

UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA

Potencial nefroprotetor do camu-camu (*Myrciaria dubia*) e da jabuticaba (*Myrciaria cauliflora*) sobre a oxi-inflamação e dinâmica mineral renal em modelo experimental de síndrome metabólica sistêmica induzida por dieta hipercalórica

Adriano Simões Barbosa Castro
Doctor Scientiae

VIÇOSA - MINAS GERAIS
2026

ADRIANO SIMÕES BARBOSA CASTRO

Potencial nefroprotetor do camu-camu (*Myrciaria dubia*) e da jabuticaba (*Myrciaria cauliflora*) sobre a oxi-inflamação e dinâmica mineral renal em modelo experimental de síndrome metabólica sistêmica induzida por dieta hipercalórica

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Estrutural, para obtenção do título de *Doctor Scientiae*.

Orientadora: Marli do Carmo Cupertino

Coorientadores: Luiz O. G. Ervilha
Ceres M. Della Lucia

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Campus Viçosa**

T

C355p
2026

Castro, Adriano Simões Barbosa, 1979-
Potencial nefroprotetor do camu-camu (*Myrciaria dubia*) e da jabuticaba (*Myrciaria cauliflora*) sobre a oxi-inflamação e dinâmica mineral renal em modelo experimental de síndrome metabólica sistêmica induzida por dieta hipercalórica / Adriano Simões Barbosa Castro. – Viçosa, MG, 2026.

1 tese eletrônica (88 f.): il. (algumas color.).

Inclui apêndice.

Orientador: Marli do Carmo Cupertino.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Biologia Geral, 2026.

Inclui bibliografia.

DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2026.169>

Modo de acesso: World Wide Web.

1. Síndrome metabólica. 2. Rins - Proteção. 3. Estresse oxidativo. 4. Jabuticaba. 5. Camu-camu. 6. Compostos bioativos. 7. Homeostase. I. Cupertino, Marli do Carmo, 1986-. II. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Biologia Geral. Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Estrutural. III. Título.

CDD 22. ed. 616.39

ADRIANO SIMÕES BARBOSA CASTRO

Potencial nefroprotetor do camu-camu (*Myrciaria dubia*) e da jabuticaba (*Myrciaria cauliflora*) sobre a oxi-inflamação e dinâmica mineral renal em modelo experimental de síndrome metabólica sistêmica induzida por dieta hipercalórica

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Estrutural, para obtenção do título de *Doctor Scientiae*.

APROVADA: 27 de fevereiro de 2026.

Assentimento:

Adriano Simões Barbosa Castro
Autor

Marli do Carmo Cupertino
Orientadora

Essa tese foi assinada digitalmente pelo autor em 30/04/2026 às 15:03:10 e pela orientadora em 04/05/2026 às 09:55:48. As assinaturas têm validade legal, conforme o disposto na Medida Provisória 2.200-2/2001 e na Resolução nº 37/2012 do CONARQ. Para conferir a autenticidade, acesse <https://siadoc.ufv.br/validar-documento>. No campo 'Código de registro', informe o código **8CAA.ZJMP.NGUJ** e clique no botão 'Validar documento'.

Ao meu filho Heitor, presente de DEUS em minha vida.
Dedico.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por estar sempre ao meu lado, conduzindo-me na realização deste sonho e fazendo-se presente em cada detalhe do meu caminho. Sou grato por cada bênção recebida; sem Sua presença constante e Suas dádivas diárias, nada disso seria possível.

À Universidade Federal de Viçosa, instituição de reconhecida excelência em que trabalho a 14 anos. Ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Estrutural, pela oportunidade de cursar o doutorado e pela infraestrutura disponibilizada, fundamentais para a execução deste trabalho.

Este trabalho foi realizado com o apoio das seguintes agências de pesquisa brasileiras: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

À minha orientadora, professora Marli do Carmo Cupertino, por quem nutro profundo respeito e admiração, agradeço pela oportunidade, pela confiança, pelos ensinamentos, pela dedicação, pela didática exemplar e pela orientação criteriosa. Seu vasto conhecimento e sua condução segura foram essenciais para a conclusão deste estudo.

Aos meus coorientadores, professor Luiz Otávio Gonçalves Ervilha e professora Ceres Mattos Della Lúcia, agradeço pela sabedoria, pelos valiosos conhecimentos compartilhados, pela orientação e pelo apoio constante sempre que necessário.

Aos professores, Rene Chagas da Silva e Silvia Cardoso, agradeço o auxílio e pelas contribuições ao longo do desenvolvimento deste trabalho. A Prof^a. Mariela do LEQ - Laboratório de Ecofisiologia de Quirópteros, a Kemily e o Pedro do LEQ pela enorme ajuda para realização dos experimentos.

Aos amigos do laboratório que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste estudo, em especial a Renan, Gabriel, Vitor, pelo apoio, companheirismo e colaboração.

Ao meu querido irmão, Bruno, fonte permanente de apoio, amizade e inspiração. À minha cunhada Patrycia pelo carinho e pela amizade.

Aos meu afilhado Arthur e minha sobrinha Júlia, por serem motivo constante de alegria e orgulho.

Ao meu querido filho Heitor, por sua alegria, amor e carinho. Seu sorriso é meu alimento diário.

Aos todos os colegas do Laboratório de Biologia Estrutural II, pelo apoio durante o desenvolvimento das atividades laboratoriais.

Aos amigos que conheci durante o doutorado. Em especial ao Leonardo Silveira, a Letícia e o Rafael Neto. Obrigado a todos.

Por fim, expresso minha gratidão a todos que contribuíram, de forma direta ou indireta, e não foram mencionados. Serei eternamente grato.

RESUMO

CASTRO, Adriano Simões Barbosa, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2026. **Potencial nefroprotetor do camu-camu (*Myrciaria dubia*) e da jabuticaba (*Myrciaria cauliflora*) sobre a oxi-inflamação e dinâmica mineral renal em modelo experimental de síndrome metabólica sistêmica induzida por dieta hipercalórica.** Orientadora: Marli do Carmo Cupertino. Coorientadores: Luiz Otávio Guimarães Ervilha e Ceres Mattos Della Lucia.

A síndrome metabólica caracteriza-se por um conjunto de alterações progressivas que incluem dislipidemia, hiperglicemia, inflamação crônica de baixo grau e estresse oxidativo. Nesse contexto, o rim destaca-se como um órgão particularmente vulnerável, devido à sua alta demanda energética e intensa perfusão sanguínea. Dietas hipercalóricas ricas em lipídios e frutose têm sido associadas a alterações renais funcionais e morfológicas precoces, mesmo antes do estabelecimento da obesidade, reforçando a necessidade de investigar estratégias preventivas voltadas à proteção renal em fases iniciais da síndrome metabólica. Intervenções nutricionais baseadas em alimentos ricos em compostos bioativos emergem como alternativas promissoras para a modulação desses processos fisiopatológicos iniciais. Entre esses alimentos, a jabuticaba (*Myrciaria cauliflora*) e o camu-camu (*Myrciaria dubia*), plantas do mesmo gênero, destacam-se pela elevada concentração de polifenóis, especialmente antocianinas, além de fibras, vitaminas e minerais, com potencial antioxidante e anti-inflamatório. Assim, este estudo avaliou os efeitos da suplementação com jabuticaba, em três formulações (casca liofilizada, fruto inteiro liofilizado e extrato da casca microencapsulado), e com camu-camu sobre parâmetros morfológicos, oxidativos e minerais renais em camundongos submetidos a dieta hiperlipídica e rica em frutose. O delineamento experimental envolveu a indução de disfunção metabólica inicial por meio de dieta hipercalórica, seguida da incorporação com as diferentes formas de jabuticaba ou do camu-camu. Foram avaliados parâmetros biométricos corporais e renais, análises histológicas e morfométricas do córtex renal, mensuração de macrominerais (cálcio, potássio, magnésio e sódio) e microminerais (manganês, zinco, cobre e ferro), além da quantificação de marcadores de estresse oxidativo e atividades de enzimas antioxidantes endógenas. A dieta hipercalórica induziu síndrome metabólica sistêmica, confirmada pelo aumento sérico de colesterol total, triglicerídeos e glicemia. No rim, embora não tenham sido observadas alterações significativas nos marcadores clássicos de estresse oxidativo, houve remodelamento tecidual caracterizado por congestão vascular intersticial e glomerular, vacuolização tubular,

infiltrado inflamatório mononuclear e redução da proporção volumétrica dos túbulos renais, além de desequilíbrio na homeostase mineral, com aumento de cálcio e manganês e redução de sódio e potássio. A suplementação com jabuticaba, especialmente na forma microencapsulada, atenuou as alterações morfológicas, preservou a arquitetura renal e modulou positivamente o perfil mineral, com destaque para a normalização dos níveis de cálcio e sódio no grupo tratado com casca. O fruto inteiro e o extrato microencapsulado também demonstraram efeitos benéficos, porém com respostas distintas. O camu-camu, por sua vez, embora tenha recuperado a atividade da glutathione S-transferase (indicando efeito antioxidante parcial) e melhorados parâmetros inflamatórios, intensificou o desbalanço mineral, promovendo maior acúmulo de cálcio e cobre e redução adicional de magnésio e ferro, sugerindo potencial efeito nefrotóxico. Em conjunto, os resultados indicam que a jabuticaba, sobretudo quando associada a estratégias tecnológicas como o microencapsulamento, exerce efeito nefroprotetor em estágios iniciais da síndrome metabólica, contribuindo para a preservação da arquitetura renal e da homeostase mineral. Por outro lado, o camu-camu, apesar de seus benefícios antioxidantes, deve ser utilizado com cautela em contextos de disfunção metabólica devido ao risco de desequilíbrio mineral renal.

Palavras-chave: estresse oxidativo; nefroproteção; compostos bioativos; homeostase mineral; inflamação crônica; frutas nativas brasileiras

ABSTRACT

CASTRO, Adriano Simões Barbosa, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, February, 2026. **Nephroprotective potential of camu-camu (*Myrciaria dubia*) and jabuticaba (*Myrciaria cauliflora*) on oxy-inflammation and renal mineral dynamics in an experimental model of systemic metabolic syndrome induced by a high-calorie diet.** Adviser: Marli do Carmo Cupertino. Co-advisers: Luiz Otávio Guimarães Ervilha and Ceres Mattos Della Lucia.

Metabolic syndrome is characterized by a set of progressive alterations that include dyslipidemia, hyperglycemia, chronic low-grade inflammation, and oxidative stress. In this context, the kidney stands out as a particularly vulnerable organ due to its high energy demand and intense blood perfusion. Hypercaloric diets rich in lipids and fructose have been associated with early functional and morphological renal alterations, even before the establishment of obesity, reinforcing the need to investigate preventive strategies aimed at renal protection in the early phases of metabolic syndrome. Nutritional interventions based on foods rich in bioactive compounds emerge as promising alternatives for modulating these early pathophysiological processes. Among these foods, jabuticaba (*Myrciaria cauliflora*) and camu-camu (*Myrciaria dubia*), plants of the same genus, stand out for their high concentration of polyphenols, especially anthocyanins, in addition to fibers, vitamins, and minerals, with antioxidant and anti-inflammatory potential. Thus, this study evaluated the effects of supplementation with jabuticaba in three formulations (lyophilized peel, lyophilized whole fruit, and microencapsulated peel extract) and with camu-camu on morphological, oxidative, and renal mineral parameters in mice subjected to a high-fat, high-fructose diet. The experimental design involved the induction of early metabolic dysfunction through a hypercaloric diet, followed by incorporation with the different forms of jabuticaba or camu-camu. Body and renal biometric parameters, histological and morphometric analyses of the renal cortex, measurement of macrominerals (calcium, potassium, magnesium, and sodium) and microminerals (manganese, zinc, copper, and iron) were evaluated, in addition to the quantification of oxidative stress markers and activities of endogenous antioxidant enzymes. The hypercaloric diet induced systemic metabolic syndrome, confirmed by increased serum total cholesterol, triglycerides, and glycemia. In the kidney, although no significant alterations were observed in classical oxidative stress markers, there was tissue remodeling characterized by interstitial and glomerular vascular congestion, tubular vacuolization, mononuclear inflammatory infiltrate, and reduction in the volumetric proportion of renal tubules, in addition to

an imbalance in mineral homeostasis, with increased calcium and manganese and reduced sodium and potassium. Supplementation with jabuticaba, especially in the microencapsulated form, attenuated the morphological alterations, preserved renal architecture, and positively modulated the mineral profile, with emphasis on the normalization of calcium and sodium levels in the group treated with peel. The whole fruit and the microencapsulated extract also demonstrated beneficial effects, but with distinct responses. Camu-camu, in turn, although it recovered glutathione S-transferase activity (indicating a partial antioxidant effect) and improved inflammatory parameters, intensified the mineral imbalance, promoting greater accumulation of calcium and copper and further reduction of magnesium and iron, suggesting a potential nephrotoxic effect. Together, the results indicate that jabuticaba, especially when associated with technological strategies such as microencapsulation, exerts a nephroprotective effect in early stages of metabolic syndrome, contributing to the preservation of renal architecture and mineral homeostasis. On the other hand, camu-camu, despite its antioxidant benefits, should be used with caution in contexts of metabolic dysfunction due to the risk of renal mineral imbalance.

Keywords: oxidative stress; nephroprotection; bioactive compounds; mineral homeostasis; chronic inflammation; native Brazilian fruits

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo geral	14
2.2 Objetivos específicos	14
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	15
3.1 Síndrome metabólica	15
3.2 Epidemiologia da síndrome metabólica	16
3.3 Danos sistêmicos e renais associados à síndrome metabólica.....	18
3.4 Intervenções nutricionais como estratégias nas disfunções metabólicas iniciais	22
3.5 Jabuticaba como estratégia nefroprotetora na disfunção metabólica inicial	24
3.6 Camu camu como estratégia nefroprotetora na disfunção metabólica inicial	26
3.7 Comparação do perfil fitoquímico da jabuticaba e do camu-camu.....	27
REFERÊNCIAS	30
4 ARTIGO 1 - Potencial nefroprotetor e segurança fitoquímica do camu camu (<i>Myrciaria dubia</i>) em modelo de síndrome metabólica sistêmica induzida por dieta hipercalórica.....	38
4.1 Introdução.....	39
4.2 Metodologia	40
4.3 Resultados	44
4.4 Discussão	50
4.5 Conclusão	54
5 ARTIGO 2 - Potencial nefroprotetor da jabuticaba (<i>Myrciaria cauliflora</i>) sobre parâmetros morfológicos, oxidativos e minerais renais em modelo experimental de síndrome metabólica sistêmica induzida por dieta hipercalórica	58
5.1 Introdução.....	60
5.2 Metodologia	61
5.3 Resultados	69
5.4 Discussão	77
5.5 Conclusão	80
6 CONCLUSÕES GERAIS.....	86
APÊNDICE A - APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA PROTOCOLO 10/2023	88

1 INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica é uma condição associada a alterações metabólicas sistêmicas, que podem ocorrer antes mesmo do aparecimento do fenótipo obeso (Xie *et al.*, 2025). Dentre diversas alterações observa-se aumento da glicemia e da pressão arterial sistêmica, além de dislipidemia, sendo marcada pela desregulação do balanço energético, da sinalização hormonal e das respostas inflamatórias sistêmicas (Rochlani *et al.*, 2017). Trata-se de um processo progressivo, no qual modificações metabólicas iniciais precedem manifestações fenotípicas mais evidentes, como a obesidade instalada ou a diabetes mellitus tipo 2 (Bovoline *et al.*, 2021). É uma fase muitas vezes silenciosa, marcada por inflamação de baixo grau e estresse oxidativo sistêmico. As alterações vasculares são as mais precoces e órgãos com alta atividade metabólica, como os rins, podem ser alvos iniciais dos danos (Fahed *et al.*, 2022).

Os rins são órgãos essenciais na homeostase dos fluidos corporais, removendo produtos nitrogenados e outros resíduos, regulando a pressão arterial sistêmica e a produção de eritrócitos, através da síntese de renina e eritropoetina, além de participarem do metabolismo da vitamina D (Haque e Razzaque, 2025). Mundialmente, nefropatias causam grande impacto econômico e social, onerando sistemas de saúde e piorando a qualidade de vida do indivíduo (Little; Combes, 2019; Sujana *et al.*, 2021). O número de pacientes nefrocomprometidos tem aumentado, afetando cerca de 845 milhões de indivíduos em todo o mundo (Kovesdy, 2025), o que está associado ao aumento de fatores de risco, como obesidade e diabetes mellitus. No ano de 2022, estimava-se um valor aproximado de 890 milhões de adultos com obesidade e 2,5 bilhões com sobrepeso, o que corresponde a 43% dos adultos, mostrando relação positiva entre nefropatias e sobrepeso/obesidade (Kovesdy, 2025; WHO, 2025). Antes considerado um problema de países de alta renda, o excesso de peso e a síndrome metabólica está aumentando em países de baixa e média renda e está entre uma das principais causas associadas ao aumento das doenças renais (Ruperez *et al.*, 2025; WHO, 2025).

As dietas obesogênicas são fatores de risco associados a doenças renais. Projeções mostram que, sem medidas preventivas e terapêuticas, a doença renal se tornará a quinta principal causa de morte prematura em todo o mundo até 2040 (Foreman *et al.*, 2018; Chen *et al.*, 2025). Em pessoas de 65 a 74 anos, estima-se que um em cada cinco homens e uma em cada quatro mulheres tenham doença renal. Portanto, é fundamental que medidas para lidar com doenças renais sejam implementadas sistematicamente e mundialmente, incluindo o principal fator de risco que são as dietas obesogênicas, as quais desencadeiam a síndrome metabólica

(Kovesdy, 2025). A base da síndrome metabólica é associada a oxi-inflamação. Estratégias terapêuticas e preventivas com potencial antioxidante e anti-inflamatório, antes mesmo que o sobrepeso se manifeste se tornam essenciais para impedir a progressão dos danos celulares e teciduais. A inserção de plantas na dieta tem demonstrado atividades biológicas contra distúrbios renais associados a obesidade, sendo importantes fatores a serem estudados quando associados a ensaios de nefrotoxicidade (Francis *et al.*, 2024; Fahed *et al.*, 2022). Diversas plantas utilizadas no nosso cotidiano possuem potencial antioxidante que pode ajudar a combater os radicais livres produzidos pelo corpo em resposta a uma dieta hipercalórica, como *Camellia sinensis*, conhecida popularmente como chá verde (Pérez-Torres *et al.*, 2021) e a erva cidreira (*Melissa officinalis*) (Pérez-Torres *et al.*, 2021). O Brasil possui grande variedade de frutas com propriedades antiinflamatórias e antioxidantes e dentre elas destacam-se as frutas vermelhas brasileiras, também chamadas de *brazilian berries*. Tais frutas possuem atividade anti-inflamatória e antioxidante por serem ricas em polifenóis, destacando-se o açaí (*Euterpe oleracea*), a acerola (*Malpigia ermaginata*), o camu-camu (*Myrciaria dubia*), a jabuticaba (*Myrciaria cauliflora*), a pitanga (*Eugenia uniflora*), a juçara (*Euterpe edulis*) e o guaraná (*Paulinia cupana*) (voker *et al.*, 2025; Garcia-chacon *et al.*, 2023).

As frutas do gênero *Myrciaria* são diversas, incluindo, como exemplos notáveis, a jabuticaba (*Myrciaria cauliflora*), fruta nativa da Mata Atlântica brasileira, e o camu-camu (*Myrciaria dubia*), fruta nativa da região amazônica. Ambas possuem com elevado valor nutritivo, rico em diversos tipos de vitaminas como C, E e complexo B, e minerais como ferro, selênio e potássio. No entanto, suas composições específicas diferem entre as partes do fruto. Na jabuticaba, a polpa é rica em zinco, manganês, magnésio e potássio; a semente e a farinha são ricas em fibras alimentares e fontes de proteína; e a casca, que também é rica em manganês, contém compostos antioxidantes. O camu-camu, por sua vez, é particularmente reconhecido por sua elevadíssima concentração de vitamina C na polpa, além de conter compostos fenólicos e antocianinas com potencial antioxidante (Abrantes *et al.*, 2025; Pauletto *et al.*, 2025).

Vale ressaltar que a utilização de frutos na terapêutica deve ser realizada com cautela, uma vez que algumas espécies pode apresentar efeitos adversos, como é o caso da carambola (*Ayerrhoa carambola*), que ocasionam nefrotoxicidade devido à deposição de oxalato nos túbulos renais, resultando em necrose tubular aguda e nefrite intersticial, além de neurotoxicidade associada à caramboxina (Yasawardene *et al.*, 2020). Esse exemplo evidencia a necessidade de estudos criteriosos de segurança fitoquímica e toxicologia renal para frutos utilizados com fins terapêuticos. Nesse contexto, a investigação dos efeitos da jabuticaba e do camu-camu sobre

parâmetros morfológicos, oxidativos e minerais renais torna-se fundamental para garantir sua segurança e eficácia como potenciais agentes nefroprotetores.

Em suma, em 10 anos é projetado um crescimento de 40% na taxa de incidência de obesidade, que é um fator de risco renal. Assim, justifica-se a busca por alternativas terapêuticas e profiláticas baseadas em compostos bioativos naturais, através de suplementação alimentar que auxilie em melhora nos parâmetros clínicos (Kovesdy, 2025). Nesse contexto, os frutos nativos brasileiros do gênero *Myrciaria* vêm despertando interesse científico devido à sua rica composição fitoquímica (Abrantes *et al.*, 2025). Apesar dos resultados promissores, ainda há lacunas importantes no conhecimento científico: não há estudos que comparem os efeitos de diferentes formas de apresentação da jabuticaba (casca liofilizada, fruto inteiro liofilizado e extrato microencapsulado da casca) sobre parâmetros renais em modelo de síndrome metabólica induzida por dieta hipercalórica. Tais limitações indicam a necessidade de aprofundar a investigação sobre qual fração do fruto e qual tecnologia de processamento conferem maior proteção renal nesse contexto.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o potencial nefroprotetor do camu-camu (*Myrciaria dubia*) e da jabuticaba (*Myrciaria cauliflora*) sobre parâmetros oxidativos, estrutura histológica e dinâmica mineral renal em modelo experimental de síndrome metabólica sistêmica induzida por dieta hipercalórica.

2.2 Objetivos específicos

- Validar o modelo de síndrome metabólica sistêmica ao final de mais semanas de dieta hipercalórica ou dieta hipercalórica com adição da jabuticaba ou camu-camu
- Avaliar se a dieta hipercalórica causou alterações renais de enzimas antioxidantes [catalase (CAT), superóxido dismutase (SOD) e glutathione S-transferase (GST)], bem como o potencial antioxidante do camu camu e da jabuticaba em três formas;
- Avaliar se a dieta hipercalórica alterou marcadores de estresse oxidativo: malondialdeído (MDA); proteína carbonilada (PC); óxido nítrico (NO) e capacidade antioxidante plasmática total (FRAP) em rim de camundongos alimentados com dieta hipercalórica e dieta hipercalórica com adição de camu-camu ou jabuticaba;
- Avaliar se a dieta hipercalórica causou desbalanço de macrominerais (cálcio, potássio, magnésio e sódio) e microminerais (manganês, zinco, cobre e ferro) em rim de camundongos alimentados com dieta hipercalórica e dieta hipercalórica com adição de camu-camu ou jabuticaba;
- Analisar se a síndrome metabólica causa possíveis alterações na proporção dos componentes tissulares (túbulo, interstício, vasos sanguíneos e glomérulo) no córtex renal de camundongos alimentados com dieta hipercalórica e dieta hipercalórica com adição de camu-camu ou jabuticaba;
- Avaliar se a síndrome metabólica é capaz de induzir alterações na morfologia microscópica e descrever e quantificar possíveis patologias teciduais em rim de camundongos alimentados com dieta hipercalórica e dieta hipercalórica com adição de camu-camu ou jabuticaba.
- Avaliar se as diferentes formas de apresentação da jabuticaba influenciam nos parâmetros analisados.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Síndrome metabólica

A síndrome metabólica é uma condição multifatorial caracterizada pela associação de alterações metabólicas e cardiovasculares que compartilham uma base fisiopatológica comum, marcada pela desregulação do balanço energético, da sinalização hormonal e das respostas inflamatórias sistêmicas (Rochlani *et al.*, 2017). Tradicionalmente, sua definição clínica envolve a coexistência de fatores como aumento da adiposidade, dislipidemia, alterações glicêmicas e elevação da pressão arterial sistêmica; entretanto, do ponto de vista biológico, a síndrome metabólica deve ser compreendida como um processo progressivo, no qual modificações metabólicas iniciais precedem manifestações fenotípicas mais evidentes, como a obesidade instalada ou o diabetes mellitus tipo 2 (Bovoline *et al.*, 2021). Essa natureza progressiva da síndrome metabólica torna os modelos experimentais ferramentas importantes para a investigação das fases iniciais da condição, uma vez que protocolos dietéticos são capazes de induzir disfunções metabólicas subclínicas e alterações orgânicas precoces, permitindo a análise dos mecanismos iniciais envolvidos na gênese da doença (Wong *et al.*, 2016; Rodríguez-Correa *et al.*, 2020).

A etiologia da síndrome metabólica está associada a exposição crônica e excessiva a substratos energéticos, sobretudo lipídios e carboidratos simples, o que impõe uma sobrecarga metabólica aos tecidos periféricos (Denisenko *et al.*, 2020). Essa condição favorece o aumento da disponibilidade circulante de ácidos graxos livres e lipoproteínas ricas em triglicerídeos, além de flutuações glicêmicas mais pronunciadas, mesmo na ausência de hiperglicemia de jejum persistente. Como resposta adaptativa do organismo, mecanismos compensatórios são ativados para manter a homeostase energética, incluindo ajustes na secreção e na ação da insulina (Lemos *et al.*, 2023). No entanto, essa adaptação tem custo fisiológico, uma vez que o consumo prolongado de excesso de nutrientes promove alterações na sinalização intracelular, favorecendo o desenvolvimento de resistência insulínica em grau inicial e tecido-específico (Denisenko *et al.*, 2020).

A resistência insulínica precoce representa o eixo central da progressão da síndrome metabólica. Ainda que discretas, alterações na resposta à insulina são suficientes para modificar o metabolismo lipídico sistêmico, estimulando maior liberação de ácidos graxos pelo tecido adiposo e aumentando a produção hepática de lipoproteínas aterogênicas, como a lipoproteína de baixa densidade (LDL, do inglês *low-density lipoprotein*) e lipoproteína de alta densidade (HDL, do inglês *high-density lipoprotein*) (Cao *et al.*, 2025). Consequentemente, a dislipidemia

emerge como uma das primeiras manifestações detectáveis desse processo, frequentemente antecedendo alterações glicêmicas mais pronunciadas ou ganho excessivo de peso corporal. Esse padrão reforça a ideia de que o sobrepeso associado à dislipidemia não constitui uma condição metabólica de maior gravidade, mas sim uma fase inicial de transição entre a homeostase e a disfunção metabólica que será estabelecida (Bays *et al.*, 2024).

Paralelamente, o excesso de substratos energéticos favorece o acúmulo de lipídios em tecidos não especializados para armazenamento, fenômeno que contribui para a geração de metabólitos lipotóxicos e para a disfunção mitocondrial (Varra *et al.*, 2024). Esses eventos estão intimamente associados ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e à ativação de vias pró-inflamatórias, estabelecendo um estado de inflamação crônica de baixo grau e estresse oxidativo (Kim *et al.*, 2024). Diferentemente de processos inflamatórios agudos, essa inflamação inicial por etiologia metabólica é sutil, porém persistente, e exerce papel fundamental na progressão da síndrome metabólica, amplificando a resistência insulínica e comprometendo gradativamente a função de órgãos-alvo (Cao *et al.*, 2025).

Nesse contexto, torna-se evidente que a síndrome metabólica não surge abruptamente com a obesidade, mas pode se desenvolver muito antes da obesidade, no qual alterações metabólicas iniciais já são suficientes para desencadear respostas celulares e teciduais adaptativas e adversas (Islam *et al.*, 2024). Modelos experimentais que resultam em sobrepeso e dislipidemia, mesmo sem atingir critérios clássicos de obesidade, reproduzem com fidelidade essa fase inicial da síndrome metabólica, caracterizada por desregulação metabólica incipiente, estresse oxidativo e inflamação sistêmica de baixa intensidade (Fahed *et al.*, 2022). A investigação desse estágio precoce é particularmente relevante, pois representa uma janela crítica na qual intervenções nutricionais ou farmacológicas podem modular e prevenir a progressão para formas mais graves e irreversíveis (Hsu *et al.*, 2021; Lin *et al.*, 2021).

