

UNIVERSIDADE PARANAENSE – UNIPAR  
COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* E PESQUISA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL COM ÊNFASE EM  
PRODUTOS BIOATIVOS

GUILHERME DONADEL

**INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS HIPOLIPEMIANTE E ANTIATEROGÊNICOS  
DE *Plinia cauliflora* EM MODELO EXPERIMENTAL DE ATHEROSCLEROSE**

Umuarama  
2026

GUILHERME DONADEL

**INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS HIPOLIPEMIANTE E ANTIATEROGÊNICOS DE *Plinia cauliflora* EM MODELO EXPERIMENTAL DE ATHEROSCLEROSE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos da Universidade Paranaense como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciência Animal com área de concentração em Saúde Única.

Orientação: Dr. Emerson Luiz Botelho Lourenço

Umuarama  
2026

### Ficha Catalográfica

D674i Donadel, Guilherme.

Investigação dos efeitos hipolipemiantes e antiaterogênicos de  
*Plinia cauliflora* em modelo experimental de aterosclerose /  
Guilherme Donadel. – Umuarama : Universidade Paranaense -  
UNIPAR, 2026.  
70 f.

Orientador: Dr. Emerson Luiz Botelho Lourenço.  
Tese (Doutorado) – Universidade Paranaense - UNIPAR.

1. Compostos Fenólicos. 2. Estresse Oxidativo. 3. Dislipidemia. I.  
Universidade Paranaense - UNIPAR. II. Título.

(21 ed.) CDD: 583.765

Bibliotecária Responsável Regiane Luiza Campaneli CRB 9/2194

O presente trabalho foi realizado nos Laboratórios de Produtos naturais e Pesquisa Pré-clínica e biotério de lagomorfos do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos da Universidade Paranaense da unidade de Umuarama como requisito para a obtenção do título de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos – Área de Concentração Saúde Animal, sob orientação do (a) Dr. Emerson Luiz Botelho Lourenço

**INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS HIPOLIPEMIANTES E ANTIATEROGÊNICOS  
DE *Plinia cauliflora* EM MODELO EXPERIMENTAL DE ATEROSCLEROSE**

Os recursos financeiros para o desenvolvimento do projeto foram obtidos junto às agências e órgãos de fomento à pesquisa abaixo relacionadas:

- 1 CAPES: Conselho de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior
- 2 CNPq: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

GUILHERME DONADEL

**INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS HIPOLIPEMIANTES E ANTIATEROGÊNICOS  
DE *Plinia cauliflora* EM MODELO EXPERIMENTAL DE ATEROSCLEROSE**

Trabalho de conclusão do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos aprovado como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos pela Universidade Paranaense – UNIPAR, pela seguinte banca examinadora:

---

Prof. Dr. Emerson Luiz Botelho Lourenço

Doutor em Farmacologia e Toxicologia – Universidade Federal do Paraná – UFPR  
Diretor Executivo da Fundação Candido Garcia

---

Dra. Aedra Carla Bufalo Kawassaki

Doutora em Patologia experimental – Universidade Estadual de Londrina - UEL  
Docente da Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE

---

Dr. Geraldo Emílio Vicentini

Doutor em Ciências Farmaceuticas– Universidade Estadual de Maringá - UEM  
Docente da Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE

---

Prof. Dr. Salviano Tramontini Belletini

Doutor em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos – Universidade Paranaense -  
UNIPAR  
Docente da Universidade Paranaense - UNIPAR

---

Prof. Dr. André Giarola Boscarato

Doutor em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos – Universidade Paranaense -  
UNIPAR  
Docente da Universidade Paranaense - UNIPAR

Umuarama, 03 de junho de 2026.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a DEUS pelo dom da vida e por permitir-me chegar até aqui hoje, com saúde, paz, a mim e toda minha família.

Agradeço imensamente a toda minha família, pelo amor de vocês que foi essencial para chegar até aqui, enfim por acreditarem em mim e em meus sonhos, pela ajuda que quando precisei nunca negaram esforço, meus pais e irmão **Salvador, Eonice, Douglas** que sempre estiveram dispostos em todos os momentos, a minha tia **Rosina** e minha avó **Anna** pelas orações e benções.

Agradeço ao meu orientador **Emerson Luiz Botelho Lourenço**, pela oportunidade de ingressar no doutorado, o qual foi de grande valia para meu aprendizado.

Agradeço aos professores do doutorado pelos ensinamentos passado em suas aulas e colegas do laboratório que ajudaram na execução do experimento.

Meu muito obrigado a todos!

“Seja você quem for, seja qual for a posição social que você tenha na vida, a mais alta ou a mais baixa, tenha sempre como meta muita força, muita determinação e sempre faça tudo com muito amor e com muita fé em Deus, que um dia você chega lá. De alguma maneira você chega lá”. (Ayrton Senna.).

DONADEL, Guilherme. Investigação dos efeitos hipolipemiantes e antiaterogênicos de *Plinia cauliflora* em modelo experimental de aterosclerose. Orientador: Emerson Luiz Botelho Lourenço. Ano. 2026. f. (f.=71 folhas) Tese (Doutorado em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos) - Universidade Paranaense, Umuarama, 2026.

## RESUMO

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica multifatorial, caracterizada pelo acúmulo de lipídios na parede arterial e associada ao estresse oxidativo e à disfunção endotelial. Apesar da eficácia dos tratamentos convencionais, como as estatinas, a ocorrência de efeitos adversos tem impulsionado a busca por alternativas terapêuticas baseadas em compostos bioativos de origem natural. Nesse contexto, *Plinia cauliflora* (Mart.) Kausel, espécie nativa brasileira conhecida como jabuticaba, destaca-se pelo elevado teor de compostos fenólicos presentes principalmente na casca do fruto, os quais apresentam propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e hipolipemiantes. O presente estudo teve como objetivo investigar os efeitos hipolipemiantes e antiaterogênicos do extrato etanólico da casca de *Plinia cauliflora* (EEPC) em modelo experimental de aterosclerose induzida em coelhos da raça Nova Zelândia. Os animais foram submetidos à dieta rica em colesterol durante 60 dias, sendo os primeiros 30 dias destinados à indução da aterosclerose e os 30 dias subsequentes correspondentes ao período de tratamento, a partir do 30º dia experimental, os animais receberam, por via oral, EEPC nas doses de 10, 30 e 100 mg/kg, sinvastatina (2,5 mg/kg) e veículo durante 30 dias. Foram avaliados ao final do período de 60 dias parâmetros lipídicos séricos, marcadores de estresse oxidativo, citocinas inflamatórias, moléculas de adesão endotelial, além de análises histopatológicas e morfométricas da aorta. Os resultados demonstraram que o tratamento com EEPC promoveu redução significativa dos níveis de colesterol total, LDL-C e triglicerídeos, com efeito dose-dependente, sendo a dose de 100 mg/kg comparável à sinvastatina. Adicionalmente, observou-se redução dos níveis de malondialdeído, nitrotirosina e LDL oxidada, bem como aumento da biodisponibilidade de nitrito e modulação positiva das enzimas antioxidantes superóxido dismutase e catalase. O EEPC também reduziu significativamente os níveis séricos de IL-1 $\beta$ , IL-6, sICAM-1 e sVCAM-1. As análises histopatológicas evidenciaram diminuição das lesões ateroscleróticas e da espessura da túnica íntima arterial quando comparadas ao grupo controle. Dessa forma, os achados indicam que o extrato de *Plinia cauliflora* apresenta efeitos hipolipemiantes, antioxidantes e anti-inflamatórios relevantes, contribuindo para a atenuação da progressão da aterosclerose. Em conjunto, esses resultados demonstram que o EEPC apresenta atividade hipolipemiante, antioxidante, anti-inflamatória e antiaterogênica, reforçando o potencial da espécie como fonte promissora de compostos bioativos para aplicações terapêuticas e nutracêuticas no manejo de doenças cardiovasculares.

**Palavras-chave:** Compostos Fenólicos; Estresse Oxidativo; Dislipidemia

DONADEL, Guilherme. Investigation of the hypolipidemic and antiatherogenic effects of *Plinia cauliflora* in an experimental model of atherosclerosis. Advisor: Emerson Luiz Botelho Lourenço. Year: 2026. p. (p.=71 leaves) Thesis (Doctorate in Animal Science with Emphasis on Bioactive Products) - Universidade Paranaense, Umuarama, 2026.

## ABSTRACT

Atherosclerosis is a multifactorial chronic inflammatory disease characterized by lipid accumulation in the arterial wall and associated with oxidative stress and endothelial dysfunction. Although conventional treatments, such as statins, are effective, their adverse effects have encouraged the search for alternative therapeutic approaches based on natural bioactive compounds. In this context, *Plinia cauliflora* (Mart.) Kausel, a Brazilian native species popularly known as jabuticaba, stands out due to its high content of phenolic compounds, mainly found in the fruit peel, which exhibit antioxidant, anti-inflammatory, and hypolipidemic properties. The present study aimed to investigate the hypolipidemic and antiatherogenic effects of the ethanolic extract from the peel of *Plinia cauliflora* (EEPC) in an experimental model of atherosclerosis induced in New Zealand rabbits. Animals were fed a cholesterol-enriched diet for 60 days and treated orally for 30 days with EEPC at doses of 10, 30, and 100 mg/kg, simvastatin (2.5 mg/kg), or vehicle. Serum lipid parameters, oxidative stress markers, inflammatory cytokines, endothelial adhesion molecules, as well as histopathological and morphometric analyses of the aorta were evaluated.

The results showed that EEPC treatment significantly reduced total cholesterol, LDL-C, and triglyceride levels in a dose-dependent manner, with the highest dose (100 mg/kg) showing effects comparable to simvastatin. Additionally, EEPC reduced levels of malondialdehyde, nitrotyrosine, and oxidized LDL, while increasing nitrite bioavailability and positively modulating antioxidant enzymes such as superoxide dismutase and catalase. The extract also significantly decreased serum levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, sICAM-1, and sVCAM-1. Histopathological analyses revealed a reduction in atherosclerotic lesions and arterial intima thickness. In conclusion, *Plinia cauliflora* extract demonstrates significant hypolipidemic, antioxidant, and anti-inflammatory effects, contributing to the attenuation of atherosclerosis progression. These findings highlight the potential of this species as a promising source of bioactive compounds for therapeutic and nutraceutical applications in cardiovascular diseases.

**Keywords:** Atherosclerosis; *Plinia Cauliflora*; Phenolic Compounds; Oxidative Stress; Dyslipidemia.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### **Artigo 1 - INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS HIPOLIPEMIANTES E ANTIATEROGÊNICOS DE *Plinia cauliflora* EM MODELO EXPERIMENTAL DE ATEROSCLEROSE**

|          |                                                                                                                        |    |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 | Cromatograma de íons totais (modo íon negativo) do EEPC.....                                                           | 38 |
| Figura 2 | O tratamento com EEPC previne a redução do ganho de peso em coelhos ateroscleróticos.....                              | 39 |
| Figura 3 | O tratamento com EEPC reduz os níveis séricos de lipídios em coelhos ateroscleróticos.....                             | 40 |
| Figura 4 | O tratamento com EEPC modula o estado redox de coelhos ateroscleróticos.....                                           | 41 |
| Figura 5 | O tratamento com EEPC reduz os níveis de interleucinas e moléculas de adesão solúveis em coelhos ateroscleróticos..... | 42 |
| Figura 6 | O tratamento com EEPC reduz lesões sudanofílicas em segmentos da aorta de coelhos ateroscleróticos.....                | 44 |
| Figura 7 | O tratamento com EEPC reduz a espessura arterial em segmentos da aorta de coelhos ateroscleróticos.....                | 45 |

## LISTA DE TABELA

### **Artigo 2 - POTENCIAL TERAPÊUTICO E SEGURANÇA TOXICOLÓGICA DA *PLINIA CAULIFLORA*: UMA REVISÃO DE LITERATURA.**

|                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1- Aspectos etnobotânicos de <i>Plinia cauliflora</i> .....                      | 62 |
| Tabela 2 - Estudos etnofarmacológicos e toxicológicos de <i>Plinia cauliflora</i> ..... | 65 |

## LISTA DE SIGLAS

|              |                                                                                             |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| ANOVA        | Análise de Variância                                                                        |
| CAPES        | Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior                                 |
| CAT          | Catalase                                                                                    |
| CT           | Colesterol Total                                                                            |
| DCNT         | Doenças Crônicas Não Transmissíveis                                                         |
| DRC          | Dieta Rica em Colesterol                                                                    |
| EEPC         | Extrato Etanólico da Casca de <i>Plinia cauliflora</i>                                      |
| HAS          | Hipertensão Arterial Sistêmica                                                              |
| HDL-C        | Colesterol de Lipoproteína de Alta Densidade                                                |
| IL-1 $\beta$ | Interleucina 1 beta                                                                         |
| IL-6         | Interleucina 6                                                                              |
| LDL-C        | Colesterol de Lipoproteína de Baixa Densidade                                               |
| LC-DAD-MS    | Cromatografia Líquida com Detector de Arranjo de Diodos Acoplada à Espectrometria de Massas |
| MDA          | Malondialdeído                                                                              |
| OMS          | Organização Mundial da Saúde                                                                |
| SOD          | Superóxido Dismutase                                                                        |
| TG           | Triglicerídeos                                                                              |
| UNIPAR       | Universidade Paranaense                                                                     |
| UFGD         | Universidade Federal da Grande Dourados                                                     |

## LISTA DE SÍMBOLOS

|     |                     |
|-----|---------------------|
| %   | Porcentagem         |
| ±   | Mais ou menos       |
| °C  | Graus Celsius       |
| g   | Grama               |
| kg  | Quilograma          |
| mg  | Miligrama           |
| mL  | Mililitro           |
| μL  | Microlitro          |
| μm  | Micrômetro          |
| rpm | Rotações por minuto |
| v/v | Volume por volume   |

## SUMÁRIO

|       |                                                                                                                                        |           |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
|       | <b>CAPITULO 1 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>                                                                                        | <b>16</b> |
| 1.1   | <b>Introdução.....</b>                                                                                                                 | <b>18</b> |
| 1.2   | <b>Revisão da Literatura .....</b>                                                                                                     | <b>20</b> |
| 1.3   | <b>Referências.....</b>                                                                                                                | <b>25</b> |
| 1.4   | <b>Objetivo.....</b>                                                                                                                   | <b>29</b> |
| 2     | <b>CAPITULO 2 – ARTIGOS .....</b>                                                                                                      | <b>30</b> |
| 2.1   | <b>ARTIGO 1 - ATEROPROTECTIVE EFFECTS OF PLINIA<br/>CAULIFLORA IN. NEW ZEALAND RABBITS: BEYOND THE LIPID-<br/>LOWERING EFFECT.....</b> | <b>31</b> |
|       | RESUMO .....                                                                                                                           | 32        |
|       | ABSTRACT.....                                                                                                                          | 33        |
| 1     | <b>Introdução.....</b>                                                                                                                 | <b>34</b> |
| 2     | <b>Material e Métodos .....</b>                                                                                                        | <b>35</b> |
| 2.1   | <b>Produtos químicos.....</b>                                                                                                          | <b>35</b> |
| 2.2   | Material vegetal e obtenção do extrato de <i>Plinia cauliflora</i> .....                                                               | 35        |
| 2.2.1 | Caracterização fitoquímica por cromatografia líquida com detecção por<br>arranjo de diodos e espectrometria de massas (LC-DAD-MS)..... | 35        |
| 2.3   | <b>Estudo farmacológico .....</b>                                                                                                      | <b>36</b> |
| 2.3.1 | Animais .....                                                                                                                          | 36        |
| 2.3.2 | Procedimentos experimentais .....                                                                                                      | 36        |
| 2.4   | <b>Análise estatística .....</b>                                                                                                       | <b>37</b> |
| 3     | <b>RESULTADOS.....</b>                                                                                                                 | <b>38</b> |
| 3.1   | Caracterização fitoquímica por LC-DAD-MS .....                                                                                         | 38        |

|     |                                                                                                                                |           |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.2 | Parâmetros clínicos e comportamentais.....                                                                                     | 38        |
| 3.3 | Lipídios séricos.....                                                                                                          | 39        |
| 3.4 | Estado redox.....                                                                                                              | 40        |
| 3.5 | Marcadores Inflamatórios.....                                                                                                  | 42        |
| 3.6 | Achados histopatológicos.....                                                                                                  | 43        |
| 4   | <b>DISCUSSÃO.....</b>                                                                                                          | 45        |
| 5   | <b>CONCLUSÃO.....</b>                                                                                                          | 48        |
| 6   | <b>REFERENCIAS.....</b>                                                                                                        | 49        |
| 2.2 | <b>ARTIGO 2 - POTENCIAL TERAPÊUTICO E SEGURANÇA<br/>TOXICOLÓGICA DA PLINIA CAULIFLORA: UMA REVISÃO DE<br/>LITERATURA .....</b> | <b>53</b> |
|     | RESUMO .....                                                                                                                   | 54        |
|     | ABSTRACT .....                                                                                                                 | 55        |
|     | <b>INTRODUÇÃO.....</b>                                                                                                         | <b>56</b> |
|     | <b>METODOLOGIA .....</b>                                                                                                       | <b>57</b> |
|     | <b>DESENVOLVIMENTO .....</b>                                                                                                   | <b>57</b> |
|     | COMPOSTOS BIOATIVOS E ANTIOXIDANTES DE ORIGEM<br>NATURAL.....                                                                  | 57        |
|     | FAMILIA MYRTACEAE .....                                                                                                        | 60        |
|     | <i>PLINIA CAULIFLORA</i> (MART.) KAUSEL: CARACTERIZAÇÃO<br>FITOQUÍMICA E EFEITOS BIOLÓGICOS.....                               | 61        |
|     | EFEITOS ANTIOXIDANTES.....                                                                                                     | 62        |
|     | EFEITOS CARDIOVASCULARES .....                                                                                                 | 63        |
|     | EFEITOS METABOLICOS .....                                                                                                      | 63        |
|     | SEGURANÇA E TOXICIDADE .....                                                                                                   | 64        |

|          |                          |           |
|----------|--------------------------|-----------|
|          | <b>CONCLUSÃO.....</b>    | <b>65</b> |
|          | <b>REFERENCIAS .....</b> | <b>66</b> |
| <b>3</b> | <b>CONCLUSÃO .....</b>   | <b>70</b> |

## **CAPÍTULO 1**

### **REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

**EFEITOS HIPOLIPEMIANTE E ANTIOXIDANTES DO EXTRATO DE *PLINIA*  
*CAULIFLORA* NA ATEROSCLEROSE EXPERIMENTAL**

O capítulo 1 foi editado de acordo com as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas - ABNT.

## **EFEITOS HIPOLIPEMIANTES E ANTIOXIDANTES DO EXTRATO DE *PLINIA CAULIFLORA* NA ATEROSCLEROSE EXPERIMENTAL**

### **1.1 Introdução**

As doenças cardiovasculares continuam sendo a principal causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo, configurando um grave problema de saúde pública. Entre essas enfermidades, a aterosclerose destaca-se como um processo patológico central, responsável pela maioria dos eventos isquêmicos fatais, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (AJOOLABADY *et al.*, 2024; FAN; WATANABE, 2022). Atualmente, a aterosclerose é reconhecida como uma doença inflamatória crônica de caráter multifatorial, resultante da interação entre dislipidemia, disfunção endotelial, estresse oxidativo e resposta imune vascular persistente (LIBBY, 2021).

