



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE
TRANSLACIONAL

LARISSA CAROLINE DE ALMEIDA SOUSA LIMA

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DA FRAÇÃO POLAR DE PARTES AÉREAS DE
Parkinsonia aculeata SOBRE A EXPRESSÃO PROTEICA DO RECEPTOR
DO TIPO AT1 PARA ANGIOTENSINA 2 NO TECIDO RENAL DE RATOS
COM SÍNDROME METABÓLICA**

**RECIFE
2022**

LARISSA CAROLINE DE ALMEIDA SOUSA LIMA

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DA FRAÇÃO POLAR DE PARTES AÉREAS DE
Parkinsonia aculeata SOBRE A EXPRESSÃO PROTEICA DO RECEPTOR
DO TIPO AT1 PARA ANGIOTENSINA 2 NO TECIDO RENAL DE RATOS
COM SÍNDROME METABÓLICA**

Apresentação do Trabalho de Conclusão de Curso de
Mestrado do Programa de Pós-graduação em Saúde
Translacional – Centro de Ciências Médicas da
Universidade Federal de Pernambuco.

Área de concentração: Saúde Humana e Tecnologias
Integrativas

Orientadora: Prof^a. Dr^a Maria Bernadete de Sousa
Maia

Coorientador: Prof. Dr. Eryvelton de Souza Franco

**RECIFE
2022**

Catálogo na Fonte
Bibliotecário: Rodrigo Leopoldino Cavalcanti I, CRB4-1855

L732a Lima, Larissa Caroline de Almeida Sousa.
Avaliação do efeito da fração polar de partes aéreas de *Parkinsonia aculeata* sobre a expressão proteica do receptor do tipo AT1 para angiotensina 2 no tecido renal de ratos com síndrome metabólica / Larissa Caroline de Almeida Sousa Lima. – 2022.
57 f. : il. ; tab. ; 30 cm.

Orientadora : Maria Bernadete de Sousa Maia.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências Médicas. Programa de Pós-Graduação em Saúde Translacional. Recife, 2022.

Inclui referências e anexo.

1. Obesidade. 2. Parkinsonia aculeata. 3. Síndrome Metabólica. 4. Dieta Ocidental. I. Maia, Maria Bernadete de Sousa (Orientador). II. Título.

616.833 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2022-295)

LARISSA CAROLINE DE ALMEIDA SOUSA LIMA

AVALIAÇÃO DO EFEITO DA FRAÇÃO POLAR DE PARTES AÉREAS DE *Parkinsonia aculeata* SOBRE A EXPRESSÃO PROTEICA DO RECEPTOR DO TIPO AT1 PARA ANGIOTENSINA 2 NO TECIDO RENAL DE RATOS COM SÍNDROME METABÓLICA

Apresentação do Trabalho de Conclusão de Curso de Mestrado do Programa de Pós-graduação em Saúde Translacional – Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco.

Área de concentração: Saúde Humana e Tecnologias Integrativas

Aprovada em 24 de agosto de 2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Maria Bernadete de Sousa Maia (Orientador)

Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Gustavo Pina Godoy (Examinador Interno)

Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Belmira Lara da Silva Andrade Costa (Examinador Externo)

Universidade Federal de Pernambuco

Primeiramente a Deus, por ter me sustentado até aqui.

À minha mãe Samara, sinônimo de força e dedicação aos seus filhos.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Edson Pereira e Samara Valkíria, Tios Sylvan Almeida e Sandra Veruska e meus grandes irmãos Laysa Fernanda e Edson Júnior. Obrigada por tudo.

Ao meu avô Luiz Gonzaga, que com certeza estaria super feliz em presenciar esse momento.

Ao meu marido Tiago Sales, por ter me dado suporte emocional em toda essa trajetória.

Aos meus amigos de laboratório por toda força: Áurea Marcela, Laisa Lima, Tamires Menezes e Wyndly Daniel.

Aos colegas de laboratório e professores que me deram toda ajuda e suporte durante esse percurso: Igor Paiva, Thiago Cahu, Prof. André Galvão, Prof. Carina Maia, Prof. Leucio Duarte e tantos outros.

À minha orientadora Prof^a Dr^a Maria Bernadete, por essa longa trajetória de crescimento profissional e pessoal durante todos esses anos, desde do início da minha faculdade.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Eryvelton Franco, por total ajuda e disponibilidade durante todos esses anos, desde da graduação.

Meus sinceros votos de agradecimento!

As nuvens mudam sempre de posição, mas são sempre nuvens no céu. Assim devemos ser todo dia, mutantes, porém leais com o que pensamos e sonhamos; lembre-se, tudo se desmancha no ar, menos os pensamentos. (Beleki, 2015,1)

RESUMO

A obesidade é reconhecida como um problema de saúde pública mundial, associada ao desenvolvimento de diversas doenças crônicas não transmissíveis que podem causar distúrbios e alterações, como aqueles observados na síndrome metabólica (SM). Dessa forma, objetivou-se avaliar o efeito da fração polar obtida das partes aéreas de *Parkinsonia aculeata* (PfrHEPA) sob a expressão proteica do receptor AT1 para angiotensina 2 no tecido renal em modelo experimental de SM. Foram utilizados 40 ratos Wistar machos, alimentados com a dieta ocidental (DO) durante 150 dias, divididos em 4 grupos (n=8), e o grupo controle (n=8) foi alimentado com a dieta padrão (DP). Durante a indução da SM, no decorrer dos 150 dias, os animais foram acompanhados semanalmente quanto à evolução ponderal e consumo alimentar, e ao final desse período, avaliou-se a pressão arterial sistêmica (PAS) e coletou-se sangue para avaliação do perfil lipídico, glicêmico e hematológico, para verificar a instalação da SM nestes animais. Os grupos com SM mantiveram a DO e foram tratados durante 30 dias consecutivos com PfrHEPA 70mg/kg, PfrHEPA 140 mg/kg, metformina 500mg/kg ou veículo 10mg/kg, por via oral. Ao término do tratamento, foi determinada a PAS e realizada a coleta de sangue para avaliação bioquímica e hematológica. Posteriormente, os animais foram eutanasiados sob aprofundamento anestésico, para coleta do tecido renal, a fim de analisar a expressão proteica do receptor do tipo AT1 para angiotensina 2 analisado através da densidade de pixels. Evidenciou-se que todos os animais submetidos a DO desenvolveram SM, apresentando obesidade, dislipidemia, hiperglicemia e hipertensão arterial. Após 30 dias de tratamento, os animais que receberam a PfrHEPA, em ambas as doses, demonstraram significativa redução $p < 0,05$ nos níveis séricos de colesterol total (92 para 66,5mg/dL); triglicerídeos (141 para 73,49mg/dL), LDL (37 para 24mg/dL), glicemia (130 para 90mg/dL) e a PAS (150 para 110 mmHg), quando comparado ao grupo controle alimentado com DO. Já o grupo tratado com a metformina (500mg/kg) reduziu o colesterol total (92 para 67mg/dL), triglicerídeos (141 para 75mg/dL), LDL (37 para 25mg/dL), glicemia (130 para 110mg/dL) e PAS (150 para 125mmHg). Em relação ao grupo DO quando comparado ao DP, houve um aumento no colesterol total (67 para 92mg/dL), triglicerídeos (71 para 144mg/dL), LDL (25 para 37mg/dL), glicemia (10 para 130mg/dL) e da PAS (100 para 150 mmHg). Os resultados da PAS,

após o tratamento, foram consonantes com os achados da imunohistoquímica, na qual se observou redução da expressão proteica do receptor do tipo AT1 de angiotensina 2 no glomérulo e túbulo renal dos animais tratados. Contudo, na análise histopatológica do tecido renal, não se observou alterações morfoestruturais. Dessa forma, concluímos que a redução da pressão arterial dos ratos Wistar com SM, e tratados com a PfrHEPA, independente das doses testadas, pode estar relacionada a uma possível redução da expressão proteica do subtipo de receptor AT1 no tecido renal.

Palavras-chave: obesidade; *Parkinsonia aculeata*; síndrome metabólica; dieta ocidental.

ABSTRACT

Obesity is recognized as a worldwide public health problem, associated with the development of several non-communicable chronic diseases that can cause disturbances and alterations, such as those observed in metabolic syndrome (MS). Thus, the objective was to evaluate the effect of the polar fraction obtained from the aerial parts of *Parkinsonia aculeata* (PfrHEPA) on the protein expression of the AT1 receptor for angiotensin 2 in the renal tissue in an experimental model of MS. Forty male Wistar rats were used, fed the western diet (DO) for 150 days, divided into 4 groups (n=8), and the control group (n=8) was fed the standard diet (SD). During the induction of MS, over the course of 150 days, the animals were monitored weekly regarding weight gain and food consumption, and at the end of this period, the systemic arterial pressure (SBP) was evaluated and blood was collected to assess the profile. lipid, glycemic and hematological tests, to verify the installation of MS in these animals. The MS groups maintained the OD and were treated for 30 consecutive days with PfrHEPA 70mg/kg, PfrHEPA 140 mg/kg, metformin 500mg/kg or vehicle 10mg/kg, orally. At the end of treatment, SBP was determined and blood was collected for biochemical and hematological evaluation. Subsequently, the animals were euthanized under anesthetic deepening, for renal tissue collection, in order to analyze the protein expression of the AT1 receptor for angiotensin 2 analyzed through pixel density. It was evidenced that all animals submitted to DO developed MS, showing obesity, dyslipidemia, hyperglycemia and arterial hypertension. After 30 days of treatment, the animals that received PfrHEPA, in both doses, showed a significant reduction $p<0.05$ in serum total cholesterol levels (92 to 66.5mg/dL); triglycerides (141 to 73.49mg/dL), LDL (37 to 24mg/dL), blood glucose (130 to 90mg/dL) and SBP (150 to 110 mmHg), when compared to the control group fed with DO. The group treated with metformin (500mg/kg) reduced total cholesterol (92 to 67mg/dL), triglycerides (141 to 75mg/dL), LDL (37 to 25mg/dL), blood glucose (130 to 110mg/dL) and SBP (150 to 125mmHg). Regarding the DO group when compared to the DP, there was an increase in total cholesterol (67 to 92mg/dL), triglycerides (71 to 144mg/dL), LDL (25 to 37mg/dL), blood glucose (10 to 130mg/dL) and SBP (100 to 150 mmHg). The results of the PAS, after the treatment, were consonant with the findings of the immunohistochemistry, in which a reduction of the expression protein of the type AT1

receptor of angiotensin 2 was observed in the glomerulus and renal tubule of the treated animals. However, in the histopathological analysis of the renal tissue, no morphostructural alterations were observed. Thus, we conclude that the reduction in blood pressure in Wistar rats with MetS, and treated with PfrHEPA, regardless of the doses tested, may be related to a possible reduction in the protein expression of the AT1 receptor subtype in the renal tissue.

Keywords: obesity; *Parkinsonia Aculeata*; metabolic syndrome; wester diet.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – Evolução ponderal de ratos Wistar machos alimentados com DO ou DP pós-desmame até 150 dias de consumo.....	32
FIGURA 2 – Consumo alimentar de ratos Wistar machos alimentados com DO ou DP pós-desmame até 150 dias de consumo.....	32
FIGURA 3 – Perfil glicêmico até 150 dias de vida em ratos Wistar alimentados com DO ou PD antes do tratamento, a partir do pós-desmame.....	34
FIGURA 4 – Pressão arterial de ratos Wistar alimentados com DO ou DP durante 180 dias após o tratamento	35
FIGURA 5 – Evolução ponderal de ratos Wistar machos alimentados com DO ou DP durante o período de tratamento	35
FIGURA 6 – Consumo alimentar de ratos Wistar machos alimentados com DO ou DP no período de tratamento	36
FIGURA 7 – Perfil glicêmico após tratamento de ratos Wistar alimentados com DO ou DP	38
FIGURA 8 – Pressão arterial de ratos Wistar alimentados com DO ou DP durante 180 dias após o tratamento	39
FIGURA 9 – Cortes histológicos do tecido renal de ratos Wistar controle e tratados	40
FIGURA 10 – Efeito do tratamento com PfrHEPA na expressão do receptor do tipo AT1 para angiotensina 2 no glomérulo.....	41
FIGURA 11 – Efeito do tratamento com PfrHEPA na expressão do receptor do tipo AT1 para angiotensina 2 no túbulo intersticial.....	41

LISTA DE TABELAS

- TABELA 1** - 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 sódio28
- TABELA 2**- Medidas murinométricas de ratos wistar machos, alimentados por 150 dias, a partir do desmame, com DO ou DP antes do tratamento 33
- TABELA 3**- Parâmetros hematológicos de ratos Wistar machos, alimentados por 150 dias, a partir do desmame, com DO ou DP antes do tratamento 33
- TABELA 4**- Perfil lipídico (mg/dL) de ratos Wistar machos, alimentados por 150 dias, a partir do desmame, com DO ou DP antes do tratamento35
- TABELA 5**- Medidas murinométricas de ratos Wistar alimentados com DO ou DP durante 180 dias, após 30 de tratamento37
- TABELA 6**- Perfil hematológico de ratos Wistar machos alimentados com DP ou DO durante 180 dias, após 30 dias de tratamento37
- TABELA 7**- Perfil lipídico de ratos Wistar machos alimentados com dieta DP ou DO durante 180 dias, após 30 dias de tratamento38

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	OBJETIVOS	16
2.1	GERAL.....	16
2.2	ESPECÍFICOS.....	16
3	REFERÊNCIAL TEÓRICO	17
3.1	TRANSIÇÃO NUTRICIONAL.....	17
3.2	SÍNDROME METABÓLICA.....	17
3.3	OBESIDADE E SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA (SRAA)	18
3.4	COMPONENTES DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA- ALDOSTERONA (SRAA).....	19
3.5	INFLAMAÇÃO DO TECIDO ADIPOSEO NA OBESIDADE.....	20
3.6	DISFUNÇÃO ENDOTELIAL.....	21
3.7	TERAPIA MEDICAMENTOSA.....	22
3.8	<i>Parkinsonia aculeata</i>	24
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	26
4.1	ARTIGO 1	26
4.1.1	Introdução.....	28
4.1.2	Materiais e Métodos	29
4.1.3	Resultados	32
4.1.4	Discussão	42
4.1.5	Conclusão	47
4.1.6	Referências	48
5	CONCLUSÃO.....	55
	REFERÊNCIAS	56
	ANEXO A – Aprovação da Comissão de Ética o Uso de animais da UFPE...	57

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada uma doença integrante do grupo de Doenças Crônicas Não-Transmissíveis (DCNT), causada pelo excesso de gordura corporal a níveis que causam prejuízos à saúde e que podem culminar na síndrome metabólica (SM) (WANDERLEY; FERREIRA, 2010). Por sua vez, a SM é caracterizada pelo agrupamento de fatores de risco cardiovascular como hipertensão arterial sistêmica (HAS), hiperglicemia, dislipidemias e obesidade. Estudos tem demonstrado que a prática regular de atividade física e uma alimentação adequada é de suma importância para prevenção e tratamento (NETO, FRANCISCO 2019).

