7*	24,5±0,4*	23,7±1,3*

(n=6 animais/grupo). Os valores estão representados por \pm E.P.M. Significância obtida a partir do teste *one way* ANOVA seguido do teste de Tukey ($p < 0,05$). * em relação ao DC;

Perfil Lipídico

O perfil lipídico dos animais alimentados com DO submetidos ou não ao tratamento repetido com EHPa/P (35, 70 ou 140 mg/kg) ou genfibrozila está registrado na tabela 11. Como podemos verificar, de forma semelhante ao grupo tratado com genfibrozila (140 mg/kg), o grupo tratado com EHPa/P na dose de 140 mg/kg apresentou redução significativa nos níveis séricos de colesterol total, LDL e triglicerídeos quando comparado ao grupo alimentado com dieta ocidentalizada não tratado (DO). Adicionalmente, os níveis de colesterol total, LDL e triglicerídeos nos animais tratados foram comparáveis aos verificados no grupo DC. Os níveis séricos de HDL e VLDL não foram influenciados pelos diferentes tratamentos.

Tabela 11: Efeito do tratamento oral com EHPa/P nas doses de 35 mg/kg (DT35), 70 mg/kg (DT70) ou 140 mg/kg (DT140 mg/kg), genfibrozila (DG140 mg/kg) ou veículo (DC e DO - 1ml/kg) durante 30 dias consecutivos (do 120^o - 150^o dias de consumo das dietas) em ratos *Wistar* com indícios de síndrome metabólica sobre as concentrações séricas (mg/dl) de colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicérides.

Perfil Lipídico	DC	DO	DT35	DT70	DT140	DG
Colesterol	58,5±3,4	68,7±3,8*	69,5±4,0*	64,3±8,0*	51,7±2,7 [#]	56,3±4,4 [#]
HDL	32,5±4,5	38,7±6,9	36,0±3,7	39,3±1,4	40,0±1,5	39,0±4,9
VLDL	6,0±1,3	15,7±3,2*	15,3±2,4*	15,7±1,9*	14,7±1,5*	12,7±2,7*
LDL	12,2±2,3	15,0±3,0	14,2±1,7	14,3±2,2	9,8±1,8 [#]	9,3±1,7 [#]
Triglicérides	30,7±6,6	76,2±12,7*	75,8±13,8*	78,3±8,8*	48,8±8,8 [#]	43,2±3,8 [#]

(n=6 animais/grupo). Os valores estão representados por \pm E.P.M. Significância obtida a partir do teste *one way* ANOVA seguido do teste de Tukey ($p < 0,05$). * em relação ao DC; [#] em relação ao DO, DT35, DT70.

Peso dos órgãos e tecidos

O peso relativo de órgãos e tecidos do grupo alimentado com dieta padrão (DC) ou dieta ocidentalizada não tratados (DO) ou tratados com EHPa/P (35, 70 ou 140 mg/kg) ou genfibrozila estão apresentados na tabela 12. Como podemos verificar, os animais alimentados com DO não apresentam nenhuma alteração no peso relativo do coração, pâncreas, rins e testículos, em relação ao DC (tabela 12). Entretanto, foi observado um aumento no peso relativo do fígado, da gordura abdominal e epididimal, bem como uma redução no peso relativo do estômago, estatisticamente significante em relação ao grupo DC. Mais uma vez, conforme registrado na tabela 12, como observado no grupo tratado com genfibrozila, o EHPa/P (140 mg/kg), promoveu uma redução significativa do peso relativo do fígado em relação ao grupo DO, trazendo-o para valor semelhante ao apresentado pelo grupo DC. Os demais órgão/tecidos não foram afetados pelo tratamento com EHPa/P ou genfibrozila.

Tabela 12: Peso relativo (g/ 100 g de peso corporal) do coração, pâncreas, fígado, estômago, rins, testículos, tecido adiposo abdominal (TAA) e tecido adiposo epididimal (TAE) de ratos *Wistar* submetidos à dieta padrão (DC) ou ocidentalizada (DO) e tratados durante 30 dias consecutivos (do 120^o - 150^o dias de exposição à dieta), com EHPa/P nas doses de 35 mg/kg (DT35), 70 mg/kg (DT70) ou 140 mg/kg (DT140 mg/kg), genfibrozila (DG140 mg/kg) ou veículo (DC e DO - 1ml/kg).

Orgãos e tecidos	DC	DO	DT35	DT70	DT140	DG
Coração	0.30 ± 0.03	0.32 ± 0.04	0.31 ± 0.01	0.29 ± 0.03	0.28 ± 0.03	0.31 ± 0.03
Pâncreas	0.21 ± 0.06	0.21 ± 0.04	0.23 ± 0.02	0.23 ± 0.04	0.25 ± 0.05	0.24 ± 0.03
Fígado	2.23 ± 0.22	2.63 ± 0.14*	2.66 ± 0.12*	2.62 ± 0.13*	2.33 ± 0.10 [#]	2.36 ± 0.10 [#]
Estômago	0.48 ± 0.06	0.37 ± 0.03*	0.38 ± 0.04*	0.39 ± 0.03*	0.38 ± 0.02*	0.34 ± 0.06*
Rins	0.59 ± 0.07	0.57 ± 0.05	0.54 ± 0.07	0.52 ± 0.02	0.53 ± 0.03	0.52 ± 0.04
Testículos	0.73 ± 0.05	0.68 ± 0.08	0.65 ± 0.05	0.68 ± 0.04	0.67 ± 0.03	0.67 ± 0.03
TAA	1.59 ± 0.37	3.54 ± 0.43*	3.84 ± 1.08*	2.87 ± 0.29*	3.12 ± 1.16*	3.35 ± 0.68*
TAE	1.30 ± 0.23	2.30 ± 0.29*	2.26 ± 0.53*	2.09 ± 0.32*	2.51 ± 0.46*	2.15 ± 0.35*

(n=6 animais/grupo). Os valores estão representados por ± E.P.M. Significância obtida a partir do teste *one way* ANOVA seguido do teste de Tukey (p<0,05). * em relação ao DC; [#] em relação ao DO.

Perfil hematológico

O tratamento com EHPa/P (35, 70 ou 140 mg/kg) ou genfibrozila (140 mg/kg) não provocou nenhuma alteração sobre os parâmetros hematológicos dos animais (tabela 13).

Tabela 13: Perfil hematológico de ratos *Wistar* após o tratamento oral com EHPa/P nas doses de 35 mg/kg (DT35), 70 mg/kg (DT70) ou 140 mg/kg (DT140 mg/kg), genfibrozila (DG140 mg/kg) ou veículo (DC e DO - 1ml/kg) durante 30 dias consecutivos (do 120^o - 150^o dias de consumo das dietas).

Parâmetros(Unid)	DC	DO	DT35	DT70	DT140	DG
Eritrócitos(10 ³ /mm ³)	6,8±0,4	6,8±0,3	6,9±1,0	6,9±0,4	6,8±0,4	6,8±0,6
HB (g/dl)	14,2±1,0	13,0±1,2	13,5±0,7	12,7±0,7	13,5±0,7	12,7±0,4
HT (%)	39,3±1,8	36,9±2,0	40,3±2,0	37,7±1,5	40,1±2,3	37,7±2,5
VCM (fL)	51,7±2,0	52,3±3,7	50,8±4,1	52,8±2,6	52,7±1,4	53,0±1,8
HCM (pg)	17,4±2,2	18,1±2,0	17,6±0,9	18,3±0,8	17,5±0,3	18,1±0,6
CHCM (g/dl)	36,1±2,6	35,0±3,1	34,6±1,0	32,7±1,5	33,3±1,5	35,4±2,0
RDW (%)	13,3±1,1	14,7±1,5	13,2±0,8	13,2±1,3	13,9±1,5	13,0±1,1
Leucócitos (mm ³)	7,3±1,0	7,0±1,0	7,4±1,3	7,0±0,9	7,3±0,5	7,2±0,9
Plaquetas (mm ³)	681,0±46,9	692,7±86,7	644,7±40,8	636,1±31,4	667,8±30,6	666,0±35,4

(n=6 animais/grupo). Os valores estão representados por ± E.P.M. Significância obtida a partir do teste *one way* ANOVA seguido do teste de Tukey (p<0,05). HB: hemoglobina HT: hematócrito VCM: volume corpuscular médio HCM: hemoglobina corpuscular médio CHCM: concentração de hemoglobina corpuscular média RDW: variação de tamanho das hemácias.

Perfil bioquímico

Os valores referentes às variáveis bioquímicas dos ratos alimentados com DO submetidos ou não ao tratamento repetido com EHPa/P (35, 70 ou 140 mg/kg) ou genfibrozila estão registrados na tabela 14. De acordo com os valores apresentados, podemos verificar que o tratamento com EHPa/P (140 mg/kg) ou genfibrozila promove uma significativa redução dos níveis séricos de glicose e AST em relação ao grupo DO e, esses valores são semelhantes àqueles exibidos pelo grupo DC. As demais variáveis bioquímicas não foram alteradas pelos tratamentos.

Tabela 14: Efeito do tratamento oral com EHPa/P nas doses de 35 mg/kg (DT35), 70 mg/kg (DT70) ou 140 mg/kg (DT140 mg/kg), genfibrozila (DG140 mg/kg) ou veículo (DC e DO - 1ml/kg) durante 30 dias consecutivos (do 120^o - 150^o dias de consumo das dietas) em ratos *Wistar* com indícios de síndrome metabólica sobre os parâmetros bioquímicos.

