

ADRIANO SIMÕES BARBOSA CASTRO

**ATIVIDADE FARMACOLÓGICA DE EXTRATOS DE ABACATE
(*Persea americana MILLER*), ACEROLA (*Malpighia emarginata*
D.C.) E DO FLAVONÓIDE NARINGINA NO TRATAMENTO DA
DISLIPIDEMIA**

Dissertação apresentada à
Universidade Federal de Viçosa, como
parte das exigências do Programa de
Pós-Graduação em Bioquímica
Agrícola, para obtenção do título de
Magister Scientiae.

VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2012

**Ficha catalográfica preparada pela Seção de Catalogação e
Classificação da Biblioteca Central da UFV**

T

C355a
2012

Castro, Adriano Simões Barbosa, 1979-
Atividade farmacológica de extratos de abacate
(*Persea americana* MILLER), acerola
(*Malpighia emarginata* D.C.) e do flavonóide naringina no
tratamento da dislipidemia / Adriano Simões Barbosa Castro.
– Viçosa, MG, 2012.
xiv, 41f. : il. ; 29cm.

Orientador: Tânia Toledo de Oliveira.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.
Referências bibliográficas: f. 35-41

1. Colesterol. 2. Doenças - Tratamento. 3. Acerola.
4. Abacate. 5. Flavonóides. I. Universidade Federal de Viçosa.
II. Título.

CDD 22. ed. 572.5795

ADRIANO SIMÕES BARBOSA CASTRO

ATIVIDADE FARMACOLÓGICA DE EXTRATOS DE ABACATE (*Persea americana* MILLER), ACEROLA (*Malpighia emarginata* D.C.) E DO FLAVONÓIDE NARINGINA NO TRATAMENTO DA DISLIPIDEMIA

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Bioquímica Agrícola, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 24 de Julho de 2012.

Prof. Marcelo Eustáquio Silva

Prof. Aloísio da Silva Pinto

Prof. José Humberto de Queiroz

Prof^a Tânia Toledo de Oliveira
(Orientador)

Dedico

Este trabalho lapidado pelas dificuldades e impulsionado pelo desejo de acertar

a DEUS,

por ter-me iluminado, guiado meus

passos e me levantado nos

momentos mais difíceis.

À minha mãe APARECIDA, exemplo de luta e perseverança.

Ao meu irmão BRUNO, pelo amor dedicado.

O SONHO

Sonhe com aquilo que você quiser.

**Seja o que você quer ser,
Porque você possui somente uma vida e nela só se tem uma chance
de fazer aquilo que quer.**

Tenha felicidade bastante para fazê-la doce.

Dificuldades para fazê-la forte.

Tristeza para fazê-la humana.

E esperança suficiente para fazê-la feliz.

As pessoas mais felizes não têm as melhores coisas.

**Elas sabem fazer o melhor das oportunidades que aparecem em seus
caminhos.**

A felicidade aparece para aqueles que choram.

Para aqueles que se machucam.

Para aqueles que buscam e tentam sempre.

**E para aqueles que reconhecem a importância das pessoas que passam
por suas vidas.**

Clarisse Lispector

AGRADECIMENTOS

A Deus, por tudo na minha vida.

À minha querida Mãe, por lutar tanto para que meus sonhos se tornassem realidade, pelos conselhos, pela educação, pelas orações e pelos ensinamentos. Devo a ela esta conquista.

À minha amiga e orientadora Professora Tânia Toledo de Oliveira, pela oportunidade, paciência, pelos ensinamentos, pelas orientações e, sobretudo, pela amizade ao longo deste trabalho.

Aos professores Rogério Pinto, Frederico Gomides e Camilo Amaro pelo grande incentivo nos estudos, pela amizade e pelos ensinamentos.

À Universidade Federal de Viçosa (UFV) e ao Departamento de Bioquímica (DBB), pela oportunidade concedida para a realização deste curso.

Aos Professores Aloísio da Silva Pinto, Marcelo Eustáquio Silva e Carla Oliveira Barbosa Rosa pela contribuição no projeto de pesquisa e durante a pesquisa.

Aos funcionários do Departamento de Bioquímica, em especial ao José Geraldo, pelo apoio.

Aos amigos do Laboratório Biofármacos, Marcelo, Geisla, Mateus, Vander, Luana, Juliana pela amizade e por, desde o início, terem-se mostrado solícitos para qualquer ajuda.

A Viviane e Joice, por ter sido o meu braço direito durante a pesquisa e ajudado tanto nos momentos em que me sentia cansado.

A Fabiana Carvalho Rodrigues que foi minha companheira na construção deste trabalho.

Aos meus amigos da Univiçosa, em especial ao Ricardo Zatti pelo incentivo e amizade.

Aos companheiros da Divisão de Saúde, em especial a Gleide e Marcos pela amizade e companheirismo.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho.

BIOGRAFIA

ADRIANO SIMÕES BARBOSA CASTRO, filho de Juarez de Faria Castro e Aparecida Simões Barbosa Castro, nasceu em Ponte Nova, Estado de Minas Gerais, em 01 de outubro de 1979.

Em março de 2008, graduou-se em Farmácia-Bioquímica pela Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), em Ouro Preto, MG.

Em agosto de 2010, ingressou-se no Programa de Pós-Graduação, nível de Mestrado, em Bioquímica Agrícola da UFV, com realização da pesquisa em Dislipidemia, submetendo à defesa da dissertação em 24 de Julho de 2012.

SUMÁRIO

ABREVIATURA	x
RESUMO.....	xi
ABSTRACT	xiii
1.0 INTRODUÇÃO	1
2.0 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	4
2.1 – Lipídios.....	4
2.2– Dislipidemia	7
2.3– Fatores de risco para dislipidemia	9
2.4- Aterosclerose e doenças cardiovasculares.....	10
2.5 – Prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares.....	11
2.6 - Abacate e acerola no tratamento das dislipidemias	13
2.7- Flavonóides e dislipidemia.....	16
3.0- HIPÓTESES EXPERIMENTAIS	19
4.0 - MATERIAL E MÉTODOS.....	21
4.1 Preparo da ração veículo para as substâncias testadas	21
4.1.1 Processamento da ração.....	21
4.2 Preparo dos extratos das plantas	22
4.3 Ensaio biológico	23
4.4 Análise bioquímica	24
4.5 Princípios da análise do soro.....	26
4.6 Análise estatística	26
5.0 RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
5.1 Resultado de avaliação de colesterol total, colesterol-HDL e triglicerídeos.	27

6.0 CONCLUSÃO.....	34
7.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

ABREVIATURA

OMS – Organização mundial de saúde
SBC – Sociedade Brasileira de Cardiologia
DAC- Doença arterial coronariana
AVC- Acidente vascular cerebral
TG- Triacilgliceróis
QM- Quilomícron
VLDL- Lipoproteína de densidade muito baixa
LDL- Colesterol de baixa densidade
HDL- Lipoproteína de densidade alta
HMG-CoA - Hidroximetilglutaril-CoA
HAS- Hipertensão arterial sistêmica
SUS- Sistema Único de Saúde
ACAT- Acil-CoA aciltransferase
HPLC- Cromatografia líquida de alta eficiência
NO – Óxido nítrico
AST- Aspartato aminotransferase
ALT- Alanina aminotransferase
ANVISA- Agência Nacional de Vigilância

RESUMO

CASTRO, Adriano Simões Barbosa, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, julho de 2012. **Atividade farmacológica de extrato de abacate (*Persea americana* MILLER), acerola (*Malpighia emarginata* D.C.) e do flavonóide naringina no tratamento da dislipidemia.** Orientadora: Tânia Toledo de Oliveira. Coorientadores: Carla de Oliveira Barbosa Rosa, Márcia Regina Pereira Monteiro, Tanus Jorge Nagem e Virginia Ramos Pizziolo.

Os fitoterápicos são medicamentos derivados dos vegetais, usados com o objetivo de prevenir, curar ou minimizar os sintomas das doenças com um custo mais baixo. Bons exemplos desses fitoterápicos que tem sido estudado atualmente buscando por tratamentos alternativos para redução do colesterol e triacilgliceróis, são o abacate, a acerola e naringina. Esses alimentos e o flavonóide apresentam grande quantidade de substâncias bioativas das quais tem mostrado resultados positivos na prevenção e tratamento da dislipidemia ligada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares e coronarianas. O objetivo do presente trabalho foi verificar a capacidade dos extratos de abacate, acerola e do flavonóide naringina em sobre o perfil sanguíneo e verificar se os mesmos não alteram os perfis glicêmicos e de ácido úrico de ratos *Wistar*. Os ratos foram alimentados com rações hipercolesterolêmica ou não hipercolesterolêmica (controle) e os extratos de acerola, abacate e o fitoterápico naringina foram oferecidos aos animais via gavagem. Foram utilizados cinquenta e quatro animais divididos em nove grupos com seis animais cada, sendo um deles não doente, outro doente não tratado, e os restantes grupos testes. Após a eutanásia, o sangue foi coletado por punção cardíaca e centrifugado para a obtenção do soro, que foram utilizados para realizar dosagens de colesterol total, colesterol-HDL, triacilgliceróis, glicose, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FA) e ácido úrico. De acordo com os resultados, foi possível observar uma redução significativa nos teores de colesterol total e não houve alteração nos valores de AST, ALT e FA em todos os tratamentos, com exceção do grupo que recebeu 50mg/Kg de extrato de acerola, que também foi a única

dose a promover aumento significativo nos teores de HDL. Quanto aos triacilgliceróis, somente os extratos de abacate e a menor dose do extrato de acerola promoveram aumento significativo. É importante ressaltar que estudos posteriores são necessários para garantir a eficácia e segurança dos fitoterápicos.

ABSTRACT

CASTRO, Adriano Simões Barbosa, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, july of 2012. **Pharmacological activity of extracts of avocado (*Persea americana* MILLER), acerola (*Malpighia emarginata* DC) and the flavonoid naringin in the treatment of dyslipidemia.** Adviser: Tânia Toledo de Oliveira. Co-Advisers: Carla de Oliveira Barbosa Rosa, Márcia Regina Pereira Monteiro, Tanus Jorge Nagem e Virginia Ramos Pizzolo.

The herbal medicines are derived from vegetable, used in order to prevent, cure or mitigate the symptoms of the disease with a lower cost. Good examples of these that has been studied herbal currently looking for alternative treatments for lowering cholesterol and triacylglycerols, are the acerola, the avocado and naringin. These compounds have a large amount of bioactive substances of which has shown positive results in the prevention and treatment of dyslipidemia linked to the development of cardiovascular disease and coronary. The objectives of this study were to verify the ability of the extracts of avocado, acerola and flavonoid naringin in improving blood profile and check if they do not alter the profiles of glucose and uric acid in Wistar rats. The animals were fed with hypercholesterolemic or not hypercholesterolemic (control) and extracts of acerola, avocado and herbal naringin were offered to the animals by gavage. We used fifty-four animals divided into nine groups, one being not sick, another patient untreated, and the other test groups. After euthanasia, blood was collected by cardiac puncture and centrifuged to obtain serum, which were used to perform measurements of total cholesterol, HDL cholesterol, triacylglycerols, glucose, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase acid uric. According to the results, we observed a significant reduction in levels of total cholesterol and no change in AST, ALT and ALP in all treatments, except for the group that received 50mg/Kg of acerola extract, which also was a single dose to promote significant increase in the levels of HDL. As for triacilgliceróis, only extracts of avocado and the lowest dose of acerola extract promoted a significant increase.

