

Potencial hipocolesterolêmico e antioxidante dos diésteres *p*-hidroxicinâmicos extraídos da *Copernicia prunifera* (Miller) H. E. Moore em modelo experimental

Hypocholesterolemic and antioxidant potential of *p*-hydroxycinnamic diesters extracted from *Copernicia prunifera* (Miller) H. E. Moore in experimental model

DOI:10.34119/bjhrv3n3-232

Recebimento dos originais: 26/05/2020

Aceitação para publicação: 26/05/2020

Jennifer de Sousa Melo Oliveira

Graduanda em Nutrição pela Universidade Estadual do Ceará

Instituição: Universidade Estadual do Ceará

Endereço: Avenida Dr. Silas Munguba, 1700 - Itaperi, Fortaleza – CE, Brasil

E-mail: jennifer.melo@aluno.uece.br

Joana Talita Galdino Costa

Graduada em Nutrição pela Universidade Estadual do Ceará

Instituição: Universidade Estadual do Ceará

Endereço: Avenida Dr. Silas Munguba, 1700 - Itaperi, Fortaleza – CE, Brasil

E-mail: joanatalita5@gmail.com

José Ytalo Gomes da Silva

Doutor em Biotecnologia e Saúde pela Universidade Estadual do Ceará

Instituição: Universidade Estadual do Ceará

Endereço: Avenida Dr. Silas Munguba, 1700 - Itaperi, Fortaleza – CE, Brasil

E-mail: ytalogomes93@gmail.com

Sandra Machado Lira

Doutora em Biotecnologia e Saúde pela Universidade Estadual do Ceará

Instituição: Universidade Estadual do Ceará

Endereço: Avenida Dr. Silas Munguba, 1700 - Itaperi, Fortaleza – CE, Brasil

E-mail: sandra_liram@yahoo.com.br

Marcelo Oliveira Holanda

Mestre em Nutrição e Saúde pela Universidade Estadual do Ceará

Instituição: Universidade Estadual do Ceará

Endereço: Avenida Dr. Silas Munguba, 1700 - Itaperi, Fortaleza – CE, Brasil

E-mail: marceloh.nutri@gmail.com

Carla Laine Silva Lima

Doutora em Biotecnologia e Saúde pela Universidade Estadual do Ceará
Instituição: Universidade Estadual do Ceará
Endereço: Avenida Dr. Silas Munguba, 1700 - Itaperi, Fortaleza – CE, Brasil
E-mail: carla_lainne@hotmail.com

Vinícius Bandeira Moura

Graduando em Nutrição pela Universidade Estadual do Ceará
Instituição: Universidade Estadual do Ceará
Endereço: Avenida Dr. Silas Munguba, 1700 - Itaperi, Fortaleza – CE, Brasil
E-mail: vinicius.moura@aluno.uece.br

Beatriz Farias Serra

Graduanda em Nutrição pela Universidade Estadual do Ceará
Instituição: Universidade Estadual do Ceará
Endereço: Avenida Dr. Silas Munguba, 1700 - Itaperi, Fortaleza – CE, Brasil
E-mail: beatriz.serra@aluno.uece.br

Chayane Gomes Marques

Mestre em Nutrição e Saúde pela Universidade Estadual do Ceará
Instituição: Universidade Estadual do Ceará
Endereço: Avenida Dr. Silas Munguba, 1700 - Itaperi, Fortaleza – CE, Brasil
E-mail: chaygmarq@gmail.com

Maria Izabel Florindo Guedes

Doutora em Bioquímica pela Universidade Federal do Ceará
Instituição: Universidade Estadual do Ceará
Endereço: Avenida Dr. Silas Munguba, 1700 - Itaperi, Fortaleza – CE, Brasil
E-mail: florinfg@uol.com

RESUMO

A cada ano, cresce no mundo o número de indivíduos com dislipidemia. Essa patologia pode ser adquirida por fatores genéticos, mas a grande maioria dos casos correspondem aos maus hábitos alimentares e sedentarismo. O tratamento farmacológico de uso prolongado ocasiona efeitos colaterais indesejáveis, como alterações indesejadas nas frações lipídicas. As plantas surgem como fontes de compostos bioativos e podem ser utilizadas como modelos para novos agentes hipocolesterolêmicos. Muitas espécies têm sido usadas para o tratamento de doenças crônicas não transmissíveis, como por exemplo a *Copernicia prunifera* (carnaúba). Quimicamente, o pó da carnaúba é constituído por uma mistura heterogênea de compostos, entre eles, pode-se destacar os diésteres do ácido *p*-hidroxicinâmicos (HCA). O objetivo do presente estudo foi avaliar o perfil antioxidante *in vitro* do HCA, assim como sua estrutura, além de verificar seu efeito terapêutico frente a dislipidemia aguda induzida por triton em modelo animal. A capacidade antioxidante de HCA foi avaliada por meio do método DPPH. A dislipidemia aguda foi induzida pela administração de uma única injeção intraperitoneal de Triton WR-1339 (400 mg / kg). Os animais foram divididos em cinco grupos (n = 7): Controle Negativo (CN), animais saudáveis tratados com salina; Controle Positivo (CP), animais doente que receberam que foram tratados com solução salina; Genfibrozila (GENF-100 mg / kg), animais doentes que

