

INFLUÊNCIA DO EXTRATO ETÉREO DA PIMENTA DEDO DE MOÇA (*Capsicum baccatum* var. *Pendulum*) NA DISLIPIDEMIA, NA RESISTÊNCIA INSULÍNICA, NA ATHEROSCLEROSE E NA HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA DE CAMUNDONGOS LDLR-/- ALIMENTADOS COM DIETA HIPERLÍPIDICA.

Leticia de Oliveira MACIEL¹; Ramon G.T. M. SILVA²; Raphael A. P. DIAS²; Francisco H. Sá de LIMA¹; Denis B. SILVA²; Ricardo M. COSTA²; Generci D. LOPES³; José A. D. GARCIA⁴.

Objetivou-se verificar o efeito do extrato etéreo da pimenta dedo de moça (*Capsicum baccatum* var. *Pendulum*) na dislipidemia, na resistência insulínica, na aterosclerose e na hipertrofia ventricular esquerda de camundongos LDLR -/- alimentados com dieta hiperlipídica. Utilizamos camundongos LDLR -/-, machos, 3 meses de idade, alimentados com dieta hiperlipídica durante 60 dias, divididos em 3 grupos (n=10). Grupo HL recebeu ração hipelipídica; Grupo HLP foi tratado com extrato etéreo da pimenta; Grupo HLE foi tratado com sinvastatina. Administrados por gavagem uma vez ao dia. Após 60 dias foram determinados os níveis plasmáticos de colesterol total (CT), LDL_c, VLDL_c, HDL_c, triglicérides, glicose e níveis séricos da insulina e foi calculado o índice de HOMA (HOMA_{ir}). Verificou-se que o extrato etéreo da pimenta preveniu o aumento dos níveis plasmáticos do colesterol total e LDL_c nos camundongos com resultados menos expressivos aos da sinvastatina, contudo aumentou os níveis de HDL_c quando comparados aos que foram tratados com sinvastatina. O extrato etéreo da pimenta dedo de moça preveniu a resistência insulínica, a hipertrofia cardíaca e o desenvolvimento da placa de ateroma tanto quanto a sinvastatina. Concluiu-se que o extrato etéreo da pimenta dedo de moça, mostrou ter um efeito positivo no tratamento da dislipidemia e proteção cardiovascular, prevenindo assim a resistência insulínica e o desenvolvimento da placa de ateroma.

INTRODUÇÃO

A regulação do metabolismo lipídico através de drogas ou de alimentos naturais é um alvo importante de intervenção terapêutica para diminuir o risco de doenças cardiovasculares, pois as dislipidemias são importantes fatores de riscos no contexto das doenças cardiovasculares, e as intervenções apropriadas podem ter um impacto no tratamento clínico. O risco do desenvolvimento de doenças cardiovasculares está relacionado diretamente com os níveis plasmáticos de LDL colesterol (LDLc) e inversamente com a concentração de HDL colesterol (HDLc). A dislipidemia está associada com o aumento de radicais livres em modelos humanos e animais, e sua relação com a doença coronária aterosclerótica e hipertrofia ventricular esquerda (HVE) foi demonstrada em diferentes estudos. Por outro lado, a redução da morbimortalidade por doenças cardiovasculares, a interrupção, a regressão e a prevenção da doença aterosclerótica e da HVE através de drogas redutoras do colesterol plasmático, também tem sido referida por inúmeros estudos.

Os inibidores da hidroximetilglutaril-coenzima-A redutase (HMG-CoA redutase), também conhecidos como estatinas, é o grupo de fármacos mais potentes e eficazes para reduzir o colesterol total (CT) e o LDLc. Por essas razões, existem hoje inúmeras pesquisas que visam encontrar uma estatina que tenha cada vez menos efeitos colaterais e melhor custo/benefício. Entretanto, devido ao elevado custo dos medicamentos redutores do colesterol plasmático e a perspectiva de seu uso prolongado, os pacientes têm recorrido a tratamentos alternativos para o controle das dislipidemias. Estes tratamentos têm sido utilizados de forma empírica pela população, carecendo de uma metodologia de estudo que permita conclusões mais confiáveis.

