NUTRIÇÃO BÁSICA E EXPERIMENTAL
DOI: 10.12957/demetra.2025.84467

DEMETRA
Alimentação, Nutrição & Saúde
e-ISSN:2238-913X

Eveline Costeira Bálsamo[1]
Luiggi Muller Madalosso[1]
Bianca dos Santos Bertolazi[1]
Hecson Jesser Segat[1]
Silvana Peterini Boeira[1]

[1] Universidade Federal do Pampa, Curso de Nutrição, Laboratório de Avaliações Farmacológicas e Toxicológicas aplicadas à Moléculas Bioativas do Pampa. Itaqui, RS, Brasil.

Manuscrito oriundo do Trabalho de Conclusão de Curso, intitulado "Efeito hipolipemiante do extrato de canela (*cinnamomum zeylanicum)* em um modelo de hipercolesterolemia", autoria de Eveline Costeira Bálsamo e orientação de Silvana Peterini Boeira, defendida como requisito para a obtenção do título de Nutricionista pela Universidade Federal do Pampa – Campus Itaqui. Dezembro de 2017.

Correspondência
Silvana Peterini Boeira
silvanaboeira@unipampa.edu.br

Editor Associado
Luciane Pires da Costa

Efeito hipolipemiante do extrato de canela (Cinnamomum zeylanicum) em um modelo de hipercolesterolemia

Hypolipidemic effect of cinnamon extract (*Cinnamomum zeylanicum*) in a hypercholesterolemia model

Resumo

Introdução: A hipercolesterolemia constitui o principal fator de risco para a formação de placas ateromatosas nas artérias e é um importante fator de risco para o desenvolvimento da doença de Alzheimer. Dentre as plantas que têm sido alvo de diversos estudos farmacológicos, a canela (*Cinnamomum zeylanicum*) desponta como detentora de um potencial terapêutico natural. *Objetivo*: Investigar os efeitos do extrato de canela em um modelo de hipercolesterolemia utilizando camundongos. *Métodos*: Para o presente estudo, foram utilizados camundongos da linhagem C57BJ6, machos jovens (90 dias de idade), com e sem hipercolesterolemia causada por deficiência genética nos receptores de LDL. Os animais receberam, durante 30 dias, extrato de canela ou veículo. Após o tratamento, foram avaliados os níveis sanguíneos de colesterol total, LDL, HDL, LDL oxidada e triglicerídeos. Além disso, foram analisados marcadores de estresse oxidativo no sangue, como capacidade antioxidante total (TRAP), níveis de glutationa (GSH) reduzida e espécies reativas de oxigênio (ROS), além de citocinas relacionadas com inflamação no hipocampo (fator de necrose tumoral-α e interleucinas 1-β, 6 e 10). *Resultados*: Os camundongos com deficiência no receptor de LDL apresentaram aumento dos níveis de colesterol total, LDL, LDL oxidada e triglicerídeos, além de redução do HDL. O tratamento com extrato de canela normalizou esses parâmetros bioquímicos, protegeu contra danos oxidativos e reduziu a produção de citocinas pró-inflamatórias, aumentando as citocinas anti-inflamatórias no hipocampo. *Conclusão*: O extrato de *Cinnamomum zeylanicum* demonstrou efeitos benéficos no tratamento da hipercolesterolemia e pode ser útil como terapia preventiva ou adjuvante.

Palavras-chave: Fitoterápico. Colesterol. Estresse Oxidativo. Inflamação.

Abstract

Introduction: Hypercholesterolemia is the main risk factor for the formation of atheromatous plaques in the arteries and is an important risk factor for the development of Alzheimer's disease. Among the plants that have been the subject of various pharmacological studies, *cinnamon* (*Cinnamomum zeylanicum*) stands out as having natural therapeutic potential. *Objective*: To