Uma associação entre resistência insulínica (RI), inflamação e obesidade é uma das hipóteses que mais estão relacionadas com a SM. A RI correlaciona-se com o grau de obesidade, especialmente de origem abdominal, e é um fator preditivo para o desenvolvimento de um processo inflamatório e diabetes mellitus tipo 2 (DM II) (MACHADO; SCHAAN; SERAPHIM, 2006). O Diabetes Mellitus (DM) é originado não apenas pela RI, mas também pelo excesso de peso onde a secreção de insulina está aumentada, enquanto que a captação hepática e a eficácia periférica da insulina diminuem. (MCLELLAN *et al.*, 2007).

A obesidade é um fator desencadeante da HAS, além de ser responsabilizada por aproximadamente 20% dos casos diagnosticados de infarto agudo do miocárdio, independentemente de outros fatores de risco (PRADO, MARTA, 2020). Apesar da profundidade dos mecanismos fisiológicos envolvidos com a obesidade, entende-se que os adipócitos produzem as citocinas, como TNF- α e IL-6 que, uma vez na corrente sanguínea, estimulam os hepatócitos a produzirem RNA-m para proteínas de fase aguda da inflamação, como no caso da PCR (FERRAZ, DENIS PAIVA, 2020). Com isso, essa proteína pode apresentar-se aumentada em resposta a esses processos inflamatórios, antes que aconteçam os sintomas de doenças cardiovasculares (BERWANGER, 2005).

A busca por compostos bioativos, a partir de plantas medicinais, tem se tornado interesse de estudo por parte de pesquisadores, afim de utilizar plantas já popularmente conhecidas com atividades antidiabética ou hipolipemiante (BRITO *et al.*, 2013), a exemplo de *Parkinsonia aculeata*, no tratamento de distúrbios metabólicos, como a SM (SILVA, PRISCILA, 2015). Estudos demonstraram que a *P.*

aculeata reduziu os níveis de glicose no sangue e na urina (LEITE *et al.*, 2011). Dessa forma, o objetivo do estudo foi avaliar o efeito da fração polar obtida das partes aéreas de *Parkinsonia aculeata* (PfrHEPA) sobre a expressão proteica do receptor do tipo AT1 para angiotensina 2 no tecido renal de ratos com síndrome metabólica.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

- Avaliar o efeito da fração polar de partes aéreas de *Parkinsonia aculeata* sobre a expressão proteica do receptor do tipo AT1 para angiotensina 2 no tecido renal de ratos com síndrome metabólica.

2.2 ESPECÍFICOS

- Obter do extrato hidroalcoólico de *P. aculeata* (PfrHEPA);
- Obter a fração polar (PfrHEPA) a partir do extrato hidroalcoólico (HEPA) de *P. aculeata*
- Induzir a síndrome metabólica em ratos Wistar alimentados com dieta ocidentalizada;
- Avaliar a pressão arterial sistêmica em ratos Wistar alimentados com a dieta ocidentalizada;
- Avaliar no tecido renal de animais com síndrome metabólica:
 - O efeito de PfrHEPA sobre a expressão proteica do receptor do tipo AT1 para angiotensina II;
 - Realizar da análise histopatológica do tecido renal.

3 REFERÊNCIAL TEÓRICO

3.1 TRANSIÇÃO NUTRICIONAL

É indiscutível que o Brasil e diversos países estão experimentando nos últimos vinte anos uma rápida transição nutricional, devido ao crescimento da produção de alimentos ultra processados na indústria alimentícia. As características e os estágios de desenvolvimento da transição diferem para os vários países da América Latina (ANDRADE, RAPHAEL *et al.*, 2020). Um grande alerta é o aumento marcante na prevalência de obesidade, consolidando-se como o agravo nutricional mais importante, sendo associado a uma alta incidência de doenças crônicas não transmissíveis, como diabetes e doenças cardiovasculares (SOUZA *et al.*, 2010). Alterações nos hábitos de vida, como a baixa qualidade na alimentação, bem como a redução ou a não prática das atividades físicas diárias, são os principais fatores que explicam o crescimento da obesidade. O aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade no Brasil é relevante, e o quadro epidemiológico nutricional necessita de estratégias de saúde pública, capazes de modificar padrões de comportamento alimentar e do exercício físico.

Segundo Monteiro (2004), o conceito de transição nutricional é caracterizada pela presença de desnutrição, déficit de nutrientes e excesso de peso. Sabe-se que hábitos alimentares inadequados, principalmente na infância e adolescência, podem ser fatores de risco para a presença de doenças crônicas, tanto na vida atual como a futura. Entre os principais fatores de risco de doenças cardiovasculares do adulto, cinco já tiveram sua importância comprovada na infância e na adolescência: tabagismo, dislipidemias, hipertensão arterial, obesidade e sedentarismo (FARIA *et al.*, 2006). A obesidade é uma doença de etiologia multifatorial que está associada a alterações metabólicas importantes, cujas conseqüências ocorrem mais no adulto e são dependentes da duração e da gravidade do processo. Além disso, pode se agravar e ocasionar a Síndrome metabólica (SM), que pode ocasionar alterações fisiopatológicas sistêmicas, como resistência insulínica (RI), hipertensão, hipertrigliceridemia e uma série de outros fatores (MACHADO, 2016).

3.2 SÍNDROME METABÓLICA

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, os fatores de risco mais importantes para a morbimortalidade relacionada às doenças crônicas não-

transmissíveis (DCNT) são: hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia, ingestão insuficiente de frutas, sobrepeso ou obesidade, inatividade física e tabagismo (SILVA, GIORDANA et al., 2021). Cinco desses fatores de risco estão relacionados à alimentação e à atividade física e três deles têm grande impacto no aparecimento da SM. A predisposição genética, a alimentação inadequada e a inatividade física estão entre os principais fatores que contribuem para o surgimento da SM, cuja prevenção primária é um desafio mundial contemporâneo, com importante repercussão para a saúde.

A SM é caracterizada pelo agrupamento de fatores como hipertensão arterial, resistência à insulina, hiperinsulinemia, obesidade central e dislipidemia (LDL-colesterol alto, triglicérides alto e HDL-colesterol baixo) (FÉLIX, NUNO; NÓBREGA, MARIA., 2019). Além disso, é considerada um estado de inflamação crônica que se acompanha de disfunção endotelial e ocasiona aumento na incidência de eventos isquêmicos cardiovasculares e elevada mortalidade (BAHIA *et al.*, 2006).

Outros fatores que também têm sido relacionados à SM são: diminuição do tamanho das partículas de LDL colesterol (LDL pequeno e denso); elevação nos níveis da apolipoproteína B; alterações no estado pró-trombótico (elevações nas concentrações do fibrinogênio e aumento de inibidor-1 do ativador de plasminogênio) e no estado pró-inflamatório (aumento das citocinas: fator de necrose tumoral α , interleucina-6 e aumento da proteína C-reativa) (STEEMBURGO *et al.*, 2007). Entre os componentes da SM, a obesidade abdominal é o fator que melhor prediz o risco cardiovascular e de Diabetes melitus (DM). A obesidade é também o principal determinante da associação positiva dos níveis de proteína C-reativa com a SM em pacientes com DM tipo 2.

3.3 OBESIDADE E SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA (SRAA)

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (2018), a obesidade pode ser definida como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura que pode prejudicar a saúde do indivíduo. O sobrepeso tem se tornado crescente em todo o mundo, levando a um aumento acentuado da prevalência de doenças cardiovasculares (DCV), podendo provocar mudanças hemodinâmicas que alteram a morfologia cardíaca, podendo predispor ao comprometimento da função ventricular e à insuficiência cardíaca. Também, estão associados a alterações renais hemodinâmicas, estruturais e histológicas, além de alterações metabólicas e bioquímicas que levam à doença

renal (SILVA JUNIOR *et al.*, 2017).

Os adipócitos são células altamente especializadas no equilíbrio do fluxo energético corporal, armazenando energia na forma de gordura (lipídeos) quando a ingestão de calorias é maior do que o seu consumo, e liberando energia (sob a forma de ácidos graxos) em períodos de baixa ingestão de calorias. Também, são uma rica fonte de angiotensinogênio, angiotensina 1 e enzima conversora de angiotensina, contribuindo para a produção de angiotensina 2. A geração desses hormônios é aditiva aos componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), produzidos sistemicamente (MACEDO, 2020).

A obesidade é caracterizada pela ativação excessiva do SRAA. Esta ativação tem muitas implicações relativas à estrutura e à função cardíaca. A mais crítica é o efeito vasoconstritor da angiotensina 2, que causa o desenvolvimento da hipertensão arterial sistêmica (HAS) em pacientes obesos, além de induzir o aumento da pós-carga do VE em indivíduos normotensos obesos. Estudos demonstraram aumento da expressão de RNA mensageiro do angiotensinogênio no tecido adiposo, levando ao aumento da produção local de angiotensina 2 (ENGELI *et al.*, 1999). Tal expressão parece ser, em parte, regulada pelos ácidos graxos livres (SAFANOVA *et al.*, 1997), estabelecendo-se, assim, outro possível elo entre obesidade e hipertensão, talvez mais relacionada à obesidade visceral.

Altos níveis de angiotensina 2 (Ang 2) acoplado a receptores do tipo 1 (AT1) exercem um efeito vasoconstritor e trófico sobre o miocárdio, estimulando várias cascatas de sinalização intracelular e múltiplas respostas fisiológicas (DU TOIT EF *et al.*, 2005; RAMALINGAM *et al.*, 2017). A ativação do SRAA é o principal mecanismo responsável por distúrbios de pressão arterial e remodelação cardíaca na obesidade; essas desordens foram amenizadas após antagonismo de AT1 (DU TOIT EF *et al.*, 2005; MÜLLER-FIELITZ *et al.*, 2012; OLIVEIRA-JUNIOR *et al.*, 2019)

3.4 COMPONENTES DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA (SRAA)

O SRAA é classicamente conhecido como um importante mecanismo humoral de regulação a médio e longo prazo da pressão arterial (PA), é um sistema complexo e multifatorial de peptídeos e enzimas, que participam de múltiplas ações muito importantes no organismo (ALCOCER-DÍAZ-BARREIRO, Luis *et al.*, 2020). O SRAA tecidual está envolvido na regulação da estrutura e função cardiovascular e,

conseqüentemente, no controle a longo prazo da pressão arterial, contribuindo de forma significativa para o desenvolvimento e manutenção da alta resistência periférica e hiper-reatividade vascular. Além disso, a menor sensibilidade do reflexo pressorreceptor promovido pela Angiotensina 2 contribui de forma significativa para a fisiopatologia da hipertensão e insuficiência cardíaca (CAMPAGNOLE-SANTOS *et al.*, 2001). Em decorrência desses efeitos, os inibidores da enzima conversora de angiotensina 1 (ECA) representam um grande avanço no tratamento das doenças cardiovasculares.

Atualmente, os componentes do sistema renina-angiotensina mais conhecidos são: renina, angiotensinogênio, angiotensina 1 (Ang 1), enzima conversora de angiotensina (ECA) e angiotensina 2 (Ang 2). O angiotensinogênio é uma proteína plasmática produzida no fígado e precursor da Ang 1. A renina é uma enzima produzida nas células justaglomerulares, responsável por catalisar a reação de conversão proteolítica do angiotensinogênio e formar Ang 2. A enzima conversora de angiotensina é produzida principalmente no endotélio dos vasos pulmonares e tem a função de clivar os dois aminoácidos carboxiterminais da Ang 1 formando Ang 2, o principal peptídeo do sistema renina-angiotensina.

A angiotensina 2 realiza suas funções por meio de dois receptores: AT1 e AT2 (FEITOSA *et al.*, 2010). Este peptídeo é um potente vasoconstrictor, estimula a proliferação celular e possui efeitos arritmogênicos e hipertróficos. Com relação ao balanço energético, estudos iniciais mostram que a infusão subcutânea de baixas doses de Ang 2 reduz o peso corporal, por mecanismos que envolvem a mobilização da massa adiposa branca, redução dos níveis séricos de leptina (CASSIS *et al.* 1998), maior liberação de norepinefrina no tecido adiposo marrom (ENGLISH e CASSIS, 1999), e redução da ingestão alimentar (BRINK *et al.* 1996; ENGLISH e CASSIS, 1999). Estes estudos mostram, ainda, que tais efeitos são independentes do efeito pressor deste peptídeo.

3.5 INFLAMAÇÃO DO TECIDO ADIPOSEO NA OBESIDADE

O tecido adiposo humano é subdividido em tecido adiposo branco (TAB) e marrom (TAM). O TAB, localizado periféricamente nas regiões subcutânea e visceral, armazena energia na forma de triglicerídios e participa da regulação do balanço energético mediante processos de lipogênese e lipólise. Histologicamente, ele é

composto por adipócitos, células do sistema imune, tecido conjuntivo, nervoso e vascular. O TAM, localizado no sistema nervoso central, apresenta função termogênica, é mais vascularizado, possui maior número de mitocôndrias e diminui com a idade (FONSECA *et al*, 2006).

O acúmulo de gordura abdominal exerce papel fundamental para a alta morbidade-mortalidade na SM. Esse depósito de gordura abdominal tem forte relação com o desenvolvimento de RI e consequente hiperglicemia de jejum. O tecido adiposo, considerado um órgão endócrino produtor de diversas adipocinas, tais como IL-6, adiponectina, leptina, Inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1) e TNF- α , está intimamente relacionado a inflamação. O desbalanço na liberação destes mediadores químicos modifica vários fatores associados às doenças cardiovasculares (balanço energético, sensibilidade à insulina, pressão arterial, metabolismo lipídico, imunidade e homeostase), favorecendo o desenvolvimento de um processo inflamatório, que origina uma resposta imune local caracterizada por aumento de biomarcadores inflamatórios, como a PCR e espécies químicas oxidativas (SCHMIDT *et al*, 2015)

Uma série de trabalhos na área de obesidade tem confirmado que a obesidade é um estado de inflamação crônica, pois há aumento da interleucina 6 (IL-6), TNF- α e do inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1). Existem evidências para a regulação da função endotelial pela insulina e adipocinas como adiponectina, leptina, resistina, IL-6 e TNF- α , visto que, por exemplo, a redução da massa de tecido adiposo, através de redução de peso em associação com exercício, reduz TNF- α , IL-6 e PAI-1, aumenta adiponectina e está associada com melhora na sensibilidade à insulina e função endotelial (ALDHAHI e HAMDY, 2003).