Parâmetros (Unid.)	DC	DO	DT35	DT70	DT140	DG
Glicose (mg/dl)	98,0±5,1	119,0±10,5*	120,2±7,5*	112,2±10,2*	89,3±4,5 [#]	100,8±2,8 [#]
Ureia (mg/dl)	38,5±2,7	36,7±5,7	32,0±5,6	37,2±4,3	35,2±2,5	38,3±3,6
Creatinina (mg/dl)	0,5±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1	0,5±0,1
Ácido úrico (mg/dl)	0,8±0,1	0,8±0,1	0,8±0,1	0,8±0,1	0,8±0,1	0,8±0,1
AST (U/L)	79,3±7,1	119,2±22,2*	122,7±21,2*	126,0±20,5*	100,2±13,6 [#]	101,2±9,3 [#]
ALT (U/L)	43,3±12,3	47,2±9,5	49,3±12,8	53,7±12,0	47,5±3,2	58,2±14,7
GGT (U/L)	8,0±0,3	8,0±0,6	7,8±0,7	7,5±1,0	7,8±1,2	7,8±0,7
FA (U/L)	109,7±25,1	185,8±22,0*	194,3±40,6*	181,5±20,2*	183,7±28,0*	184,5±14,6*
PCR (mg/dl)	7,2±0,4	7,8±0,7	7,3±0,8	7,3±1,2	7,2±0,7	7,3±0,5

(n=6 animais/grupo). Os valores estão representados por \pm E.P.M. Significância obtida a partir do teste *one way* ANOVA seguido do teste de Tukey ($p < 0,05$). * em relação ao DC; [#] em relação ao DO, DT35, DT70. AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanino aminotransferase; GGT: gama glutamiltransferase; FA: fosfatase alcalina; PCR: proteína C reativa.

Níveis séricos de corticosterona

Os níveis séricos de corticosterona dos animais alimentados com dieta padrão, dieta ocidentalizada não tratados ou tratados com EHPa/P (35, 70 ou 140 mg/kg), genfibrozila, não apresentaram nenhuma diferença estatisticamente significativa em comparação ao grupo alimentado com dieta ocidentalizada não submetido a nenhum tratamento (DOI) (figura 7).

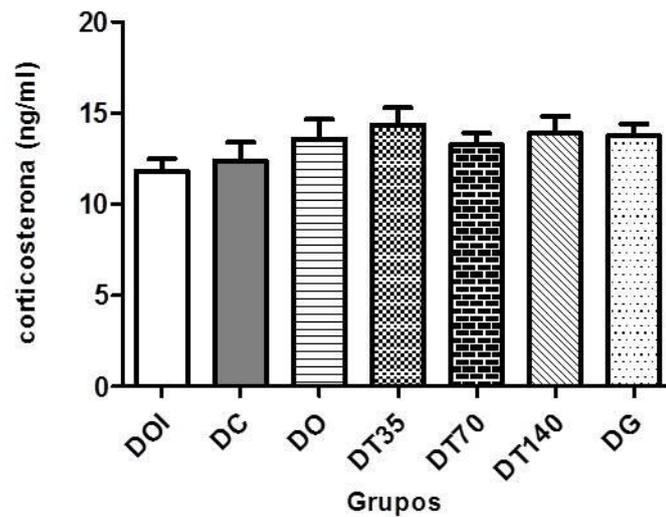


Figura 7: Níveis séricos de corticosterona de ratos *Wistar* (n=6 animais/grupo) alimentados com dieta padrão (DC) ou ocidentalizada (DO) tratados durante 30 dias consecutivos (do 120^o - 150^o dias de exposição à dieta), com EHPa/P nas doses de 35 mg/kg (DT35), 70 mg/kg (DT70) ou 140 mg/kg (DT140 mg/kg), genfibrozila (DG140 mg/kg) ou veículo (DC e DO - 1ml/kg) comparados ao grupo dieta ocidentalizada não tratado (DOI). Os valores estão representados por \pm E.P.M. Significância obtida a partir do teste *one way* ANOVA seguido do teste de Tukey (p<0,05).

Concentrações de IL-6 e TNF- α

As figuras 8 e 9 apresentam os valores das concentrações das citocinas IL-6 e TNF-alfa, respectivamente, no tecido adiposo epididimal. Analisando esses valores, podemos observar um aumento significativo dessas citocinas nesse tecido nos animais alimentados com a dieta ocidentalizada e, que o tratamento com EHPa/P (140 mg/kg) traz esses níveis para valores próximos àqueles registrados no grupo DC. Efeito semelhante foi observado no grupo tratado com genfibrozila (140 mg/kg).

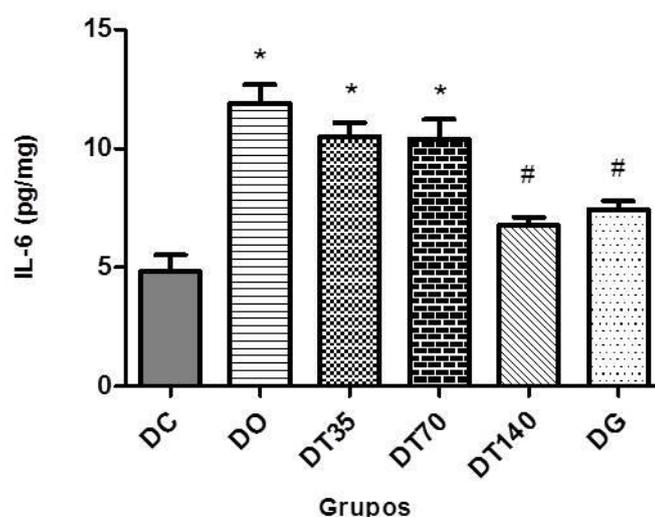


Figura 8: Níveis de IL-6 no tecido adiposo epididimal de ratos *Wistar* (n=6 animais/grupo) alimentados com dieta padrão (DC) ou ocidentalizada (DO) tratados durante 30 dias consecutivos (do 120° - 150° dias de exposição à dieta), com EHPa/P nas doses de 35 mg/kg (DT35), 70 mg/kg (DT70) ou 140 mg/kg (DT140 mg/kg), genfibrozila (DG 140 mg/kg) ou veículo (DC e DO - 1ml/kg). Os valores estão representados por \pm E.P.M. Significância obtida a partir do teste *one way* ANOVA seguido do teste de Tukey ($p < 0,05$). * em relação ao DC; # em relação ao DO, DT35, DT70.

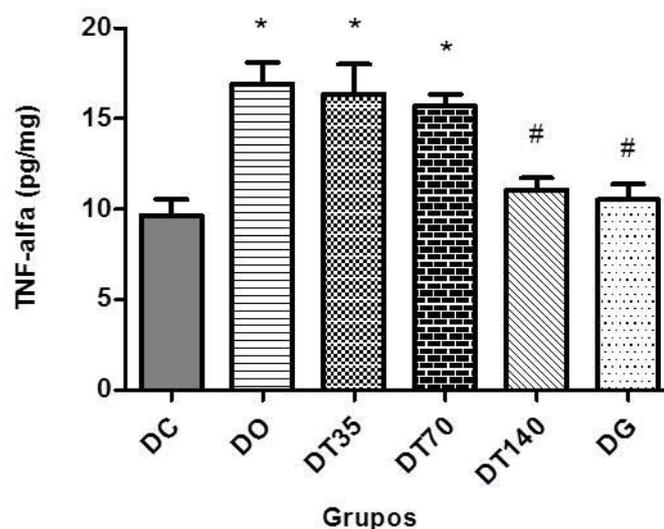


Figura 9: Níveis de TNF-alfa no tecido adiposo epididimal de ratos *Wistar* (n=6 animais/grupo) alimentados com dieta padrão (DC) ou ocidentalizada (DO) tratados durante 30 dias consecutivos (do 120° - 150° dias de exposição a dieta), com EHPa/P nas doses de 35 mg/kg (DT35), 70 mg/kg (DT70) ou 140 mg/kg (DT140 mg/kg), genfibrozila (DG140 mg/kg) ou veículo (DC e DO - 1ml/kg). Os valores estão representados por \pm E.P.M. Significância obtida a partir do teste *one way* ANOVA seguido do teste de Tukey ($p < 0,05$). * em relação ao DC; # em relação ao DO, DT35, DT70.

7. DISCUSSÃO

Nesse estudo investigamos o impacto da dieta ocidentalizada e o efeito do tratamento com a fração polar do extrato hidroalcoólico de *P.aculeata* sobre o perfil lipídico e outros fatores relacionados às dislipidemias em ratos *Wistar*. No modelo experimental de dieta ocidentalizada utilizada nesse estudo, os animais apresentaram claros sinais/indícios de síndrome metabólica (dislipidemia e elevação dos níveis séricos da glicose de jejum) associados a um significativo aumento do peso corporal, da circunferência abdominal e do IMC.

A maior quantidade de calorías (12%) presente na dieta ocidentalizada (4,08kcal/g), em relação à dieta padrão (3,6kcal/g) pode ter contribuído para a redução da ingestão e da energia, verificada no grupo DO. Em contrapartida, o maior teor de lipídios da dieta e a maior proporção de ácidos graxos saturados presente na dieta ocidentalizada possivelmente influenciaram o aumento de peso corporal. Contudo, nossos resultados diferem daqueles obtidos por Jacob e colaboradores (2013) que mesmo utilizando uma dieta hiperlipídica (mais de 60% da energia oriunda de lipídios) e hipercalórica (5,55kcal/g) não observaram aumento de peso, mesmo com um maior consumo energético, apesar de uma ingestão alimentar 30% menor que o grupo alimentado com dieta comercial. Por outro lado, as dietas de cafeteria são conhecidas por propiciar hiperfagia e aumento de peso (SAMPEY et al., 2011; SHAFAT; MURRAY; RUMSEY, 2009).

A inconsistência de resultados com dietas promotoras de distúrbio metabólico e risco de doenças crônicas correlatas em modelos animais nos remete ao questionamento de fatores subjacentes que expliquem a relação entre a dieta e o aumento de sobrepeso/obesidade. Portanto, outras pesquisas advogam que o crescente aumento do sobrepeso/obesidade parece não ser totalmente explicado pelo aumento de consumo alimentar, energético ou de elevada quantidade de gordura (GRAY-DONALD; JACOBS-STARKEY; JOHNSON-DOWN, 2000; LEVY-COSTA; SICHIERI, 2005). Um dos fatores implicantes parece ser a proporção dos tipos de nutrientes, a exemplo da quantidade de gordura saturada presente na alimentação (STORLIEN et al., 2001) ou a contribuição calórica oriunda de carboidratos refinados como sacarose e/ou frutose (BASCIANO; FEDERICO; ADELI, 2005). A dieta ocidentalizada utilizada neste estudo foi baseada na dieta

recentemente publicada que consistia em uma razão polinsaturado:saturado de 1.0 (CAVALCANTE et.al., 2013) contra a razão de no mínimo 2.0 necessária a adequada produção de eicosanóides (REEVES, 1997).