O evento inicial da aterogênese envolve a retenção de lipoproteínas ricas em colesterol, especialmente a lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), no espaço subendotelial das artérias. A oxidação dessas partículas desencadeia a ativação do endotélio vascular, promovendo a expressão de moléculas de adesão, como VCAM-1 (Molécula de Adesão Celular Vascular-1) e ICAM-1 (Molécula de Adesão Intercelular-1), e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, que favorecem o recrutamento de monócitos e linfócitos para a parede arterial (JIANG *et al.*, 2022). Esses monócitos diferenciam-se em macrófagos, que internalizam LDL oxidada e originam as células espumosas, componentes essenciais das estrias lipídicas e das placas ateroscleróticas (AJOOLABADY *et al.*, 2024).

Paralelamente, o estresse oxidativo exerce papel fundamental na progressão da aterosclerose. O aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, associado à redução da atividade de sistemas antioxidantes endógenos, como a superóxido dismutase e a catalase, contribui para a disfunção endotelial, redução da biodisponibilidade do óxido nítrico e instabilidade da placa aterosclerótica (KATTOOR *et al.*, 2017; INCALZA *et al.*, 2018; SIES; JONES, 2020). Evidências recentes reforçam que o desequilíbrio redox está intimamente relacionado à intensificação da inflamação vascular e ao agravamento das lesões ateroscleróticas (LU *et al.*, 2021).

O tratamento farmacológico convencional das dislipidemias, baseado principalmente no uso de estatinas, apresenta eficácia comprovada na redução do risco cardiovascular. No entanto, efeitos adversos, intolerância medicamentosa e resposta terapêutica variável têm impulsionado a busca por abordagens complementares, capazes

de atuar de forma integrada sobre múltiplos alvos fisiopatológicos da aterosclerose (MOMTAZI-BOROJENI *et al.*, 2019). Nesse contexto, compostos bioativos de origem vegetal têm despertado crescente interesse científico, especialmente em razão de suas propriedades hipolipemiantes, antioxidantes e anti-inflamatórias, frequentemente associadas a efeitos sinérgicos entre os constituintes do fitocomplexo (LIU *et al.*, 2022).

A *Plinia cauliflora* (Mart.) Kausel, pertencente à família Myrtaceae e popularmente conhecida como jabuticaba, é uma espécie nativa do Brasil amplamente utilizada na alimentação e na medicina tradicional. Estudos recentes demonstram que as cascas do fruto apresentam elevada concentração de compostos fenólicos, incluindo antocianinas, flavonoides e taninos hidrolisáveis, substâncias reconhecidas por sua expressiva atividade antioxidante e potencial cardioprotetor (DE ANDRADE NEVES *et al.*, 2018; ROMÃO *et al.*, 2019; LENQUISTE *et al.*, 2019). Revisões recentes destacam o potencial dessa espécie na modulação do metabolismo lipídico, na redução do estresse oxidativo e no controle da inflamação sistêmica, fatores diretamente relacionados à fisiopatologia da aterosclerose (JUNIOR *et al.*, 2019; LIU *et al.*, 2022).

Apesar do uso tradicional e das evidências farmacológicas promissoras, o desenvolvimento de produtos terapêuticos à base de extratos vegetais exige avaliações rigorosas de segurança toxicológica. Estudos pré-clínicos são essenciais para determinar doses seguras, identificar possíveis efeitos adversos e garantir a viabilidade do uso terapêutico contínuo, especialmente em doenças crônicas que demandam tratamentos prolongados (WHO, 2019; DZOBO, 2022). A integração entre estudos toxicológicos e farmacológicos é, portanto, fundamental para a validação científica e o uso racional de fitoterápicos.

Diante desse cenário, a presente tese propõe investigar os efeitos do extrato de *Plinia cauliflora* em modelo experimental de aterosclerose, associando a avaliação de segurança toxicológica à análise de parâmetros lipídicos, oxidativos, inflamatórios e histopatológicos. Essa abordagem integrada visa contribuir para a compreensão dos mecanismos de ação do extrato, bem como fornecer subsídios científicos sólidos para o desenvolvimento futuro de estratégias terapêuticas complementares no manejo da aterosclerose.

## 66 1.2 Revisão de Literatura

67 Atualmente, as Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) representam um  
68 dos principais problemas de saúde pública no mundo. No Brasil, uma pesquisa realizada  
69 entre 2012 e 2021 apontou que a maioria dos óbitos foi causada por DCNTs, sendo as  
70 mais frequentes as doenças cardiovasculares, com 50,4% do total (DE MELLO  
71 JIMENEZ et al., 2025). A aterosclerose e algumas de suas principais complicações,  
72 como o infarto cerebral e o do miocárdio, configuram-se como causas consideráveis de  
73 morte globalmente (GATTO; MOTA; OKOSHI, 2023).

74 A aterosclerose está associada a diversas complicações cardiovasculares, como a  
75 isquemia miocárdica (infarto) ou a isquemia cerebral (AVC), estando associada a  
76 diversos fatores concomitantes (GATTO; MOTA; OKOSHI, 2023). Mafra e Oliveira  
77 (2008) realizaram uma pesquisa analisando métodos de avaliação do risco  
78 cardiovascular e concluíram que a importância crescente da mortalidade e da morbidade  
79 por doenças cardiovasculares ateroscleróticas torna a avaliação do risco cardiovascular  
80 global essencial na prática clínica.

81 A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica caracterizada pela formação  
82 de placas lipídicas na parede arterial, associada a alterações estruturais e funcionais do  
83 vaso (FALUDI et al., 2017). Com a progressão da doença, ocorre deposição de cálcio,  
84 remodelamento vascular e perda da elasticidade arterial. Trata-se de uma condição  
85 multifatorial, cujo desenvolvimento está relacionado a fatores de risco como  
86 dislipidemia, hipertensão arterial, tabagismo, diabetes mellitus e inflamação sistêmica  
87 (DI FUSCO et al., 2023).

88 A aterogênese ocorre em diferentes estágios, sendo a fase inicial caracterizada  
89 pelo acúmulo focal de macrófagos no espaço subendotelial, associado à retenção de  
90 lipoproteína de baixa densidade (LDL) e colesterol. Essa disfunção endotelial está  
91 relacionada a múltiplos fatores, incluindo aumento de LDL oxidada, estresse oxidativo,  
92 hipertensão arterial, diabetes mellitus, alterações genéticas, níveis elevados de  
93 homocisteína e infecções por microrganismos (JIANG et al., 2022).

94 A disfunção endotelial promove aumento da permeabilidade da camada íntima  
95 às lipoproteínas plasmáticas, favorecendo sua retenção no espaço subendotelial e  
96 subsequente modificação oxidativa, processo que confere caráter imunogênico a essas  
97 partículas (JIANG et al., 2022). Esse microambiente pró-inflamatório induz a expressão  
98 de moléculas de adesão endotelial, resultando no recrutamento de monócitos e linfócitos  
99 para a parede vascular (REYES-SOFFER et al., 2022).

Após a migração para o espaço subendotelial, os monócitos diferenciam-se em macrófagos, que internalizam lipoproteínas modificadas e originam células espumosas, componentes centrais das estrias lipídicas. A ativação dessas células contribui para a progressão da placa aterosclerótica por meio da secreção de citocinas pró-inflamatórias e enzimas proteolíticas, promovendo a amplificação da resposta inflamatória e o remodelamento da parede arterial (JIANG *et al.*, 2022; GUSEV; SARAPULTSEV, 2023; RACHED *et al.*, 2025).

Nesse estágio, observa-se a presença de lesões ateroscleróticas avançadas, capazes de estreitar o lúmen vascular e comprometer o fluxo sanguíneo. Os linfócitos T também desempenham papel relevante na fisiopatologia da doença, estando diretamente envolvidos no processo inflamatório e na aterogênese. Essas células interagem com macrófagos e podem se diferenciar, produzindo citocinas que modulam a resposta inflamatória. Assim, diversos mecanismos estão envolvidos no desenvolvimento dessa patologia (FALUDI *et al.*, 2017; RACHED *et al.*, 2025).

A hipertensão arterial é um importante fator de risco, embora a aterosclerose resulte da interação multifatorial de diversos processos fisiopatológicos. Nesse contexto, a doença não pode ser atribuída a um único agente etiológico, sendo influenciada por múltiplos mecanismos interdependentes que contribuem para sua iniciação e progressão (GUSEV; SARAPULTSEV, 2023).

Embora os distúrbios do metabolismo lipídico desempenhem papel central na aterogênese, as dislipidemias não constituem, isoladamente, condição suficiente para o desenvolvimento da doença. Adicionalmente, evidências indicam que o controle adequado da hipertensão pode retardar a progressão da aterosclerose. Contudo, é fundamental reconhecer que hipertensão arterial e aterosclerose, apesar de frequentemente inter-relacionadas, configuram entidades patológicas distintas (JIANG *et al.*, 2022; DI FUSCO *et al.*, 2023).

A aterosclerose afeta predominantemente artérias de médio e grande calibre, também denominadas vasos de condutância, sendo caracterizada pela formação de placas ateroscleróticas na parede vascular (GUSEV; SARAPULTSEV, 2023). A disfunção endotelial favorece o aumento da permeabilidade da camada íntima e a retenção de lipoproteínas no espaço subendotelial, onde sofrem modificação oxidativa e contribuem para a formação do ateroma (AJOOLABADY *et al.*, 2024).

Esse processo evidencia que a aterosclerose não constitui apenas uma consequência degenerativa do envelhecimento, mas sim uma doença inflamatória

crônica, passível de evolução para eventos clínicos agudos, como ruptura de placa e trombose (FALUDI *et al.*, 2017).

Diferenças hormonais, especialmente relacionadas ao estrogênio, influenciam o risco cardiovascular, sendo observada maior vulnerabilidade após a menopausa. A redução dos níveis desse hormônio está associada à perda de seu efeito cardioprotetor, contribuindo para alterações estruturais e funcionais do sistema cardiovascular e aumento da suscetibilidade a doenças como a aterosclerose (ESPERANDIO *et al.*, 2013).

A hipertensão arterial sistêmica (HAS), por sua vez, constitui uma doença crônica multifatorial de elevada prevalência mundial, definida por níveis pressóricos iguais ou superiores a 140/90 mmHg. Seu desenvolvimento está associado a diversos fatores de risco, incluindo idade, sexo, histórico familiar, obesidade, estresse, sedentarismo, tabagismo, consumo de álcool e dieta rica em sódio e gorduras saturadas (MIHEVC *et al.*, 2025).

No Brasil, estudos populacionais indicam prevalência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) autorreferida superior a 30%, com maior acometimento em indivíduos idosos em comparação aos mais jovens. Estima-se que aproximadamente 52,7% das pessoas entre 65 e 74 anos e 55% daquelas com idade superior a 75 anos apresentem HAS (MALACHIAS *et al.*, 2016). O envelhecimento está associado a alterações estruturais e funcionais no sistema cardiovascular, destacando-se o estresse oxidativo como importante mecanismo fisiopatológico. Esse processo, caracterizado pelo desequilíbrio do estado redox celular, promove danos a biomoléculas como proteínas, lipídios e DNA, podendo culminar em morte celular (CHAUDHARY *et al.*, 2023; DICKS, 2025).

Além disso, o estresse oxidativo atua como um dos principais mediadores da instalação e progressão das doenças cardiovasculares. Outro fator relevante associado ao envelhecimento é a redução da produção de estrogênio, hormônio com reconhecido efeito cardioprotetor. A diminuição de seus níveis, associada ao avanço da idade, à redução da atividade física e ao enrijecimento arterial, contribui para o aumento da pressão arterial e do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, especialmente em mulheres no período pós-menopausa (ESPERANDIO *et al.*, 2013; CHAUDHARY *et al.*, 2023).

Com o objetivo de reduzir a incidência da hipertensão arterial sistêmica e da aterosclerose nessa população, são amplamente empregadas estratégias terapêuticas

farmacológicas e não farmacológicas, como a prática regular de exercício físico. No âmbito das intervenções preventivas, destaca-se como abordagem promissora a associação de medicamentos convencionais com produtos naturais, campo de investigação que tem apresentado crescente relevância nos últimos anos (MALACHIAS et al., 2016; ARCIERO et al., 2022).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), devido a pobreza e a falta de acesso à medicina moderna, cerca de 65% a 80% da população mundial que vive nos países em desenvolvimento depende essencialmente de produtos naturais para os cuidados primários de saúde (WHO, 2019). Além disso, é cada vez mais crescente o interesse que as indústrias farmacêuticas têm por plantas com uso medicinal tradicional para o desenvolvimento de fitoterápicos (DZOBO,2022).

Assim, pesquisas com produtos naturais, além de valorizar as tradições populares, fornecem substratos para o desenvolvimento de novos fármacos, fortalecendo a indústria farmacêutica local (DZOBO,2022). Ademais, o fitoterápico pode representar um medicamento de fácil aceitação pelas comunidades, uma vez que pertence ao arsenal terapêutico tradicional construído culturalmente (JUNIOR; DE SOUZA; DOS REIS LIVERO,2019 ;DZOBO,2022).

O Brasil possui grande variedade de plantas medicinais que estão espalhadas por todo o território nacional. Em 2006, foi criada a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, pelo **Decreto nº 5.813**. As diretrizes da política foram detalhadas como ações no Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos – **Portaria Interministerial nº 2.960/2008** e tem como objetivo “garantir à população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, promovendo o uso sustentável da biodiversidade, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional”. (BRASIL, 2006)

Estudos demonstram que, apesar do interesse dos profissionais de saúde, há baixa capacitação para prescrição de fitoterápicos. Nesse contexto, pesquisa realizada no Paraná evidenciou que, embora os profissionais reconheçam a importância das plantas medicinais e relatem intenção de utilizá-las como adjuvantes no tratamento de doenças, apenas uma parcela reduzida encontra-se devidamente capacitada e apta para sua prescrição (DE MELO et al., 2024).

Zeni *et al*(2017), realizaram uma pesquisa que teve como objetivo avaliar o uso de remédios caseiros na Atenção Primária no município de Blumenau e as variáveis que influenciaram na escolha deste tipo de terapia pelos usuários, os pesquisadores

verificaram que 21,8% dos entrevistados relataram fazer uso de remédio caseiro e as plantas medicinais foram as mais citadas (96%) e ainda citaram 55 plantas utilizadas. Muitas delas são utilizadas pela população sem a validação científica de sua eficácia, mecanismos de ação e aspectos toxicológicos, sendo de grande importância tornar disponível e de fácil entendimento essas informações à população, além de ampliar as pesquisas nessa área (PATRÍCIO *et al.*, 2022)

A *Plinia cauliflora*, pertencente à família Myrtaceae e popularmente conhecida como jabuticaba, é uma espécie nativa da América do Sul, amplamente distribuída no Brasil, desde a região Norte até o Sul do país. Na medicina tradicional, diferentes partes da planta são utilizadas no manejo de condições como distúrbios respiratórios e gastrointestinais (JUNIOR; DE SOUZA; DOS REIS LIVERO, 2019; DE LIMA PAULA *et al.*, 2024).

Estudos fitoquímicos demonstram que a casca do fruto apresenta elevada concentração de compostos bioativos, incluindo taninos, vitamina C e flavonoides, associados a propriedades biológicas relevantes. Evidências experimentais indicam que extratos de *P. cauliflora* apresentam potencial antioxidante e hipolipemiante, além de atividade antiproliferativa em modelos celulares tumorais. Adicionalmente, estudos pré-clínicos em modelos animais têm demonstrado efeitos promissores na modulação de parâmetros relacionados à aterosclerose (CESTARI *et al.*, 2024).

De Andrade Neves (2018) e Pinc *et al.* (2023) investigaram a composição fenólica de diferentes espécies de jabuticaba e observaram que o perfil de antocianinas não apresentou diferenças qualitativas entre as espécies. Em contrapartida, foram identificadas variações na composição de flavonoides e derivados de ácido elágico e metilelágico. Entre esses compostos, destacam-se derivados pouco comuns, com acilações por ácidos acético, gálico, ferúlico e *p*-cumárico, descritos pela primeira vez em jabuticabas.

Assim, pesquisas validando o uso popular e garantindo a segurança do uso desta espécie são importantes e promissoras para o desenvolvimento de um futuro fitofármaco. Considerando os dados supracitados, o presente projeto propõe investigar os efeitos Hipolipeminares do extrato etanólico obtido de *Plinia cauliflora* em coelhos nova zelândia submetidos à um modelo experimental de aterosclerose.

### 234 1.3 Referencias

- 235 AJOOLABADY, Amir *et al.* Inflammation in atherosclerosis: pathophysiology and  
236 mechanisms. **Cell death & disease**, v. 15, n. 11, p. 817, 2024.
- 237 ARCIERO, Paul J. *et al.* Morning exercise reduces abdominal fat and blood pressure in  
238 women; evening exercise increases muscular performance in women and lowers blood  
239 pressure in men. **Frontiers in physiology**, v. 13, p. 893783, 2022.
- 240 BRASIL. Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006. Aprova a Política Nacional de  
241 Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências. **Diário Oficial da União:**  
242 seção 1, Brasília, DF, p. 1, 23 jun. 2006. Disponível  
243 em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2004-2006/2006/decreto/d5813.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2006/decreto/d5813.htm).
- 244 CESTARI, Ana Paula *et al.* Ateroprotective effects of *Plinia cauliflora* in. New Zealand  
245 rabbits: beyond the lipid-lowering effect. **Frontiers in Pharmacology**, v. 15, p.  
246 1244632, 2024.
- 247 CHAUDHARY, Mani Raj *et al.* Aging, oxidative stress and degenerative diseases:  
248 mechanisms, complications and emerging therapeutic strategies. **Biogerontology**, v. 24,  
249 n. 5, p. 609-662, 2023.
- 250 DE ANDRADE NEVES, Nathália *et al.* Flavonols and ellagic acid derivatives in peels  
251 of different species of jabuticaba (*Plinia* spp.) identified by HPLC-DAD-  
252 ESI/MSn. **Food chemistry**, v. 252, p. 61-71, 2018.
- 253 DE LIMA PAULA, Priscila *et al.* Jabuticaba (*Plinia cauliflora*): uma revisão de  
254 literatura sobre sua composição química e atividades biológicas. **Revista Brasileira**  
255 **Multidisciplinar**, v. 27, n. 1Supl, p. 162-179, 2024.
- 256 DE MELLO JIMENEZ, Ana Paula *et al.* Mortalidade Por Doenças Crônicas Não  
257 Transmissíveis No Brasil: Estudo Ecológico Entre 2012 E 2021. **Revista Ibero-**  
258 **Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 11, n. 10, p. 3208-3225, 2025.
- 259 DE MELO, Daiane Nunes *et al.* Utilização das plantas medicinais e fitoterápicos na  
260 prática clínica de profissionais da saúde de Foz do Iguaçu, Paraná. **Revista Fitos**, v. 18,  
261 p. e1615-e1615, 2024.