Nos Brasil, o consumo de pimenta dedo de moça vem sendo muito usado para molhos picantes, carnes, peixe, linguiça e lombo. Empiricamente, a pimenta vem sendo usada no controle do colesterol e para ajudar a emagrecer com custos acessíveis e menos efeitos colaterais.

MATERIAL E MÉTODOS

Os experimentos foram realizados em camundongos homozigotos para ausência do gene do receptor de LDL (LDLr^{-/-}) gerados no background C57BL6, machos com 3 meses de idade, pesando 22 ± 2 g. Os animais foram obtidos da Jackson Laboratories (EUA) e criados no biotério da Universidade José do Rosário Vellano, Alfenas-MG, com controle de temperatura e controle de 12 horas no ciclo claro/escuro. Os camundongos serão divididos em 3 grupos experimentais (n=10) assim constituídos:

-Grupo 1- Camundongos LDLr^{-/-} que receberam ração hiperlipídica com 20% de gordura total e 1,25% de colesterol, 0,5 % ácido cítrico por 60 dias (grupo HL);

-Grupo 2- camundongos LDLr^{-/-} que foram alimentados com ração hipelipídica e tratados com extrato etéreo da pimenta 60 dias na dose de 2g/kg de peso corporal, administrada por gavagem, uma vez ao dia (grupo HLP);

-Grupo 3- camundongos LDLr^{-/-} receberam ração hipelipídica e foram tratados com sinvastatina durante 60 dias na dose de 10 mg/kg de peso corporal, administrada por gavagem, uma vez ao dia. (grupo HLE)

Todos os animais foram alimentados com as respectivas dietas e receberam água *ad libitum*.

Depois de 60 dias de experimento os camundongos foram anestesiados por via intraperitoneal (ip) utilizando-se Xilazina/ketamina (Bayer AS e Parke-Davis®, respectivamente) na concentração de 6 - 40 mg/Kg.

Após a anestesia, o sangue foi coletado via retro-orbital, utilizando capilares heparinizados, e encaminhado para análises, foram determinados os níveis plasmáticos de colesterol total (CT), LDL_c, VLDL_c, HDL_c, triglicérides, glicose e níveis séricos da insulina e foi calculado o índice de HOMA (HOMA_r).

Após a toracotomia, o ventrículo esquerdo foi removido. O ventrículo esquerdo foi pesado a fresco (mg) e o peso ventricular esquerdo relativo foi calculado (peso do ventrículo em mg/ peso do animal em g) (GARCIA et al 2008).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 1- Comparação dos níveis plasmáticos de lipídeos, glicose, insulina e índice de Homa (HOMA_{ir}) dos camundongos LDLr-/- alimentados com dieta hiperlipídica (HL) tratados com óleo da polpa da pimenta (HLP) e tratados com estatina (HLE).

Mice	Grupos	Colesterol total (mg/dL)	HDLc (mg/dL)	LDLc (mg/dL)	TG (mg/dL)	Glicose (mMol/L)	Insulina (µm/mL)	Homa _{ir}
LDLr-/-	HL (n=10)	681 ± 38,2 ^a	27 ± 2,7 ^a	608 ± 32,0 ^a	230 ± 5,7 ^a	5,6±0,2 ^a	5,9±0,6 ^a	1,5±0,2 ^a
	HL P (n=9)	424 ± 30,0 ^b	51 ± 8,2 ^b	340 ± 28,6 ^b	173 ± 4,9 ^b	5,3±0,1 ^a	3,7±0,2 ^b	0,9±0,08 ^b
	HL E (n=8)	329 ± 32,0 ^c	37 ± 1,9 ^c	270 ± 31,9 ^c	158 ± 6,3 ^c	5,2±0,1 ^a	3,0±0,4 ^b	0,7±0,06 ^b

Os valores foram expressos como média ± EPM. Letras distintas indicam diferenças significantes entre grupos (p<0,05).