O excesso de gordura na alimentação promove distúrbios nutricionais e metabólicos que favorecem o ganho de peso, podendo levar à obesidade. Os lipídios são nutrientes de maior eficiência energética (BARR; MCCRACKEN, 1984) e de maior eficiência metabólica (IOSSA et al., 2003) facilitando o acúmulo de gordura corporal. Além dos lipídios favorecerem uma condição obesogênica (menor efeito termogênico), a razão entre ácidos graxos polinsaturado:saturado e/ou a origem da fonte dos ácidos graxos saturados (se vegetal ou animal) merecem ser considerados. Possíveis explicações sobre ação obesogênica de ácidos graxos saturados podem ser: a menor utilização dos ácidos graxos saturados como fonte energética e sua permanência acilada dentro dos triglicérides estocados no tecido adiposo enquanto os graxo poliinsaturado (PUFA) e monoinsaturados (MUFA) são pobremente estocados (STORLIEN et al., 2001) e segundo, o aumento da cadeia de carbono dos ácidos graxos saturados diminuem sua capacidade de oxidação (DELANY et al., 2000) e outra hipótese é que os PUFA suprimem a expressão da transcrição de genes lipogênicos comparado aos ácidos graxos monoinsaturados e saturados (MOUSSAVI; GAVINO; RECEVEUR, 2008).

A redução da ingestão de ração tem sido observada ao longo do tempo em muitos estudos que elevam o teor de gordura da dieta (JACOB et al., 2013; ZAMBON et al., 2009; HIMAYA et. al., 1997). Como no nosso estudo, também ocorreu redução calórica concomitante à redução de consumo, constata-se que apesar de maior teor de gordura, a dieta não é considerada hipercalórica. É conhecido que dietas hiperlipídicas têm alto poder de saciedade e baixo poder de saciação, implicando em diferenças quanto ao tamanho e frequência de refeições, bem como, quantidade ingerida na fase clara ou escura do ciclo 24 horas (LA FLEUR et al., 2014; FARLEY et al., 2003; MELHORN et al., 2010). Em conjunto, esses fatores peculiares ao papel da gordura no organismo implicam em diferentes consequências sobre o metabolismo energético e o acúmulo de gordura corporal.

Comparando-se modelos de dietas indutoras de obesidade em roedores, observa-se que as dietas de cafeteria, diferente das hiperlipídicas, são baseadas na oferta diversificada de alimentos tipo *snack* (lanches), que são indutores de uma

ingestão compulsória devido à variedade de opções, e, porque esses ativam áreas hedônicas do comportamento alimentar associadas ao sistema de recompensa se sobrepondo ao controle homeostático da ingestão (SHAFAT; MURRAY; RUMSEY, 2009; HOCH; PISCHETSRIEDER; HESS, 2014). Pesquisadores também advogam que esta ingestão compulsiva estaria mais associada à taxa carboidrato:gordura que a densidade energética do alimento (HOCH; PISCHETSRIEDER; HESS, 2014; HOCH et al., 2015). Contudo, apesar do nosso estudo promover uma alternância de sabor na dieta ofertada, mantinha as mesmas proporções nas razões entre carboidrato:gordura. Este fato pode ter contribuído para inobservância de aumento do consumo das dietas ocidentalizadas mesmo com a variada alternância semanal. Porém, os efeitos dessa dieta sobre o peso corporal e o consumo alimentar apresentam resultados controversos na literatura, principalmente devido ao tempo de administração. Zambon e colaboradores (2009) utilizaram o mesmo modelo experimental alimentado com dieta hiperlipídica (5,12kcal/g) durante 11 semanas.

Considerados importantes indicadores de sobrepeso e obesidade, o aumento da circunferência abdominal e o IMC observados no grupo DO é condizente com o maior peso corporal verificado neste grupo. Segundo Novelli e colaboradores (2007), o IMC pode ser usado como um instrumento de avaliação da gordura corporal em ratos, bem como um preditor de alterações lipêmicas. Ademais, de acordo com Dulloo e colaboradores (2004) a distribuição do tecido adiposo na região abdominal tem papel essencial no desenvolvimento de inúmeras doenças crônicas, como a resistência insulínica, aterosclerose e dislipidemias.

A ausência de alterações no perfil lipídico dos animais alimentados com dieta ocidentalizada no período de até 90 dias era esperada, visto que a proposta da dieta ocidentalizada é mimetizar a ingestão humana e promover em longo prazo distúrbios metabólicos que propiciem a instalação de um quadro de risco para o desenvolvimento da síndrome metabólica. Além disso, a maioria dos estudos advoga ser importante um intervalo mínimo de 8 semanas para que se possa observar alterações significativas dos parâmetros analisados (HILL et al., 2000; ESTADELLA et al., 2004; SUGIZAKI et al., 2008). Dietas indutoras de obesidade a exemplo de dieta de cafeteria e a da hiperlipídica ofertada a ratos desencadeiam distúrbios metabólicos que surgem entre 3 a 4 meses de uso das mesmas, a depender também da idade do animal (JACOB et al. 2013; PANCHAL et al., 2011).

Quanto à análise do perfil lipídico aos 120 dias de consumo da dieta, a elevação do colesterol total, VLDL e triglicérides do grupo DO estão provavelmente associados ao maior teor de lipídios e açúcar presentes na dieta. Estudos prévios advogam que constituintes dietéticos específicos promovem resistência à insulina, diabetes e obesidade independente do aumento na ingestão energética (BRUNT et al., 2005; BOQUE et al., 2009). Segundo Woods e colaboradores (2003) o consumo excessivo de gordura em longo prazo está relacionado com o desenvolvimento de dislipidemias. No entanto, não há unanimidade das repercussões no perfil lipídico com o uso de dietas elevadas em lipídios, onde algumas mostram aumento de colesterol, LDL-c e glicose, mas não de VLDL-c e triglicérides (JACOB et al., 2013). Estas divergências de resultados provavelmente estão associadas aos tipos e quantidades de ácidos graxos, bem como, sua associação ou não com açúcares simples a exemplo de sacarose e frutose.

Em relação ao perfil bioquímico dos animais alimentados com a dieta ocidentalizada, o aumento da glicemia de jejum observado no grupo DO pode estar associada ao elevado teor de gorduras e açúcares refinados presentes na dieta, que também devem ter contribuído para a hiperlipidemia, o aumento de peso e da circunferência abdominal verificados nesses animais. Gamba e colaboradores (2005) observaram quadro semelhante em ratos *Wistar* alimentados com uma dieta hipercalórica, sendo relatado indícios de síndrome metabólica nesses animais. Por outro lado, a elevação nos níveis da enzima alanina aminotransferase (AST), considerada importante indicador de lesão nas células hepáticas (BRUNT, 2005), pode sugerir indícios de alterações na função hepática induzidas pela dieta. A concentração sérica de fosfatase alcalina, indicador mais usado para colestase, também esteve significativamente aumentada nos animais alimentados com dieta ocidentalizada. A elevação da fosfatase alcalina pode ocorrer devido a uma maior produção e regurgitação pelos hepatócitos em casos de obstrução biliar, cujas causas podem ser intra ou extra-hepáticas (SUGANAMI et al., 2009; CASTRO et al. 2011). Embora não tenhamos, ainda, resultados referentes à análise histológica do tecido hepático ou biliar, o aumento da AST e da fosfatase alcalina podem ser um preditor de esteatose, obstrução do ducto biliar, dentre outros distúrbios hepáticos e/ou biliar.

No que concerne ao efeito do EHPa/P (140 mg/kg) sobre o quadro de dislipidemia apresentado nos animais alimentados com a dieta ocidentalizada, seu potencial anti-hiperlipidêmico (redução nos níveis séricos de colesterol total, LDL e triglicerídeos) foi semelhante aquele apresentado nos animais tratados com genfibrozila. Esse fármaco, pertence à classe dos fibratos, reduz a peroxidação de LDL nos pacientes hiperlipidêmicos em 33% após 8 semanas de tratamento (YOSHIDA et al., 1998) e têm um papel importante no controle das dislipidemias mistas (SANTOS et al. 2011), podendo apresentar efeitos colaterais tais como distúrbios gastrointestinais, depressão, náuseas, tonturas e alergia (HARPER; JACOBSON, 2011). Dentre os mecanismos responsáveis pelo efeito anti-hiperlipidêmico da genfibrozila estão a estimulação dos receptores ativados pelo proliferador peroxissomas-alfa, os conhecidos PPAR- α , resultando em aumento da lipase lipoprotéica (LPL), que conseqüentemente aumenta a depuração das lipoproteínas ricas em triglicerídeos (MARTINEZ; SANTOS, 2004; BERGER; MOLLER, 2012). Os fibratos apresentam, ainda, ações antioxidantes, diminuindo a oxidação das LDL e ações antiinflamatórias, decorrentes também da ativação dos PPAR- α , que inibe a expressão das interleucinas (IL-1 e IL-6), da cicloxigenase-2 (COX-2), da proteína-C reativa (PCR), das moléculas de adesão e do fator tecidual (CHAPMAN, 2003; BERGER; MOLLER, 2012).