3.2 Epidemiologia da síndrome metabólica

A síndrome metabólica tornou-se um dos maiores desafios de saúde pública contemporâneos, com prevalências crescentes em praticamente todas as regiões do mundo (Bays *et al.*, 2024). Estimativas globais sugerem que aproximadamente 20-30% da população adulta apresenta critérios diagnósticos de síndrome metabólica, embora esses números variem de acordo com a definição utilizada, a faixa etária e as características étnico-geográficas da população estudada (Bays *et al.*, 2024). Essa condição é particularmente prevalente em sociedades com predominância de dietas hipercalóricas, pobre em fibras de origem vegetal e

níveis reduzidos de atividade física, fenômenos que acompanham as rápidas transformações urbanas e econômicas observadas nas últimas décadas (Pigeot *et al.*, 2025).

A obesidade e o sobrepeso, componentes centrais da disfunção metabólica, evoluíram para proporções epidêmicas em muitos países e são motores poderosos do acúmulo das condições que definem a síndrome (GBD *et al.*, 2021). No cenário global, mais de 1 bilhão de adultos têm sobrepeso ou obesidade refletindo uma tendência secular de acúmulo de gordura corporal em todas as regiões do mundo. Esses números traduzem um cenário em que a sobrecarga energética crônica se tornou endêmica, impulsionando o aumento de dislipidemia, hipertensão e disfunção glicêmica (GBD *et al.*, 2021).

No cenário brasileiro, a realidade epidemiológica relacionada ao excesso de peso e aos distúrbios metabólicos não apenas acompanha, mas em determinados aspectos ultrapassa a tendência observada em âmbito global. De acordo com dados atualizados do *Atlas Mundial da Obesidade 2025* (WORLD, 2025), aproximadamente 68% da população adulta no Brasil apresenta excesso de peso corporal, sendo que cerca de 31% desses indivíduos já se enquadram nos critérios diagnósticos de obesidade. Esses indicadores refletem de forma contundente a consolidação da transição nutricional no país, caracterizada pela substituição de padrões alimentares tradicionais por dietas hipercalóricas, ricas em alimentos ultraprocessados, associadas à redução dos níveis de atividade física. Como consequência, o Brasil figura entre os países com as maiores prevalências de obesidade na América Latina, o que repercute diretamente no aumento da carga de doenças crônicas não transmissíveis, especialmente aquelas de origem metabólica (WORLD, 2025). Nesse contexto, a síndrome metabólica emerge como um importante problema de saúde pública. Evidências provenientes de estudos epidemiológicos nacionais apontam que cerca de um terço da população adulta brasileira apresenta síndrome metabólica, com prevalências variando entre 29,6% e 33%, a depender dos critérios diagnósticos adotados pelo National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) ou pela International Diabetes Federation (IDF) e das características sociodemográficas das amostras analisadas (Kodaira *et al.*, 2021; WOB, 2025). Ademais, observa-se um agravamento desse cenário em subgrupos populacionais específicos, notadamente em indivíduos com idade superior a 60 anos, nos quais a prevalência pode ultrapassar 40%, refletindo o impacto cumulativo do envelhecimento sobre a homeostase metabólica. Taxas mais elevadas também são descritas em mulheres e em indivíduos com menor nível de escolaridade, grupos nos quais fatores como maior exposição a determinantes sociais de saúde desfavoráveis, menor acesso a informações e serviços de saúde, além de

padrões de vida menos saudáveis, contribuem para uma maior vulnerabilidade metabólica (Zoraski *et al.*, 2017).

Esses dados epidemiológicos reforçam não apenas a magnitude da síndrome metabólica como um problema de saúde pública, mas também sua associação com múltiplos desfechos adversos. Indivíduos com síndrome metabólica têm maior risco de desenvolver diabetes mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares, as principais causas de mortalidade em adultos em países de alta e média renda (Pigeot *et al.*, 2025; Obeidat *et al.*, 2025; Ruiz-Garcia *et al.*, 2025). Esse cenário de alta prevalência e de risco aumentado de desfechos clínicos adversos cria um encargo econômico e social sobre os sistemas de saúde, elevando os custos com cuidados médicos e diminuindo a qualidade de vida da população afetada (Pigeot *et al.*, 2025).

O reconhecimento de que a síndrome metabólica e seus componentes estão amplamente disseminados na população, tanto globalmente quanto no Brasil, aponta para a necessidade de estratégias amplas de prevenção e intervenção. A elevada prevalência desses distúrbios em adultos, incluindo grupos com fatores de risco subclínicos, destaca a importância de ações que vão desde políticas públicas voltadas para promoção de estilos de vida saudáveis até abordagens terapêuticas que possam modular mecanismos fisiopatológicos precoces. Nesse contexto, entender como estados metabólicos iniciais, como sobrepeso e dislipidemia, evoluem para danos sistêmicos, e como órgãos-alvo como o rim respondem a essas alterações, é fundamental para estabelecer bases sólidas de prevenção e tratamento (Kodaira *et al.*, 2021).

3.3 Danos sistêmicos e renais associados à síndrome metabólica

A progressão da síndrome metabólica, especialmente quando associada ao aumento da adiposidade corporal, está intimamente relacionada ao desenvolvimento de alterações sistêmicas que extrapolam o metabolismo energético e atingem múltiplos órgãos e sistemas (Özyüncü e Erol, 2025; Fajkić *et al.*, 2026). Embora a obesidade represente uma manifestação fenotípica avançada desse processo, evidências experimentais e clínicas indicam que danos sistêmicos podem ser iniciados ainda em fases precoces da disfunção metabólica, caracterizadas por sobrepeso, dislipidemia e resistência insulínica incipiente (Romeo *et al.*, 2025). Nessa condição, o organismo passa a operar em um estado crônico de sobrecarga metabólica, no qual vias adaptativas tornam-se progressivamente insuficientes para conter os efeitos deletérios do excesso de substratos energéticos (Fahed *et al.*, 2022).

Um dos principais mecanismos responsáveis pelos danos sistêmicos associados à síndrome metabólica é a instalação de inflamação crônica de baixo grau. O tecido adiposo além

de atuar como reservatório energético assume um papel ativo como órgão endócrino e imunomodulador (Jouy *et al.*, 2024). A disfunção do tecido adiposo leva à alteração no perfil de adipocinas e citocinas, com aumento de mediadores pró-inflamatórios e redução de fatores com ação anti-inflamatória e insulinosensibilizante (Varra *et al.*, 2024). Esse ambiente inflamatório sistêmico exerce efeitos danosos sobre tecidos periféricos, contribuindo para alterações estruturais e funcionais em órgãos metabolicamente ativos (Vyver, 2023).

Paralelamente, o estresse oxidativo emerge como um elemento central na mediação do dano sistêmico. O excesso de ácidos graxos e glicose/frutose favorece a sobrecarga mitocondrial e a ativação de fontes adicionais de espécies reativas de oxigênio, resultando em desequilíbrio redox persistente (Schulz *et al.*, 2021). A produção excessiva de espécies reativas compromete a integridade de lipídios, proteínas e ácidos nucleicos, além de atuar como sinalizador para a ativação de vias inflamatórias. Assim, estresse oxidativo e inflamação estabelecem uma relação bidirecional, na qual cada processo amplifica o outro, perpetuando a disfunção sistêmica (Kowalczyk *et al.*, 2021).

As consequências dessa interação entre inflamação e estresse oxidativo são amplamente observadas em diferentes órgãos. No fígado, a síndrome metabólica favorece o acúmulo de lipídios e a progressão de esteatose para quadros inflamatórios mais avançados, com repercussões diretas sobre o metabolismo lipídico e glicídico sistêmico (Arroyave-Ospina *et al.*, 2021). No sistema cardiovascular, a dislipidemia, associada à inflamação crônica, promove disfunção endotelial, aumento da rigidez vascular e maior suscetibilidade a processos ateroscleróticos (Hasheminasabgorji *et al.*, 2021). No músculo esquelético, alterações na sinalização insulínica comprometem a captação de glicose e a oxidação de ácidos graxos, contribuindo para a perpetuação da resistência insulínica e da intolerância metabólica (Corcoran *et al.*, 2007).

Além disso, a síndrome metabólica está associada a alterações no eixo neuro-hormonal, incluindo ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina–angiotensina–aldosterona, os quais exercem efeitos sistêmicos relevantes sobre a homeostase hemodinâmica e inflamatória (Thorp *et al.*, 2015). A ativação crônica desses sistemas contribui para aumento do tônus vasoconstritor, retenção de sódio e remodelamento vascular, intensificando o impacto sistêmico da disfunção metabólica. Esses efeitos não se restringem a tecidos clássicos do metabolismo, mas afetam de maneira difusa a microcirculação e o ambiente intersticial de diversos órgãos (Fahed *et al.*, 2022).

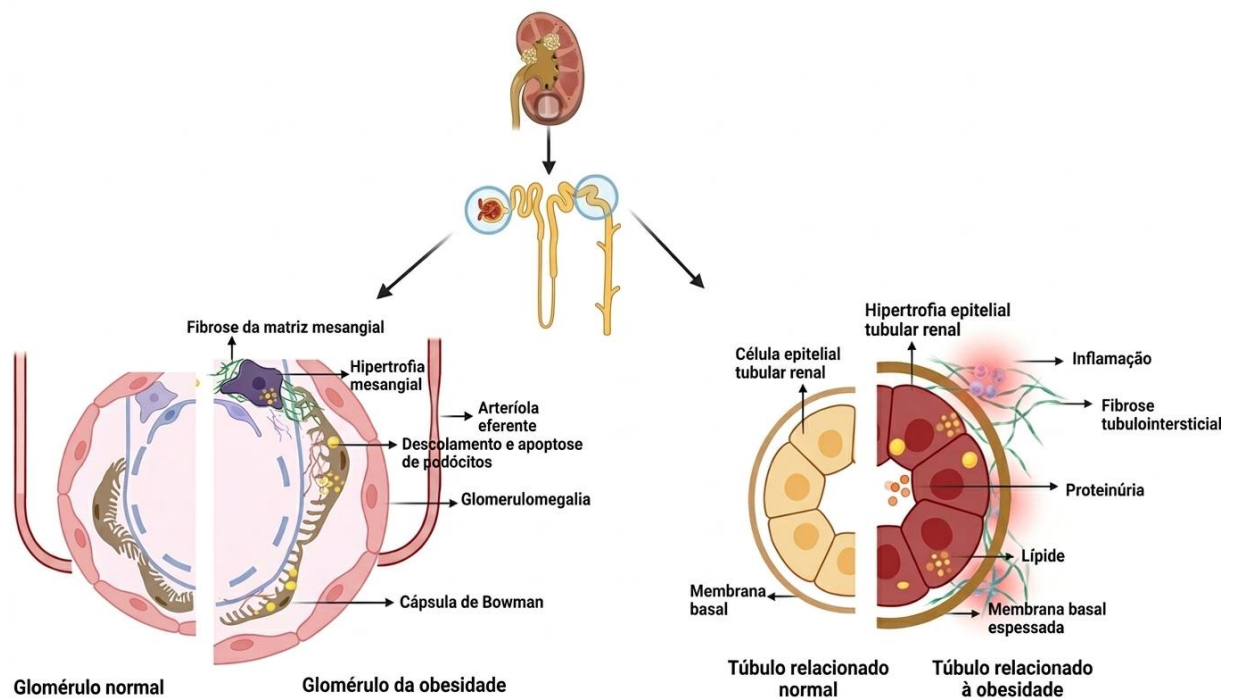
É importante destacar que, mesmo na ausência do estereótipo obeso, a presença de sobrepeso e dislipidemia já é suficiente para desencadear esse conjunto de alterações sistêmicas.

Nesses estágios iniciais, os danos muitas vezes não se manifestam como lesões estruturais evidentes, mas como modificações funcionais e moleculares que aumentam a vulnerabilidade dos tecidos ao longo do tempo (Lin *et al.*, 2021). Esse caráter subclínico reforça a relevância de investigar órgãos-alvo sensíveis às alterações metabólicas precoces, capazes de refletir de forma antecipada o impacto sistêmico da síndrome metabólica.

Nesse cenário, o rim se destaca como um órgão particularmente suscetível às consequências da disfunção metabólica sistêmica. Alterações inflamatórias, oxidativas e hemodinâmicas decorrentes da síndrome metabólica afetam diretamente a fisiologia renal, mesmo antes do desenvolvimento de quadros clínicos evidentes (Kotsis *et al.*, 2021). A combinação de sobrecarga metabólica, inflamação crônica de baixo grau e estresse oxidativo cria um ambiente propício para o surgimento de alterações renais iniciais, que frequentemente precedem manifestações mais avançadas de doença renal associada a distúrbios metabólicos.

O rim desempenha papel central na manutenção da homeostase sistêmica, atuando de forma integrada no controle do equilíbrio hidroeletrolítico, da pressão arterial, do metabolismo ácido-base e da excreção de metabólitos (Silva *et al.*, 2022). Além dessas funções clássicas, o rim é um órgão metabolicamente ativo, altamente dependente de suprimento energético adequado e finamente regulado por sistemas hormonais e hemodinâmicos (Aryal *et al.*, 2020). Essa complexidade funcional torna o rim particularmente sensível a alterações sistêmicas discretas, como aquelas observadas nos estágios iniciais da disfunção metabólica associada ao sobrepeso e à dislipidemia, mesmo na ausência de obesidade estabelecida (Gewin, 2021). As alterações renais em casos de obesidade estabelecida são bem descritas na literatura. O desenho esquemático apresentado na **Figura 1**, adaptado de Jiang e colaboradores (2023), ilustra as principais alterações fisiopatológicas que ocorrem no rim sob condições de obesidade. Observa-se, de forma progressiva, desde expansão mesangial com fibrose da matriz mesangial, fibrose e degeneração de podócitos, até vacuolização do epitélio tubular, seguida de hipertrofia do epitélio tubular e mesangial. Essas alterações representam estágios mais avançados de lesão renal associada ao excesso de adiposidade. No entanto, pouco se sabe sobre as alterações morfológicas que ocorrem em fases ainda mais precoces, quando o indivíduo ainda não apresenta o fenótipo obeso, mas já apresenta síndrome metabólica sistêmica estabelecida. Nesse sentido, as alterações investigadas na presente tese, tais como congestão vascular, infiltrado inflamatório incipiente, vacuolização tubular inicial e desequilíbrio mineral, podem ser interpretadas como precursoras das lesões mais avançadas representadas na Figura 1, contribuindo para a compreensão da progressão do dano renal desde os estágios metabólicos iniciais até a obesidade instalada.

Figura 1 – Desenho esquemático das alterações fisiopatológicas renais associadas à obesidade. A figura ilustra, em seu painel esquerdo/superior, os eventos celulares e moleculares no glomérulo e túbulo renal, incluindo expansão mesangial, fibrose da matriz mesangial, degeneração de podócitos, vacuolização e hipertrofia do epitélio tubular. No painel direito/inferior, a figura apresenta a sequência temporal da progressão da lesão renal.



Fonte: Adaptado de Jiang *et al.*, 2023

Do ponto de vista fisiológico, o rim recebe aproximadamente 20 a 25% do débito cardíaco, o que o expõe continuamente a variações na composição do sangue circulante, incluindo níveis elevados de glicose, lipídios e mediadores inflamatórios (Gewin, 2021). A unidade funcional renal, o néfron, depende de um delicado equilíbrio entre filtração glomerular, reabsorção e secreção tubular, processos que exigem alta atividade mitocondrial e consumo significativo de oxigênio, especialmente nos segmentos tubulares proximais. Dessa forma, pequenas perturbações no ambiente metabólico sistêmico podem repercutir de maneira desproporcional sobre a fisiologia renal, comprometendo sua eficiência funcional antes mesmo do aparecimento de alterações morfológicas evidentes (Tian *et al.*, 2021).

É importante destacar que, diferentemente da obesidade estabelecida, na qual lesões renais estruturais mais evidentes podem ser observadas, o sobrepeso associado à dislipidemia

tende a induzir alterações predominantemente funcionais, moleculares e bioquímicas no rim (Sun *et al.*, 2020). Essas alterações iniciais incluem modificações na atividade de enzimas antioxidantes, aumento de marcadores de estresse oxidativo, expressão de mediadores inflamatórios e alterações sutis na arquitetura tubular e intersticial. Embora discretas, tais mudanças refletem um estado de vulnerabilidade renal que pode evoluir para lesão mais grave caso o estímulo metabólico persista (Sun *et al.*, 2020).

Assim, a fisiologia renal, caracterizada por alta demanda energética, exposição contínua ao ambiente sistêmico e complexa regulação hemodinâmica e hormonal, explica a elevada suscetibilidade do rim às alterações induzidas por sobrepeso e disfunção metabólica inicial (Hall *et al.*, 2019). A investigação dessas fases precoces permite identificar mecanismos iniciais de lesão renal metabólica e fornece base para estratégias de intervenção voltadas à prevenção da progressão do dano renal, especialmente em contextos nos quais a obesidade ainda não se encontra plenamente estabelecida.

3.4 Intervenções nutricionais como estratégias nas disfunções metabólicas iniciais

Diante da elevada prevalência da síndrome metabólica e de sua progressão gradual para disfunções sistêmicas mais graves, tem-se intensificado o interesse por estratégias terapêuticas e/ou preventivas capazes de atuar nos estágios iniciais da doença, antes do estabelecimento de danos estruturais irreversíveis (Gunnarsson *et al.*, 2025; Hamooya *et al.*, 2025). Embora abordagens farmacológicas sejam amplamente utilizadas no manejo de dislipidemia, resistência insulínica e hipertensão, intervenções não farmacológicas, particularmente aquelas baseadas em modificações dietéticas, têm se mostrado fundamentais na prevenção e no controle das alterações metabólicas iniciais associadas ao sobrepeso (Castro-Barquero *et al.*, 2020). Nesse contexto, o uso de alimentos ricos em compostos bioativos emerge como uma estratégia promissora para modular mecanismos fisiopatológicos centrais da síndrome metabólica.

Intervenções nutricionais voltadas à melhora da qualidade da dieta têm demonstrado efeitos benéficos sobre parâmetros metabólicos sistêmicos, incluindo perfil lipídico, sensibilidade à insulina e marcadores inflamatórios (Noce *et al.*, 2021). Dietas ricas em frutas, vegetais e alimentos minimamente processados estão associadas à redução do risco de doenças cardiometabólicas, em parte devido à presença de fibras, vitaminas, minerais e compostos fenólicos com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (Ambroselli *et al.*, 2023). Esses componentes atuam de forma integrada, reduzindo o estresse oxidativo, modulando vias

inflamatórias e contribuindo para a restauração do equilíbrio metabólico em fases precoces da disfunção metabólica (De La Iglasia *et al.*, 2016).

Entre os alimentos de maior interesse nesse contexto destacam-se as frutas do grupo das *berries*, amplamente reconhecidas por sua elevada concentração de polifenóis, especialmente antocianinas (Venturi *et al.*, 2023). Frutas como *blueberry* (Curtis *et al.*, 2021), *cranberry*, *raspberry*, *strawberry* (Sotelo-Gonzalez *et al.*, 2023) e *Blackberry* (Wu *et al.*, 2018), têm sido extensivamente estudadas devido aos seus efeitos metabólicos e vasculares, demonstrando potencial para atenuar alterações induzidas por dietas hipercalóricas. Evidências experimentais e clínicas indicam que o consumo de *berries* está associado à melhora do perfil lipídico, com redução de triglicerídeos e colesterol, além de efeitos favoráveis sobre a resistência insulínica e a inflamação sistêmica de baixo grau (Wilken *et al.*, 2022).

Do ponto de vista mecanístico, os compostos bioativos presentes nas *berries* exercem ações que vão além do simples sequestro de espécies reativas de oxigênio. As antocianinas e outros flavonoides são capazes de modular vias intracelulares envolvidas na resposta ao estresse oxidativo e inflamatório, influenciando a expressão gênica de enzimas antioxidantes, citocinas e mediadores pró-inflamatórios (Miller *et al.*, 2019). Além disso, esses compostos podem atuar sobre o metabolismo lipídico e glicídico por meio da regulação de fatores de transcrição e enzimas-chave, contribuindo para a redução da lipotoxicidade e para a preservação da função mitocondrial em tecidos-alvo (Golovinskaia *et al.*, 2021).

No contexto do rim, embora os efeitos das *berries* tenham sido inicialmente explorados sobretudo em relação à saúde cardiovascular e metabólica geral, evidências crescentes sugerem um papel potencialmente nefroprotetor dessas frutas, especialmente em condições de estresse metabólico (Pap *et al.*, 2021). A redução do estresse oxidativo sistêmico e da inflamação de baixo grau promovida por compostos fenólicos pode refletir positivamente no ambiente renal, atenuando a ativação de vias pró-inflamatórias e a disfunção tubular associadas a estágios iniciais da síndrome metabólica. Além disso, a melhora do perfil lipídico e da sensibilidade à insulina reduz a carga metabólica imposta ao rim, contribuindo para a preservação de sua fisiologia (Ambroselli *et al.*, 2023).

Outro aspecto relevante das intervenções baseadas em *berries* é sua aplicabilidade em fases iniciais da disfunção metabólica, quando mudanças dietéticas são mais viáveis e potencialmente mais eficazes (Venturi *et al.*, 2023). Diferentemente de abordagens farmacológicas, o uso de frutas ricas em compostos bioativos apresenta baixo risco de efeitos adversos e pode ser facilmente incorporado a estratégias preventivas (Chiva-Blanch *et al.*, 2017). Em modelos experimentais, a suplementação com extratos ou frações ricas em polifenóis

derivados de *berries* tem demonstrado efeitos benéficos mesmo em protocolos de curta duração, reforçando a ideia de que essas intervenções podem modular precocemente mecanismos fisiopatológicos associados ao sobrepeso e à dislipidemia (Vendrame *et al.*, 2016).

Assim, o conjunto de evidências disponíveis sustenta o potencial terapêutico de intervenções nutricionais baseadas em frutas ricas em compostos bioativos como estratégia complementar no manejo das alterações metabólicas e renais iniciais (Pap *et al.*, 2021). Ao atuarem sobre eixos centrais da síndrome metabólica, como estresse oxidativo, inflamação e metabolismo lipídico, as *berries* representam um modelo nutricional relevante para a prevenção da progressão do dano orgânico (Venturi *et al.*, 2023). Nesse cenário, frutos nativos ricos em polifenóis e antocianinas emergem como candidatos particularmente promissores, abrindo espaço para investigações mais específicas sobre seus efeitos metabólicos e renais.

3.4.1 Jabuticaba como estratégia nefroprotetora na disfunção metabólica inicial

A jabuticaba (*Myrciaria cauliflora*), fruto nativo do Brasil, destaca-se como uma importante fonte de compostos bioativos com potencial terapêutico no contexto das alterações metabólicas associadas ao sobrepeso e à disfunção metabólica inicial (Nascimento *et al.*, 2025). Tradicionalmente consumida *in natura* ou na forma de derivados artesanais, a jabuticaba tem despertado crescente interesse científico nas últimas décadas devido à sua elevada concentração de polifenóis, especialmente antocianinas, flavonoides e outros compostos fenólicos, majoritariamente localizados na casca do fruto (Quatrin *et al.*, 2019). Esse perfil fitoquímico confere à jabuticaba propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias relevantes, posicionando-a como candidata promissora para intervenções nutricionais voltadas à prevenção e ao tratamento precoce de distúrbios metabólicos (Lamas *et al.*, 2018).

Do ponto de vista metabólico, estudos experimentais indicam que extratos de jabuticaba são capazes de modular parâmetros centrais da síndrome metabólica, incluindo dislipidemia, resistência insulínica e inflamação sistêmica de baixo grau (Rodrigues *et al.*, 2021). A presença de antocianinas, como delphinidina e cianidina, associada a outros compostos fenólicos, favorece a redução do estresse oxidativo por meio da neutralização de espécies reativas e da modulação de sistemas antioxidantes endógenos. Além disso, esses compostos exercem efeitos regulatórios sobre vias inflamatórias, contribuindo para a atenuação da resposta inflamatória crônica que caracteriza os estágios iniciais da disfunção metabólica induzida por dietas hipercalóricas (Calloni *et al.*, 2020).

A ação da jabuticaba sobre o metabolismo lipídico é particularmente relevante em contextos de sobrepeso e dislipidemia. Evidências apontam que seus compostos bioativos podem reduzir a síntese e o acúmulo de lipídios, melhorar o perfil de lipoproteínas circulantes e atenuar a lipotoxicidade em tecidos periféricos (Geraldi *et al.*, 2024). Esses efeitos são de grande importância em fases iniciais da síndrome metabólica, nas quais alterações no perfil lipídico frequentemente antecedem manifestações clínicas mais amplas. Ao modular precocemente esses mecanismos, a jabuticaba se insere como uma estratégia nutricional com potencial preventivo, capaz de interferir positivamente na progressão do quadro metabólico.

Além dos efeitos sistêmicos, a jabuticaba apresenta potencial para modular processos que impactam órgãos-alvo sensíveis às alterações metabólicas iniciais, como o rim. A redução do estresse oxidativo e da inflamação sistêmica promovida por seus compostos fenólicos pode refletir em menor agressão metabólica ao rim, especialmente em condições caracterizadas por sobrecarga de substratos energéticos e ativação inflamatória de baixo grau (Plaza *et al.*, 2016). Assim, a investigação dos efeitos da jabuticaba em modelos experimentais de sobrepeso e dislipidemia contribui para ampliar o entendimento de seu papel como agente modulador de mecanismos fisiopatológicos precoces associados à lesão orgânica metabólica.

O interesse científico pela jabuticaba também se insere em um contexto mais amplo de valorização da biodiversidade brasileira e de estratégias de bioprospecção. O Brasil abriga uma das maiores diversidades vegetais do planeta, com inúmeras espécies frutíferas ainda pouco exploradas do ponto de vista científico e tecnológico. A jabuticaba, nesse cenário, representa um exemplo emblemático de fruto nativo com alto potencial funcional, cuja exploração racional pode contribuir tanto para o desenvolvimento de produtos com valor agregado quanto para a promoção de sistemas alimentares mais sustentáveis (Nascimento *et al.*, 2025). A pesquisa com frutos brasileiros ricos em compostos bioativos fortalece a interface entre ciência, inovação e soberania alimentar, além de estimular o desenvolvimento de soluções baseadas em recursos naturais locais (Oliveira *et al.*, 2026).

Assim, a utilização da jabuticaba como estratégia nutricional no manejo de alterações metabólicas iniciais combina diferentes dimensões de relevância científica e social. Ao mesmo tempo em que explora um fruto nativo brasileiro com elevado potencial funcional, essa abordagem incorpora conceitos de bioprospecção, inovação tecnológica e prevenção de doenças metabólicas. A investigação de extratos de jabuticaba, incluindo formulações microencapsuladas, oferece uma oportunidade singular para compreender como recursos naturais brasileiros podem ser integrados a estratégias modernas de intervenção nutricional,

com foco na modulação precoce de distúrbios metabólicos e na proteção de órgãos-alvo sensíveis, como o rim.

3.4.2 Camu camu como estratégia nefroprotetora na disfunção metabólica inicial

O camu-camu (*Myrciaria dubia*) é reconhecido principalmente por apresentar uma das maiores concentrações naturais de vitamina C (ácido ascórbico) já descritas, podendo atingir valores superiores a 2.000 mg/100 g de polpa, superando amplamente frutas tradicionalmente associadas a este nutriente, como laranja e acerola. Além da vitamina C, o fruto é rico em compostos fenólicos, incluindo flavonoides (quercetina, catequinas), antocianinas, taninos e ácidos fenólicos, os quais contribuem de forma sinérgica para suas propriedades biológicas. Essa composição confere ao camu-camu um relevante papel na modulação de processos metabólicos associados ao estresse oxidativo e à inflamação crônica de baixo grau (Anhê *et al.*, 2018).