3.6 DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

A síndrome metabólica é caracterizada por um estado pró-trombótico, com ativação leucocitária e aumento do estresse oxidativo. Isso tem sido associado ao aparecimento de disfunção endotelial devido à ativação deficiente da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e à diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO), devido à sua reação com espécies reativas de oxigênio geradas durante a inflamação (RAYA-FARÍAS, ANDRÉS, *et al.*, 2022). Está presente em diversas doenças metabólicas e/ou cardiovasculares, como na obesidade, intolerância à glicose, hiperglicemia, hipertensão arterial e dislipidemia.

A insulina apresenta ação vasodilatadora, a qual se deve à produção endotelial de NO. Assim, a RI pode contribuir para a disfunção endotelial. Vários estudos também demonstraram que a vasodilatação mediada pelo óxido nítrico (NO) está diminuída em pacientes com DM2. Dados de vários estudos demonstram que a resistência insulínica e os defeitos associados com a SM são dependentes de defeito específico da via de sinalização da insulina, a via do fosfatidilinositol 3-quinase, enquanto as funções mediadas pela via da MAPK operam normalmente. De fato, há dados mostrando que diminuição da via do fosfatidilinositol 3-quinase pela insulina está associada a aumento da via da MAPK em células vasculares. Assim, na presença de insulina, é possível que a hiperinsulinemia possa ser aterogênica (HSUEH e QUIÑONES, 2003).

A RI pode levar à disfunção endotelial e alterações da via de sinalização da insulina, específicas ou compartilhadas, no músculo, tecido adiposo e células endoteliais, bem como novos fatores genéticos e não-tradicionais podem estar envolvidos. Estudos clínicos recentes demonstram que estratégias farmacológicas ou não no combate à obesidade e/ou resistência à insulina podem melhorar a disfunção endotelial e a inflamação de baixa intensidade presentes nesses estados.

Já está bem estabelecido que o marcador mais precoce de aterosclerose é disfunção endotelial, a qual pode ser encontrada tanto na hipertensão como na aterosclerose. A disfunção endotelial também está envolvida em processos fisiológicos e patológicos, incluindo inflamação, resistência insulínica e obesidade, entre outras doenças (HUSSID, MARIA FERNANDA et al., 2021). A observação do papel central do endotélio no processo da doença aterosclerótica levou ao desenvolvimento de métodos com o objetivo de testar os diferentes aspectos da sua função, que incluem medidas tanto da injúria quanto do reparo endotelial. A mudança fundamental envolvida nesse processo é a alteração na sinalização de um processo celular, mediado pelo NO, em direção a um estado de ativação por sinalização redox. Espécies reativas de oxigênio (ROS), na presença da superóxido dismutase, levam à geração de peróxido de hidrogênio, que, tal como o NO, pode se difundir rapidamente através da célula, reagir com os grupos cisteína nas proteínas e alterar sua função (RHEE, 2006).

3.7 TERAPIA MEDICAMENTOSA

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (2019), os fatores de risco

mais importantes para a morbimortalidade relacionada às doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT) são: hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia, ingestão insuficiente de frutas, hortaliças e leguminosas, sobrepeso ou obesidade, inatividade física e tabagismo. Cinco desses fatores de risco estão relacionados à alimentação e à atividade física e três deles têm grande impacto no aparecimento da SM.

A predisposição genética, a alimentação inadequada e a inatividade física estão entre os principais fatores que contribuem para o surgimento da SM, cuja prevenção primária é um desafio mundial contemporâneo, com importante repercussão para a saúde. A realização de um plano alimentar para a redução de peso, associado a exercício físico são considerados terapias de primeira escolha para o tratamento de pacientes com síndrome metabólica.

O tratamento medicamentoso da hipertensão arterial na síndrome metabólica tem como objetivo reduzir a morbidade e a mortalidade cardiovascular e renal, além de prevenir o agravamento metabólico. Esses benefícios podem ser alcançados em pacientes tratados com diuréticos, inibidores adrenérgicos, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), antagonistas do receptor AT1 da angiotensina 2 (BRA), antagonistas de canais de cálcio e vasodilatadores diretos.

No caso dos BRA, são reconhecidamente nefro e cardioprotetores nos pacientes diabéticos do tipo 2 com nefropatia estabelecida (BRENNER; COOPER; ZEEUW, 1995; LEWIS; HUNSICKER; CLARKE, 2001). Em pacientes hipertensos portadores de elevado risco cardiovascular, em um estudo que utilizou um antagonista do receptor AT1 da angiotensina 2 demonstrou que este agente foi superior ao betabloqueador na redução da morbidade e da mortalidade cardiovascular (DAHLOF *et al.*, 2002). Estudos demonstraram que o tratamento com BRAs se acompanhou de menor incidência de novos casos de diabetes (JULIUS *et al.* 2004). Este efeito é esperado, uma vez que essa classe atua no recrutamento de pré-adipócitos para a conversão em adipócitos maduros (KURTZ e PRAVENEK, 2004). Os medicamentos mais utilizados hoje da classe dos BRA são: losartana, irbesartana, telmisartana, valsartana.

No entanto, a busca por plantas medicinais tem se tornado cada vez maior, no intuito de reduzir custos e possíveis efeitos colaterais/adversos que a maioria dos medicamentos apresentados no mercado de trabalho possuem. Como exemplo, temos a *Parkinsonia aculeata*, bastante utilizada na medicina popular como

hipoglicemiante, anti-inflamatória e antioxidante. Estudos em modelos ratos diabéticos revelaram que o extrato reduziu os níveis de glicose no sangue e na urina, e melhoraram os parâmetros bioquímicos e fisiológicos relacionados ao metabolismo dos carboidratos, lipídeos e proteínas (LEITE *et al.*, 2007; 2011; MARZOUK *et al.*, 2013).

3.8 *Parkinsonia aculeata*

Parkinsonia aculeata L. família Fabaceae e subfamília Caesalpinioideae é um arbusto espinhoso ou uma pequena árvore com casca verde ou marrom; folhas bipinadas; as flores são racemos amarelos perfumados, encontradas nas partes mais quentes do Sudoeste dos Estados Unidos e no norte do México (DIVYA, B. *et al.*, 2011). Popularmente conhecida como Acacia, Espinho de Jerusalém e Turco, de acordo com a região encontrada (HICKMAN, 1993; SENARATNA, 2001; FABRICANTE *et al.*, 2009).

É largamente utilizado na medicina popular no combate à diabetes (ALMEIDA *et al.*, 2005), sendo preparada por meio de chás, através de uma infusão da parte aérea da planta e consumidos ao longo do dia para amenizar complicações relacionadas ao diabetes (LEITE *et al.*, 2011). Além disso, a planta é utilizada como antipirético (MRIDHA *et al.*, 2010), analgésico ou anti-inflamatório (HUNDEKARI *et al.*, 2012), hipoglicemiante (LEITE *et al.*, 2007), antioxidante (MRUTHUNJAYA; HUKKERI, 2008).

Levantamento do gênero *Parkinsonia* revelou a presença de flavonas, flavanonas, esteróis, taninos, terpenóides, alcalóides, gliceróis, aminoácidos livres e ácidos graxos (ABDELAZIZ, SAHAR *et al.*, 2020). Os flavonóides apresentam-se conjugados com moléculas de açúcares, especialmente aos C-glicosídeos (TALHI; SILVA, 2012). Sua atividade tem sido demonstrada em vários 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 (GARCIA-LAFUENTE *et al.*, 2011), anti-hiperglicêmica através da prevenção da peroxidação lipídica e vasodilatação coronariana (CAZAROLLI *et al.*, 2009) e antiulcerosa (MONTANHA *et al.*, 2009).

Na região de Xingó, localizado no semiárido nordestino, a *Parkinsonia aculeata* é conhecida como Turco e descrita como antidiabética e antilipemiante (DE ALMEIDA et al., 2005; LEITE et al., 2007; LEITE et al., 2010). Diante desses indícios, fez-se necessário estudar o efeito de partes aéreas de *P.aculeata* sobre componentes do sistema renina angiotensina aldosterona no tecido renal de ratos Wistar com SM.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Fração polar obtida de *Parkinsonia aculaeta* reduz expressão proteica do receptor de angiotensina do tipo AT1 e modula a pressão arterial em ratos com síndrome metabólica

4.1.1 Introdução

A obesidade resulta do desequilíbrio crônico entre o consumo alimentar e o gasto energético, podendo levar à síndrome metabólica (SM). Ao longo dos últimos anos, seu aumento tem sido bastante evidente em diversos países, o que é bastante preocupante, pois o excesso de gordura corporal, principalmente a gordura abdominal, está intimamente relacionado a alterações no perfil lipídico (OLIVEIRA *et al.*, 2004). A SM é uma condição clínica definida pela simultaneidade de pelo menos três dos seguintes componentes: hipertensão, hipertrigliceridemia, dislipidemia, hiperglicemia e excesso de gordura abdominal (MUSSI e PETRÓSKI, 2017).

A maioria das pessoas com obesidade tem uma condição que resulta em uma alta concentração de ácidos graxos livres (AGL), que induz a resistência à insulina (RI) no músculo, contribuindo para o aumento da glicose no sangue. A longo prazo, a elevação dos AGL induz lipotoxicidade nas células beta produtoras de insulina do pâncreas, que são incapazes de cumprir sua função, reduzindo a concentração circulante de insulina, o que também ajuda a aumentar a glicemia. No nível hepático, a alta concentração de AGL também pode estimular o aumento da excreção hepática de glicose, além do aumento dos triglicerídeos e consequente diminuição do colesterol HDL. A obesidade tem sido apontada como o principal fator para o desenvolvimento de diversas doenças crônicas, como a doença renal crônica (DRC), devido à nefropatia diabética e nefroesclerose hipertensiva. O excesso de peso está associado a alterações hemodinâmicas, estruturais e histológicas no rim, além de alterações metabólicas e bioquímicas que levam à doença renal (JUNIOR *et al.*, 2017). A associação de diabetes mellitus (DM) e hipertensão arterial (HA) na obesidade constitui a principal causa de DRC (PAULA *et al.*, 2006). Além disso, é caracterizada pela ativação excessiva do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Essa ativação tem muitas implicações em relação à estrutura e função cardíaca. O mais crítico é o efeito vasoconstritor da angiotensina II, que causa o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica (HAS) em pacientes obesos (MACEDO, 2020).

No Brasil, o uso de plantas medicinais tem sido uma alternativa terapêutica e/ou complementar no tratamento de diversas comorbidades relacionadas à SM, além de ser objeto de estudo de muitos estudos, a fim de desenvolver uma nova opção terapêutica, com baixo custo e eficaz. Assim, foi demonstrado que a *Parkinsonia aculeata* possui atividade hipoglicemiante, além de melhorar outros parâmetros bioquímicos em animais com diabetes induzida por aloxana (LEITE *et al.*, 2007). O tratamento obtido das partes aéreas de *Parkinsonia aculeata* melhora a via de sinalização da insulina no fígado, músculo e tecido adiposo em modelo animal de obesidade induzida por dieta hiperlipídica (ARAÚJO *et al.*, 2016). Assim, o objetivo do estudo foi avaliar o efeito da PfrHEPA em modelo animal com SM, bem como os níveis de angiotensina I no tecido renal de ratos Wistar.

4.1.2 Materiais e métodos

Considerações éticas: Todos os protocolos experimentais utilizando animais ou tecidos deles derivados foram aprovados pelo Comitê de Ética em animais, Processo nº0081/2019 e conduzidos de acordo com o Guia de Cuidados com Animais de Laboratório adotado pela Sociedade Brasileira de Ciências de Animais de Laboratório (SBCAL).

Material Botânico: O material botânico (partes aéreas de *P. aculeata*) foi coletado na região de Xingó, localizada no semiárido nordestino entre os estados de Alagoas, Bahia, Pernambuco e Sergipe. A espécie vegetal foi identificada pela Botânica Hortensia Pousada Bautista (INCRA-BA) e uma exsicata foi depositada (Nº 500) no herbário do Xingó (Canindé de São Francisco, Sergipe, Brasil)

Obtenção do extrato hidroalcólico de *P. aculeata*: O extrato hidroalcólico foi obtido a partir da maceração das partes aéreas secas e pulverizadas de *P. aculeata* (400 g) em etanol/água (1:1, v/v) sob agitação mecânica (TECNAL®, modelo TE-1400), por 48 horas a 23°C, e em seguida filtrado em papel filtro qualitativo, o resíduo foi novamente submetido à extração com solução hidroalcólica a 50%, sendo este processo repetido seis vezes para completa exaustão do material vegetal. Em seguida, o extrato foi concentrado em evaporador rotativo (TECNAL®, modelo TE-211) para eliminação total do etanol. Após a retirada do etanol, foi congelado e liofilizado, cujo produto foi identificado como fração polar obtida de *P. aculeata*.

Obtenção da fração polar obtida de *P. aculeata*: A fração polar obtida de *P. aculeata* sem solvente foi submetido à partição com acetato de etila (1:1). Essa mistura foi colocada em um funil de decantação para obtenção da fração polar e, posteriormente, colocada em rotaevaporador para remoção do solvente residual, seguida de congelamento e submetida ao processo de liofilização. O material obtido foi identificado como extrato hidroalcóolico de *P. aculeata* particionado com acetato de etila (PfrHEPA). Para realização dos ensaios, o PfrHEPA foi solubilizado em água (veículo) no dia do experimento.

Modelo animal, dieta e tratamento: Foram utilizados 40 ratos *Wistar* machos, alimentados com ração e água *ad libitum* acompanhados a partir do pós-desmame. Os animais foram divididos em dois grupos, que receberam ração padrão para roedores (Presence®) (n=8 animais/grupo) ou dieta ocidentalizada (DO) com maior teor de lipídios, açúcar simples e sódio (4 grupos, n=8 animais/grupo), durante 150 dias. Após o período de indução da SM, os animais que receberam DO foram divididos em diferentes grupos: 1) DO + PfrHEPA 70mg/kg; 2) DO + PfrHEPA 140mg/kg; 3) DO + metformina 500g/kg; 4) DO + veículo (10mg/kg) e os animais que receberam a DP foram tratados com veículo (10mg/kg), durante 30 dias consecutivos.

Tabela 1: 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.

Evolução Ponderal: A avaliação da evolução ponderal foi realizada utilizando balança eletrônica digital (marca YIHUA, modelo SF-400), uma vez por semana, a

partir do 21º dia até a instalação da Síndrome Metabólica, no 150º dia, e durante o tratamento que ocorreu do 150º ao 180º dia.

Consumo Alimentar: O consumo alimentar foi avaliado semanalmente até a 17ª semana de fornecimento da dieta pré-tratamento e durante as quatro semanas de tratamento, totalizando 25 semanas de experimento. O consumo médio semanal de ração foi obtido subtraindo-se o peso inicial da ração fornecida (≈ 30 g/animal/dia) da sobra da gaiola em 48h. Os dados de consumo alimentar são representados pelo consumo médio semanal. A conversão alimento/energia foi determinada multiplicando-se o consumo alimentar pelo valor energético de cada dieta. O peso corporal foi medido semanalmente até o final do experimento.