Importantly, further studies are needed to ensure quality control as well as the efficacy and safety of herbal medicines.

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), há uma tendência no aumento de doenças cardiovasculares nos países em desenvolvimento, tendo como consequência a elevação dos índices de morbi-mortalidade da população (SBC, 2007). Alternativas têm sido amplamente investigadas com o intuito de minimizar o impacto dessas doenças na qualidade de vida das pessoas assim como diminuir gastos governamentais com a saúde pública (PINHEIRO et al.; 2010). Dentre as doenças cardiovasculares, destaca-se a aterosclerose, doença multifatorial de caráter progressivo, que tem como causa principal o acúmulo de lipídios e componentes fibrosos nas grandes artérias. Esta enfermidade ocasiona, entre outras, o aumento do número de casos de doenças arteriais coronarianas (DAC) e acidente vascular cerebral (AVC) (FILHO et al. 2003). Dentre os lipídios mais importantes, tem-se o colesterol e triacilgliceróis (TG). O aumento de triacilgliceróis (hipertrigliceridemia) devido ao acúmulo de quilomícrons e VLDL no plasma e a elevação de colesterol (hipercolesterolemia) na corrente sanguínea devido ao aumento de LDL são conhecidos como dislipidemia e são considerados fatores de risco para diversas doenças, dentre elas a aterosclerose (SBC, 2007).

A redução dos níveis de colesterol plasmático e consequentemente o combate a aterosclerose tem sido realizada por meio da intervenção farmacológica, mostrando-se bastante benéfica. No entanto, o alto custo destes medicamentos e seus inúmeros efeitos colaterais tem estimulado o desenvolvimento de pesquisas com produtos naturais na tentativa de diminuir o colesterol (MOLL, 2006).

Buscando desenvolver tratamentos alternativos para redução do colesterol e triacilgliceróis, estudos com fitoterápicos em modelos animais e em humanos estão sendo realizados com resultados satisfatórios (JEON *et al.*, 2004; KONG *et al.*, 2004).

Os fitoterápicos são medicamentos obtidos empregando-se exclusivamente derivados de drogas vegetais como princípio ativo. Esses medicamentos são caracterizados pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, como também pela constância de sua qualidade (ANVISA, 2004).

A utilização da fitoterapias é comum desde épocas remotas, sendo que no Brasil o surgimento de uma medicina popular por meio do uso de plantas medicinais deve-se principalmente aos índios (ARAÚJO, 1979).

O uso desses fitoterápicos tem como objetivo prevenir, curar ou minimizar os sintomas das doenças, porém com um menor custo (TOLEDO *et al.*, 2003). A organização Mundial da Saúde (OMS) considera a fitoterapia uma alternativa importante e viável, principalmente para populações de países em desenvolvimento (FRANÇA *et al.*, 2008).

Muitas plantas medicinais são utilizadas, baseando-se somente em conhecimentos populares aliados a crença de que, por ser um produto natural, não causará reações adversas, sem a eficácia e segurança comprovada por estudos clínicos e pré-clínicos (MACHADO, 2007).

As principais características dos medicamentos obtidos por meio de plantas medicinais é o fato de apresentar uma grande variedade de princípios ativos e outras substâncias em uma mesma planta (YUNES *et al.*, 2001), além dos seus benefícios não apresentam efeitos adversos (SCHRÖEDER; SANTOS, 2009).

Entre a diversa gama de fitoterápicos existentes, existem hoje estudos que mostram a importância da acerola, do fitoterápico naringina e abacate na modificação do perfil lipídico (OLIVEIRA *et al.*, 2002; PEREIRA, 2010; KARWOWSKI, 2012).

Entre os fitoterápicos avaliados, tem-se o abacate (rico em ácidos graxos monoinsaturados) e a acerola com grande quantidade de compostos bioativos (vitamina C, carotenóides e polifenóis), que tem mostrado resultados positivos na prevenção e tratamento da dislipidemia ligada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares e coronarianas (SOARES, 2000; SILVA, 2008).

Mediante ao exposto, essa pesquisa pretendeu alcançar os seguintes objetivos: verificar o efeito da administração dos extratos de abacate, acerola e do flavonóide naringina em ratos dislipidêmicos, verificar a capacidade de alteração glicêmica e de ácido úrico em função dessa dieta, bem como avaliar o grau de hepatotoxicidade desses compostos.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 – Lipídios

Os lipídios são muito importantes para o perfeito funcionamento do organismo humano, dentre eles destacam-se os fosfolipídios, o colesterol e os triacilgliceróis.

Os fosfolipídios contribuem para formação da membrana celular de todas as células. Os triacilgliceróis são formados por ácidos graxos e glicerol, sendo importantes fontes energéticas para o organismo, enquanto que o colesterol possui uma participação direta na formação da membrana celular, contribuindo para a sua fluidez e ativação de enzimas que a constituem. Neste contexto, destacam-se as lipoproteínas: quilomícrons, lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL); lipoproteínas de densidade baixa (LDL) e lipoproteínas de densidade alta (HDL). Tais proteínas são responsáveis pela solubilização e transporte dos lipídios no plasma (SBC, 2007).

Níveis elevados de LDL e triacilgliceróis e níveis baixos de HDL-c na corrente sanguínea podem ocasionar diversas complicações cardiovasculares das quais podemos citar as doenças cardiovasculares e a aterosclerose, que acometem milhares de pessoas no mundo inteiro, sendo que nos EUA atingem mais de 80 milhões de adultos, e são responsáveis por, aproximadamente, uma em cada três mortes. Diversos estudos focam uma redução no TG e aumento do HDL, na tentativa de reduzir complicações cardiovasculares, ao contrário do que se pensava anteriormente, onde o foco era a redução do LDL (CHARLAND et al., 2008).

A maior parte do colesterol apresenta-se sob a forma livre e está presente no organismo animal contribuindo para a constituição da membrana plasmática de todas as células, atuando também como precursor para ácidos biliares, diversos hormônios (tireoidianos e sexuais, principalmente) e vitamina

D (SBC, 2007). Além disso, o colesterol é importante em células comprometidas com a proliferação celular, sendo que colestero gênese precede a síntese de DNA. Os intermediários não isoprenóides de esteróis como o farnesil pirofosfato e geranilgeranil pirofosfato, são essenciais na sinalização celular por modificarem substratos protéicos envolvidos na diferenciação e proliferação celular, como apresentado na figura 1 (GUTIERREZ et al., 2008).

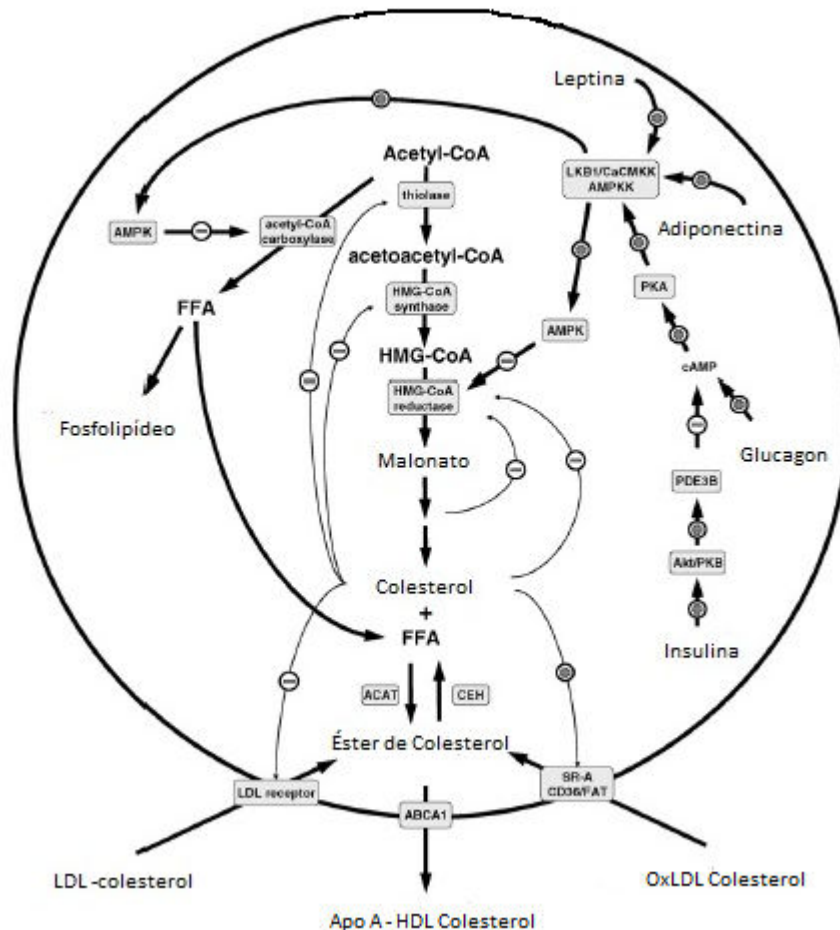


Figura 1- Vias envolvidas no metabolismo intracelular do colesterol.

Fonte: Adaptado de Gutierrez (2008).

O grupo acetil da acetil-CoA é o precursor direto do colesterol, sendo responsável por todos os átomos de carbonos que o constituem, sendo necessárias várias etapas para esta síntese. Por meio da junção de três grupos acetila, obtemos o mevalonato com seis átomos de carbono, que posteriormente sofre descarboxilação, formando o isopreno com cinco carbonos. Seis isoprenos condensam-se, formando o esqualeno com trinta

átomos de carbono. Este, por sua vez, sofre uma ciclização, formando o lanosterol que irá perder três átomos de carbono, formando assim a unidade de colesterol. A etapa chave para formação do colesterol é a ação da enzima hidroximetilglutaril-CoA redutase, que é catalisadora na conversão de hidroximetilglutaril-CoA em mevalonato. Esta etapa final é regulado por altos níveis de colesterol (feedback negativo), sendo alvo para diversas drogas que reduzem o colesterol no organismo (CAMPBELL, 2003).

Uma vez formado, o colesterol é transportado para todas as partes do organismo pela corrente sanguínea através da ajuda das lipoproteínas, pois ele não está no estado livre no plasma e é insolúvel em água. As lipoproteínas são formadas por lipídios e proteínas. A sua parte protéica denomina-se apolipoproteína que possui diversos papéis como ser ligante a receptores de membrana, cofatores enzimáticos, entre outros. As classes de lipoproteínas de grande importância humana são: HDL, VLDL, LDL, IDL e quilomícrons (BABIN, 2009).