(cc) BY

investigate the effects of cinnamon extract in a model of hypercholesterolemia using mice. ***Methods***: This study used young male C57BJ6 mice (90 days old) with and without hypercholesterolemia caused by a genetic deficiency in LDL receptors. The animals were given cinnamon extract or vehicle for 30 days. After treatment, blood levels of total cholesterol, LDL, HDL, oxidized LDL and triglycerides were assessed. In addition, markers of oxidative stress in the blood were analyzed, such as total antioxidant capacity (TRAP), levels of reduced glutathione (GSH) and reactive oxygen species (ROS), as well as cytokines related to inflammation in the hippocampus (tumor necrosis factor-α and interleukins 1-β, 6 and 10). ***Results***: Mice deficient in the LDL receptor showed increased levels of total cholesterol, LDL, oxidized LDL and triglycerides, as well as reduced HDL. Treatment with cinnamon extract normalized these biochemical parameters, protected against oxidative damage and reduced the production of pro-inflammatory cytokines, increasing anti-inflammatory cytokines in the hippocampus. ***Conclusion***: *Cinnamomum zeylanicum* extract showed beneficial effects in the treatment of hypercholesterolemia and may be useful as a preventive or adjuvant therapy.

Keywords: Herbal medicine. Cholesterol. Oxidative stress. Inflammation..

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV), como o acidente vascular cerebral e o infarto do miocárdio, representam hoje a maior causa de morte em países ocidentais.[1] Originam-se principalmente de complicações da aterosclerose, uma síndrome caracterizada pelo acúmulo de lipídeos e células inflamatórias nas paredes internas de artérias e arteríolas, ocasionando a redução da perfusão sanguínea de órgãos vitais.[2] Embora a hipercolesterolemia tenha sido tradicionalmente considerada uma das principais causas da aterogênese, tem sido amplamente demonstrado que a inflamação e o estresse oxidativo também desempenham papéis fundamentais tanto na progressão da aterosclerose quanto na formação de placas vulneráveis.[3,4]

O consumo excessivo de calorias e de gorduras está associado a alterações da síndrome metabólica, no metabolismo dos lipídios e da glicose. As dietas hiperlipídicas, principalmente as ricas em ácidos graxos saturados, estimulam o tecido adiposo a produzir citocinas, que caracterizam uma inflamação subclínica, e também aumentam a estocagem de triglicerídeos nos adipócitos.[5] Quando ocorre uma saturação de estocagem por excesso de nutrientes, ocorre liberação sistêmica de ácidos graxos livres e de mais citocinas inflamatórias, podendo prejudicar os tecidos periféricos como músculo esquelético, fígado, coração e pâncreas, ocasionando a lipotoxicidade periférica, que é um mecanismo importante para o surgimento da resistência à insulina.[6]

Para hipercolesterolemia, recomenda-se diminuição da ingestão de alimentos ricos em colesterol e em ácidos graxos saturados. De imediato, restringe-se o consumo de gordura animal do tipo carne vermelha, leite integral e seus derivados, manteiga, gema de ovo, embutidos, pele e vísceras de animais, frutos do mar, sorvetes cremosos, óleos de dendê e coco. O consumo de fibras solúveis representadas pela pectina (frutas) e as gomas (leguminosas, aveia e cevada) atuam retardando o esvaziamento gástrico e aumentando o tempo do trânsito intestinal, tornam mais lenta a absorção da glicose, retardam a hidrólise do amido e reduzem as concentrações de colesterol total e LDL-c, portanto o consumo deve ser estimulado.[7,8]

Os camundongos com deleção gênica para os receptores da lipoproteína de baixa densidade ($LDLr^{-/-}$) são um modelo de hipercolesterolemia familiar humana. Estes animais apresentam hipercolesterolemia, caracterizada pelo aumento dos níveis de LDL-colesterol, mesmo quando submetidos a uma dieta padrão, podendo desenvolver lesões ateroscleróticas no longo prazo. Devido à ausência dos receptores de LDL, o LDL permanece mais tempo livre na circulação, ocasionando aumento dos níveis de colesterol no sangue para o dobro do normal.[9] Esses animais *knockouts* vêm sendo bastante utilizados para o estudo dos mecanismos biológicos subjacentes às doenças cardiovasculares, assim como para o estudo de substâncias com potenciais efeitos terapêuticos. Nesse sentido, a busca por medicamentos que possam atuar na prevenção e no tratamento de fatores associados a hipercolesterolemia é um desafio para a indústria farmacêutica e órgãos de saúde governamentais.[9]