foram tratados com a droga padrão na dose de 100 mg/kg e os animais que receberam HCA, foram divididos em dois grupos e tratados com as seguintes doses: 200 e 400 mg / kg, HCA 200 e HCA 400, respectivamente. Os grupos foram tratados em três momentos diferentes: uma hora antes, 24 e 48 horas após a administração do Triton WR-1339. O HCA extraído do pó da carnaúba apresentou picos relacionados a estruturas cristalinas. Referente ao potencial antioxidante apresentou baixa atividade antioxidante pelo método de DPPH (133.30 ± 4.25), quando comparado a quercetina (5.0 ± 0.18). Em ambas as doses testadas, o HCA apresentou atividades farmacológicas promissoras, reduzindo significativamente ($p < 0,05$) o colesterol total. No presente estudo, HCA mostrou ser um composto promissor com grandes aplicabilidades científicas e terapêutica devido a redução do colesterol total.

Palavras-chave: Dislipidemia, Hipocolesterolemia, Fitoterapia.

ABSTRACT

Every year the number of individuals with dyslipidemia grows in the world. This pathology can be acquired by genetic factors, but the vast majority of cases correspond to poor eating habits and physical inactivity. Long-term pharmacological treatment causes undesirable side effects, such as changes in lipid profile that encompass lipoproteins. Plants emerge as sources of bioactive compounds and can be used as models for new hypocholesterolemic agents. Many species have been used for the treatment of chronic non-transmissible diseases, such as *Copernicia prunifera* (carnauba). Chemically, the carnauba powder consists of a heterogeneous mixture of compounds, among them, the diesters of *p*-hydroxycinnamic acid (HCA) can be highlighted. The aim of the present study was to evaluate the in vitro antioxidant profile of HCA, as well as its structure, and to verify its therapeutic effect against Triton-induced acute dyslipidemia in an animal model. The antioxidant capacity of HCA was evaluated by the DPPH method. Acute dyslipidemia was induced by administration of a single intraperitoneal injection of Triton WR-1339 (400 mg / kg). The animals were divided into five groups ($n = 7$): Negative Control (NC), healthy animals treated with saline; Positive Control (PC), sick animals that received that were treated with saline; Gemfibrozil (GEMF-100 mg / kg), sick animals that were treated with the standard drug at a dose of 100 mg / kg. Animals receiving HCA, sick animals which were divided into two groups and treated at the following doses: 200 and 400 mg / kg, HCA 200 and HCA 400, respectively. Groups were treated at three different times: one hour before, 22 and 46 hours after administration of Triton WR-1339. HCA extracted from carnauba powder showed peaks related to crystalline structures and, regarding antioxidant potential, HCA showed low antioxidant activity by the DPPH method (133.30 ± 4.25) when compared to quercetin (5.0 ± 0.18). At both doses tested, HCE showed promising pharmacological activities, significantly reducing total cholesterol. In the present study, HCA proved to be a promising compound with great scientific and therapeutic applicability due to the reduction of total cholesterol, a strong component for the aggravation of dyslipidemia.

Keywords: Carnauba, Dyslipidemia, Hyperlipidemia, Cinnamic acids.

1 INTRODUÇÃO

As dislipidemias, também conhecidas como hiperlipidemias, são caracterizadas por um quadro anormal nas concentrações séricas de lipídeos principalmente de colesterol e dos triglicerídeos, e de lipoproteínas, que, por sua vez, são partículas que transportam lipídios apolares em seu núcleo. De acordo com a sua etiologia, as dislipidemias podem ocorrer em virtude de causas genéticas, uso de medicamentos, hábitos de vida inadequados e por outras doenças, como a obesidade e o diabetes tipo 2 (SANTOS, 2015).

As alterações lipídicas são responsáveis por, aproximadamente, 56% das doenças cardíacas e 18% dos casos de infarto, sendo ainda associadas a um terço dos casos de mortalidade no mundo. O aumento do colesterol total é considerado o principal fator de risco para as doenças cardiovasculares, sendo responsáveis por cerca de 4,4 milhões de mortes por ano em todo o mundo (LI *et al.*, 2014; WHO, 2017).

Além disso, as dislipidemias são classificadas de acordo com os valores de colesterol total (CT), colesterol de baixa densidade (LDL-c), triglicérides (TG) e colesterol de alta densidade (HDL-c) (MATSUDO, 2008). De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia, os valores referenciais considerados alterados para adultos maiores de 20 anos são: CT > 240 (alto), LDL-c \geq 190 (muito alto), HDL-c < 40 (baixo), triglicérides \geq 500 (muito alto). (XAVIER *et al.*, 2013).