O colesterol pode ser sintetizado pelo organismo no fígado e intestino (entero-hepático) ou ser proveniente da dieta. Os lipídios provenientes da alimentação e da circulação entero-hepática são absorvidos e incorporados nos quilomícrons, ricos em triacilgliceróis e apo B-48 em sua superfície, produzidos pelas células intestinais e são levados ao fígado que será responsável pela síntese intracelular do colesterol, armazenamento após esterificação e eliminação pela bile na forma de metabólitos e ácidos biliares, sendo grande parte destes reabsorvidos e retornado ao fígado (SBC, 2007).

Os lipídios provenientes do fígado são transportados pelo organismo na forma de VLDL, IDL e LDL. TG e VLDL são hidrolisados pela lipase lipoprotéica, liberando os ácidos graxos para os tecidos, sendo metabolizado. Uma vez destituídos de TG, os quilomícrons e VLDL serão chamados remanescentes e retirados pelo fígado. Parte da VLDL se transforma em IDL e LDL. Grande parte do IDL será captada pelo fígado e degradada, a parte restante da lipoproteína de densidade intermediária formará o LDL por ação da lipase hepática. A LDL em sua maioria é composto de colesterol e apo B 100 e permanece por longo período de tempo na circulação, sendo removidas pelo fígado por receptores B/E. A síntese destes receptores é inversamente

proporcional à concentração de colesterol no interior da célula e da atividade da hidroximetilglutaril-CoA.

As partículas de HDL são sintetizadas no fígado, sendo originadas da troca dos TGs por éster de colesterol pelas VLDLs, tendo como principal conteúdo protéico as Apolipoproteínas A-I e A-II. O colesterol livre do HDL é, por sua vez, esterificado, sendo de fundamental importância para sua estabilização e transporte na circulação sanguínea para o fígado onde será captado (SBC, 2007).

2.2 – Dislipidemia

Dislipidemias são caracterizadas como mudanças no metabolismo dos lipídeos provenientes de desequilíbrios nas concentrações das lipoproteínas sanguíneas, proporcionando o desenvolvimento de doenças crônicas tais como hipertensão arterial sistêmica (HAS) e aterosclerose (NETO, 2010). A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica, multifatorial, ocasionada por diversos fatores decorrentes de uma resposta à agressão endotelial que acomete principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibre (SBC, 2007).

As doenças cardiovasculares representam um importante problema de saúde pública em todo o mundo. A doença arterial coronariana (DAC) é a maior causa de mortalidade em países industrializados da Europa e América do Norte devido a uma mudança de hábitos de vida dessa população, dentre os quais está inserido o aumento exagerado de lipídios na alimentação. No Brasil, as doenças cardiovasculares são responsáveis por um considerado índice de óbitos, sendo que a DAC é a causa de mortalidade mais prevalente (BONORINO, 2010).

Evidências sugerem que o aumento progressivo de LDL-c é um fator de risco para doenças cardiovasculares, como por exemplo, a aterosclerose e doença arterial (FAZIO et al., 1997).

Na aterosclerose, verifica-se a ocorrência de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, redução nas concentrações da lipoproteína de alta densidade (HDL) e aumento das concentrações da lipoproteína de baixa densidade (LDL). O aumento dos níveis de LDL e colesterol total estão relacionados ao maior risco de doenças cardiovasculares, enquanto as

concentrações de HDL atuam como um fator de proteção para estas doenças (LESSA et al., 1997).

A LDL é capaz de atravessar a parede endotelial, penetrar na parede da artéria e sofrer oxidação na camada íntima da mesma. Como consequência, tem-se a formação de placas de ateroma e o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (FILHO et al., 2004).

A formação da placa aterosclerótica inicia-se com a agressão ao endotélio vascular devida a diversos fatores de risco como elevação de lipoproteínas aterogênicas (LDL, IDL, VLDL, remanescentes de Qms), hipertensão arterial ou tabagismo. Como consequência, a disfunção endotelial aumenta a permeabilidade da camada íntima das artérias às lipoproteínas plasmáticas favorecendo a retenção das mesmas no espaço subendotelial. Retidas, as partículas de LDL sofrem oxidação, causando a exposição de diversos neo-epítopos, tornando – se imunogênicas. O depósito de lipoproteínas na parede arterial, processo chave no início da aterogênese, ocorre de maneira proporcional à concentração dessas lipoproteínas no plasma (SBC, 2007).

Além do aumento da permeabilidade às lipoproteínas, outra manifestação da disfunção endotelial é o surgimento de moléculas de adesão leucocitária na superfície endotelial, processo estimulado pela presença de LDL oxidada. As moléculas de adesão são responsáveis pela atração de monócitos e linfócitos para a parede arterial. Induzidos por proteínas quimiotáticas, os monócitos migram para o espaço subendotelial onde se diferenciam em macrófagos, que por sua vez captam as LDL oxidadas. Os macrófagos repletos de lipídeos são chamados células espumosas e são o principal componente das estrias gordurosas, lesões macroscópicas iniciais da aterosclerose. Alguns mediadores da inflamação como as interleucinas estimulam a migração e proliferação das células musculares lisas da camada média arterial. Estas, ao migrarem para a íntima, passam a produzir não só citocinas e fatores de crescimento, como também matriz extracelular que formará parte da capa fibrosa da placa aterosclerótica (SBC, 2007).

A placa aterosclerótica plenamente desenvolvida é constituída por elementos celulares, componentes da matriz extracelular e núcleo lipídico. Estes elementos formam na placa aterosclerótica, o núcleo lipídico, rico em

colesterol e a capa fibrosa, rica em colágeno. As placas estáveis caracterizam-se por predomínio de colágeno, organizado em capa fibrosa espessa, escassas de células inflamatórias e núcleo lipídico de proporções menores. As placas instáveis apresentam atividade inflamatória intensa, especialmente nas suas bordas laterais, com grande atividade proteolítica, núcleo lipídico proeminente e capa fibrosa tênue. A ruptura desta capa expõe o material lipídico altamente trombogênico, levando à formação de um trombo sobrejacente. Este processo, também conhecido por aterotrombose, é um dos principais determinantes das manifestações clínicas da aterosclerose (SBC, 2007).

2.3 – Fatores de risco para dislipidemia

As dislipidemias são caracterizadas pela presença de alguns fatores variados que podem apresentar-se isolados ou combinados sendo: colesterol total, triglicérides, LDL, VLDL e HDL que associados a inflamação, oxidação e eventos pró trombóticos podem acelerar o processo de aterosclerose (RAGHUVeer, 2008).

Um dos principais fatores que levam ao aumento do risco de uma dislipidemia é o aumento de peso, podendo levar a um quadro de comorbidade quando a obesidade está diretamente relacionada com a disfunção ventricular sistólica e diastólica, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Além disso, esta patologia provoca alterações metabólicas, como a resistência a insulina, e a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) que são fatores de risco. Portanto, a avaliação inicial do paciente obeso é necessária para estimar o risco de uma doença cardiovascular (SBC, 2007).

A idade constitui um importante fator de risco para doenças cardiovasculares devido as alterações morfofuncionais na parede vascular que se agrava com o envelhecimento. Como alterações temos variação no tamanho e na forma de células endoteliais, baixa atividade lipólise, aumento excessivo do colágeno que depositam no endotélio e culminam com a calcificação aumentando a rigidez destas células. E aumento da adesão e agregação plaquetária culminando com a formação de trombos.

Existe uma forte associação entre as doenças cardiovasculares e a hereditariedade. E tal associação pode ser agravada por diversos outros fatores como obesidade, fumo e sedentarismo.

A nicotina presente no cigarro se inalado está diretamente relacionada com a diminuição dos níveis de HDL- colesterol e aumento da viscosidade sanguínea e agregação plaquetária. Ela provoca aumento dos ácidos graxos circulantes e aumento do fibrinogênio.

A prática de atividade física combate a obesidade, controla os níveis pressóricos além de adequar os perfis lipídicos.

2.4- Aterosclerose e doenças cardiovasculares

A aterosclerose é uma doença cardiovascular responsável por grande número de casos de morbi-mortalidade que acomete mundialmente a população adulta. Caracteriza-se por ser uma doença inflamatória crônica podendo permanecer “silenciosa” durante vários anos. Alguns fatores de risco como as dislipidemias, a obesidade, a hipertensão arterial sistêmica podem atuar como agravantes. Dentre os fatores citados acima a dislipidemia é o que possui maior destaque podendo aumentar em até três vezes o risco de doenças coronarianas em indivíduos que possuem colesterol e triglicérides aumentados (Rover et al.,2008).

Segundo Raghuveer (2008), obesidade, síndrome de resistência a insulina, hipertensão, sedentarismo e tabagismo são fatores que podem levar ao desenvolvimento da aterosclerose, e a modificação no estilo de vida é de fundamental importância para prevenção desta doença. Gotto (2003) relata que a modificação da LDL poderia explicar o acúmulo de lipídios dentro dos macrófagos, sendo este um passo crítico no início da formação da placa aterosclerótica. A LDL nativa pode se acumular no espaço subendotelial arterial e ser minimamente oxidada por células vasculares residentes pela ação de lipoxigenases.

As afecções das artérias iniciam-se com a lesão do endotélio e subsequente adesão de monócitos a este que atravessa a parede vascular indo para camada íntima onde se transforma em macrófagos. Este, por sua vez, possuem receptores para LDL. Por meio destes, a LDL rica em colesterol é endocitada, tendo como consequência o acúmulo do colesterol no citoplasma, formando células espumosas, já que os macrófagos não possuem enzimas de degradação para este. Tais células constituem os primeiros elementos para formação da placa aterosclerótica.

Grande ênfase se dá ao LDL oxidado permitindo grande acúmulo de colesterol dentro das células formando mais células espumosas. Estes depósitos lipídicos começam a aparecer em crianças, tendo os fatores alimentares grande influência na gênese desta doença. O colesterol está presente na superfície da LDL e no interior do HDL, deste modo o colesterol LDL deposita-se no ateroma mais facilmente. É esta molécula que faz a distribuição do colesterol pelo corpo enquanto que o HDL leva o colesterol para ser destruído no fígado, sendo considerado um fator protetor. Além disso, o LDL possui uma variante importantíssima que é a Lipoproteína (a) associando-se a um maior risco de aterosclerose por aderir a parede arterial danificada e ligar-se com a fibrina, impedindo que a plasmina destrua este coágulo e restitua a circulação no vaso (FILHO, 2004).

2.5 – Prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares

O uso de medicamentos para redução do risco de doenças cardiovasculares tem se mostrado efetivo em pacientes com níveis baixos de HDL-c e/ou elevados níveis de triglicerídeos em adição ao aumento do LDL-c. Atualmente são encontradas uma variedade de drogas para tratamento da dislipidemia como: estatinas, sequestradores de ácidos biliares, inibidores da absorção de colesterol, fibratos, niacinas (CHARLAND et al., 2008).

Fazio et al., (2008) relatam que a combinação do fibrato ou niacina com uma estatina é recomendada para pacientes com dislipidemia mista, incluindo os pacientes diabéticos não insulino dependentes ou com síndrome metabólica.