Mesmo com o desenvolvimento dos fármacos sintéticos, as plantas medicinais permanecem como forma alternativa de tratamento em várias partes do mundo, observando-se, nas últimas décadas, a valorização do emprego de preparações à base de plantas para fins terapêuticos.[10] Dentre as plantas que têm sido alvo de diversos estudos farmacológicos, a *Cinnamomum zeylanicum* desponta como detentora de um potencial terapêutico. É popularmente conhecida como canela e é uma das especiarias mais conhecidas e usadas na gastronomia portuguesa e em outras partes do mundo, para dar sabor, aroma e cor a alimentos e bebidas.[11] Além das suas características organolépticas, os polifenóis encontrados na canela podem levar a melhorias nos componentes da síndrome metabólica (SM) e diminuição do risco de fatores associados com diabetes e doenças cardiovasculares. Estudos em animais e humanos, envolvendo indivíduos com a SM, diabetes mellitus (DM) tipo 2 e síndrome dos ovários policísticos, demonstram efeitos benéficos utilizando

canela e extratos aquosos de canela, no que se refere a parâmetros bioquímicos como glicose, insulina, lipídios e antioxidantes, assim como podem ocorrer efeitos na massa corporal magra e resposta inflamatória.[12]

Evidências epidemiológicas e experimentais suportam a associação entre alterações no metabolismo do colesterol e o aparecimento de prejuízos cognitivos, bem como de demência. Muitos dos fatores de risco vasculares clássicos, incluindo hipertensão, diabetes mellitus e, em particular, a hipercolesterolemia, também são considerados fatores de risco para doenças neurodegenerativas, principalmente a doença de Alzheimer.[13] Todavia, os mecanismos moleculares pelos quais os níveis de colesterol contribuem para a fisiopatologia de doenças neurodegenerativas ainda não estão totalmente elucidados. Somado a isso, até onde sabemos, não existem dados na literatura a respeito do efeito terapêutico da *Cinnamomum zeylanicum* em um modelo transgênico de camundongos hipercolesterolêmicos.

Portanto, o objetivo do presente estudo foi investigar os terapêuticos do extrato de canela sobre parâmetros bioquímicos e neuroquímicos em um modelo de hipercolesterolemia em camundongos.

MÉTODOS

Foram utilizados camundongos C57BJ6 (90 dias de idade) machos selvagens e com deleção gênica para os receptores da lipoproteína de baixa densidade ($LDLr^{-/-}$) pesando entre 40-50g. Os animais foram mantidos em caixas de polipropileno sob condições controladas, com ciclo claro/escuro de 12 horas e temperatura (22 ± 2°C). Os experimentos foram conduzidos de acordo com os princípios e procedimentos descritos pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

O extrato de canela (CE) foi elaborado mediante a utilização das cascas desidratadas de canela (*Cinnamomum zeylanicum)* obtidas da empresa Santos Flora Comércio de Ervas Ltda, São Paulo-SP, devidamente identificadas e embaladas. As cascas desidratadas foram moídas e, na sequência, foi preparado o extrato etanólico, conforme indicação da Farmacopeia Homeopática Brasileira (1997). Os reagentes para as determinações dos parâmetros bioquímicos foram obtidos da empresa Labtest Ltda. (Brasil) e os *kits* ELISA para as determinações de parâmetros inflamatórios foram obtidos da empresa R&D Systems (Minneapolis, MN, EUA).

Foram utilizados 36 camundongos para todos os experimentos propostos neste estudo. Os animais foram divididos aleatoriamente em seis grupos (n= 6/grupo), três correspondendo aos grupos selvagem e três ao grupo $LDLr^{-/-}$: (1) Grupo selvagem/controle; (2) Grupo selvagem/etanol; (3) Grupo selvagem/CE; (4) Grupo $LDLr^{-/-}$/controle; (5) Grupo $LDLr^{-/-}$/Etanol; (6) Grupo $LDLr^{-/-}$/CE. Os camundongos receberam água pura (grupos controle), extrato etanólico de canela (grupos CE) ou veículo etanol 70% (grupo etanol) na água de beber na concentração de 4,5 ml/kg/peso corporal/dia durante 30 dias. A quantidade de CE foi baseada no estudo de Hagenlocher et al.[14] e corresponde a 0.8g da casca de *cinnamomum*/kg peso corporal. Foram realizados de forma semanal a preparação do extrato, troca de mamadeiras e o controle da ingestão do extrato. Após 24 horas do fim do tratamento de 30 dias, com o extrato de canela ou veículo, todos os animais foram submetidos à eutanásia através da injeção de pentobarbital (180mg/kg, via intraperitoneal) e o sangue e o hipocampo foram removidos para as determinações bioquímicas.