- DI FUSCO, Stefania Angela *et al.* Lipoprotein (a): a risk factor for atherosclerosis and an emerging therapeutic target. **Heart**, v. 109, n. 1, p. 18-25, 2023.
- DICKS, Leon MT. Why are internal mammary (thoracic) arteries less prone to developing atherosclerosis compared to coronary arteries? Do gut microbiota play a role? A narrative review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 18, p. 9052, 2025.
- DZOBO, Kevin. The role of natural products as sources of therapeutic agents for innovative drug discovery. **Comprehensive pharmacology**, p. 408, 2022.
- ESPERANDIO, Eliane Maria *et al.* Prevalência e fatores associados à hipertensão arterial em idosos de municípios da Amazônia Legal, MT. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 16, p. 481-493, 2013.
- FALUDI, André Arpad *et al.* Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose–2017. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 109, n. 2 Supl 1, p. 1-76, 2017.
- FAN, Jianglin; WATANABE, Teruo. Atherosclerosis: Known and unknown. **Pathology international**, v. 72, n. 3, p. 151-160, 2022.
- GATTO, Mariana; MOTA, Gustavo Augusto Ferreira; OKOSHI, Marina Politi. Influência do sistema imunológico nas doenças cardiovasculares. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 120, n. 8, p. e20230398, 2023.
- GUSEV, Evgenii; SARAPULTSEV, Alexey. Atherosclerosis and inflammation: insights from the theory of general pathological processes. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 9, p. 7910, 2023.
- INCALZA, Maria Angela *et al.* Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. **Vascular pharmacology**, v. 100, p. 1-19, 2018.
- JIANG, Hui *et al.* Mechanisms of oxidized LDL-mediated endothelial dysfunction and its consequences for the development of atherosclerosis. **Frontiers in cardiovascular medicine**, v. 9, p. 925923, 2022.

- 290 JOFFRE, Jérémie; HELLMAN, Judith. Oxidative stress and endothelial dysfunction in  
291 sepsis and acute inflammation. **Antioxidants & redox signaling**, v. 35, n. 15, p. 1291-  
292 1307, 2021.
- 293 JUNIOR, Arquimedes Gasparotto; DE SOUZA, Priscila; DOS REIS LIVERO,  
294 Francislaine Aparecida. *Plinia cauliflora* (Mart.) Kausel: A comprehensive  
295 ethnopharmacological review of a genuinely Brazilian species. **Journal of**  
296 **ethnopharmacology**, v. 245, p. 112169, 2019.
- 297 KATTOOR, Ajoie John *et al.* Oxidative stress in atherosclerosis. **Current**  
298 **atherosclerosis reports**, v. 19, n. 11, p. 42, 2017.
- 299 LENQUISTE, Sabrina Alves *et al.* Jaboticaba peel powder and jaboticaba peel aqueous  
300 extract reduces obesity, insulin resistance and hepatic fat accumulation in rats. **Food**  
301 **Research International**, v. 120, p. 880-887, 2019.
- 302 LIBBY, Peter. The changing landscape of atherosclerosis. **Nature**, v. 592, n. 7855, p.  
303 524-533, 2021.
- 304 LIU, Yazhou *et al.* Synergistic hypolipidemic effects and mechanisms of  
305 phytochemicals: a review. **Foods**, v. 11, n. 18, p. 2774, 2022.
- 306 LU, Wang *et al.* Antioxidant activity and healthy benefits of natural pigments in fruits:  
307 A review. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 9, p. 4945, 2021.
- 308 MAFRA, Filipa; OLIVEIRA, Helena. Avaliação do risco cardiovascular-metodologias  
309 e suas implicações na prática clínica. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e**  
310 **Familiar**, v. 24, n. 3, p. 391-400, 2008.
- 311 MALACHIAS, Marcus Vinícius Bolívar. 7ª Diretriz brasileira de hipertensão arterial:  
312 apresentação. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 107, p. XV-XIX, 2016.
- 313 MIHEVC, Matic *et al.* Managing cardiovascular risk factors with telemedicine in  
314 primary care: A systematic review and meta-analysis of patients with arterial  
315 hypertension and type 2 diabetes. **Chronic illness**, v. 21, n. 1, p. 3-24, 2025.

- 316 MOMTAZI-BOROJENI, Amir Abbas *et al.* Dietary natural products as emerging  
317 lipoprotein (a)-lowering agents. **Journal of Cellular Physiology**, v. 234, n. 8, p. 12581-  
318 12594, 2019.
- 319 PATRÍCIO, Karina Pavão *et al.* O uso de plantas medicinais na atenção primária à  
320 saúde: revisão integrativa. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 27, p. 677-686, 2022.
- 321 PINC, Mariana Moraes *et al.* Extraction methods, chemical characterization, and in  
322 vitro biological activities of *Plinia cauliflora* (Mart.) Kausel peels. **Pharmaceuticals**, v.  
323 16, n. 8, p. 1173, 2023.
- 324 RACHED, Fabiana Hanna *et al.* Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da  
325 Aterosclerose–2025. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 122, n. 09, p.  
326 e20250640, 2025.
- 327 REYES-SOFFER, Gisette *et al.* Lipoprotein (a): a genetically determined, causal, and  
328 prevalent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease: a scientific statement  
329 from the American Heart Association. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and vascular**  
330 **biology**, v. 42, n. 1, p. e48-e60, 2022.
- 331 SIES, Helmut; JONES, Dean P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic  
332 physiological signalling agents. **Nature reviews Molecular cell biology**, v. 21, n. 7, p.  
333 363-383, 2020.
- 334 ROMÃO, Paulo Vitor Moreira *et al.* Cardioprotective effects of *Plinia cauliflora* (Mart.)  
335 Kausel in a rabbit model of doxorubicin-induced heart failure. **Journal of**  
336 **ethnopharmacology**, v. 242, p. 112042, 2019.
- 337 WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO global report on traditional**  
338 **and complementary medicine**. Geneva: WHO, 2019.
- 339 ZENI, Ana Lúcia Bertarello *et al.* Utilização de plantas medicinais como remédio  
340 caseiro na Atenção Primária em Blumenau, Santa Catarina, Brasil. **Ciência & Saúde**  
341 **Coletiva**, v. 22, n. 8, p. 2703-2712, 2017.
- 342

**343 1.4 Objetivo**

344           Investigar o potencial terapêutico do extrato de *Plinia cauliflora*, com ênfase nas  
345 suas propriedades biológicas relacionadas à aterosclerose, bem como analisar  
346 criticamente as evidências científicas disponíveis sobre seus mecanismos de ação.  
347

348

**CAPÍTULO 2**

349

350

351

352

353

354

355

356

357

358

**ARTIGOS**

**ARTIGO 1****ATEROPROTECTIVE EFFECTS OF *PLINIA CAULIFLORA* IN. NEW ZEALAND  
RABBITS: BEYOND THE LIPID-LOWERING EFFECT**

Artigo publicado conforme as normas da revista Frontiers on Pharmacology ISSN 1663-9812

Cestari AP, Gasparotto FM, Kassuya CAL, Lacerda TMR, Donadel G, Moura CS, Ceranto DB, Jacomassi E, Alberton O, Tramontini SB, Bertoncello LA, Gasparotto Junior A and Lourenço ELB (2024) Ateroprotective effects of *Plinia cauliflora* in. New Zealand rabbits: beyond the lipid-lowering effect. Front. Pharmacol. 15:1244632. doi:10.3389/fphar.2024.1244632

**369    Resumo**

370    **Introdução:** *Plinia cauliflora* [Mart.] Kausel (Myrtaceae), popularmente conhecida como  
371    jabuticaba, é uma espécie frutífera nativa do Brasil. Apesar do amplo uso, o impacto de suas  
372    propriedades antiateroscleróticas permanece desconhecido. Assim, o presente estudo teve  
373    como objetivo investigar os efeitos cardioprotetores de uma preparação obtida a partir das  
374    cascas do fruto de *P. cauliflora* (EEPC).

375    **Métodos:** Coelhos machos da raça Nova Zelândia receberam dieta suplementada com 1% de  
376    colesterol por 60 dias. No trigésimo dia, os animais foram divididos em cinco grupos  
377    experimentais e receberam, uma vez ao dia, por via oral, EEPC (10, 30 e 100 mg/kg),  
378    sinvastatina (2,5 mg/kg) ou veículo por 30 dias. Ao final do período experimental, foram  
379    coletadas amostras de sangue periférico e de ramos arteriais. Foram medidos os níveis de  
380    colesterol total (CT), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), colesterol de  
381    lipoproteína de alta densidade (HDL-C), triglicerídeos (TG), malondialdeído (MDA),  
382    nitrotirosina (NT), nitrito, interleucina 1 beta (IL-1b), interleucina 6 (IL-6), molécula de  
383    adesão intercelular solúvel-1 (sICAM-1) e molécula de adesão celular vascular solúvel-1  
384    (sVCAM-1). Além disso, os níveis de catalase e superóxido dismutase foram medidos nas  
385    amostras arteriais. Análise histopatológica e morfometria arterial também foram realizadas.

386    **Resultados e discussão:** A administração oral de EEPC reduziu significativamente os níveis  
387    de lipídios em coelhos alimentados com dieta CRD. Este tratamento também ajustou o  
388    sistema de proteção contra a oxidação nas artérias, diminuindo a oxidação de lipídios e  
389    proteínas. Além disso, os níveis de IL-1b, IL-6, sICAM-1 e sVCAM-1 na corrente sanguínea  
390    diminuíram significativamente, o que foi acompanhado por uma redução das lesões  
391    ateroscleróticas em todos os ramos das artérias. Os resultados sugerem que a EEPC pode ser  
392    uma possível opção para o tratamento adicional da aterosclerose.

393    **Palavras-chave:** Anti-inflamatório, antioxidante, aterosclerose, cardioprotetor, jabuticaba

394

**Abstract**

**Introduction:** *Plinia cauliflora* [Mart.] Kausel (Myrtaceae), popularly known as jabuticaba, is a fruit species native to Brazil. Despite its widespread use, the impact of its anti-atherosclerotic properties remains unknown. Thus, the present study aimed to investigate the cardioprotective effects of a preparation obtained from the peel of the fruit of *P. cauliflora* (EEPC).

**Methods:** Male New Zealand rabbits received a diet supplemented with 1% cholesterol for 60 days. On the thirtieth day, the animals were divided into five experimental groups and received, once a day, orally, EEPC (10, 30 and 100 mg/kg), simvastatin (2.5 mg/kg) or vehicle for 30 days. At the end of the experimental period, samples of peripheral blood and arterial branches were collected. Total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG), malondialdehyde (MDA), nitrotyrosine (NT), nitrite, interleukin 1 beta (IL-1b), interleukin 6 (IL-6), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), and soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) levels were measured. In addition, catalase and superoxide dismutase levels were measured in arterial samples. Histopathological analysis and arterial morphometry were also performed.

**Results and discussion:** Oral administration of EEPC significantly reduced lipid levels in rabbits fed a CRD diet. This treatment also adjusted the protection system against oxidation in the arteries, decreasing lipid and protein oxidation. Furthermore, the levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, sICAM-1, and sVCAM-1 in the bloodstream decreased significantly, which was accompanied by a reduction in atherosclerotic lesions in all branches of the arteries. The results suggest that EEPC may be a possible option for the additional treatment of atherosclerosis.

**Keywords:** Anti-Inflammatory, Antioxidant, Atherosclerosis, Cardioprotective, Jabuticaba

## 420 1. Introdução

421 A aterosclerose tem um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes.  
422 Caracteriza-se por um início gradual e silencioso, que leva a danos na superfície arterial. O  
423 evento inicial da aterogênese ocorre devido a um distúrbio na função das células dos vasos  
424 sanguíneos, sendo os altos níveis de colesterol o principal fator contribuinte. A presença da  
425 placa aterosclerótica pode causar danos em diferentes partes da artéria e é responsável por  
426 complicações como ataques cardíacos, claudicação intermitente dos membros e acidentes  
427 vasculares cerebrais (Fan e Watanabe, 2022). Atualmente, existem diversos tratamentos  
428 disponíveis para dislipidemias (níveis anormais de lipídios no sangue) e para a prevenção da  
429 aterosclerose. Apesar de sua eficácia, esses tratamentos podem ter efeitos adversos na função  
430 hepática, causar dores musculares e, em casos raros, levar à degradação muscular. Isso tem  
431 incentivado a pesquisa de tratamentos alternativos, incluindo o uso de fitoterápicos (Singh,  
432 2019).

433 *Plinia cauliflora* [Mart.] Kausel (Myrtaceae), popularmente conhecida como  
434 jabuticaba, é uma espécie frutífera nativa do Brasil. Seus frutos são tradicionalmente  
435 amplamente utilizados no preparo de bebidas e geleias (Inada et al., 2015). Na medicina  
436 tradicional, a infusão de folhas e cascas de frutas tem sido utilizada para tratar asma, dor de  
437 garganta e distúrbios dos sistemas gastrointestinal e cardiovascular (Giraldi e Hanazaki,  
438 2010).

439 As cascas de *Plinia cauliflora* apresentam coloração violeta intensa devido ao  
440 acúmulo de diferentes pigmentos polifenólicos, incluindo antocianinas e derivados do ácido  
441 elágico (Neves et al., 2018). Um estudo realizado por Romão et al. (2019) identificaram 37  
442 compostos em uma preparação obtida a partir da casca do fruto de *P. cauliflora*, incluindo  
443 ácidos orgânicos, derivados de ácido fenólico, flavonoides, antocianinas e taninos  
444 hidrolisáveis (galotaninos e elagitaninos).

445 Diversos estudos farmacológicos pré-clínicos sugeriram *P. cauliflora* como uma  
446 espécie promissora para o tratamento de doenças cardiovasculares. Dados anteriores relataram  
447 efeitos antioxidantes (Leite et al., 2011; Hsu et al., 2016), hipotensores (Andrade et al., 2015;  
448 Souza et al., 2017), vasorrelaxantes (Andrade et al., 2015), hipoglicêmicos (Hsu et al., 2016),  
449 nefroprotetores (Wu et al., 2016; Romão et al., 2019) e antiobesidade (Lenquiste et al., 2019).  
450 Além disso, efeitos cardioprotetores no modelo de insuficiência cardíaca induzida por  
451 doxorrubicina também foram relatados (Romão et al., 2019). Apesar do uso generalizado,  
452 suas propriedades antiateroscleróticas permanecem desconhecidas. Assim, o presente estudo

teve como objetivo investigar os efeitos cardioprotetores de uma preparação obtida das cascas de frutas de *P. cauliflora* contra o modelo de aterosclerose do coelho da Nova Zelândia.

## 2 Materiais e métodos

### 2.1 Produtos químicos

Isoflurano e cloreto de potássio foram adquiridos da Cristália (Itapira, SP, Brasil). Sinvastatina e colesterol foram obtidos da Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, Estados Unidos). Todos os outros reagentes foram adquiridos em grau analítico.

### 2.2 Material vegetal e obtenção do extrato de *Plinia cauliflora*

Frutos de *Plinia cauliflora* foram coletados em Esperança Nova, Paraná, Brasil (latitude: -23.719864, longitude: -53.802104) em setembro de 2017. Um espécime-testemunho (nº 6337) está depositado no Herbário da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD). As cascas dos frutos foram removidas manualmente e secas por 5 dias. O extrato (EEPC) foi obtido a partir de cascas de frutas por meio de extração acelerada por solvente (Dionex®) com uma mistura de etanol e água (7:3, volume a volume). Nitrogênio foi utilizado durante o processo de extração. Os seguintes parâmetros foram utilizados e repetidos três vezes: temperatura de 125 °C, tempo de extração estática de 4 min, volume de lavagem de 100%, pressão de 1500 psi e tempo de purga de 60 s. O EEPC foi então concentrado em evaporador rotativo (Büchi R-3, Flawil, Suíça) sob pressão reduzida e, por fim, liofilizado, resultando em um rendimento de 30%.

#### 2.2.1 Caracterização fitoquímica por cromatografia líquida com detecção por arranjo de diodos e espectrometria de massas (LC-DAD-MS)

Um dispositivo Shimadzu Prominence UFLC Shimadzu conectado a um detector de arranjo de diodos (DAD) e espectrômetro de massas MicrOTOF-Q III (Bruker Daltonics, Billerica, MA, Estados Unidos) foi utilizado para o experimento. A coluna utilizada foi uma coluna Kinetex C18 com tamanho de partícula de 2,6 µm, dimensões de 150 mm × 2,1 mm e fornecida pela Phenomenex. O volume de injeção, a vazão e a temperatura do forno foram de 1 µL, 0,3 mL/min e 50 °C, respectivamente. A fase móvel consistia em uma mistura de ácido fórmico (0,1% v/v) em água (solvente A) e acetonitrila (solvente B), usando um perfil de

eluição em gradiente. O perfil de gradiente usado foi o seguinte: de 0 a 2 min, 3% B; de 2 a 25 min, 3%–25% B; de 25 a 40 min, 25%–80% B; em 40–43 min, 80% B; em 43–44 min, 80%–3% B; e finalmente, de 44 a 48 min, 3% B. As análises foram conduzidas nos modos de íons negativos e positivos. O nitrogênio foi usado como gás nebulizador (a uma pressão de 4 Bar) e como gás seco (a uma vazão de 9 L/min). A voltagem capilar aplicada foi de 3,5 kV. Antes da injeção, os EEPC foram solubilizados na concentração de 1 mg/mL, filtrados e então injetados no sistema.

## 2.3 Estudo farmacológico

### 2.3.1 Animais

Utilizamos coelhos machos da raça Nova Zelândia, com 14 semanas de idade (1,8–2,0 kg), provenientes da Universidade Federal do Paraná (UFPR, Brasil). Os animais foram mantidos no biotério da Universidade Paranaense (UNIPAR) em condições ambientais controladas (temperatura de  $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ; umidade de  $50\% \pm 10\%$ ; e ciclo claro/escuro de 12 h/12 h), com livre acesso a alimento e água. O Comitê de Ética da UNIPAR aprovou todos os procedimentos sob o número 35489/2019.

### 2.3.2 Procedimentos experimentais

Os animais foram inicialmente divididos em cinco grupos experimentais, cada grupo composto por seis animais. Em seguida, receberam uma dieta comercial padrão (Nestlé Purina PetCare, San Luis, Missouri, EUA), suplementada com 1% de colesterol. Para preparar a DRC (dieta rica em colesterol), a dieta comercial foi triturada e o colesterol dissolvido em óleo de milho foi adicionado. Após a mistura completa, a massa resultante foi moldada em pellets e seca. Por um período de 60 dias, a DRC ficou disponível gratuitamente para os grupos de coelhos. Apenas animais com hipercolesterolemia confirmada foram incluídos no estudo (Barboza et al., 2016). Trinta dias após o início da dieta, diferentes grupos experimentais receberam por via oral, uma vez ao dia, EEPC (10, 30 e 100 mg/kg), veículo (água filtrada, 1 mL/kg; controle negativo) ou sinvastatina (SMV; 2,5 mg/kg; controle positivo) por 30 dias. O grupo sem colesterol foi alimentado com uma dieta sem colesterol e tratado apenas com o veículo.