Diversos estudos revelam que a utilização de fibratos reduzem a incidência de doenças cardiovasculares, principalmente em pacientes que apresentam dislipidemia aterogênica com HDL abaixo de 40 mg/dL e TG acima de 200 mg/dL. Em estudo com 7389 indivíduos que apresentaram os níveis triglicérides aumentados, a terapia com fibratos mostrou-se eficiente, em 5068 pacientes com TG alto e HDL baixo esta terapia se mostrou menos eficiente, mostrando que o tratamento com fibratos para reduzir os triglicérides é eficaz (LEE et al., 2011).

O tratamento das dislipidemias pode ser realizado de forma não medicamentosa ou medicamentosa. O tratamento não medicamentoso pode

ser feito por meio de uma mudança nos hábitos alimentares, recomenda-se o aumento da ingestão de fibras solúveis para reduzir a absorção de gorduras, diminuição da taxa calórica e também a prática regular de atividade física. O tratamento farmacológico é realizado através da administração de drogas de escolha (ALVES et al., 2007).

Vários fármacos diminuem o LDL plasmático. A terapia medicamentosa é usada complementarmente às medidas dietéticas e à correção de outros fatores de risco cardiovasculares modificáveis (RANG et al., 2003).

Os antioxidantes, dentre eles os flavonóides, inibem a oxidação das LDL, diminuindo sua aterogenicidade. Os flavonóides são encontrados nos alimentos, principalmente nas verduras, frutas (cereja, amora, uva, morango, jabuticaba), grãos, sementes, castanhas, condimentos, ervas e também em bebidas como vinho, suco de uva e chá (SBD, 2007).

O tratamento com fitoterápico pode ser direcionado para prevenção ou cura da dislipidemia, alteração hepática, diabetes e doenças crônicas. A terapia com plantas medicinais e fitoterápicos é incentivado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e pelo Ministério da Saúde. Esse publicou uma portaria que aprovou o uso de plantas medicinais e fitoterapia com um caráter de atuação multidisciplinar no Sistema Único de Saúde (SUS) (CFN, 2006).

O tratamento com fármacos ocorre quando a dieta e aquisição de hábitos saudáveis não são suficientes para o controle da dislipidemia. Os fármacos mais comuns são as estatinas.

As estatinas são os agentes mais bem tolerados e mais efetivos para o tratamento da dislipidemia. Estes fármacos são inibidores competitivos da HMG CoA redutase, que catalisa uma etapa mais precoce e limitante da taxa na biossíntese do colesterol (GOODMAN; GILMAN, 2003).

As estatinas são compostos análogos estruturais do HMGC_oA . A lovastatina, a atorvastatina, a fluvastatina, a pravastatina, a sinvastatina e a rosuvastatina pertencem a esta classe. Esses fármacos são mais eficazes na redução dos níveis de LDL. Outros efeitos observados incluem diminuição do estresse oxidativo e da inflamação vascular com aumento da estabilidade das lesões ateroscleróticas (KATZUNG, 2005).

A lovastatina e a sinvastatina são pró-drogas lactônicas inativas, que são hidrolisadas no trato gastrointestinal aos derivados dos beta – hidroxila

ativo, enquanto a pravastatina possui um anel de lactona aberto e ativo. A atorvastatina, a fluvastatina e a rosuvastatina são congêneres que contém flúor e são ativos quando administrados (GOODMAN; GILMAN, 2003).

Os inibidores da redutase (HMGCoA-redutase) mostram-se úteis, isoladamente ou com resinas, niacina ou ezetimida, na redução dos níveis de LDL. Esses agentes não devem ser administrados em mulheres grávida, em fase de lactação ou passíveis a engravidar. Como a biossíntese de colesterol predominantemente à noite, os inibidores da redutase, à exceção da atorvastatina e da rosuvastatina, devem ser administrados à noite, se for utilizado uma dose única ao dia, pois são fármacos que apresentam tempo de meia-vida curto. Em geral, a absorção (à exceção da pravastatina) aumenta quando se ingere a dose com alimentos (KATZUNG, 2005).

2.6 - Abacate e acerola no tratamento das dislipidemias

O abacate é encontrado na América Latina e em outras regiões tropicais e subtropicais do mundo, sendo o Brasil um grande produtor mundial . Além de ser consumido na alimentação humana, este fruto possui alto potencial econômico devido ao amplo aproveitamentotanto na indústria farmacêutica, como na indústria de cosméticos (SOARES;ITO, 2000).

Dentre suas características nutricionais, a polpa possui um teor de carboidratos de 7,5%, 2,54% de proteína e 4,85% de fibras, cinzas 0,60%, lipídios 26,31% e umidade 58,35% (SALGADO et al., 2008). Em relação aos ácidos graxos, destaca-se o ácido oléico que tem sido muito estudado, demonstrando efeitos significativos na prevenção e tratamento de doenças crônicas não transmissíveis (SOARES;ITO, 2000). Extratos de abacate tem níveis muito baixo de esqualeno e polifenóis (OLIVOS, 2003).

O abacate é rico em fitosteróis e fitostanóis que são ésteres de origem vegetal com constituição química semelhante ao colesterol e possui atividade anti-inflamatória, bactericida, fungicida, anticarcinogênica e hipocolesterolêmica.

Na fração insaponificável do óleo estão presentes esteróis, alcoóis, tocoferóis e carotenos. Em relação aos ácidos graxos destaca-se o ácido oléico que tem sido muito estudado demonstrando efeitos significativos na prevenção e tratamento de doenças crônicas não transmissíveis (SOARES;ITO, 2000).

Extratos de abacate tem níveis muito baixo de esqualeno e polifenóis (OLIVOS, 2003).

Sua ação hipocolesterolêmica se deve ao seguinte mecanismo: por ser mais lipofílicos que o colesterol, atuam como inibidores do mesmo a nível intestinal; inibem a reesterificação do colesterol pela enzima acil-CoA aciltransferase (ACAT). Com isso, o colesterol não será incorporado aos quilomícrons e não será transportado; dessa forma aceleram o fluxo de colesterol esterificado para o lúmen intestinal por aumentarem a expressão de enzimas transportadoras (OLIVOS, 2003). Segundo Salgado et al., 2008, o óleo de abacate, variedade Margarida, apresenta 55,81% de ácido oléico. Esta variedade apresenta beta-sitosterol (71,8%) e campesterol (6,6%) e menor teor de ergosterol (0,3%). Estudos científicos tem demonstrado que a presença destes fitoquímicos auxiliam no controle dos níveis séricos de colesterol.

Nwaoguikpe e Braide (2011) testaram os efeitos do extrato aquoso da semente de *Persia americana* (abacate) na tentativa de diminuir os níveis de colesterol total, triglicérides e LDL no sangue de coelhos. Após o tratamento com 100 e 200 mg/Kg de peso corporal durante dois meses eles obtiveram os seguintes resultados: o colesterol total foi de 1,54 mmol/L no controle e 1,30 e 0,93 mmol/L nos grupos tratados com as doses de 100 e 200 mg/Kg de peso corporal respectivamente. Com relação aos triacilgliceróis, o controle foi de 1,69, enquanto as outras duas dosagem foram de 0,96 e 0,65 mmol/L respectivamente. E o LDL foi de 0,84 mmol/l no controle e 0,81 e 0,72 mmol/l, respectivamente. As análises fitoquímicas revelaram a presença de taninos (21,6%), saponinas (51%), flavonoides (21%), alcaloides (9,43%) e glicosídeos cianogênicos de 4,86%. Tal pesquisa demonstrou eficácia do abacate no controle da dislipidemia em coelhos, podendo ser a semente destes frutos uma alternativa para o tratamento da aterosclerose, bem como outras doenças cardiovasculares.

Alvizouri et al. (1992) foram os pioneiros nos estudos dos efeitos da dieta contendo abacate nos humanos. Eles testaram o poder do abacate como fonte de ácidos graxos monoinsaturados em indivíduos saudáveis e tiveram como resultado a diminuição do colesterol total, LDL e TG em dietas com pouca gordura saturada mais abacate (30% de gordura no total da energia da

dieta, das quais 75% são provenientes do abacate). O ponto negativo nas suas pesquisas foi a diminuição do HDL em indivíduos que fizeram uso desta dieta.

Poucos estudos relatam os efeitos benéficos da utilização da polpa e do óleo de abacate na prevenção e tratamento das dislipidemias. Mas devido aos bons resultados destes estudos, mais pesquisas devem ser realizadas com relação aos valores nutricionais do abacate com maior ênfase ao tratamento da aterosclerose (ROBERTO et al., 2008).

A aceroleira, arbusto proveniente das Índias Ocidentais, adaptado a regiões de clima tropical como o Brasil, pertence à família *Malpigiaceae*, tendo como nome específico *Malpighia glabra*.

Esta planta possui um fruto pequeno e arredondado, possuindo uma polpa doce e succulenta. Apresenta os seguintes componentes por Kg: carboidratos (56, 8g), proteínas (5, 0 g), lipídios (5, 10 g), fósforo (171 mg), cálcio (117 mg), ferro (2,4 mg), piridoxina (87 mg), riboflavina (0,7 mg) tiamina (0,2 mg), água (913 g), fibra (30 g) e vitamina C (46 g), (MEZADRI et al., 2008).

Devido as suas propriedades antioxidantes, os carotenóides e bioflavonóides têm sido muito estudados, e estes são encontrados na acerola. Os carotenóides estão presentes em níveis entre 3,2 e 406 mg/Kg, sendo que o beta-caroteno é encontrado em maior quantidade. Em relação aos flavonóides são encontrados principalmente antocianinas e flavonóis (LIMA et al., 2003).

Mezadri et al. (2008) verificaram que a capacidade antioxidante de extratos hidrofílicos da polpa e suco de acerola foram superiores aos relatados em outros sucos de fruta ricos em polifenóis, como morango, uva e maçã. Análise por meio de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) detectou a presença de ácido clorogênico, galacto epigallocatequina, epicatequina, procianidina e rutina.

Estudos epidemiológicos comprovaram que o consumo de frutas e vegetais reduzem o risco de doenças cardiovasculares devido a presença de compostos antioxidantes de neutralizar os radicais livres e assim reduzir o dano oxidativo nas células (WHO, 2003).

Na gênese do processo aterosclerótico, está a acumulação de lipídios dentro de macrófagos. Inicia-se com o acúmulo de LDL no subendotélio arterial

e, conseqüentemente, é oxidado por células vasculares residentes da enzima 12/15-lipooxigenase. A LDL oxidada gera a produção de fatores quimiotáticos de granulócitos e mecanismos que promovem a captura e transformação dos monócitos circulantes e conseqüente diferenciação em macrófagos na parede do vaso. Neste passo, há uma estabilidade da placa devido a influência de mediadores inflamatórios locais, que podem estimular inúmeras enzimas proteolíticas, tornando a placa muito frágil, culminando com sua conseqüente ruptura. Tais processos inflamatórios provocam maior oxidação do LDL, agravando ainda mais este processo por formação de células espumosas. A oxidação do LDL é extremamente tóxico para as células vasculares levando a lesão endotelial, efeitos antiplaquetários e geração de óxido nítrico que é deletério sobre o tônus vascular (GOTTO, 2003)

Dietas vitamínicas antioxidantes contendo beta-caroteno, vitamina c e vitamina E foram testadas em coelhos, demonstrando diminuição do teor de colesterol nas lesões da aorta torácica induzida por dieta aterogênica (BOCAN et al., 1992).