A causa mais comum de dislipidemias está diretamente ligada ao acúmulo de quilomicrons, na corrente sanguínea, decorrente ou de uma diminuição da hidrólise dos triglicérides, mediada pela ação da lipoproteína lipase (LPL) ou decorrente do aumento da síntese de VLDL. Algumas variantes genéticas ou apolipoproteínas relacionadas a essas lipoproteínas podem causar tanto o aumento da síntese de VLDL, como a redução da hidrólise dos triglicérides (VAZ, 2016).

Atualmente, a terapia clinicamente mais aceita para a redução do LDL-c é com o uso os inibidores da enzima 3-Hidroxi-3-Metilglutaril Coenzima A redutase (HMG-CoA redutase), também conhecidos como estatinas. Essa é a classe de medicamentos mais efetiva para o tratamento das alterações lipídicas. Em relação aos efeitos colaterais das estatinas, os danos musculares são os mais comuns e podem surgir em semanas ou em até anos após o início do tratamento (FALUD *et al.*, 2017; BAIGENT *et al.*, 2010; BONFIM *et al.*, 2015).

Diversas são as abordagens que podem ser utilizadas para controlar o perfil lipídico nos indivíduos. Dentre as recomendações não farmacológicas estão a adoção de uma dieta variada, equilibrada e pobre em gorduras, a prática regular e contínua de exercício físico, o

controle e manutenção do peso normal, restrição do consumo excessivo de álcool, diminuição do consumo de sal, suspensão do consumo de tabaco e o uso de fitoterápicos (VAZ, 2016).

A fitoterapia é a terapêutica que utiliza substâncias provenientes de plantas, como ingredientes terapêuticos, e inclui a promoção da saúde, prevenção da doença, o diagnóstico e o tratamento, abrangendo o aconselhamento dietético e a orientação sobre estilos de vida. Portanto, para o tratamento das dislipidemias também surgiram algumas plantas com potencial no tratamento desta patologia (VAZ, 2016).

Neste contexto, a carnaúba (*Copernicia prunifera*), palmeira nativa do semiárido do Nordeste brasileiro, é um importante fator de renda para o extrativismo vegetal no Ceará e possui compostos químicos promissores para diversas terapias contra doenças crônicas não-transmissíveis. Portanto, sua base de utilização se encontra na produção da cera obtida a partir das folhas ou palhas. Na cera de carnaúba há a presença de uma mistura complexa de ácidos graxos de cadeia longa, ésteres, álcoois livres, ácidos alifáticos, ácidos aromáticos, triterpenos, proteínas e ácidos cinâmicos. Entre os ácidos cinâmicos, os diésteres de ácido cinâmico equivalem a 80% dos compostos químicos presentes na cera de carnaúba. Deste percentual, pode se destacar a presença dos ácidos *p*-hidroxicinâmicos, equivalente a 75%, frente aos 25% correspondentes aos diésteres *p*-metoxicinâmicos (STUDER, 2012).

Os ácidos hidroxicinâmicos estão presentes em vários alimentos, como a maçã, ameixa e outras frutas, crucíferas, cereais e em bebidas de origem vegetal, como o café, erva mate, e possuem atividade oxidante e efeitos farmacológicos, relatados na literatura, capazes de combater doenças crônicas não transmissíveis (SPENCER *et al.*, 2008; MORAIS, 2010; OLIVEIRA, 2011).

Portanto, o presente estudo objetivou avaliar os efeitos hipocolesterolêmico e antioxidante dos diésteres *p*-hidroxicinâmicos extraídos da *Copernicia prunifera*, assim como verificar seu efeito frente à dislipidemia aguda em modelo experimental.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 MATERIAL VEGETAL

O material vegetal (pó cerífero) extraído da Carnaúba (*Copernicia prunifera*) foi fornecido pela empresa Pontes Indústria de Ceras Ltda. Posteriormente, parte desse material foi misturado com solventes orgânicos para eliminar impurezas e isolar os ácidos hidroxicinâmicos (HCA).

2.2 CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA (CCD)

A CCD foi realizada eluindo o HCA em clorofórmio e foi utilizado clorofórmio e acetato de etila (1: 1) como fase móvel.

2.3 DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE PELO MÉTODO DPPH (2,2-DIFENIL-1-PICRILHIDRAZIL-HIDRATO)

A atividade antioxidante do HCA foi realizada de acordo com o método de Brand-Williams, Cuvelier e Berset (1995).