O ganho de peso corporal, as alterações comportamentais e a taxa de mortalidade foram monitoradas durante todo o período experimental. Na manhã do sexagésimo primeiro

dia, todos os animais foram submetidos a jejum de 6 horas e anestesiados com isoflurano. Amostras de sangue foram obtidas da veia jugular e o soro foi obtido por centrifugação (1.500 x g por 5 min). Os níveis de colesterol total (CT), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e triglicerídeos (TG) foram medidos utilizando um analisador bioquímico automatizado (Roche Cobas Integra 400 plus). Os níveis de malondialdeído (MDA) foram medidos utilizando um kit de ensaio de MDA (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, Estados Unidos). Os níveis de nitrito plasmático foram determinados pela técnica descrita por Schmidt et al. (1989). Os níveis de interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, molécula de adesão celular vascular solúvel-1 (sVCAM-1), molécula de adesão intercelular solúvel-1 (sICAM-1), nitrotirosina (NT) e lipoproteína de baixa densidade oxidada sérica (ox-LDL) foram medidos por ensaio imunoenzimático (ELISA; BD Biosciences, San Jose, CA, Estados Unidos). Posteriormente, todos os animais foram eutanasiados (35 mg/kg de cloreto de potássio, i.v.). Uma parte dos segmentos da aorta, incluindo o arco e os ramos ilíacos, foi removida e fixada em formalina a 10%. Após 48 h, uma parte de cada ramo arterial foi corada em Sudan-IV, de acordo com o método descrito anteriormente (Gasparotto et al., 2019). A superfície luminal foi avaliada quanto a lesões sudanofílicas pelo software Motic Images Plus 2.0. A imagem editada foi classificada utilizando um algoritmo iterativo para detecção de múltiplos limiares. Uma segunda parte dos ramos arteriais foi desidratada, embebida em parafina e seccionada a 5  $\mu$ m. Em seguida, as amostras foram coradas com hematoxilina/eosina e examinadas microscopicamente. As imagens foram obtidas e as camadas íntima e média foram medidas pelo software Motic Images Plus 2.0, de acordo com Gasparotto et al. (2019). Finalmente, uma terceira parte dos ramos arteriais foi seccionada e homogeneizada em tampão fosfato de potássio (0,1 M, pH 6,5). Os níveis de superóxido dismutase (SOD) (Gao et al., 1998) e catalase (CAT) (Aebi, 1984) foram medidos.

## 2.4 Análise estatística

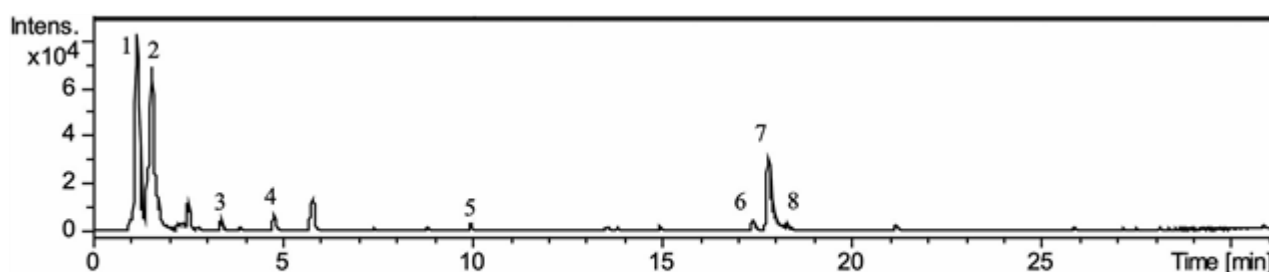
Os resultados são a média  $\pm$  desvio padrão (n = 6 por grupo). As análises estatísticas foram realizadas por meio de análise de variância (ANOVA) unidirecional, seguida do teste de Bonferroni. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. Os gráficos foram elaborados e a análise estatística foi realizada utilizando o GraphPad Prism 9 para macOS (San Diego, CA, Estados Unidos).

### 555 3 Resultados

#### 556 3.1. Caracterização fitoquímica por LC-DAD-MS

557

558 A impressão digital cromatográfica da EEPC obtida por LC-DAD-MS é apresentada  
 559 na Figura 1. O teor de compostos fenólicos e taninos na EEPC foi de  $299,60 \pm 4,26$  (mg de  
 560 equivalente de ácido gálico [EAG] g<sup>-1</sup>) e  $179,46 \pm 1,76$  (mg de EAG g<sup>-1</sup>), respectivamente.  
 561 Os principais representantes identificados por LC-DAD-MS foram ácido quínico (1), ácido  
 562 cítrico (2), castalagina (3 e 4), vesticalagina (5), ácido o-pentosil elágico (6), ácido elágico (7)  
 563 e ácido desoxihexosil elágico (8).



564

565 FIGURA 1

566 Cromatograma de íons totais (modo íon negativo) do EEPC

567

#### 568 3.2 Parâmetros clínicos e comportamentais

569 O ganho de peso corporal dos diferentes grupos experimentais é apresentado na Figura  
 570 2. No início dos tratamentos, o peso corporal dos coelhos de todos os grupos experimentais  
 571 era homogêneo. Os animais dos grupos controle negativo e EEPC 30 mg/kg apresentaram  
 572 redução significativa no ganho de peso ao final dos 60 dias de tratamento. No sexagésimo  
 573 primeiro dia, os animais tratados com EEPC 100 mg/kg e os coelhos tratados com  
 574 sinvastatina apresentaram peso corporal final semelhante ao encontrado em animais não  
 575 tratados. Durante o período experimental, não identificamos óbitos ou alterações  
 576 comportamentais significativas, com aparência (pele, olhos e apêndices), reflexos, marcha e  
 577 função gastrointestinal dentro da faixa normal para a espécie e gênero.

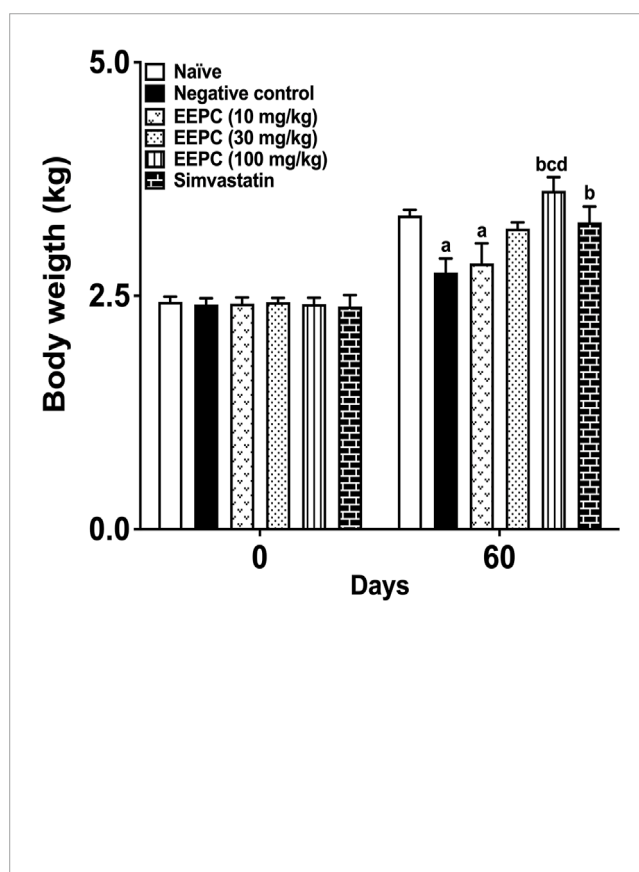


FIGURA 2

O tratamento com EEPC previne a redução do ganho de peso em coelhos ateroscleróticos. O peso corporal foi medido no início dos experimentos (dia 0) e após 60 dias de tratamento com EEPC (10, 30 e 100 mg/kg), sinvastatina (2,5 mg/kg) ou veículo (1 mL/kg). Os valores são expressos como média  $\pm$  erro padrão ( $n = 6$ ) em comparação com o grupo naïve ( $p < 0,05$ ), controle negativo ( $b < 0,05$ ), EEPC 10 mg/kg ( $cp < 0,05$ ) ou EEPC 30 mg/kg ( $dp < 0,05$ ) usando ANOVA unidirecional seguida pelo teste de Bonferroni.

### 3.3 Lipídios séricos

Os níveis séricos de CT, HDL-C, LDL-C e TG de todos os grupos experimentais são mostrados nas Figuras 3A-D. Os níveis séricos de CT, HDL-C, LDL-C e TG em animais não submetidos ao tratamento foram de  $63 \pm 9$  mg/dL,  $18 \pm 4,2$  mg/dL,  $33 \pm 8$  mg/dL e  $125 \pm 10$  mg/dL, respectivamente, após 60 dias de experimento. O grupo controle negativo apresentou um aumento significativo nos níveis de todos os lipídios séricos medidos, com valores de  $1.712 \pm 149$  mg/dL,  $32 \pm 3,5$  mg/dL,  $1.524 \pm 139$  mg/dL e  $153 \pm 16$  mg/dL para os níveis de CT, HDL-C, LDL-C e TG, respectivamente. O tratamento oral com EEPC foi capaz de reduzir os níveis séricos de CT e LDL-C de forma dependente da dose. Na dose mais alta, a EEPC induziu um efeito hipolipemiante semelhante ao tratamento com sinvastatina. A dieta rica em colesterol aumentou os níveis de HDL-C em todos os grupos experimentais, apresentando valores significativamente maiores nos grupos EEPC 300 mg/kg e sinvastatina. Os níveis de triglicerídeos foram significativamente elevados nos grupos controle negativo e EEPC 10 e 30 mg/kg. Em coelhos tratados com EEPC 100 ou sinvastatina, os níveis de TG foram semelhantes aos encontrados em animais não tratados.

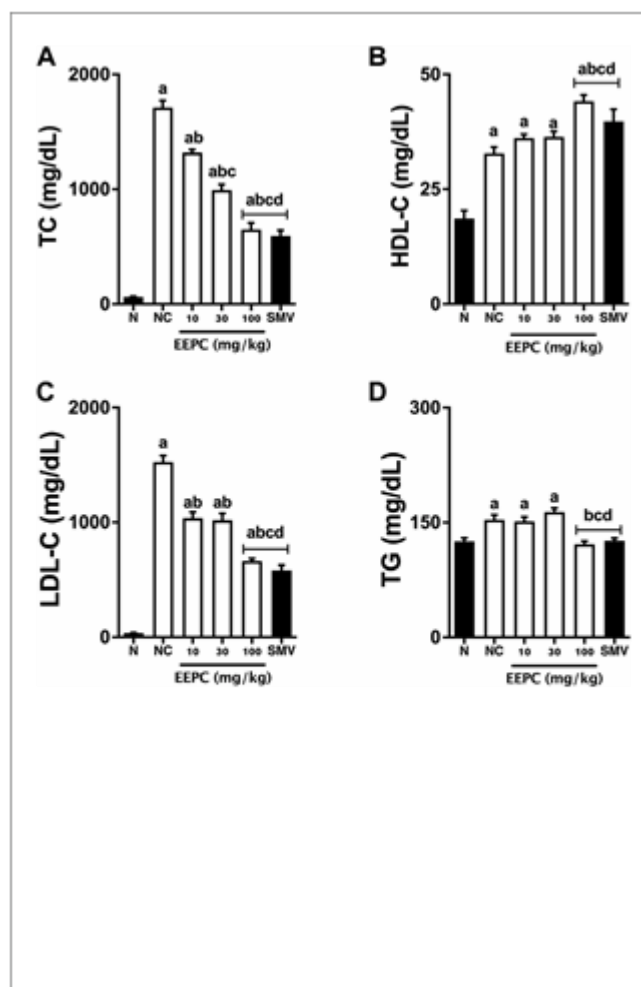


FIGURA 3

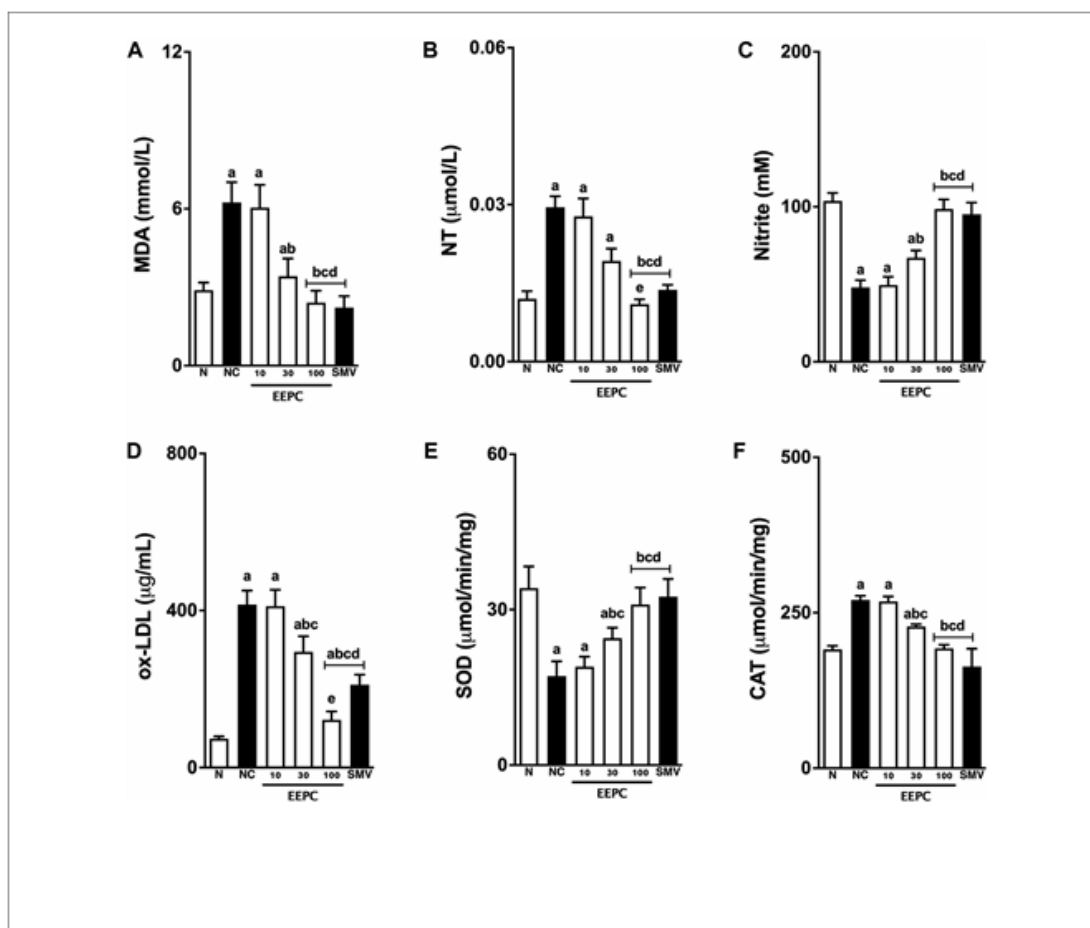
O tratamento com EEPC reduz os níveis séricos de lipídios em coelhos ateroscleróticos. Amostras de soro foram obtidas na manhã do 61º dia de experimentos, e os níveis de CT (A), HDL-C (B), LDL-C (C) e TG (D) foram analisados. Os valores são expressos como média  $\pm$  erro padrão ( $n = 6$ ) em comparação com grupo naïve ( $p < 0,05$ ), controle negativo ( $p < 0,05$ ), EEPC 10 mg/kg ( $p < 0,05$ ) ou EEPC 30 mg/kg ( $p < 0,05$ ) usando ANOVA unidirecional seguida pelo teste de Bonferroni. HDL-C: colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDL-C: colesterol de lipoproteína de baixa densidade; N: grupo naïve; NC: grupo controle negativo; SMV: sinvastatina; CT: colesterol total; TG: triglicerídeos.

### 3.4 Estado redox

Os níveis de diferentes marcadores séricos do estado redox são mostrados nas Figuras 4A-D. Os animais do grupo controle negativo apresentaram aumentos significativos nos níveis séricos de MDA e NT (~70%) em comparação com os animais não tratados. Da mesma forma, os níveis séricos de LDL-ox aumentaram de  $76 \pm 6$   $\mu\text{g/mL}$  no grupo não tratado para  $415 \pm 35$   $\mu\text{g/mL}$  nos coelhos do grupo controle negativo. O tratamento com EEPC (30 e 100 mg/kg) reduziu significativamente os níveis de TBARS e NT, e em sua dose mais alta (300 mg/kg), a resposta foi para valores próximos aos dos animais não tratados. Da mesma forma, o tratamento com EEPC (30 e 100 mg/kg) também reduziu significativamente os níveis de

LDL-ox e, em sua dose mais alta (300 mg/kg), a resposta foi menor do que a encontrada em animais que receberam SMV. Por outro lado, os níveis séricos de nitrito foram significativamente reduzidos (~60%) em animais do grupo controle negativo. O tratamento com EEPC foi capaz de aumentar significativamente os níveis de nitrito. Quando o tratamento foi realizado com a dose mais alta de EEPC (100 mg/kg), os valores de nitrito foram semelhantes aos obtidos no grupo SMV e nos animais não tratados.

A análise das enzimas antioxidantes presentes no tecido arterial dos diferentes grupos experimentais é mostrada nas Figuras 4E e F. A dieta aterogênica diminuiu os níveis de SOD em ~60% e aumentou os níveis arteriais de CAT em ~30% nos animais controle negativo. O tratamento com EEPC (30 e 100 mg) atenuou essas alterações em todas as amostras arteriais avaliadas. Em sua dose mais alta, o EEPC manteve os valores de SOD e CAT semelhantes aos de animais não tratados ou tratados com SMV.



632

633 FIGURA 4

O tratamento com EEPC modula o estado redox de coelhos ateroscleróticos. Malondialdeído (MDA; (A), nitrotirosina (NT; (B), nitrito sérico (C), lipoproteína de baixa densidade oxidada (Ox-LDL; (D), superóxido dismutase (SOD; (E) e catalase (CAT; (F) são apresentados. Os valores são expressos como média ± EPM (n = 6) em comparação com indivíduos sem tratamento prévio (p < 0,05), controle negativo (pb < 0,05), EEPC 10 mg/kg (pc < 0,05) ou EEPC 30 mg/kg (pd < 0,05) usando ANOVA unidirecional seguida pelo teste de Bonferroni. N: grupo sem tratamento prévio; NC: grupo controle negativo; SMV: sinvastatina.

3.5 Marcadores Inflamtorios

Os níveis séricos de interleucina-1 $\beta$ , IL-6, sVCAM-1 e sICAM-1 em coelhos não expostos e aterogênicos são mostrados nas Figuras 5A-D. Os níveis basais de IL-1 $\beta$ , IL-6, VCAM-1 e sICAM-1 nos animais não expostos foram 493  $\pm$  38 pg/mL, 205  $\pm$  19 ng/L, 1,8  $\pm$  0,3 ng/L e 3,8  $\pm$  0,6 ng/L, respectivamente. O consumo de dieta aterogênica por 60 dias aumentou significativamente esse parâmetro nos animais do grupo controle negativo, com valores estimados em 824  $\pm$  69 pg/mL, 480  $\pm$  46 ng/L, 4,9  $\pm$  0,5 ng/L e 10  $\pm$  1,4 ng/L para IL-1 $\beta$ , IL-6, sVCAM-1 e sICAM-1, respectivamente. O tratamento com EEPC 100 mg/kg reduziu os níveis séricos de IL-1 $\beta$ , IL-6, sVCAM-1 e sICAM-1 para valores próximos aos de coelhos não tratados e animais tratados com sinvastatina.