O estresse oxidativo é um dos principais mecanismos envolvidos no surgimento das alterações metabólicas iniciais. O excesso de espécies reativas de oxigênio (ERO), frequentemente associado a dietas hipercalóricas e ao sedentarismo, compromete a sinalização da insulina, promove disfunção mitocondrial e ativa vias inflamatórias, como a via do fator nuclear kappa B (NF- κ B). Nesse sentido, a elevada capacidade antioxidante do camu-camu atua neutralizando ERO, reduzindo danos oxidativos a lipídios, proteínas e DNA, e preservando a homeostase celular. Estudos experimentais demonstram que a suplementação com camu-camu pode reduzir marcadores de peroxidação lipídica, como o malondialdeído, e aumentar a atividade de enzimas antioxidantes endógenas, como superóxido dismutase e catalase (García-Chacón *et al.*, 2023).

Além do efeito antioxidante, o camu-camu apresenta propriedades anti-inflamatórias relevantes para o controle das alterações metabólicas iniciais. Compostos fenólicos presentes no fruto são capazes de modular a produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-6 e IL-1 β , frequentemente elevadas em indivíduos com resistência à insulina e obesidade visceral. A redução desse estado inflamatório sistêmico contribui para a melhora da sensibilidade à insulina e para a prevenção da progressão para quadros metabólicos mais graves. Evidências sugerem que o consumo regular de camu-camu pode atenuar a inflamação de baixo grau independentemente de mudanças significativas no peso corporal, indicando um efeito metabólico direto de seus compostos bioativos (Maqsood *et al.*, 2025).

No metabolismo glicídico, o camu-camu tem sido associado à melhora da homeostase da glicose, especialmente em estágios iniciais de disfunção metabólica. A vitamina C e os polifenóis presentes no fruto podem influenciar positivamente a captação periférica de glicose e a sinalização da insulina, além de reduzir a glicação não enzimática de proteínas, processo intimamente ligado às complicações metabólicas e vasculares. Em modelos experimentais, observa-se redução da glicemia de jejum e melhora da tolerância à glicose após a administração de extratos de camu-camu, sugerindo seu potencial como coadjuvante nutricional na prevenção do diabetes tipo 2 (García-Chacón *et al.*, 2023).

No que se refere ao metabolismo lipídico, o camu-camu também demonstra efeitos benéficos. A dislipidemia inicial, caracterizada por elevação de triglicerídeos e redução da lipoproteína de alta densidade (HDL, do inglês *high-density lipoprotein*), é um fator de risco importante para doenças cardiovasculares. Compostos fenólicos do camu-camu parecem modular a expressão de genes envolvidos na lipogênese e na oxidação de ácidos graxos, favorecendo um perfil lipídico mais saudável. Estudos indicam redução de triglicerídeos plasmáticos e melhora do perfil lipídico, com redução da lipoproteína de baixa densidade (LDL, do inglês *low-density lipoprotein*) e aumento do HDL após o consumo do fruto ou de seus extratos, o que reforça seu potencial cardiometabólico (García-Chacón *et al.*, 2023).

Do ponto de vista prático, o camu-camu pode ser incorporado à estratégia nutricional de diferentes formas, como polpa congelada, sucos, pós liofilizados ou extratos padronizados, respeitando-se as recomendações de segurança e a individualização dietética. Seu uso deve ser considerado como complemento a um padrão alimentar equilibrado e a um estilo de vida saudável, e não como intervenção isolada. Embora os resultados disponíveis sejam promissores, destaca-se a necessidade de mais estudos para estabelecer doses ideais, tempo de intervenção e possíveis interações com outros nutrientes ou fármacos.

3.5 Comparação do perfil fitoquímico da jabuticaba e do camu-camu

Frutas do gênero *Myrciaria* como a jabuticaba e o camu-camu são ricos em vitamina C (ácido ascórbico); antocianinas; compostos fenólicos, macromoléculas e fibras (García-Chacón *et al.*, 2023). No entanto, existem diferenças marcantes nas concentrações desses compostos entre os dois frutos, conforme apresentado na Tabela 1.

A análise comparativa da composição fitoquímica entre a jabuticaba e o camu-camu revela diferenças marcantes que podem ter implicações biológicas significativas, especialmente

no contexto da proteção renal e modulação metabólica. A principal diferença reside na concentração de vitamina C: enquanto a jabuticaba apresenta teores moderados (aproximadamente 260-280 mg/100g), o camu-camu destaca-se por concentrações cerca de dez vezes superiores (2800-3000 mg/100g), o que lhe confere um potencial antioxidante direto excepcional. Em contrapartida, a jabuticaba apresenta uma diversidade e abundância muito maiores de compostos fenólicos e antocianinas, incluindo ácido elágico (4700 mg/100g), catequina (172 mg/100g) e antocianinas como malvidina, compostos ausentes ou presentes em concentrações muito inferiores no camu-camu. Essa riqueza em polifenóis confere à jabuticaba um potencial anti-inflamatório e modulador de vias metabólicas que pode ser mais relevante em contextos de inflamação crônica de baixo grau, como a síndrome metabólica. Além disso, o perfil de macro e microminerais difere substancialmente entre os dois frutos: a jabuticaba é particularmente rica em potássio (1320 mg/100g), magnésio (120 mg/100g) e manganês (1,8 mg/100g), enquanto o camu-camu apresenta teores mais elevados de manganês (21,1 mg/100g), mas concentrações reduzidas de cálcio, magnésio e potássio. Essas diferenças na composição mineral podem influenciar diretamente a homeostase eletrolítica renal, um dos aspectos centrais investigados na presente tese. Em conjunto, esses dados sugerem que, embora ambos os frutos possuam potencial bioativo relevante, suas ações biológicas podem ser mediadas por mecanismos distintos: o camu-camu atuando prioritariamente via via antioxidante dependente de vitamina C, e a jabuticaba modulando processos inflamatórios e metabólicos por meio de sua rica e diversificada composição polifenólica. Tais diferenças justificam a investigação comparativa dos efeitos desses frutos sobre parâmetros renais em modelo de síndrome metabólica.

Tabela 1 - Composição comparativa de vitaminas, antocianinas, compostos fenólicos, fibras e macromoléculas entre a Jabuticaba (*Myrciaria cauliflora*) e o Camu-camu (*Myrciaria dubia*).

Classe de compostos	Jabuticaba (<i>M. cauliflora</i>)	Camu-camu (<i>M. dubia</i>)
Vitamina C (ácido ascórbico)	281,36 – 262,18 mg (Nascimento <i>et al.</i> , 2025)	2800–3000 mg (Maqsood <i>et al.</i> , 2025)
Antocianinas	Cianidina-3-glicosídeo 3,98 mg Malvidina 1,28 mg (Nascimento <i>et al.</i> , 2025)	Cianidina-3-glicosídeo 182,56±1,76 mg - (García-Chacón <i>et al.</i> , 2023)
Compostos fenólicos	Ácido hidroxibenzeno 11 mg Ácido gálico 121 mg Catequina 172 mg Naringina 2,1 mg Quercitina 9,1 mg Ácido p-cumárico 0,7 mg Ácido elágico 4700 mg Miricitina 4,3 mg - -	- - Catequina 606,81±37,68 mg - Quercitina 10,78±0,91 mg Ácido p-cumárico 32,69±0,91 mg - - Elagitanino 16,10±0,33 mg Rutina 116,29±16,43 mg

	-	Epicatequina 55,51±7,82 mg
	-	Luteolina 29,83±0,07 mg
	(Nascimento <i>et al.</i> , 2025)	(García-Chacón <i>et al.</i> , 2023)
Macromoléculas e fibras	Carboidratos 13,0 g	Carboidratos 13,1 g
	Proteína 0,61 g	Proteína 0,8 g
	Lipídios 0,13 g	Lipídios 0,2 g
	Fibras 2,3 g	Fibras 3,3 g
	(Nascimento <i>et al.</i> , 2025)	(Maqsood <i>et al.</i> , 2025)
Macro e microminerais	Potássio 1320 mg	Potássio 83,88±3,6 mg
	Magnésio 120 mg	Magnésio 1,38±0,87 mg
	Fósforo 110 mg	-
	Cálcio 60 mg	Cálcio 15,73±0,44 mg
	Manganês 1,8 mg	Manganês 21,1±0,11 mg
	Zinco 2,0 mg	Zinco 0,36±0,01 mg
	Cobre 1,0 mg	Cobre 0,2±0,02 mg
	Ferro 2,9 mg	Ferro 0,53±0,04 mg
	Sódio 60,76 mg	Sódio 11,13±0,43 mg
	(Nascimento <i>et al.</i> , 2025)	(Akter <i>et al.</i> , 2011)

Legenda: Valores em mg ou g/100g da polpa.

Referências

- ABRANTES, L. C. S. *et al.* Effect of consumption of Brazilian berries on intestinal health: a systematic review of in vivo studies. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, [S. l.], 2025. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2025.2540498>
- AMBROSELLI, D. *et al.* New advances in metabolic syndrome, from prevention to treatment: the role of diet and food. **Nutrients**, Basel, v. 15, n. 3, p. 640, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15030640>
- ANHÊ, F. F. *et al.* Treatment with camu-camu (*Myrciaria dubia*) prevents obesity by altering the gut microbiota and increasing energy expenditure in diet-induced obese mice. **Gut**, [S. l.], v. 68, n. 3, p. 453–464, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315565>
- ARROYAVE-OSPINA, J. C. *et al.* Role of oxidative stress in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease: implications for prevention and therapy. **Antioxidants**, Basel, v. 10, n. 2, p. 174, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox10020174>
- ARYAL, D. *et al.* Association of acid-base balance in the renal proximal tubule and blood pressure alterations: potential role of local mediators. **Journal of Biosciences and Medicines**, [S. l.], v. 8, n. 4, p. 26-44, 2020. DOI: [10.4236/jbm.2020.84003](https://doi.org/10.4236/jbm.2020.84003)
- BAYS, H. E. *et al.* Obesity, dyslipidemia, and cardiovascular disease: a joint expert review. **Journal of Clinical Lipidology**, [S. l.], v. 18, n. 3, p. e320-e350, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2024.04.001>
- BIER, A. *et al.* High-fructose diet increases renal ChREBP β expression, leading to intrarenal fat accumulation in a rat model with metabolic syndrome. **Biology**, Basel, v. 11, n. 4, p. 618, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology11040618>
- BOCKER, R.; SILVA, E. K. *Myrciaria jaboticaba* bagasse, peel, and seed bioactive-rich flours: a source of dietary fibers and lignocellulosic biomass for functional and technological food applications. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, [S. l.], 2025.
- BOBULESCU, I. A. Renal lipid metabolism and lipotoxicity. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, [S. l.], v. 19, n. 4, p. 393–402, 2010. Disponível em: https://journals.lww.com/co-nephrolhypertens/abstract/2010/07000/renal_lipid_metabolism_and_lipotoxicity.12.aspx. Acesso em: 2 fev. 2026.
- BOVOLINI, A. *et al.* Metabolic syndrome pathophysiology and predisposing factors. **International Journal of Sports Medicine**, [S. l.], v. 42, n. 3, p. 199-214, 2021. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/a-1263-0898.pdf>. Acesso em: 20 jan. 2026.
- CALDERÓN-OLIVER, M.; PONCE-ALQUICIRA, E. The role of microencapsulation in food application. **Molecules**, Basel, v. 27, n. 5, p. 1499, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27051499>

CALLONI, C. *et al.* Jabuticaba improved lipid profile, immune system and oxidative stress in diabetic rats. **Journal of Food Biochemistry**, [S. l.], v. 44, n. 9, e13383, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/jfbc.13383>

CAO, X. *et al.* Lipid accumulation and insulin resistance: bridging metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and chronic kidney disease. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 26, n. 14, p. 6962, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26146962>

CASTRO-BARQUERO, S. *et al.* Dietary strategies for metabolic syndrome: a comprehensive review. **Nutrients**, Basel, v. 12, n. 10, p. 2983, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12102983>

CHEN, J. *et al.* Global burden of non-communicable diseases attributable to kidney dysfunction with projection into 2040. **Chinese Medical Journal**. 5;138(11):1334-1344, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000003143>

CHIVA-BLANCH, G.; BADIMON, L. Effects of polyphenol intake on metabolic syndrome. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [S. l.], v. 2017, ID 5812401, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/5812401>

CORCORAN, M. P.; LAMON-FAVA, S.; FIELDING, R. A. Skeletal muscle lipid deposition and insulin resistance. **The American Journal of Clinical Nutrition**, [S. l.], v. 85, n. 3, p. 662–677, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.3.662>

CURTIS, P. J. *et al.* Blueberry anthocyanin intake attenuates the postprandial cardiometabolic effect of an energy-dense food challenge. **Clinical Nutrition**, [S. l.], v. 41, n. 1, p. 165-176, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.11.030>

DA SILVA, J. K. *et al.* Functional tea from a Brazilian berry: overview of the bioactive compounds. **LWT - Food Science and Technology**, [S. l.], v. 76, p. 292-298, 2017.

DE LA IGLESIA, R. *et al.* Dietary strategies implicated in the prevention and treatment of metabolic syndrome. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 17, n. 11, p. 1877, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms171118777>

DENISENKO, Y. K. *et al.* Lipid-induced mechanisms of metabolic syndrome. **Journal of Obesity**, [S. l.], v. 2020, ID 5762395, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/5762395>

FAHED, G. *et al.* Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 23, n. 2, p. 786, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>

FAJKIĆ, A. *et al.* From adipose dysfunction to multi-organ steatosis: defining the metabolic steatotic axis. **Current Issues in Molecular Biology**. 4;48(2):178, 2026. DOI: <https://doi.org/10.3390/cimb48020178>

FIDELIS, M. *et al.* Camu-camu seed (*Myrciaria dubia*) – From side stream to an antioxidant, antihyperglycemic, antiproliferative, antimicrobial, antihemolytic, anti-inflammatory, and

antihypertensive ingredient. **Food Chemistry**, [S. l.], v. 310, p. 125909, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125909>

FOREMAN, K. J. *et al.* Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. **Lancet**. 10;392(10159):2052-2090, 2018. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31694-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31694-5)

FRANCIS, A. *et al.* Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. **Nature Reviews Nephrology**, [S. l.], v. 20, n. 7, p. 473-485, 2024.

FREITAS, R. M. P. *et al.* The antioxidant status of three neotropical bat species with different feeding habits. **Acta Chiropterologica**, [S. l.], v. 21, n. 2, p. 395-402, 2020.

GARCÍA-CHACÓN, J. M.; MARÍN-LOAIZA, J. C.; OSORIO, C. Camu-camu (*Myrciaria dubia* (Kunth) McVaugh): an Amazonian fruit with biofunctional properties - a review. **ACS Omega**, [S. l.], v. 8, n. 6, p. 5169-5183, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c07245>

GBD 2021 ADULT BMI COLLABORATORS. Global prevalence of adult overweight and obesity, 1990-2021. **The Lancet**, [S. l.], v. 405, n. 10481, p. 813-838, 2025. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(25\)00355-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(25)00355-1/fulltext). Acesso em: 02 fev. 2026.

GE, M. *et al.* The vicious cycle of renal lipotoxicity and mitochondrial dysfunction. **Frontiers in Physiology**, [S. l.], v. 11, p. 732, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00732>

GERALDI, M. V. *et al.* Jaboticaba peel improves postprandial glucose and inflammation. **Nutrition Research**, [S. l.], v. 125, p. 36-49, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2024.02.008>

GEWIN, L. S. Sugar or fat? Renal tubular metabolism reviewed in health and disease. **Nutrients**, Basel, v. 13, n. 5, p. 1580, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13051580>

GOLOVINSKAIA, O.; WANG, C. K. Review of functional and pharmacological activities of berries. **Molecules**, Basel, v. 26, n. 13, p. 3904, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26133904>

GUNNARSSON, S. *et al.* Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) syndrome: prevalence, risks, disease trajectories, and early-stage management. **American Journal of Physiology - Cell physiology**, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00499.2025>.

HALL, J. E. *et al.* Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links. **Nature Reviews Nephrology**, [S. l.], v. 15, n. 6, p. 367-385, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41581-019-0145-4>. Acesso em: 10 jan. 2026.

HAMOOYA, B. M. *et al.* Metabolic syndrome: epidemiology, mechanisms, and current therapeutic approaches. **Frontiers in Nutrition**. 3;12:1661603, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1661603>

HAQUE, A. T. M. E.; RAZZAQUE, M. S. Specialty grand challenge: existing issues and emerging frontiers in renal endocrinology. **Frontiers in Endocrinology**. 17;16:1651141, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1651141>

HASHEMINASABGORJI, E.; JHA, J. C. Dyslipidemia, diabetes and atherosclerosis. **Biomedicines**, Basel, v. 9, n. 11, p. 1602, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111602>

HSU, C. N. *et al.* Early-life origins of metabolic syndrome. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 22, n. 21, p. 11872, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms222111872>

IMENEZ SILVA, P. H.; MOHEBBI, N. Kidney metabolism and acid-base control: back to the basics. **Pflügers Archiv**, [S. l.], v. 474, n. 8, p. 919-934, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00424-022-02696-6>. Acesso em: 02 fev. 2026.

INADA, K. O. P. *et al.* Chemical composition and antioxidants in jabuticaba. **Journal of Functional Foods**, [S. l.], v. 17, p. 422-433, 2015.

ISLAM, M. S. *et al.* The interplay of factors in metabolic syndrome. **Molecular Medicine**, [S. l.], v. 30, n. 1, p. 279, 2024. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s10020-024-01019-y>. Acesso em: 10 jan. 2026.

JOUY, S. H. *et al.* Adipokines in the crosstalk between adipose tissues and other organs: implications in cardiometabolic diseases. **Biomedicines**, [S. l.], v. 12, n. 9, p. 2129, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12092129>

KIM, M. B.; LEE, J.; LEE, J. Y. Targeting mitochondrial dysfunction for the prevention and treatment of metabolic disease by bioactive food components. **Journal of Lipid and Atherosclerosis**, [S. l.], v. 13, n. 3, p. 306-327, 2024. DOI: <https://doi.org/10.12997/jla.2024.13.3.306>

KODAIRA, K.; ABE, F. C.; GALVÃO, T. F.; SILVA, M. T. Time-trend in excess weight in Brazilian adults: a systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, [S. l.], v. 16, n. 9, p. e0257755, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257755>

KOTSIS, V. *et al.* Impact of obesity in kidney diseases. **Nutrients**, [S. l.], v. 13, n. 12, p. 4482, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13124482>

KOVESDY, C. P. Obesity and metabolic health in CKD. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, [S. l.], v. 20, n. 5, p. 742-754, 2025. Disponível em: <https://www.ovid.com/jnls/cjasn/abstract/10.2215/cjn.00000000704~obesity-and-metabolic-health-in-ckd?redirectionsource=fulltextview>. Acesso em: 15 jan. 2026.

KOWALCZYK, P. *et al.* Mitochondrial oxidative stress: a causative factor and therapeutic target in many diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 22, n. 24, p. 13384, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms222413384>

KUMAR, N. *et al.* Evaluation of the variant anatomical disposition of the renal hilar structures in South Indian adult human cadavers and its clinical implications. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, [S. l.], v. 7, n. 8, p. 1543-1546, 2013. Disponível em: https://www.jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2013&volume=7&issue=8&page=1543&issn=0973-709x&id=3206. Acesso em: 02 fev. 2026.

KUME, S. *et al.* Role of altered renal lipid metabolism in the development of renal injury induced by a high-fat diet. **Journal of the American Society of Nephrology**, [S. l.], v. 18, n. 10, p. 2715-2723, 2007. Disponível em: https://journals.lww.com/jasn/abstract/2007/10000/role_of_altered_renal_lipid_metabolism_in_the.14.aspx. Acesso em: 10 jan. 2026.

LAMAS, C. A. *et al.* Jaboticaba extract prevents prediabetes. **Journal of Functional Foods**, [S. l.], v. 47, p. 434-446, 2018.

LEMOS, G. O. *et al.* Nutrients, physical activity and mitochondrial dysfunction. **Nutrients**, Basel, v. 15, n. 5, p. 1217, 2023.

LIN, X.; LI, H. Obesity: epidemiology, pathophysiology, and therapeutics. **Frontiers in Endocrinology**, [s. l.], v. 12, p. 706978, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>

LITTLE, M. H.; COMBES, A. N. Kidney organoids: accurate models or fortunate accidents. **Genes & Development**, [s. l.], v. 33, p. 1319–1345, 2019.

LOUBET FILHO, P. S. *et al.* Gut microbiota modulation by jaboticaba peel. **Current Research in Food Science**, [s. l.], v. 5, p. 382–391, 2022.

LUAN, F. *et al.* Traditional uses, phytochemical constituents and pharmacological properties of *Averrhoa carambola* L.: a review. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 12, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.699899>

MAQSOOD, S. *et al.* Nutritional composition, pharmacological properties, and industrial applications of *Myrciaria dubia*: an undiscovered superfruit. **Food Science & Nutrition**, [S. l.], v. 13, n. 6, p. e70331, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1002/fsn3.70331>

MILLER, K. *et al.* Bioactive compounds of strawberry and blueberry. **Nutrients**, Basel, v. 11, n. 7, p. 1510, 2019.

NASCIMENTO, R. P. *et al.* **Jaboticaba berry**. Cham: Springer, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-031-81489-1>

NASCIMENTO, R. P. D. *et al.* *Myrciaria jaboticaba* fruit peel. **Plants**, Basel, v. 13, n. 20, p. 2907, 2024.

NOCE, A. *et al.* Natural bioactive compounds in metabolic syndrome. **Nutrients**, Basel, v. 13, n. 2, p. 630, 2021.

OBEIDAT, A. A. *et al.* Developmental trends of metabolic syndrome in the past two decades: a narrative review. **Journal of Clinical Medicine**, [s. l.], v. 14, n. 7, p. 2402, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm14072402>

OLIVEIRA, L. A. *et al.* Effects of jaboticaba, a Brazilian berry, on obesity, metabolic parameters, and gut health in high-fat diet animal models: a systematic review. **Food & Function**, [s. l.], 2026. DOI: <https://doi.org/10.1039/D5FO03883A>

OPAZO-RÍOS, L. *et al.* Lipotoxicity and diabetic nephropathy. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 21, n. 7, p. 2632, 2020.

ÖZYÜNCÜ, N.; EROL, Ç. From metabolic syndrome to cardiovascular–kidney–metabolic syndrome and systemic metabolic disorder: a call to recognize the progressive multisystemic dysfunction. **Anatolian Journal of Cardiology**. 29(8):384-393, 2025. DOI: <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2025.5602>

PAP, N. *et al.* Berry polyphenols and human health. **Current Opinion in Food Science**, [s. l.], v. 42, p. 167–186, 2021.

PELCZYŃSKA, M. *et al.* The preventive mechanisms of bioactive food compounds against obesity-induced inflammation. **Antioxidants**, Basel, v. 12, n. 6, p. 1232, 2023.

PÉREZ-TORRES, I. *et al.* Oxidative stress, plant natural antioxidants, and obesity. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 22, n. 4, p. 1786, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22041786>

PIGEOT, I.; AHRENS, W. Epidemiology of metabolic syndrome. **Pflügers Archiv**, [s. l.], v. 477, n. 5, p. 669–680, 2025.

PLAZA, M. *et al.* Antioxidant polyphenols from *Myrciaria jaboticaba* peel. **Food Chemistry**, [s. l.], v. 211, p. 185–197, 2016.

QUATRIN, A. *et al.* Polyphenols from jaboticaba fruit peel. **Journal of Food Composition and Analysis**, [s. l.], v. 78, p. 59–74, 2019.

REZAGHOLIZADE-SHIRVAN, A. *et al.* Bioactive compound encapsulation. **Food Chemistry X**, [s. l.], v. 24, p. 101953, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fochx.2024.101953>

ROCHLANI, Y. *et al.* Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. **Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease**, v. 11, n. 8, p. 215–225, 2017.

RODRÍGUEZ-CORREA, E. *et al.* Biochemical and nutritional overview of diet-induced metabolic syndrome models in rats: what is the best choice? **Nutrition and Diabetes**. 10, 24, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41387-020-0127-4>

ROMEO, S. *et al.* Clinical staging to guide management of metabolic disorders and their sequelae. **European Heart Journal**, [s. l.], v. 46, n. 38, p. 3685–3713, 2025.

RUIZ-GARCÍA, A. *et al.* From metabolic syndrome to cardio-kidney-metabolic syndrome in the SIMETAP study. **Biomedicines**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. 590, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines13030590>

RUPEREZ, C. *et al.* Obesity accelerates cardiovascular ageing. **European Heart Journal**, [s. l.], v. 46, n. 23, p. 2161–2185, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf216>

SCURT, F. G. *et al.* Metabolic syndrome and chronic kidney disease. **Obesity Reviews**, [s. l.], v. 25, n. 1, e13649, 2024.

SCHULZ, E. *et al.* Mitochondrial redox signaling. **Antioxidants & Redox Signaling**, [s. l.], v. 20, n. 2, p. 308–324, 2014.

SILVA, P. H. I.; MOHEBBI, N. Kidney metabolism and acid-base control: back to the basics. **Pflügers Archiv**, [s. l.], v. 474, n. 8, p. 919–934, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00424-022-02696-6>

SUN, Y. *et al.* High-fat diet promotes renal injury. **Cell Death & Disease**, [s. l.], v. 11, n. 10, p. 914, 2020.

SUJANA, D. *et al.* Nephroprotective activity of medicinal plants: a review. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, [s. l.], v. 11, n. 10, p. 113–127, 2021.

THORP, A. A.; SCHLAICH, M. P. Sympathetic nervous system activation in obesity. **Journal of Diabetes Research**, [s. l.], v. 2015, p. 1–11, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/341583>

TIAN, Z.; LIANG, M. Renal metabolism and hypertension. **Nature Communications**, [s. l.], v. 12, p. 963, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21301-5>

VARRA, F. N. *et al.* Molecular and pathophysiological relationship between obesity and chronic inflammation in the manifestation of metabolic dysfunctions and their inflammation mediating treatment options (Review). **Molecular Medicine Reports**, [s. l.], v. 29, n. 6, p. 95, 2024.

VENDRAME, S. *et al.* Berry fruit consumption and metabolic syndrome. **Antioxidants**, Basel, v. 5, n. 4, p. 34, 2016.

VENTURI, S. *et al.* Berry dietary interventions in metabolic syndrome. **Nutrients**, Basel, v. 15, n. 8, p. 1906, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15081906>

VYVER, M. V. Immunology of chronic low-grade inflammation: relationship with metabolic function. **Journal of Endocrinology**, [s. l.], v. 257, n. 1, e220271, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1530/JOE-22-0271>

WONG, S. K. *et al.* Animal models of metabolic syndrome: a review. **Nutrition and Metabolism**. 13, 65, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12986-016-0123-9>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World health statistics 2025**: monitoring health for the SDGs. Geneva: WHO, 2025. Disponível em: <https://www.who.int/publications/>. Acesso em: 22 set. 2025.

WU, T. *et al.* Blackberry and blueberry anthocyanin supplementation counteract high-fat-diet-induced obesity. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [s. l.], v. 2018, p. 1–14, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/4051232>

XIE, C. *et al.* Beyond discrete diagnoses: conceptualizing obesity-associated metabolic disorders as a unified, dynamic continuum. **Current Obesity Reports**. 20;14(1):81, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13679-025-00673-5>

YASAWARDENE, P. *et al.* Mechanisms of star fruit toxicity: a mini-review. **Toxicon**, [s. l.], v. 187, p. 198–202, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2020.09.010>

YUSTISIA, I. *et al.* A high-fat, high-fructose diet induced hepatic steatosis. **Heliyon**, [s. l.], v. 8, n. 10, e10896, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e10896>

ZOCCALI, C. *et al.* Inter-organ crosstalk. **Journal of Internal Medicine**, [s. l.], v. 298, n. 5, p. 368–391, 2025.