Embora nossos resultados não permitam apontar um possível mecanismo de ação responsável pelo efeito anti-hiperlipidêmico exibido pelo o EHPa/P, a análise fitoquímica do extrato hidroalcoólico de *P. aculeata* revelou, dentre outros produtos bioativos, elevada concentração de flavonóides (LEITE et al., 2010). Os flavonóides representam uma importante classe de compostos fenólicos que podem ocorrer na forma de aglicona ou de glicosídeo (BHATIA et al. 1966). Em relação aos flavonóides glicosilados, especialmente aos C-glicosilados são relatadas atividades antioxidante (LIN et al., 2000; WANG et al., 2012), antiinflamatória (AQUILA et al., 2009; ZUCOLOTTO et al., 2009) e anti-hiperglicêmica (CAZAROLLI et al., 2009; LEITE et al. 2009; LEITE et al., 2010). Dessa forma, é provável que a atividade antioxidante dos flavonóides presentes no EHPa/P possa ter contribuído para os efeitos observados. Entretanto, não podemos descartar a participação de outros compostos bioativos presentes na fração polar do extrato hidroalcoólico de *P. aculeata*. Nosso grupo tem demonstrado o efeito antihiperlipidêmico e anti-

hiperglicêmico da fração solúvel em água (WSF) e do extrato etanólico (250 mg/kg; v.o.) das partes aéreas de *P. aculeata* em modelo experimental de diabetes tipo 1 (LEITE et al., 2007 e 2010)

Normalmente, a hiperglicemia e a hiperlipidemia coexistem com frequência em indivíduos diabéticos. Em nosso estudo, foi demonstrado que o tratamento com EHPa/P não apenas foi capaz de corrigir importantes alterações do perfil lipídico, mas também alterou positivamente a glicemia de jejum dos animais alimentados com dieta ocidentalizada. A atividade anti-hiperglicêmica atrelada à presença de flavonóides também tem sido relatada por Cazarolli e colaboradores (2009) em estudo sobre a atividade hipoglicemiante de flavonóides glicosilados sobre a glicemia ratos *Wistar* diabéticos induzido por aloxano. Já está bem estabelecido que um dos compostos bioativos de *P. aculeata* é C-glicosoflavonas (BESSON et al., 1980), já relatado como agente anti-hiperglicêmico (SEZIK et al., 2005). Em relação às enzimas hepáticas, apenas os níveis de AST diminuíram significativamente nos animais tratados com EHPa/P. Segundo Su e colaboradores (2003), o uso de flavonóides pode proteger o fígado contra a falência induzida por isquemia-reperfusão através da ação antioxidante que esses compostos desempenham.

Quanto ao peso relativo dos órgãos e tecidos dos animais, o aumento no peso do fígado observado nos animais alimentados com dieta ocidentalizada parece refletir um acúmulo de gordura nesse tecido, provavelmente, resultante do elevado teor de lipídios presentes na mesma. A análise macroscópica do fígado apresentou pontilhados brancos na superfície do órgão, revelando indícios de esteatose nesses animais. De acordo com Copaci e colaboradores (2006) a presença de esteatose pode gerar estresse oxidativo inibindo a ação antioxidante das células hepáticas e promovendo a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (EROS). Essa alteração estimula peroxidação lipídica e ativação de agentes pró-inflamatórios, como TNF- α e IL-6 (COPACI et al., 2006). Por outro lado, o peso do fígado dos animais tratados com EHPa/P (140 mg/kg) foram próximos àquele do grupo DC e, a análise macroscópica revelou apenas discretos pontilhados brancos em sua superfície. Ressaltamos, que análise histológica do tecido hepático desses animais poderá contribuirá sobremaneira para o entendimento do efeito do EHPa/P sobre esse tecido.

O peso relativo do estômago dos animais alimentados com a dieta ocidentalizada apresentou-se reduzido, provavelmente por se tratar de uma dieta com baixo teor de fibras, fato que, segundo Weickert e Pfeiffer (2008) reduz o estímulo ao desenvolvimento da musculatura gástrica. As fibras estimulam a produção de componentes envolvidos na formação e revestimento do estômago, além de reduzirem os níveis de gastrina, um dos hormônios responsáveis pela acidez estomacal (LAIRON et al., 2005). Diversos efeitos fisiológicos são atribuídos às fibras, como o controle glicêmico e a redução do colesterol sérico (WU et al., 2003; WEICKERT; PFEIFFER, 2008). O peso dos tecidos adiposo abdominal e epididimal mostraram-se elevados nos animais alimentados com a dieta ocidentalizada. Esses dados refletem o ganho de peso observado nesse grupo, bem como o aumento da circunferência abdominal e IMC desses animais. Resultados relatados por Bernardes e colaboradores (2004) mostraram que a quantidade de tecido adiposo abdominal e epididimal foi maior em ratos *Wistar* que ingeriram dieta hiperlipídica por 15 semanas.

Durante o período experimental, os animais foram manipulados periodicamente para a realização de atividades inerentes ao estudo, como medição do peso corporal, medidas murinométricas, coleta de sangue e o tratamento realizado por via oral. Logo, os ratos estavam constantemente diante de estímulos estressores que poderiam levar à liberação de corticosterona, glicocorticóide que detém propriedades anti-inflamatórias e considerada importante indicador de estresse no organismo (MOSTL; PALME, 2002; URHAUSEN; KINDERMANN, 2005). O aumento da atividade desse hormônio não somente influencia o metabolismo, mas também os sistemas cardiovascular, respiratório, digestivo e renal (DURAND et al., 2003). Dessa forma, uma elevação dos níveis da corticosterona poderia desencadear alterações em diferentes setores biológicos, como sobre os níveis de citocinas e outros mediadores inflamatórios, modificando acentuadamente os resultados do estudo. Nossos animais não apresentaram alterações significativas nos níveis séricos desse hormônio quando comparados ao grupo alimentado com dieta ocidentalizada não submetido a nenhum tratamento (DOI - Dieta ocidentalizada não tratado).

Nossos resultados mostram que os níveis de IL-6 e TNF- α se apresentaram elevados nos animais alimentados com dieta ocidentalizada. O aumento da

expressão e da concentração plasmática de citocinas pró-inflamatórias relacionadas com a obesidade foi relatada pela primeira vez em um estudo realizado por Stehouwer e colaboradores (1993). Esses autores demonstraram que os adipócitos expressavam o TNF- α e sua expressão estava elevada em adipócitos de ratos obesos. Trabalhos posteriores relacionados à obesidade confirmam que o excesso de tecido adiposo atua como desencadeador na produção de citocinas associadas à inflamação, visto que os níveis circulantes de adipocinas pró-inflamatórias (interleucinas e TNF- α) apresenta-se elevada em pacientes obesos (BULLO et al., 2013).

As adipocinas participam de diversas funções fisiológicas, como o controle da ingestão alimentar e balanço energético, sensibilidade à insulina, pressão arterial e metabolismo lipídico (MACKELVIE et al., 2007). Suganami e colaboradores (2009) mostraram que os ácidos graxos hidrolisados pela lipólise mediados por monócitos infiltrados no tecido adiposo, criam uma íntima relação parácrina entre a lipólise e inflamação. A partir disso, ocorre a indução da produção de inúmeras adipocinas pró-inflamatórias, tais como a IL-1 β , IL-6, TNF- α (FEINGOLD; GRUNFELD, 1992; SUGANAMI et al., 2009). Corroborando com nossos resultados, Bonaccio e colaboradores (2015) relatam que uma dieta de tipo ocidentalizada está positivamente associada a níveis mais elevados de alguns importantes mediadores da resposta inflamatória, como a proteína C-reativa (PCR), interleucina-6 e fibrinogênio. No nosso estudo, os animais alimentados com dieta ocidentalizada e tratados com EHPa/P exibiram significativa redução das concentrações de dois importantes mediadores químicos da inflamação no tecido adiposo epididimal. No momento, não temos explicações pontuais para explicar o efeito do EHPa/P sobre as concentrações séricas desses mediadores químicos. Atualmente, nosso grupo está avaliando a intensidade da resposta inflamatória, bem como o efeito do EHPa/P em modelos experimentais de inflamação em ratos *Wistar* submetidos a dieta ocidentalizada. Os resultados desse estudo fornecerão importantes bases para o entendimento da relação entre obesidade e resposta inflamatória. Adicionalmente, nosso grupo, também, está desenvolvendo estudos envolvendo a análise histológica do tecido hepático de ratos alimentados com dieta ocidentalizada, com o propósito de obter um melhor entendimento dos efeitos do EHPa/P sobre esse órgão e suas repercussões sobre o perfil lipídico.

8. CONCLUSÃO

- A dieta ocidentalizada promoveu redução no consumo alimentar e na ingestão calórica, aumento no ganho de peso corporal, na circunferência abdominal e no IMC de ratos *Wistar*.
- Os animais alimentados com dieta ocidentalizada apresentaram claros sinais/índícios de Síndrome Metabólica (aumento da circunferência abdominal, hiperlipidemia e hiperglicemia).
- O quadro característico de dislipidemia apresentado pelos animais alimentados com dieta ocidentalizada foi positivamente alterado após o tratamento com EHPa/P (140 mg/kg) com a redução dos níveis séricos de colesterol total, LDL e triglicerídeos.
- O tratamento com EHPa/P (140 mg/kg) promoveu redução dos níveis de glicose e AST mesmo com a continuidade da ingestão de dieta ocidentalizada.
- O consumo da dieta ocidentalizada reduziu o peso relativo do estômago e aumentou o do fígado e dos tecidos adiposo abdominal e epididimal.
- Os níveis séricos de corticosterona não foram alterados pela dieta ocidentalizada, nem pelo tratamento com EHPa/P, anulando assim a possibilidade de interferência de estímulos estressores nos resultados apresentados.
- O EHPa/P (140 mg/kg) reduziu os níveis de IL-6 e TNF- α no tecido adiposo epididimal dos animais alimentados com dieta ocidentalizada.

REFERÊNCIAS

ABDULLAH, M.M.H., JONES, J.P.H. Economic benefits of the Mediterranean-style diet consumption in Canada and the United States. **Food & Nutrition Research**, v.59, p.27541, 2015.

ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica Diretrizes brasileiras de obesidade 2009/2010 - 3. ed.- **AC Farmacêutica**, Itapevi, SP, 2009.

ADENEYE, A.A., ADELEKE, T.I., ADENEYE, A.K. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of the aqueous fresh leaves extract of *Clerodendrum capitatum* in Wistar rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 116, n. 1, p. 7–10, 2008.

AHIMA, R.S., FLIER, J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. **Trends Endocrinol Metab**, v.11, p.327-32, 2000.

AHMAD, B., REHMAN, M.U., AMIN, I. et al. A Review on Pharmacological Properties of Zingerone (4-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-butanone).**The Scientific World Journal**, v. 6, 2015.