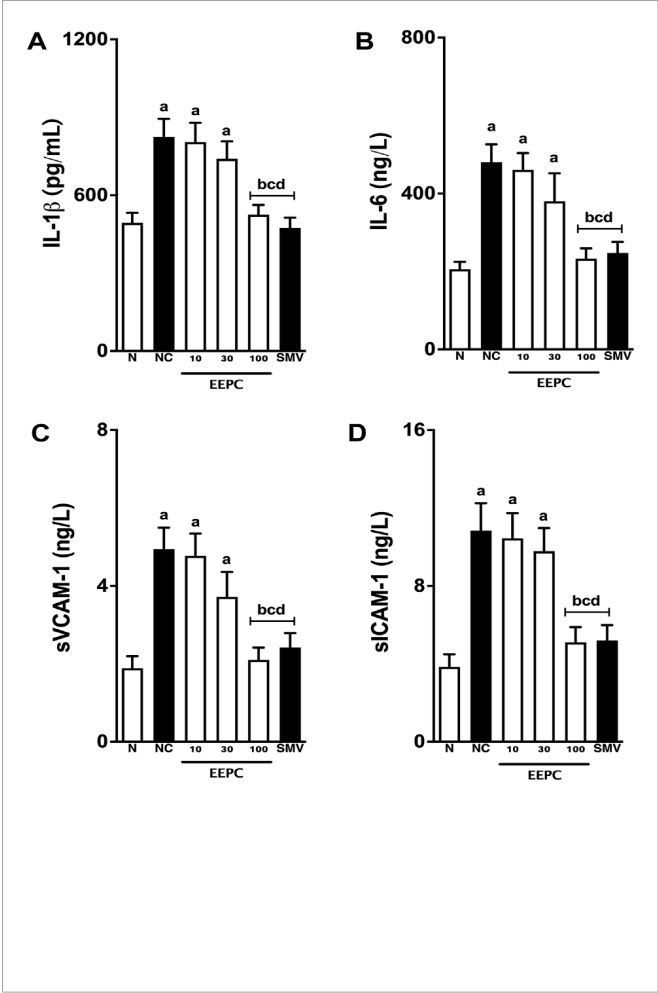
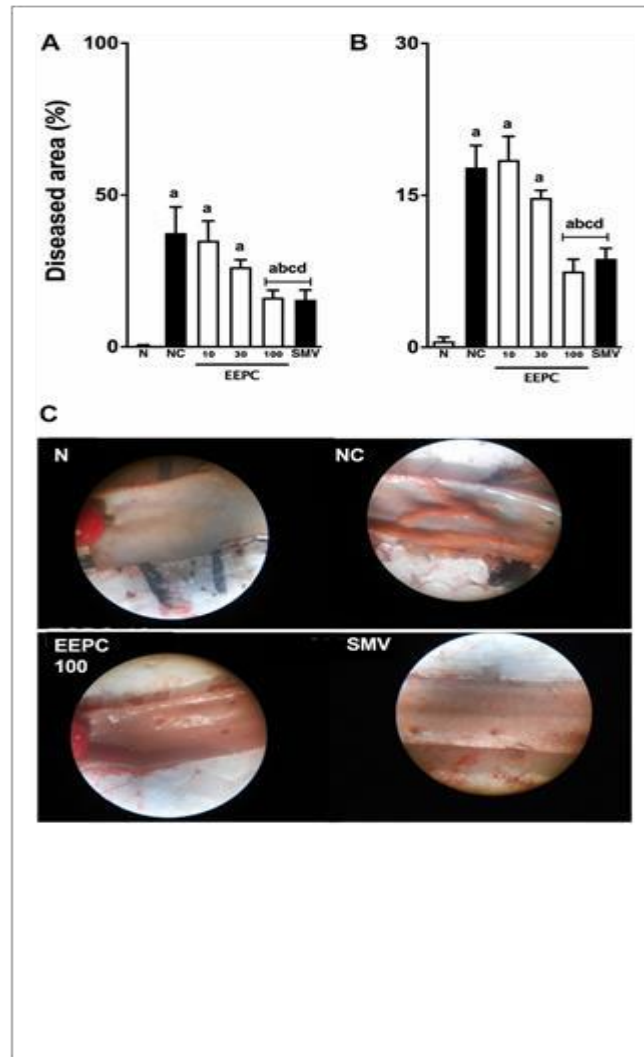


FIGURA 5

O tratamento com EEPC reduz os níveis de interleucinas e moléculas de adesão solúveis em coelhos ateroscleróticos. Os níveis séricos de IL-1 $\beta$  (A), IL-6 (B), sVCAM-1 (C) e sICAM-1 (D) são mostrados. Os valores são expressos como média  $\pm$  EPM (n = 6) em comparação com indivíduos sem tratamento prévio (p < 0,05), controle negativo (p < 0,05), EEPC 10 mg/kg (p < 0,05) ou EEPC 30 mg/kg (p < 0,05) usando ANOVA unidirecional seguida pelo teste de Bonferroni. N: grupo sem tratamento prévio; NC: grupo controle negativo; SMV: sinvastatina.

### 658 3.6 Achados histopatológicos

659 As lesões macroscópicas observadas no arco aórtico e no ramo ilíaco são mostradas 660 nas Figuras 6A-C. No grupo controle negativo, a área média total do arco aórtico e dos ramos 661 aortoiliacos foi de  $37 \pm 8 \text{ mm}^2$  e  $17 \pm 2 \text{ mm}^2$ , respectivamente. A área média das lesões 662 sudanofílicas no arco aórtico e nos segmentos aortoiliacos nos coelhos tratados com EEPC 663 100 mg/kg foi reduzida em  $\sim 57 \pm 6\%$  e  $59\% \pm 9\%$ , respectivamente. Os efeitos do EEPC 100 664 mg/kg foram estatisticamente semelhantes aos do medicamento padrão sinvastatina. As 665 medidas morfométricas da camada íntima do arco aórtico e do segmento ilíaco são mostradas 666 nas Figuras 7A-C. A estimativa média dos segmentos da aorta e do ramo ilíaco no grupo 667 controle positivo mostrou espessura significativa na camada íntima (arco aórtico:  $38 \pm 4 \mu\text{m}$ ; 668 ramo ilíaco:  $39 \pm 6 \mu\text{m}$ ) em comparação com os coelhos não tratados. O tratamento com 669 EEPC (100 mg/kg) reduziu a espessura da camada íntima dos segmentos da aorta e do ramo 670 ilíaco em  $\sim 65 \pm 7\%$  e  $74\% \pm 8\%$ , respectivamente, com valores muito semelhantes aos dos 671 animais tratados com sinvastatina. Não foram observadas diferenças morfométricas 672 significativas nas camadas médias entre os grupos (dados não mostrados).



673

## 674 FIGURA 6

675 O tratamento com EEPC reduz lesões sudanofílicas em segmentos da aorta de coelhos ateroscleróticos. A área 676  
 média das lesões ateroscleróticas no arco aórtico (A), segmentos ilíacos (B) e observações macroscópicas 677  
 representativas no arco aórtico (C) são mostradas — imagens em uma escala de 4x. Os valores são expressos 678  
 como média  $\pm$  EPM ( $n = 6$ ) em comparação com pacientes sem tratamento prévio ( $ap < 0,05$ ), controle negativo 679  
 ( $pb < 0,05$ ), EEPC 10 mg/kg ( $pc < 0,05$ ) ou EEPC 30 mg/kg ( $pd < 0,05$ ) usando ANOVA unidirecional seguida 680  
 pelo teste de Bonferroni. N: grupo sem tratamento prévio; NC: grupo controle negativo; SMV: sinvastatina.

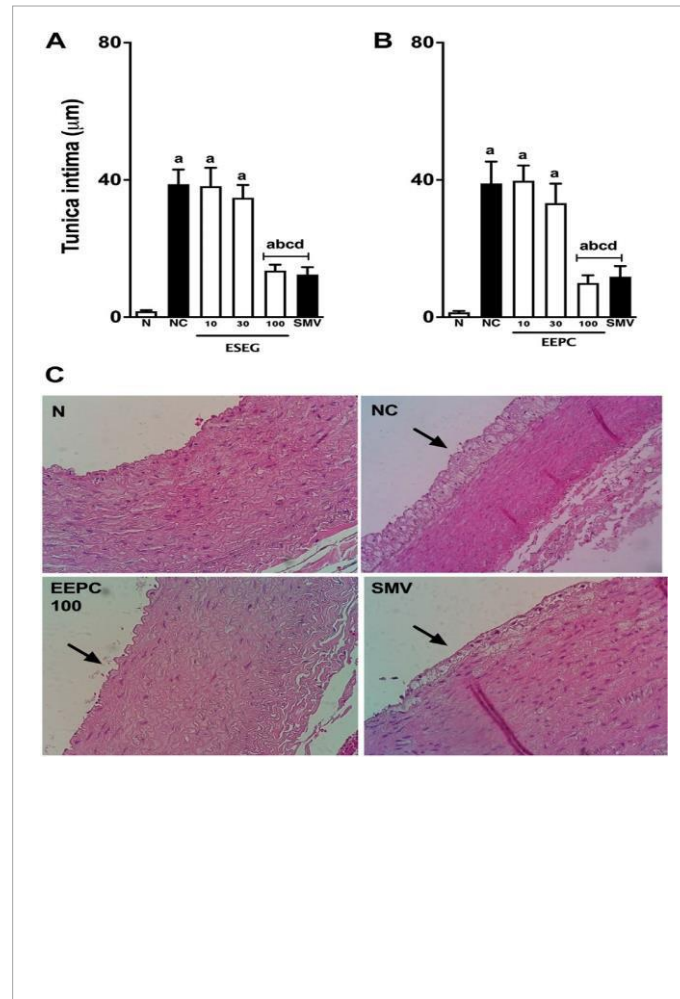


FIGURA 7

O tratamento com EEPC reduz a espessura arterial em segmentos da aorta de coelhos ateroscleróticos. São mostradas análises histomorfométricas da túnica íntima do arco aórtico (A) e segmentos ilíacos (B). Cortes transversais representativos do arco aórtico corados com hematoxilina-eosina também são apresentados (C) — imagens em escala de 40X. Os valores são expressos como média  $\pm$  erro padrão ( $n = 6$ ) em comparação com grupo naïve ( $p < 0,05$ ), controle negativo ( $pb < 0,05$ ), EEPC 10 mg/kg ( $pc < 0,05$ ) ou EEPC 30 mg/kg ( $pd < 0,05$ ) usando ANOVA unidirecional seguida pelo teste de Bonferroni. N: grupo naïve; NC: grupo controle negativo; SMV: sinvastatina.

#### 4 DISCUSSÃO

Medicamentos fitoterápicos e fitoquímicos foram fontes essenciais para o avanço da medicina e continuam a desempenhar um papel importante no desenvolvimento de novos fármacos e como tratamento alternativo e complementar para grande parte da população mundial (Falzon e Balabanova, 2017). No Brasil, *Plinia cauliflora* é um exemplo importante, pois já foi demonstrado que possui inúmeras atividades farmacológicas (Gasparotto Junior et al., 2019). Com o objetivo de investigar os efeitos do extrato de *P. cauliflora* na progressão da doença aterosclerótica, optamos por utilizar o modelo clássico de aterosclerose, que envolveu a alimentação de coelhos com uma dieta rica em colesterol (Santiago et al., 2017; Gasparotto et al., 2018; Gasparotto et al., 2019). Atualmente, coelhos são considerados um importante

701 modelo pré-clínico para o estudo do metabolismo de lipoproteínas e da aterosclerose. Este 702  
modelo baseia-se tipicamente na indução de hipercolesterolemia por meio da dieta rica em 703  
gordura (HFD), que eventualmente leva ao desenvolvimento de aterosclerose. A presença de 704  
aterosclerose pode ser observada após apenas 1 semana de exposição (Emeni Veseli et al., 705  
2017). Coelhos e humanos compartilham certas características lipídicas que não são 706  
observadas em roedores. Estas incluem uma maior abundância de partículas de LDL-C na 707  
corrente sanguínea, atividade do receptor de LDL-C no fígado, presença de receptores de 708  
VLDL-C em macrófagos, proteína da transferase de éster de colesterol (CETP), partículas 709  
heterogêneas de HDL-C e sensibilidade ao colesterol da dieta (Emeni Veseli et al., 2017).

710 A Organização Mundial da Saúde (OMS) aponta que as doenças cardiovasculares 711  
(DCV) são as principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, com valores 712  
estimados em 17,9 milhões de mortes anualmente (Nugroho et al., 2022). Entre as DCV, a 713  
aterosclerose contribui em grande parte para esse desfecho. A aterosclerose é uma doença 714  
inflamatória complexa que afeta artérias de médio e grande calibre, especialmente em áreas 715 de  
estresse de cisalhamento ou bifurcações mais significativas. A velocidade de sua evolução 716  
depende de vários fatores, especialmente a ingestão de uma dieta rica em gorduras, 717  
hipertensão, tabagismo, diabetes e histórico familiar (Libby et al., 2019). Estudos 718  
epidemiológicos indicam que altos níveis de LDL-C desempenham um papel central no 719  
desenvolvimento da aterosclerose (Whayne, 2017). Dados pré-clínicos e estudos 720  
populacionais mostram que a disfunção endotelial e o aumento do LDL-C em sua forma 721 oxidada  
(OxLDL) são de fato a principal causa da aterosclerose. A alteração morfológica nas 722 células  
endoteliais, seguida pelo aumento da permeabilidade às partículas de OxLDL no 723 espaço  
subendotelial, é o gatilho para a aterosclerose (Pirillo et al., 2013).

724 Uma das características do modelo experimental utilizado neste estudo é a grande 725  
facilidade com que coelhos desenvolvem dislipidemia significativa, notadamente o LDL-C. 726  
Assim, pudemos mimetizar efetivamente o estágio limitante do processo aterosclerótico 727  
desenvolvido em humanos. O EEPC foi notoriamente eficaz na redução dos níveis de lipídios 728  
sanguíneos, especialmente o LDL-C, apontando para um provável mecanismo para a 729  
prevenção da evolução da doença aterosclerótica. Diversos estudos experimentais já 730  
relacionaram os efeitos hipolipemiantes de fitoterápicos e fitoquímicos, especialmente 731  
fitocomplexos ou compostos como flavonoides, polifenóis e polissacarídeos (Liu et al., 2022). 732  
Além disso, o conceito de hipolipemiante sinérgico está se expandindo rapidamente como 733 uma  
abordagem prática para os efeitos de ingredientes funcionais na promoção da saúde. 734  
Pesquisadores em todo o mundo têm ampliado sua compreensão de como os produtos naturais

afetam a absorção, a síntese e a regulação do transporte e do metabolismo de lipídios nos últimos anos. Alvos farmacológicos potenciais incluem a proteína receptora de LDL, a proteína Niemann-pick C1, a 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase, a proteína de cassete de ligação de ATP A1, a citrato liase de ATP, a proteína 2 de ligação a elementos reguladores de esterol, o receptor ativado por proliferador de peroxissomo, a colesterol-7 $\alpha$ -hidroxilase, a proteína de transferência de éster de colesterol, a acetil-CoA carboxilase, a quinase ativada por 5'-monofosfato, a sintetase de ácidos graxos, a proteína de ligação a elementos responsivos a carboidratos, a carnitina palmitoiltransferase 1A e a lipase de triglicerídeos adiposos, lipase sensível a hormônios (Momtazi-Borojeni et al., 2019).

As espécies reativas de oxigênio (EROs) são produzidas pelo metabolismo celular. Sob certas condições, incluindo dislipidemia, as células produzirão ROS em excesso, e vários mecanismos de resposta serão ativados, incluindo antioxidantes enzimáticos como SOD e CAT. A SOD metaboliza principalmente o ânion superóxido em peróxido de hidrogênio e oxigênio molecular, enquanto a CAT neutraliza o excesso de peróxido de hidrogênio (Sies, 2015). A produção excessiva de ROS pode alterar a homeostase celular, levando a uma resposta inflamatória crônica e contribuindo para a gênese de inúmeras doenças crônicas, incluindo a aterosclerose (Kattoor et al., 2017). Já é amplamente conhecido que o estresse oxidativo reduz a produção de óxido nítrico (NO), prejudica a vasodilatação e causa disfunção endotelial (Incalza et al., 2018). Além disso, o estresse oxidativo desencadeia alterações oxidativas que podem ocorrer na molécula de LDL-C. Após a ligação aos proteoglicanos da matriz extracelular, a OxLDL induz a liberação de citocinas e a expressão de moléculas de adesão celular nas células endoteliais, recrutando monócitos e linfócitos T para a área arterial inflamada. A diferenciação de monócitos em macrófagos expressa receptores scavenger para reconhecer a OxLDL. A placa aterosclerótica é formada principalmente por células espumosas, originárias da metamorfose de macrófagos inchados a partir de moléculas de OxLDL. Finalmente, a placa é revestida por uma capa fibrosa, que também pode ser afetada pelo estresse oxidativo. As ERO podem degradar a parede fibrosa da placa por meio da liberação de metaloproteinases da matriz, causando formação de trombos, bloqueio do fluxo sanguíneo e infarto tecidual (Kattoor et al., 2017). Demonstramos que a EEPC pode atenuar o estresse oxidativo induzido pela dieta aterogênica, reduzindo a peroxidação proteica e lipídica e aumentando os níveis de nitrito, um marcador indireto da biodisponibilidade do óxido nítrico. Esse efeito provavelmente tem uma contribuição essencial das enzimas antioxidantes teciduais, especialmente SOD e CAT, visto que o tratamento prolongado com EEPC modulou a presença dessas enzimas em diferentes ramos arteriais. As evidências apontam para um

769 efeito sinérgico entre a redução dos lipídios séricos e a atividade antioxidante, repercutindo 770  
em uma diminuição significativa na oxidação do LDL-C e na liberação de mediadores 771  
inflamatórios, incluindo IL-1 $\beta$ , IL-6, sVCAM e sICAM. Como desfecho, encontramos uma 772  
redução significativa nas estrias lipídicas e placas ateroscleróticas maduras em todos os ramos 773  
arteriais avaliados.

774 O potencial antioxidante de produtos naturais já é bem conhecido, principalmente 775  
devido aos polifenóis (ácidos fenólicos, flavonoides, antocianinas, lignanas e estilbenos), 776  
carotenoides (xantofilas e carotenos) e vitaminas (vitamina E e C) (Lu et al., 2021). 777  
Geralmente, esses antioxidantes naturais, especialmente os polifenóis, apresentam uma ampla 778  
gama de efeitos cardiovasculares, tanto em modelos animais quanto em ensaios clínicos 779  
(Zhang et al., 2021). Nos últimos anos, diversos estudos exploraram os efeitos 780  
antiateroscleróticos de produtos naturais em coelhos da Nova Zelândia e associaram 781  
compostos polifenólicos como potenciais agentes responsáveis pelos efeitos cardioprotetores. 782  
Em nosso estudo, identificamos um grande número de compostos polifenólicos em EEPC, 783  
incluindo ácidos orgânicos, derivados de ácido fenólico, flavonoides, antocianinas e taninos 784  
hidrolisáveis. Esses achados indicam que esses compostos provavelmente contribuem para a 785  
resposta antiaterosclerótica apresentada. No entanto, seria altamente especulativo atribuir a 786  
atividade antiaterosclerótica do EEPC apenas a um composto, como um flavonoide. 787  
Acreditamos que os efeitos cardioprotetores ocorrem devido a uma atividade sinérgica e 788  
coordenada de diferentes moléculas polifenólicas, que contribuem diretamente para o efeito 789  
dose-resposta observado.

790 Apesar dos resultados promissores, nosso estudo revelou duas limitações. Primeiro, 791  
não conseguimos identificar o mecanismo molecular responsável pelos efeitos 792  
hipolipemiantes induzidos pelo EEPC. Segundo, se o efeito antioxidante se deve à resposta 793  
moduladora das enzimas antioxidantes ou mesmo ao efeito de eliminação de radicais livres 794  
dos compostos polifenólicos presentes no EEPC. Estudos futuros podem esclarecer esses 795  
pontos e abrir a perspectiva do uso do EEPC como um fitoterápico cardioprotetor.