2.4 DIFRAÇÃO DE RAIOS-X (DRX)

A DRX foi realizada por difratômetro de raios X (Rigaku) com faixa de 2θ , 5-50°, taxa de $\frac{1}{2}^\circ$ / min, com radiação de cobre ($\lambda = 1,54056\text{\AA}$), um tubo de tensão de 40 kV e uma corrente de tubo de 30mA.

2.5 ANIMAIS EXPERIMENTAIS

Os animais foram mantidos em caixas de polisulfona do Laboratório de Biotecnologia e Biologia Molecular da Universidade Estadual do Ceará (Fortaleza, Ceará - Brasil), a $22 \pm 2^\circ \text{C}$ em ciclos claro / escuro (12h / 12h), recebendo dieta padrão e água libitum. A atividade anti-hiperlipidêmica da PCO-C foi realizada em camundongos Swiss machos, pesando entre 25 e 30 g, obtidos do Viveiro Central da Universidade Federal do Ceará. Todos os procedimentos experimentais com os animais foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Ceará sob número 1492822/2018.

2.6 INDUÇÃO DE DISLIPIDEMIA POR TRITON WR-1339

A dislipidemia aguda foi induzida pela administração de uma única injeção intraperitoneal de Triton WR-1339 dissolvida em solução salina tamponada com fosfato (pH 7,4) na dose de 400 mg / kg. Os animais foram divididos em cinco grupos (n = 7) e receberam os respectivos nomes e tratamentos: Controle Negativo (CN), animais saudáveis tratados com salina; Controle Positivo (CP), animais recebendo injeção de triton e foi tratado com solução salina; Animais do grupo tratados com Gemfibrozil (GEMF-100 mg / kg). Os animais que receberam HCA foram divididos em dois grupos e tratados com as seguintes doses: 200 e 400 mg / kg, respectivamente. Os grupos foram tratados em três

momentos diferentes: uma hora antes, 22 e 46 horas após a administração do Triton WR-1339.

2.7 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Os animais foram divididos em 5 grupos (n=7) e tratados, por via oral. Os grupos serão divididos da seguinte forma:

- Grupo controle negativo (CN): camundongos saudáveis que receberão apenas água (veículo);
- Grupo controle positivo (CP): camundongos dislipidêmicos que receberão apenas água (veículo);
- Grupo hidroxicinâmico 200 (HCA200): camundongos dislipidêmicos que serão tratados com os ácidos hidroxicinâmicos dissolvidos em água na dose de 200 mg/kg;
- Grupo hidroxicinâmico 400 (HCA400): camundongos dislipidêmicos que serão tratados com os ácidos hidroxicinâmicos dissolvidos em água na dose de 400 mg/kg;
- Grupo Genfibrozila 100 (GEMF 100): camundongos dislipidêmicos que serão tratados com Genfibrozila na dose de 100 mg/kg.

2.8 QUANTIFICAÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO

Os testes laboratoriais bioquímicos foram realizados em amostras de sangue coletadas do sinus ocular de camundongos, mantidos em jejum de 8 horas. As amostras passaram por dois processos de centrifugação: trinta minutos após a coleta, a 11000 rpm durante 3 minutos e todo o sobrenadante será coletado e será submetido novamente à outra centrifugação a 11000 rpm durante 1 minuto. O sobrenadante (soro) foi separado e analisado via método de ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) no aparelho Anthos Multiread 400 da marca Biochrom®, no comprimento de onda 490nm. O soro foi analisado de acordo com as orientações descritas pelo fabricante dos reagentes (BIOCLIN®).

2.9 PLANEJAMENTO ESTATÍSTICO

Os dados foram expressos como média \pm erro padrão da média (EPM). Para analisar significância das diferenças entre os animais dos grupos, foi utilizada a ANOVA seguida do teste de Newman-Keuls, onde o nível de significância foi considerado de $p < 0,05$. As

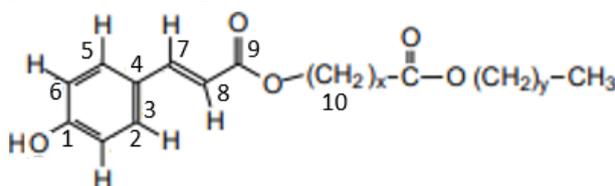
análises estatísticas foram realizadas no programa Prisma 5.0 para apresentação dos gráficos e aplicação dos testes.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A carnaúba (*Copernicia prunifera*) é uma palmeira nativa da região do nordeste brasileiro e tem como o seu principal produto comercial a cera de carnaúba. Trabalhos recentes têm investigado efeitos farmacológicos promissores, tais como atividades hipolipemiantes (GUEDES et al., (2011), ARRUDA FILHO, et al., (2017) hipoglicêmico (RODRIGUES, et al., 2014) e antioxidantes (FREITAS et al, 2016).

Quimicamente, o HCA (figura 1) é caracterizado pela presença de um anel aromático ligados a ésteres e possui um radical hidroxila (-OH) na posição *p* dos anéis aromáticos.