ANTUNA-PUENTE, B., FEVE, B., FELLAHI, S., BASTARD, J.P. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. **Diabetes Metab**, v. 34, n.1, p.2-11, 2008.

AQUILA, S.; GINER, R. M.; RECIO, M. C.; SPEGAZZINI, E. D.; RÍOS, J. L. Anti-inflammatory activity of flavonoids from *Cayaponia tayuya* roots. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 121, n. 2, p. 333-337, 2009.

ARAÚJO, G.G., ARAÚJO, M.B., DANGELO, R.A., MANCHADO, F.B., MOTA, C.S.A., RIBEIRO, C., MELLO, M.A.R. Máxima Fase estável de Lactato em ratos obesos de ambos os gêneros. **Rev Bras Med Esporte**, v.15, n.1, p. 46-49, 2009.

BALSAN, G.A., VIEIRA, J.L.C., OLIVEIRA, A.M., PORTAL, V.L. Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. **Rev Assoc Med Bras** v.61, n.1,p.72-80, 2015.

BARR, H. G., MCCRACKEN, K. J. High efficiency of energy utilization in 'cafeteria'- and force-fed rats kept at 29°. *British Journal of Nutrition*, v.51, n. 03, p. 379-387, 1984.

BASCIANO, H., FEDERICO, L., ADELI, K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. **Nutrition & metabolism**, v. 2, n.5, 2005.

BATISTA FILHO, M.; RISSIN, A. Nutritional transition in Brazil: geographic and temporal trends. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 19(Sup.1): S181-S191, 2003.

BEHLING, E.B., SENDAO, M.C., FRANCESCATO, H.D.C., ANTUNES, L.M.G., BIANCHI, M.L.P. Flavonóide quercetina: Aspectos gerais e ações biológicas. **Alim. Nutr.**, Araraquara, v. 15, n. 3, p. 285-292, 2004.

BENAVENTE-GARCIA, O., CASTILLO, J. Update on uses and properties of citrus flavonoids: New findings in anticancer, cardiovascular and anti-inflammatory activity. **J. Agric. Food Chem.**, v.56, p.6185-6205, 2008.

BERGER ,J., MOLLER, D.E. The mechanisms of action of PPARs. **Annu Rev Med** v.53, p.409-35, 2012.

BERNARDES, D., MANZONI, M.S.J., SOUZA, C.P., TENÓRIO, N., DÂMASO, A.R. Efeitos da dieta hiperlipídica e do treinamento de natação sobre o metabolismo de recuperação ao exercício em ratos. **Rev. bras. Educ. Fís. Esp.**, São Paulo, v.18, n.2, p.191-200, 2004.

BHATIA, V.K., S.R. GUPTA, S.R., SESHADRI, T.R. C-glycosides of the leaves of parkinsonia aculeata. **Tetrahedron**, v. 22, n.3, p.1147–1152, 1966.

BONACCIO, M., CERLETTI, C., IACOVIELLO, L., DE GAETANO, G. Mediterranean diet and low-grade subclinical inflammation: the Moli-sani study. **Endocr Metab Immune Disord Drug Targets**, v. 15, n. 1, p.18-24, 2015;

BOQUE, N., CAMPIÓN, J., PATERNAIN, L., GARCÍA-DÍAZ, D. F., GALARRAGA, M., PORTILLO, M. P., MARTÍNEZ, J. A. Influence of dietary macronutrient composition on adiposity and cellularity of different fat depots in Wistar rats. **Journal of physiology and biochemistry**, v. 65, n. 4, p. 387-395, 2009.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Saúde e economia. Dislipidemias. Ano III; n.6, de 11 de outubro de 2013. <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/2839a80044ad805eb9a2fb3453a0b82/Saude_e_Economia_Dislipidemia_Edicao_n_6_de_outubro_2011.pdf?MOD=AJPERES> Acesso em 28 junho 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. A fitoterapia no SUS e o programa de pesquisas de plantas medicinais da Central de Medicamentos. Brasília; **Ministério da Saúde**; 2006. 148p.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Doenças ligadas à obesidade custam R\$ 488 milhões. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento Nacional de Auditoria do SUS – Brasília; **Ministério da Saúde**, 2013. <<http://sna.saude.gov.br>> Acesso em 18 junho 2015.

BRAVO, L. Polyphenols: Chemistry, dietary sources, metabolism and nutritional significance. **Nutr. Rev.**, v. 56, n. 11, p. 317-333, 1998.

BRITTON, K.A., FOX, C.S. Perivascular adipose tissue and vascular disease. **Clin Lipidol**, v.6, n.1, p. 79–91, 2011.

BRUNT, E.M. Pathology of nonalcoholic steatohepatitis. **Hepatol Res.** v.33, n.2, p. 68-71, 2005.

BULLO, M., GARCIA-LORDA, P., MEGIAS, I., SALAS-SALVADO, J. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. **Obesity Res.** v.11, p. 525-31, 2003.

CANNON, B., NEDERGAARD, J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. **Physiol Rev**, v.84, p.277- 359, 2004.

CASTRO E SILVA JUNIOR, O.; ZUCOLOTO, S.; BAGNATO, V.S.; MARCASSA, L.G.; MENEGAZZO, L.A.G.; GRANATO, R.G. Laser enhanced effect in hepatic regeneration after partial hepatectomy in rats. **Laser Surg Med** v.28, p.1-5, 2011.

CAZAROLLI, L. H.; FOLADOR, P.; MORESCO, H. H.; BRIGHENTE, I. M. C.; PIZZOLATTI, M. G.; SILVA, F. R. M. B. Stimulatory effect of apigenin-6-C- β -l-fucopyranoside on insulin secretion and glycogen synthesis. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 11, p. 4668-4673, 2009.

CHAPMAN, M.J. Fibrates in 2003: therapeutic action in atherogenic dyslipidemia and future perspectives. **Atherosclerosis** v.171, p.1-13, 2003.

CHAUHAN, S.S. Desertification control and management of land degradation in the Thar Desert of India. **The Environmentalist**, v.23, p.219–227, 2003.

COCHARD, R.; JACKES, B.R. Seed ecology of the invasive tropical tree *Parkinsonia aculeata*. **Plant Ecology**. v.180, n.1, p.13-31, 2005.

COELHO, M.S.P.H., ASSIS, M.A.A., MOURA, E.C. Aumento do índice de massa corporal após os 20 anos de idade e associação com indicadores de risco ou de proteção para doenças crônicas não transmissíveis. **Arq Bras Endocrinol Metab.** v.53, n.9, p.1146-1156, 2009.

COPACI, I., MICU, L., VOICULESCU, M. The role of cytokines in non-alcoholic steatohepatitis a systematic review. **J Gastrointestin Liver Dis**, v.15, p.363-373, 2006.

CORVERA, S., GEALEKMAN, O. Adipose Tissue Angiogenesis: Impact on Obesity and Type-2 Diabetes. **Biochim Biophys Acta**. v.1842, n.3, p.463–472, 2014.

DAS, U. N. Is obesity an inflammatory condition? **Nutrition**. v.17, p.953-66, 2001.

DE ALMEIDA, C.F.C.B.R., LIMA E SILVA, T.C., DE AMORIM, E.L.C., MAIA, M.B.S., DE ALBUQUERQUE, P.U. Life strategy and chemical composition as predictors of the selection of medicinal plants from the caatinga (Northeast Brazil). **Journal of Arid Environments**, v.62, p.127–142, 2005.

DE FRANCA, E., ALVES, J.G.B. HUTZ, M.H. Apolipoprotein E polymorphism and its association with serum lipid levels in Brazilian children. **Hum Biol**. v.76, p. 267–75, 2004.

DELANY, J.P., WINDHAUSER, M.M., CHAMPAGNE, C.M., BRAY, G.A. Differential oxidation of individual dietary fatty acids in humans. **Am J Clin Nutr**. v.72, n.4, p. 905-11, 2000.

DIAS, F. M. Alterações imunometabólicas no tecido adiposo de camundongos alimentados com dieta Cafeteria: papel antiobesidade da acerola. Ed. do Autor, 2013. 54 p: Dissertação (Mestrado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Criciúma, SC, 2014.

DINARELLO, C.A. & PORAT, R. A resposta de fase aguda. In: GOLDMAN, L. & AUSIELLO, D. (Ed.). Tratado de Medicina Interna. 22. ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**, p. 2022-2024, 2005.

DOMENICO, T., KLEIN, L.C., ROVARIS, D.L., POLLO, T., SCHNEIDER, R., ROSSETTO, S., RONCONI VASQUES, C.A. DE ANDRADE, F.M. Investigação farmacogenética do fitoterápico Garcinia: relação ente a variação no gene APOE e o efeito do fármaco sobre o perfil lipídico em indivíduos com excesso de peso. **J Biol Chem**., v.250, n. 2, p.7583-7590, 2009.

DUARTE, M.M.M.F.; ROCHA, J.B.T.; MORESCO, R.N. et al. Association between ischemia-modified albumin, lipids and inflammation biomarkers in patients with hypercholesterolemia. **Clin Chem.** v.42, n.7-8, p. 666-671, 2009.

DULLOO, A.G., ANTIC, V., MONTANI, J.P. Ectopic fat stores: housekeepers that can overflow into weapons of lean body mass destruction. **Int J Obesity.** 28(suppl):S1-2, 2004.

DURAND, R.J., CASTRACANE, V.D., HOLLANDER, D.B., TRYNIECKI, J.L., BAMMAN, M.M., O'NEAL, S., et al. Hormonal responses from concentric and eccentric muscle contractions. **Med Sci Sports Exerc.** v.35, n.6, p.937-43, 2003.

ECKEL, R., KRAUSS, R. American Heart Association calls to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. **Circulation.** v.97, p.2099-100, 1998.

ESTADELLA, D., OYAMA, L.M., DAMASO, A.R., RIBEIRO, E.B., NASCIMENTO, C.M.O. Effect of Palatable Hyperlipidic Diet on Lipid Metabolism of Sedentary and Exercised Rats. **Nutrition** v.20, p. 218-224, 2004.