O hipocampo foi homogeneizado em Tric-HCl a 10Mm (pH 7.4). O homogenato foi centrifugado a 2.400g por 15 minutos a 4ºC e a fração sobrenadante (S_1) foi usada para os ensaios neuroquímicos. As amostras de sangue foram coletadas por punção cardíaca nos animais anestesiados, usando heparina como anticoagulante, e o plasma foi separado por centrifugação (2.400g por 15 minutos).

Os parâmetros bioquímicos colesterol total, colesterol HDL (lipoproteína de densidade alta), LDL (lipoproteína de densidade baixa), LDLox (LDL oxidada), triglicerídeos, lipídios totais e VLDL (lipoproteína de densidade muita baixa) foram analisados espectrofotometricamente através de *kits* de diagnóstico padronizados (Labtest®). A medida da capacidade antioxidante total (TRAP) do tecido hipocampal foi realizada segundo o método de Lissi et al.[15] A reatividade antioxidante total (TAR) do hipocampo foi determinada através da medida da intensidade de quimiluminescência do luminol induzida pelo 2,2'azo-bis-(2-amidinopropano) (ABAP) à temperatura ambiente.[16] Os níveis de espécies reativas de oxigênio (ROS) no hipocampo foram determinados por método espectro-fluorimétrico, utilizando o ensaio DCHF-DA.[17]

Os níveis de glutationa (GSH) no hipocampo foram determinados fluorometricamente segundo Hissin & Hilf.[18] Os níveis do fator de necrose tumoral-alfa (TNF-α), interleucina 1-beta (IL-1β), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-10 (IL-10) foram analisados no hipocampo através de *kits* ELISA Rat Cytokine Duo Set de R&D Systems (Minneapolis, MN, EUA), de acordo com as instruções do fabricante (intervalo de proteína 31.25-2.000pg).

Os resultados foram apresentados em média e erro padrão da média. As comparações entre os grupos foram analisadas por meio de ANOVA de uma via, seguida do teste de *post hoc* de Newman-Keuls. Um valor de $p<0.05$ foi considerado significativo. Todos os testes foram realizados utilizando o *software* Graph Pad Prism 5.0.

RESULTADOS

Os níveis de triglicerídeos foram elevados nos grupos controle (250,3 ± 22,7), etanol (236,6 ± 26,6) e CE (207 ± 15,0) da linhagem LDLr$^{-/-}$, em comparação, respectivamente, aos grupos controle (101,1 ± 9,1), etanol (98,5 ± 8,3) e CE (91,0 ± 6,0) da linhagem selvagem. No entanto, o grupo LDLr$^{-/-}$ CE (207 ± 15,0) apresentou níveis menores de triglicerídeos em relação ao grupo controle (250,3 ± 22,7) dessa mesma linhagem (Figura 1A).

Em relação aos níveis de colesterol total, os animais LDLr$^{-/-}$ dos grupos controle (312,1 ± 19,0), etanol (260 ± 19,3) e CE (179,3 ± 23,7) apresentaram níveis mais elevados desse marcador em comparação aos grupos controle (50,3 ± 9,2), etanol (49,8 ± 7,2) e CE (49,8 ± 9,6) da linhagem selvagem. Ainda assim, o grupo LDLr$^{-/-}$ CE (179,3 ± 23,7) apresentou níveis menores de colesterol total em relação ao grupo controle da mesma linhagem (312,1 ± 19,0) (Figura 1B).