2.7- Flavonóides e dislipidemia

Estudos epidemiológicos relatam que há uma correlação positiva entre consumo de flavonóides provenientes de frutas e vegetais e a diminuição do risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, sendo maiores os benefícios observados quanto maior a ingestão destes flavonóides. Evidências sugerem que tais substâncias podem exercer efeitos através da melhoria dos fatores de risco cardiovasculares melhorando a função endotelial, inibindo a oxidação de lipoproteínas de baixa densidade, diminuindo a pressão arterial e melhorando a dislipidemia.

Estudos relatam o impacto do consumo de alimentos ricos em flavonóides sobre biomarcadores de risco cardiovasculares em voluntários saudáveis ou em risco (MULVIHILL; HUFF, 2010).

Diversos estudos clínicos e com modelos animais tem focado o cacau, soja, chá verde e preto na prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares. No entanto, alguns polifenóis na forma purificada, dentre eles resveratrol e naringenina tem sido avaliados apresentando efeitos benéficos na

redução da dislipidemia. (MULVIHILL; HUFF, 2010). Flavonóides são polifenóis consumidos diariamente na dieta humana, podendo ser encontrado em diversos alimentos e bebidas como soja, frutas, legumes, nozes, sementes, cacau, café, vinho e chá. Eles são classificados de acordo com a estrutura química e grau de oxidação em: flavonóis, flavonas, isoflavonas, flavan-3-ols e antocianinas (SCALBERT; WILLIAMSON, 2011).

Li-Jun Feng et al. 2011 verificaram que doses de 50 - 200mg de apigenina e luteolina em ratos hiperlipidêmicos promoveram uma redução dos níveis de colesterol total, triglicérides e LDL-colesterol e aumento de HDL-colesterol.

Os estudos sobre flavonóides, suas propriedades antioxidantes e seus efeitos na prevenção de doenças, iniciaram-se nos anos 90, sendo estas pouco discutidas antes desta data devido à diversidade e complexidade de suas propriedades químicas e estruturais (SCALBERT; WILLIAMSON, 2011).

Os flavonóides são compostos aromáticos com 15 átomos de carbono (C6-C3-C6), que tem como estrutura base o fenilpropano (C6-C3) e três unidades de acetato (C5) (LOPES, 2000). Possui grande diversidade estrutural devido as modificações que podem sofrer, dentre elas podemos citar a hidroxilação, metilação, acilação e glicosilação (KOES et al, 1994).

Narender et al. (2006) tinham isolado três furano-flavonas e um glicosídeo flavonol das partes aéreas da *Indigofera tinctoria* e descobriram que a combinação destes diminuíram a taxa de triglicérides plasmáticos em 60%, colesterol total 19%, ácidos graxos livres em 25% e aumento do HDL-c de 8% e razão deste com o colesterol total de 36%, em dieta com alto teor de gordura em hamster dislipidêmicos alimentados com uma dose de 50 mg de peso corporal/ Kg.

Os flavonóides podem evitar lesões causadas por radicais livres de diversas maneiras, sendo a retirada direta destes a melhor forma de combate. Deste modo, os flavonóides inibem a oxidação do LDL estabelecendo efeito preventivo em relação a aterosclerose. A rutina e epicatequina são exemplos de flavonóides que tem potencial de remover radicais livres, provavelmente devido a inibição da enzima xantina oxidase. Diversas pesquisas relatam que os flavonóides interagem com vários sistemas enzimáticos. Nijveldt et al.(2001) relataram que espécies reativas de oxigênio combinadas com o ferro podem

ocasionar a peroxidação lipídica e flavonóides como a quercitina, quelam o ferro e inibem a peroxidação lipídica.

3. HIPÓTESES EXPERIMENTAIS

A problemática anteriormente exposta precipitou a construção das seguintes hipóteses experimentais testadas no presente estudo:

- I) Os extratos de abacate, acerola e do flavonóide naringina possuem capacidade de melhorar o perfil sanguíneo de ratos *Wistar* alimentados com dieta aterogênica.**

Para teste da hipótese acima, perseguiram-se os seguintes objetivos:

- Avaliar o efeito do extrato de abacate (*Persea americana*) em diferentes dosagens na dislipidemia de ratos *Wistar*.
- Avaliar o efeito do extrato de acerola (*Malpighia emarginata*) em diferentes dosagens na dislipidemia de ratos *Wistar*.
- Avaliar o efeito do flavonóide naringina em diferentes dosagens na dislipidemia de ratos *Wistar*.
- Determinar os níveis sanguíneos de colesterol total, colesterol HDL, e triacilgliceróis de ratos *Wistar*.
- Comparar os efeitos dos compostos estudados com a atorvastatina cálcica (fármaco de referência utilizado no tratamento de dislipidemia).

- II) Os extratos de abacate, acerola e do flavonóide naringina não alteram os perfis glicêmicos e de ácido úrico em ratos *Wistar*.**

Para teste da hipótese acima, perseguiram-se os seguintes objetivos:

- Determinar os níveis glicêmicos em ratos *Wistar* tratados com diferentes doses de extrato de abacate, extrato de acerola e flavonóide naringina e comparar com o controle doente não tratado;
- Determinar os níveis de ácido úrico em ratos *Wistar* tratados com diferentes doses de extrato de abacate, extrato de acerola e flavonóide naringina e comparar com o controle doente não tratado.

III) Doses de extrato de abacate, acerola e do flavonóide naringina não capazes de causarem efeitos adversos ao organismo.

- Determinar os parâmetros sanguíneos relacionados a hepatotoxicidade aguda (Fosfatase alcalina, AST, ALT).
- Comparar os efeitos dos compostos estudados com a atorvastatina cálcica (fármaco de referência utilizado no tratamento de dislipidemia).

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 *Preparo da ração e do veículo para as substâncias testadas*

Veículo comercial (Botica Fontenelle[®]) utilizado para solubilizar todas substâncias testadas (atorvastatina, flavonoides, extratos).

Propilenoglicol _____	20%
Suspender _____	1,5%
Nipagim _____	0,1%
Nipasol _____	0,05%
Sacarina _____	0,03%
Água destilada q.s.p. _____	100%

4.1.1 *Processamento da ração*

As rações hipercolesterolêmica e não-hipercolesterolêmica (controle) foram processadas na Unidade Processadora de Ração do Departamento de Zootecnia da UFV.

Ração comercial para roedores da marca Presence[®] foi moída em moinho tipo martelo, a 3200 RPM, peneira de 0,25 mm (Inbramaq[®]). Uma porção da ração comercial pulverizada foi reservada, para produção da ração controle. Paralelamente, foram pesados o colesterol (Vetec[®]) e o ácido cólico (Sigma Aldrich[®]), de forma que o produto contivesse 1,0 % de colesterol e 0,3% de ácido cólico. Os ativos foram misturados manualmente à ração pulverizada, por diluição geométrica.

Posteriormente, a mistura foi colocada em misturador por 15 minutos, para completa homogeneização. A mistura foi então encaminhada à extrusora/peletizadora MX-40 da Imbramaq[®], para confecção dos *pellets*. Em

seguida, os *pellets* foram secos em Secadora horizontal Imbramaq® à temperatura de 50 °C. A ração controle pulverizada foi processada pelos mesmos procedimentos de peletização e secagem já descritos.

4.2 Preparo dos extratos das plantas

A coleta dos frutos de acerola para preparo dos extratos foi realizada manualmente no município de Ponte Nova - MG, nos meses de abril e maio de 2012. Após a colheita os frutos foram acondicionados em sacos plásticos e armazenados na geladeira entre 2 e 8 °C. Para o processamento foram retiradas as sementes, e a polpa foi obtida utilizando-se centrífuga doméstica.

Os frutos do abacate, variedade Margarida, foram adquiridos no comércio local do município de Viçosa - MG no mês de maio de 2012. Estes frutos foram acondicionados em sacos plásticos e foram levados para o Biofarmacos. A polpa foi retirada com o auxílio de uma colher e homogeneizada em centrífuga doméstica conforme figura 1.

A partir destas polpas foram preparados extratos para duas administrações diferentes: para acerola e abacate 50 mg/kg e 75 mg/kg do peso corpóreo do animal, e para extrato de naringina 25 mg/kg e 50 mg/kg do peso corpóreo do animal. Os animais foram alimentados com ração comercial da marca Purina® e os extratos foram administrados por gavagem durante a fase de tratamento conforme figura 2.

Naringina em forma de pó foi pesada em balança analítica, Sigma Aldrich® para obtenção das concentrações de 25 mg/kg e 50 mg/kg por peso corpóreo e foi introduzida ao veículo listado no item 2.1.

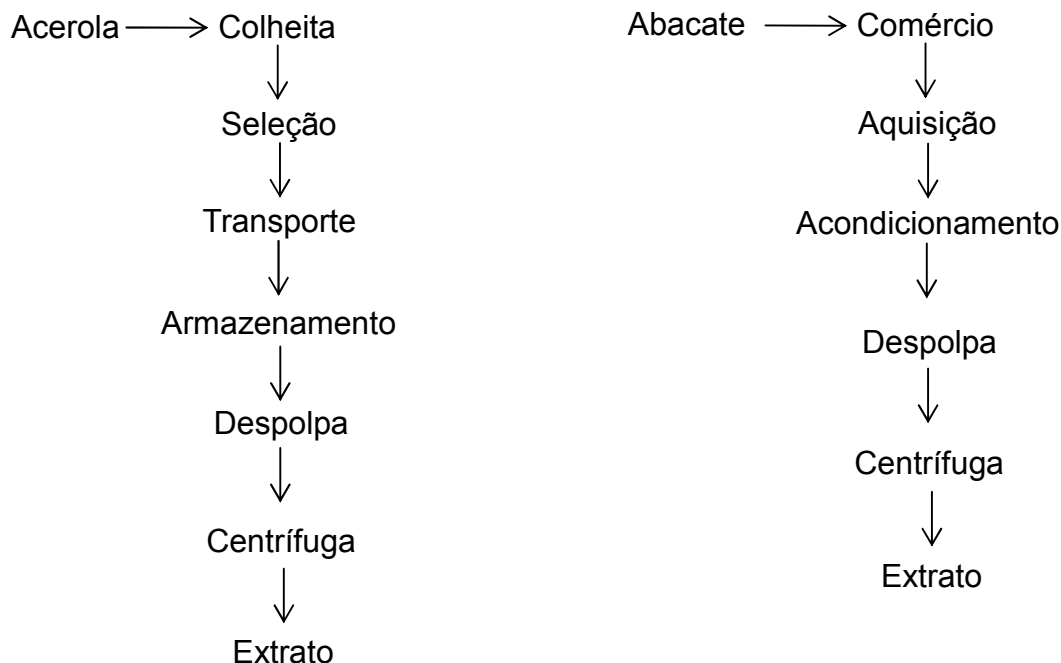


FIGURA 1 – Fluxograma de produção de extratos de abacate e acerola.