ZORASKI, H. *et al.* Síndrome metabólica em idosos de Nova Roma do Sul, RS. **ABCS Health Sciences**, [s. l.], v. 42, n. 3, p. 147–153, 2017. DOI: <https://doi.org/10.7322/abcshs.v42i3.955>

4 ARTIGO 1 - Potencial nefroprotetor e segurança fitoquímica do camu camu (*Myrciaria dubia*) em modelo de síndrome metabólica sistêmica induzida por dieta hipercalórica

Resumo

A síndrome metabólica (SM) é um importante fator de risco para lesão renal associada ao estresse oxidativo e ao remodelamento tecidual. Estratégias nutricionais baseadas em compostos bioativos antioxidantes têm sido investigadas como abordagens adjuvantes. O camu-camu (*Myrciaria dubia*), fruto amazônico rico em vitamina C e polifenóis, apresenta reconhecido potencial antioxidante; contudo, seus efeitos renais e sobre a homeostase mineral ainda demandam investigação criteriosa. Camundongos machos C57BL/6 foram distribuídos em três grupos: controle (AIN-93M), dieta hipercalórica rica em lipídios e frutose (HFHF) e HFHF suplementada com camu-camu em pó (HFHF+CC; 200 mg/kg/dia). Após 12 semanas, foram avaliados parâmetros bioquímicos, atividade de enzimas antioxidantes, marcadores de estresse oxidativo, proporção relativa de macro e microminerais renais, além de análises histomorfométricas e histopatológicas do córtex renal. A dieta hipercalórica induziu alterações metabólicas sistêmicas e promoveu remodelamento renal caracterizado por congestão vascular, infiltrado inflamatório, vacuolização tubular e redução da proporção volumétrica de túbulos. Observou-se redução da atividade da glutatona S-transferase e desequilíbrio mineral renal, com aumento do cálcio e manganês e redução de sódio e potássio. A suplementação com camu-camu atenuou as alterações histológicas e restaurou a atividade da glutatona S-transferase, indicando efeito antioxidante e anti-inflamatório parcial. Entretanto, intensificou o desbalanço mineral, com maior acúmulo de cálcio e cobre e redução adicional de magnésio e ferro. Os achados indicam que o camu-camu possui fator protetor limitados a vias oxidativas e inflamatórias induzidas pela síndrome metabólica. Todavia, o impacto negativo sobre a homeostase mineral renal sugere potencial risco nefrotóxico, especialmente em condições de disfunção metabólica prévia.

Palavras-chave: Frutas brasileiras; Nutrição e Nefrotoxicidade.

4.1 Introdução

A síndrome metabólica (SM) é conceituada como a associação de diversos fatores de risco incluindo um estado de dislipidemia, com triglicerídeos elevados, e hiperglicemia, sendo considerada uma condição de base pró-inflamatória o que juntamente com o estresse oxidativo, são os dois mecanismos centrais para danos celulares (Neeland *et al.*, 2024; Sebastian *et al.*, 2024). A etiopatogênese está relacionada a ingestão excessiva de lipídios e carboidratos, promovendo elevação persistente de ácidos graxos livres, triglicerídeos e lipoproteínas aterogênicas. Esse cenário favorece o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), decorrente da sobrecarga mitocondrial, da ativação de vias oxidativas e da disfunção dos sistemas antioxidantes endógenos. Como consequência, estabelece-se um ambiente pró-oxidativo e pró-inflamatório mesmo antes do desenvolvimento pleno da obesidade (Kasper *et al.*, 2018) contribuindo para lipoperoxidação, dano a proteínas e ácidos nucleicos, disfunção endotelial e remodelamento estrutural de tecidos metabolicamente vulneráveis, incluindo fígado, rim, coração e tecido adiposo (Kasper *et al.*, 2018; Lin *et al.*, 2022).

Estima-se que a SM afeta aproximadamente 20-25% da população adulta global, sendo reconhecida como um importante fator de risco para o desenvolvimento de doença renal crônica. A fisiopatologia da SM, quando instalada cronicamente, desencadeia uma série de eventos lesivos ao rim, incluindo hiperfiltração glomerular, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, microalbuminúria, fatores profibróticos e lesão podocitária (Lin *et al.*, 2022). A prevenção na lesão renal relacionada à SM inclui o controle da ingestão de dietas hipercalóricas e estratégias dietéticas baseadas em compostos bioativos capazes de modular o estresse oxidativo e a inflamação devido à dislipidemia induzida por dieta. Nesse contexto, a *Myrciaria dubia* (camu-camu) destaca-se como um fruto amazônico de elevada densidade nutricional, rico em vitamina C, polifenóis, flavonoides, antocianinas, ácido elágico e outros fitoquímicos com ação antioxidante e anti-inflamatória, atuando na neutralização de ROS, e na supressão de mediadores pró-inflamatórios, incluindo COX-2, TNF- α e IL-6 contribuindo para manter a integridade celular e tecidual (Flores *et al.*, 2025; Maqsood *et al.*, 2025).

Em modelos experimentais, a suplementação com camu-camu associou-se à melhora da capacidade antioxidante total (FRAP), ao aumento da atividade de ATPases envolvidas na homeostase iônica cardíaca e à preservação da integridade histológica de fibras musculares, com modulação positiva de parâmetros cardíacos e redução de marcadores oxidativos e inflamatórios, sugerindo efeito cardioprotetor relevante tanto em condições basais como em situações de sobrecarga metabólica (Fialho *et al.*, 2025). Apesar do camu-camu ser descrito

com bom potencial antioxidante e anti-inflamatório, a aplicação terapêutica de plantas ricas em compostos bioativos exige criteriosa avaliação de segurança, como a carambola (*Averrhoa carambola*), evidenciam que o consumo por indivíduos com comprometimento da função renal pode resultar em nefro e neurotoxicidade grave, atribuída à presença da caramboxina, uma neurotoxina com ação inibitória sobre o sistema GABAérgico, e à elevada concentração de oxalato, podendo culminar em óbito mesmo sob tratamento hemodialítico. Esses dados reforçam a necessidade de cautela na extrapolação dos efeitos benéficos de frutos bioativos sem adequada caracterização toxicológica (Yasawardene *et al.*, 2020).

Diante do conhecimento de que a dieta hipercalórica induz a síndrome metabólica sistêmica resultando em estresse oxidativo, inflamação e remodelamento tecidual deletério, e que plantas com potencial antioxidante podem ser uma estratégia promissora, este estudo tem como objetivo avaliar o potencial efeito nefroprotetor da adição de camu-camu em pó à dieta hipercalórica sobre os marcadores de estresse oxidativo e inflamação, homeostase de micro e macrominerais e integridade tecidual renal em modelo experimental de síndrome metabólica.

4.2 Metodologia

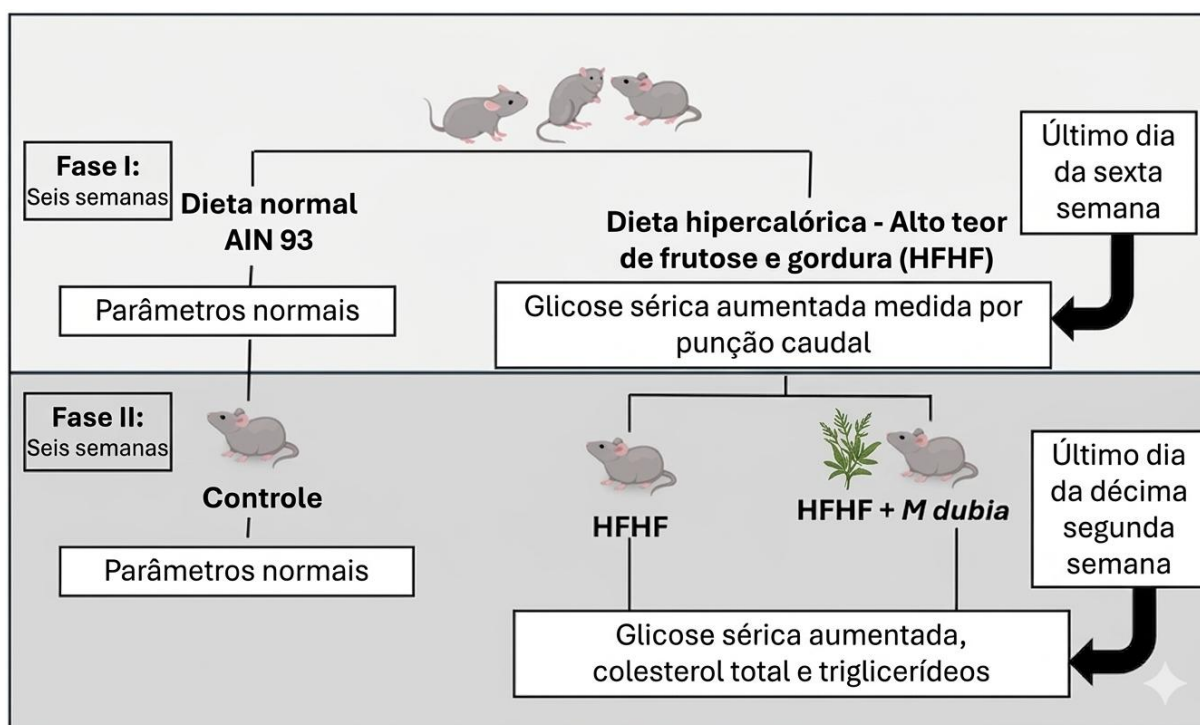
4.2.1. Delineamento experimental

Foram utilizados vinte e quatro camundongos machos C57BL/6 fornecidos pelo Biotério Central do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de Viçosa (UFV). Os animais foram alocados randomicamente em três grupos (n=8): i) AIN93-M (controle padrão, dieta normocalórica); ii) HFHF (*high fat high fructose* – dieta hipercalórica para indução de alterações metabólicas; e iii) HFHF+CC (*high fat high fructose* – Dieta hipercalórica com camu-camu). Os animais foram alojados coletivamente em caixas de polipropileno cobertas com grades metálicas (4 animais por caixa) e mantidos sob condições controladas de temperatura ($21 \pm 2^\circ\text{C}$) e fotoperíodo (ciclo claro/escuro de 12 h). Os animais tiveram acesso à dieta em forma de *pellet* e água filtrada *ad libitum*. Todos os procedimentos experimentais foram avaliados e aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Viçosa, Brasil (CEUA nº 10/2023). Ainda, as práticas e cuidados na manipulação dos animais seguiu as recomendações do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA).

O experimento foi dividido em duas fases. Na Fase I, foram induzidas alterações metabólicas, portanto, os animais foram divididos randomicamente em dois grupos: grupo G1 (n=8), que recebeu a dieta AIN93-M (Reeves *et al.*, 1993) e o grupo G2 (n=16), que recebeu a

dieta hiperlipídica rica em frutose. A indução das alterações metabólicas foi promovida por um período de 6 semanas (Marineli *et al.*, 2015). A Fase II teve início após as seis semanas iniciais e teve duração de mais 6 semanas (adaptado de Marineli *et al.*, 2015). Os animais do grupo controle (G1) foram mantidos com a dieta AIN-93M (controle n=8) e os demais foram redistribuídos randomicamente em dois grupos (n=8 animais/ grupo), randomizados e receberam as seguintes dietas: G2: Dieta hiperlipídica rica em frutose (HFHF); G3: HFHF + camu-camu em pó na dosagem de 200 mg de polifenóis/kg de peso corporal do animal por dia. O camu-camu em pó foi incorporado à dieta hipercalórica dos animais a partir da sétima semana, continuando a dieta ser hipercalórica (**Figura 1**).

Figura 1 – Delineamento experimental do modelo de indução de síndrome metabólica causada por dieta hipercalórica e tratamento com camu-camu (*Myrciaria dubia*).



Delineamento com duração de 12 semanas. Fase I (semanas 1-6): indução da síndrome metabólica; Fase II (semanas 7-12): tratamento. Grupos: Controle (dieta AIN-93), HFHF (dieta rica em gordura e frutose) e HF+*M.dubia* (dieta HFHF acrescida de camu-camu).

O camu-camu em pó (polpa) foi armazenado em local seco e protegido da luz. Após uma semana de aclimação, os animais iniciaram as intervenções seguindo as recomendações da dieta AIN-93M (Reeves *et al.*, 1993). As dietas HFHF e HF+*M.dubia* foram balanceadas para serem isonutrientes, contendo 60% de lipídios e 20% de frutose. A suplementação foi padronizada em 200 mg de polifenóis por 100 g de dieta (Abot *et al.*, 2022; Fialho *et al.*, 2025),

o que resultou na adição de 44g de camu-camu em pó por kg de dieta. Os teores de macronutrientes do fruto foram descontados dos demais ingredientes para manter a composição energética original. Todos os ingredientes foram homogeneizados em batedeira industrial, peletizados e armazenados a -18°C para preservar a estabilidade dos compostos bioativos.

4.2.2 Coleta de amostras e análises histomorfométricas e histopatológicas

Ao final da Fase II (12 semanas de período experimental), os animais foram pesados e anestesiados com isoflurano (Isoforine, Cristália®, Itapira, Brasil), utilizando circuito simples com fluxômetro acoplado a um cilindro de oxigênio, e submetidos à eutanásia por punção cardíaca. O rim direito foi congelado em nitrogênio líquido e armazenado a -80 °C até a análise. O rim esquerdo foi fixado por imersão em formalina 3,7% para posterior avaliação histológica. O índice relativo do rim (nefrossomático) foi calculado, normalizando o peso dos dois rins pelo peso corporal final (Bastos *et al.*, 2026).

Fragmentos de rim, previamente imersos em solução fixadora de formalina por 48 h, foram desidratados em uma série gradual crescente de etanol e incluídos em parafina. Cortes histológicos de 5 µm de espessura foram obtidos em semi-séries utilizando um micrótomo rotativo (RM 2255, Leica Biosystems, Nussloch, Alemanha) e corados com hematoxilina e eosina (HE) para análises histopatológicas, morfométricas e estereológicas. Dez imagens digitais de campos histológicos aleatórios do córtex renal de cada animal foram capturadas com ampliação de 20X e 40X, usando um microscópio de campo claro (Olympus BX53, Tóquio, Japão), equipado com uma câmera digital (Olympus DP73, Tóquio, Japão) e foram analisadas usando o software ImageJ (National Institutes of Health).

As análises histopatológicas renais foram conduzidas às cegas, seguindo as diretrizes da Sociedade de Patologia Toxicológica (STP), e realizadas de acordo com a metodologia adaptada de Samelo *et al.* (2020). Para evitar análises repetidas da mesma área histológica, os cortes do córtex renal foram avaliados em semi-séries, utilizando um em cada 10 cortes. Um sistema de 266 pontos foi usado por imagem em área teste padrão ($2,38 \times 10^6 \mu\text{m}^2$), totalizando 2660 pontos por animal, e os pontos foram registrados nos componentes do rim (glomérulo, túbulos, interstício e vasos sanguíneos). Além disso, a proporção volumétrica ocupada por esses componentes foi calculada usando a seguinte fórmula: $\% \text{ componente} = \text{PP/PT} \times 100$, onde PP é o número de pontos sobre a estrutura de interesse e PT representa o total de pontos de teste (Mandarim-de-Lacerda, 2003; Souza *et al.*, 2018a; Freitas *et al.*, 2020). Adicionalmente foi feita a quantificação de infiltrados inflamatórios, congestão vascular e vacuolização em epitélio

tubular em 10 campos histológicos aleatórios do córtex renal em aumento de 20X. Todas as análises estereológicas foram realizadas usando o software ImageJ (National Institutes of Health). Finalmente, a área glomerular, a área da cápsula de Bowman glomerular e a área do espaço capsular de Bowman foram medidos no software Image Pro-Plus 4 (Media Cybernetics) (Bastos *et al.*, 2025).

4.2.3 Determinação de macro e microminerais

A mensuração de macro e microminerais em fragmentos de rim foi estimada em fragmentos de órgãos fixados ($n = 8/\text{grupo}$) (Guimarães-Ervilha *et al.*, 2021). Os fragmentos do córtex renal com aproximadamente 5 mm foram secos em estufa a 60°C por 96 horas e revestidos por carbono (Quorum Q150 T, East Grinstead, West Sussex, Reino Unido). Após, as amostras foram analisadas em microscópio eletrônico de varredura (JEOL, JSM-6010LA) equipado com um detector de desvio de silício com radiação de raios X. A microanálise de espectroscopia por dispersão de energia (EDS) foi realizada com ampliação de 150x, voltagem de aceleração de 20 kV e distância de trabalho de 19 mm (Bastos *et al.*, 2020). Foram obtidas as concentrações teciduais de cobre (Cu), ferro (Fe), manganês (Mn), zinco (Zn), cálcio (Ca), magnésio (Mg), sódio (Na) e potássio (K). Os resultados foram expressos como proporção percentual relativa (%) entre os elementos detectados em cada área analisada, refletindo a distribuição elementar relativa do tecido.

4.2.4 Análise de enzimas antioxidantes e marcadores de estresse oxidativo

Amostras de rim ($n = 6/\text{grupo}$) foram homogeneizadas em PBS (1 mL/100 mg; pH 7,4), centrifugadas a $10.000 \times g$ por 10 min a 4°C e o sobrenadante foi separado para análises da atividade das enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione-S-transferase (GST). A Superóxido dismutase foi determinada com base na capacidade desta enzima de catalisar a reação do superóxido (O_2^-) em peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e oxigênio (Dieterich *et al.*, 2000). A atividade da CAT foi avaliada medindo a taxa de decomposição de H_2O_2 (Aebi, 1984). Além disso, a atividade da GST foi calculada com base na taxa de formação do conjugado 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno com glutathione (Habig *et al.*, 1974). Os resultados foram normalizados em relação às concentrações de proteína total, quantificada pelo método de Bradford (1976). A atividade dessas enzimas foi expressa como unidade (U) por miligrama de proteína.

A peroxidação lipídica foi avaliada no órgão pela análise das concentrações teciduais de malondialdeído (MDA). Para isso o sobrenadante foi adicionado à solução de TBARS (15% de ácido tricloroacético, 0,375% de ácido tiobarbitúrico, 0,25 N de HCl) por 15 min. A formação de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico foi monitorada a 535 nm (Buege; Aust, 1978). A produção de óxido nítrico (NO) foi determinada através da reação de Griess (Tsikas, 2007). O volume de 50 µL de amostras foi incubado com reagente de Griess (1:1) [(1% sulfanilamida, 0,1% N-(1-naftil) etilenodiamina e 2,5% de ácido fosfórico)]. A absorbância foi medida a 570 nm. A oxidação de proteínas foi analisada pela quantificação de proteínas carboniladas (PC) nos *pellets* dos órgãos homogeneizados, usando o método do 2,4-dinitrofenil-hidrazina (DNPH) (Levine *et al.*, 1994). Tais análises foram realizadas utilizando leitor de microplaca ELISA (Multiskan SkyHigh, Thermo Scientific).

A capacidade antioxidante total dos grupos experimentais foi avaliada por meio do método FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power), cuja base consiste na redução do complexo férrico-TPTZ a ferro ferroso por agentes antioxidantes presentes na amostra. O ensaio FRAP baseia-se na redução de íons férricos (Fe^{3+}) a íons ferrosos (Fe^{2+}) na presença de antioxidantes. O íon ferroso forma um complexo colorido com TPTZ (2,4,6-tri(2-piridil)-s-triazina), que pode ser detectado espectrofotometricamente a 593 nm. Quanto maior a absorbância, maior a capacidade redutora da amostra, ou seja, maior sua capacidade antioxidante total (Bastos *et al.*, 2026). Consiste em um dos ensaios mais utilizados para avaliar a capacidade antioxidante total de amostras biológicas, alimentos, extratos vegetais e outros compostos.

4.2.5 Análise estatística

Os resultados de normalidade foram avaliados a avaliação de normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. Posteriormente, os dados foram submetidos à análise de variância (ANOVA) unidirecional. As médias foram comparadas pelo teste *post hoc* de Tukey. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$. A análise estatística e os gráficos foram gerados utilizando o software estatístico GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, EUA). Os resultados foram expressos como média $\pm$ desvio padrão (média $\pm$ DP).

4.3 Resultados

Neste estudo, a dieta hipercalórica causou aumento da glicemia aferida via caudal já na sexta semana de dieta hipercalórica, e no final das 12 semanas de dieta foi confirmado aumento do colesterol total, triglicerídeos e glicose séricas em todos os animais que recebiam a dieta hipercalórica.

4.3.1 Parâmetros biométricos corporais e renais

Os resultados mostraram que não houve diferença entre grupos experimentais quanto ao peso do rim e índice somático renal ($p > 0,05$; Tab. 1).

Tabela 1 - Parâmetros biométricos renais de camundongos controle e submetidos a dieta hipercalórica suplementação com camu-camu (*M. dubia*) por 6 semanas

Parâmetros	AIN 93	HFHF	HFCC
Peso dos rins(g)	0,26 ± 0,02	0,28 ± 0,01	0,28 ± 0,02
Índice nefrossomático (%)	1,10±0,16	1,09 ± 0,13	1,06 ± 0,19

Média ± DP. Grupo controle: camundongos que receberam dieta AIN-93; Grupo HFHF: camundongos que receberam dieta hipercalórica rica em frutose e lipídeos; Grupo HFHF+CC: camundongos que receberam dieta rica em frutose e lipídeos acrescida de camu-camu em pó.

4.3.2 Análise da integridade morfológica renal

Os resultados evidenciam que a síndrome metabólica promoveu remodelamento significativo da arquitetura renal, enquanto a incorporação de camu-camu a dieta hipercalórica modulou de forma favorável essas alterações. Os animais com síndrome metabólica sistêmica apresentaram redução da fração volumétrica dos túbulos renais quando comparado ao grupo controle, indicando comprometimento da integridade tubular (**Figura 2 ABCD**). Concomitantemente, observou-se aumento significativo da proporção volumétrica dos vasos sanguíneos nesse grupo, sugerindo expansão intersticial e possível resposta adaptativa vascular associada ao estresse metabólico imposto pela síndrome metabólica.

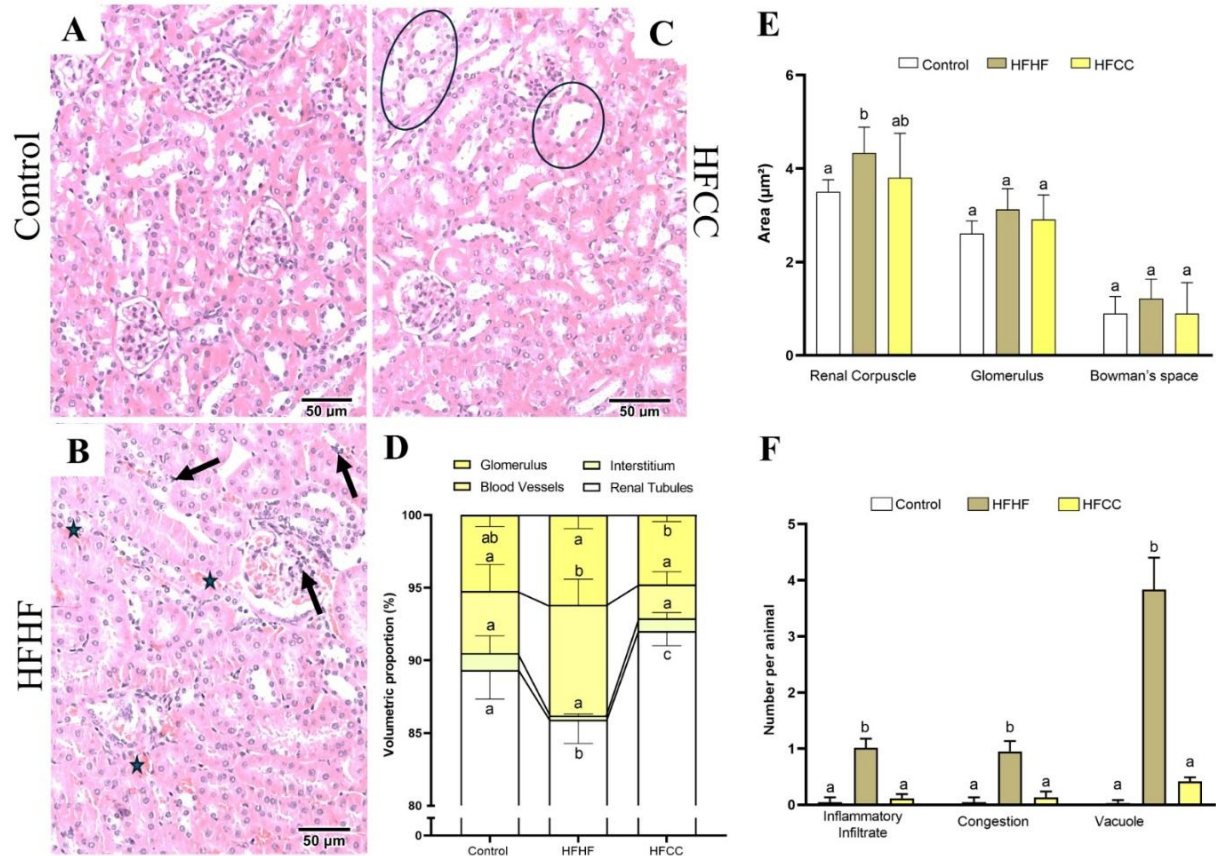
Em contraste, o grupo suplementado com camu-camu (HFCC) apresentou valores de vasos sanguíneos semelhantes ao controle, porém, aumento da proporção volumétrica dos túbulos renais em relação aos grupos HFHF e controle (**Figura 2D**). A proporção volumétrica dos glomérulos não variou em relação ao controle (**Figura 2D e 2E**), demonstrando que a síndrome metabólica afeta predominantemente os compartimentos tubulares e intersticiais, com relativa preservação da arquitetura glomerular. Porém, houve diminuição na proporção de

glomérulos dos animais com dieta acrescida de camu-camu em relação à dieta hipercalórica, porém sem diferença em relação ao controle (**Figura 2D**).

A análise histopatológica reforça os achados. No grupo controle, observa-se arquitetura renal preservada, com glomérulos bem delimitados, túbulos organizados e interstício discreto, sem sinais evidentes de inflamação ou desorganização tecidual (**Figura 2A**). Em contraste, o grupo HFHF (G2) apresenta congestão vascular intersticial e glomerular (**Figura 2B**), levando a um aumento da área dos corpúsculos renais (**Figura 2E**). Além disso, nesse grupo houve presença de infiltrado inflamatório mononuclear e vacuolização do epitélio dos túbulos renais, compatível com reação inflamatória difusa e remodelamento estrutural, desencadeados pelos danos oxidativo e inflamatório largamente descritos em caso de síndrome metabólica sistêmica (**Figura 2**).

Notavelmente, o grupo camu-camu (G3) exibiu melhora expressiva dos parâmetros histológicos com maior preservação da organização tubular (**Figura 2C**), redução da congestão intersticial, além de redução na vacuolização do epitélio tubular e menores concentrações de infiltrado inflamatório (**Figura 2F**), porém com aumento da proporção de túbulos renais (**Figura 2**). Desse modo, indicam que a suplementação com camu-camu foi capaz de mitigar os danos estruturais induzidos pela dieta hipercalórica, promovendo efeito nefroprotetor parcial. Porém promovendo alterações importantes em relação ao controle como aumento da proporção de túbulos com dilatação da luz desses túbulos.

Figura 2 – Morfometria e histopatologia renal de camundongos controle e submetidos a dieta hipercalórica e suplementação com camu-camu (*M. dubia*).

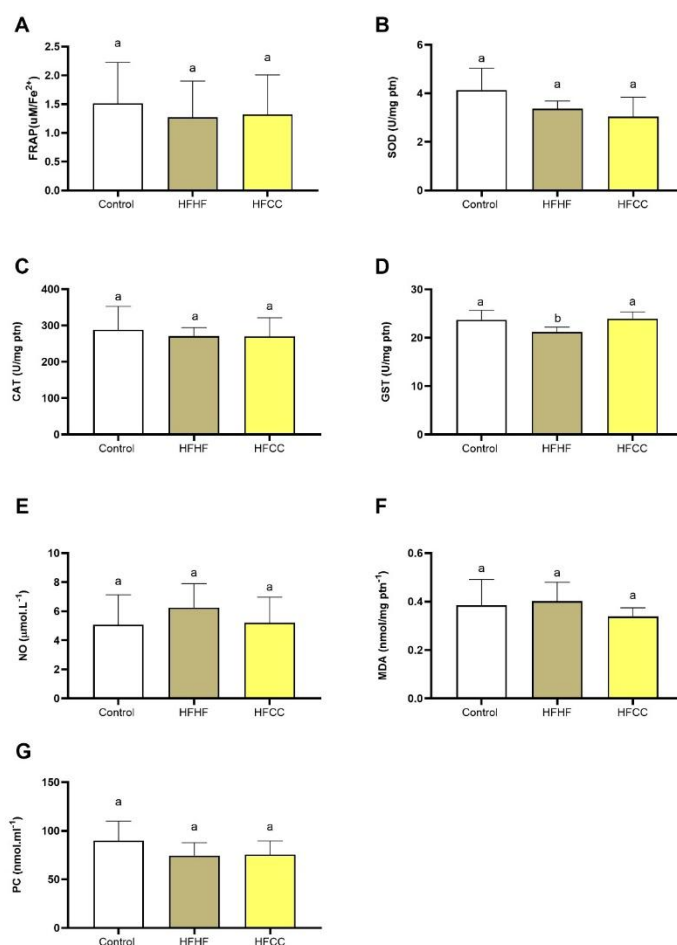


Morfometria e histopatologia renal. (A-C) Fotomicrografias representativas do córtex renal; Controle (A): Arquitetura preservada. HFHF (B): congestão vascular (estrelas), infiltrado inflamatório (setas). HFHF+CC (C): dilatação tubular (elipses). (D) Proporção volumétrica de glomérulos, túbulos, vasos e interstício. (E) Área do corpúsculo renal, glomérulo e espaço capsular. (F) Contagem de focos inflamatórios, áreas de congestão e túbulos com vacuolização. Dados expressos como média $\pm$ DP. Letras diferentes indicam $p < 0,05$ (ANOVA/Tukey). $n = 10/\text{grupo}$.