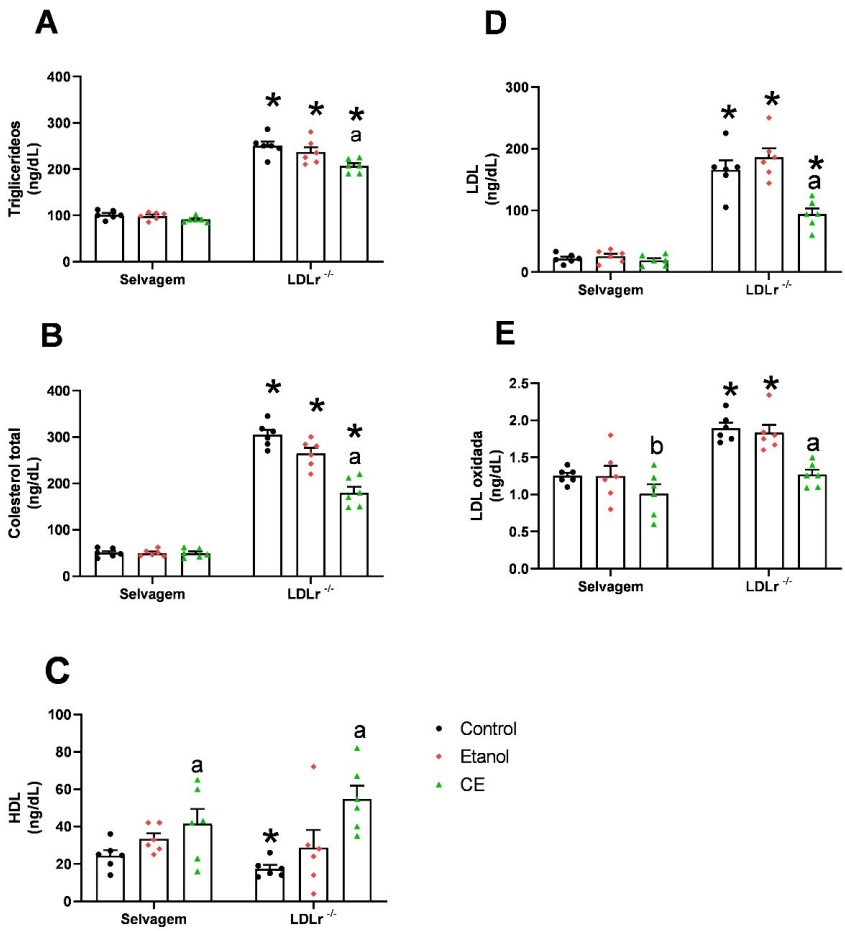
Os animais selvagens do grupo CE (41,5 ± 19,4) apresentaram aumento dos níveis de HDL em relação ao grupo controle selvagem (24,4 ± 7,3). De forma semelhante, observou-se aumento desse parâmetro no grupo LDLr$^{-/-}$ CE (54,7 ± 17,4) em relação ao grupo controle da mesma linhagem (17,4 ± 4,7). Por fim, os animais do grupo controle LDLr$^{-/-}$(17,4 ± 4,7) apresentaram níveis menores de HDL em comparação ao grupo controle selvagem (24,4 ± 7,3) (Figura 1C).

Os níveis de LDL foram mais elevados nos grupos controle (165,5 ± 38,2), etanol (185,8 ± 36,7) e CE (93,9 ± 22,6) da linhagem LDLr$^{-/-}$, em relação, respectivamente, aos grupos controle (21,8 ± 7,5), etanol (25,5 ± 8,5) e CE (18,9 ± 8,5) da linhagem selvagem. No entanto, o grupo LDLr$^{-/-}$ CE (93,9 ± 22,6) apresentou níveis reduzidos de LDL em comparação ao grupo controle (165,5 ± 38,2) da mesma linhagem (Figura 1D).

Quanto aos níveis de LDL oxidada, os animais LDLr$^{-/-}$ dos grupos controle (1,8 ± 0,18) e etanol (1,8 ± 0,26) apresentaram níveis mais altos em relação aos respectivos grupos da linhagem selvagem: controle (1,2 ± 0,10) e etanol (1,2 ± 0,34). Os animais selvagens do grupo CE (1,01 ± 0,30) apresentaram redução nos níveis de LDL oxidada em comparação ao grupo etanol (1,2 ± 0,34), da mesma linhagem. Além disso, o grupo LDLr^{-}

$^{/-}$ CE (1,26 ± 0,16) apresentou redução desse marcador em relação ao grupo controle da mesma linhagem (1,8 ± 0,18) (Figura 1E).

Figura 1. Efeito do tratamento com CE sobre os níveis de (A) triglicerídeos, (B) colesterol total, (C) colesterol HDL, (D) colesterol LDL e (E) LDL oxidada no plasma de camundongos selvagens e LDLr$^{-/-}$. Os dados são expressos em média e erro padrão da média (n=6 por grupo). * indica diferença significativa quando comparado ao grupo selvagem no mesmo tratamento; 'a' e 'b' denotam diferença significativa quando comparados ao grupo controle e ao grupo etanol, respectivamente, dentro da mesma linhagem (selvagem ou LDLr$^{-/-}$). Foi realizada ANOVA de uma via seguida do teste de comparações múltiplas *post hoc* de Newman-Keuls.