TABELA 2 - Comparação da proporção do peso ventricular esquerdo pelo peso do camundongo (mg/g); do diâmetro de cardiomiócito (µm) e da área intersticial de colágeno do miocárdio ventricular esquerdo (%) entre camundongos dos grupos HL, HLP e HLE

GRUPOS	HL	HLP	HLE
Camundongos (n)	10	9	8
Peso ventricular esquerdo/peso do camundongo (mg/g)	4,2±0,09 ^a	3,3±0,07 ^b	3,0±0,07 ^b
Diâmetro dos cardiomiócitos (µm)	25±1,5 ^a	21±0,8 ^b	19±1,0 ^b
Área intersticial de colágeno no miocárdio	8,0±0,3 ^a	4,5±0,1 ^b	4,2±0,5 ^b

esquerdo (%)

Os valores foram expressos como média $\pm$ EPM. Letras distintas indicam diferenças significantes entre grupos ($p < 0,05$).

Na análise do perfil lipídico observou que a pimenta reduz os níveis de colesterol total e triglicérides e aumenta os níveis de HDL, apresentando resultados semelhantes ao da estatina neste modelo animal estudado (Tabela 1). Podemos observar também que a pimenta preveniu o desenvolvimento da resistência insulínica, reduzindo o Homa_{ir} (tabela 1). Na avaliação do estresse oxidativo observou-se que a pimenta preveniu o estresse oxidativo (tabela 3) previndo os animais da aterosclerose e da hipertrofia cardíaca (tabela 2).

TABELA 3 – Comparação da área de lesão aterosclerótica na aorta, porcentagem da área imunorreativa para CD40L na aorta e no miocárdio/endocárdio entre camundongos HL, HLP e HLE.

Parâmetros	Grupo HL	Grupo HLP	Grupo HLE
N	10	9	8
Área de lesão aterosclerótica ($\square m^2$)	5552 $\pm$ 1643 ^a	1484 $\pm$ 423 ^b	1595 $\pm$ 367 ^b
% de área imunorreativa para CD40L na aorta	7,8 $\pm$ 0,5 ^a	4,1 $\pm$ 0,6 ^b	3,9 $\pm$ 0,2 ^b
% de área imunorreativa para CD40L no miocárdio/endocárdio	7,2 $\pm$ 0,4 ^a	2,9 $\pm$ 0,4 ^b	3,1 $\pm$ 0,5 ^b
Concentração de ânion superóxido da aorta cpm x 10 ⁵ /mg proteína	15,1 $\pm$ 1,4 ^a	8,1 $\pm$ 2,3 ^b	6,1 $\pm$ 1,9 ^b

(ANOVA + Tukey test). Os dados foram expressos como média $\pm$ Erro Padrão da Média (EPM). Letras iguais, nas linhas, não diferem entre si pelo teste de Tukey ($p < 0,05$).

CONCLUSÕES

O extrato etéreo da pimenta dedo de moça, neste modelo animal, mostrou ter um efeito anti-dislipidêmico e cardioprotetor com o aumento HDL_c, molécula antioxidante, anti inflamatória e antiaterogênica, o que preveniu a resistência insulina e o desenvolvimento da placa de ateroma.

¹ Acadêmica do curso de Ciências biológicas – IFSULDEMINAS - Muzambinho.

² Professores do grupo de pesquisa Informática Aplicada às Ciências - IAC – IFSULDEMINAS- Muzambinho.

³ Técnico colaborador do grupo de pesquisa Informática Aplicada às Ciências – IAC -IFSULDEMINAS – Muzambinho.

⁴ Orientador e Professores do IFSULDEMINAS – Machado; e da Universidade José Do Rosário Vellano – UNIFENAS - Alfenas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAYNES, J.; DOMINICZAK, M. H.. Bioquímica médica. 2ª edição. Brasil, editora Elsevier, 2007. 436 páginas.

Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Projeto diretrizes para prevenção da aterosclerose e dislipidemia. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/040.pdf>. Acesso em 12/05/2014.

Botelho A. P, et. Al. A suplementação com ácido linoleico conjugado reduziu a gordura corporal em ratos Wistar. Revista de Nutrição de Campinas. Campinas, 2005.

CHAMPE, P. C., et. Al. Bioquímica ilustrada. 4ª edição. Editora Artmed, 2009. 528 páginas