Figura 1. Estrutura química dos diésteres *p*-hidroxicinâmicos



3.1 ATIVIDADE ANTIOXIDANTE PELO MÉTODO DPPH (2,2-DIFENIL-1-PICRILHIDRAZIL-HIDRATO)

A atividade antioxidante de HCA foi mensurada pelo método de DPPH e apresentou resultados de 133.30 µg/mL (Tabela 1). Segundo Soares et al., (2014), o resultado obtido no presente teste é um indicativo de baixo potencial antioxidante de HCA quando comparado ao resultado obtido no antioxidante padrão (quercetina).

O método de DPPH é considerado uma importante ferramenta na determinação da atividade antioxidante e compostos químicos. Além disso, é considerado como um teste rápido, fácil de realizar e confiável. Contudo, os resultados podem variar de acordo com as condições climáticas, sazonalidade, período de coleta armazenamento, entre outros.

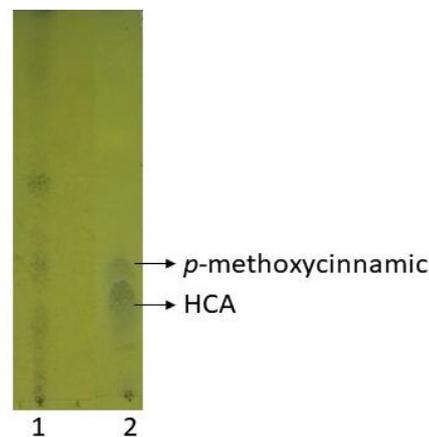
Tabela 1. Atividade antioxidante de HCA pelo método de DPPH

Amostra	DPPH (µg / mL ± DP)
Ácido <i>p</i> -hidroxicinâmico	133.30 ± 4.25
Quercetina	5.0 ± 0.18

3.2 CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA

Como resultado da separação dos compostos através da cromatografia em camada delgada (CCD), foram obtidos dois compostos bem definidos correspondendo aos diésteres dos ácidos *p*-hidroxi e *p*-metoxicinâmicos (Figura 2), quando comparados ao extrato bruto utilizado como padrão (spot 1). Em relação à polaridade, pode-se observar que os diésteres *p*-hidroxicinâmicos, por encontrarem-se na região inferior da cromatoplaca (segundo spot da Figura 2), são definidos como compostos muito apolares (Vandenburg e Wilder, 1967). Além disso, a maior intensidade do sinal encontrado correspondente aos diésteres *p*-hidroxicinâmicos pode ser um indicativo de que o referido composto possa ser majoritário, em relação aos *p*-metoxicinâmicos, conforme descrito na literatura (WOLFMEYER, 2005).

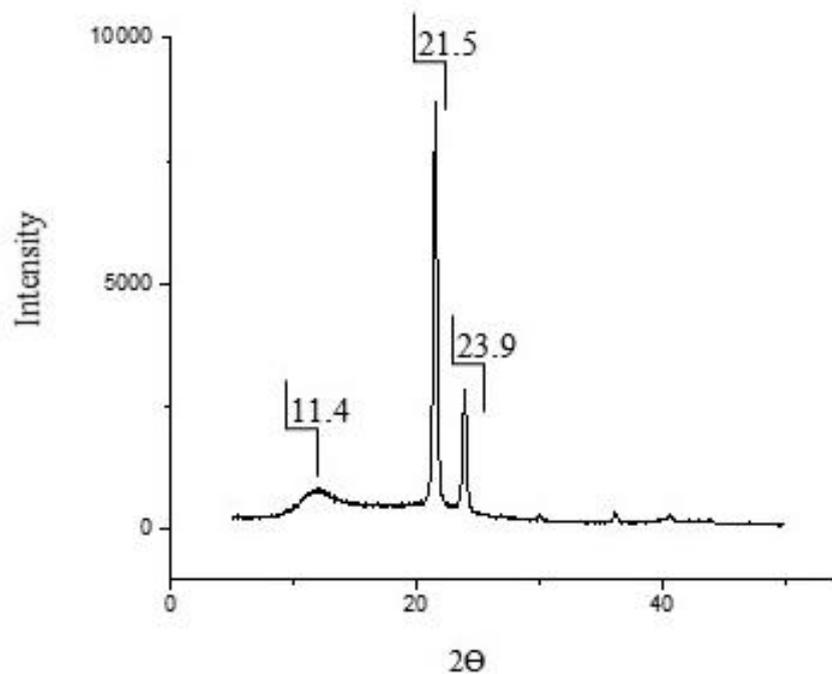
Figura 2. Cromatograma dos diésteres cinâmicos presentes na cera de carnaúba.