## 796 5 CONCLUSÃO

797 Em conclusão, nossos resultados confirmam que a EEPC preveniu a evolução da 798  
aterosclerose induzida por dieta rica em colesterol em coelhos. O extrato de *Plinia cauliflora* 799  
melhorou o perfil lipídico e restaurou enzimas antioxidantes em coelhos ateroscleróticos, 800  
além de reduzir a disfunção vascular ao restaurar os níveis de NO nas células endoteliais.

801 Esses achados indicam que a EEPC pode ser uma candidata potencial para o tratamento  
802 complementar da aterosclerose.

## 803 6 REFERENCIAS

804 Aebi, H. (1984). Catalase *in vitro*. *Methods Enzymol.* 105, 121–126. doi:[10.1016/](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(84)05016-3)  
805 [s0076-6879\(84\)05016-3](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(84)05016-3)

806 Andrade, D. M. L., Reis, C. F., Castro, P. F., Borges, L. L., Amaral, N. O., Torres, I.  
807 M., et al. (2015). Vasorelaxant and hypotensive effects of jaboticaba fruit (*Myrciaria* 808  
*cauliflora*) extract in rats. *Evid-Based Complement Altern. Med.* 2015, 696135. 809  
doi:[10.1155/2015/696135](https://doi.org/10.1155/2015/696135)

810 Barboza, L. N., Lívero, F. A. R., Prando, T. B., Ribeiro, R. de C., Lourenço, E. L. B.,  
811 Budel, J. M., et al. (2016). Atheroprotective effects of *Cuphea carthagenensis* (Jacq.) J. F. 812  
Macbr. in New Zealand rabbits fed with cholesterol-rich diet. *J. Ethnopharmacol.* 187, 134– 813 145.  
doi:[10.1016/j.jep.2016.04.027](https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.04.027)

814 Emini Veseli, B., Perrotta, P., De Meyer, G. R. A., Roth, L., Van der Donckt, C., 815  
Martinet, W., et al. (2017). Animal models of atherosclerosis. *Eur. J. Pharmacol.* 816, 3–13. 816  
doi:[10.1016/j.ejphar.2017.05.010](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.05.010)

817 Falzon, C. C., and Balabanova, A. (2017). Phytotherapy: an introduction to herbal  
818 medicine. *Prim. Care* 44 (2), 217–227. doi:[10.1016/j.pop.2017.02.001](https://doi.org/10.1016/j.pop.2017.02.001)

819 Fan, J., and Watanabe, T. (2022). Atherosclerosis: known and unknown. *Pathol. Int.*  
820 72 (3), 151–160. doi:[10.1111/pin.13202](https://doi.org/10.1111/pin.13202)

821 Gao, S. J., Zhao, G. C., Luo, G. M., Yang, T. S., and Shen, J. C. (1998). Antioxidant 822  
effects of superoxide dismutase and horseradish peroxidase on lipid peroxidation. *Ann. N. Y.* 823  
*Acad. Sci.* 864, 284–287. doi:[10.1111/j.1749-6632.1998.tb10323.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb10323.x)

824 Gasparotto, F. M., Lívero, FADR, Palozi, R. A. C., Ames, M. L., Nunes, B., Donadel,  
825 G., et al. (2018). Heart-protective effects of *Echinodorus grandiflorus* in rabbits that are fed a  
826 high-cholesterol diet. *Planta Med.* 84 (17), 1271–1279. doi:[10.1055/a-0644-2794](https://doi.org/10.1055/a-0644-2794)

827 Gasparotto, F. M., Palozi, R. A. C., da Silva, C. H. F., Pauli, K. B., Donadel, G.,  
828 Lourenço, BHLB, et al. (2019). Antiatherosclerotic properties of *Echinodorus grandiflorus*  
829 (cham. and schltld.) micheli: from antioxidant and lipid-lowering effects to an anti-  
830 inflammatory role. *J. Med. Food* 22 (9), 919–927. doi:[10.1089/jmf.2019.0017](https://doi.org/10.1089/jmf.2019.0017)

831 Gasparotto Junior, A., de Souza, P., and Lívero, FADR (2019). *Plinia cauliflora*  
832 (Mart.) Kausel: a comprehensive ethnopharmacological review of a genuinely Brazilian  
833 species. *J. Ethnopharmacol.* 245, 112169. doi:[10.1016/j.jep.2019.112169](https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112169)

- 834 Giraldi, M., and Hanazaki, N. (2010). Uso e conhecimento tradicional de plantas 835  
medicinais no Sertão do Ribeirão, Florianópolis, SC, Brasil. *Acta Bot. Bras.* 24 (2), 395–406. 836  
doi:[10.1590/S0102-33062010000200010](https://doi.org/10.1590/S0102-33062010000200010)
- 837 Hsu, J. D., Wu, C. C., Hung, C., Wang, C. J., and Huang, H. P. (2016). *Myrciaria* 838  
*cauliflora* extract improves diabetic nephropathy via suppression of oxidative stress and 839  
inflammation in streptozotocin-nicotinamide mice. *J. Food Drug Anal.* 24, 730–737. 840  
doi:[10.1016/j.jfda.2016.03.009](https://doi.org/10.1016/j.jfda.2016.03.009)
- 841 Inada, K. O. P., Oliveira, O. O., Revorêdo, T. B., Martins, A. B. N., Lacerda, E. C. Q.,  
842 Freire, A. S., et al. (2015). Screening of the chemical composition and occurring antioxidants 843  
in jaboticaba (*Myrciaria jaboticaba*) and jussara (*Euterpe edulis*) fruits and their fractions. *J.* 844 *Func.*  
*Foods* 17, 422–433. doi:[10.1016/j.jff.2015.06.002](https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.06.002).
- 845 Incalza, M. A., D’Oria, R., Natalicchio, A., Perrini, S., Laviola, L., and Giorgino, F. 846  
(2018). Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated 847 with  
cardiovascular and metabolic diseases. *Vasc. Pharmacol.* 100, 1–19. 848  
doi:[10.1016/j.vph.2017.05.005](https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.05.005)
- 849 Kattoor, A. J., Pothineni, N. V. K., Palagiri, D., and Mehta, J. L. (2017). Oxidative 850  
stress in atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.* 19 (11), 42. doi:[10.1007/s11883-017-0678-6](https://doi.org/10.1007/s11883-017-0678-6) 851
- Leite, A. V., Malta, L. G., Riccio, M. F., Eberlin, M. N., Pastore, G. M., and Maróstica  
852 Júnior, M. R. (2011). Antioxidant potential of rat plasma by administration of freeze dried 853  
jaboticaba peel (*Myrciaria jaboticaba* Vell Berg). *J. Agric. Food Chem.* 59, 2277–2283. 854  
doi:[10.1021/jf103181x](https://doi.org/10.1021/jf103181x)
- 855 Lenquiste, S. A., de Almeida Lamas, C., da Silva Marineli, R., Moraes, É. A., Borck,  
856 P. C., Camargo, R. L., et al. (2019). Jaboticaba peel powder and jaboticaba peel aqueous 857  
extract reduces obesity, insulin resistance and hepatic fat accumulation in rats. *Food Res. Int.* 858 120,  
880–887. doi:[10.1016/j.foodres.2018.11.053](https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.11.053)
- 859 Libby, P., Buring, J. E., Badimon, L., Hansson, G. K., Deanfield, J., Bittencourt, M.  
860 S., et al. (2019). Atherosclerosis. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 5 (1), 56. doi:[10.1038/s41572-019-](https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z)  
861 [0106-z](https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z)
- 862 Liu, Y., Liu, C., Kou, X., Wang, Y., Yu, Y., Zhen, N., et al. (2022). Synergistic  
863 hypolipidemic effects and mechanisms of phytochemicals: a review. *Foods* 11 (18), 2774.  
864 doi:[10.3390/foods11182774](https://doi.org/10.3390/foods11182774)
- 865 Lu, W., Shi, Y., Wang, R., Su, D., Tang, M., Liu, Y., et al. (2021). Antioxidant 866  
activity and healthy benefits of natural pigments in fruits: a review. *Int. J. Mol. Sci.* 22 (9), 867 4945.  
doi:[10.3390/ijms22094945](https://doi.org/10.3390/ijms22094945)

- 868 Momtazi-Borojeni, A. A., Katsiki, N., Pirro, M., Banach, M., Rasadi, K. A., and 869  
 Sahebkar, A. (2019). Dietary natural products as emerging lipoprotein(a)-lowering agents. *J. 870 Cell*  
*Physiol.* 234 (8), 12581–12594. doi:[10.1002/jcp.28134](https://doi.org/10.1002/jcp.28134)
- 871 Neves, N. de A., Stringheta, P. C., Gómez-Alonso, S., and Hermosín-Gutiérrez, I. 872  
 (2018). Flavonols and ellagic acid derivatives in peels of different species of jaboticaba 873  
 (*Plinia* spp.) identified by HPLC-DAD-ESI/MSn. *Food Chem.* 252, 61–71. doi:[10.1016/j.](https://doi.org/10.1016/j. 874)  
[foodchem.2018.01.078](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.01.078)
- 875 Nugroho, P., Andrew, H., Kohar, K., Noor, C. A., and Sutrantono, A. L. (2022). 876  
 Comparison between the world health organization (WHO) and international society of 877  
 hypertension (ISH) guidelines for hypertension. *Ann. Med.* 54 (1), 837–845.  
 878 doi:[10.1080/07853890.2022.2044510](https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2044510)
- 879 Pirillo, A., Norata, G. D., and Catapano, A. L. (2013). LOX-1, OxLDL, and  
 880 atherosclerosis. *Mediat. Inflamm.* 2013, 152786. doi:[10.1155/2013/152786](https://doi.org/10.1155/2013/152786)
- 881 Romão, P. V. M., Palozi, R. A. C., Guarnier, L. P., Silva, A. O., Lorençone, B. R., 882  
 Nocchi, S. R., et al. (2019). Cardioprotective effects of *Plinia cauliflora* (Mart.) Kausel in a 883  
 rabbit model of doxorubicin-induced heart failure. *J. Ethnopharmacol.* 5 (242), 112042.  
 884 doi:[10.1016/j.jep.2019.112042](https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112042)
- 885 Santiago, P. G., Gasparotto, F. M., Gebara, K. S., Bacha, F. B., Lívero, FADR, 886  
 Strapazon, M. A., et al. (2017). Mechanisms underlying antiatherosclerotic properties of an 887  
 enriched fraction obtained from *Ilex paraguariensis* A. St.-Hil. *St.- Hil. Phytomedicine* 34, 888 162–  
 170. doi:[10.1016/j.phymed.2017.08.012](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.08.012)
- 889 Schmidt, HHHW, Wilke, P., Evers, B., and Böhme, E. (1989). Enzymatic formation of  
 890 nitrogen oxides from L-arginine in bovine brain cytosol. *Biochem. Bioph Res. Co.* 165, 284– 891  
 291. doi:[10.1016/0006-291x\(89\)91067-x](https://doi.org/10.1016/0006-291x(89)91067-x)
- 892 Sies, H. (2015). Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox*  
 893 *Biol.* 4, 180–183. doi:[10.1016/j.redox.2015.01.002](https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.002)
- 894 Singh, S. (2019). Herbal approach for management of atherosclerosis: a review. *Curr.*  
 895 *Atheroscler. Rep.* 21 (4), 12. doi:[10.1007/s11883-019-0774-x](https://doi.org/10.1007/s11883-019-0774-x)
- 896 Souza, C. G., Andrade, D. M. L., Jordão, J. B. R., Ávila, R. I., Borges, L. L., Vaz, B.  
 897 G., et al. (2017). Radical scavenger capacity of jaboticaba fruit (*Myrciaria cauliflora*) and its 898  
 biological effects in hypertensive rats. *Oxi Med Cell Long* 2017, 2383157. doi:[10.1155/](https://doi.org/10.1155/ 899)  
[2017/2383157](https://doi.org/10.1155/2017/2383157)
- 900 Whayne, T. F. (2017). Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C): how low? *Curr.*  
 901 *Vasc. Pharmacol.* 15 (4), 374–379. doi:[10.2174/1570161115666170227102708](https://doi.org/10.2174/1570161115666170227102708)

- 902           Wu, C. C., Hung, C. N., Shin, Y. C., Wang, C. J., and Huang, H. P. (2016). *Myrciaria*  
903   *cauliflora* extracts attenuate diabetic nephropathy involving the Ras signaling pathway in   904  
streptozotocin/nicotinamide mice on a high fat diet. *J. Food Drug Anal.* 24, 136–146. 905  
doi:[10.1016/j.jfda.2015.10.001](https://doi.org/10.1016/j.jfda.2015.10.001)
- 906           Zhang, S., Li, L., Chen, W., Xu, S., Feng, X., and Zhang, L. (2021). Natural products:  
907 the role and mechanism in low-density lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *Phytother.* 908  
*Res.* 35 (6), 2945–2967. doi:[10.1002/ptr.7002](https://doi.org/10.1002/ptr.7002)
- 909

910    **ARTIGO 2**911            **POTENCIAL TERAPÊUTICO E SEGURANÇA TOXICOLÓGICA DA *PLINIA***  
912                            ***CAULIFLORA*: UMA REVISÃO DE LITERATURA**913    Artigo editado de acordo com as normas de publicação da Revista **Journal of Natural**  
914    **Products.**

915

916 **RESUMO**

917 O crescente interesse por produtos naturais tem impulsionado a investigação de compostos 918  
bioativos presentes em plantas medicinais, especialmente aqueles com potencial terapêutico 919 no  
manejo de doenças crônicas. Nesse contexto, espécies da família Myrtaceae, como *Plinia* 920  
*cauliflora* (Mart.) Kausel, destacam-se pela elevada concentração de compostos fenólicos, 921  
flavonoides, antocianinas e taninos, principalmente na casca do fruto. Esses metabólitos 922  
apresentam reconhecidas atividades antioxidantes, anti-inflamatórias e moduladoras de 923  
processos metabólicos, estando associados à prevenção e ao controle de doenças 924  
cardiovasculares, metabólicas e inflamatórias. O presente estudo teve como objetivo realizar 925 uma  
análise integrativa das propriedades fitoquímicas, dos efeitos biológicos e do perfil de 926 segurança  
de *Plinia cauliflora*, com ênfase nos compostos presentes na casca do fruto e em 927 seu potencial  
de aplicação farmacológica e nutracêutica. Foram abordados aspectos 928 relacionados à  
caracterização fitoquímica, métodos de extração, atividades biológicas e 929 evidências  
provenientes de estudos pré-clínicos. Os dados da literatura demonstram que os 930 extratos da casca  
de *P. cauliflora* apresentam elevada capacidade antioxidante, atuando na 931 neutralização de  
espécies reativas de oxigênio, na modulação de mediadores inflamatórios e 932 na proteção contra  
danos celulares. Estudos experimentais evidenciam efeitos 933 hipolipemiantes,  
antiaterogênicos, cardioprotetores e osteoprotetores, além da capacidade de 934 reduzir marcadores  
inflamatórios e melhorar o perfil metabólico. Adicionalmente, avaliações 935 toxicológicas indicam  
um perfil de segurança favorável, sem alterações significativas em 936 parâmetros fisiológicos,  
hematológicos e bioquímicos em modelos animais. Dessa forma, 937 *Plinia cauliflora* apresenta  
elevado potencial como fonte de compostos bioativos para 938 aplicações nas áreas  
farmacêutica, alimentícia e nutracêutica. No entanto, apesar dos 939 resultados promissores  
obtidos em estudos pré-clínicos, a consolidação de seu uso terapêutico 940 ainda depende da  
realização de ensaios clínicos, bem como da padronização dos extratos 941 quanto à composição  
química, dose e forma de administração.

942 **Palavras-chave:** *Plinia cauliflora*; compostos fenólicos; atividade antioxidante; doenças  
943 cardiovasculares; produtos naturais.

944

**ABSTRACT**

The growing interest in natural products has driven the investigation of bioactive compounds present in medicinal plants, especially those with therapeutic potential in the management of chronic diseases. In this context, species from the Myrtaceae family, such as *Plinia cauliflora* (Mart.) Kausel, stand out due to their high concentration of phenolic compounds, flavonoids, anthocyanins, and tannins, mainly found in the fruit peel. These metabolites exhibit well-established antioxidant, anti-inflammatory, and metabolic regulatory activities, being associated with the prevention and control of cardiovascular, metabolic, and inflammatory diseases. The present study aimed to perform an integrative analysis of the phytochemical properties, biological effects, and safety profile of *Plinia cauliflora*, with emphasis on compounds present in the fruit peel and their potential pharmacological and nutraceutical applications. Aspects related to phytochemical characterization, extraction methods, biological activities, and evidence from preclinical studies were addressed. The literature data demonstrate that extracts from *P. cauliflora* peel present high antioxidant capacity, acting in the neutralization of reactive oxygen species, modulation of inflammatory mediators, and protection against cellular damage. Experimental studies indicate hypolipidemic, antiatherogenic, cardioprotective, and osteoprotective effects, as well as the ability to reduce inflammatory markers and improve metabolic profile. Additionally, toxicological evaluations indicate a favorable safety profile, with no significant changes in physiological, hematological, and biochemical parameters in animal models. Thus, *Plinia cauliflora* shows high potential as a source of bioactive compounds for applications in the pharmaceutical, food, and nutraceutical fields. However, despite the promising results obtained in preclinical studies, the consolidation of its therapeutic use still depends on clinical trials, as well as the standardization of extracts regarding chemical composition, dosage, and administration form.

**Keywords:** phenolic compounds; antioxidant activity; cardiovascular diseases; natural products

## 972 INTRODUÇÃO

973 A espécie *Plinia cauliflora*, popularmente conhecida como jabuticaba, tem sido 974  
amplamente investigada devido ao seu elevado potencial como fonte de compostos bioativos, 975  
especialmente fenólicos, associados a efeitos biológicos relevantes (Palozi et al., 2019; PINC 976 et  
al., 2023). Pertencente à família Myrtaceae, essa espécie apresenta alta concentração de 977  
metabólitos secundários, com predominância na casca do fruto, que representa cerca de 50% 978 de  
sua massa total e concentra maiores teores de compostos de interesse funcional quando 979  
comparada à polpa (SERAGLIO et al., 2018; BORGES et al., 2022).

980 Do ponto de vista fitoquímico, a casca da jabuticaba é rica em antocianinas, 981  
flavonoides e ácidos fenólicos, incluindo cianidina-3-O-glicosídeo, delphinidina-3-O- 982  
glicosídeo, ácido gálico, rutina, miricetina e quercetina (Palozi et al., 2019; PINC et al., 983 2023).  
Esses compostos estão diretamente relacionados a propriedades antioxidantes e anti- 984  
inflamatórias, além de atuarem na modulação de processos metabólicos, como o metabolismo 985  
lipídico e glicídico, na melhora da sensibilidade à insulina e na regulação da microbiota 986  
intestinal (DOS SANTOS; DE ABREU; TORRES, 2020; BORGES et al., 2022;

987 ECHOUFFO-TCHEUGUI; SELVIN, 2021).

988 Estudos experimentais demonstram que extratos derivados da casca de *P. cauliflora* 989  
apresentam efeitos cardioprotetores, ateroprotetores e metabólicos, atribuídos principalmente 990 à  
ação sinérgica de seus compostos fenólicos na modulação do estresse oxidativo e da 991  
inflamação crônica (Palozi et al., 2019; ROMÃO et al., 2019; de Pádua Almeida et al., 2023; 992  
Cestari et al., 2024). Adicionalmente, esses extratos têm sido associados à regulação da 993  
síntese e absorção de lipídios, ao controle do apetite e à melhora da homeostase glicêmica 994 (DOS  
SANTOS; DE ABREU; TORRES, 2020; BORGES et al., 2022).