Determinação das medidas murinométricas: As medidas de circunferência abdominal, circunferência torácica e comprimento naso-anal foram determinadas durante a indução da Síndrome Metabólica aos (90, 120, 150 dias) e ao final do tratamento (180 dias). A partir destes parâmetros, mais o peso corporal, foram determinados o Índice de Massa Corporal (IMC).

$$IMC = \frac{\text{Peso (g)}}{(\text{Comprimento naso - anal (cm)})^2} \quad (1)$$

Determinação do Perfil Hematológico: Ao atingir 150 e 180 dias de consumo da dieta, todos os animais foram colocados em jejum por 8 horas e anestesiados com ketamina (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 hematológico. Os parâmetros hematológicos (hemácias $10^6/\text{mm}^3$, hemoglobina g/dL, hematócrito%, plaquetas $10^6/\text{mm}^3$, leucócitos $10^6/\text{mm}^3$ e linfócitos $10^6/\text{mm}^3$) foram determinados imediatamente após a coleta, através do analisador automático de células hematológicas ABX Micros 60 HORIBA®.

Determinação do perfil glicêmico: Após a indução da SM, no decorrer dos 150 dias de consumo da DO, foi avaliada a glicemia em jejum dos animais por meio de tiras reagentes accu-check active, através da cauda do animal. Após o final do experimento, os animais foram mantidos em jejum de 10h e foram anestesiados

com Ketamina (50 mg/kg, ip) para coleta de amostras de sangue, para avaliação da glicemia em jejum.

Avaliação do perfil lipídico: Com 150 dias de ingesta alimentar, todos os animais ficaram em jejum de 10 h e foram anestesiados com Ketamina (50 mg/kg, ip) para a coleta de amostras de sangue através do plexo infraorbitário com auxílio de um tubo capilar (microhematócrito) para o perfil lipídico. Ao final do experimento, animais com 180 dias de consumo de dieta, jejuaram durante a noite e foram anestesiados com 10 mg/kg de xilazina e 50 mg/kg de ketamina por via intraperitoneal para coleta de amostras de sangue por meio da eutanásia através da decaptação. As amostras de sangue foram centrifugadas a $3.000\times g$ por 15 min para obtenção do soro, que foi utilizado para a análise do colesterol total e frações pelo método de diagnóstico de química seca Vitros 250 Johnson & Johnson®.

Avaliação da pressão arterial: A medida da PAS foi realizada de forma indireta, em animais acordados, através de pletismografia de cauda (IITC *Life Science* B60-7/16", *Life Science Instruments*). Para o procedimento, os animais foram postos em um compartimento que limitava seus movimentos e permitia assim a colocação, ao redor de sua cauda, de um manguito acoplado a um sensor de pulso. Após o aquecimento dos animais até a temperatura de 34°C por um período de 15–25 minutos, cinco medidas da PAS foram captadas sequencialmente. Previamente a aquisição dos dados, os animais foram submetidos, por três dias consecutivos aos mesmo procedimentos experimentais para que ocorresse adaptação.

Análise histopatológica do tecido renal: Para análise histopatológica, amostras de tecido renal dos animais de cada grupo foram fixadas em formol a 10% e processadas para inclusão em parafina. Os cortes de parafina foram desparafinizados e corados pela técnica de hematoxilina e eosina (MONTES, 1996) e examinados em microscópio óptico conectado à Leica Camera DFC-280 do laboratório de Farmacologia de Produtos Bioativos da UFPE.

Presença de células positivas para receptores do tipo AT1 no tecido renal por imuno-histoquímica: cortes de 5µm foram cortados em série e montados em lâminas de vidro, reidratados e tratados com tampão citrato 20mM (pH 6,0) a 100°C por 30min. (H_2O_2) e os cortes foram bloqueados com 3% de albumina de soro bovino (BSA, fração V) (Miles, Naperville, IL, EUA) por 1 h em temperatura ambiente. Os tecidos renais foram incubados com o seguinte anticorpo primário durante a noite a 4°C: Receptor Anti-Angiotensina I (Imuny, número de catálogo IM-0061) na diluição

1:1000. As secções foram incubadas com um anticorpo secundário conjugado com biotina durante 1 h após lavagem (DakoCytomation, Biotinilated Link Universal HRP; número de catálogo: K0690, CA, EUA). Os marcadores foram desenvolvidos por incubação com 30-3-diaminobenzidina (DAB) como cromógeno, contrastado com hematoxilina de Carrazi e montado em Entellan (Merck, número de catálogo: 1079610100, EUA). A densidade de pixels foi quantificada em 8 sessões renais coradas (Glomérulos e túbulos) (ampliação de 400x) obtidas de 3 animais diferentes usando o software GIMP 2.10.4 (*software GNU Image Manipulation Program, CNET Networks, Inc., Austrália*). Para resultados de imunohistoquímica, a densidade de pixels foi medida em oito áreas coradas usando um programa de software (GIMP 2.10.4).

Análise estatística: Os resultados foram expressos por média $\pm$ erro padrão da média e para fins estatísticos, sendo considerada a significância mínima de 0,05 ($p < 0,05$). Os dados paramétricos foram submetidos à Análise de Variância (ANOVA), seguido do pós-teste de Turkey. Para todos os experimentos realizados, os valores serão considerados estatisticamente significantes quando $p < 0,05$.

4.1.3 Resultados

Indução da síndrome metabólica através da dieta ocidentalizada

- Evolução ponderal até 150 dias de consumo

A evolução ponderal dos animais alimentados com DO ou DP até 150 dias de consumo mostra que, a partir da 12^a semana, os grupos submetidos a DO apresentaram peso corporal significativamente maior ($p < 0,05$) quando comparados ao grupo DP. O resultado evidencia ganho de peso progressivo da 12^a semana (33%) até a 20^a semana (45%) pré-tratamento (Fig. 1).

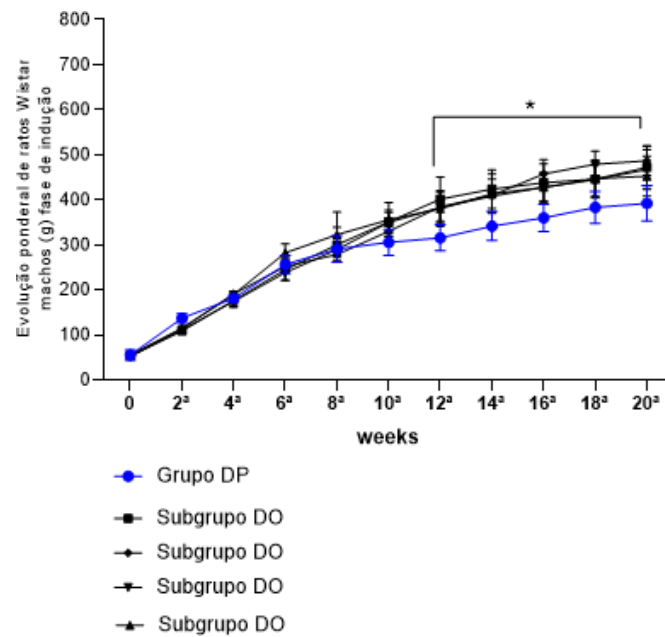


Figura 1. Evolução ponderal de ratos Wistar machos alimentados com DO ou DP pós-desmame até 150 dias de consumo. Legenda (*) ao comparar cada subgrupo DO com PD. Dados submetidos à ANOVA de duas vias, pós teste de Tukey, representados por média $\pm$ erro médio, $*p<0,05$.

- Consumo alimentar

A Figura 2 mostra que o grupo alimentado com DO apresentou um consumo alimentar menor ($p<0,05$) em 32% quando comparado ao grupo DP.

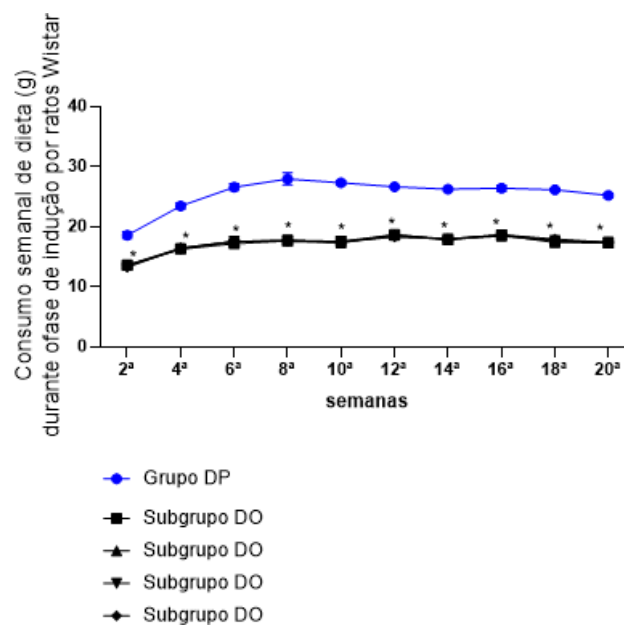


Figura 2. Consumo alimentar de ratos Wistar machos alimentados com DO ou PD pós-desmame até 150 dias de consumo. Dados submetidos à ANOVA de duas vias, pós teste de Tukey, representados por média $\pm$ erro médio, $*p<0,05$.

- Medições Murinométricas

Na tabela 1 pode-se observar que tanto o índice de massa corporal (IMC) quanto a circunferência abdominal apresentaram-se maiores. Os grupos alimentados com a DO foram significativamente ($p < 0,05$) maiores (30% e 25% respectivamente) quando comparados ao grupo DP. Em relação à circunferência torácica e comprimento corporal, não foram observadas diferenças significativas.

Tabela 2. Medidas murinométricas de ratos Wistar machos, alimentados por 150 dias, a partir do desmame, com DO ou DP antes do tratamento.

Medições Murinométricas	Grupo DP	subgrupo 2 DO	subgrupo 3 DO	subgrupo 4 DO	subgrupo 5 DO
Comprimento do corpo (cm)	40,83±0,40	40,50±0,62	40,17±0,60	39,83±0,48	39,83±0,31
Circunferência torácica (cm)	16,43±0,22	17,42±0,17	17,65±0,11	17,28±0,13	17,18±0,10
Circunferência abdominal (cm)	18±0,26	23,48±0,19 ^a	23,38±0,32 ^a	23,32±0,30 ^a	23,83±0,17 ^a
IMC (g/cm ³)	23,60±1,19	28,74±0,60 ^a	29,00±0,90 ^a	30,10±0,62 ^a	30,68±0,79 ^a

Os valores foram submetidos à ANOVA one-way, seguida do pós-teste de Tukey e representados pela média ± erro padrão da média. Legenda (a) quando comparado cada subgrupo ao DP.

- Perfil hematológico

A tabela 2 registra os parâmetros hematológicos e verifica-se que não houveram diferenças estatísticas entre os grupos, todos encontraram-se dentro dos valores de referência estabelecidos pela literatura para ratos Wistar machos.

Tabela 3. Parâmetros hematológicos de ratos Wistar machos, alimentados por 150 dias, a partir do desmame, com DO ou DP antes do tratamento.

Parâmetros hematológicos	Grupo DP	subgrupo 2 DO	subgrupo 3 DO	subgrupo 4 DO	subgrupo 5 DO	Referência
Glóbulos vermelhos (10 ⁶ /μl)	6,8±0,23	7,26±0,20	6,47±0,15	7,12±0,38	6,79±0,3	4,72-10,25
Hemoglobina (mg/dL)	15,82±0,46	15,72±0,17	15,10±0,11	14,73±0,66	15,03±0,52	10,20-17,80
Hematócrito (%)	18,08±1,20	40,68±0,93	37,43±0,24	37,48±1,38	40,08±1,67	23,80-51,90
Plaquetas (10 ³ /μl)	850,50±38,48	873,67±32,54	840,67±27,56	880,80±22,52	807,33±17,72	727-1351
Leucócitos (10 ³ /μl)	6,42±0,48	7,52±0,51	6,17±0,44	6,9±0,65	6,87±0,70	3,41-13,70
Linfócitos (%)	87,77±1,21	85,13±0,81	79,77±0,70	75,87±2,98	82,80±2,90	43,10-93,70

Os valores foram submetidos à ANOVA de duas vias, seguida do pós-teste de Tukey e representados pela média ± erro padrão da média. Os valores representados pelos símbolos diferem estatisticamente $p < 0,05$.

- Perfil lipídico

Ao analisar o perfil lipídico, verificou-se que os grupos alimentados com DO apresentaram aumento médio dos níveis de colesterol total (36%), triglicerídeos (80%) e LDL (47%), o que evidencia um quadro de dislipidemia.

Tabela 4. Perfil lipídico (mg/dL) de ratos Wistar machos, alimentados por 150 dias, a partir do desmame, com DO ou DP antes do tratamento.

Perfil lipídico	Grupo DP	subgrupo 2 DO	subgrupo 3 DO	subgrupo 4 DO	subgrupo 5 DO
Colesterol total (mg/dL)	64,67±1,16	88,67±1,33 ^a	91±1,57 ^a	86,50±1,15 ^a	87,67±2,16 ^a
Triglicerídeos (mg/dL)	75±4,01	135,50±2,79 ^a	135,67±2,09 ^a	135,75±2,46 ^a	133,50±1,82 ^a
HDL-c (mg/dL)	26,15±0,54	27,57±0,72	26,67±0,84	26±0,66	26±0,68
LDL-c (mg/dL)	23,67±1,88	34,07±1,24 ^a	37,20±2,05 ^a	33,35±1,12 ^a	34,97±2,36 ^a

Os valores foram submetidos à ANOVA de duas vias, seguida do pós-teste de Tukey e representados pela média ± erro padrão da média. Legenda (*) quando comparado cada subgrupo ao DP.

- Perfil glicêmico

Ao analisar a figura 3, pode-se observar que, do pós-desmame até os 150 dias de vida, os animais alimentados com DO apresentaram glicemia significativamente maior, em torno de 20%, quando comparados aos animais alimentados com a DP, evidenciando, portanto, um quadro semelhante de hiperglicemia em todos os grupos.