FABRICANTE, J.R.; ANDRADE, L.A.; FEITOSA, R.C.; OLIVEIRA, L.S.B. Respostas da *Parkinsonia aculeata* L. ao corte e queima em área invadida no agreste paraibano. **Revista Brasileira de Ciências Agrárias**, v.4, n.3, p.293- 297, 2009.

FARLEY, C., COOK, J. A., SPAR, B. D., AUSTIN, T. M., & KOWALSKI, T. J. Meal pattern analysis of diet-induced obesity in susceptible and resistant rats. **Obesity research**, v.11, n. 7, p. 845-851, 2003.

FEINGOLD, K.R., GRUNFELD, C. Role of cytokines in inducing hyperlipidemia. **Diabetes.** v. 41 Suppl 2, p.97-101, 1992.

FERRAZ, J.S.F.; MEUNIER, I.M.J.; ALBUQUERQUE, U.P. Conhecimento sobre espécies lenhosas úteis da mata ciliar do riacho do Navio, Floresta, Pernambuco. **Zonas Áridas**, v.9, p.27-39, 2005.

FERREIRA, E.A. Efeito hipolipemiante e hepatoprotetor da 2'4'6'-trihidroxiacetofenona isolada de *Myrcia multiflora*. Tese (doutorado) – Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Florianópolis, SC, 2010. 100p.

FERRO CAVALCANTE, T.C, LIMA DA SILVA, J.M., SILVA, A.A.M., MUNIZ, G.S., LUZ NETO, L.M., LOPES DE SOUZA, S., MANHAES DE CASTRO, R., et al. Effects of a westernized diet on the reflexes and physical maturation of male rat offspring during the perinatal period. **Lipids**, v.48, p.1157–1168, 2013.

FERRO CAVALCANTE, T.C., SILVA, A.A.M., LIRA, M.C.A., ALMEIDA, L.C.A., MARQUES, A.P.J., NASCIMENTO, E. Early exposure of dams to a westernized diet has long-term consequences on food intake and physiometabolic homeostasis of the rat offspring. **Int J Food Sci Nutr**, v. 65, n.8, p.1–5, 2014.

FLATT, J.P. Dietary fat, carbohydrate balance, and weight maintenance: effects of exercise. **Am J Clin Nutr**, v.45, p.296-306, 1987.

FONSECA-ALANIZ, M.H., TAKADA, J., ALONSO-VALE, M.I.C., LIMA, F.B. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. **Arq. Bras Endocrinol Metabol** v.50, n.2, p. 216-29, 2006.

FRANCISCHI, R.P.P., PEREIRA, L.O., FREITAS, C.S., KLOPFER, M., SANTOS, R.C., VIEIRA, P., LANCHETA, A.H. Obesity: updated information about its etiology, morbidity and treatment. **Rev. Nutr.**, v.13, n.1, p.17-28, 2000.

FRANCISCO, G., HERNÁNDEZ, C., SIMÓ, R. Serum markers of vascular inflammation in dyslipidemia. **Clin Chim Acta**. v.369, p.1-16, 2006.

FREEDMAN, D.S., BOWMAN, B.A., OTVOS, J.D., SRINIVASAN, S.R., BERENSON, G.S. Levels and correlates of LDL and VLDL particle sizes among children: the Bogalusa heart study. **Atherosclerosis**. v.152, p. 441-9, 2000.

GALVANI, F.R.; BAPTISTA, L.R.M. Flora do Parque Estadual do Espinilho – Barra do Quaraí /RS. Uruguaiana: **Revista da FZVA**, v.10, n.1, p.42-62, 2003.

GAMBA, C. A et al. Metabolic status in growing rats fed isocaloric diets with increased carbohydrate-to-fat ratio. **Journal of Nutrition**, v.21, p. 249-54, 2005.

GARCIA-LAFUENTE, A., GUILLAMON, E., VILLARES, A., ROSTAGNO, M.A., MARTYNEZ, J.A. Flavonoids as anti-inflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular disease. **Inflamm Rev.** v. 58, p. 537-552, 2009.

GRAY-DONALD, K., JACOBS-STARKEY, L., JOHNSON-DOWN, L. Food habits of Canadians: reduction in fat intake over a generation. **Can J Public Health** v. 91, n.5, p. 381–385, 2000.

GRIVENNIKOV, S.I, GRETEN, F.R, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. **Cell.** v.140, p.883– 899, 2010.

GUSTAFSON, B. Adipose Tissue, Inflammation and Atherosclerosis. **J Atheroscler Thromb.** v.17, n.4, p. 332-41, 2010.

GUPTA, S., SHARMA, S.B., BANSAL, K., PRABHU, K.M. Antihyperglycemic and hypolipidemic activity of aqueous extract of *Cassia auriculata* L. leaves in experimental diabetes. **Journal of Ethnopharmacology**, v.123, n. 3, p. 499–503, 2009.

HARPER, C.R., JACOBSON, T.A. Avoiding statin myopathy: understanding key drug interactions. **Clinical Lipidology**, v.6, n. 6, p. 665–674, 2011.

HASSAN, S.W., UMAR. R.A., EBBO, A.A., AKPEJI, A.J., MATAZU, I.K. Hepatoprotective effect of leaf extracts of *Parkinsonia aculeata* L. against CCl intoxication albino rats. **Int. J. Biol. Chem.**, v.2, p.42-48, 2008.

HAVSTEEN, B.N. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. **Pharmacol. Therapeut.**, v.96, p.67-202, 2002.

HAWKINS, J.A.; BOUTAOUI, N.; CHEUNG, K.Y.; VAN KLINKEN, R.D.; HUGHES, C.E. Intercontinental dispersal prior to human translocation revealed in a cryptogenic invasive tree. **New Phytologist**, v.175, n.3, p.575-587, 2007.

HICKMAN, J.C. The Jepson Manual: Higher Plants of California. California, USA: 1993. 1400p.

HILL, J.O., MELANSON, E.L., WYATT, H.T. Dietary fat intake and regulation of energy balance: implications for obesity. **J. Nutr**, v.120, p.284-8, 2000.

HIMAYA, A.; FANTINO, M.; ANTOINE, J.M.; BRONDEL, L.; LOUISSYLVESTRE, A. Satiety power of dietary fat: a new appraisal. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.65, n.5, p.1410-8, 1997.

HOCH, T., PISCHETSRIEDER, M., HESS, A. Snack food intake in ad libitum fed rats is triggered by the combination of fat and carbohydrates. **Frontiers in psychology**, v.5, p.250, 2014.

HOCH, T., KREITZ, S., GAFFLING, S., PISCHETSRIEDER, M., Hess, A. Fat/carbohydrate ratio but not energy density determines snack food intake and activates brain reward areas. **Scientific reports**, v.5, 2015.

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation and metabolic disorders. **Nature**. v. 444, p.860–867, 2006.

IBGE (Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística)/UNICEF (Fundo das Nações Unidas para a Infância), 1982. *Perfil Estatístico de Crianças e Mães no Brasil: Aspectos Nutricionais, 1974- 75*. Rio de Janeiro: IBGE.

IBGE (Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), 2002. *Censo Demográfico, 2000. Fecundidade e Mortalidade Infantil. Conceito e Definições. Preliminares*. <<http://www.ibge.gov.br>> Acesso em 15 Maio 2015.

IBGE (Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), 2004. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003: análise da disponibilidade domiciliar de alimentos e do estado nutricional no Brasil. <<http://www.ibge.gov.br>> Acesso em 18 junho 2015.

IBGE (Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), 2010. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Aquisição alimentar domiciliar *per capita* Brasil e grandes regiões. <<http://www.ibge.gov.br>> Acesso em 15 Junho 2015.

IBGE (Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), 2010. Projeção Preliminar da População do Brasil. Revisão 2010. <<http://www.ibge.gov.br>> Acesso em 20 Setembro 2014.

IOSSA, S., LIONETTI, L., MOLLICA, M. P., CRESCENZO, R., BOTTA, M., BARLETTA, A., & LIVERINI, G. Effect of high-fat feeding on metabolic efficiency and mitochondrial oxidative capacity in adult rats. **British Journal of Nutrition**, v. 90, n. 5, p. 953-960, 2003.

JACOB, P.S., FUJII, T.M.M., YAMADA, M., BORGES, M.C., PANTALEÃO, L.C., BORELLI, P., FOCK, R., ROGERO, M.M. Isocaloric intake of a high-fat diet promotes insulin resistance and inflammation in Wistar rats. **Cell Biochem Funct**, v. 31, n.3, p. 244–253, 2013.

JOHNSON, A.R., MILNER, J.J., MAKOWSKI, L. The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity. **Immunol Rev**. v. 249, n.1, p. 218–238, 2012.

KAC, G., MELÉNDEZ, V. G. The nutritional transition and the epidemiology of obesity in Latin America. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 19(Sup. 1): S4-S5, 2003.

KAPUT, J., ORDOVAS, J.M., FERGUSON, L., VAN OMMEN, B., RODRIGUEZ, R.L., ALLEN, L., et al. The case for strategic international alliances to harness nutritional genomics for public and personal health. **Br J Nutr.** v.94, p. 623-32, 2005.

KLEIN, T., LONGHINI, R., BRUSCHI, M.L., MELLO, J.C.P. Fitoterápicos: um mercado promissor. **Revista Ciência Farmacológica Básica Aplicada.** v. 30, n.3, p. 241-248, 2009.

KRAUSE, M.P., HALLAGE, T., MICULIS, C.P., GAMA, M.P.R., SILVA, S.G. Análise do perfil lipídico de mulheres idosas em Curitiba - Paraná. **Arq Bras Cardiol.** v.90, p. 327-332, 2008.

KRETSCHMER, B.D., SCHELLING, P., BEIER, N., LIEBSCHER, C., TREUTEL, S., KRÜGER, N. et al. Modulatory role of food, feeding regime and physical exercise on body weight and insulin resistance. **Life Science.** v.76, n.14, p.1553-73, 2005.

KUMANYAKA, S.K. Mini-symposium on obesity: overview and some strategic considerations. **Annu Rev Public Health** v.22, p.293-308, 2001.