995 No que se refere à segurança, estudos toxicológicos conduzidos em modelos animais,  
996 seguindo diretrizes da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), indicam que  
997 extratos etanólicos e hidroetanólicos da casca de *P. cauliflora* apresentam perfil de segurança  
998 favorável, sem alterações significativas em parâmetros fisiológicos, hematológicos,  
999 bioquímicos ou comportamentais após administração repetida (BRASIL, 2013; Palozi et al.,  
1000 2019; Cestari et al., 2024).

1001 Adicionalmente, a utilização da casca da jabuticaba apresenta relevância tecnológica e  
1002 ambiental, uma vez que esse subproduto agroindustrial, frequentemente descartado, constitui  
1003 uma matriz rica em compostos funcionais com potencial de aplicação nas indústrias  
1004 alimentícia, farmacêutica e nutracêutica (DOS SANTOS; DE ABREU; TORRES, 2020;  
1005 JANNER et al., 2023). Dessa forma, a integração de evidências fitoquímicas, farmacológicas e

toxicológicas reforça o potencial de *Plinia cauliflora* como fonte natural de compostos bioativos, sendo fundamental a consolidação de dados científicos que sustentem seu uso seguro e sua aplicação tecnológica e terapêutica.

## **METODOLOGIA**

Foi realizada uma revisão de literatura integrativa acerca de *Plinia cauliflora*, contemplando publicações disponíveis no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2025, com o objetivo de reunir e analisar criticamente as evidências científicas relacionadas aos aspectos etnobotânicos, fitoquímicos, farmacológicos e toxicológicos da espécie. A busca bibliográfica incluiu artigos científicos, livros e capítulos de livros publicados nos idiomas inglês, português e espanhol. As fontes de informação abrangeram bases de dados eletrônicas amplamente reconhecidas, incluindo PubMed, Scopus, ScienceDirect e Google Scholar. Adicionalmente, foram consultadas fontes complementares, como livros-texto especializados em etnobotânica e plantas medicinais, a fim de ampliar a contextualização dos usos tradicionais da espécie. Foram incluídos estudos originais que abordassem aspectos fitoquímicos, biológicos ou toxicológicos da espécie, bem como revisões e editoriais.

## **DESENVOLVIMENTO**

### **COMPOSTOS BIOATIVOS E ANTIOXIDANTES DE ORIGEM NATURAL**

O Brasil abriga a maior floresta equatorial e tropical úmida do planeta, concentrando uma das maiores diversidades biológicas conhecidas. Essa característica faz com que a química de produtos naturais se configure como uma das áreas de pesquisa mais antigas e consolidadas do país (PINTO et al., 2002; VALLI; BOLZANI, 2019). Nesse contexto, a busca por fontes naturais de compostos antioxidantes e pelo aperfeiçoamento de técnicas de extração tem sido um dos principais focos de investigação, especialmente devido ao crescente interesse das indústrias alimentícia, cosmética e farmacêutica (BOARI LIMA, 2008).

A diversidade de metabólitos secundários nas plantas, aliada ao crescente interesse por produtos naturais, tem impulsionado o desenvolvimento de métodos otimizados de extração e caracterização de substâncias bioativas (SOARES et al., 2024). Dessa forma, estudos comparativos entre diferentes métodos de extração demonstram que fatores como temperatura, etapas de precipitação, tipo de solvente e condições físico-químicas influenciam diretamente tanto o rendimento quanto o perfil fitoquímico final (Pinc et al., 2023). Métodos de extração incluindo processos assistidos por vórtice, variações térmicas e técnicas com ou

sem precipitação podem alterar significativamente a concentração de compostos fenólicos, açúcares e ácidos orgânicos presentes no extrato (Pinc et al., 2023). Nesse sentido, estudos demonstram variação de rendimento entre 28,9% e 57,9%, evidenciando que métodos sem precipitação apresentam maior eficiência, especialmente em aplicações com potencial escalonamento industrial.

Além disso, a comparação entre estudos evidencia que a ausência de padronização metodológica constitui uma limitação relevante, uma vez que diferentes protocolos de extração resultam em perfis químicos distintos, dificultando a reprodutibilidade e a comparação direta dos resultados. Assim, a escolha do método extrativo impacta não apenas o rendimento, mas também a atividade biológica observada, influenciando a interpretação dos efeitos farmacológicos.

Os produtos bioativos provenientes de fontes naturais apresentam comprovada eficiência no combate a diversas enfermidades, atuando principalmente na neutralização de radicais livres e na prevenção de doenças crônicas (MEIRA et al., 2016). As frutas tropicais se destacam nesse cenário por serem ricas em compostos associados à longevidade e à manutenção da saúde, reforçando o potencial dessas matrizes como fonte de antioxidantes naturais (MEIRA et al., 2016). Dentre essas, destaca-se *Plinia cauliflora*, a qual apresenta elevado teor de compostos fenólicos e notável atividade antioxidante e antimicrobiana, reforçando seu potencial como fonte de moléculas bioativas de interesse farmacêutico (Palozi et al., 2019).

A atividade antioxidante observada em frutas, vegetais, vinhos e chás está diretamente relacionada à redução do risco de câncer e doenças cardiovasculares, devido à ação neutralizadora dos radicais livres. Tal efeito benéfico deve-se à presença de substâncias como  $\alpha$ -tocoferol (vitamina E),  $\beta$ -caroteno (provitamina A), ácido ascórbico (vitamina C) e compostos fenólicos, como flavonoides e poliflavonoides (BORGES et al., 2022). Entre os principais fitoquímicos, destacam-se terpenos, alcaloides e compostos fenólicos, também denominados polifenóis, cuja estrutura básica contém um grupo fenol com anel aromático hidroxilado (DA SILVA et al., 2023). Além de sua relevância funcional, os compostos fenólicos influenciam propriedades organolépticas dos alimentos, como sabor, aroma e estabilidade oxidativa (WANG et al., 2020).

Os polifenóis são classificados em diferentes grupos, incluindo ácidos fenólicos, flavonoides e taninos (DA SILVA et al., 2023). A extração desses compostos depende de variáveis como a natureza química da substância, o método empregado, o tamanho da partícula da amostra, o tempo e as condições de armazenamento, bem como a presença de

compostos interferentes (ALARA; ABDURAHMAN; UKAEGBU, 2021). Estudos comparativos indicam que diferentes métodos de extração podem resultar em variações significativas na concentração de compostos bioativos, impactando diretamente a atividade antioxidante observada, o que reforça a necessidade de padronização metodológica para melhor interpretação dos resultados.

Dentre os flavonoides, as antocianinas são pigmentos amplamente distribuídos em flores e frutas, responsáveis pela coloração natural dessas estruturas (Romão et al., 2019). Além de conferirem atratividade visual e palatabilidade, apresentam propriedades antimutagênicas, quimiopreventivas e efeitos positivos no controle de doenças metabólicas e neurodegenerativas, como diabetes tipo 2 e doença de Alzheimer (BORGES; CONCEIÇÃO; SILVEIRA, 2014). Esses efeitos estão relacionados a mecanismos como a modulação do estresse oxidativo, inibição de vias inflamatórias e regulação de citocinas pró-inflamatórias.

Outro flavonoide de destaque é a quercetina, abundante em frutas e vegetais, cuja ação benéfica inclui a prevenção de doenças cardiovasculares, renais e hepáticas, além de propriedades anticancerígenas. Seu mecanismo de ação envolve atividade antioxidante direta, modulação enzimática e regulação de vias celulares relacionadas à apoptose e inflamação. Entretanto, sua biodisponibilidade limitada, devido à baixa solubilidade em água, representa uma limitação importante para sua aplicação terapêutica (BIANCHI; ANTUNES, 1999; BEHLING et al., 2004; DEEPIKA, 2022).

Os taninos, amplamente encontrados em frutas como uva, jabuticaba e romã, são polifenóis responsáveis pelo sabor amargo e adstringente de cascas e sementes. Classificam-se em taninos condensados (proantocianidinas) e hidrolisáveis (galo e elagitaninos) (DAS et al., 2020). Entre os taninos hidrolisáveis, o ácido elágico e o ácido gálico destacam-se por suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e antialérgicas, atuando principalmente na modulação de vias inflamatórias e na proteção contra danos oxidativos (SHARIFI-RAD et al., 2022).

Apesar dos efeitos benéficos amplamente descritos, a literatura apresenta limitações relevantes, incluindo a predominância de estudos in vitro e in vivo, com baixo número de ensaios clínicos em humanos, o que limita o nível de evidência disponível. Além disso, a variabilidade nos métodos de extração, na composição dos extratos e nas condições experimentais dificulta a comparação direta entre estudos. Dessa forma, embora haja consistência quanto ao potencial antioxidante e anti-inflamatório dos compostos fenólicos, a extrapolação dos resultados para aplicações clínicas ainda requer maior robustez científica.

## FAMÍLIA MYRTACEAE

A família Myrtaceae reúne espécies de elevado interesse medicinal, alimentício e industrial, amplamente distribuídas nos biomas brasileiros, como Floresta Atlântica, Restinga e Cerrado (SOUZA; LORENZI, 2005; PS et al., 2024). Composta por cerca de 23 gêneros e aproximadamente mil espécies, destaca-se pela elevada concentração de metabólitos secundários bioativos, incluindo compostos fenólicos, flavonoides, taninos e terpenos, responsáveis por seu potencial etnofarmacológico e biotecnológico (DEXHEIMER; POZZOBON, 2017; DA VEIGA CORREIA et al., 2022).

Extratos e óleos essenciais de espécies da Myrtaceae apresentam ampla gama de atividades biológicas, como efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e antimicrobianos, associados principalmente à neutralização de espécies reativas de oxigênio e modulação de vias inflamatórias. No entanto, a comparação entre estudos revela variabilidade nos resultados, atribuída à heterogeneidade dos métodos de extração, à parte da planta utilizada e ao modelo experimental, o que limita a padronização e a reprodutibilidade dos achados (DEXHEIMER; POZZOBON, 2017).

Espécies como *Syzygium aromaticum*, *Eucalyptus* spp., *Melaleuca* spp. e *Leptospermum* spp. possuem ampla aplicação industrial, enquanto frutíferas como *Psidium guajava*, *Plinia cauliflora*, *Eugenia uniflora* e *Syzygium cumini* têm sido intensamente investigadas devido ao elevado teor de compostos antioxidantes e ao potencial nutracêutico e farmacológico (SOUZA; LORENZI, 2005; PEREIRA et al., 2021). De modo geral, há consenso de que compostos fenólicos são os principais responsáveis pelas atividades biológicas observadas, embora a magnitude dos efeitos varie entre os estudos.

*Psidium guajava* apresenta ampla utilização na medicina tradicional e rica composição fitoquímica, com atividades antioxidante, anti-inflamatória e antimicrobiana, mediadas por mecanismos relacionados à modulação do estresse oxidativo. Contudo, a predominância de estudos in vitro e in vivo limita o nível de evidência clínica disponível (KAREEM; KADHIM, 2024).

De forma semelhante, *Plinia cauliflora* apresenta efeitos cardioprotetores, metabólicos e antioxidantes, associados a compostos fenólicos, flavonoides e taninos. Estudos in vitro demonstram elevada capacidade antioxidante, enquanto estudos in vivo indicam modulação de processos inflamatórios e oxidativos. Entretanto, a heterogeneidade metodológica e a ausência de padronização dos extratos resultam em variações nos achados, sendo o nível de evidência predominantemente pré-clínico (PINC et al., 2023; ROMÃO et al., 2019; Cestari et al., 2024; Palozi et al., 2020).

Estudos com *Eugenia uniflora* indicam perfil de segurança favorável em modelos pré-clínicos, sem alterações toxicológicas significativas, além de relevante atividade antioxidante e antimicrobiana. No entanto, a ausência de estudos clínicos e avaliações de longo prazo constitui limitação importante (Donadel et al., 2022; Dalmagro et al., 2023).

Adicionalmente, *Syzygium cumini* tem sido explorado em formulações terapêuticas inovadoras, demonstrando atividade antioxidante, antimicrobiana e potencial na regeneração tecidual. Apesar dos resultados promissores, limitações relacionadas à padronização dos extratos e à escassez de evidências clínicas restringem sua aplicação direta (DE ALMEIDA CANOFF et al., 2025).

De modo geral, as espécies da família Myrtaceae apresentam elevado potencial farmacológico, com mecanismos de ação bem estabelecidos para compostos fenólicos, especialmente na modulação do estresse oxidativo e inflamação. Contudo, a predominância de evidências pré-clínicas, associada à variabilidade metodológica entre os estudos, evidencia a necessidade de padronização experimental e de ensaios clínicos para consolidação da aplicabilidade terapêutica, com destaque para *Plinia cauliflora* como espécie promissora.

#### **PLINIA CAULIFLORA (MART.) KAUSEL: CARACTERIZAÇÃO FITOQUÍMICA E EFEITOS BIOLÓGICOS**

A espécie *Plinia cauliflora* (Mart.) Kausel, pertencente à família Myrtaceae, destaca-se como uma das jabuticabeiras mais amplamente distribuídas e cultivadas no Brasil, sendo reconhecida pelo elevado valor nutricional, econômico e biotecnológico. Seus frutos apresentam polpa mucilaginosa e casca de coloração violeta-escura, sendo esta última a fração com maior concentração de compostos fenólicos (BOARI LIMA et al., 2008; RESENDE; OLIVEIRA; FRANCA, 2020).

Do ponto de vista etnobotânico, diferentes partes da planta são tradicionalmente utilizadas, com destaque para o consumo do fruto in natura e o uso da casca em preparações caseiras para distúrbios gastrointestinais e inflamatórios, conforme sintetizado na **Tabela 1**. Esses usos tradicionais estão diretamente relacionados à composição fitoquímica da espécie, especialmente à presença de compostos fenólicos bioativos (JUNIOR et al., 2019).

Do ponto de vista fitoquímico, *P. cauliflora* apresenta elevado teor de antocianinas, flavonoides, taninos e ácidos fenólicos, como ácido gálico e ácido elágico (Palozi et al., 2020; Cestari et al., 2024). Estudos utilizando cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas (HPLC-DAD-MS/MS) confirmam a presença de compostos como

cianidina-3-O-glicosídeo e delfinidina-3-O-glicosídeo, associados à elevada atividade antioxidante (Pinc et al., 2023).

Tabela 1. Aspectos etnobotânicos de *Plinia cauliflora*

| Parte utilizada | Modo de uso                                 | Indicação tradicional                        | Observação                                           |
|-----------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Fruto           | Consumo in natura                           | Nutrição geral e promoção da saúde           | Uso alimentar predominante                           |
| Casca           | Preparos caseiros, como infusão ou decocção | Distúrbios gastrointestinais e inflamatórios | Fração com maior concentração de compostos fenólicos |
| Fruto integral  | Suco, polpa ou derivados                    | Uso funcional e alimentar                    | Amplamente consumido na rotina alimentar             |

## EFEITOS ANTIOXIDANTES

Os efeitos antioxidantes de *P. cauliflora* são amplamente descritos na literatura, sendo atribuídos principalmente às antocianinas e aos compostos fenólicos presentes na casca do fruto (Mendonça de Assis et al., 2021; Palozi et al., 2020). Esses compostos atuam na neutralização de espécies reativas de oxigênio, na inibição da peroxidação lipídica e na modulação de enzimas antioxidantes endógenas.

Conforme apresentado na Tabela 2, estudos in vitro demonstram elevada atividade antioxidante dos extratos, embora com variações significativas dependendo do método de extração utilizado (Pinc et al., 2023). Essa variabilidade metodológica representa uma limitação relevante, dificultando a comparação direta entre estudos e a padronização dos resultados.

Além disso, ensaios toxicológicos indicam ausência de citotoxicidade significativa, mesmo em diferentes concentrações, reforçando a segurança associada à atividade antioxidante observada (Palozi et al., 2019; Palozi et al., 2020).

## EFEITOS CARDIOVASCULARES

Os efeitos cardiovasculares de *P. cauliflora* estão diretamente relacionados à modulação do estresse oxidativo, inflamação e função endotelial (Cestari et al., 2024). Em modelos experimentais de insuficiência cardíaca, observou-se melhora da função cardíaca, redução do remodelamento ventricular e diminuição do dano miocárdico (Romão et al., 2019).

Adicionalmente, em modelos de aterosclerose induzida, a administração do extrato da casca promoveu redução dos níveis de colesterol total e LDL, diminuição da peroxidação lipídica e modulação de enzimas antioxidantes, como superóxido dismutase e catalase (Palozi et al., 2019; Cestari et al., 2024). Também foi observada redução da expressão de marcadores inflamatórios e moléculas de adesão endotelial, indicando efeito protetor sobre a parede vascular.

Apesar da consistência dos achados, a comparação entre estudos evidencia diferenças nos modelos experimentais e nas doses utilizadas, o que limita a extrapolação para aplicação clínica.

## EFEITOS METABÓLICOS

No contexto metabólico, estudos demonstram que *P. cauliflora* apresenta efeitos hipoglicemiantes, hipolipemiantes e anti-inflamatórios (Silva Brito et al., 2021). Esses efeitos foram observados principalmente em modelos experimentais de obesidade e distúrbios metabólicos, nos quais houve melhora do perfil lipídico, redução da glicemia e diminuição do estado inflamatório sistêmico.

Os mecanismos envolvidos incluem a modulação do metabolismo energético e lipídico, bem como a regulação de vias inflamatórias e oxidativas. Estudos adicionais também sugerem efeitos sobre o metabolismo ósseo, com preservação da densidade mineral óssea em modelos ovariectomizados (de Pádua Almeida et al., 2023).

Entretanto, assim como nos efeitos cardiovasculares, a evidência disponível é predominantemente pré-clínica, com limitações relacionadas à padronização dos extratos e à ausência de ensaios clínicos.

## SEGURANÇA E TOXICIDADE

Os dados apresentados na Tabela 2 indicam que os extratos de *P. cauliflora*, especialmente os obtidos da casca, apresentam perfil de segurança favorável em diferentes modelos experimentais. Estudos em coelhos e ratos não evidenciaram alterações fisiológicas, comportamentais, hematológicas ou bioquímicas significativas, mesmo em doses elevadas (Palozi et al., 2019; Palozi et al., 2020; Cestari et al., 2024).

Adicionalmente, ensaios in vitro demonstraram alta atividade antioxidante sem evidência de citotoxicidade relevante (Pinc et al., 2023). No entanto, a ausência de estudos clínicos e de avaliações toxicológicas de longo prazo constitui uma limitação importante para a validação da segurança em humanos.

A análise integrada dos dados apresentados nas Tabelas 1, 2 e 3 demonstra que *Plinia cauliflora* possui elevado potencial biológico, com efeitos antioxidantes, cardiovasculares e metabólicos bem estabelecidos em modelos experimentais (Palozi et al., 2020; Cestari et al., 2024).