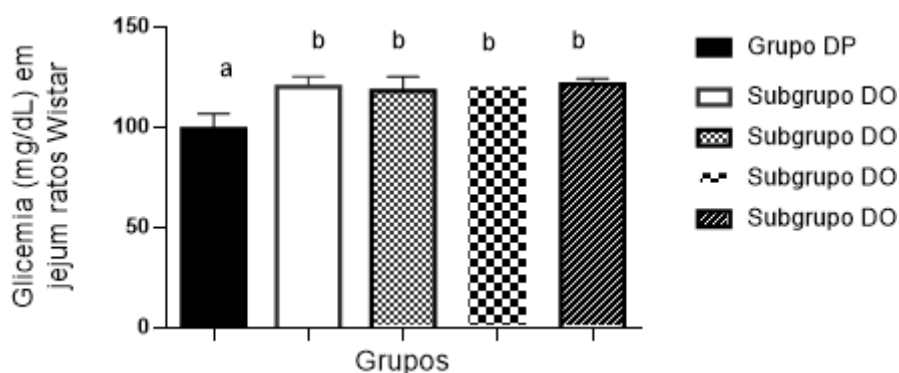


Figura 3. Perfil glicêmico até 150 dias de vida em ratos Wistar alimentados com DO ou PD antes do tratamento, a partir do pós-desmame. Barras seguidas de letras diferem estatisticamente. Dados submetidos à ANOVA de duas vias, pós teste de Tukey, representados por média ± erro médio, *p<0,05.

- Pressão arterial

A figura 4 revela a pressão arterial dos animais alimentados com a DO durante 150 dias, os quais apresentaram elevação da PA maior (p<0,05) quando comparados ao grupo DP.

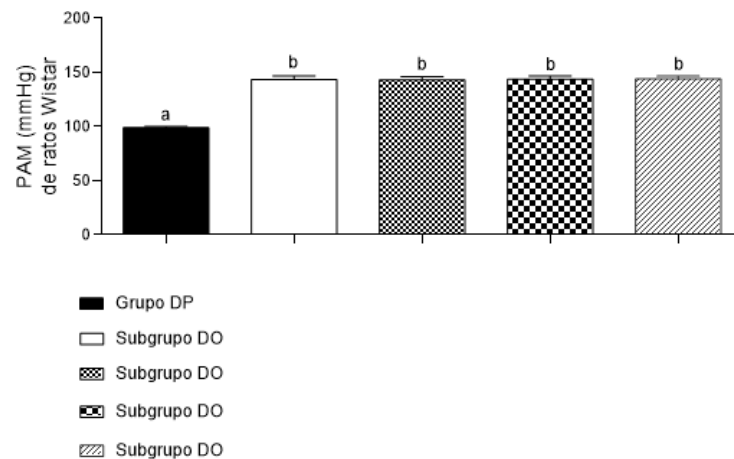


Figura 4. Pressão arterial de ratos Wistar alimentados com DO ou DP durante 150 dias antes tratamento. Barras seguidas de letras diferem estatisticamente. Dados submetidos à ANOVA de duas vias, pós teste de Tukey, representados por média $\pm$ erro médio, * $p < 0,05$.

Efeito da PfrHEPA em ratos Wistar com síndrome metabólica:

- Evolução ponderal durante 30 dias de tratamento (150° aos 180° dias)

A Figura 5 mostra a evolução ponderal durante o período de tratamento, evidenciando um ganho de peso corporal, onde os grupos tratados com PfrHEPA (70 ou 140mg/kg) ou metformina (500mg/kg) alimentados com DO foram estatisticamente diferentes ($p < 0,05$) quando comparados ao grupo DP.

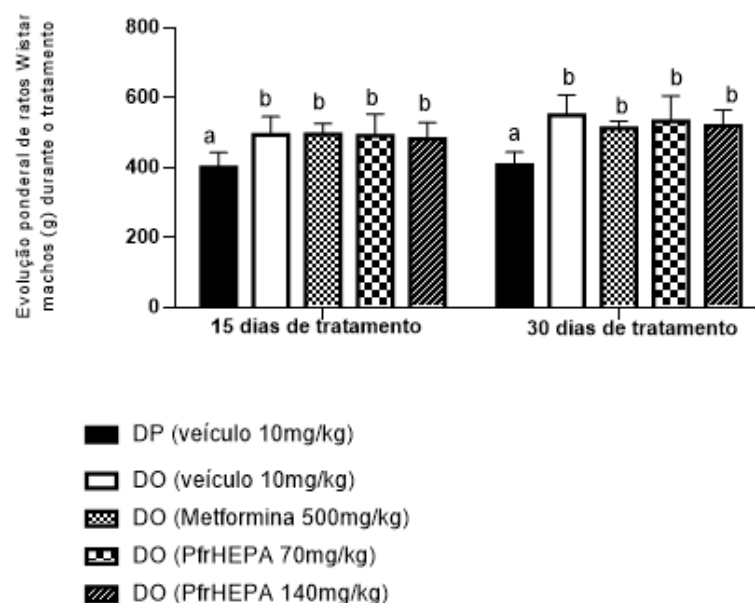


Figura 5. Evolução ponderal de ratos Wistar machos alimentados com DO ou DP durante o período de tratamento. Barras seguidas de letras diferem estatisticamente. Dados submetidos à ANOVA de duas vias, pós teste de Tukey, representados por média $\pm$ erro médio, * $p < 0,05$.

- Consumo alimentar

A Figura 6 mostra o consumo alimentar durante 30 dias de tratamento (150 aos 180 dias). Pode-se observar que o consumo dos subgrupos tratados e alimentados com DO permanecem menor em 33% quando comparados ao grupo DP.

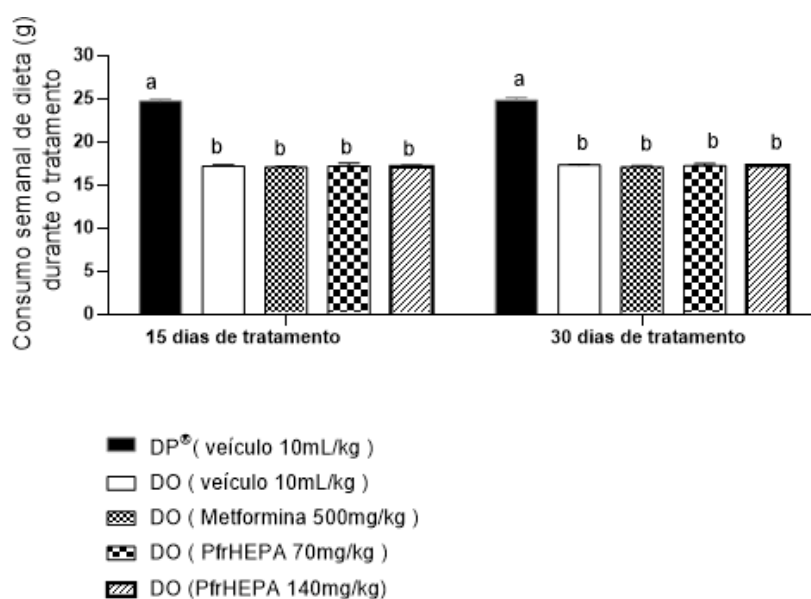


Figura 6. Consumo alimentar de ratos Wistar machos alimentados com DO ou DP no período de tratamento. Barras seguidas de letras diferem estatisticamente. Dados submetidos à ANOVA de duas vias, pós teste de Tukey, representados por média $\pm$ erro médio, * $p < 0,05$.

- Medições Murinométricas

A tabela 4 indica as medidas murinométricas dos animais alimentados com DO e submetidos ao tratamento com PfrHEPA (70 ou 140mg/kg) ou metformina (500mg/kg) não reduziu a circunferência abdominal e IMC, tendo em vista seu aumento após consumo da DO.

Tabela 5. Medidas murinométricas de ratos Wistar alimentados com DO ou DP durante 180 dias, após 30 de tratamento.

Medidas Murinométricas	Veículo		PfrHEPA		Metformina
	DP 10mL/kg	DO 10mL/kg	DO 70mg/kg	DO 140mg/kg	DO 500mg/kg
Comprimento do corpo (cm)	41,50±0,43	41±0,52	40,83±0,74	40,33±0,61	40±0,26
Circunferência torácica (cm)	17±0,11	17,73±0,21	17,35±0,11	17,88±0,11	17,47±0,08
Circunferência abdominal (cm)	18,48±0,25	23,73±0,18 ^a	23,91±0,17 ^a	23,95±0,12 ^a	23,50±0,15 ^a
IMC (g/cm ³)	23,73±1,03	32,76±0,80 ^a	31,86±0,70 ^a	31,87±0,29 ^a	32,10±0,32 ^a

Os valores foram submetidos à ANOVA one-way, seguida do pós-teste de Tukey e representados pela média ± erro padrão da média. Legenda (*) quando comparado cada grupo ao DP.

- Perfil hematológico

Na tabela 5, pode-se observar que durante os 30 dias de tratamento (150 aos 180 dias) houve diferença significativa entre os grupos DO e DP apenas em relação às plaquetas, no entanto, esses valores permaneceram dentro da faixa de referência para ratos Wistar estabelecidos na literatura.

Tabela 6. Perfil hematológico de ratos Wistar machos alimentados com DP ou DO durante 180 dias, após 30 dias de tratamento. Legenda (*) quando comparado cada grupo ao DP.

Parâmetros hematológicos	Veículo		PfrHEPA		Metformina	Referência
	DP 10mL/kg	DO 10mL/kg	DO 70mg/kg	DO 140mg/kg	DO 500mg/kg	
Glóbulos vermelhos (10 ⁶ /μl)	7,01±0,10	7,21±0,22	8,14±0,40	7,54±0,32	7,48±0,20	4,72-10,25
Hemoglobina (mg/dL)	14,32±1,03	14,17±0,60	16,58±0,26	16,20±0,44	12,28±0,10	10,20-17,80
Hematócrito (%)	43,47±1,74	46,92±2,12	49,15±0,96	46,81±1,68	46,55±1,17	23,80-51,90
Plaquetas (10 ³ /μl)	819,67±13,90	783,67±12,8 ^a	781±32,40 ^a	797±7,98 ^a	804,67±11,50 ^a	727-1351
Leucócitos (10 ³ /μl)	9,68±0,87	9,33±0,84	7,83±1,07	6,83±0,70	8,26±0,56	3,41-13,70
Linfócitos (%)	67,33±4,61	59,45±4,62	84,83±1,37	60,83±7,55	71,78±1,51	43,10-93,70

Os valores foram submetidos à ANOVA de duas vias, seguida do pós-teste de Tukey e representados pela média ± erro padrão da média. Legenda (*) quando comparado cada grupo ao DP.

- Perfil lipídico

Ao analisar o perfil lipídico apresentado na tabela 6, os animais tratados com o PfrHEPA em ambas as doses e a metformina, reduziram significativamente os níveis de colesterol total, triglicerídeos e LDL nas doses de 70mg/kg (22%, 44% e 27%) respectivamente, e 140mg/kg (32%, 51% e 43%) respectivamente.

Tabela 7. Perfil lipídico de ratos Wistar machos alimentados com dieta DP ou DO durante 180 dias, após 30 dias de tratamento.

Perfil lipídico	Veículo		PfrHEPA		Metformina
	DP 10mL/kg	DO 10mL/kg	DO 70mg/kg	DO 140mg/kg	DO 500mg/kg
Colesterol total (mg/dL)	67,33±0,92	92±0,73 ^a	71±0,73 ^b	62,33±0,80 ^{ab}	67,67±1,09 ^b
Triglicerídeos (md/dL)	77,83±1,82	141,17±1,14 ^a	78,83±0,87 ^b	68,16±0,79 ^{ab}	75,33±2,36 ^b
HDL-c (mg/dL)	26,67±1,02	26,33±0,62	27,83±0,60	27±0,93	26,83±0,48
LDL-c (mg/dL)	25,08±0,87	37,77±1,45 ^a	27,39±1,16 ^b	21,70±0,63 ^{ab}	25,77±1,27 ^b

Os valores foram submetidos à ANOVA de duas vias, seguida do pós-teste de Tukey e representados pela média ± erro padrão da média. Legenda (*) quando comparado cada grupo ao DP.

- Perfil glicêmico

A figura 7 evidencia o perfil glicêmico de ratos wistar tratados por via oral durante 150 aos 180 dias, onde o grupo alimentado com a DO apresentou uma maior glicemia quando comparados ao grupo DP. O tratamento com PfrHEPA (70 ou 140mg/kg) ou metformina (500mg/kg) reduziu significativamente ($p < 0,05$) a glicemia em 15%, 30% e 23% quando comparados ao grupo DO veículo (10mg/mL). Por sua vez, o grupo que recebeu PfrHEPA (140mg/kg) apresentou um resultado próximo ao animal DP e semelhante ao animal tratado com metformina, além de ter demonstrado um resultado de reversão da glicemia se aproximando aos parâmetros normais.

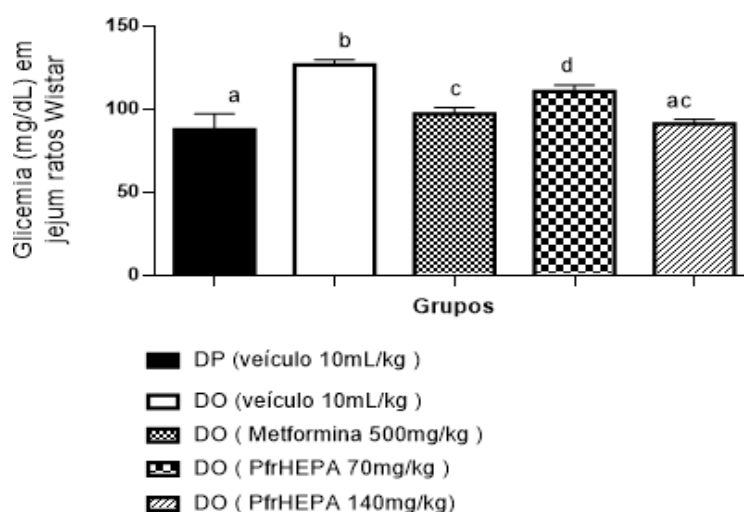


Figura 7. Perfil glicêmico após tratamento de ratos Wistar alimentados com DO ou PD. Barras seguidas de letras diferem estatisticamente. Dados submetidos à ANOVA de duas vias, pós teste de Tukey, representados por média ± erro médio, * $p < 0,05$.

- Pressão arterial

A figura 8 evidencia a pressão arterial dos grupos tratados com PfrHEPA (70 ou 140mg/kg) ou metformina (500mg/kg), apresentando uma redução significativa dos níveis pressóricos em 21%, 28% e 14%, respectivamente. Quanto à frequência cardíaca, todos os grupos foram diferentes quando comparados ao DP, mas não houve diferenças significativas quando comparados entre si.