3.3 DIFRAÇÃO DE RAIOS-X

Os resultados encontrados por meio da análise de difração de raios-X mostraram 3 picos bem definidos, referentes a 12, 15, 17 (figura 3). A leitura desses picos corresponde a uma estrutura cristalina, semelhantes aos descritos por Villalobos-Hernández e Müller-Goymann (2006) e por Freitas et al., (2016), quando analisaram a cera de carnaúba.

Gráfico 1. Difração de raio X do pó da carnaúba.



3.4 DISLIPIDEMIA AGUDA

Os resultados obtidos após da indução com Triton na dose de 400 mg / kg mostraram que os grupos que receberam esse composto aumentaram significativamente ($p < 0,05$) o valor sérico de colesterol total, quando comparados com grupo CN (Tabela 1). Resultados similares foram encontrados no estudo de Arruda Filho et. al., (2017) que utilizou a mesma dose de Triton para induzir a hipercolesterolemia em camundongos. Além deste, Modak et al. (2007) e Mohammadi et al., (2015) também observaram um aumento nos níveis de colesterol após uma única aplicação do Triton.

Em relação ao tratamento com HCA, após 24 horas, o mesmo apresentou um efeito significativo na redução de colesterol total quando comparados ao grupo de controle positivo (CP). Essa redução se manteve tanto no grupo HCA 200, como no grupo HCA 400, quando comparados aos animais doentes não tratados (grupo CP). Posteriormente a 48 horas, o HCA em ambas as doses (200 e 400) também apresentou um efeito significativo na redução de colesterol total, diferindo estatisticamente do grupo controle positivo (Tabela 2).

Resultados similares ao encontrado no presente estudo foram relatados por Arruda Filho et. al., (2017) onde utilizaram um composto químico análogo ao HCA (PCO-C) e observou-se uma redução do colesterol total plasmático tanto às 24 e 48 h após a utilização do Triton. Essa redução foi associada a uma diminuição da fração LDL do colesterol total, que é um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares e alvo de muitas

terapias hipocolesterolêmicas. Esse achado sugere que a atividade redutora de colesterol desses extratos parece ser devida ao aumento do catabolismo do LDL-c (McCoy et al., 2002).

Segundo os achados de Hanses et al., (2005) a grande parte dos derivados dos ácido cinâmicos são eficazes na diminuição sérica dos níveis de lipídeos, mediante ao aumento do seu metabolismo no fígado e melhora no estado antioxidante, reduzindo o estresse oxidativo (PIGNATELLI et al., 2006; ASHRAFUL et al., 2016).

Conforme Lee et al., (2007), a suplementação com HCA foi capaz de reduzir as concentrações plasmáticas e hepáticas de TG e CT em ratos com distúrbios dislipidêmicos. No mesmo estudo também pode ser observado a ação de outros derivados do ácido cinâmico como a do ácido ferúlico na diminuição das concentrações plasmáticas do colesterol em vários modelos de dislipidemia. (ASHRAFUL et al., 2016).

O efeito do HCA na diminuição dos níveis de colesterol no plasma pode ser sugerido por sua ação na redução da atividade da HMG-CoA em animais experimentais (LEE et al., 2007; KWON et al., 2010; KARTHIKESAN et al., 2010; CHO et al., 2010). Além disso, diversos estudos publicados na literatura científica preconizam que o ácido ferúlico atua reduzindo a acil-coenzima A hepática e diminuiu a regulação dos genes envolvidos no metabolismo lipídico (KWON et al., 2009; ASHRAFUL et al., 2016).

Referente aos triglicerídeos, após o período de indução com Triton, todos os grupos diferiram estatisticamente apresentando um aumento nos níveis séricos de TG. Com relação aos valores séricos de TG, após 24 e 48 horas, não apresentou redução significativa ($p > 0,05$) em relação ao grupo CP, mostrando que HCA não foi capaz de atuar no referido parâmetro (Tabela 2).

Diferindo do que foi encontrado em nosso estudo, os achados de Arruda Filho et. al., (2017), mostraram que os níveis de TG foram reduzidos significativamente com o tratamento. Indicando, dessa forma, que HCA possivelmente não é capaz de estimular a atividade lipolítica da LPL e conseqüentemente promover a hidrólise do TG plasmático (McCOY et al., 2002).

No presente estudo, é desconhecido o motivo pelo qual o HCA não agiu na diminuição dos níveis plasmáticos de TG. Para tanto, é necessário estudos que identifiquem a forma de interação de HCA com componentes lipídicos foi capaz de restaurar o desequilíbrio no metabolismo TG após a indução por Triton.