O teste post-hoc mostrou redução nos níveis de TRAP no grupo etanol (92,8 ± 6,1), em comparação ao controle (100 ± 6,2), e aumento no grupo CE (128,2 ± 17,5) em relação ao grupo etanol, na linhagem selvagem. Na linhagem LDLr$^{-/-}$, o grupo CE (92,5 ± 5,8) apresentou aumento nos níveis de TRAP em comparação aos grupos controle (64,3 ± 11,7) e etanol (62,3 ± 17,7). Por fim, os animais dos grupos controle e etanol da linhagem LDLr$^{-/-}$ mostraram níveis reduzidos de TRAP em comparação aos respectivos grupos da linhagem selvagem (Figura 2A).

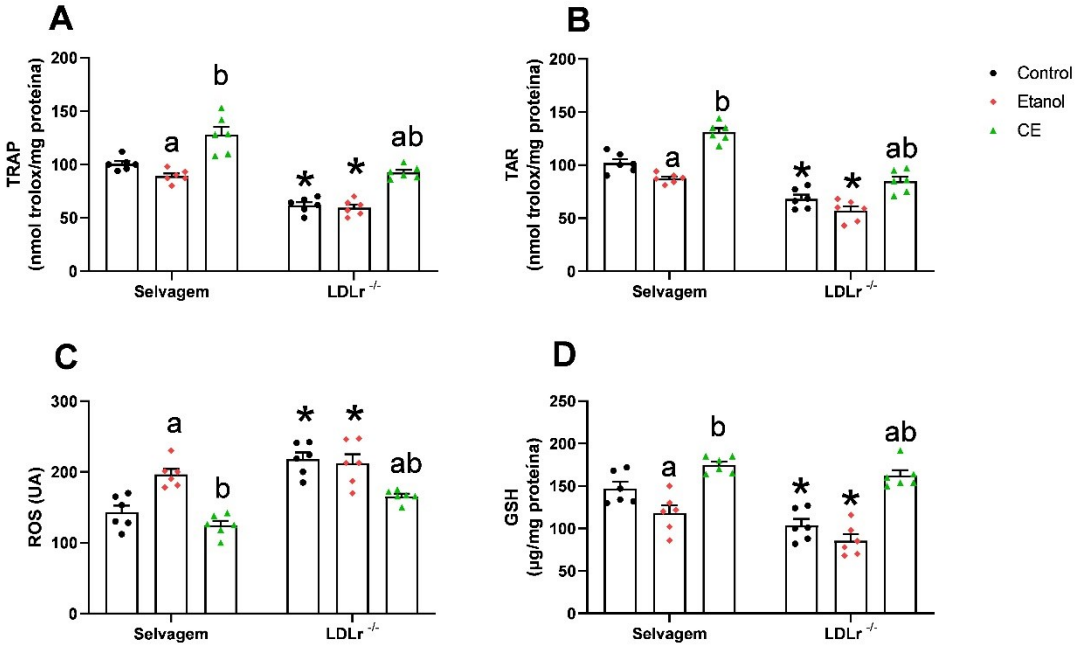
Quanto aos níveis de TAR, observou-se redução no grupo etanol (87,3 ± 4,5) em relação ao controle (100 ± 18,0) e aumento no grupo CE (131,3 ± 8,9) em comparação ao etanol, na linhagem selvagem. Na linhagem LDLr$^{-/-}$, o grupo CE (84,0 ± 10,4) apresentou aumento nos níveis de TAR em comparação aos grupos controle (68,2 ± 9,3) e etanol (57,0 ± 9,9). Comparando entre as linhagens, os grupos controle e etanol da

linhagem LDLr$^{-/-}$ mostraram níveis reduzidos de TAR em relação aos respectivos grupos da linhagem selvagem (Figura 2B).