4.3 Ensaio biológico

Foi realizado um ensaio biológico com ratos *Wistar* (*Rattus norvegicus*, variedade *albinus*, classe *Rodentia*) com sete semanas de vida e aproximadamente 137 g. Estes animais foram provenientes do biotério do Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Viçosa (DVT-UFV). Todo o experimento e as análises dos parâmetros bioquímicos no soro foram realizados no Laboratório de Biofármacos do Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular da UFV.

Os animais foram alojados em gaiolas individuais, tendo um período de adaptação de cinco dias, e receberam 20 gramas/dia de ração comercial específica da marca Purina® e água *ad libitum*. Após este tempo, os animais foram divididos em nove grupos de seis animais somando um total de 54 ratos. Estes animais permaneceram 30 dias em ensaio biológico conforme a figura 2.

Para induzir a hiperlipidemia foram fornecidos aos animais, adicionados à ração, 1 % de colesterol cristalino + 0,3 % de ácido cólico, ambos da marca Vetec®. Ao grupo controle foi administrado somente ração comercial. A dieta

hipercolesterolêmica foi preparada na fábrica de ração do Departamento de Zootecnia da UFV.

4.4 Análise bioquímica

No 30º foi realizado a eutanásia e a coleta de sangue por punção cardíaca. O material foi centrifugado em centrífuga da marca Excelsa® mod. 2 205 N a 7.100 x g, durante 15 min., para obtenção do soro.

Foram realizadas dosagens sorológicas de colesterol total, colesterol-HDL, triacilgliceróis e glicose em equipamento multiparamétrico de Bioquímica marca Alizé®, mod. Lisabio B.652, utilizando-se kits específicos da marca Bioclin® para cada análise.

Além destes parâmetros, foram analisados indicadores de hepatotoxicidade aguda que são: Alanina aminotransferase (ALT), Aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FA) e ácido úrico. Todos os animais, antes da coleta, estavam em jejum de doze horas.

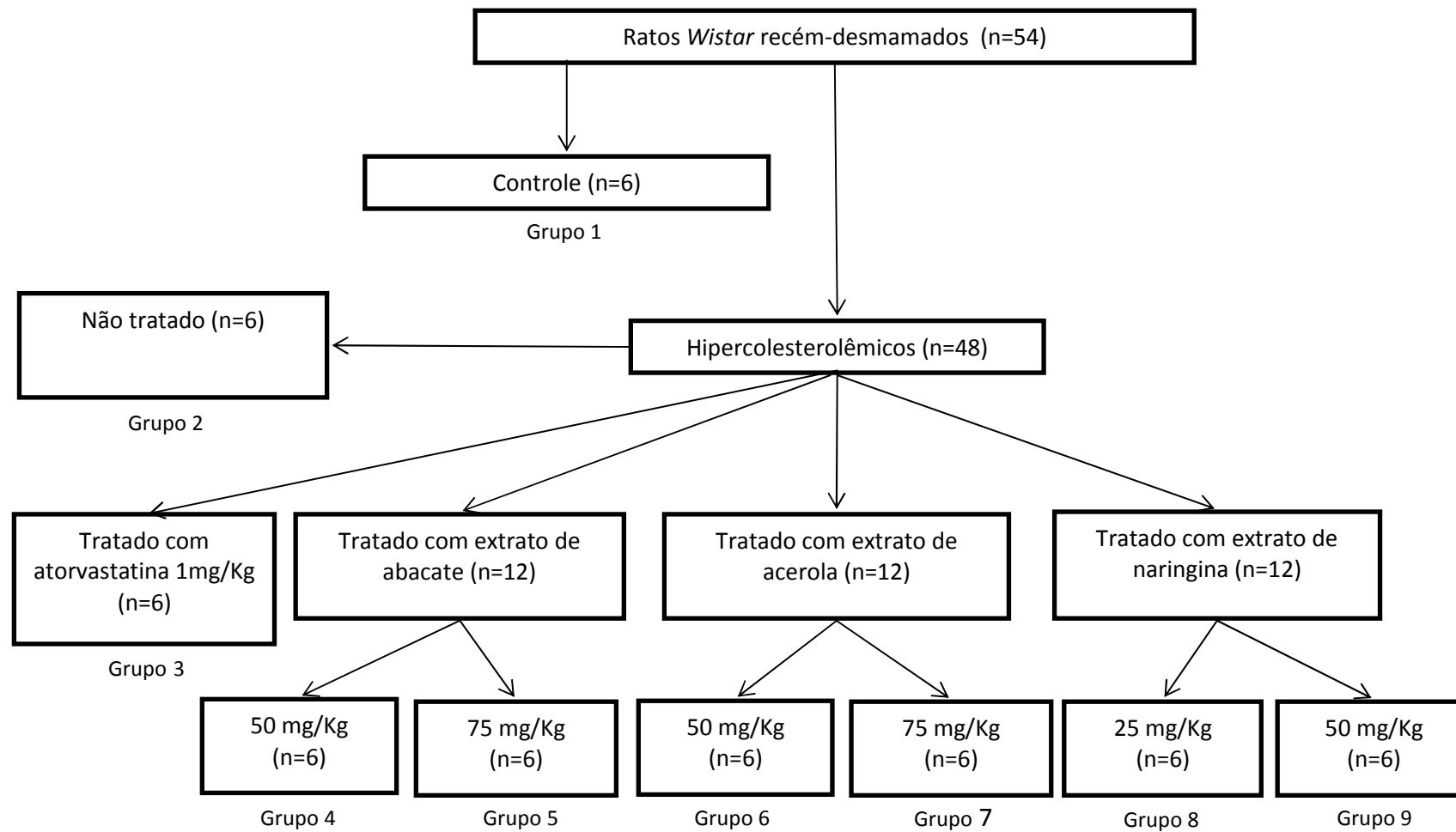


FIGURA 2 – Delineamento experimental

4.5 Princípios da análise do soro

O colesterol foi dosado por técnicas colorimétricas que baseiam-se na transformação do colesterol esterificado e ácido graxo, mediado pela enzima colesterol esterase. O colesterol-HDL foi determinado a partir da precipitação dos quilomícrons, VLDL e LDL contidos na amostra utilizando também métodos colorimétricos. As dosagens das concentrações de triacilgliceróis séricos foram feitas por via enzimática-colorimétrica. Para dosagem da glicose utilizou-se o método colorimétrico da glicose oxidase. Tanto para dosagem do AST e ALT utilizou-se metodologia de determinação cinética e para determinação da FA e ácido úrico utilizou-se testes cinéticos. As metodologias foram direcionadas conforme recomendações do fabricante dos kits Bioclin®.

4.6 Análise estatística

Os dados foram analisados por meio de análises de variância (ANOVA). O programa utilizado para análise foi o SPSS 15.0. Os grupos tratados foram comparados com os grupos controle (G1 e G2) utilizando o teste de *Dunnett*, adotando 5% de significância. Este último teste faz uso de contrastes não ortogonais na comparação de cada média com o grupo controle.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Efeito dos tratamentos sobre os níveis séricos de colesterol total, colesterol-HDL e triglicerídeos.

Os resultados da análise do soro estão apresentados na Tabela 1. Todos os grupos tratados tanto com extrato de abacate, acerola e com o fitoterápico naringina, apresentaram melhorias significativas no perfil de colesterol total em relação ao grupo doente não tratado, com exceção ao grupo que recebeu dose de extrato de acerola 50 mg por kg de peso. Isso mostra a importância da utilização desses compostos, uma vez que os mesmos são de baixo custo de aquisição e não apresentam efeitos adversos como os fármacos (TOLEDO et al., 2003).

A possível razão que justifica que o grupo que recebeu 50 mg de extrato de acerola por kg de peso não apresentou diferença significativa em relação ao grupo doente não tratado significa que nessa concentração a quantidade de compostos bioativos não foram suficientes na redução do colesterol total embora, sendo necessário a concentração maior de extrato para redução.

De acordo com os resultados obtidos na tabela 1, os grupos que receberam dose de 50 mg de extrato de acerola e os tratados com atorvastatina apresentaram maiores níveis plasmáticos de HDL. Esse fato é vantajoso, uma vez que HDL transporta colesterol da circulação para o fígado

onde é metabolizado e, assim, é excretado, diminuindo os níveis plasmáticos do mesmo (SBC, 2007).

Os efeitos benéficos ocorrem uma vez que os fitoesteróis presentes em todos os extratos e no fitoterápico Naringina competem com o colesterol no momento da absorção intestinal, assim são capazes de reduzir a absorção de colesterol e, conseqüentemente, a concentração plasmática do mesmo. Também esse efeito pode ser atribuído a um aumento da expressão do receptor da LDL no fígado (MIETTINEN; GYLLING, 1999; WESTER, 2000).

A redução provocada pelas doses do extrato de abacate pode ocorrer em função da presença de ácidos graxos monoinsaturados. Na fração insaponificável do óleo estão presentes esteróis, alcoóis, tocoferóis e carotenos. Em relação aos ácidos graxos, destaca-se o ácido oléico, que tem sido muito estudado, demonstrando efeitos significativos na prevenção e tratamento de doenças crônicas não transmissíveis (SOARES; ITO, 2000). Extratos de abacate tem níveis muito baixo de esqualeno e polifenóis (OLIVOS, 2003).

O abacate é rico em fitosteróis e fitostanóis que são ésteres de origem vegetal com constituição química semelhante ao colesterol e possui atividade anti-inflamatória, bactericida, fungicida, anticarcinogênica e hipocolesterolêmica (LOTTENBERG et al.; 2002).

Em estudo realizados por Nwaoguikpe e Braide (2011) revelaram que o extrato aquoso da semente de *Persia americana* (abacate) diminuiu os níveis de colesterol total, triglicérides e LDL no sangue de coelhos

Alvizouri et al. (1992) testaram o poder do abacate como fonte de ácidos graxos monoinsaturados em indivíduos saudáveis, e tiveram como resultado a diminuição do colesterol total, LDL e TG em dietas com pouca gordura saturada mais abacate (30% de gordura no total da energia da dieta das quais 75% são provenientes do abacate). O ponto negativo nas suas pesquisas foi à diminuição do HDL em indivíduos que fizeram uso desta dieta o que corrobora com o resultado da presente pesquisa.

A naringina possui a capacidade de remover radicais livres e de quelar cátions divalentes. Também inibem a biossíntese de eicosanóides (resposta antiprostanoide e antiinflamatória), possuem a capacidade de evitar oxidação a lipoproteína de baixa densidade (LDL) (previnem formação de placa

aterosclerótica), retardam a agregação plaquetária (efeitos antitrombóticos) e promovem relaxamento de músculo liso (efeito anti-hipertensivo e anti-arrítmico) (COOK; SAMMANS, 1996; PELZER et al.; 1998).