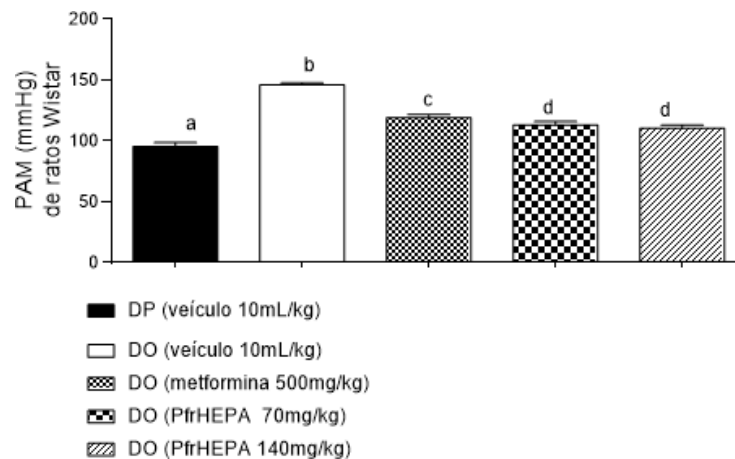


Figura 8. Pressão arterial de ratos Wistar alimentados com DO ou DP durante 180 dias após o tratamento. Barras seguidas de letras diferem estatisticamente. Dados submetidos à ANOVA de duas vias, pós teste de Tukey, representados por média $\pm$ erro médio, * $p < 0,05$.

Análise histopatológica do tecido renal

A figura 9 representa o tecido renal de ratos Wistar, apresentando aspecto morfológico normal. Não foram constatadas lesões celulares, nem infiltrado inflamatório.

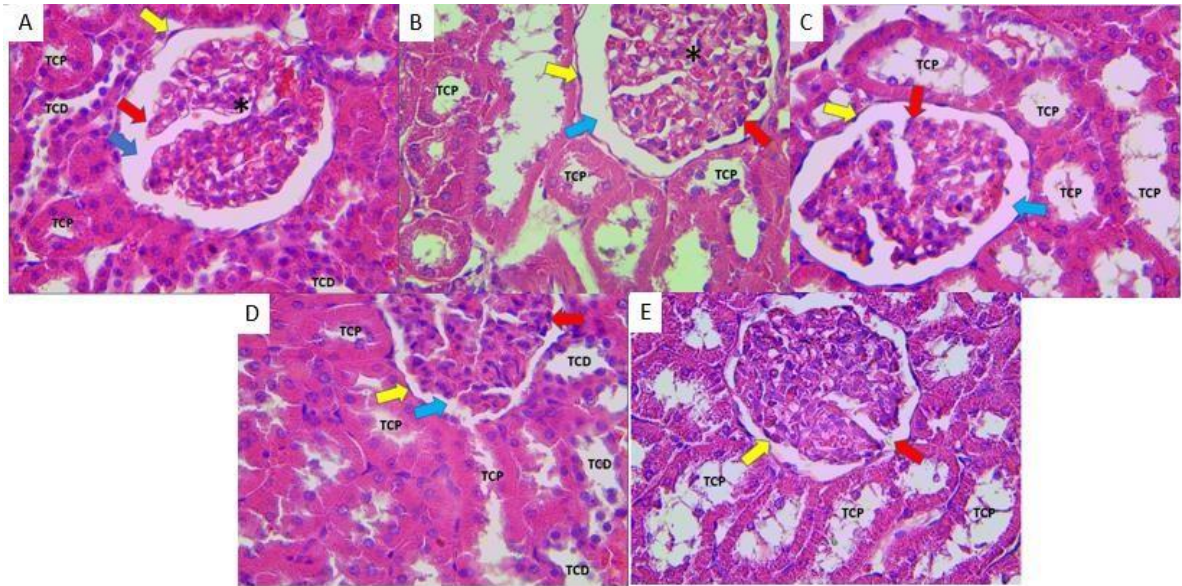


Figura 9. Cortes histológicos (A) Grupo DO controle: córtex renal mostrando corpúsculo renal com parietal (seta amarela), visceral (seta vermelha), espaço capsular (seta azul) e glomérulo (asterisco), proximal (PCT) e distal (TCD), morfologicamente normais. AU 400X; Coloração HE (B) Grupo controle PD: Córtex renal mostrando corpúsculo renal com túbulos contorcidos parietal (seta amarela), visceral (seta vermelha), espaço capsular (seta azul) e glomérulo (asterisco), proximal (PTC) e distal (DCT), morfologicamente normal. AU 400X; Coloração HE (C) PfrHEPA 70mg/kg: Córtex renal mostrando corpúsculo renal com parietal (seta amarela), visceral (seta vermelha), espaço capsular (seta azul) e glomérulo (asterisco), morfologicamente normal, túbulos contorcidos proximais (TCP). AU 400X; Coloração HE (D) PfrHEPA 140mg/kg: Córtex renal apresentando corpúsculo renal com morfologia parietal (seta amarela), visceral (seta vermelha), espaço capsular (seta azul) e glomérulo (asterisco) e proximal (TCP) e distal (TCD) normal. AU 400X; Coloração HE (E) Metformina 500mg/kg: Córtex renal mostrando corpúsculo renal com parietal (seta amarela), visceral (seta vermelha), túbulos contorcidos proximais morfologicamente normais (TCP). AU 400X; coloração HE.

Análise da expressão proteica do receptor do tipo AT1 para angiotensina 2 no tecido renal de ratos Wistar por meio de imunohistoquímica

- Referente aos tratamentos com PfrHEPA 70mg/kg ou 140mg/kg reduz a expressão da angiotensina 2 (AT1) nos glomérulos e túbulos renais

Observou-se que o consumo crônico de dieta ocidentalizada foi capaz de aumentar significativamente os níveis de AT1 tanto no glomérulo ($p < 0,01$) quanto nos túbulos ($p < 0,01$) em relação ao grupo DP. Por outro lado, animais obesos quando tratados com metformina e o PfrHEPA em ambas as doses, apresentaram uma expressão significativamente reduzida ($p < 0,01$ e $p < 0,01$ respectivamente) deste receptor no glomérulo. O resultado foi semelhante nos túbulos quando comparado ao grupo não tratado.

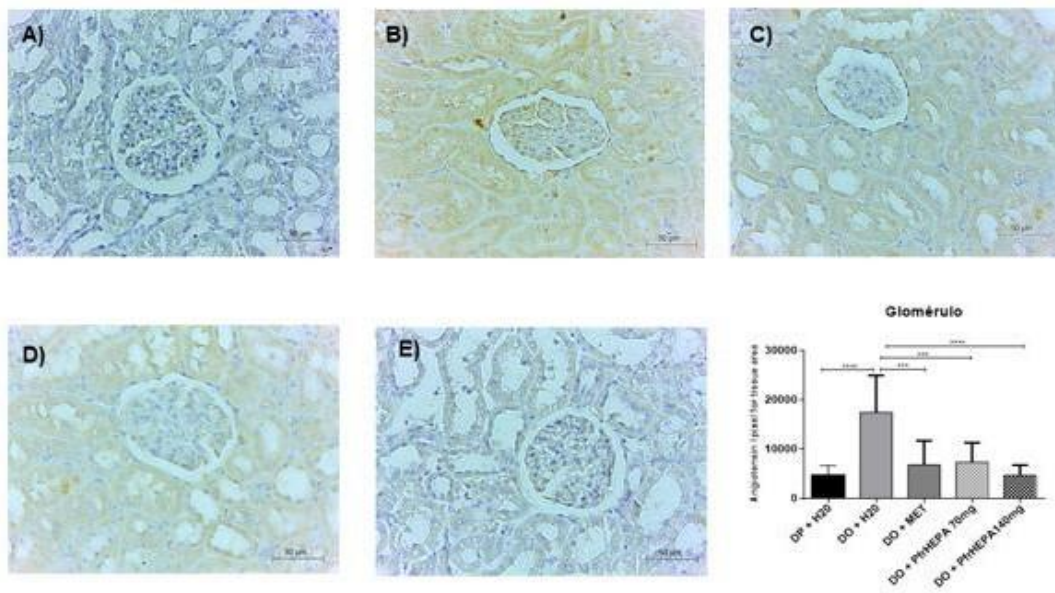


Figura 10. Efeito do tratamento com PfrHEPA na expressão do receptor do tipo AT1 para angiotensina 2 no glomérulo. Imuno-histoquímica para AT1, quantificação de pixels. Ampliação de 400x (n=3). Quantificação de pixels de imuno-histoquímica (média $\pm$ DP), análise ANOVA com teste post-hoc de Tukey. * $p < 0,01$ quando comparado ao grupo controle e ao grupo DO + PfrHEPA 140mg. * $p < 0,01$ quando comparado aos grupos DO+MET e DO+PfrHEPA 70mg.

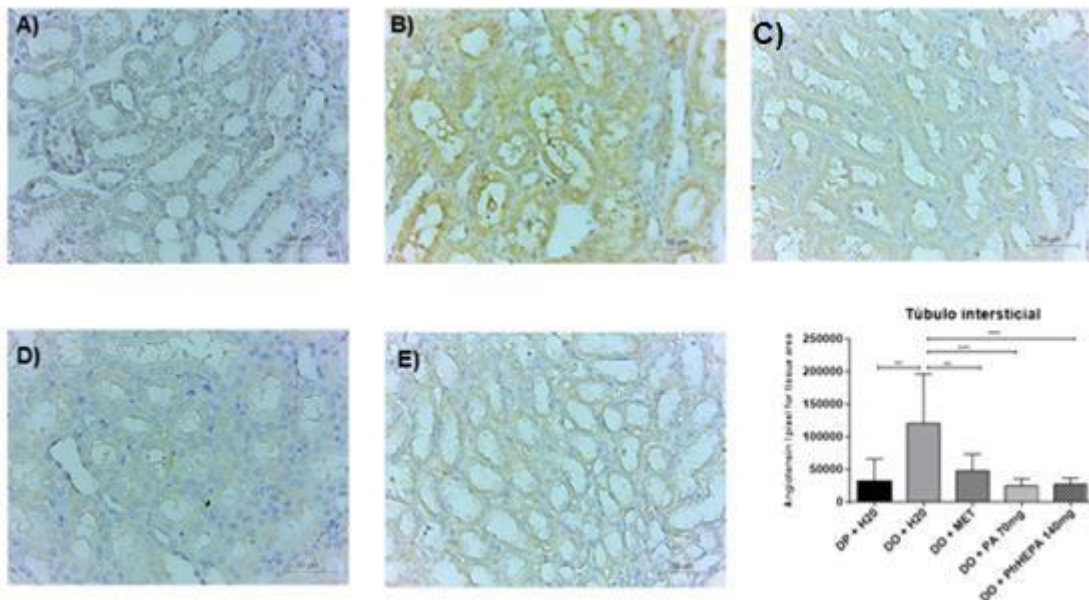


Figura 11. Efeito do tratamento com o PfrHEPA na expressão do receptor do tipo AT1 para angiotensina 2 no túbulo intersticial. Imuno-histoquímica para AT1, quantificação de pixels. Ampliação de 400x (n=3). Quantificação de pixels de imuno-histoquímica (média $\pm$ DP), análise ANOVA com teste post-hoc de Tukey. * $p < 0,01$ quando comparado ao grupo DP e ao grupo DO + PfrHEPA 140mg. * $p < 0,001$ quando comparado aos grupos DO+MET e DO+PfrHEPA 70mg.

4.1.4 Discussão

De acordo com a hipótese do presente trabalho, a dieta ocidentalizada associa-se com manifestação de obesidade e distúrbios metabólicos. Por meio dos dados obtidos e do aumento do ganho de massa corpórea, observou-se o desenvolvimento de um modelo viável e reprodutível de obesidade induzida pela DO em ratos Wistar. Uma forma de validar esse modelo é em relação à eficiência energética das dietas. Apesar dos animais alimentados com DO tenham consumido uma quantidade menor de ração em gramas, apresentaram maior eficiência energética em comparação ao grupo DP (MARTINS *et al.*, 2015). Dessa forma, isso favorece o aumento do peso corporal, mesmo com a baixa ingesta alimentar. Uma dieta rica em alimentos com maior densidade energética é um dos principais motivos para o ganho de peso excessivo (PETERS *et al.* 2003). Esse estudo corrobora com nosso resultado, onde o grupo alimentado com a DO apresentou um consumo alimentar menor do que os animais alimentados com a DP.

Além aumento do peso corporal, foi observado o aumento da circunferência abdominal e IMC, bem como o aumento da glicemia, dislipidemias e pressão arterial. Essa síndrome é considerada uma epidemia mundial em ascensão em diversos grupos populacionais, podendo desenvolver eventos cardiovasculares e/ou Diabetes mellitus (MEIGS, 2003). Nossos resultados evidenciam um quadro de obesidade em todos os grupos alimentados com a dieta ocidental.

A alimentação influencia o aumento no peso corporal em animais entre 10% a 20% em relação aos controles alimentados com a DP. A indução da obesidade em ratos é mais eficiente quando é iniciada nas primeiras semanas de vida do animal (PECKHAM *et al.*, 1962). A obesidade visceral pode ser provocada através do excesso de fornecimento de carboidratos e/ou gorduras, dessa forma, o ganho de gordura pode aumentar a prevalência de problemas cardiovasculares (PONCIANO *et al.*, 2020).

A obesidade é uma doença crônica que cresce em todo o mundo e de etiologia multifatorial, associada a fatores genéticos, ambientais e comportamentais, de grande preocupação devido às suas repercussões a curto e longo prazo (FLEGAL *et al.*, 2000). O tecido adiposo secreta várias substâncias denominadas adipocinas com ação inflamatória e que estão relacionadas a processos que contribuem para o desenvolvimento de aterosclerose, hipertensão arterial, resistência insulínica,

diabetes mellitus e dislipidemia, ou seja, representam o elo entre adiposidade e SM (VLASOVA *et al.*, 2010). Esses fatores contribuem para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) e lesão renal (ISOMAA *et al.*, 2001).

De acordo com nosso estudo, os animais apresentaram maior IMC (30%) e circunferência abdominal (25%) quando comparados ao grupo DP. O método mais simples e fiel para avaliar a gordura visceral é a circunferência abdominal. O índice de massa corporal (IMC) e o percentual de gordura abdominal são considerados indicadores para avaliar a obesidade (RANKINEN *et al.*, 1999). A presença da gordura visceral está associada com as alterações metabólicas presentes na SM e que aumentam o risco cardiovascular, sendo um dos melhores métodos para avaliar a gordura total (DESPRES *et al.*, 2001). Alguns estudos que aplicaram medidas de obesidade, como o IMC e a circunferência abdominal, evidenciaram que os dois grupos de medidas prediziam o risco de desenvolvimento de DM tipo 2 (TULLOCH-REID *et al.*, 2003). O tratamento com PfrHEPA nos animais alimentados com a DO não reduziu as medidas murinométricas, permanecendo elevado após continuidade do consumo da DO.

Em relação ao perfil lipídico, foi evidenciado que os grupos alimentados com a DO apresentaram aumento do colesterol total, triglicerídeos e do LDL quando comparados ao DP, desenvolvendo um quadro de dislipidemia, assim como é visto na SM. O perfil lipídico da SM é caracterizado por hipertrigliceridemia, diminuição do HDL e produção de LDL. Em nosso estudo, o tratamento com o PfrHEPA, reduziu estes marcadores.