KUO, S.M., HALPERN, M.M. Lack of association between body mass index and plasma adiponectin levels in healthy adults. **Int J Obes** v.35, n.12, p. 1487-94, 2011.

LA FLEUR, S. E., LUIJENDIJK, M. C. M., VAN DER ZWAAL, E. M., BRANS, M. A. D., & ADAN, R. A. H. The snacking rat as model of human obesity: effects of a free-choice high-fat high-sugar diet on meal patterns. **International Journal of Obesity,** v. 38, n. 5, p. 643-649, 2014.

LAIRO, D., ARNAULT, N., BERTRAI, S., PLANELL, R., CLERO, E., HERCBERG, S., BOUTRON-RUAULT, M.C. Dietary fiber intake and risk factors for cardiovascular disease in French adults. **Am J Clin Nutr.** v. 82, n.6, p.1185-94, 2005.

LEI, F., ZHANG, X.N., WANG, W., XING, D.M., XIE, W.D., SU, H., DU, L.J. Evidence of anti-obesity effects of the pomegranate leaf extract in high-fat diet induced obese mice. **Int J Obesity** v.31,p.1023-1029, 2007.

LEITE, A.C.R., ARAÚJO, T.G., CARVALHO, B.M. SILVA, N.H., LIMA, V.L.M., MAIA, M.B.M. *Parkinsonia aculeata* aqueous extract fraction: biochemical studies in alloxan induced diabetic rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 111, n. 3, p. 547–552, 2007.

LEITE, A.C.R., ARAÚJO, T.G. CARVALHO, B. M., MAIA, M.B.S., LIMA, V.L.M. Characterization of the Antidiabetic Role of *Parkinsonia aculeata* (Caesalpineaceae). **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2011, 2011.

LEITE, L.D., ROCHA, E.D.M., BRANDÃO-NETO, J. Obesity: an inflammatory disease. **Revista Ciência & Saúde**, v. 2, n. 2, p. 85-95, 2009.

LEVY-COSTA, R.B., SICHIERI, R., PONTES, N.S., MONTEIRO, C.A. Disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil: distribuição e evolução (1974-2003). **Rev Saude Publica**, v. 39, n.4, p.530-40, 2005.

LIN, Y. L.; KUO, Y. H.; SHIAO, M. S.; CHEN, C. C.; OU, J. C. Flavonoid glycosides from *terminalia catappa* L. **Journal of the Chinese Chemical Society**, v. 47, n. 1, p. 253-256, 2006.

LÖBLER, L., SANTOS, D., RODRIGUES, E.S., SANTOS, N.R.Z. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais no bairro Três de Outubro da cidade de São Gabriel, RS, Brasil. **Rev. Bras. Bioci.**, v. 12, n. 2, p. 81-89, 2014.

LORENZI, H. Árvores brasileiras, manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil. Nova Odessa, São Paulo: Instituto Platarum, 1992. 368p.

LORENZI, H.; MATOS, F.J.A. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas cultivadas. Nova Odessa, São Paulo: Instituto Plantarum, 2002. 544p.

MACHADO, I.E., PEREIRA, S.C.L., DIAS-JUNIOR, C.S., ABREU, M.N.S., BORGES, A.M., FILGUEIRAS, J.H. Fatores associados ao excesso de peso em adultos usuários de restaurantes populares em Belo Horizonte, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.19, n.5, p. 1367-1377, 2014.

MACKELVIE, K.J., MENEILLY, G.S., DARIUSH, E., WONG, A.C.K., BARR, S.I., CHANOINE, J.P. Regulation of appetite in lean and obese adolescents after exercise: role of acylated and desacyl ghrelin. **J Clin Endocrinol Metab.** v. 92, p.648-54, 2007.

MALTA, D.C., CEZÁRIO, A.C., MOURA, L., MORAIS NETO, O.L., SILVA JUNIOR, J.B. A construção da vigilância e prevenção das doenças crônicas não transmissíveis no contexto do Sistema Único de Saúde. **Epidemiol Serv Saúde**, v.15, p.47-65, 2006.

MARIE, N.G., FLEMING, T., ROBINSOM, M., THOMSON, B. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. **The Lancet**, v.384, n. 9945, p.766 – 781, 2014.

MARTINEZ, L.R.C, SANTOS, R.D. Papel dos fibratos no tratamento das dislipidemias In: Xavier HT(ed.) Manual de dislipidemias e cardiometabolismo. São Paulo: BBS Editora, p.157-165, 2004.

MATSUBARA, T., MITA, A., MINAMI, K., HOSOOKA, T., KITAZAWA, S., TAKAHASHI, K., et al. PGRN is a key adipokine mediating high fat diet-induced insulin resistance and obesity through IL-6 in adipose tissue. **Cell Metab.** v.15, p. 38–50, 2012.

MAYER, L.E., DE-BONA, K.S., ABDALLA, F.H., DE-ALMEIDA, F.L., POZZOBON, R.C.R., CHARAO, M.F., MORETTO, M.B., MORESCO, R.N. Perspectives on the laboratory evaluation of the inflammatory response. **Rev. Bras. Farm.**, v.91,n.4, p. 149-61, 2010.

MELHORN, S. J., KRAUSE, E. G., SCOTT, K. A., MOONEY, M. R., JOHNSON, J. D., WOODS, S. C., SAKAI, R. R. Acute exposure to a high-fat diet alters meal patterns and body composition. **Physiology & behavior**, v. 99, n. 1, p. 33-39, 2010.

MICHAEL, H. N.; GUERGUES, S. N.; SANDAK, R. N. Some polyphenolic constituents of *Triticum aestivum* (Wheat bran, Sakha 69) and their antibacterial effect. **Asian Journal of Chemistry**, v. 10, n. 2, p. 256-263, 1998.

MILNER, J.J., BECK, M. A. The impact of obesity on the immune response to infection. **Proc Nutr Soc.** v.71, n.2, p.298-306, 2012.

MONTANHA, J. A.; SCHENKEL, E. P.; CARDOSO-TAKETA, A. T.; DRESCH, A. P.; LANGELOH, A.; DALLEGRAVE, E. Chemical and anti-ulcer evaluation of *Jodina rhombifolia* (Hook. & Arn.) Reissek extracts. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v.19, n.1, p. 29-32, 2009.

MONTEIRO, C. A.; MONDINI, L.; SOUZA, A. L. M. & POPKIN, B. M. Da desnutrição para a obesidade: A transição nutricional no Brasil. In: Velhos e Novos Males da Saúde no Brasil (C. A. Monteiro, org.). 2a Ed., São Paulo: Editora Hucitec, pp. 247-255, 2000.

MORENO-NAVARRETE, J.M., CATALÁN, V., ORTEGA, F., GÓMEZ- AMBROSI, J., RICART, W., FRÜHBECK, G., FERNÁNDEZ-REAL, J.M. Circulating omentin concentration increases after weight loss. **Nutrition & Metabolism.** v., n.27, p. 1-6, 2010.

MÖSTL, E., PALME, R. Hormones as indicators of stress. **Domest Anim Endocrinol.** v.23, p.67-74, 2002.

MOUSSAVI, N., GAVINO, V., RECEVEUR, O. Is obesity related to the type of dietary fatty acids? An ecological study. **Public Health Nutr.** v. 11, p.1149-55, 2008.

MRUTHUNJAYA, K. HUKKERI, V.I. In vitro antioxidant and free radical scavenging potential of *Parkinsonia aculeata* Linn. **Pharm. Mag.** v.4, p.42-51, 2008.

NIJVELDT, R.J et al. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 74, p. 418-425, 2001.

NOVELLI, E.L.B., DINIZ, Y.S., GALHARDI, C.M., EBAID, G.M.X., RODRIGUES, H.G., MANI, F, et al. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. **Lab Anim.** v.41, p.111-9, 2007.

OUCHI, N., WALSH, K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. **Clin Chim Acta.** v.380, p.24–30, 2007.

PANCHAL, S. K., POUDYAL, H., IYER, A., NAZER, R., ALAM, A., DIWAN, V., BROWN, L. High-carbohydrate, high-fat diet–induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats. **Journal of cardiovascular pharmacology**, v. 57, n. 5, p. 611-624, 2011.

PATSCH, J.R., MIESENBOCK, G., HOPFERWIESER, T., MUHLBERGER, V., KNAPP, E., DUNN, J.K., GOTTO, A.M., PATSCH, W. Relation of triglyceride metabolism and coronary heart disease: Studies in a postprandial state. **Arteriscler. Thromb. Vasc. Biol.** v.15, p.1336 – 1345, 2010.

PEREIRA, L.O.; FRANCISCHI, R.P.; LANCHÁ Jr, A.; Obesidade: hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 47 n. 2, 2013.

PRADO, D.E.E.; GIBBS, P.E. Patterns of species distributions in the dry seasonal forests of South America. **Annals of the Missouri Botanical Society**, v.80, n.4, p.902-927, 1993.

RAJANI, G.P., ASHOK, P. In vitro antioxidant and antihyperlipidemic activities of Bauhinia variegata Linn. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 41, n.5, p. 227-232, 2009.

RAO, M.N.A.; MUKHERJEE, K.C.; PATNAIK, G.K.; RASTOGI, R.P. Chemical and pharmacological investigation of Parkinsonia aculeata L. **Indian Drugs**, v.17, n.2, p.43-46, 1979.

REEVES, P.G. Components of the AIN-93 diets as improvements in the AIN-76A diet. **J Nutr**. v. 127, (5 Suppl), p.838S-841S, 1197.

REPETTO, G., RIZZOLLI, J., BONATTO, C. Prevalência, riscos e soluções na obesidade e sobrepeso. **Arq Bras Endocrinol Metabol**. v.47, n.6, p. 633-5, 2003.

ROCHE, H.M., GIBNEY, M.J. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and triacylglycerol metabolism in the postprandial state. **Lipids** v.34 (suppl1): S234 – S265, 1999.

RUAN, H., LODISH, H.F. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor- α . **Cytokine Growth Factor Rev**. v.14, p. 447-455, 2011.