A acerola, em função da presença da vitamina C, que é antioxidante, promove a redução do colesterol total. Estudos mostram que a vitamina C tem efeito anti-inflamatório e está intimamente ligada a redução da disfunção endotelial nas doenças cardiovasculares (WANNAMETHEE et al., 2006).

Mezadri et al. (2008) verificaram que a capacidade antioxidante de extratos da polpa e suco de acerola foram superiores aos relatados em outros sucos de fruta ricos em polifenóis, como morango, uva e maçã.

Entretanto, com relação a triacilglicerol os resultados mostraram que os princípios ativos dos grupos testes não apresentaram mecanismos de ação para atuarem na redução deste parâmetro.

O presente resultado corrobora aos achados de Lotemberg et al. (2002) que mostra que o consumo de fitoesterol diminuiu o colesterol total como visto nesse estudo, entretanto observa-se na tabela 1 que ocorre um aumento não significativo de triacilglicerol em função da ingestão de alguns extratos de acerola 75 mg, naringina 25 mg e 50 mg. Ocorreu um aumento significativo na concentração de triacilgliceróis na administração dos extratos de abacate 50 mg e 75 mg e no extrato de acerola 50 mg, no entanto, esse aumento não ultrapassa o limite permitido pelo tratado de animais silvestres (2006), o qual preconiza uma variação de 26 a 145 mg/dL.

De acordo com os resultados obtidos na tabela 2 o grupo que recebeu dose de extrato referente a 50 mg/ Kg de peso apresentou aumento significativo de AST, ALT e fosfatase alcalina. Devem ser realizados novos estudos para verificar este aumento, mesmo que discreto, visto que estes parâmetros são eficientes marcadores de função hepática. O AST é uma enzima presente em maior concentração no interior da mitocôndria, o ALT é uma enzima que possui maior concentração no citoplasma, enquanto a fosfatase alcalina esta localizada na membrana celular que une a borda sinusoidal das células parenquimais aos canalículos biliares e a alteração dessas organelas podem promover alterações irreversíveis na célula (BUSH, 2004; TRALL, 2007).

Na tabela III, no grupo tratado com acerola 50 mg/kg ocorre o aumento significativo nos níveis de glicose, esse aumento pode ser em função desse extrato ser rico em frutose. Esse açúcar pode ser captado pelas células do fígado, onde é convertida em glicose e principalmente em glicogênio. Com isso, a administração de extrato na concentração de 50 mg/dL deve ser monitorada, uma vez que a neoglicogenese pode ocorrer o processo de síntese de lipídeo (LEHNINGER, 2007).

Nos demais extratos não foram observados aumento significativo nos níveis de glicose o que é um resultado importante ao levar em consideração o relatado no parágrafo anterior.

De acordo com os resultados obtidos na tabela III, o grupo que recebeu extrato de acerola 50 mg/Kg de peso apresentou aumento significativo de ácido úrico, ao passo que os demais não modificaram significativamente. O aumento do ácido úrico pode ser em função da hipertrigliceridemia, resultado que pode ser observado na tabela 1 referente a este grupo. De acordo com TIETZ (1994), dentre outras, comorbidades a hipertrigliceridemia está intimamente ligada ao aumento de ácido úrico.

Deve-se ter maior estudo para indicação da dose de extrato referida acima, uma vez que o aumento no nível de ácido úrico pode acarretar entre outras patologias insuficiência renal, insuficiência cardíaca congestiva e gota TIETZ (1994).

Com relação aos outros resultados não foram observados aumentos significativos, sendo de grande relevância, visto que a administração dos extratos não acarretam os efeitos citados acima.

TABELA I – Médias de Colesterol (HDL) (mg/dL), Colesterol total (mg/dL), triacilgliceróis (mg/dL), em soro sanguíneo de ratos machos avaliados após 30 dias em diferentes tratamentos, e seus respectivos percentuais de variação em relação ao grupo 2 (Doente não tratado). Viçosa, Minas Gerais, 2012.

Grupos	Tratamentos	Colesterol – HDL (mg/dL)	% de Variação	Colesterol total (mg/dL)	% de Variação	Triacilgliceróis (mg/dL)	% de Variação
G1	Não doente	44,17 a	5,6	79,67 b	-40,83	40,50 a	-0,4
G3	D + atorvastatina (1 mg/Kg)	61,00 b	45,8	105,00 b	15,5	47,17 a	16
G4	D + ext. abacate (50 mg/Kg)	42,17 a	0,8	112,00 b	-8,5	59,17 b	45,5
G5	D + ext. abacate (75 mg/Kg)	40,83 a	-2,4	97,67 b	-22,83	68,00 b	67,2
G6	D + ext. acerola (50 mg/Kg)	62,00 b	48,2	198,17 a	77,67	89,17 b	119,3
G7	D + ext. acerola (75 mg/Kg)	39,83 a	-4,8	114,33 b	-6,17	47,83 a	17,6
G8	D + naringina (25 mg/Kg)	37,67 a	-10	107,33 b	-13,17	51,50 a	26,6
G9	D + naringina (50 mg/Kg)	41,50 a	-0,8	198,33 b	77,83	40,50 a	-0,4
G2	Doente não tratado	41,83 a	0	120,50 a	0	40,67 a	0

D = Doente

Letras iguais equivalem a tratamentos não diferentes pelo teste de Dunnett a 5% de significância.

TABELA II – Médias de Aspartato aminotransferase –AST (mg/dL) e Alanina aminotransferase - ALT(mg/dL), em soro sanguíneo de ratos machos avaliados após 30 dias em diferentes tratamentos, e seus respectivos percentuais de variação em relação ao grupo 2 (Doente não tratado). Viçosa, Minas Gerais, 2012.

Grupos	Tratamentos	AST (mg/dL)	% de Variação	ALT (mg/dL)	% de Variação	Fosfatase Alcalina (mg/dL)	% de Variação
G1	Não doente	183,33 a	40,1	46,17 a	13,5	175,00 a	-31,3
G3	D + atorvastatina (1 mg/Kg)	139,33 a	6,5	43,00 a	5,7	245,83 a	-3,5
G4	D + ext. abacate (50 mg/Kg)	113,33 a	-13,4	48,00 a	18,0	244,67 a	-4,0
G5	D + ext. abacate (75 mg/Kg)	183,83 a	40,5	54,67 a	34,4	198,00 a	-22,3
G6	D + ext. acerola (50 mg/Kg)	218,33 b	66,9	71,33 b	75,4	378,50 b	48,5
G7	D + ext. acerola (75 mg/Kg)	113,50 a	-13,2	42,67 a	4,9	227,00 a	-10,9
G8	D + naringina (25 mg/Kg)	109,67 a	-16,2	40,50 a	-0,4	195,33 a	-23,3
G9	D + naringina (50 mg/Kg)	151,17 a	15,5	42,17 a	3,7	229,50 a	-9,9
G2	Doente não tratado	130,83 a	0,0	40,67 a	0,0	254,83 a	0,0

D = Doente

Letras iguais equivalem a tratamentos não diferentes pelo teste de Dunnett a 5% de significância.

TABELA III – Médias de Aspartato aminotransferase – AST (mg/dL) e Alanina aminotransferase – ALT (mg/dL), em soro sanguíneo de ratos machos avaliados após 30 dias em diferentes tratamentos, e seus respectivos percentuais de variação em relação ao G2 (Doente não tratado). Viçosa, Minas Gerais, 2012.

Grupos	Tratamentos	Glicose (mg/dL)	% de Variação	Ácido úrico (mg/dL)	% de Variação
G1	Não doente	112,17 a	-49,1	2,57 a	-38,9
G3	D + atorvastatina (1 mg/Kg)	171,33 a	-22,2	3,18 a	-24,2
G4	D + ext. abacate (50 mg/Kg)	237,50 a	7,8	2,62 a	-37,7
G5	D + ext. abacate (75 mg/Kg)	228,00 a	3,5	4,45 a	6,0
G6	D + ext. acerola (50 mg/Kg)	314,50 b	42,7	5,87 b	39,7
G7	D + ext. acerola (75 mg/Kg)	223,00 a	1,2	4,17 a	-0,8
G8	D + naringina (25 mg/Kg)	216,17 a	-1,9	3,72 a	-11,5
G9	D + naringina (50 mg/Kg)	136,17 a	-38,2	2,53 a	-39,7
G2	Doente não tratado	220,33 a	0,0	4,20 a	0,0

D = Doente

Letras iguais equivalem a tratamentos não diferentes pelo teste de Dunnett

6. CONCLUSÃO

Em resumo, este estudo conclui que os extratos reduzem a hipercolesterolemia, no entanto, o extrato de acerola (50 mg/Kg de peso) promoveu um aumento significativo dos níveis de colesterol o que requer mais estudos para verificação da reprodutividade desse fenômeno e possíveis mecanismos. Em contrapartida, somente o referido extrato de acerola promoveu aumento significativo de HDL-colesterol em comparação ao grupo controle.

De modo geral em relação a AST, ALT, Fosfatase alcalina e glicemia somente o grupo que recebeu extrato de acerola na dose de 50 mg/ Kg de peso apresentou alteração significativa. Deve-se ter cautela na administração dessas doses, uma vez que alguns desses parâmetros são indicadores de toxicidade e a glicemia elevada pode induzir a o processo de aterogenese.

É importante ressaltar que estudos posteriores são necessários para garantir a eficácia e segurança dos fitoterápicos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVIZOURI-MUÑOZ, M.; CARRANZA-MADRIGAL, J., HERRERA-ABARCA J.E., *et al.* Effects of avocado as a source of monounsaturated fatty acids on plasma lipid levels. *Archives of Medical Research*. v. 23, n. 4, p.163-167, 1992.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Fitoterápicos. Disponível em:

http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/fitoterapicos/poster_fitoterapicos.pdf.

Acessado em: 06 de julho de 2012.

ARAÚJO, A. A. Medicina rústica. 3ª ed. São Paulo: Brasiliense; 1979.

BABIN, P. J., GIBBONS, G. F. The evolution of plasma cholesterol: direct utility or a “spandrel” of hepatic lipid metabolism **Progress in Lipid Research**, v. 48, p. 73–91, 2009.

BOCAN, T. M. A., MUELLER, S. B., BROWN, E. Q., *et al.* Antiatherosclerotic effects of antioxidants are lesion-specific when evaluated in hypercholesterolemic New Zealand White rabbits. **Experimental and Molecular Pathology**, v.57, p. 70-83, 1992.

BUSH, B. M; Interpretação de resultados laboratoriais para clínicos de pequenos animais. 1 ed. São Paulo: Roca, 2004.

CAMPBELL, M. K. **Bioquímica**. 3ª ed. São Paulo: Artes Médicas, 2003, 752p.

CHARLAND, S. L., CZIRAKY, M. J., QUIMBO, R. Achieving optimal lipid values in patients with dyslipidemia is associated with reduced risk of cardiovascular events. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 2, p. 343–353, 2008.