Para fins diagnósticos, apenas as concentrações séricas elevadas de triglicerídeos e baixas de HDL fazem parte dos parâmetros sugeridos pelo National Cholesterol Education Program -NCEP. No entanto, a LDL vem sendo apontada como importante fator de risco para a doença isquêmica cardíaca (LAMARCHE *et al.*, 1998). Indivíduos que possuem aumento plasmático de LDL, também tem aumento dos triglicerídeos e da apo B, esta última é uma apolipoproteína de baixa densidade, responsável pelo transporte do colesterol e bastante utilizada como diagnóstico. Dessa forma, a presença dessas características em indivíduos saudáveis tem sido associada a resistência à insulina (TCHERNOF *et al.*, 1996) e diabetes (GINSBERG; HUANG, 2000).

Em relação ao perfil glicêmico, foi evidenciado nos animais alimentados com a DO um aumento de 20% na glicemia, quando comparados ao DP, desenvolvendo

um quadro de hiperglicemia semelhante em pacientes portadores de SM. Em nosso estudo, após o tratamento com PfrHEPA pode-se verificar uma redução considerável nos níveis de glicemia em todos os grupos tratados, sendo essa redução de 23% nos animais submetidos a metformina, 15% ao grupo PfrHEPA 70mg/kg e 30% nos animais tratados com o PfrHEPA 140mg/kg. Este último apresentou um resultado semelhante ao grupo tratado com metformina e próximo ao animal controle.

Todos os fatores que envolvem a SM afetam um órgão alvo, o sistema cardiovascular (BAHRAMI *et al.*, 2008). A insuficiência cardíaca afeta aproximadamente 15 milhões de habitantes na União Europeia, sendo a principal causa de mortalidade por doenças cardiovasculares (DICKSTEIN *et al.*, 2008). A hipertensão arterial é uma das principais manifestações que caracterizam a SM, encontrada em 30 a 40% dos hipertensos (KAHN *et al.*, 2005). Dessa forma, os animais alimentados com a DO apresentaram um aumento significativo da pressão arterial quando comparados ao grupo DP, evidenciando um quadro de hipertensão, característico dos portadores da SM.

O desfecho da abordagem terapêutica está relacionado com as características e alterações clínicas resultantes da associação entre hipertensão e SM (REDON *et al.*, 2009). O tratamento vai depender do controle metabólico e lipídico, bem como a combinação a proteção do sistema cardiovascular, controlando os níveis da pressão arterial (RUILOPE, 2008). Além da terapia farmacológica, também é necessário hábitos de vida saudáveis. No estudo, o tratamento com o PfrHEPA reduziu consideravelmente a pressão arterial nos grupos tratados com PfrHEPA 70mg/kg (21%) e 140mg/kg (28%), além do tratamento com a metformina 500mg/kg ter reduzido em 14%. O tratamento com a metformina melhora o metabolismo glicídico e reduz a pressão arterial nesse modelo experimental, além de reduzir a deposição de gordura visceral. Estudos revelam que a administração de metformina aos animais produziu diminuição da pressão arterial, da gordura visceral relativa e melhora da resistência à insulina (FERREIRA *et al.*, 2009). Os mecanismos envolvidos na hipertensão induzida por obesidade são diversos e complexos. Alterações renais com aumento da reabsorção de sódio e água, resistência à insulina, hiperleptinemia, ativação do sistema renina- angiotensina e ativação do sistema nervoso simpático tem sido apontada como mecanismos fisiopatogênicos da hipertensão arterial associada à obesidade.

A resistência à insulina é considerada a base da SM e o estresse oxidativo exerce papel importante na sua etiologia e complicações relacionadas. As espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (EROs e ERNs) desempenham um papel importante na fisiologia celular, atuando, por exemplo, como um mecanismo inflamatório de defesa contra micro-organismos (TELES *et al.*, 2005). No entanto, quando há um aumento exacerbado na produção dessas espécies, ocorre o que chamamos de estresse oxidativo. Os radicais livres são moléculas instáveis e que apresentam um elétron que tende a se associar de maneira rápida a outras moléculas de carga positiva, podendo reagir ou oxidar.

Há uma ligação entre estresse oxidativo e hiperglicemia, obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia e processos inflamatórios. A inflamação pode ser resultante da ação das espécies reativas e pode favorecer a formação das mesmas. Essas condições levam à patogênese das alterações vasculares ou intensificam os processos metabólicos que acompanham as doenças cardiovasculares. O aumento dos níveis de LDL e baixo HDL favorece a formação de radicais livres, devido ao aumento da proteína c reativa, que se torna elevada no processo inflamatório (OLIVEIRA *et al.*, 2011). No nosso organismo, são produzidos pelas células, durante o processo de queima do oxigênio, utilizado para converter os nutrientes dos alimentos absorvidos em energia, além disso, são capazes de danificar células sadias do nosso corpo, entretanto, nosso organismo possui enzimas com função protetora, que reparam os danos causados pela oxidação, sendo elas: superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT), conhecidos como antioxidantes. No nosso estudo, foi avaliado a atividade da SOD e CAT e verificado uma redução considerável dos níveis dessas enzimas.

O estresse oxidativo desenvolve um desequilíbrio entre a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio e a defesa antioxidante. Os radicais livres produzidos podem reagir com lipídios, proteínas e ácidos nucleicos, estando associados a danos oxidativos e ao processo de peroxidação lipídica (NITA e GRZYBOWSKI, 2016). A injúria celular, ou seja, quando as células são expostas a um estresse que não são capazes de se adaptar, promove a liberação de citocinas como o fator de necrose tumoral (TNF- α) que gera espécies reativas de oxigênio.

Na pesquisa, foi revelado através da técnica de imuno-histoquímica, que os grupos tratados com PfrHEPA apresentaram uma redução significativa na expressão do receptor AT1 para ang 2. Na obesidade, ocorre uma superativação do sistema

renina-angiotensina-aldosterona e essa ativação tem muitas implicações quanto à estrutura e à função cardíaca. O mais crítico é o efeito vasoconstritor da ang 2, que causa o desenvolvimento de hipertensão arterial em obesos. Este é o primeiro estudo que revela o efeito na redução da expressão do receptor AT1 para ang 2 após o tratamento com o PfrHEPA, em ratos Wistar com SM induzida por DO.

O tecido adiposo perivascular (PVAT) é uma camada de tecido adiposo que circunda a maioria dos vasos sanguíneos e que tem, como finalidade, participar da produção de substâncias vasoconstrictoras e dilatadoras. Como já mencionado, na obesidade há um quadro de inflamação, que por sua vez promove o aumento da liberação de citocinas pro inflamatórias, aumento da produção de espécies reativas de oxigênio. Como citado anteriormente, foi verificado brevemente que o animal obeso promoveu o aumento da atividade da SOD e CAT, enzimas antioxidantes com função protetora, que são responsáveis por restaurar danos causados em um processo inflamatório.

Além disso, em um processo inflamatório na obesidade, ocorre aumento da produção de angiotensina 2, que atua a nível de dois receptores, AT1 e AT2 com funções opostas. O receptor AT1 possui função vasoconstrictora, aumento da sede, produção de aldosterona, reabsorção de sódio, entre outros. Já o receptor AT2, possui função antagônica do AT1, como: vasodilatador, redução da proliferação celular, angiogênese e aumento da excreção renal de sódio. Na obesidade, há uma maior secreção de angiotensinogênio, angiotensina 2 e receptores AT1 (HERMSDORFF; MONTEIRO; JOSEFINA, 2004). No presente estudo, foi avaliado a expressão do receptor do tipo AT1 para ang 2 no tecido renal, através da técnica da imunohistoquímica. Pode-se verificar que o consumo da DO foi capaz de aumentar significativamente a expressão de AT1 tanto no glomérulo quanto nos túbulos em relação ao grupo DP. No entanto, o tratamento com o PfrHEPA em ambas as doses, apresentou uma redução significativa do receptor.

4.1.5 Conclusão

- 1) Os ratos Wistar alimentados com DO apresentaram alterações bioquímicas (dislipidemia e hiperglicemias) e fisiológicas (aumento significativo da circunferência abdominal e elevação da pressão arterial sistêmica), reconhecidamente presentes na SM;
- 2) Os ratos Wistar alimentados com DO e tratado com PfrHEPA (70 ou 140 mg/kg; v.o.) apresentaram alterações positivas no perfil lipídico (redução dos níveis de colesterol total, triglicerídeos e LDL) e glicêmico;
- 3) Os ratos Wistar alimentados com DO e tratado com PfrHEPA (70 ou 140 mg/kg; v.o.), apresentaram redução na pressão arterial sistêmica e na expressão do receptor do tipo AT1 para angiotensina 2 no glomérulo e túbulo renal;
- 4) Finalmente, o tratamento com PfrHEPA melhorou variáveis fisiológicas, bioquímicas e moleculares importantes em ratos Wistar com SM. Considerando o conjunto desses resultados, a PfrHEPA pode ser apresentada como derivado de origem vegetal com potencial terapêutico para o controle da SM.

4.1.6 Referências

- ALEXANDER, C. M. *et al.* NCEP-Defined Metabolic Syndrome, Diabetes, and Prevalence of Coronary Heart Disease Among NHANES III Participants Age 50 Years and Older. **Diabetes**. V. 52, p; 1210-1214, 2003. Disponível em: <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.1013.8989&rep=rep1&type=pdf>. Acesso em: 20 Jul. 2022.
- ANDRADE, Jhonathan Raphael *et al.* A INFLUÊNCIA DA TRANSIÇÃO NUTRICIONAL E SUAS REFLEXÕES NA SÍNDROME METABÓLICA EM ESCOLARES. **Revista Interação Interdisciplinar (ISSN: 2526-9550)**, v. 4, n. 2, p. 65-75, 2020. Acesso em: <https://publicacoes.unifimes.edu.br/index.php/interacao/article/view/938/901>. Acesso em 09/09/2022.
- ALCOCER-DÍAZ-BARREIRO, Luis *et al.* COVID-19 y el sistema renina, angiotensina, aldosterona. Una relación compleja. **Archivos de cardiología de México**, v. 90, p. 19-25, 2020. Disponível: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1405-99402020000500019&script=sci_arttext. Acesso em: 07/09/2022.
- ABDELAZIZ, Sahar *et al.* Perfil fitoquímico, potencial antioxidante e citotóxico de Parkinsonia aculeata L. crescendo na Arábia Saudita. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 28, n. 9, pág. 1129-1137, 2020.
- ARAÚJO, T. G. *et al.* Parkinsonia aculeata (Caesalpineaceae) improves high-fat diet-induced insulin resistance in mice through the enhancement of insulin signaling and mitochondrial biogenesis. **J Etnofarmacol.** V. 183, p. 95 -102, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2016.02.048> Acesso em: 20 Jul. 2022.
- BAHRAMI, H. *et al.* Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. **J Am Coll Cardiol.** V. 51, p. 1775-1783, 2008. Disponível em: doi: 10.1016/j.jacc.2007.12. 048. Acesso em: 10 Jul. 2022.
- 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.
- 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 -lucopyranoside on insulin secretion and glycogen synthesis. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 11, p. 4668-4673, 2009.
- CASTRO, S. H. de; MATO, H J. de; GOMES. M. de B. Parâmetros antropométricos e síndrome metabólica em diabetes tipo 2. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 3, p. 450-455, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000300007>. Acesso em: 20 Jul. 2022.

DESPRES, J. P. D. *et al.* Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. **BMJ**. V. 322, p. 716-720, 2001. Disponível em: doi: 10.1136/bmj.322.7288.716. Acesso em: 20 Jul. 2022.

DIVYA, B. *et al.* Parkinsonia aculeata: uma revisão fitofarmacológica. **Asian Journal of Plant Sciences**, v. 10, n. 3, pág. 175-181, 2011. Disponível em: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20113379753>. Acesso em: 07 ago. 2022.

DICKSTEIN, K. *et al.* ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). **Eur Heart J**. V. 29: p. 2388-2442, 2008. Disponível em: doi: 10.1016/j.ejheart.2008.08.005. Acesso em: 02 Jul. 2022.

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.

FERREIRA, C. B. N. D. *et al.* Efeitos da administração de metformina sobre a pressão arterial e o metabolismo glicídico de ratos espontaneamente hipertensos tornados obesos pela injeção neonatal de glutamato monossódico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, p. 409-415, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-2730200900040000>. Acesso em: 20 Jun. 2022.

FERRAZ, Dênis Paiva. FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME METABÓLICA E SUAS REPERCUSSÕES CLÍNICAS. **Aspectos Nutricionais na Síndrome Metabólica: Uma Abordagem Interdisciplinar**, ed. Diniz, p. 2, 2020. Disponível em: https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=7SvfDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR18&dq=adipocitos+na+síndrome+metab%C3%B3lica&ots=i_HLINzIMc&sig=jNqN3kmSs-6xW0PK07ck4Q8neEY#v=onepage&q=adipocitos%20na%20síndrome%20metab%C3%B3lica&f=false. Acesso em 12/09/2022.

FÉLIX, Nuno Damácio de Carvalho; NÓBREGA, Maria Miriam Lima da. Síndrome metabólica: análise conceitual no contexto da enfermagem. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 27, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rlae/a/9Dx8hZFnHW8TZh4XPtshnZc/?format=pdf&lang=pt>. Acesso 12/09/2022.

FLEGAL, K. M. *et al.* Prevalence and trends in obesity among US adults. **JAMA**. V. 303, n. 3, p. 235-241, 2010. Disponível em: doi: 10.1001/jama.2009.2014. Acesso em: 20 Jul. 2022.

GARRISSON, R. J. *et al.* Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. **Prev Med**. V. 16, n. 2, p. 235-251, 1987. doi: 10.1016/0091-7435(87)90087-9. Acesso em: 17 Maio 2022.

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.

GINSBERG, H. N.; HUANG, L. The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis. **Journal of Cardiovascular Risk**, v. 7, n. 5, p. 325-331, 2000 Disponível em: doi: 10.1177/204748730000700505. Acesso em: 20 Maio 2022.

GRUNDY, S. M. Metabolic Syndrome: A Multiplex Cardiovascular Risk Factor. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. V. 92, n. 2, p. 399-404, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0513>. Acesso em: 15 Jul. 2022.

HUSSID, Maria Fernanda et al. Obesidade Visceral e Hipertensão Sistólica como Substratos da Disfunção Endotelial em Adolescentes Obesos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, p. 795-803, 2021. Disponível: <https://www.scielo.br/j/abc/a/DHy4XTgyPP8tRHDTNnw4R3p/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em 07/09/2022.