4.3.3 Atividade de enzimas antioxidantes e metabólitos oxidativos

As enzimas antioxidantes SOD e CAT não alteraram. Porém, os valores de glutathione S-transferase (GST) foram menores no grupo dieta hipercalórica, enquanto o camu-camu retomou os valores semelhantes ao controle. Os valores de óxido nítrico (NO), malondialdeído (MDA) e carbonil de proteína (PC) manteve-se estável entre os grupos (**Figura 3**).

Figura 3 – Gráficos representativos de valores de biomarcadores de estresse oxidativo e atividade de enzimas antioxidantes no rim de camundongos

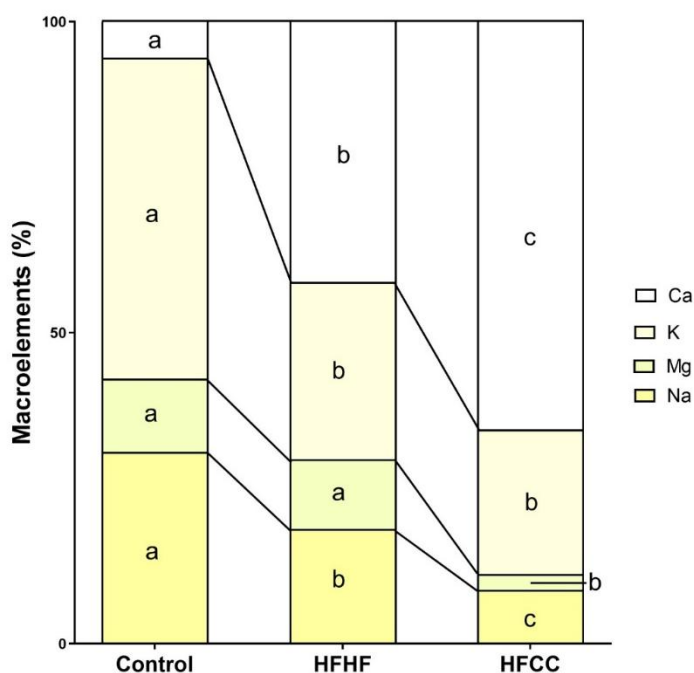


(A) Capacidade antioxidante total (FRAP); (B) Atividade de superóxido dismutase (SOD); (C) Atividade de catalase (CAT); (D) Atividade de glutathione S-transferase (GST); (E) Óxido nítrico (NO); (F) Níveis de malondialdeído (MDA); (G) Conteúdo de proteína carbonilada (PC). Médias $\pm$ desvio padrão. Letras "a" denotam diferenças significativas ($p < 0,05$) em relação ao grupo controle pelo teste de Tukey. Grupos: Controle (AIN-93M); HFHF (Dieta rica em gordura e frutose); HFCC (Dieta HFHF + camu-camu).

4.3.4 Proporção relativa de Micro e Macrominerais renais

A dieta HFHF alterou a homeostase de macrominerais, com aumento da proporção de cálcio e redução de sódio e potássio em relação ao controle ($p < 0,05$; Figura 4). O grupo HFHF+CC apresentou redução adicional de sódio e magnésio e elevação ainda maior de cálcio ($p < 0,05$ vs. HFHF), sem recuperar os níveis de potássio.

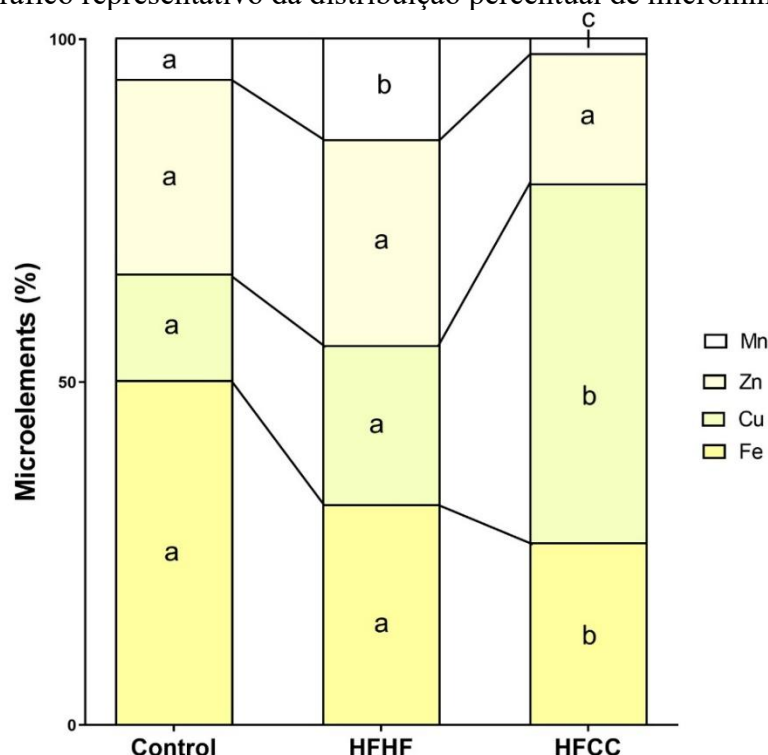
Figura 4 – Gráfico representativo da distribuição percentual de macrominerais no rim.



Distribuição percentual (%) da concentração de macrominerais (sódio, magnésio, potássio e cálcio) no parênquima renal de camundongos dos grupos experimentais. Controle: dieta padrão AIN-93M; HFHF: dieta hipercalórica rica em lipídios e frutose; HFCC: dieta hipercalórica suplementada com camu-camu (*M. dubia*) em pó (200 mg de polifenóis/kg de peso corporal/dia). Os dados são apresentados como média $\pm$ erro padrão da média ($n = 8$ animais/grupo). Letras distintas (a, b, c) indicam diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p < 0,05$), conforme determinado por ANOVA unidirecional seguida do teste post hoc de Tukey. Observa-se que a dieta HFHF aumentou a proporção de cálcio e reduziu as proporções de sódio e potássio em relação ao grupo controle ($p < 0,05$). A suplementação com camu-camu (HFCC) exacerbou esse desequilíbrio, promovendo redução adicional de sódio e magnésio e elevação ainda maior de cálcio em comparação ao grupo HFHF ($p < 0,05$), sem recuperar os níveis de potássio.

Em relação aos micronutrientes, a dieta HFHF aumentou a proporção de manganês ($p < 0,05$ vs. controle; Figura 5). A suplementação com camu-camu reduziu os níveis de manganês e ferro e aumentou o cobre em comparação aos grupos controle e HFHF ($p < 0,05$; Figura 5). O zinco não apresentou diferenças significativas entre os grupos.

Figura 5: Gráfico representativo da distribuição percentual de microminerais no rim



Distribuição percentual (%) da concentração de microminerais (ferro, cobre, zinco e manganês) no parênquima renal de camundongos dos grupos experimentais. Controle: dieta padrão AIN-93M; HFHF: dieta hipercalórica rica em lipídios e frutose; HFCC: dieta hipercalórica suplementada com camu-camu (*M. dubia*) em pó (200 mg de polifenóis/kg de peso corporal/dia). Os dados são apresentados como média $\pm$ erro padrão da média ($n = 8$ animais/grupo). Letras distintas (a, b) indicam diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p < 0,05$), conforme determinado por ANOVA unidirecional seguida do teste post hoc de Tukey. A dieta HFHF promoveu aumento significativo da proporção de manganês em relação ao grupo controle ($p < 0,05$). A suplementação com camu-camu (HFCC) reduziu as proporções de manganês e ferro e aumentou a proporção de cobre em comparação aos grupos controle e HFHF ($p < 0,05$). O zinco não apresentou diferenças significativas entre os grupos experimentais.

4.4 Discussão

Este estudo é pioneiro na análise do potencial nefroprotetor do camu-camu (*Myrciaria dubia*) em modelo de síndrome metabólica sistêmica induzida por dieta rica em lipídios e frutose. A suplementação com camu-camu foi mantida concomitantemente à dieta hipercalórica, e os resultados fornecem evidências de uma atividade nefroprotetora parcial da fruta frente aos efeitos oxidativos, inflamatórios e de integridade morfológica da síndrome metabólica. No entanto, o camu-camu não foi capaz de reverter as alterações na proporção relativa de minerais e, adicionalmente, causou um desbalanço mineral ainda mais acentuado do que a dieta hipercalórica isolada, apontando para uma possível nefrotoxicidade associada ao seu consumo.

A síndrome metabólica sistêmica mostrou-se danosa ao rim, conforme evidenciado pela redução da atividade da glutathione S-transferase (GST), aumento das concentrações de cálcio e manganês, e redução dos níveis de sódio e potássio tecidual, além de alterações morfológicas caracterizadas por aumento da congestão vascular, infiltrado inflamatório, vacuolização do epitélio tubular e diminuição da proporção volumétrica de túbulos renais. Esse efeito deletério está de acordo com os achados descritos em modelos experimentais de síndrome metabólica (Buendia *et al.*, 2023; Lin *et al.*, 2022; Cases *et al.*, 2024).

No que se refere ao sistema antioxidante endógeno, a síndrome metabólica sistêmica não foi capaz de alterar a maioria das enzimas antioxidantes e marcadores de estresse oxidativo, com exceção da GST, cuja atividade foi reduzida. A GST é uma enzima de fase II responsável pela conjugação da glutathione reduzida (GSH) com xenobióticos e espécies reativas, promovendo sua neutralização e excreção. O camu-camu, rico em vitamina C, antocianinas e flavonoides, reataurou os níveis de GST no grupo HFCC, corroborando a hipótese de que seus compostos fitoquímicos exercem efeitos citoprotetores renais por mecanismos antioxidantes diretos e/ou indiretos (Abrantes *et al.*, 2025; Golovinskaia, *et al.*, 2021; Maqsood *et al.*, 2025), evidenciando propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias que têm sido associadas a este composto fenólico (Abrantes *et al.*, 2025; Nascimento *et al.*, 2025). Esses resultados reforçam o potencial do camu-camu como agente terapêutico na prevenção dos efeitos adversos da síndrome metabólica via modulação do estresse oxidativo.

A integridade estrutural renal foi significativamente alterada pela síndrome metabólica. A dieta hipercalórica induziu atrofia dos túbulos, aumento de vasos sanguíneos, aumento da vacuolização do epitélio dos túbulos e presença de infiltrados inflamatórios mononucleares, configurando um padrão típico de injúria tubulointersticial. Essas alterações são consistentes com a síndrome metabólica que antecede a obesidade estabelecida. Estudos evidenciam que a obesidade leva a hipertrofia de túbulos renais e fibrose intersticial (Meléndez-Salcido *et al.*, 2022; Sandino *et al.*, 2022; Rico-Fontalvo *et al.*, 2026), achados não encontrados neste estudo, sugerindo que as alterações aqui descritas representam estágios mais precoces do dano renal (Jiang *et al.*, 2023)

A suplementação com camu-camu foi capaz de restaurar valores da proporção de vasos sanguíneos semelhantes ao controle, porém promoveu aumento da proporção volumétrica dos túbulos renais em relação aos grupos HFHF e controle. Esses achados sugere que o camu-camu exerce efeito protetor sobre o compartimento vascular e atenua o processo inflamatório, melhorando a organização estrutural do parênquima renal mesmo sob condições metabólicas adversas. No entanto, o aumento da proporção volumétrica de túbulos renais de glomérulos

dos animais com dieta com incorporação de camu-camu pode ser explicado pela dilatação tubular evidenciada nas análises histológicas, associada ao desbalanço hidroeletrolítico devido as alterações na dinâmica mineral induzidas pela fruta.

A congestão vascular intersticial e glomerular observada no grupo HFHF levou ao aumento da área dos corpúsculos renais, com presença de infiltrado inflamatório mononuclear e vacuolização do epitélio dos túbulos renais, alterações compatíveis com o processo inflamatório difuso e remodelamento estrutural descrito em caso de síndrome metabólica sistêmica (Buendia *et al.*, 2023).

Sabe-se que a hiperlipidemia e hiperglicemia figuram entre as alterações metabólicas mais precoces e relevantes induzidas pelo consumo crônico de dietas hipercalóricas, frequentemente antecedendo o ganho ponderal significativo de peso e o estabelecimento do fenótipo obeso (Jiang *et al.*, 2023). Nesse contexto, a hiperlipidemia não se configura apenas como um marcador metabólico, mas como um fator causal central na gênese das complicações sistêmicas associadas à sobrecarga nutricional, e plantas com potencial antioxidante surgem como estratégias nutricionais promissoras, em que não há alteração calórica. Porém o uso de frutos exóticos requer cautela quanto a sua segurança fitoquímica, e por isso estudos científicos são poderosos aliados (Yasawardene, *et al.*, 2020).

A análise integrada da composição percentual de macro e micronutrientes demonstrou que a dieta hipercalórica induziu alterações expressivas na homeostase mineral renal, com destaque para o aumento da fração proporcional de cálcio no rim, caracterizando um evento relevante no contexto da síndrome metabólica. A disrupção do metabolismo do cálcio observada no grupo HFHF indica que a sobrecarga metabólica induzida pela dieta atua não apenas como estímulo energético excessivo, mas também como moduladora direta da fisiologia iônica renal, contribuindo para o desenvolvimento progressivo de lesão estrutural e funcional (Andrukhova *et al.*, 2014).

A síndrome metabólica é marcada por resistência à insulina, inflamação crônica de baixo grau e estresse oxidativo sistêmico, condições que interferem de maneira substancial na regulação renal do cálcio. Em estados de resistência insulínica, ocorrem alterações na expressão e na atividade de transportadores de cálcio ao longo dos túbulos proximal e distal, bem como de canais iônicos dependentes de potencial e proteínas regulatórias (TRPV5/6 e calbindinas), culminando em redistribuição tecidual e retenção intrarrenal de Ca^{2+} . O acúmulo de cálcio nos compartimentos intracelular e intersticial representa, assim, um gatilho crítico para disfunção mitocondrial, ativação de vias pró-inflamatórias e indução de apoptose tubular (Moor; Bonny, 2016).

O aumento da fração de cálcio renal observado no grupo HFHF pode ser interpretado como indicador de sobrecarga iônica crônica, favorecendo a abertura persistente do poro de transição mitocondrial, a dissipação do potencial de membrana e a intensificação da produção de espécies reativas de oxigênio. Além disso, o cálcio atua como segundo mensageiro em múltiplas vias inflamatórias, estimulando a ativação de NF- κ B e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, contribuindo para a expansão do interstício renal e o remodelamento estrutural evidenciado nas análises estereológicas (Andrukhova *et al.*, 2014)

Sob a perspectiva histopatológica, a associação entre o aumento do cálcio renal, a redução da fração volumétrica dos túbulos e a expansão do interstício sugere que o desequilíbrio do Ca^{2+} exerce papel central na gênese da injúria tubulointersticial precoce induzida pela dieta hipercalórica. A sobrecarga de cálcio favorece a formação de microdepósitos, altera a polaridade epitelial e compromete a integridade da borda em escova tubular, prejudicando os processos de reabsorção e secreção. Tais alterações precedem o acometimento glomerular mais pronunciado, em consonância com a preservação relativa da arquitetura glomerular observada neste estudo e com evidências de que o eixo tubulointersticial constitui o alvo inicial da nefropatia associada à síndrome metabólica (Moor; Bonny, 2016).

A suplementação com camu-camu promoveu modulação parcial, porém consistente, do desequilíbrio mineral induzido pela dieta, embora a fração de cálcio tenha permanecido elevada em relação ao grupo controle. Esse achado sugere que a regulação do cálcio renal, diferentemente de minerais mais dinâmicos como magnésio e sódio, envolve mecanismos mais complexos, incluindo controle hormonal mediado por paratormônio, vitamina D e FGF23 (fator de crescimento de fibroblastos 23), além de sinalização intracelular dependente de Ca^{2+} e remodelamento tecidual progressivo, os quais podem demandar intervenções mais prolongadas ou combinadas para reversão completa. Ainda assim, a preservação da arquitetura tubular e a redução da expansão intersticial no grupo suplementado indicam que a atenuação do estresse oxidativo e da inflamação limita os efeitos deletérios da sobrecarga de cálcio, mesmo na ausência de normalização plena de sua fração tecidual (Andrukhova *et al.*, 2014; Moor; Bonny, 2016).

A interação entre o cálcio e outros minerais mostrou-se relevante na interpretação dos resultados. A redução concomitante de magnésio observada no grupo HFCC pode potencializar os efeitos deletérios do Ca^{2+} , uma vez que o Mg^{2+} atua como antagonista fisiológico do cálcio, modulando canais iônicos e prevenindo a sobrecarga intracelular. Assim, a deficiência relativa de magnésio tende a amplificar a disfunção mitocondrial, o estresse oxidativo e a injúria tubular associadas ao excesso de cálcio. A recuperação parcial do magnésio no grupo suplementado

com camu-camu pode, portanto, ter contribuído indiretamente para a preservação estrutural renal observada, frente aos efeitos deletérios do excesso de Ca^{2+} (Moor; Bonny, 2016).

Os dados do presente estudo indicam que o acúmulo renal de cálcio constitui um evento-chave na interface entre síndrome metabólica, estresse oxidativo e remodelamento renal precoce. A dieta hipercalórica cria um ambiente metabólico favorável à desregulação do cálcio, o qual atua como mediador central da disfunção tubular e da expansão intersticial. A suplementação com camu-camu, ao modular o ambiente redox e a homeostase de minerais críticos, atenua os efeitos estruturais deletérios associados à sobrecarga de cálcio, reforçando seu potencial como estratégia nutricional adjuvante na prevenção da nefropatia associada à síndrome metabólica.

No entanto, o desbalanço mineral induzido pela dieta hipercalórica foi agravado pela suplementação com camu-camu, indicando que a via de homeostase mineral constitui um eixo crítico em estudos de toxicologia de produtos de origem vegetal, especialmente em modelos de avaliação renal. Ademais, apesar do reconhecido potencial antioxidante e anti-inflamatório do camu-camu, seu uso deve ser considerado com cautela e sob monitoramento em indivíduos com comprometimento renal, em razão do risco potencial de nefrotoxicidade associado a alterações no equilíbrio mineral.

4.5 Conclusão

A análise conjunta dos resultados morfoquantitativos, histopatológicos e bioquímicos permite concluir que o camu-camu (*Myrciaria dubia*) exerce efeitos ambivalentes sobre o rim em modelo de síndrome metabólica sistêmica induzida por dieta hipercalórica. O camu-camu atenuou as alterações morfológicas renais induzidas pela dieta hipercalórica, preservando parcialmente a integridade do parênquima renal, porém levando a um aumento da proporção dos túbulos, reduzindo a congestão vascular e o infiltrado inflamatório, e recuperando a atividade da enzima antioxidante glutathione S-transferase (GST). Esses achados indicam que o fruto possui potencial antioxidante e anti-inflamatório, possivelmente mediado por sua elevada concentração de vitamina C e compostos fenólicos.

No entanto, o camu-camu intensificou o desbalanço mineral renal induzido pela dieta hipercalórica, promovendo acúmulo adicional de cálcio e cobre, redução adicional de sódio e magnésio, e sem recuperar os níveis de potássio. Essas alterações na homeostase mineral

representam um efeito nefrotóxico potencial, uma vez que desequilíbrios eletrolíticos estão associados a disfunção tubular, estresse oxidativo e progressão da lesão renal.

Portanto, o camu-camu não pode ser recomendado como agente nefroprotetor isolado em contextos de síndrome metabólica sem cautela. Seus efeitos benéficos sobre o estresse oxidativo e a morfologia renal são limitados e acompanhados por interferências significativas na homeostase mineral, que podem superar os benefícios em indivíduos com predisposição a distúrbios eletrolíticos ou doença renal preexistente.

Referências

ABOT, A. *et al.* Camu-camu reduces obesity and improves diabetic profiles of obese and diabetic mice: a dose-ranging study. **Metabolites**, [S. l.], v. 12, n. 4, p. 301, 2022.

ABRANTES, L. C. S. *et al.* Effect of consumption of Brazilian berries on intestinal health: a systematic review of in vivo studies. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, [S. l.], 2025. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2025.2540498>

ANDRUKHOVA, O. *et al.* FGF23 promotes renal calcium reabsorption through the TRPV5 channel. **The Embo Journal**, [S. l.], v. 33, n. 1, p. 229-246, 2014.

ANHÊ, F. F. *et al.* Treatment with Camu Camu (*Myrciaria dubia*) prevents obesity by altering the gut microbiota and increasing energy expenditure in diet-induced obese mice. **Gut**, [S. l.], v. 68, n. 3, p. 453-464, 2019.

BASTOS, D. S. S. *et al.* Differential effects of gestational arsenic exposure on the liver and kidney of rat offspring across postnatal development. **Food and Chemical Toxicology**, [S. l.], v. 208, p. 115894, 2026.

BENZIE, I. F.; STRAIN, J. J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: the FRAP assay. **Analytical Biochemistry**, [S. l.], v. 239, n. 1, p. 70-76, 1996.

BUEGE, J. A.; AUST, S. D. Microsomal lipid peroxidation. **Methods in Enzymology**, [S. l.], v. 52, p. 302-310, 1978.

BUENDIA, A. S. *et al.* Antioxidant and anti-inflammatory effects of allicin in the kidney of an experimental model of metabolic syndrome. **PeerJ**, [S. l.], v. 11, p. e16132, 2023.

CASES, A. *et al.* Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome definition and its role in the prevention, risk staging, and treatment. An opportunity for the Nephrology. **Nefrologia (Engl Ed)**, [S. l.], v. 44, n. 6, p. 771-783, 2024.

FIALHO, T. C. *et al.* Resistance exercise associated with Camu-Camu (*Myrciaria dubia*) and creatine supplementation modulates antioxidant response and cardiac parameters in wistar rats. **Nutrients**, [S. l.], v. 17, n. 22, p. 3587, 2025.

FLORES TRINDADE, M. E. *et al.* Chemical composition and antioxidant activity of Amazonian *Myrciaria dubia* seed. **Natural Product Research**, [S. l.], p. 1-6, 2025.

GOLOVINSKAIA, O.; WANG, C. K. Review of functional and pharmacological activities of berries. **Molecules**, Basel, v. 26, n. 13, p. 3904, 2021.

HABIG, W. H.; PABST, M. J.; JAKOBY, W. B. Glutathione S-transferases: the first enzymatic step in mercapturic acid formation. **Journal of Biological Chemistry**, [S. l.], v. 249, n. 22, p. 7130-7139, 1974.

JIANG, Z. *et al.* Obesity and chronic kidney disease. **American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism**, Bethesda, v. 324, n. 1, p. E24–E41, 2023.

KASPER, D. L. *et al.* **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 20. ed. New York: McGraw-Hill Education, 2018.

LEVINE, R. L. *et al.* Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins. **Methods in Enzymology**, [S. l.], v. 233, p. 346-357, 1994.

LIN, L. *et al.* Metabolic syndrome-related kidney injury: a review and update. **Frontiers in Endocrinology**, Lausanne, v. 13, p. 904001, 2022.

MAQSOOD, S. *et al.* Nutritional composition, pharmacological properties, and industrial applications of *Myrciaria dubia*: an undiscovered superfruit. **Food Science & Nutrition**, [S. l.], v. 13, n. 6, p. e70331, 2025.

MELÉNDEZ-SALCIDO, C. G. *et al.* Hypercaloric diet promotes metabolic disorders and impaired kidney function. **Current Pharmaceutical Design**. 28(38):3127-3139, 2022. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612829666221020162955>

MOOR, M. B.; BONNY, O. Ways of calcium reabsorption in the kidney. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, [S. l.], v. 310, n. 11, p. F1337–F1350, 2016.
NASCIMENTO, R. P. *et al.* **Jaboticaba berry**. Cham: Springer, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-031-81489-1>

NEELAND, I. J. *et al.* Metabolic syndrome. **Nature Reviews Disease Primers**, [S. l.], v. 10, n. 1, p. 77, 2024.

REEVES, P. G.; NIELSEN, F. H.; FAHEY, G. C. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. **Journal of Nutrition**, [S. l.], v. 123, p. 1939–1951, 1993.

RICO-FONTALVO, J. *et al.* Inflammatory and lipotoxicity mechanisms in obesity related CKD. **Frontiers in Nephrology**. 5:1684004, 2026. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneph.2025.1684004>

SANDINO, J. *et al.* Novel insights in the physiopathology and management of obesity-related kidney disease. **Nutrients**. 2022, 14, 3937. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14193937>

SEBASTIAN, S. A. *et al.* Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) syndrome: A state-of-the-art review. **Current Problems in Cardiology**, [S. l.], v. 49, n. 2, p. 102344, 2024.

TSIKAS, D. Analysis of nitrite and nitrate in biological fluids by assays based on the Griess reaction: appraisal of the Griess reaction in the L-arginine/nitric oxide area of research. **Journal of Chromatography B**, [S. l.], v. 851, n. 1-2, p. 51-70, 2007.

YASAWARDENE, P. *et al.* Mechanisms of star fruit toxicity: a mini-review. **Toxicon**, [s. l.], v. 187, p. 198–202, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2020.09.010>

5 ARTIGO 2 - Potencial nefroprotetor da jabuticaba (*Myrciaria cauliflora*) sobre parâmetros morfológicos, oxidativos e minerais renais em modelo experimental de síndrome metabólica sistêmica induzida por dieta hipercalórica

Resumo

A síndrome metabólica acomete cerca de 30% da população mundial e possui natureza progressiva, sendo o rim um dos órgãos acometidos nas alterações metabólicas iniciais, devido à sua associação com a homeostase do organismo. A síndrome acarreta estresse oxidativo exacerbado e inflamação crônica de baixo grau, podendo a inclusão na dieta de extratos de plantas, como a jabuticaba (*Myrciaria cauliflora*), ser uma estratégia nefroprotetora promissora. No entanto, a aplicação nutracêutica de frutas exige rigorosa avaliação toxicológica, como é o caso da carambola (*Averrhoa carambola*), cujo consumo pode desencadear nefro- e neurotoxicidade grave devido à presença da caramboxina e à alta concentração de oxalato. Assim, objetivou-se avaliar a influência da suplementação alimentar com jabuticaba em três formas, casca liofilizada, jabuticaba inteira liofilizada e extrato da casca da jabuticaba microencapsulada, sobre parâmetros morfológicos, oxidativos e minerais no córtex renal de camundongos alimentados com dieta hipercalórica. Após aprovação da CEUA/UFV (10/2023), cinquenta camundongos machos C57BL/6 foram alocados em cinco grupos (n = 10): i) Control (controle, dieta normocalórica); ii) HFHF: dieta hipercalórica rica em lipídios e frutose; iii) HFWF: HFHF + jabuticaba inteira liofilizada; iv) HFJP: HFHF + casca liofilizada; e v) HFME: HFHF + extrato da casca da jabuticaba microencapsulada. A jabuticaba foi incorporada à dieta HFHF dos animais a partir da sétima semana, sem interrupção da dieta hipercalórica. Ao término de 12 semanas, os animais foram eutanasiados e os rins foram processados para análises de enzimas antioxidantes [catalase (CAT), superóxido dismutase (SOD) e glutathione S-transferase (GST)], marcadores de estresse oxidativo [malondialdeído (MDA), proteína carbonilada (PC), óxido nítrico (NO) e capacidade antioxidante total (FRAP)], além de análises de macro e microminerais e análises morfométricas (glomérulos, vasos sanguíneos, interstício e túbulos). Após seis semanas, houve aumento da glicemia por aferição caudal e, ao final de doze semanas, todos os grupos HFHF apresentaram síndrome metabólica, com aumento da glicemia, colesterol total e triglicerídeos séricos. A HFHF alterou parâmetros morfométricos, com aumento do número de vasos e diminuição do número de túbulos. Os grupos com adição de jabuticaba retomaram os parâmetros com valores semelhantes aos do controle. O grupo HFHF apresentou lesões renais caracterizadas por congestão vascular intersticial e glomerular,

vacuolizações tubulares e infiltrado inflamatório. A suplementação com casca, fruto ou extrato microencapsulado da casca preservaram a arquitetura renal. Os microminerais tiveram menores variações devido à dieta hipercalórica, ocorrendo aumento apenas do manganês, e os grupos fruta inteira e extrato da casca microencapsulada retornaram a parâmetros semelhantes aos do controle, mas não o grupo casca. Já nos macrominerais, os valores de cálcio foram maiores e de sódio menores na síndrome metabólica, sendo apenas o grupo suplementado com a casca de jabuticaba capaz de retornar a parâmetros semelhantes aos do controle. Apesar de o modelo não ter causado estresse oxidativo renal e de as enzimas antioxidantes (SOD, CAT e GST) não terem apresentado diferenças significativas, observou-se que os marcadores de estresse oxidativo (FRAP, NO, MDA, PC e PT) dos três grupos jabuticaba apresentaram valores semelhantes aos do controle. Conclui-se que a jabuticaba, nas três formas, exerceu efeito protetor sobre a morfologia renal de animais com síndrome metabólica, sendo o grupo casca mais efetivo contra alterações da concentração de sódio e cálcio renais.