Tabela 2. Efeito do HCA na concentração sérica de colesterol total e triglicerídeos

		CN	CP	HCA 200	HCA 400	GEMF
24 h	CT	144.5 ± 3.29	649.9 ± 48.04 ^a	308.5 ± 43.83 ^{a,b}	576.5 ± 39.45 ^a	771.6 ± 52.16 ^a
	TG	166.4 ± 5.93	358.2 ± 51.69 ^a	809.3 ± 42.00 ^{a,b}	729.5 ± 61.06 ^{a,b}	860.1 ± 38.9 ^{a,b}
48 h	CT	148.0 ± 6.01	451.7 ± 42.94 ^a	366.5 ± 33.05 ^{a,b}	356.7 ± 29.51 ^{a,b}	487.7 ± 40.28 ^a
	TG	144.2 ± 7.18	266.8 ± 34.30 ^a	277.2 ± 18.54 ^a	353.9 ± 36.90 ^a	456.9 ± 41.63 ^{a,b}

Os resultados estão expressos como média ± erro padrão da média (E.P.M). P 200, ácido *p*-hidroxicinâmico na dose de 200mg/kg; P 400, ácido *p*-hidroxicinâmico na dose de 400mg/kg; GENF, Genfibrozila na dose de 100mg/kg; CT, colesterol total (mg/dL); TG, triglicerídios (mg/dL), onde ^ap<0,05 vs CN (Controle Negativo); ^b p<0,05 vs CP (Controle Positivo) (ANOVA e teste de Newman-Keuls).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com os resultados obtidos, pode-se concluir que HCA apresentou atividade antioxidante (baixa), apresentou espectros correspondentes a uma estrutura cristalina, além de mostrar uma diminuição relevante do colesterol total de camundongos dislipidêmicos. Portanto, novos estudos devem ser elaborados a fim de ratificar os resultados encontrados e objetivar um possível desenvolvimento de um produto farmacêutico ou fitoterápico.

REFERÊNCIAS

ALAM, M. A.; SUBHAN, N.; HOSSAIN, H.; HOSSAIN, M.; REZA, H. M.; RAHMAN, M. M.; ULLAH, M. O. Hydroxycinnamic acid derivatives: a potential class of natural compounds for the management of lipid metabolism and obesity. **Nutrition & metabolism**, v. 13, n. 1, p. 27, 2016.

ARRUDA-FILHO, A. C. V.; RODRIGUES, P. A. S.; BENJAMIN, S. R.; PAIM, R. T. T.; HOLANDA, M. O.; SILVA, J. Y. G.; GUEDES, M. I. F. Hypolipidemic activity of *p*-methoxycinnamic diester (PCO-C) isolated from *Copernicia prunifera* against Triton WR-1339 and hyperlipidemic diet in mice. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v.56, 198–203, 2017.

BAIGENT, C., et. al. **Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials**. 2010.

BONFIM, M. R., OLIVEIRA, A. S. B., AMARAL, S. L., & MONTEIRO, H. L. Tratamento das dislipidemias com estatinas e exercícios físicos: evidências recentes das respostas musculares. **ArqBrasCardiol**, v. 104, n. 4, p. 324-332, 2015.

BRAND-WILLIAMS, Wendy; CUVELIER, Marie-Elisabeth; BERSSET, C. L. W. T. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. **LWT-Food science and Technology**, v. 28, n. 1, p. 25-30, 1995.

CHO, A. S.; JEON, S. M.; KIM, M. J.; YEO, J.; SEO, K. I.; CHOI, M. S.; LEE, M. K. Chlorogenic acid exhibits anti-obesity property and improves lipid metabolism in high-fat diet-induced-obese mice. **Food and Chemical Toxicology**, v. 48, n. 3, p. 937-943, 2010.

FALUDI, A. A. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose–2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 2, p. 1-76, 2017.

FREITAS, C. A. S., VIEIRA, Í. G. P., SOUSA, P. H. M., MUNIZ, C. R., DA COSTA GONZAGA, M. L., & GUEDES, M. I. F. Carnauba wax p-methoxycinnamic diesters: Characterisation, antioxidant activity and simulated gastrointestinal digestion followed by in vitro bioaccessibility. **Food chemistry**, v. 196, p. 1293-1300, 2016.

GUEDES, M.I.F.; ALVES, C.R.; VIEIRA, I.G.P.; ALMEIDA, L.M.; MENDES, F.N.P.; DUARTE, L.S.F. **Processo de produção, uso e composição farmacêutica compreendendo compostos obtidos a partir de cera de carnaúba**, 2011 [Production process, use and pharmaceutical composition of carnauba wax-derived products]. Patente BR 2011/1012429-2.

HANSEN A.S.; MARCKMANN P.; DRAGSTED L.O.; FINNE NIELSEN I.L.; NIELSEN SE, GRONBAEK M. Effect of red wine and red grape extract on blood lipids, haemostatic factors, and other risk factors for cardiovascular disease. **European journal of clinical nutrition**, v. 59, n. 3, p. 449, 2005.

KARTHIKESAN K.; PARI L.; MENON V.P. Antihyperlipidemic effect of chlorogenic acid and tetrahydrocurcumin in rats subjected to diabetogenic agents. **Chem Biol Interact**, v. 188, n. 3, p. 643–50, 2010.