ISOMAA, B. *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. **Diabetes Care**. V. 24, p. 683-689, 2001. Disponível em: doi: 10.2337/diacare.24.4.683. Acesso em: 20 Maio 2022.

JING, F.; MOGI, M.; HORIUCHI, M. Role of renin-angiotensin-aldosterone system in adipose tissue dysfunction. **Mol Cell Endocrinol**. V. 378, n. 1, p. 23-28, 2013. Disponível em: doi: 10.1016/j.mce.2012.03.005. Acesso em: 13 Jul. 2022.

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

HUNDEKARI, Ghalib I. et al. Anti inflammatory activity of Parkinsonia aculeata on carrageenan and formalin induced rat paw edema in rats. 2012. Disponível em: <http://scopeindex.org/bitstream/handle/sc/286/7.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em 07 ago. 2022.

KAHN, R. *et al.* The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. **Diabetes Care**. V. 28, n. 9, p. 2289-2304, 2005. Disponível em: doi: 10.2337/diacare.28.9.2289. Acesso em: 13 Jun. 2022.

LAMARCHE, B. *et al.* Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. **JAMA**. V. 279, p. 1955-1961, 1998. Disponível em: doi: 10.1001/jama.279.24.1955. Acesso em: 19 Jul. 2022.

LEITE, C. A. R. **Avaliação da atividade Anti-hiperglicemiante de extratos de Parkinsonia aculeata em ratos diabéticos**. Dissertação (Mestrado em Bioquímica e Fisiologia) – Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/1987>. Acesso em: 15 Jul. 2022.

LEITE, C. A. R. *et al.* Characterization of the Antidiabetic Role of *Parkinsonia aculeata* (Caesalpineaceae) **Evid Based Complement Alternat Med.** V. 2011, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2011/692378>. Acesso em: 19 Jun. 2022.

LEITE, A. C. R., ARAÚJO, T. G., CARVALHO, B. D. M., MAIA, M. B. S., LIMA, V. L. D. M. *Evid Based Complement Alternative Medicine*, 2011.

MACHADO, U. F.; SCHAAN, B. D.; SERAPHIM, P. M. Transportadores de glicose na síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 177-189, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000200004>. Acesso em: 20 Jul. 2022.

MEIGS, J.B. The metabolic syndrome. **BMJ.** V. 327, n. 7406, p. 61-62, 2003. Disponível em: doi: 10.1136/bmj.327.7406.61. Acesso em: 20 Jul. 2022.

MRIDHA, D.; SABA, D.; DAS, P. A. Antipyretic activity of the bark of *Parkinsonia aculeata*. **International Journal of Pharmacology and Biological sciences**, v. 4, n. 1, p. 69, 2010. Disponível em: <https://www.proquest.com/openview/bc8ab4c5ee06d804efa67b892c77db8c/1?pq-origsite=gscholar&cbl=136118>. Acesso 07 ago. 2022.

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.

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.

MUSSI, R. F. de F.; PETRÓSKI, E. L. Indicadores de obesidade: capacidade preditiva para síndrome metabólica em adultos quilombolas. **Ciência & Saúde Coletiva**. v. 24, n. 7, p. 2471-2480, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232018247.19032017>. Acesso em: 03 Jul. 2022.

NETO, Francisco Monteiro Loureiro et al. Síndrome metabólica e a atividade física em adolescentes: uma revisão integrativa. **Saúde e Desenvolvimento Humano**, v. 7, n. 3, p. 63-72, 2019. Disponível: https://revistas.unilasalle.edu.br/index.php/saude_desenvolvimento/article/view/5471/pdf. Acesso em 05/09/2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Ficha informativa sobre obesidade e excesso de peso, 2018. Acesso em: 10/09/2022.

OLIVEIRA, C. L. de *et al.* Obesidade e síndrome metabólica na infância e adolescência. **Revista de Nutrição** [online]. 2004, v. 17, n.2, p. 237-245. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1415-52732004000200010>. Acesso em: 20 Jul. 2022.

PANCHAL, S. K.; BROWN, L. Rodent models for metabolic syndrome research. **J Biomed Biotechnol.** [EPUB], 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2011/351982>. Acesso em: 29 Jun. 2022.

PRADO, Marta Germano. Perfil de risco cardiometabólico e resposta ao tratamento clínico da obesidade de acordo com a fase de início da obesidade e seus fatores desencadeantes. 2020. Disponível em:

https://repositorio.unifesp.br/bitstream/handle/11600/62191/Disserta%c3%a7ao_Marta%20Prado_vers%c3%a3o%20reposit%c3%b3rio.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em 12/09/2022.

PECKHAM, S.C., ENTENMANN, C., CARROLL, H. W. The influence of a hypercaloric diet on gross body and adipose tissue composition in the rat. **J Nutr.** V. 77, p. 187-197, 1962. Disponível em: doi: 10.1093/jn/77.2.187. Acesso em: 29 Jul. 2022.

PONCIANO, C. da S. *et al.* Effects of the induction of dyslipidemia on the behavioral parameters and memory in wistar adult rats. **Research, Society and Development.** V. 9, n. 7, p. p. e924975163-e924975163, 2020. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/5163/4413>. Acesso em: 28 Jul. 2022.

PORTER, L. E.; HOLLENBERG, N. K. Obesity, Salt Intake, and Renal Perfusion in Healthy Humans. **Hypertension.** V. 32, p. 144-148, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.32.1.144>. Acesso em: 29 Jul. 2022.

PUTNAM, K. *et al.* The renin-angiotensin system: a target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome. **Am J Physiol Heart Circ Physiol.** V. 302, n. 6, p. 219-230, 2012. Disponível em: doi: 10.1152/ajpheart.00796.2011. Acesso em: 07 Jul. 2022.

RANKINEN, T. *et al.* The prediction of abdominal visceral fat level from body composition and anthropometry: ROC analysis. **Int J Obes.** V. 23, p. 801-809, 1999. Disponível em: doi: 10.1038/sj.ijo.0800929. Acesso em: 18 Jul. 2022.

RAYA-FARÍAS, Andrés *et al.* El aguacate inhibe el estrés oxidativo y la disfunción endotelial inducida por el consumo de una hamburguesa en pacientes con síndrome metabólico. **Medicina interna de México**, v. 34, n. 6, p. 840-847, 2018. Disponível: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0186-48662018000600003&script=sci_arttext. Acesso em 08/09/2022.

REDON, J. *et al.* Mechanisms of hypertension in the cardiometabolic syndrome. **J Hypertens.** V. 27, n. 3, p 441-451, 2009. Disponível em: DOI: 10.1097/hjh.0b013e32831e13e5. Acesso em: 16 Jun. 2022.

REMPEL, C. *et al.* Análise da medicação utilizada por diabéticos e hipertensos. **Revista Caderno Pedagógico**, v. 12, n. 1, 2015. Disponível em: <http://www.univates.br/revistas/index.php/cadped/article/view/948/936>. Acesso em: 10 Jul. 2022.

RIBEIRO FILHO, F. F. *et al.* Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.** v. 50, n. 2, p. 230-238, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000200009>. Acesso em: 20 Jul. 2022.

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

SILVA JUNIOR, G. B. da, *et al.* Obesity and kidney disease. **J. Bras. Nefrol.** V. 39, n. 1, p. 65-9, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20170011>. Acesso em: 23 Jul. 2022.

SILVA, Priscila Aragão Alves. **Avaliação do efeito anti-hiperlipemiante de Parkinsonia aculeata em ratos wistar submetidos à dieta “ocidentalizada”**. 2015. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco. Acesso em 17/11/2022.

SILVA, Giordana Maronezzi da *et al.* Obesidade como fator agravante da COVID-19 em adultos hospitalizados: revisão integrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 34, 2021. Disponível em: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BJHR/article/view/8059/7017>. Acesso em 09/09/2022.

SUPLICY, H. L. Obesidade visceral, resistência à insulina e pressão alta. **Rev. bras. Hipertens.** V. 7, n. 2, p. 136-141, 2000. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/7-2/007.pdf>. Acesso em: 12 Jul. 2022.

TAMURA, K. *et al.* Modulation of tissue angiotensinogen gene expression in genetically obese hypertensive rats. **Am J Physiol.** V. 272, p.1704-1711, 1997. Disponível em: doi: 10.1152/ajpregu.1997.272.6.R1704. Acesso em: 12 Jul. 2022.

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

TCHERNOF, A. *et al.* "O fenótipo LDL denso: associação com os níveis de lipoproteínas plasmáticas, obesidade visceral e hiperinsulinemia em homens. **Diabetes care.** V. 19, n.6, p. 629-637, 1996. Disponível em: doi: 10.2337/diacare.19.6.629. Acesso em: 18 Jul. 2022.

TULLOCH-REID, M. K. *et al.* Do measures of body fat distribution provide information on the risk of type 2 diabetes in addition to measures of general obesity? Comparison of anthropometric predictors of type 2 diabetes in Pima Indians. **Diabetes Care.** V. 26, p. 2556-2561, 2003. Disponível em: doi: 10.2337/diacare.26.9.2556. Acesso em: 17 Jul. 2022.

VLASOVA, M. *et al.* Role of adipokines in obesity-associated hypertension. **Acta Physiol (Oxf).** V. 200, p. 107-127, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2010.02171.x>. Acesso em: 17 Jul. 2022.

WAJCHENBERG, B. L.; SANTOMAURO, A. T. M. G.; SANTOS R. F. Diabetes Mellito insulino-dependente (Tipo II): diagnóstico, etiopatogenia e fisiopatologia. In: WAJCHENBERG B. L. (Org). **Tratado de endocrinologia clínica**. São Paulo: Roca; 1992. p. 738.

WEYER, C. *et al.* The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. **J Clin Invest.** V. 104, n. 6, p. 787-794, 1999. Disponível em: doi: 10.1172/JCI7231. Acesso em: 20 Jul. 2022.

5 CONCLUSÃO

- A dieta ocidentalizada promoveu aumento no ganho de peso corporal;
- Os animais alimentados com dieta ocidentalizada apresentaram indícios do desenvolvimento da SM, indicados pela hipertensão, hiperglicemia, dislipidemias, aumento da circunferência abdominal e do IMC;
- O tratamento com a PfrHEPA (70mg/kg e 140mg/kg) reduziu significativamente os níveis de colesterol total, triglicerídeos, LDL e glicemia;
- A pressão arterial foi reduzida em até 24% nos animais tratados com PfrHEPA 140mg/kg ;
- Houve uma redução significativa na expressão do receptor AT1 para angiotensina II após o tratamento com PfrHEPA em ambas as doses;
- O PfrHEPA melhorou marcadores importantes no desenvolvimento da SM, principalmente a nível cardíaco e renal, sendo um potencial derivado de origem vegetal com potencial terapêutico para o controle da SM.

REFERÊNCIAS

- ALAM, M. A. et al. Effect of citrus flavonoids, naringin and naringenin, on metabolic syndrome and their mechanisms of action. **Adv Nutr**, v. 5, n. 4, p. 404-417, 2014. Disponível em: doi: 10.3945/an.113.005603. Acesso em: 27 Jul. 2022.
- BERWANGER, O. Estratificação de risco cardiovascular: necessitamos de novos marcadores para identificação do paciente de alto risco. **Rev Soc Card R G Sul**. V. 6, p. 4-7, 2005. Disponível em: <http://sociedades.cardiol.br/sbc-rs/revista/2005/06/Artigo02.pdf>. Acesso em: 27 Jul. 2022
- BRITO, L. F. et al. Produtos naturais ativadores de PPAR e marcadores associados ao processo inflamatório na Síndrome Metabólica. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 15, p. 449-466, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-05722013000300020>. Acesso em: 27 Jul. 2022
- CIOLAC, E. G. e GUIMARÃES, G. V. Exercício físico e síndrome metabólica. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. v. 10, n. 4, p. 319-324, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1517-86922004000400009>. Acesso em: 27 Jul. 2022.
- MACHADO, U. F., SCHAAN, B. D. e SERAPHIM, P. M. Transportadores de glicose na síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**., v. 50, n. 2, p. 177-189, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000200004>. Acesso em: 27 Jul. 2022.
- MCLELLAN, K. C. P. et al. Diabetes mellitus do tipo 2, síndrome metabólica e modificação no estilo de vida. **Revista de Nutrição**, v. 20, p. 515-524, 2007. Disponível: <https://doi.org/10.1590/S1415-52732007000500007>. Acesso em: 27 Jul. 2022.
- RAO, M.N.A et al. Chemical and pharmacological investigation of Parkinsonia aculeata L. **Indian Drugs**, v.17, n.2, p.43-46, 1979. Disponível em: . Acesso em: 27 Jul. 2022
- VISSER, M et al. Low-grade systemic inflammation in overweight children. **Pediatrics**. V.107, p. E13, 2001. Disponível em: doi: 10.1542/peds.107.1.e13. Acesso em: 27 Jul. 2022.
- YUSUF, S. et al. Effect of otentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. **Lancet**. V.364, n. 9438, p.937-952. Disponível em: doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9. Acesso em: 21 Jul. 2022.
- WANDERLEY, E. N. e FERREIRA, V. A. Obesidade: uma perspectiva plural. **Ciência & Saúde Coletiva**. v. 15, n. 1, p. 185-194, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000100024>. Acesso em: 27 Jul. 2022.
- BALEKI,P. https://pt.conscienciopedia.org/index.php/Frases_feitas. Acesso em 28 nov. 2022.

ANEXO A – Aprovação da Comissão de Ética o Uso de animais da UFPE



Universidade Federal de Pernambuco
 Centro de Biociências
 Av. Prof. Nelson Chaves, s/n
 50670-420 / Recife - PE - Brasil
 Fones: 2126 8340
 ccsu@ufpe.br

Recife, 18 de dezembro de 2019

Ofício nº 114/19

Da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE

Para: **Prof. Maria Bernadete de Sousa Maia**
Departamento de Fisiologia e Farmacologia /CB
 Universidade Federal de Pernambuco
 Processo nº 0081/2019

Certificamos que a proposta intitulada "**Avaliação do efeito de um bioproduto obtido de *Parkinsonia aculeata* sobre componentes do sistema renina-angiotensina (SRA) e em marcadores de estresse oxidativo no tecido renal e cardíaco de ratos com indícios de síndrome metabólica**", registrado com o nº **0081/2019** sob a responsabilidade de **Prof. Maria Bernadete de Sousa Maia** o que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE), em reunião de 17/12/2019

Finalidade	() Ensino (X) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	17/12/2019 a 08/10/2021
Espécie/linhagem/raça	Rattus norvegicus albinus wistar
Nº de animais	30
Peso/Idade	220-250g/ 21 dias
Sexo	Macho (30)
Origem: Biotério de Criação	Biotério do Departamento de Fisiologia e Farmacologia-UFPE
Destino: Biotério de Experimentação	Biotério do Departamento de Fisiologia e Farmacologia-UFPE