Palavras-chave: Obesidade; Nutrição; Nefrotoxicidade; Frutas brasileiras.

5.1 Introdução

A síndrome metabólica representa um dos principais desafios contemporâneos em saúde pública, não apenas por sua elevada prevalência, atingindo até 30% da população em alguns países, mas também por seu caráter progressivo e silencioso, no qual alterações metabólicas iniciais frequentemente antecedem manifestações clínicas mais evidentes (Fahed *et al.*, 2022; Obeidat *et al.*, 2025). O reconhecimento de que estados metabólicos subclínicos, como sobrepeso e dislipidemia, já são capazes de promover disfunções orgânicas relevantes reforça a necessidade de investigar mecanismos fisiopatológicos precoces e de desenvolver estratégias de intervenção voltadas à prevenção da progressão do dano sistêmico (Ruiz-Garcia *et al.*, 2025).

O rim é um órgão particularmente vulnerável a essas alterações iniciais em razão de sua alta demanda energética, exposição contínua ao ambiente metabólico sistêmico e complexa regulação hemodinâmica e hormonal (Romeo *et al.*, 2025). Evidências experimentais indicam que dietas hipercalóricas ricas em lipídios e frutose podem induzir alterações renais funcionais, morfológicas e bioquímicas mesmo na ausência de obesidade estabelecida (Yustisia *et al.*, 2022; Bier *et al.*, 2022; Kume *et al.*, 2007). No entanto, ainda existem lacunas importantes no entendimento de como essas alterações se manifestam nos estágios iniciais da disfunção metabólica e de quais estratégias podem atenuar ou prevenir esse processo.

Nesse contexto, intervenções nutricionais baseadas em alimentos ricos em compostos bioativos emergem como alternativas promissoras, especialmente por apresentarem baixo custo, menor risco de efeitos adversos e maior viabilidade de aplicação em estratégias preventivas (Pelczyńska *et al.*, 2023). O gênero *Myrciaria* engloba plantas com potencial antioxidante e antiinflamatório, dentre as espécies desse gênero temos a jabuticaba (*Myrciaria cauliflora*), fruto nativo da Mata Atlântica brasileira, com elevada concentração de polifenóis, especialmente antocianinas, além de fibras, vitaminas e minerais (Nascimento *et al.*, 2025; Pinc *et al.*, 2023). Estudos prévios têm demonstrado efeitos benéficos da jabuticaba sobre parâmetros metabólicos e inflamatórios (de Araújo *et al.*, 2025; Lima *et al.*, 2025); entretanto, a ação especificamente sobre o rim em modelos de disfunção metabólica inicial ainda são poucos explorados.

Além disso, a maioria dos estudos disponíveis concentra-se em frações específicas do fruto, sobretudo a casca, sem considerar o impacto da fruta inteira ou um estudo comparativo fruto inteiro *versus* casca, ou ainda, sem propor novas estratégias voltadas à melhoria da biodisponibilidade de seus compostos bioativos. O microencapsulamento surge como uma ferramenta inovadora nesse cenário, com potencial para proteger os compostos fenólicos, como

as antocianinas e outros polifenóis, da degradação, otimizando sua liberação e ampliando seus efeitos biológicos (Loubet Filho *et al.*, 2022).

Diante dessas considerações, o presente estudo propõe a investigação dos possíveis efeitos nefroprotetores da jabuticaba, em três diferentes formas de apresentação, sobre parâmetros morfológicos, oxidativos e minerais renais em um modelo experimental de síndrome metabólica sistêmica induzida por dieta hipercalórica. Ao focar nos estágios iniciais da disfunção metabólica, esta pesquisa busca contribuir para a compreensão dos mecanismos precoces de lesão renal mediante disfunção metabólica, além de fornecer subsídios para o desenvolvimento de estratégias nutricionais preventivas baseadas na biodiversidade brasileira, aliando inovação tecnológica, segurança alimentar e promoção da saúde.

5.2 Metodologia

5.2.1 Matéria prima: *Myrciaria cauliflora*

Os frutos de *Myrciaria cauliflora* foram obtidos durante o período de safra e proveniente de produtores localizados na zona rural de Jequeri, Minas Gerais/Brasil. As jabuticabas foram higienizadas e separadas manualmente em duas porções distintas: fruto inteiro e casca. Essas porções foram, então, liofilizadas e, subsequentemente, moídas em moinho de facas até obtenção de um pó homogêneo da fruta inteira e da casca.

Com o intuito de encapsular as antocianinas presentes na jabuticaba, um extrato foi obtido da farinha da casca previamente liofilizada. Foi realizada extração hidroetanólica e o filtrado foi concentrado por evaporação sob pressão reduzida em evaporador rotativo acoplado à bomba de vácuo e seco por spray drying. Foram utilizados como agentes encapsulantes a maltodextrina, inulina, proteína do soro do leite (WPC) e lactose, todos na concentração de 30% e previamente diluídos em água destilada. Os extratos microencapsulados foram armazenados em recipientes hermeticamente fechados e protegidos da luz a -20 °C. Uma fração desse produto foi adicionada em quantidade adequada para fornecer 200 mg de polifenóis por quilo de peso corporal do animal (Pauletto *et al.*, 2025).

5.2.2 Delineamento experimental

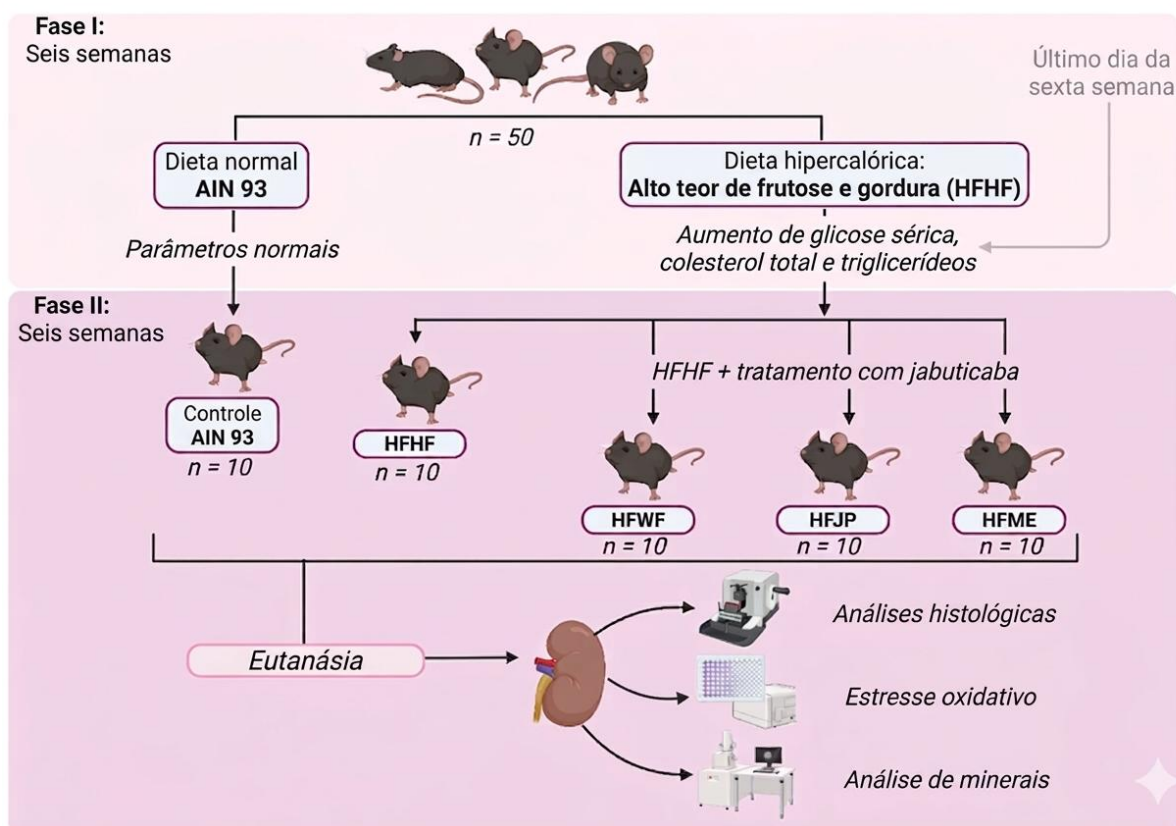
Foram utilizados 50 camundongos machos C57BL/6 com 8 semanas de idade. Os animais foram fornecidos pelo Biotério Central do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de Viçosa (UFV) e alojados coletivamente (5 animais por caixa) em caixas de polipropileno cobertas com grades metálicas (330 x 200 x 130 mm), em ambiente

com temperatura controlada ($21 \pm 3^\circ \text{C}$) e fotoperíodo de 12 horas controlado automaticamente e passaram por um período de aclimação de uma semana, com acesso a água e dieta *ad libitum*. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Viçosa (Protocolo 10/2023) (Apêndice A). As práticas e cuidados na manipulação dos animais seguiram as recomendações do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA).

O experimento foi dividido em duas fases. Na Fase I, foram induzidas alterações metabólicas, portanto, os animais foram divididos randomicamente em dois grupos: controle (n=10), que recebeu a dieta AIN-93M propostas pelo Instituto Americano de Nutrição (Reeves *et al.*, 1993) e o grupo HFHF (n=40), que recebeu a dieta hiperlipídica rica em frutose. A indução das alterações metabólicas foi promovida por um período de 6 semanas (Marineli *et al.*, 2015).

A Fase II teve início após as seis semanas iniciais e teve duração de mais 6 semanas (Marineli *et al.*, 2015). Os animais do grupo controle foram mantidos com a dieta AIN-93M (Contol) e os demais foram redistribuídos em quatro grupos (n=10 animais/ grupo), randomizados de acordo com o peso corporal, e receberam as seguintes dietas: HFHF: Dieta hiperlipídica rica em frutose; HFWF: HFHF + jabuticaba inteira; HFJP: HFHF + casca; e HFME: Grupo HFHF + extrato da casca microencapsulada (HFME) (**Figura 1**).

Figura 1 - Desenho esquemático do modelo experimental de síndrome metabólica sistêmica induzida por dieta hipercalórica e tratamentos com jabuticaba (*Myrciaria cauliflora*).



Controle: dieta padrão AIN-93 para roedores; HFHF: dieta hipercalórica rica em lipídios e rica em frutose; HFWF: dieta hipercalórica + jabuticaba inteira liofilizada; HFJP: dieta hipercalórica + casca liofilizada; HFME: dieta hipercalórica + extrato da casca de jabuticaba microencapsulado.

O grupo experimental que recebeu a dieta HFHF adicionada de extrato da casca microencapsulada, recebeu em quantidade suficiente para fornecer 200 mg de polifenóis por 100 g de dieta, baseando-se em estudos prévios (Abot *et al.*, 2022; Fialho *et al.*, 2025). As dietas HFHF e HFHF +jabuticaba eram semelhantes em distribuição de macronutrientes, com 60% de lipídios e 20% de frutose. As formulações das dietas foram definidas após a caracterização nutricional da jabuticaba. Com base nesses resultados, foram realizadas substituições nos ingredientes da dieta para assegurar a oferta equivalente de macronutrientes entre os grupos experimentais. Para isso, os teores de carboidratos, proteínas, lipídios e fibras provenientes da jabuticaba foram considerados, de modo a manter a composição energética original da dieta HFHF. Todos os ingredientes foram pesados em balança semi-analítica (Gehaka, BG2000, Brasil), misturados manualmente, peneirados e homogeneizados em batedeira industrial (Leme®). Em seguida foram peletizadas manualmente e armazenados em freezer ($-18^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$).

5.2.3 Coleta de amostras

Ao final da Fase II (12 semanas de período experimental), ocorreu a coleta de amostras. Foi utilizado anestésico inalatório como agente de eutanásia para minimizar os efeitos do estresse decorrente da manipulação dos animais. Após serem submetidos a um jejum de 12 horas, os animais foram anestesiados de 3 a 5 minutos com isoflurano inalatório a 3 % (Isoforine, Cristália® Brasil). A cavidade abdominal foi aberta e os rins foram coletados, pesados e lavados em solução salina 0,9% NaCl. O rim direito foi armazenado a -80° C para análises de estresse oxidativo. Os rins esquerdos foram fixados por imersão em formaldeído a 3,7. Após 48 horas o fixador foi removido e substituído por etanol 70%. Os frascos foram mantidos à temperatura ambiente para posterior análise histológica. O índice somático do rim (nefrossomático) foi calculado, normalizando o peso dos dois rins pelo peso corporal final.

5.2.4 Processamento histológico, morfometria e histopatologia

Fragmentos do córtex renal inicialmente fixados e armazenados em etanol, seguiram processamento histológico de rotina, incluídos em parafina e feita microtomia. Cortes histológicos de 5 µm de espessura foram obtidos usando um micrótomo (RM 2255, Leica Biosystems, Nussloch, Alemanha). Para evitar análises repetidas da mesma área histológica, os cortes do córtex renal foram avaliados em semi-séries, utilizando um a cada 10 cortes. Os cortes foram então corados com: i) hematoxilina e eosina (H&E) para avaliação da proporção volumétrica dos componentes teciduais e análise de possíveis histopatologias em microscopia de luz; ii) método de Picrosírius para evidenciar fibras colágenas e iii) coloração de PAS (Periodic Acid-Schiff) para permitir visualizar a matriz mesangial e identificar alterações como glomerulosclerose intercapilar nodular, que é característica da nefropatia diabética, além de visualização de glicosaminoglicanos na matriz mesangial. Imagens digitais do córtex renal foram capturadas com ampliação de 20X e 40X, usando um microscópio de campo claro (Olympus BX53, Tóquio, Japão) equipado com uma câmera digital (Olympus DP73, Tóquio, Japão) e foram analisadas usando o software Image-Pro Plus® 4.5 (Media Cybernetics, Silver Spring, EUA). Foram feitas análises morfométricas e estereológicas com uma grade de 266 pontos/animal (Destro *et al.*, 2025; Guimaraes-Ervilha *et al.*, 2024). Dez imagens digitais de campos histológicos aleatórios de cada animal foram usadas.

Para o cálculo dos vasos sanguíneos, túbulos, glomérulos e interstício renal, as secções coradas com HE foram analisadas em um sistema de grade de 266 pontos em áreas de teste padrão ($2,38 \times 10^6 \mu\text{m}^2$), totalizando 2660 pontos por animal. Pontos coincidentes foram

registrados nos glomérulos, vasos sanguíneos, túbulos renais e interstício. Além disso, a proporção volumétrica ocupada por esses componentes foi calculada usando a seguinte fórmula: $\% \text{ componente} = \text{PP/PT} \times 100$, onde PP é o número de pontos sobre a estrutura de interesse e PT representa o total de pontos de teste (Freitas *et al.*, 2020).

Adicionalmente foram analisadas 10 imagens em áreas aleatórias do córtex renal para análise de possíveis patologias como: congestão, vacuolização e presença de infiltrado inflamatório (Mingyue *et al.*, 2021). Para mensuração da área glomerular e área do corpúsculo renal, 20 glomérulos fotografados com objetiva de 20x foram medidos usando uma ferramenta específica de medição manual usando o software Image-pro Plus. O cálculo da área do espaço de Bowman foi feito subtraindo a área do corpúsculo renal menos a área do glomérulo renal.

5.2.5 Análise de macro e microminerais

Fragmentos do córtex renal de aproximadamente 5 milímetros foram secos em estufa a 60°C por 96 horas revestidos com carbono (Quorum Q150 T) no Núcleo de Microscopia e Microanálise (NMN) e analisados em microscópio eletrônico de varredura (JEOL, JSM-6010LA) com detector de silício com radiação de raios X, no Departamento de Física da UFV (Guimaraes-Ervilha *et al.*, 2021). A microanálise de espectroscopia por dispersão de energia (EDS) foi realizada com ampliação de 150x, voltagem de aceleração de 20 kV e distância de trabalho de 19 mm (Bastos *et al.*, 2020). Foram obtidas as concentrações teciduais de cobre (Cu), ferro (Fe), manganês (Mn), zinco (Zn), cálcio (Ca), magnésio (Mg), sódio (Na) e potássio (K). Os resultados foram expressos como o valor percentual médio (%) das proporções entre os elementos presentes nas amostras.

5.2.6 Avaliação do estresse oxidativo

Amostras de rins (100mg) que foram previamente congeladas foram homogeneizadas em tampão fosfato 0,2 M contendo 1 mM de EDTA, pH 7,4, utilizando homogeneizador (OMNI). Os homogeneizados foram centrifugados a 15.000 g por 10 minutos a 4 °C, e os sobrenadantes foram utilizados para análise. Todas as atividades enzimáticas foram determinadas em duplicata utilizando espectrofotômetro (UV-Mini 1240, Shimadzu, Japão) ou leitor de microplacas (Thermo Scientific, Waltham, MA, EUA). Todos os reagentes foram adquiridos da Sigma Aldrich (St. Louis, Missouri, EUA) ou Merck (Darmstadt, Alemanha).

O sobrenadante foi armazenado a -80°C para as análises dos marcadores de estresse oxidativo: malondialdeído (MDA), óxido nítrico (NO), capacidade antioxidante total (FRAP)

e enzimas antioxidantes: catalase (CAT), superóxido dismutase (SOD), glutathione-S-transferase (GST). O pellet formado foi utilizado para quantificação da proteína carbonilada (PC), que também é um marcador de estresse oxidativo. Os dados foram normalizados de acordo com os níveis de proteína total dosados no sobrenadante.

5.2.7 Marcadores de estresse oxidativo

A dosagem de proteínas carboniladas foi realizada de acordo com a metodologia modificada de Levine e colaboradores (1990). Cerca de 50 μ L de cada amostra foi pipetado em microtubo de 1,5mL devidamente identificado, em seguida, foram adicionados 300 μ L de solução contendo 2,4-dinitrofenilhidrazina 10 mM em HCl 2M. Logo após, as amostras e os brancos foram precipitados com a adição de 300 μ L TCA 10 % e centrifugados, durante 10 minutos, a 6000 g e o sobrenadante descartado. Os precipitados foram então lavados duas vezes com solução etanol/acetato de etila (1:1) e centrifugados a 10000 g, durante 10 minutos, e o sobrenadante descartado. Por fim, os precipitados obtidos foram ressuspensos em 1 mL de solução de SDS 6%, novamente centrifugados a 10000 g, durante 10 minutos, e 200 μ L dos sobrenadantes foram cuidadosamente transferidos para placa de 96 poços e submetidos à leitura a 370 nm em leitor de placas (Thermo Scientific Multiskan™ GO). Os valores de proteínas carboniladas foram expressos em η mols por mL de homogenato (Levine *et al.*, 1990)

A peroxidação lipídica foi determinada pela quantificação de malondialdeídos (MDA). As amostras de homogenato foram submetidas à reação com o ácido tiobarbitúrico (TBARS), de acordo com a metodologia de Buege e Aust (1978). Em um microtubo de 1,5 mL devidamente identificado foram pipetados 100 μ L de amostra e adicionados a 200 μ L de solução de TBARS [(15% (p/v) de TCA, 0,375% (p/v) de TBA e 0,25M de HCl)]. A mistura foi agitada vigorosamente por 10 segundos e aquecida em banho maria, a 90 °C, durante 40 minutos. Em seguida, após resfriamento, as amostras foram centrifugadas a 3500 rpm, durante 5 minutos. Por fim, após centrifugação, 200 μ L dos sobrenadantes foram cuidadosamente transferidos para uma placa de 96 poços e submetidos à leitura a 535 nm. Foi feita uma curva a partir da diluição seriada de TMPO (20 μ M) e a curva foi submetida ao mesmo processamento das amostras. Os valores de TBARS foram expressos em η mols de malondialdeído (MDA) por mL de homogenato. A concentração foi calculada com curva padrão de tetrametoxipropano e expressa em μ mol/L por mg de proteína no homogenato (Palhares *et al.*, 2021).

A capacidade antioxidante total dos grupos experimentais foi avaliada por meio do método FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power), cuja base consiste na redução do complexo férrico-TPTZ a ferro ferroso por agentes antioxidantes presentes na amostra.

Consiste em um dos ensaios mais utilizados para avaliar a capacidade antioxidante total de amostras biológicas, alimentos, extratos vegetais e outros compostos. O ensaio FRAP baseia-se na redução de íons férricos (Fe^{3+}) a íons ferrosos (Fe^{2+}) na presença de antioxidantes. O íon ferroso forma um complexo colorido com TPTZ (2,4,6-tri(2-piridil)-s-triazina), que pode ser detectado espectrofotometricamente a 593 nm. Quanto maior a absorbância, maior a capacidade redutora da amostra, ou seja, maior sua capacidade antioxidante total (Freitas *et al.*, 2020).

Para o Óxido Nítrico (NO) foram utilizados 50 μL do sobrenadante que foram transferidos para 50 μL da solução de sulfanilamida (1% de sulfanilamida diluída em ácido fosfórico a 5%) em microplaca e incubado por 10 min em temperatura ambiente e no escuro. Em seguida, foram adicionados 50 μL da solução de N-(1-naftil)-etilenodiamina a 0,1% à reação, e o material foi incubado por 10 min e analisado em leitor de microplacas (Thermo Scientific Multiskan SkyHigh) com comprimento de onda de 540 nm (Motta *et al.*, 2023).

O nível de proteínas totais no rim foi medido pelo método de Bradford, que se baseia na ligação do corante Coomassie Brilliant Blue G-250 às proteínas. Em meio ácido, o corante existe principalmente na forma vermelha (absorbância máxima em 465 nm). Quando se liga a regiões ricas em arginina e resíduos hidrofóbicos das proteínas, ocorre um deslocamento para a forma azul (absorbância máxima em 595 nm). A intensidade da cor azul é proporcional à concentração de proteínas (Aebi, 1984). O BSA foi utilizado como padrão. Os resultados foram expressos em mg/mL.

5.2.8 Enzimas antioxidantes

A atividade enzimática da Catalase (CAT) foi avaliada medindo a cinética de decomposição de peróxido de hidrogênio (H_2O_2), de acordo com Aebi (1984) modificado. Foram utilizadas duas placas de 96 poços, onde uma foi destinada a leitura do branco, onde foram adicionados 5 μL de amostra e 100 μL de tampão fosfato e a outra placa para análise da decomposição de H_2O_2 , onde foram adicionados 5 μL de amostra e 100 μL de H_2O_2 (20 mM). Após a adição do H_2O_2 na placa destinada ao teste, foram cronometrados 3 minutos e em seguida adicionou-se 150 μL de solução de molibdato de amônio (32 mM) nos poços das placas do teste e do branco. Duas colunas da placa foram utilizadas para o preparo da curva padrão, onde foi realizada a diluição seriada de H_2O_2 (20 mM) em 100 μL de tampão fosfato e, ao final, foram adicionados 150 μL de solução de molibdato de amônio (32 mM) em todos os poços da curva. As placas foram submetidas à leitura a 374 nm em leitor de placas (Thermo Scientific

Multiskan GO). A atividade enzimática foi expressa em Unidades de Catalase por mL de homogenato (Aebi *et al.*, 1984).

A determinação da atividade catalítica da enzima antioxidante Superóxido Dismutase (SOD) foi realizada pelo método do pirogalol, baseado na capacidade da enzima em catalisar a reação do superóxido (O_2^-) em peróxido de hidrogênio, de acordo com (Eciroglu-Sarban *et al.*, 2005). Em uma placa de 96 poços foram adicionados 10 μ L de amostra em cada poço, em seguida foram adicionadas a 170 μ L de tampão fosfato (0,1M pH 7,8) em todos os poços. Nos poços destinados ao padrão foram adicionados 180 μ L de tampão fosfato (0,1M pH 7,8). A placa foi submetida à leitura a 320 nm em leitor de placas para determinação dos valores de absorção dos brancos. Após a leitura, 20 μ L de pirogalol (50 mM) foram adicionados em todos os poços e a placa foi incubada durante 30 minutos a 37 °C. Após a incubação, as amostras foram submetidas à leitura a 320 nm. A atividade enzimática foi expressa em Unidades de SOD por mL de homogenato.

A atividade da glutathione-S-transferase foi determinada pela taxa de formação do conjugado da glutathione com o substrato 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno. Foram adicionados 5 μ L de CDNB (0,1 M) ao tampão contendo 5 μ L de GSH (0,1 M), 185 μ L de PBS e uma alíquota (10 μ L) do sobrenadante homogeneizado. Após a adição de CDNB, a alteração foi monitorada pelo aumento dos valores de absorbância a 340 nm por 120 s. O coeficiente de extinção molar usado para CDNB foi $\epsilon_{340} = 9,6 \text{ mmol/L} \times \text{cm}$. A atividade da GST foi normalizada pelo conteúdo de proteína total do homogeneizado e expressa em unidades por miligrama de proteína (Motta *et al.*, 2023). A atividade de GST por indivíduo foi calculada em μ mol de CDNB conjugado/min/poço usando o coeficiente de extinção ($\epsilon = 9,6 \text{ mM}^{-1}\text{cm}^{-1}$). A atividade específica foi calculada estimando o teor de proteína. A proteína foi estimada de acordo com o método de Bradford (Tripathy *et al.*, 2015). Uma unidade de atividade da GST foi definida como quantidade de enzima que catalisou a formação de um μ mol de produto/min/mL. A atividade da GST foi expressa em μ mol/min/g (Destro *et al.*, 2025).

5.2.9 Análise estatística

Os resultados de normalidade foram avaliados pelo teste de Shapiro-Wilk. Posteriormente, os dados foram submetidos à análise de variância (ANOVA) unidirecional. As médias foram comparadas pelo *teste post hoc* de Tukey. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$. A análise estatística e os gráficos foram gerados utilizando o

software estatístico GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, EUA). Os resultados foram expressos como média $\pm$ desvio padrão (média $\pm$ DP).

5.3 Resultados

5.3.1 Parâmetros biométricos renais

Os resultados mostraram que não houve diferença entre grupos experimentais quanto ao peso do rim e índice nefrossomático ($p > 0,05$; Tabela 1).

Tabela 1- Valores de peso dos rins e índice nefrossomático de camundongos com síndrome metabólica submetidos a dieta hipercalórica e suplementados com diferentes formulações de jabuticaba.