SAMPEY, B. P., VANHOOSE, A. M., WINFIELD, H. M., FREEMERMAN, A. J., MUEHLBAUER, M. J., FUEGER, P. T., MAKOWSKI, L. Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: comparison to high-fat diet. **Obesity**, v.19, n. 6, p. 1109-1117, 2011.

SANTOS, R.D. et al. III Diretrizes brasileiras sobre dislipidemias e diretriz de prevenção da aterosclerose do departamento de aterosclerose da sociedade brasileira de cardiologia. **Arq Bras Cardiol**. v.77(supl III), p.1-48, 2011.

SCHMITZ, W., SAITO, Y.A., ESTEVAO, D., SARIDAKIS, O.H. Green tea as a chemoprotector. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 26, n. 2, p. 119-130, 2005.

SENARATNA, L.K. A check list of the flowering plants of Sri Lanka. **Colombo**. 2001.

SETHI, J.K., HOTAMISLIGIL, G.S. The role of TNF alpha in adipocyte metabolism. **Semin Cell Dev Biol**. v.10, p.19- 29, 1999.

SEZIK, E., ASLAN, M., YESILADA, E., ITO, S. Hypoglycaemic activity of *Gentiana olivieri* and isolation of the active constituent through bioassay-directed fractionation techniques. **Life Sci**. v.76, n.11, p.1223-38, 2005.

SHAFAT, A., MURRAY, B., RUMSEY, D. Energy density in cafeteria diet induced hyperphagia in the rat. **Appetite**, v. 52, n. 1, p. 34-38, 2009.

SHARMA, B., BALOMAJUMDER, C., ROY, P. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of flavonoid rich extract from *Eugenia jambolana* seeds on streptozotocin induced diabetic rats. **Food and Chemical Toxicology**, v.46, n.7, p. 2376–2383, 2008.

SOARES, D., MARTHENDAL, G., ZIMMERMANN, M.C., ZENI, A.L.B. Study of rats lipidic levels after treatment with infusion of some folk medicinal plants. **Rev. Bras. Farm.**, v.86, n.2, p. 71-74, 2005.

STORLIEN, L.H., HUANG, X.F., LIN, S., XIN, X., WANG, H.Q., ELSE, P.L. Dietary fat subtypes and obesity. **World Rev Nutr Diet** v. 88, p.148–154, 2011.

SU, J.F. et al. Protection against hepatic ischemia-reperfusion injury in rats by oral pretreatment with quercetin. **Biomed. Environ. Sci.**, v. 16, p. 1-8, 2003.

SUGANAMI, T., NISHIDA, J., OGAWA, Y.A. Paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** v.25, n.10, p. 2062-8, 2009.

SUGIZAKI, M. M.; NASCIMENTO, A. F.; LEOPOL, A. S. et al. A hypercaloric pellet-diet cycle induces obesity and comorbidities in wistar rats. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v. 52, n. 6, p. 52-56, 2008.

SULEIMAN, M.K; BHAT, N.R. Performance of ornamental plants in bioremediated soil. **Arid Land Research and Management**, v.17, n.2, p.169-1776, 2003.

SUNG, H.K., DOH, K.O., SON, J.E., PARK, J.G., BAE, Y., CHOI, S., et al. Adipose vascular endothelial growth factor regulates metabolic homeostasis through angiogenesis. **Cell Metab.** v.17, p. 61–72, 2013.

TALHI, O.; SILVA, A. M. S. Advances in C-glycosylflavonoid research. **Current Organic Chemistry**, v. 16, n. 7, p. 859-896, 2012.

TARDIDO, A.P., FALCÃO, M.C. O impacto da modernização na transição nutricional e obesidade. **Rev Bras Nutr Clin**, v.21, n.2, p.117-24, 2006.

THALER, J.P., YI, C.X., SCHUR, E.A, GUYENET, S.J., HWANG, B.H., Dietrich M.O, et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. **J Clin Invest**, v.122, p.153–62, 2012.

TRAYHURN, P., WOOD, I, S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of White adipose tissue. **Br J Nutr.** v.92, p.347-55, 2004.

TRAYHURN, P. Adipocyte biology. **Obes Rev.** v.8 (S1), p.41-4, 2007.

UAUY, R., MONTEIRO, C. The challenge of improving food and nutrition in Latin America. **Food Nutr Bull** v.25, p.175-82, 2004.

URHAUSEN, A., GABRIEL, H., KINDERMANN, W. Blood hormones as markers of training stress and overtraining. **Sports Med.** v.20, n.4, p.251-76, 2005.

XAVIER, H. T., IZAR, M. C., FARIA NETO, J. R., ASSAD, M. H., ROCHA, V. Z., SPOSITO, A. C. et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arq. Bras. Cardiol**, v. 101, n. 4, supl. 1, p. 1-20, 2013.

WANG, J.; YUE, Y.; TANG, F.; SUN, J. TLC Screening for Antioxidant Activity of Extracts from Fifteen Bamboo Species and Identification of Antioxidant Flavone Glycosides from Leaves of Bambusa. textilis McClure. **Molecules**, v. 17, n. 10, p. 12297-12311, 2012.

WEICKERT, M.O.; PFEIFFER, A.F.H. Metabolic effects of dietary fiber consumption and prevention of diabetes. **The Journal of Nutrition**, v.138, p.439-442, 2008.

WEIR, D.W., STEWART, J. Imunologia Básica Aplicada. 8 Ed. **Revinter**, p. 356, 2002.

WHO (World Health Organization) Traditional Medicine Strategy: 2002-2005. Genebra, p.66, 2002.

WHO (World Health Organization) Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization, n.284, p. 256, 2011.

WHO (World Health Organization). Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva: World Health Organization, WHO Obesity Technical Report Series, n. 237, p.187, 2014.

WOOD, I.S., DE HEREDIA, F.P., WANG, B., TRAYHURN, P. Cellular hypoxia and adipose tissue dysfunction in obesity. **Proc Nutr Soc.** v.68, n.4, p. 370-7, 2009.

WOODS, S.C., SEELEY, R.J., RUSHING, P.A., D'ALESSIO, D., TSO, P. A. controlled high-fat diet induces an obese syndrome in rats. **J Nutr.** v.133, n.4, p.1081-7, 2003.

WU, H.; DWYER, K.M.; FAN, Z.; SHIRCORE, A.; FAN, J.; DWYER, J.H. Dietary fiber and progression of atherosclerosis: the Los Angeles Atherosclerosis Study. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.78, p.1085-1091, 2003.

YASKIN, J.; TONER, R.W.; GOLDFARB, N. Obesity management interventions: a review of the evidence. **Population health management**, v. 12, n. 6, p. 305-316, 2009.

YOSHIDA, H., ISHIKAWA, T., AYAORI, M., et al. Beneficial effect of gemfibrozil on the chemical composition and oxidative susceptibility of low density lipoprotein, a randomized; double-blind; placebocontrolled study. **Atherosclerosis**, v.139, n.1, p.179–187, 1998.

YUNES, R. C., 2000. Mudanças no cenário econômico. In: Velhos e Novos Males da Saúde Brasil (C. A. Monteiro, org.), pp. 33-60, 2a Ed., São Paulo: **Editora Hucitec**.

ZAMBON, L., DUARTE, F. O., FREITAS, L.F., SCARMAGNANI, F.R.R., DAMASO, A., DUARTE, A.C.G.O., SENE-FIORESE, M. Effects of two different types of swimming exercise on adiposity and lipid profile in rats with exogenous obesity. **Rev Nutr.** v.22, n.5, p. 707-715, 2009.

ZUANAZZI, J. A. S.; MONTANHA, J. A. Flavonoides. In SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL; E. P.; GOSMANN, G.; DE MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 6 ed. Florianópolis: Editora da UFSC, 2011.

ZUCOLOTTO, S. M.; GOULART, S.; MONTANHER, A. B.; REGINATTO, F. H.; SCHENKEL, E. P.; FRÖDE, T. S. Bioassay-guided isolation of anti-inflammatory C-

glucosylflavones from *Passiflora edulis*. **Planta Medica**, v. 75, n. 11, p. 1221-1226, 2009.

ANEXOS

Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências Biológicas

Av. Prof. Nelson Chaves, s/n
50670-920 / Recife - PE - Brasil
Fones: (55 81) 2126 8840 / 2126 8151
Fax: (55 81) 2126 8750
www.ccb.ufpe.br



Recife, 24 de outubro de 2012

Ofício nº 493/12

Da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE
Para: **Prof.ª Maria Bernadete de Souza Maia**
Departamento de Fisiologia e Farmacologia
Universidade Federal de Pernambuco
Processo nº 23076.035789/2012-03

Os membros da Comissão de Ética no Uso de Animais do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco (CEUA-UFPE) avaliaram seu projeto de pesquisa intitulado, "Avaliação do efeito antidiabético da *Parkinsonia aculeata* (Caesalpinaceae): Estudos bioquímicos e metabonômicos em ratos com indicio de síndrome metabólica".

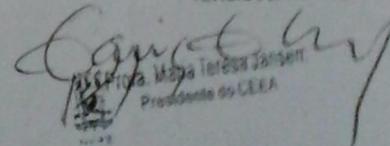
Concluimos que os procedimentos descritos para a utilização experimental dos animais encontram-se de acordo com as normas sugeridas pelo Colégio Brasileiro para Experimentação Animal e com as normas internacionais estabelecidas pelo National Institute of Health Guide for Care and Use of Laboratory Animals as quais são adotadas como critérios de avaliação e julgamento pela CEUA-UFPE.

Encontra-se de acordo com as normas vigentes no Brasil, especialmente a Lei 11.794 de 08 de outubro de 2008, que trata da questão do uso de animais para fins científicos e didáticos.

Diante do exposto, emitimos parecer favorável aos protocolos experimentais a serem realizados.

Origem dos animais: Biotério do Departamento de Fisiologia e Farmacologia - UFPE. Animais: camundongos e ratos; Sexo: fêmeas e machos; Idade: 45 dias; Peso: 25 - 30g; Número de animais previsto no protocolo: 120 ratos e 180 camundongos.

Atenciosamente,


M.ª Teresa Jansen
Presidente da CEUA