KWON E.Y.; CHO Y.Y.; DO G.M.; KIM H.J.; JEON S.M.; PARK Y.B.; LEE M.K.; MIN T.S.; CHOI M.S. Actions of ferulic acid and vitamin E on prevention of hypercholesterolemia and atherogenic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice. **J Med Food**, v. 12, n. 5, p. 996–1003, 2009.

KWON E.Y.; DO G.M.; CHO Y.Y.; PARK Y.B.; JEON S.M.; CHOI M.S. Anti-atherogenic property of ferulic acid in apolipoprotein E-deficient mice fed Western diet: Comparison with clofibrate. **Food Chem Toxicol**, v. 48, n. 8–9, p. 2298–303, 2010.

LEE M.K.; PARK Y.B.; MOON S.S.; BOK S.H.; KIM D.J.; HA T.Y.; JEONG T.S.; JEONG K.S.; CHOI M.S. Hypocholesterolemic and antioxidant properties of 3- (4-hydroxyl) propanoic acid derivatives in high-cholesterol fed rats. **Chem Biol Interact**, v. 170, n. 1, p. 9–19, 2007.

LI, Y., JIANG, L., JIA, Z., XIN, W., YANG, S., YANG, Q., & WANG, L. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. **PLoS One**, v. 9, n. 6, p. e98611, 2014.

MATSUDO, V. K.; MATSUDO, S. M.; ARAÚJO, T. L.; & RIBEIRO, M. A. Dislipidemias e a promoção da atividade física: uma revisão na perspectiva de mensagens de inclusão. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v. 13, n. 2, p. 161-170, 2008.

MCCOY, M.G.; SUN, G.-S.; MARCHADIER, D.; MAUGEAIS, C.; GLICK, J.M.; RADER, D.J. Characterization of the lipolytic activity of endothelial lipase. **J. Lipid Res**. 43, 2002.

MODAK, M.; DIXIT, P.; LONDHE, J.; GHASKADBI, S.; DEVASAGAYAM, T.P.A. Avanços Recentes no Indian Herbal Drug Research Editor Convidado: Thomas Paul Asir Devasagayam Ervas Indianas e Medicamentos Herbários Usados para o Tratamento do Diabetes. **Jornal de Bioquímica Clínica e Nutrição**, v. 40, n. 3, p. 163-173, 2007.

MOHAMMADI, A.; KAZEMIPOUR, M.; RANJBAR, H.; WALKER, R.B.; ANSARI, M. Amoxicillin removal from aqueous media using multi walled carbon nanotubes. **Fullerenes Nanotubes Carbon Nanostruct**, v. 23, p. 165–169, 2015.

MORAIS, J. A. G.; LOBATO, M. R. The new European Medicines Agency guideline on the investigation of bioequivalence. **Basic & clinical pharmacology & toxicology**, v. 106, n. 3, p. 221-225, 2010.

OLIVEIRA, D. M. Biodisponibilidade de ácidos fenólicos. **Química Nova**, v. 34, n. 6, p. 1051-1056, 2011.

PIGNATELLI P.; GHISELLI A.; BUCHETTI B.; CARNEVALE R.; NATELLA F.; GERMANO G.; FIMOIGNARI F.; DI SANTO S.; LENTI L.; VIOLI F. Polyphenols synergistically inhibit oxidative stress in subjects given red and white wine. **Atherosclerosis**, n. 188, n. 1, p. 77–83, 2006.

RODRIGUES, P. A. S., GUEDES, I. F., MARQUES, M.M.M., SILVA, I. N. G., VIEIRA, Í.G.P. Hypoglycemic activity of Copernicia Cerifera Mart. leaf powder extract in the treatment of aloxan-induced diabetic mice. **Int J Pharm Pharm Sci**, v. 6, p. 115-118, 2014.

SANTOS, H. V. Caracterização laboratorial das dislipidemias e o uso de fitoterápicos. **Rev multitexto**, v. 3, n. 1, p. 21-8, 2015.

SPENCER, J. P. E. Biomarkers of the intake of dietary polyphenols: strengths, limitations and application in nutrition research. **British Journal of Nutrition**, v. 99, n. 1, p. 12-22, 2008.

STUDER, A. **Encyclopedia of radicals in chemistry, biology and materials**. John Wiley and Sons, 2012.

VANDENBURG, L.E.; WILDER, E.A. Aromatic acids of carnauba wax. **J. Am. Oil Chem. Soc.**, v.44, p. 659–662, 1967.

VAZ, S. M. S. **Fitoterapia no controlo das dislipidémias**. 2016.

XAVIER, H. T. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 101, n. 4, p. 1-20, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva: World Health Organization; 2017.

WOLFMEIER, U. W. V: Ullman's encyclopedia of industrial chemistry. **Bhonet M**. v. 39, n. 3, 2003.