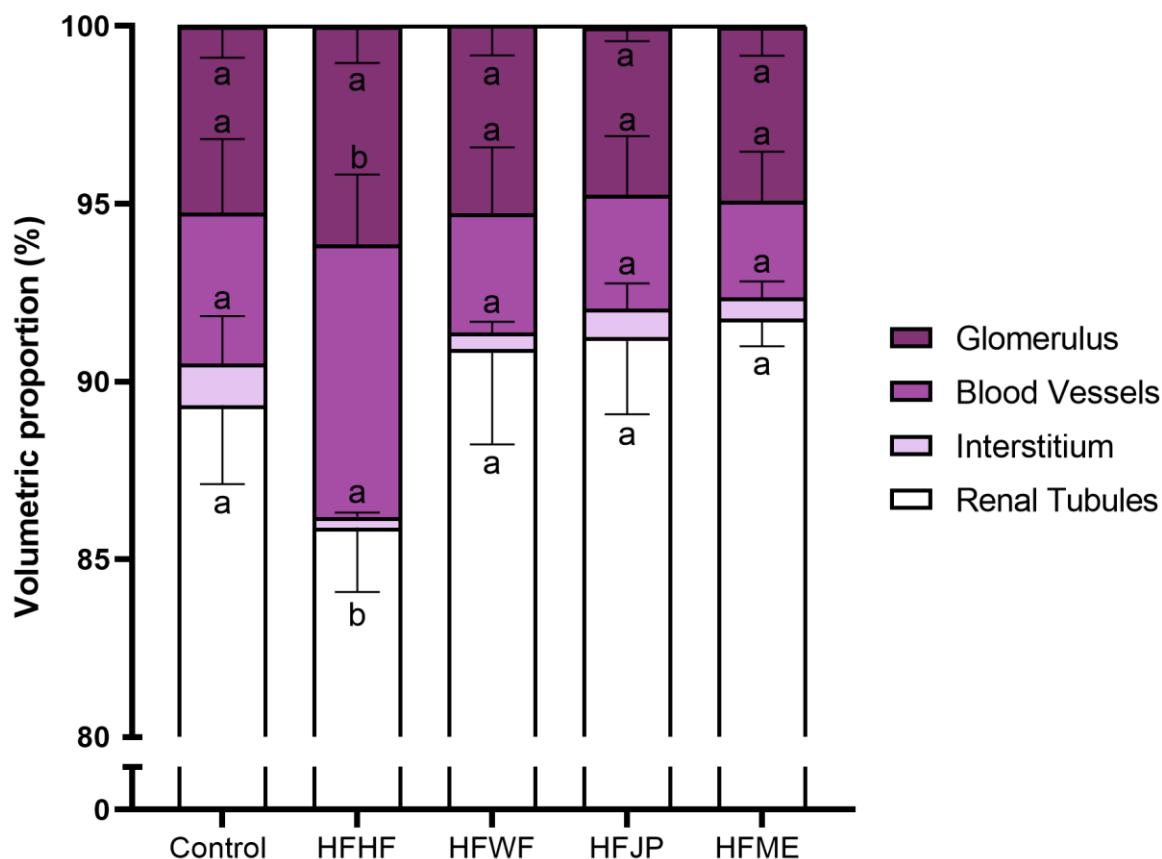
Parâmetros	CONTROL	HFHF	HFWF	HFJP	HFME
Peso dos rins (g)	0,26 $\pm$ 0,02	0,28 $\pm$ 0,02	0,27 $\pm$ 0,01	0,26 $\pm$ 0,03	0,28 $\pm$ 0,02
Índice nefrossomático	1,10 $\pm$ 0,16	1,09 $\pm$ 0,13	1,06 $\pm$ 0,73	1,04 $\pm$ 0,26	1,14 $\pm$ 0,24

Média $\pm$ DP. Control: dieta padrão AIN- 93 para roedores; HFHF: dieta hipercalórica rica em lipídios e rica em frutose; HFWF: dieta hipercalórica + jabuticaba inteira liofilizada; HFJP: dieta hipercalórica + casca liofilizada; HFME: dieta hipercalórica + extrato da casca de jabuticaba microencapsulado.

5.3.2 Análise morfométrica e histopatológica renal

A dieta hipercalórica (HFHF) reduziu a proporção volumétrica de túbulos renais e aumentou a proporção de vasos sanguíneos em comparação ao grupo controle ($p < 0,05$; Figura 2). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para as proporções de glomérulos e interstício. As três formas de suplementação com jabuticaba (HFWF, HFJP e HFME) apresentaram valores semelhantes ao controle para todos os componentes analisados, diferindo significativamente do grupo HFHF ($p < 0,05$), indicando reversão das alterações induzidas pela dieta hipercalórica.

Figura 2 - Proporção volumétrica (%) dos principais compartimentos do parênquima renal (glomérulos, vasos sanguíneos, interstício e túbulos renais) dos grupos experimentais (Controle, HFHF, HFWF, HFJP e HFME).



Controle: dieta padrão AIN-93 para roedores; HFHF: dieta hipercalórica rica em lipídios e rica em frutose; HFWF: dieta hipercalórica + jabuticaba inteira liofilizada; HFJP: dieta hipercalórica + casca liofilizada; HFME: dieta hipercalórica + extrato da casca de jabuticaba microencapsulado. Diferentes letras sobrescritas na mesma linha (a e b) indicam diferenças significativas entre os grupos ($p < 0,05$) por ANOVA e teste de Tukey. ($n = 10$ camundongos/grupo).

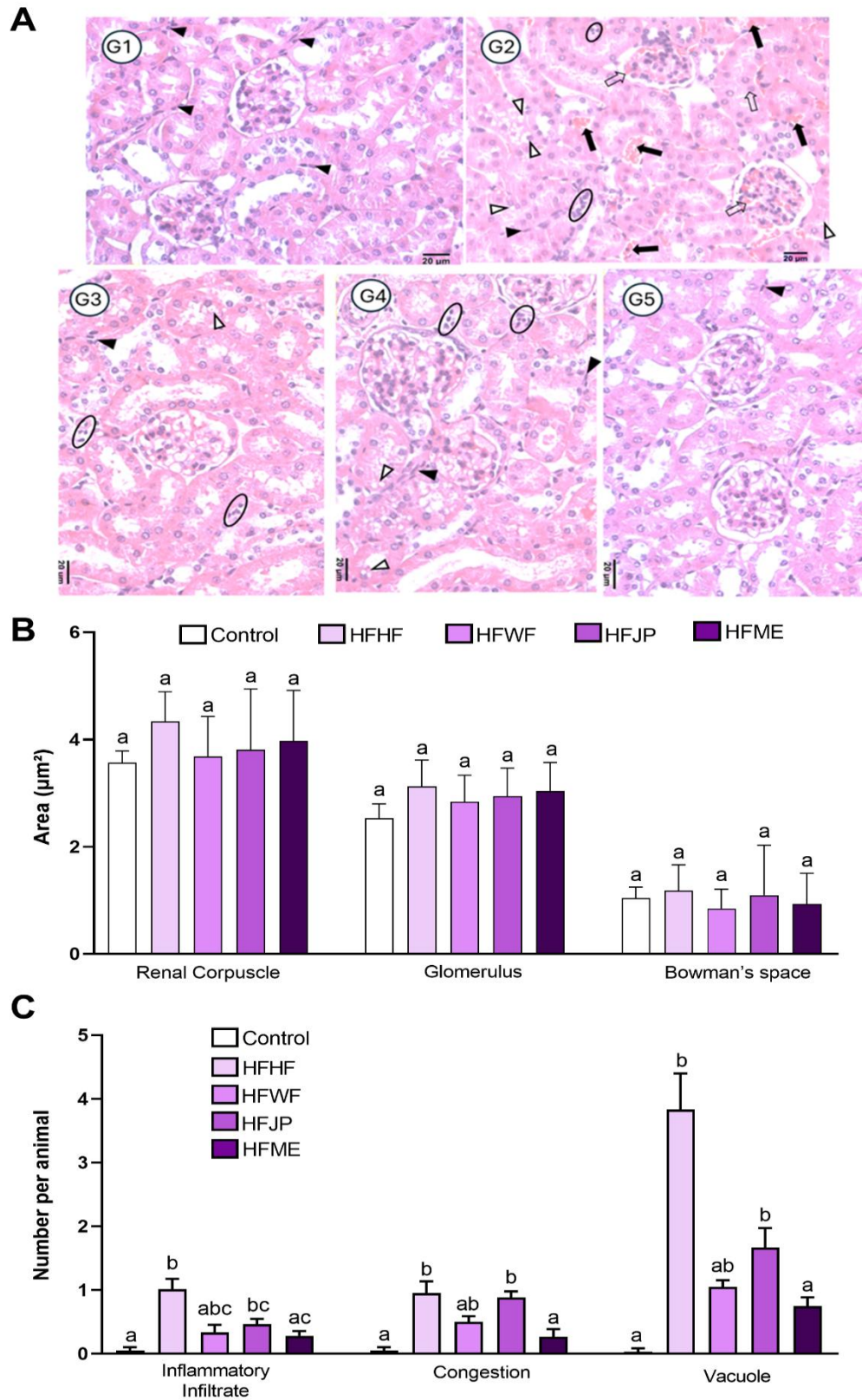
Na análise morfológica microscópica dos animais controles em coloração com hematoxilina e eosina, observa-se arquitetura do córtex renal preservada, caracterizada por glomérulos bem constituídos, sem sinais de congestão vascular, com cápsulas de Bowman íntegras, delimitando espaços urinários livres. Os túbulos, interstício e vasos apresentaram-se sem alterações estruturais relevantes e sem presença de vacuolizações celulares, confirmando integridade tecidual (**Figura 3A**).

No rim de animais com síndrome metabólica, evidenciaram-se vasos dilatados e repletos de sangue tanto no leito vascular intersticial quanto no capilar glomerular. No compartimento tubular, as células epiteliais proximais exibiram vacuolizações sugestivas de acúmulo de

gotículas lipídicas intracitoplasmáticas. O interstício mostrou-se alterado, com presença de discreto infiltrado inflamatório mononuclear e congestão vascular (**Figura 3A**).

Apenas o grupo que recebeu extrato da casca de jabuticaba microencapsulado (HFME) retomou os parâmetros de infiltrados inflamatórios, vacuolização e congestão, tornando-se similares aos do controle (**Figura 3A, 3C**). Os animais que receberam a jabuticaba inteira liofilizada (HFWF) e a casca liofilizada (HFPJ) não restabeleceram os valores do controle (**Figura 3A, 3C**). Ao compararmos o fruto inteiro com a casca, observamos que o fruto inteiro não diferiu estatisticamente dos animais com síndrome metabólica nem do controle, mas apresentou parâmetros melhores do que os animais tratados com a casca liofilizada. A síndrome metabólica não alterou a área de corpúsculo renal, do glomérulo renal e do espaço de Bowman (**Figura 3B**).

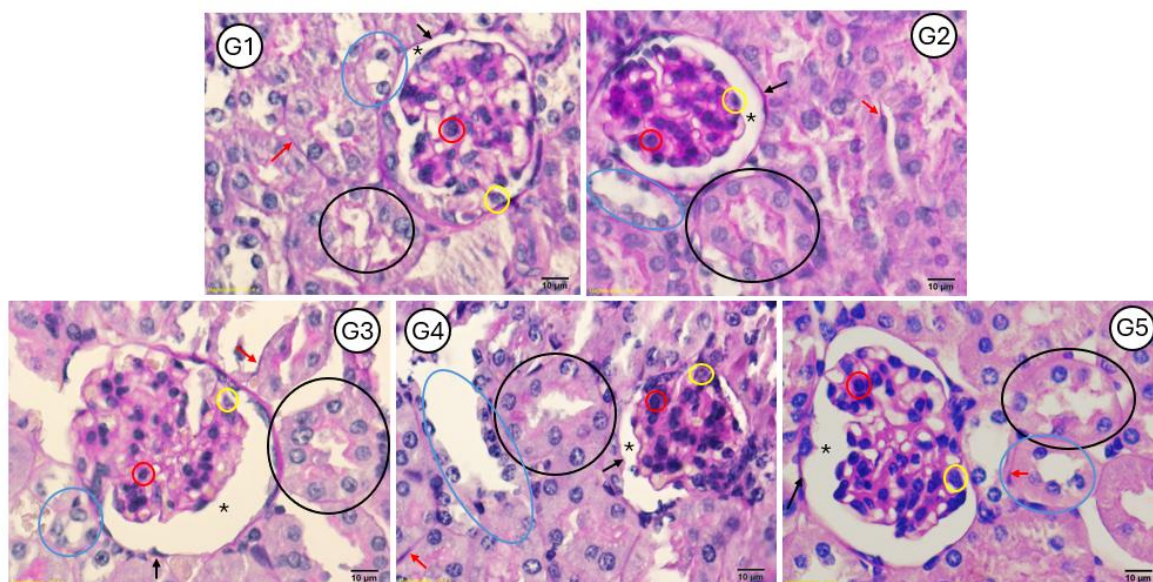
Figura 3 – Fotomicrografias de seções representativas do córtex renal, coradas em hematoxilina-eosina e parâmetros morfométricos dos grupos experimentais (Controle, HFHF, HFWF, HFJP e HFME).



(A) Imagens representativas do córtex renal dos grupos Controle, HFHF, HFWF, HF PJ e HFME (barra de escala = 20 μm). As setas indicam: vasos sanguíneos congestionados (setas pretas grossas), infiltrado inflamatório mononuclear (elipses), vacuolização do epitélio tubular (cabeças de seta brancas), interstício (cabeça de seta preta) e hemácias no capilar glomerular (setas brancas grossas). (B) Análise morfométrica da área do corpúsculo renal, glomérulo e espaço de Bowman (μm^2). (C) Contagem das alterações histopatológicas (infiltrado inflamatório, congestão vascular e vacuolização tubular) por campo histológico. Os dados são apresentados como média $\pm$ desvio padrão. Letras distintas (a, b) sobre as barras indicam diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p < 0,05$), conforme determinado por ANOVA unidirecional seguida do teste post hoc de Tukey ($n = 10$ animais/grupo).

Fotomicrografias representativas do córtex renal corados por PAS (Periodic Acid-Schiff) podem ser observadas na **Figura 4**. A análise histológica permite visualizar discreto aumento da matriz mesangial nos glomérulos de animais com síndrome metabólica (grupo HFHF), evidenciado por maior reação PAS-positiva, sugestivo de acúmulo de material glicoproteico compatível com estágios iniciais de remodelamento da matriz extracelular. Tal aumento da reação PAS-positiva também é percebido no grupo que recebeu a casca de jabuticaba liofilizada (HF PJ). Observam-se glomérulos com padrão de coloração semelhante ao controle nos grupos jabuticaba inteira (HFWF) e extrato da casca microencapsulado (HFME).

Figura 4 – Fotomicrografias representativas do córtex renal, coradas por Ácido Periódico de Schiff (PAS) dos diferentes grupos experimentais (Controle, HFHF, HFWF, HF PJ e HFME).

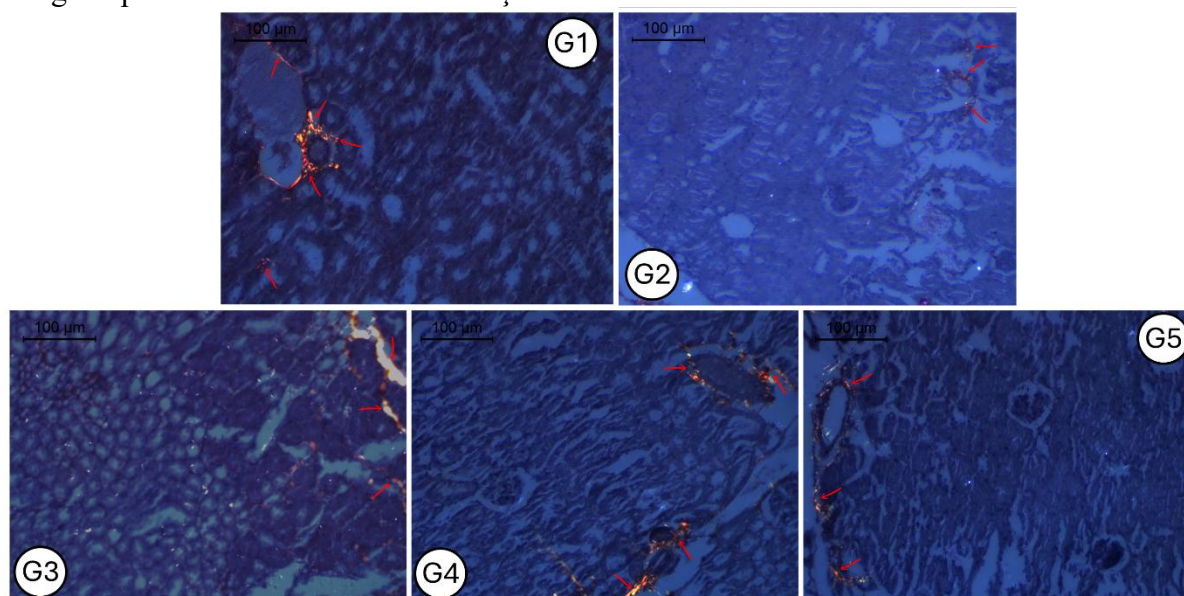


Coloração PAS. Indicações: cápsula glomerular (seta preta), interstício (seta vermelha), espaço glomerular (asterisco), podócitos (círculo amarelo), célula mesangial (círculo vermelho), túbulo contorcido proximal (círculo preto) e túbulo contorcido distal (círculo azul). Grupos experimentais: Controle (dieta padrão AIN-93 para roedores); HFHF (dieta hipercalórica rica em lipídios e rica em frutose); HFWF (dieta hipercalórica + jabuticaba inteira liofilizada); HF PJ (dieta hipercalórica + casca

lioofilizada); HFME (dieta hipercalórica + extrato da casca de jabuticaba microencapsulado). Barra de escala = 10 μm (n = 10 animais/grupo).

Fotomicrografias de secções histológicas representativas dos grupos controle e tratamentos, corados com método PicroSírius, podem ser observadas na **Figura 5**. A coloração por Picrosírius não evidenciou diferença na deposição de colágeno entre os grupos.

Figura 5 – Fotomicrografias representativas do córtex renal evidenciando marcação para colágeno por meio da técnica de coloração Picro Sirius Red

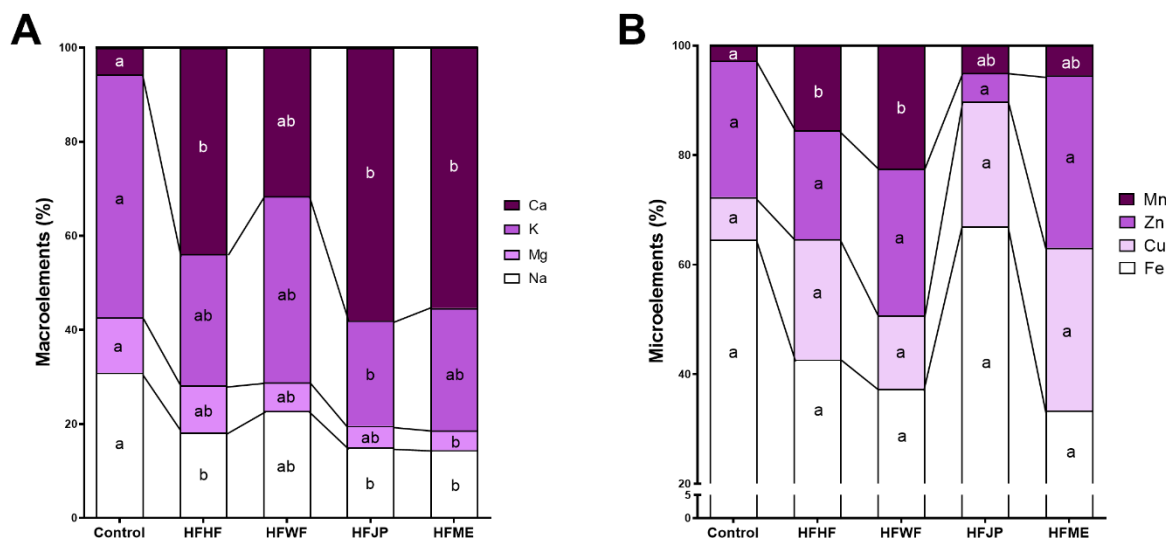


Marcação para colágeno em cortes de córtex renal evidenciada pela técnica de Picro Sirius Red. Fibras de colágeno são indicadas por seta vermelha sob luz comum ou por birrefringência sob luz polarizada. Grupos experimentais: Controle (dieta padrão AIN-93M); HFHF (dieta hipercalórica rica em lipídios e frutose); HFWF (dieta hipercalórica + jabuticaba inteira liofilizada); HFPJ (dieta hipercalórica + casca liofilizada); HFME (dieta hipercalórica + extrato da casca de jabuticaba microencapsulado). Barra de escala = 100 μm (n = 10 animais/grupo).

5.3.3 Análise de Minerais

A análise de micro e macronutrientes encontra-se na **Figura 6**. A dieta HFHF aumentou a proporção de cálcio e reduziu a de sódio no tecido renal em relação ao controle ($p < 0,05$; **Figura 6**). O grupo HFWF restaurou ambos os parâmetros a níveis semelhantes ao controle. Para os microminerais, a dieta HFHF elevou a proporção de manganês ($p < 0,05$ vs. controle), e os grupos HFPJ e HFME restauraram esse parâmetro. Não houve diferenças significativas para potássio, magnésio, zinco, cobre e ferro entre os grupos experimentais ($p > 0,05$; **Figura 6**).

Figura 6 – Perfil de macro (cálcio, potássio, magnésio e sódio) e microminerais (manganês, zinco, cobre e ferro) no parênquima renal de camundongos submetidos a diferentes tratamentos dietéticos.

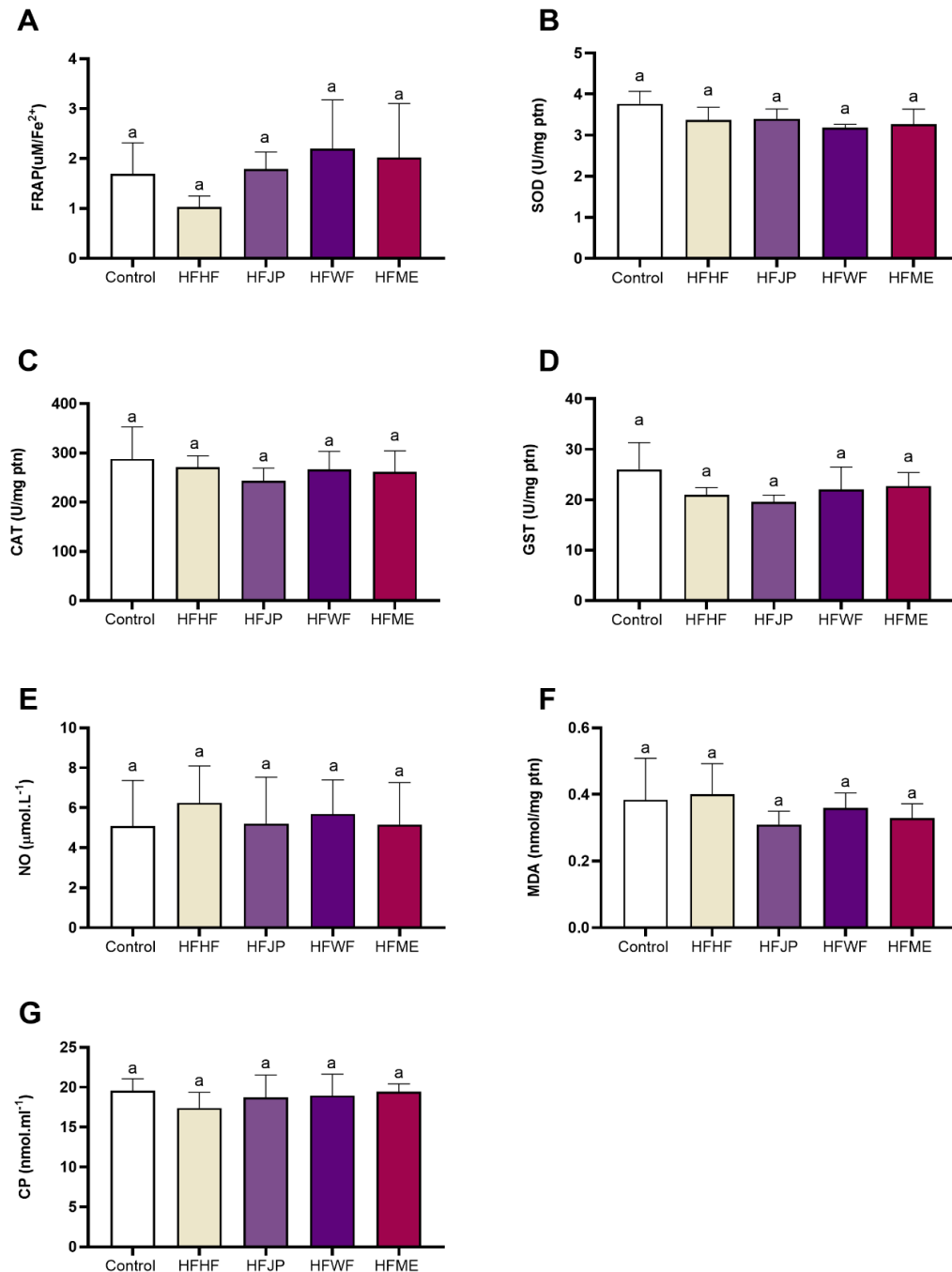


Representação do valor percentual da concentração dos macrominerais cálcio (Ca), potássio (K), magnésio (Mg) e sódio (Na) e microminerais manganês (Mn), zinco (Zn), cobre (Cu) e ferro (Fe). Control: dieta padrão AIN-93 para roedores; HFHF: dieta hipercalórica rica em lipídios e rica em frutose; HFWF: dieta hipercalórica + jabuticaba inteira liofilizada; HFJP: dieta hipercalórica + casca liofilizada; HFME: dieta hipercalórica + extrato da casca de jabuticaba microencapsulado. Diferentes letras (a e b) indicam diferenças significativas entre os grupos ($p < 0,05$) por ANOVA e teste de Tukey. ($n = 10$ camundongos/grupo).

5.3.4 Enzimas antioxidantes e marcadores de danos

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para a capacidade antioxidante total (FRAP), atividade das enzimas SOD, CAT e GST, nem para os níveis de óxido nítrico, malondialdeído e proteínas carboniladas ($p > 0,05$; **Figura 7**).

Figura 7 - Efeito da dieta hiperlipídica e da suplementação com jabuticaba sobre os parâmetros de estresse oxidativo e atividade de enzimas antioxidantes no rim de camundongos. O painel (A) mostra a capacidade antioxidante total (FRAP). Os painéis (B), (C) e (D) apresentam, respectivamente, a atividade das enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutatona S-transferase (GST). Os painéis (E), (F) e (G) apresentam, respectivamente, os níveis de óxido nítrico (NO), malondialdeído (MDA) e proteína carbonilada (PC).



Gráficos representando: **(A)** Capacidade antioxidante total (FRAP); **(B)** superóxido dismutase (SOD); **(C)** Atividade de catalase (CAT); **(D)** Atividade de glutatona S-transferase (GST); **(E)** óxido nítrico (NO), **(F)** Níveis de malondialdeído (MDA); **(G)** Conteúdo de proteína carbonilada (PC). Grupos:

Controle (dieta padrão AIN-93M); HFHF (dieta hipercalórica rica em lipídios e frutose); HFWF (dieta hipercalórica + jabuticaba inteira liofilizada); HF PJ (dieta hipercalórica + casca liofilizada); HFME (dieta hipercalórica + extrato da casca de jabuticaba microencapsulado). Diferentes letras sobrescritas na mesma linha (a e b) indicam diferenças significativas entre os grupos ($p < 0,05$), conforme determinado por ANOVA unidirecional seguida do teste post hoc de Tukey ($n = 10$ camundongos/grupo).

5.4 Discussão

O presente estudo comparou os efeitos de três formas de suplementação com jabuticaba (*Myrciaria cauliflora*), casca, fruto inteiro e extrato microencapsulado da casca, sobre parâmetros morfológicos, oxidativos e minerais renais em um modelo de síndrome metabólica induzida por dieta hipercalórica rica em lipídios e frutose. Os principais resultados mostram que a dieta HFHF causou alterações estruturais renais compatíveis com lesão metabólica inicial, mas a suplementação com jabuticaba foi capaz de atenuar essas alterações e preservar a arquitetura renal, com um padrão de resposta dependente da forma de apresentação do fruto. Por outro lado, não foram observadas alterações significativas nos marcadores clássicos de estresse oxidativo e nas enzimas antioxidantes avaliadas, indicando que o modelo não induziu estresse oxidativo renal detectável, nas condições experimentais do estudo.