Os compostos fenólicos atuam de forma sinérgica na modulação do estresse oxidativo, da inflamação e do metabolismo, sustentando os efeitos observados. Contudo, a predominância de estudos pré-clínicos, associada à heterogeneidade metodológica e à ausência de padronização dos extratos, limita o nível de evidência científica.

Dessa forma, a realização de ensaios clínicos controlados e o desenvolvimento de protocolos padronizados são fundamentais para viabilizar a aplicação terapêutica segura e eficaz da espécie.

1245 **Tabela 2.** Estudos etnofarmacológicos e toxicológicos de *Plinia cauliflora*

| Modelo experimental                                           | Dose / tratamento                         | Condição avaliada                       | Efeito observado                                                                                      | Referência                    |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Coelhos com insuficiência cardíaca induzida por doxorrubicina | 75 e 150 mg/kg, via oral                  | Alteração cardiovascular                | Proteção cardíaca, redução do estresse oxidativo e prevenção do remodelamento ventricular             | Romão et al., 2019            |
| Ratos com alterações inflamatórias e metabólicas              | Dose oral variável                        | Inflamação, diabetes e dor              | Atividade antioxidante, anti-inflamatória, hipoglicemiante e hipolipemiante                           | Silva Brito et al., 2021      |
| Coelhos alimentados com dieta rica em colesterol              | 10, 30 e 100 mg/kg, via oral              | Aterosclerose                           | Redução de colesterol total, LDL e inflamação vascular                                                | Cestari et al., 2024          |
| Ratas ovariectomizadas                                        | 37,5; 75; 150 mg/kg                       | Osteoporose                             | Preservação da densidade mineral óssea e redução da perda óssea                                       | De Pádua Almeida et al., 2023 |
| Ensaio in vitro com diferentes métodos de extração            | Extratos obtidos por diferentes condições | Atividade antioxidante e antimicrobiana | Alto teor de fenólicos, antocianinas e flavonoides; variação da atividade conforme o método extrativo | Pinc et al., 2023             |

1246

1247 **CONCLUSÃO**

1248       A *Plinia cauliflora* apresenta elevado potencial como fonte de compostos bioativos,  
1249 destacando-se pela riqueza em fenólicos com atividades antioxidante, anti-inflamatória e  
1250 cardiometabólica. Evidências pré-clínicas demonstram efeitos hipolipemiantes e  
1251 antiaterogênicos, associados à modulação do estresse oxidativo e da inflamação, além de  
1252 indicarem um perfil de segurança favorável, dessa forma, a espécie se mostra promissora para  
1253 aplicações farmacêuticas e nutracêuticas, embora estudos clínicos e a padronização dos extratos  
1254 ainda sejam necessários para viabilizar seu uso terapêutico.

1255

## REFERENCIAS

- ALARA, Oluwaseun Ruth; ABDURAHMAN, Nour Hamid; UKAEGBU, Chinonso Ishamel. Extraction of phenolic compounds: A review. *Curr. Res. Food Sci.* 2021, 4, 200-214.
- AMADEI, Susana Ungaro et al. A influência da deficiência estrogênica no processo de remodelação e reparação óssea. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* 2006, 42, 5-12.
- ARANTES, Henrique Pierotti; SILVA, André Gonçalves da; LAZARETTI-CASTRO, Marise. Bisphosphonates in the treatment of metabolic bone diseases. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2010, 54, 206-212.
- BEHLING, Estela Beatriz. et al. Flavonóide quercetina: aspectos gerais e ações biológicas. *Alim. Nutr.* 2004, 15, 285-292.
- BEZERRA, José Jailson Lima; PINHEIRO, Anderson Angel Vieira; DE OLIVEIRA BARRETO, Emiliano. Medicinal plants used in the treatment of asthma in different regions of Brazil: A comprehensive review of ethnomedicinal evidence, preclinical pharmacology and clinical trials. *Phytomedicine Plus* 2022, 2, 100376.
- BJÖRKEGREN, Johan LM; LUSIS, Aldons J. Atherosclerosis: recent developments. *Cell* 2022, 185, 1630-1645.
- BOARI LIMA, Annete de Jesus et al. Caracterização química do fruto jabuticaba (*Myrciaria cauliflora* Berg) e de suas frações. *Arch. Latinoam. Nutr.* 2008, 58, 416-421.
- BORGES, Larissa Lorrane Rodrigues et al. Digestive enzymes inhibition, antioxidant and antiglycation activities of phenolic compounds from jabuticaba (*Plinia cauliflora*) peel. *Food Biosci.* 2022, 50, 102195.
- BORGES, Leonardo Luiz; CONCEIÇÃO, Edemilson Cardoso; SILVEIRA, Dâmaris. Active compounds and medicinal properties of *Myrciaria* genus. *Food Chem.* 2014, 153, 224-233.
- Brazil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para a Condução de Estudos Não Clínicos de Toxicologia e Segurança Farmacológica Necessários ao Desenvolvimento de Medicamentos - Version 2; Brasília, 2013.
- CECHINEL FILHO, Valdir; YUNES, Rosendo A. Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais: conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade. *Quim. Nova* 1998, 21, 99-105.
- CESTARI, Ana Paula et al. Ateroprotective effects of *Plinia cauliflora* in. New Zealand rabbits: beyond the lipid-lowering effect. *Front. Pharmacol.* 2024, 15, 1244632.
- DAR, Refaz Ahmad; SHAHNAWAZ, Mohd; QAZI, Parvaiz Hassan. General overview of medicinal plants: A review. *J. Phytopharmacol.* 2017, 6, 349-351.
- DAS, Atanu Kumar et al. Review on tannins: Extraction processes, applications and possibilities. *S. Afr. J. Bot.* 2020, 135, 58-70.
- DE ALMEIDA CANOFF, Jessica Renata et al. Polymeric Film Loaded with *Plinia cauliflora* Peels Extract has a Differential Curative Effect on Injuries. *J. Pharm. Innov.* 2025, 20, 23.
- de Pádua Almeida, M. F.; et al. Evaluation of *Plinia cauliflora* Effect in the Prevention of Osteoporosis in Ovariectomized Rats. In *Osteoporosis-Pathophysiology, Diagnosis, Management and Therapy*; IntechOpen, 2023.
- DEEPIKA; MAURYA, Pawan Kumar. Health benefits of quercetin in age-related diseases. *Molecules* 2022, 27, 2498.

- 1298 DEXHEIMER, Geórgia Muccillo; POZZOBON, Adriane. Atividade biológica de plantas da família  
1299 Myrtaceae: revisão sistemática de artigos entre 1989 e 2015. Rev. Cubana Plant. Med. 2017, 22,  
1300 1-22.
- 1301 DOS SANTOS, Talita Azevedo; DE ABREU, Joel Pimentel; TORRES, Taíssa Lima. AVALIAÇÃO  
1302 DAS CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS, ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E  
1303 FENÓLICOS TOTAIS DA FARINHA DO EXTRATO DA JABUTICABA (Myrciaria  
1304 jaboticaba). Cientific@-Multidiscip. J. 2020, 7, 1-13.
- 1305 DA SILVA, Tainara Luciano et al. Comparação físico-química e avaliação antioxidante de méis de  
1306 abelhas jataí (*Tetragonisca angustula*) e africanizada (*Apis mellifera* L.) produzidos no município  
1307 de Joinville-SC. Braz. J. Dev. 2023, 9, 31691-31705.
- 1308 DA VEIGA CORREIA, Vinícius Tadeu et al. An integrative review on the main Flavonoids found in  
1309 some species of the Myrtaceae family: Phytochemical characterization, health benefits and  
1310 development of products. Plants 2022, 11, 2796.
- 1311 EBELING, Peter R. et al. Secondary osteoporosis. Endocr. Rev. 2022, 43, 240-313.
- 1312 ECHOUFFO-TCHEUGUI, Justin B.; SELVIN, Elizabeth. Prediabetes and what it means: the  
1313 epidemiological evidence. Annu. Rev. Public Health 2021, 42, 59-77.
- 1314 ESPERANDIO, Eliane Maria et al. Prevalência e fatores associados à hipertensão arterial em idosos  
1315 de municípios da Amazônia Legal, MT. Rev. Bras. Geriatr. Gerontol. 2013, 16, 481-493.
- 1316 Flora do Brasil 2020: Algae, Fungi and Plants. Jardim Botânico do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro,  
1317 Brazil, 2020.
- 1318 Flora e Funga in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Available at:  
1319 <https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB128461>.
- 1320 JANNER, Natália Nara et al. Novo material adsorvente de *Plinia cauliflora* para remoção de corante  
1321 catiônico de solução aquosa. Molecules , v. 28, n. 10, pág. 4066, 2023.
- 1322 JEBARI-BENSLAIMAN, Shifa et al. Pathophysiology of atherosclerosis. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23,  
1323 3346.
- 1324 JUNIOR, Arquimedes Gasparotto; DE SOUZA, Priscila; DOS REIS LIVERO, Francislaine  
1325 Aparecida. *Plinia cauliflora* (Mart.) Kausel: A comprehensive ethnopharmacological review of a  
1326 genuinely Brazilian species. J. Ethnopharmacol. 2019, 245, 112169.
- 1327 KAREEM, Ashwaq T.; KADHIM, Enas J. Psidium guajava: a review on its pharmacological and  
1328 phytochemical constituents. Biomed. Pharmacol. J. 2024, 17, 1079-1090.
- 1329 KAUR, Darshanjot; YOUSUF, Basharat; QADRI, Ovais Shafiq. Syzygium cumini anthocyanins:  
1330 recent advances in biological activities, extraction, stability, characterisation and utilisation in  
1331 food systems. Food Prod. Process. Nutr. 2024, 6, 34.
- 1332 KLEIN-JUNIOR, Luiz C. et al. Quality control of herbal medicines: From traditional techniques to  
1333 state-of-the-art approaches. Planta Med. 2021, 87, 964-988.
- 1334 LAMAS, C. A. et al. Jaboticaba extract prevents prediabetes and liver steatosis in high-fat-fed aging  
1335 mice. J. Funct. Foods 2018, 47, 434-446.
- 1336 MALLUCHE, Hartmut H. et al. Bone quality and fractures in women with osteoporosis treated with  
1337 bisphosphonates for 1 to 14 years. J. Bone Miner. Res. Plus 2021, 5, e10549.
- 1338 MARQUES, Marcia Alessandra Arantes et al. Osteoprotective effects of Tribulus terrestris L.:  
1339 Relationship between dehydroepiandrosterone levels and Ca<sup>2+</sup>-sparing effect. J. Med. Food  
1340 2019, 22, 241-247.

- 1341 MCCONNELL, Megan; SHIEH, Albert. Polypharmacy in osteoporosis treatment. Clin. Geriatr. Med.  
1342 2022, 38, 715-726.
- 1343 MEIRA, Nicole de Almeida Nunes et al. Flavonóides e antocianinas em Myrciaria cauliflora  
1344 (Jabuticaba) visando à aplicabilidade cosmética. Visao Acad. 2016, 17, 50-65.
- 1345 MENDONÇA DE ASSIS, Pollyana et al. *Plinia cauliflora* (Mart.) Kausel: toxicological assays,  
1346 biological activities, and elemental analysis of organic compounds. Nat. Prod. Res. 2021, 35,  
1347 1727-1731.
- 1348 MEZA-MIRANDA, Eliana Romina et al. Nutritional Composition, Phytochemical Performance, Total  
1349 Content of Polyphenols, Antioxidant Capacity, and Bioactive Compounds of Yvapurú Fruits  
1350 (*Plinia cauliflora*). Int. J. Nutr. Sci. 2022, 7, 50-57.
- 1351 MORENO, Juver Andrey Jimenez et al. An overview of the ellagic acid and proanthocyanidins'  
1352 polyphenols from cambuci (Campomanesia Phaea Berg): Myrtaceae's family. Eur. Food Res.  
1353 Technol. 2024, 250, 859-876.
- 1354 MÜLLER-SCHWEINITZER, Else et al. Reactive oxygen species mediate functional differences in  
1355 human radial and internal thoracic arteries from smokers. J. Vasc. Surg. 2010, 51, 438-444.
- 1356 PALOZI, Rhanany Alan Calloi et al. Pharmacological safety of *Plinia cauliflora* (Mart.) Kausel in  
1357 rabbits. Toxicol. Rep. 2019, 6, 616-624.
- 1358 PALOZI, Rhanany Alan Calloi et al. From general toxicology to DNA disruption: A safety assessment  
1359 of *Plinia cauliflora* (Mart.) Kausel. J. Ethnopharmacol. 2020, 258, 112916.
- 1360 PEREIRA, Elisa dos Santos et al. Biological activity and chemical composition of native fruits: a  
1361 review. Agrociencia Uruguay 2021, 25.
- 1362 PESSUTO, Janete; CARVALHO, Emília Campos de. Fatores de risco em indivíduos com hipertensão  
1363 arterial. Rev. Latino-Am. Enferm. 1998, 6, 33-39.
- 1364 PINC, Mariana Moraes et al. Extraction Methods, Chemical Characterization, and In Vitro Biological  
1365 Activities of *Plinia cauliflora* (Mart.) Kausel Peels. Pharmaceuticals 2023, 16, 1173.
- 1366 PINHEIRO, Marcelo de Medeiros et al. Risk factors for recurrent falls among Brazilian women and  
1367 men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). Cad. Saúde Pública. 2010, 26, 89-96.
- 1368 PINTO, Angelo C. et al. Produtos naturais: atualidade, desafios e perspectivas. Quim. Nova 2002, 25,  
1369 45-61.
- 1370 QAMAR, Muhammad et al. Phytochemical profile, biological properties, and food applications of the  
1371 medicinal plant *Syzygium cumini*. Foods 2022, 11, 378.
- 1372 RESENDE, Laís M.; OLIVEIRA, Leandro S.; FRANCA, Adriana S. Characterization of jabuticaba  
1373 (*Plinia cauliflora*) peel flours and prediction of compounds by FTIR analysis. LWT 2020, 133,  
1374 110135.
- 1375 ROMÃO, Paulo Vitor Moreira et al. Cardioprotective effects of *Plinia cauliflora* (Mart.) Kausel in a  
1376 rabbit model of doxorubicin-induced heart failure. J. Ethnopharmacol. , v. 242, p. 112042, 2019.  
1377 2(3), 241-247.
- 1378 Santos-Neves, P.; et al. Biocultural Heritage of the Caatinga: A Systematic Review of Myrtaceae and  
1379 Its Multiple Uses. Biol. Rev. 2024.
- 1380 SERAGLIO, Siluana Katia Tischer et al. Determinação de compostos fenólicos por LC-MS/MS e  
1381 capacidade antioxidante de acerola em três estádios de maturação comestíveis. Rev. CSBEA  
1382 2018, 4, 96-108.

- 1383 SHARIFI-RAD, Javad et al. Ellagic acid: A review on its natural sources, chemical stability, and  
1384 therapeutic potential. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2022, 2022.
- 1385 SILVA, A. R. B. et al. Low-trauma ankle fractures in Brazil: secular trends in patients over 50 years  
1386 old from 2004 to 2013. *Arch. Osteoporos.* 2020, 15, 1-7.
- 1387 SOARES, Stephanie Dias et al. Promising bioactive compounds and biological activities of native  
1388 Brazilian berries from Myrtaceae and Arecaceae families. *Eur. Food Res. Technol.* , p. 1-25,  
1389 2024.
- 1390 SOBEH, Mansour et al. Chemical profiling of secondary metabolites of *Eugenia uniflora* and their  
1391 antioxidant, anti-inflammatory, pain killing and anti-diabetic activities: A comprehensive  
1392 approach. *J. Ethnopharmacol.* 2019, 240, 111939.
- 1393 Souza, V. C.; Lorenzi, H. *Botânica Sistemática: Guia Ilustrado para Identificação das Famílias de*  
1394 *Fanerógamas Nativas e Exóticas no Brasil, Baseado em APG II, 3rd ed.; Instituto Plantarum:*  
1395 *Nova Odessa, 2005.*
- 1396 TOHIROVA, Jayrona Izzatillo qizi; SHERNAZAROV, Farrukh Farhod o'g'li. Atherosclerosis:  
1397 causes, symptoms, diagnosis, treatment and prevention. *Sci. Innov.* 2022, 1, 7-12.
- 1398 TREMOLLIÈRES, Florence; RIBOT, Claude. Bone mineral density and prediction of non-  
1399 osteoporotic disease. *Maturitas* 2010, 65, 348-351.
- 1400 VALLI, Marilia; BOLZANI, Vanderlan S. Natural products: perspectives and challenges for use of  
1401 Brazilian plant species in the bioeconomy. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v. 91, p.  
1402 e20190208, 2019.
- 1403 VIEGAS JR, Cláudio; BOLZANI, Vanderlan da Silva; BARREIRO, Eliezer J. Os produtos naturais e  
1404 a química medicinal moderna. *Quim. Nova* 2006, 29, 326-337.
- 1405 WALKER, Marcella Donovan; SHANE, Elizabeth. Postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*  
1406 2023, 389, 1979-1991.
- 1407 WANG, Zhenyu et al. Review of distribution, extraction methods, and health benefits of bound  
1408 phenolics in food plants. *J. Agric. Food Chem.* 2020, 68, 3330-3343.
- 1409 YANG, Baiyu et al. Calcium intake and mortality from all causes, cancer, and cardiovascular disease:  
1410 the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016, 103, 886-894.
- 1411
- 1412

### 3. CONCLUSÃO FINAL

#### ARTIGO 1

Os resultados obtidos demonstraram que o extrato etanólico da casca de *Plinia cauliflora* apresentou efeitos hipolipemiantes, antioxidantes e anti-inflamatórios significativos em modelo experimental de aterosclerose induzida em coelhos da raça Nova Zelândia. O tratamento promoveu redução expressiva dos níveis séricos de colesterol total, LDL-C e triglicerídeos, além de modular parâmetros relacionados ao estresse oxidativo, com diminuição dos níveis de malondialdeído, nitrotirosina e LDL oxidada, associada ao aumento da atividade de enzimas antioxidantes endógenas e da biodisponibilidade de nitrito.

Adicionalmente, observou-se redução de importantes marcadores inflamatórios e de moléculas de adesão endotelial, acompanhada de atenuação das lesões ateroscleróticas e diminuição da espessura da túnica íntima arterial. Em conjunto, esses achados evidenciam que *Plinia cauliflora* apresenta relevante potencial antiaterogênico, atuando em diferentes mecanismos fisiopatológicos envolvidos na progressão da aterosclerose.

#### ARTIGO 2

A revisão integrativa da literatura permitiu evidenciar que *Plinia cauliflora* constitui uma importante fonte de compostos bioativos, especialmente compostos fenólicos, antocianinas, flavonoides e derivados do ácido elágico, os quais estão diretamente relacionados às atividades antioxidante, anti-inflamatória, cardioprotetora, hipolipemiante e osteoprotetora descritas na literatura científica.

Os estudos analisados demonstraram que os extratos da espécie apresentam potencial terapêutico promissor em diferentes condições associadas ao estresse oxidativo e à inflamação crônica, além de indicarem perfil de segurança toxicológica favorável em modelos pré-clínicos. Entretanto, apesar dos resultados encorajadores, verificou-se a necessidade de padronização dos extratos vegetais, bem como da realização de estudos clínicos e toxicológicos de longo prazo, fundamentais para ampliar a compreensão acerca dos mecanismos de ação, segurança e aplicabilidade terapêutica da espécie.