CONSELHO FEDERAL DE NUTRIÇÃO (CFN), número 402, 2006.

COOK, N. C.; SAMMAN, S. Flavonoids – chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources – review. **The Journal of Nutrition Biochemistry**, v.7, n.1, 66-76, 1996.

FAZIO, S.; BABAEV, V.R.; MURRAY, A.B. Increased atherosclerosis in mice reconstituted with apolipoprotein E null macrophages. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, USA, v. 94, p.4647-4652, 1997.

FENG, L., YU, C., YING, K., et al. Hypolipidemic and antioxidant effects of total flavonoids of *Perilla Frutescens* leaves in hyperlipidemia rats induced by high-fat diet; **Food Research International**, v.44, p.404-409, 2011.

FILHO, A. C.; ARAUJO, R. G., GLAVÃO, T, G., GHAGAS, A. C. P. Inflamação e Aterosclerose: Integração de Novas Teorias e Valorização dos Novos Marcadores; **Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva**, v.11(3), p. 14-19, 2003.

FRANÇA, I. S. X.; SOUZA, J. A.; BAPTISTA, R. S.; BRITTO, V. R. S. Medicina popular: benefícios e malefícios das plantas medicinais. **Revista brasileira de enfermagem**, v.61 n.º.2 Brasília Mar./Apr. 2008.

GOODMAN & GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, p. 422-424, 2003.

GOTTO JR., A. M. Antioxidants, statins, and atherosclerosis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 41, n. 7, p.1205-10, 2003.

GUTIERREZ, L. L. P., MASLINKIEWICZ, A., CURI, R., et al. Atherosclerosis: A redox-sensitive lipid imbalance suppressible by cyclopentenone prostaglandins. **Biochemical Pharmacology**, v. 75, p. 2245-2262, 2008.

JEON, S. M. et al. Antihypercholesterolemic property of naringin alters plasma and tissue lipids, cholesterol-regulating enzymes, fecal sterol and tissue morphology in rabbits. **Clinical nutrition**, v.23, p.1025-34, 2004.

KARWOWSKI, M.S. **Estudo da estabilidade, comportamento reológico e dos compostos fenólicos de frutas da Mata Atlântica**. 2012. 99 f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Alimentos), Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2012.

KATZUNG, B.G. **Farmacologia básica e clínica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

KOES, R. E., QUATTROCCHIO, F., MOL, J. N. M. The flavonoid biosynthetic pathway in plants: function and evolution. **Bioessays**, v.16, n. 1, p.123-132, 1994.

KONG, W. J.; WEI, J.; ABIDI, P.; LIN, M.; INABA, S.; LI, C.; WANG, Y.; SI, S.; PAN, H.; WANG, S.; WU, J.; WANG, Y.; LI, Z.; LIU, J.; JIANG, J. D. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins. **Natural Medicine**, v.10, p.1344-51,2004.

LEE, M.; SAVER, J. L.; TOWFIGHI, A.; CHOW, J.; OVBIAGLE, B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: A meta-analysis. **Atherosclerosis**, v.217,p.492– 498, 2011.

LESSA, I.; CONCEIÇÃO, J. L.; SOUZA, M. L.; OLIVEIRA, V.; CARNEIRO, J.; MELO, J.; PINHEIRO, J.; MEIRELES, F.; NETTO, J.; REIS, F.; GOUVÊA, R.; COUTO, M.; SOUZA, S.; OLIVEIRA, M. R. Prevalência de dislipidemias em adultos da demanda laboratorial de Salvador, Brasil. **Arquivos Brasileiro de Cardiologia**, v. 69, n. 6, p. 395-400, 1997.

LEHNINGER PRINCÍPIOS DE BIOQUÍMICA: LEHNINGER A.L., NELSON, D.L. & COX M.M. SARVIER 5ª EDIÇÃO 2007.

LIMA, V. L. A. G., MÉLO, E. A., MACIEL, M. I. S., LIMA, D. E. S. Avaliação do teor de antocianinas em polpa de acerola congelada proveniente de frutos de 12 diferentes aceroleiras (*Malpighia emarginata* D.C.). **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 23, n. 1, p.101-103, 2003.

LOTTENBERG, A. M. P. NUNES, V. S.; NAKANDAKARE, E. R.; NEVES, M.; BERNIK, M.; SANTOS, J. S.; QUINTÃO, E. C. R. Eficiência dos ésteres de fitoesteróis alimentares na redução dos lípides plasmáticos em hipercolesterolêmicos moderados. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 79, n. 2, p. 139-142, 2002.

MACHADO, M. M. Perfil fitoquímico e avaliação dos principais efeitos biológicos e imunológicos *in vitro* da *Euphorbia tirucalli* L. 2007. 105 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal de Santa Maria, 2007.

MEZADRI, T.; VILLANÕ, T.; FERNANDEZ-PACHÓN, D.; GARCÍA-PARRILLA, M. C.; TRONCOSO, A. M. Antioxidant compounds and antioxidant activity in acerola (*Malpighia emarginata* DC.) fruits and derivatives. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 21, p. 282– 290, 2008.

MIETTINEN, T. A.; GYLLING, H. Regulation of cholesterol metabolism by dietary plant sterols. **Current Opinion Lipidology**; 10: 9-14, 1999.

MULVIHILL, E. E.; HUFF, M. W. Antiatherogenic properties of flavonoids: Implications for cardiovascular health. **Canadian Journal of Cardiology**, v.26, suppl. A, 2010.

NARENDER, T., KHALIQ, T., PURI, A., CHANDER, R., Antidyslipidemic activity of furano-flavonoids isolated from *Indigofera tinctoria*; **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v.16, p. 3411-3414, 2006.

NETO, O. D. A. **Fatores associados à dislipidemias em crianças e adolescentes de escolas públicas de Salvador, Bahia, Brasil**. Bahia, BA: UFBA, 2010. 97 f. Dissertação (Mestrado em alimentos nutrição e saúde) – Universidade Federal da Bahia, Bahia.

NIJVELDT, R. J.; NOOD, E. V.; HOORN, D. E. V.; BOELEN, P. G.; NORREN, K. V.; LEEUWEN, P. A. V. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. **American Journal Clinical Nutrition**, v.74, p. 418–25, 2001.

NWAOGUIKPE, R. N.; BRAIDE, W. The effect of aqueous seed extract of *Persea Americana* (avocado pear) on serum lipid and cholesterol levels in Rabbits. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology Research**, vol. 1(2), pp. 023-029, 2011.

OLIVEIRA, T. T.; GOMES, S. M.; NAGEM, T. J.; COSTA, N. M. B.; SECOM, P. R. Efeito de diferentes doses de flavonoides em ratos hiperlipidêmicos. *Revista Nutrição*, Campinas, 15(1):45-51, 2002.

OLIVOS, S.L., Health benefits of avocado, 2008. Disponível em: http://www.paltita.com/pdf/health_en.pdf. Acessado em: 05 de agosto de 2011.

PELZER, L. E.; GUARDIA, T.; JUAREZ, O. A.; GUERREIRO, E. Acute and chronic anti-inflammatory effects of plant flavonoids. **II Farmaco**, v. 53, 1998;421-4.

PIZZIOLO, V. R., BRASILEIRO, B. G.; OLIVEIRA, T. T.; NAGEM, T. J. Plantas com possível atividade hipolipidêmica: uma revisão bibliográfica de livros editados no Brasil entre 1998 e 2008. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 13, n. 1, p. 98-109, 2011.

PEREIRA, C. M. O papel das gorduras saturadas e insaturadas na doença cardiovascular. *Revista Fatores de Risco*, Nº16 JAN-MAR 2010.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, p. 470-478, 2003.

RAGHUVeer, G. Assessment of atherosclerotic cardiovascular risk and management of dyslipidemia in obese children. **Progress in Pediatric Cardiology**, v. 25, p. 167–176, 2008.

ROBERTO, C. S.; MARQUES, D. R.; PINTO, F. R. M.; SILVA, C. P. S.; SARAIVA, A. P. C. Evidências do efeito hipolipemiante do abacate, 2008. Disponível em: <http://www.fesar.com.br/Evidencias%20do%20Efeito.pdf> . Acessado em: 10 de agosto de 2011.

ROVER, M. R. M.; KUPEK, E.; DELGADO R. C. B.; SOUZA, L. C. A importância da avaliação de fatores de risco para aterosclerose na infância e adolescência. **NewsLab**, v. 102, p.136-144, 2010.

SALGADO, J.M., BIN, C., NIERO, D.; SOUZA, A. Efeito do abacate (*Persea americana* Mill) variedade hass na lipídemia de ratos hipercolesterolêmicos; **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v.28(4), p.922-928, 2008a.

SALGADO, J. M.; DANIELI, F.; REGITANO-D'ARCE, M.A.B., FRIAS, A.; MANSI, D. N. O óleo de abacate (*Persea americana* Mill) como matéria-prima para a indústria alimentícia. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v.28, p. 20-26, 2008b.

SCALBERT, A.; WILLIAMSON, G. W. Dietary Intake and Bioavailability of Polyphenols. **Journal Nutrition**, 2011.

SOARES, H. F.; ITO, M. K. O ácido graxo monoinsaturado do abacate no controle das dislipidemias. **Revista Ciência Médica**, v.9(2), p. 47-51, 2000.

SCHRÖEDER, J.; SANTOS, M. P. Efeitos do uso crônico da semente de linhaça (*Linum usitatissimum*) sobre a função intestinal e variação do peso corporal em mulheres. *ÁGORA: revista de divulgação científica* v. 16, n. 2(A), Número Especial: I Seminário Integrado de Pesquisa e Extensão Universitária.

SBC-Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.88, suppl.1, São Paulo, 2007.

SILVA, W. S. **Qualidade e atividade antioxidante em frutos de variedade de aceroleira**. 2008, 137 f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Alimentos), Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará.

TOLEDO, A. C. O.; HIRATA, L. L.; BUFFON, M. C. M.; MIGUEL, M. D.; MIGUEL, O. G. Fitoterápicos: uma abordagem farmacotécnica. **Revista Lecta**, Bragança Paulista, v. 21, n. 1/2, p. 7-13, 2003.

WESTER I. Cholesterol-lowering effect of plant sterols. **European Journal of Lipid Science and Technology**. 37-44, 2000.

WHO - World Health Organization. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Geneva, Technical Report Series, 916pp. (p. 149). 2003

YUNES, R. A.; PEDROSA, R. C.; CECHINEL FILHO, V. Fármacos e fitoterápicos: a necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. **Química Nova**, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 147 – 152, 2001.

TIETZ Textbook of Clinical Chemistry, 2nd ed., 1994.
WANNAMETHEE, S. G.; LOWE, G. D.; RUMLEY, A.; BRUCKDORFER, K. R.;

WHINCUP, P. H. Associations of vitamin C status, fruit and vegetable intakes, and markers of inflammation and hemostasis. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 83, n. 3, p. 567-574, 2006.