Do ponto de vista morfológico, a dieta hipercalórica causou alterações como congestão vascular intersticial e glomerular, vacuolização tubular e infiltrado inflamatório discreto, que são observado-as em estágios iniciais de injúria renal associados ao excesso de lipídios e carboidratos. Esses achados corroboram com a literatura, que descreve o rim como um órgão especialmente sensível às adaptações hemodinâmicas e metabólicas precoces em estados de sobrepeso e disfunção metabólica, incluindo hiperfiltração glomerular e aumento da carga de solutos filtrados (Aryal *et al.*, 2020; Zoccali *et al.*, 2025). Entretanto, os grupos suplementados com jabuticaba apresentaram atenuação dessas alterações, com preservação parcial ou quase completa da arquitetura renal, especialmente no grupo que recebeu o extrato microencapsulado, sugerindo maior efeito protetor dessa forma de apresentação.

Esses resultados indicam que a jabuticaba exerce efeito modulador sobre as alterações estruturais renais causadas pela dieta hipercalórica, mesmo sem a retirada do estímulo dietético deletério. Essa observação é consistente com o elevado teor de compostos fenólicos da jabuticaba, especialmente na casca, incluindo antocianinas, flavonoides e taninos, os quais são descritos como moduladores de vias inflamatórias e oxidativas (Da Silva *et al.*, 2017; Inada *et al.*, 2015; Bocker *et al.*, 2025). Estudos prévios já demonstraram que derivados da jabuticaba podem reduzir peroxidação lipídica e modular respostas inflamatórias em outros tecidos,

apoiando a hipótese de que seus efeitos protetores podem ocorrer em fases iniciais da disfunção metabólica (Batista *et al.*, 2014; Assis *et al.*, 2025; Viana *et al.*, 2025).

Quanto ao estresse oxidativo, diferentemente de outros modelos experimentais, a dieta HFHF utilizada neste estudo não foi suficiente para causar alterações detectáveis nos principais marcadores avaliados (FRAP, NO, MDA, PC e PT), e nem na atividade das enzimas antioxidantes (SOD, CAT e GST). Esse resultado demonstra que, mesmo com a presença de alterações morfológicas iniciais, o rim ainda está em um estágio subclínico, em que as próprias defesas antioxidantes do tecido conseguem manter o equilíbrio redox. A estabilidade observada nos grupos suplementados sustenta essa interpretação e sugere que, nesse contexto específico, os compostos bioativos da jabuticaba não produziram um efeito mensurável sobre esses marcadores. Esse resultado difere do observado em estudos como os de Viana *et al.* (2025) e Batista *et al.* (2014), nos quais extratos fenólicos da casca de jabuticaba reduziram a peroxidação lipídica e restauraram a atividade de enzimas antioxidantes em modelos com maior agressão metabólica. Essas diferenças podem estar relacionadas ao tipo de dieta, à duração do protocolo e à intensidade do insulto oxidativo empregado.

A análise do perfil mineral renal apresentou alterações relevantes causadas pela dieta hipercalórica e moduladas dependentemente da forma de suplementação com jabuticaba. Entre os macrominerais, houve aumento do cálcio e redução do sódio nos grupos com a dieta HFHF (Stasi *et al.*, 2022; Zheng *et al.*, 2025). Evidentemente, apenas o grupo suplementado com a casca da jabuticaba apresentou normalização desses parâmetros, indicando que os compostos bioativos concentrados nessa fração do fruto podem ter papel regulador sobre a absorção e/ou excreção desses eletrólitos. Tendo em vista que o aumento dos níveis do cálcio renal está associado a maior risco de nefrolitíase e dano tubular (Liang *et al.*, 2024), a manutenção de níveis próximos ao do controle no grupo casca aponta para um potencial efeito protetor dessa forma de suplementação.

O potássio apresentou redução apenas no grupo suplementado com o fruto inteiro, indicando interferência dessa dieta na biodisponibilidade ou excreção renal desse eletrólito. O potássio é essencial para a homeostase ácido-base e para as funções neuromuscular e cardiovascular, e sua depleção vem sendo associada à progressão da doença renal crônica (Desai *et al.*, 2024; Suenaga *et al.*, 2025). Esse achado sugere que a forma de preparo do alimento influencia, de certa forma, nas respostas minerais específicas, por isso é importante considerar não apenas o composto bioativo, mas também sua matriz alimentar.

Em relação ao magnésio, a redução observada exclusivamente no grupo que recebeu o extrato microencapsulado indica que a tecnologia de encapsulamento, associada à dieta

hipercalórica, pode ter alterado a cinética de liberação e absorção dos compostos, modificando indiretamente a retenção desse mineral. O magnésio possui papel central em processos enzimáticos, na estabilidade do DNA e proteção cardiovascular e renal, e sua deficiência está relacionada ao aumento do risco de litíase urinária e inflamação renal (Wang *et al.*, 2025). Curiosamente, esse achado difere do perfil mineral natural da jabuticaba, descrita como uma importante fonte de potássio, magnésio e cálcio (Nascimento *et al.*, 2025). Isso indica que interações metabólicas próprias do modelo experimental podem ter influenciado nesse efeito.

Entre os microminerais, observamos aumento dos níveis renais de manganês nos grupos submetidos à dieta hipercalórica e no grupo suplementado com a casca. O manganês é um importante cofator da Mn-SOD mitocondrial e pode aumentar em contextos de maior demanda antioxidante, caracterizando uma possível resposta adaptativa ao estresse metabólico (Yao *et al.*, 2024). Contudo, níveis elevados desse mineral também estão associados a efeitos tóxicos, o que reforça a necessidade de interpretar esse achado com cautela. Já nos grupos suplementados com fruto inteiro e extrato microencapsulado não observamos esse aumento, mostrando novamente que a forma de apresentação da jabuticaba influencia a biodisponibilidade e o metabolismo do manganês, apontando para possíveis diferenças na composição mineral entre as frações do fruto (Nascimento *et al.*, 2025).

Por outro lado, zinco, cobre e ferro não apresentaram diferenças significativas entre os grupos, indicando uma manutenção da homeostase desses elementos, mesmo sob dieta hipercalórica e suplementação. Esses minerais possuem papéis centrais na atividade de enzimas antioxidantes e no metabolismo celular renal (Razzaque *et al.*, 2025; Wang *et al.*, 2025), e sua estabilidade explica a ausência de alterações nos marcadores de estresse oxidativo observada neste estudo. Além disso, a baixa concentração desses microminerais na jabuticaba pode justificar o efeito reduzido da suplementação sobre seus níveis renais (Nascimento *et al.*, 2025).

Com base nas diferenças observadas entre as formas de suplementação é importante levar em conta a distribuição heterogênea dos compostos bioativos no fruto. A maior parte dos polifenóis se concentra na casca, especialmente antocianinas, flavonoides e taninos, sendo a principal responsável pela alta capacidade antioxidante da jabuticaba (Da Silva *et al.*, 2017). Já a polpa apresenta menor teor de compostos fenólicos, mas é rica em fibras, açúcares naturais, vitaminas e minerais, enquanto a utilização do fruto inteiro combina esses perfis químicos distintos, contribuindo potencialmente para os efeitos sinérgicos (Inada *et al.*, 2015; Bocker *et al.*, 2025). O microencapsulamento, embora promissor para aumentar a estabilidade e proteger compostos sensíveis como as antocianinas (Filho *et al.*, 2022; Calderon-Oliver *et al.*, 2022; Rezagholizade-Shirvan *et al.*, 2024), pode alterar a biodisponibilidade e a cinética de liberação

desses compostos. Isso explica parte das diferenças observadas no perfil mineral e nos efeitos morfológicos.

Por fim, embora a jabuticaba já seja reconhecida pelo seu potencial biológico, é importante considerar aspectos de segurança e dose, especialmente à luz de exemplos como a carambola, que pode apresentar nefrotoxicidade em determinadas condições (Luan *et al.*, 2021). Nesse sentido, os resultados do presente estudo contribuem para a compreensão dos possíveis efeitos benéficos da jabuticaba sobre o rim em estágios iniciais de disfunção metabólica, e para o delineamento de estratégias nutricionais mais seguras e eficazes, levando em consideração a forma de apresentação do alimento e suas interações metabólicas.

Em conjunto, os dados mostram que a jabuticaba, especialmente a casca e o extrato microencapsulado da casca, exercem efeito protetor sobre a morfologia renal em um modelo de síndrome metabólica, com modulação seletiva do perfil mineral e manutenção da homeostase redox. Esses resultados ressaltam o potencial da jabuticaba como ingrediente funcional e reforçam a necessidade de estudos adicionais para a maior compreensão dos mecanismos envolvidos e a influência da forma de apresentação em seus efeitos biológicos.

5.5 Conclusão

Os resultados deste estudo sugerem que a jabuticaba apresenta potencial nefroprotetor frente às alterações morfológicas e minerais renais induzidas por dieta hipercalórica, com efeitos dependentes da forma de suplementação. A casca destacou-se pela capacidade de normalizar os níveis de cálcio e sódio, enquanto o extrato microencapsulado mostrou-se mais eficaz na preservação histológica. O fruto inteiro, por sua vez, apresentou um efeito intermediário, embora associado à redução dos níveis de potássio. No presente estudo, o modelo de dieta hipercalórica não obesogênica, associado ao estresse oxidativo sistêmico, não induziu estresse oxidativo renal, uma vez que mesmo o grupo submetido apenas à dieta hipercalórica não apresentou alterações nas enzimas antioxidantes nem nos marcadores de dano oxidativo. Em conjunto, esses achados reforçam a relevância da jabuticaba como alimento funcional e apontam para seu potencial em estratégias nutricionais voltadas à prevenção de alterações renais associadas a dietas hipercalóricas.

Referências

- ABRANTES, L. C. S. *et al.* Effect of consumption of Brazilian berries on intestinal health: a systematic review of in vivo studies. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, [S. l.], 2025. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2025.2540498>
- AEBI, H. Catalase in vitro. **Methods in Enzymology**, [S. l.], v. 105, p. 121–126, 1984.
- ALBUQUERQUE, R. D. D. G. *et al.* Anti-Leishmania amazonensis activity of the terpenoid fraction from *Eugenia pruniformis* leaves. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, [S. l.], v. 92, n. 4, p. 1–14, 2020.
- ASSIS, M. Q. *et al.* Pulmonary arterial hypertension-induced reproductive damage: effects of combined physical training on testicular and epididymal parameters in rats. **Biomedicines**, [S. l.], v. 13, n. 2, art. 410, 2025.
- BAPTISTA, F. *et al.* Exploring the role of phenolic compounds in chronic kidney disease: a systematic review. **Molecules**, [S. l.], v. 29, n. 11, p. 2576, 2024.
- BATISTA, Â. G. *et al.* Intake of jaboticaba peel attenuates oxidative stress in tissues and reduces circulating saturated lipids of rats with high-fat diet-induced obesity. **Journal of Functional Foods**, [S. l.], v. 6, n. 2, p. 436–447, 2014.
- BOCKER, R.; SILVA, E. K. Anthocyanin-rich jaboticaba fruit: Natural source of bioactive and coloring ingredients for nutraceutical food applications. **Trends in Food Science & Technology**, [S. l.], v. 153, p. 104744, 2024.
- BUEGE, J. A.; AUST, S. D. Microsomal lipid peroxidation. **Methods in Enzymology**, [S. l.], v. 52, p. 302-310, 1978.
- COUTO-SANTOS, F. *et al.* Prepubertal exposure to arsenic alters male reproductive parameters in pubertal and adult rats. **Toxicology and Applied Pharmacology**, [S. l.], v. 409, p. 115304, 2020.
- COUTO-SANTOS, F. *et al.* Impact of early arsenic exposure on the mineral content and oxidative status of the liver and kidney of pubescent and adult rats. **Biological Trace Element Research**, [S. l.], v. 202, p. 1644–1655, 2024.
- DE ARAÚJO, A. N. V. *et al.* The benefits of jaboticaba-based interventions on disease: gastrointestinal, renal, and pulmonary diseases. In: Nascimento, R.P. et al. (eds) **Jaboticaba Berry: A Brazilian Superfruit**. Springer, Cham, p. 225-249, 2025. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-031-81489-1_9
- DESAI, I. *et al.* The effect of creatine supplementation on resistance training-based changes to body composition: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Strength and Conditioning Research**, [S. l.], v. 38, n. 10, p. 1813-1821, 2024.
- DESTRO, A. L. F. *et al.* Individual acute exposures to low concentrations of cadmium, chromium, lead, and nickel affect oxidative stress and pathological markers in fruit bats. **ACS Omega**, [S. l.], v. 10, n. 19, p. 19797–19807, 2025.

ECIROGLU-SARBAN, H. *et al.* Neuroprotective effects of hesperidin and CK2 inhibitor DRB on A β 1-42-induced neurotoxicity in differentiated SH-SY5Y cells. **Molecular Neurobiology**, [S. l.], v. 62, n. 10, p. 12722-12735, 2025.

FRANCIS, A. *et al.* Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. **Nature Reviews Nephrology**, [S. l.], v. 20, n. 7, p. 473-485, 2024.

FREITAS, R. M. P. *et al.* The antioxidant status of three neotropical bat species with different feeding habits. **Acta Chiropterologica**, [S. l.], v. 21, n. 2, p. 395-402, 2020.

GARCÍA-CHACÓN, J. M. *et al.* Camu camu (*Myrciaria dubia* (Kunth) McVaugh): an Amazonian fruit with biofunctional properties – a review. **Antioxidants**, [S. l.], v. 12, p. 1510, 2023.

GUIMARÃES-ERVILHA, L. O. *et al.* Pulmonary arterial hypertension affects sperm quality and epididymis function in sedentary and exercised Wistar rats. **Reproductive Sciences**, [S. l.], 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43032-024-01713-6>

KARAVA, V. *et al.* Update on the crosstalk between adipose tissue and mineral balance in general population and chronic kidney disease. **Frontiers in Pediatrics**, [S. l.], v. 9, p. 696942, 2021.

KITALA-TAŃSKA, K. *et al.* Prolonged copper supplementation modified minerals in the kidney, liver and blood, and potentiated oxidative stress and vasodilation of isolated aortic rings in young Wistar rats. **Nutrients**, [S. l.], v. 16, n. 19, p. 3230, 2024.

KOVESDY, C. P. Obesity and metabolic health in CKD. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, [S. l.], v. 20, n. 5, p. 742-754, 2025.

LEVINE, R. L. *et al.* Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. **Methods in Enzymology**, [S. l.], v. 186, p. 464-478, 1990.

LIANG, Y. *et al.* Causal effects of serum calcium, phosphate, and 25-hydroxyvitamin D on kidney function: a genetic correlation, pleiotropic analysis, and Mendelian randomization study. **Frontiers in Endocrinology**, [S. l.], v. 15, p. 1348854, 2024.

LIMA, L. S. *et al.* Effects of the brazilian native fruit jaboticaba (*Plinia cauliflora*) peel on inflammatory and oxidative stress pathways: insights from a pilot study in hemodialysis patients and renal cell models. **Foods**. 24;14(23):4030, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods14234030>.

LITTLE, M. H.; COMBES, A. N. Kidney organoids: accurate models or fortunate accidents. **Genes & Development**, [S. l.], v. 33, n. 19-20, p. 1319-1345, 2019.

MARINELLI, R. D. S. *et al.* Antioxidant potential of dietary chia seed and oil (*Salvia hispanica* L.) in diet-induced obese rats. **Food Research International**, [S. l.], v. 76, p. 666-674, 2015.

- MEIRA, N. A. N.; PEREIRA, N. P. Flavonoides e antocianinas em *Myrciaria cauliflora* (jaboticaba) visando à aplicabilidade cosmética. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v. 17, n. 3, 2017.
- MINGYUE, G.; JIN, M. Research progress on anti-renal fibrosis. **Journal of Practical Traditional Chinese Internal Medicine**, [S. l.], v. 35, n. 4, p. 138–141, 2021.
- MOTTA, J. V. O. *et al.* Midgut cell damage and oxidative stress in *Partamona helleri* (Hymenoptera: Apidae) workers caused by the insecticide lambda-cyhalothrin. **Antioxidants**, [S. l.], v. 12, n. 8, p. 1510, 2023.
- NAKATANI, S. *et al.* Zinc deficiency in chronic kidney disease and hemodialysis: insights from basic research to clinical implications. **Nutrients**, [S. l.], v. 17, n. 13, p. 2191, 2025.
- NASCIMENTO, R. P. *et al.* **Jaboticaba berry**. Cham: Springer, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-031-81489-1>
- OLIVEIRA, L. A. *et al.* Phenolic compounds and antioxidant activity of jaboticaba (*Myrciaria cauliflora*) extracts microencapsulated with different encapsulating agents. In: **3RD INTERNATIONAL CONGRESS ON BIOACTIVE COMPOUNDS**, 2024, Campinas. Anais eletrônicos. Campinas: Galoá, 2024.
- PALHARES, P. C. *et al.* Sperm characteristics, peroxidation lipid and antioxidant enzyme activity changes in milt of *Brycon orbignyanus* cryopreserved with melatonin in different freezing curves. **Theriogenology**, [S. l.], v. 176, p. 18–25, 2021.
- PAULA, P. L. *et al.* Jaboticaba (*Plinia cauliflora*): uma revisão de literatura sobre sua composição química e atividades biológicas. **Revista Brasileira Multidisciplinar (ReBraM)**, [S. l.], v. 27, n. 1 Supl., p. 162-179, 2024.
- PAULETTO, F. B. *et al.* Extraction and spray drying-based encapsulation of anthocyanin pigments from Jaboticaba Sabará peel (*Myrciaria jaboticaba* (Vell.) O. Berg). **Processes**, [S. l.], v. 13, n. 8, p. 2490, 2025.
- PAULETTO, G. Effect of sodium/calcium hypochlorite on adhesion and adaptation of fiber posts luted with a dual resin cement. **Brazilian Dental Journal**, [S. l.], v. 34, n. 3, p. 111-118, 2025.
- PÉREZ-TORRES, I. *et al.* Oxidative stress, plant natural antioxidants, and obesity. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 22, n. 4, p. 1786, 2021.
- PRESLEY, T. D. *et al.* The variation of macro- and micro-minerals of tissues in diabetic and non-diabetic rats. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, [S. l.], v. 39, p. 108–115, 2017.
- PINC, J.; *et al.* Antioxidant properties of *Myrciaria dubia* (camu-camu) in health and disease: a systematic review. **Nutrients**, v. 15, n. 10, p. 2341, 2023.
- RAZZAQUE, M. S.; WIMALAWANSA, S. J. Minerals and human health: from deficiency to toxicity. **Nutrients**, [S. l.], v. 17, n. 3, p. 454, 2025.

REEVES, P. G. *et al.* AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. **Journal of Nutrition**, Oxford, v. 123, n. 11, p. 1939-1951, 1993.

ROSS, M. H.; PAWLINA, W. **Histologia: texto e atlas**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

RUPEREZ, C. *et al.* Obesity accelerates cardiovascular ageing. **European Heart Journal**, [S. l.], v. 46, n. 23, p. 2161–2185, 2025.

SOARES, D. S. C. *et al.* Research and development on jaboticaba (*Myrciaria cauliflora*). **Food Science and Technology**, Campinas, 2018.

SOUZA, A. C. F. *et al.* Long-term reproductive effects in male rats prenatally exposed to sodium arsenite. **Environmental Toxicology**, [S. l.], v. 38, p. 1162–1173, 2023.

STASI, A. *et al.* Obesity-related chronic kidney disease: principal mechanisms and new approaches in nutritional management. **Frontiers in Nutrition**, [S. l.], v. 9, p. 925619, 2022.

SUENAGA, T. *et al.* Estimated potassium intake and the progression of chronic kidney disease. **Nephrology Dialysis Transplantation**, [S. l.], v. 40, n. 7, p. 1362-1373, 2025.

SUJANA, D. *et al.* Nephroprotective activity of medicinal plants: A review on in silico-, in vitro-, and in vivo-based studies. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, [S. l.], v. 11, n. 10, p. 113-127, 2021.

TRIPATHY, A.; KAR, S. K. Feeding stage, species, body part and sex-specific activity of glutathione S-transferase in mosquito. **Tropical Biomedicine**, [S. l.], v. 32, n. 1, p. 65–75, 2015.

VIANA, K. W. C. *et al.* From peel to health: jaboticaba's phenolics counteract oxidative stress and liver fat buildup. **Food, Nutrition and Health**, [S. l.], v. 2, n. 1, p. 5, 2025.

WANG, W. *et al.* Iron and ferroptosis in kidney disease: molecular and metabolic mechanisms. **Frontiers in Immunology**, [S. l.], v. 16, p. 1531577, 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World health statistics 2025**: monitoring health for the SDGs. Geneva: WHO, 2025.

YAO, S.; XU, D. Relationships between blood concentrations of cadmium, lead, mercury, selenium, and manganese and the risk of chronic kidney disease: a cross-sectional study based on NHANES 2011–2018. **Archives of Medical Science**, [S. l.], v. 20, n. 6, p. 1822–1830, 2024.

YASAWARDENE, P. *et al.* Mechanisms of star fruit (*Averrhoa carambola*) toxicity: a mini-review. **Toxicon**, [S. l.], v. 187, p. 198–202, 2020.

ZHENG, Y.; SUN, J. Long-term effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in kidney functions: a systematic review and meta-analysis. **Medicine (Baltimore)**, [S. l.], v. 104, n. 7, p. e41422, 2025.

6 CONCLUSÕES GERAIS

Esta tese investigou os efeitos de dois frutos do gênero *Myrciaria*, o camu-camu (*Myrciaria dubia*) e a jabuticaba (*Myrciaria cauliflora*) sobre parâmetros morfológicos, oxidativos e minerais renais em modelos experimentais de síndrome metabólica induzida por dieta hipercalórica. Os resultados demonstraram padrões de resposta distintos entre os frutos e, no caso da jabuticaba, entre diferentes formas de apresentação.

Em ambos os modelos, a dieta hipercalórica induziu alterações morfológicas compatíveis com lesão renal inicial, incluindo congestão vascular, vacuolização tubular e infiltrado inflamatório, as quais foram atenuadas pela suplementação com ambos os frutos. Essa observação é consistente com o elevado teor de compostos fenólicos presentes na casca de ambos os frutos, incluindo antocianinas, flavonoides e taninos, os quais são descritos como moduladores de vias inflamatórias e oxidativas. No entanto, o grau de proteção variou: o extrato microencapsulado da casca de jabuticaba promoveu a maior preservação histológica, enquanto o camu-camu, embora eficaz, não atingiu o mesmo nível de restauração da arquitetura tubular.

A análise integrada da composição percentual de macro e microminerais demonstrou que a dieta hipercalórica induziu alterações expressivas na homeostase mineral, com destaque para o aumento da fração proporcional de cálcio no tecido renal, caracterizando um evento fisiopatológico relevante no contexto da síndrome metabólica. A disrupção do metabolismo do cálcio observada no grupo HFHF indica que a sobrecarga metabólica induzida pela dieta atua não apenas como estímulo energético excessivo, mas também como moduladora direta da fisiologia iônica renal, contribuindo para o desenvolvimento progressivo de lesão estrutural e funcional.

Quanto à homeostase mineral, observou-se uma diferença fundamental entre os frutos. O camu-camu potencializou o desequilíbrio induzido pela dieta hipercalórica, com acúmulo adicional de cálcio e cobre e depleção de magnésio e ferro, sugerindo um potencial efeito adverso sobre o metabolismo iônico, o que reforça a necessidade de cautela na aplicação terapêutica de frutos bioativos e a importância de avaliações toxicológicas e minerais. Em contraste, a jabuticaba modulou positivamente o perfil mineral de forma dependente da preparação: a casca normalizou os níveis de cálcio e sódio, o extrato microencapsulado preservou a arquitetura histológica, e o fruto inteiro apresentou efeito intermediário, porém associado à redução do potássio. Essas alterações podem indicar disfunções tubulares e desequilíbrio hidroeletrolítico, as quais estão fortemente relacionadas à fisiopatologia da síndrome metabólica e da lesão renal inicial. Deve-se levar em consideração que a maior parte

dos polifenóis se concentra na casca da jabuticaba, especialmente antocianinas, flavonoides e taninos, sendo estes os principais responsáveis pela alta capacidade antioxidante do fruto. Esses resultados indicam que, diferentemente do camu-camu, a jabuticaba pode exercer efeitos benéficos sobre a homeostase mineral.

Na via oxidativa vimos que a síndrome metabólica sistêmica não foi capaz de alterar grande parte das enzimas antioxidantes e marcadores de estresse oxidativo. Porém ocorreu redução na atividade glutathione S-transferase (GST), responsável pela conjugação da glutathione reduzida (GSH) com xenobióticos e espécies reativas, promovendo sua neutralização e excreção. Nesse ponto, o camu-camu destacou-se por sua composição fitoquímica rica em vitamina C, antocianinas e flavonoides com reconhecida ação redox. A recuperação da concentração do GST no grupo HFCC corroboram a hipótese de que compostos fitoquímicos do camu-camu (ácido ascórbico e antocianinas) exercem efeitos citoprotetores renais por mecanismos antioxidantes diretos e/ou indiretos. No experimento com jabuticaba a síndrome metabólica não desencadeou alteração nas enzimas antioxidantes e nos marcadores de danos celulares. Esse resultado demonstrou que, mesmo com a presença de alterações morfológicas iniciais, o rim ainda está em um estágio subclínico, em que as próprias defesas antioxidantes do tecido conseguem manter o equilíbrio redox. A estabilidade observada nos grupos suplementados sustenta essa interpretação e sugere que, nesse contexto específico, os compostos bioativos da jabuticaba não produziram um efeito mensurável sobre esses marcadores.

Em conjunto podemos concluir que a suplementação com camu-camu, ao modular o ambiente redox e a homeostase de minerais críticos, atenua os efeitos estruturais deletérios associados à sobrecarga de cálcio, reforçando seu potencial como estratégia nutricional adjuvante na prevenção da nefropatia associada à síndrome metabólica. E reforçam também a relevância da jabuticaba como alimento funcional e apontam para seu potencial em estratégias nutricionais voltadas à prevenção de alterações renais associadas a dietas hipercalóricas, embora haja a necessidade de estudos adicionais para a maior compreensão dos mecanismos envolvidos e a influência da forma de apresentação em seus efeitos biológicos.

APÊNDICE A - APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA PROTOCOLO 10/2023



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS – CEUA

Campus Universitário – Viçosa, MG, Brasil, 36570-900 – Telefone: (31) 3612-2315

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada “Efeito do consumo de jabuticaba (*Myrciaria cauliflora*) em pó, isolada ou combinada a um probiótico, na fisiopatologia da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), saúde intestinal e eixo intestino-fígado in vivo”, registrada com o nº 10/2023, sob a responsabilidade da professor(a) Ceres Mattos Della Lucia do Departamento de Nutrição e da Saúde, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 08/10/2008, do Decreto nº 6.899, de 15/07/2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal - CONCEA, tendo sido prorrogado o certificado de aprovação pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Viçosa, em 06/05/2024. Após a conclusão do projeto, o relatório final deverá ser submetido à CEUA para emissão de certificado definitivo.

Finalidade	Pesquisa
Vigência da autorização	24 meses
Espécie/linhagem/raça	Camundongo - C57BL6
Nº de animais/sexo	70 machos
Peso/Idade	8 semanas
Origem	Biotério Central da UFV

CERTIFICATE

We certify that the proposition entitled “Effect of powdered jabuticaba (*Myrciaria cauliflora*) consumption, alone or combined with a probiotic, on the pathophysiology of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), intestinal health and intestine-liver axis in vivo”, registered with the number 10/2023, under the responsibility of professor(a) Ceres Mattos Della Lucia from the Department of Nutrition and Health is in accordance with the precepts of Law 11,7794, of 10/08/2008, Decree 6,899, of 07/15/2009, and the rules issued by Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal – CONCEA, the certificate of approval by the Commission for Ethics in the Use of Animals (CEUA) of the Federal University of Viçosa, on 05/06/2024, was extended. Upon completion of the project, the final report must be submitted to CEUA for the issuance of a definitive certificate.

Purpose	Research
Validity of authorization	24 months
Specie/Lineage/Breed	Mouse - C57BL6
Number of animals/Sex	70 male
Weight/Age	8 weeks
Origin	UFV's central vivarium



FABRICIO LUCIANI VALENTE
Coordenador
Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA/UFV



Documento assinado eletronicamente
FABRICIO LUCIANI VALENTE
Data: 06/05/2024 09:44:05 -0300
Verifique em <https://validar.br.gov.br>