Na avaliação da geração de ROS, os animais selvagens do grupo etanol (182,5 ± 30,7) apresentaram aumento desse marcador em relação ao controle (153,6 ± 37,9) e ao grupo CE (124,4 ± 22,5). Na linhagem LDLr$^{-/-}$, o grupo CE (165,8 ± 8,6) mostrou redução nos níveis de ROS em comparação aos grupos controle (218,4 ± 22,5) e etanol (212,5 ± 20,8). Além disso, os grupos controle e etanol da linhagem LDLr$^{-/-}$ apresentaram valores mais elevados que os respectivos grupos da linhagem selvagem (Figura 2C).

Observou-se redução dos níveis de GSH no grupo etanol (118,3 ± 22,2) em relação ao controle (147,1 ± 18,7), e aumento no grupo CE (184,6 ± 12,4) em relação ao etanol, na linhagem selvagem. Na linhagem LDLr$^{-/-}$, o grupo CE (152,3 ± 29,8) apresentou níveis aumentados de GSH em relação aos grupos controle (103,6 ± 18,4) e etanol (85,8 ± 18,3). Por fim, os grupos controle e etanol da linhagem LDLr$^{-/-}$ mostraram redução de GSH em comparação aos mesmos grupos da linhagem selvagem (Figura 2D).

Figura 2. Efeito do tratamento com CE sobre os níveis de(A) TRAP, (B) TAR, (C) ROS e (D) GSH no hipocampo de camundongos selvagens e LDLr$^{-/-}$. Os dados são expressos em média e erro padrão da média (n=6 por grupo). * indica diferença significativa quando comparado ao grupo selvagem no mesmo tratamento; 'a' e 'b' denotam diferença significativa quando comparados ao grupo controle e ao grupo etanol, respectivamente, dentro da mesma linhagem (selvagem ou LDLr$^{-/-}$). Foi realizada ANOVA de uma via seguida do teste de comparações múltiplas *post hoc* de Newman-Keuls.



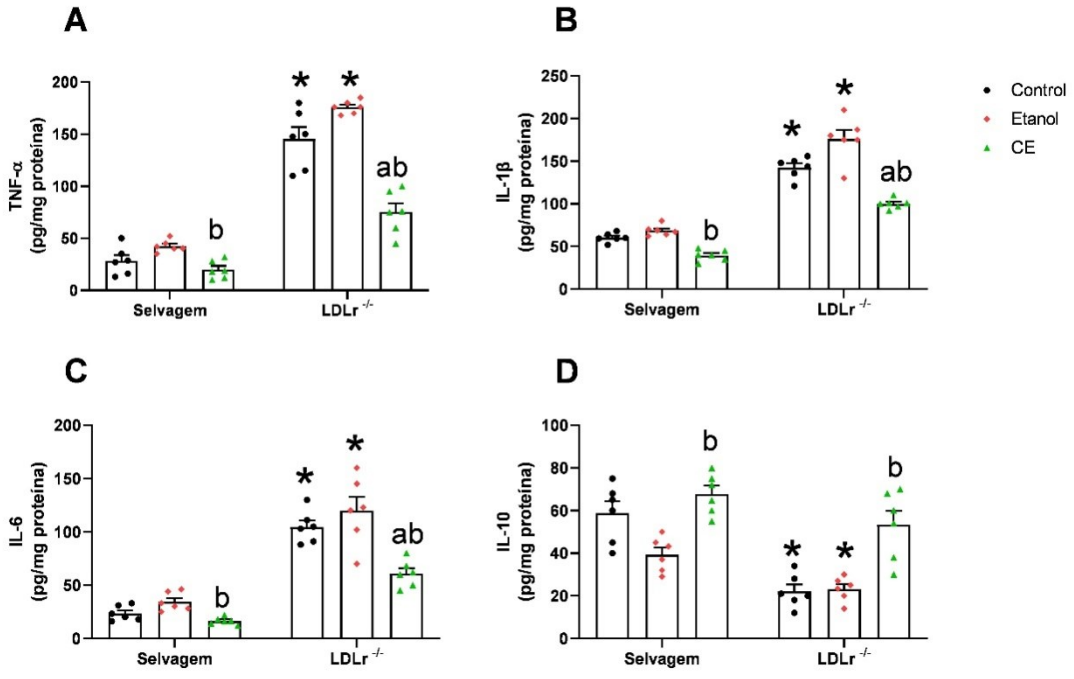
Na linhagem selvagem, o grupo CE (19,8 ± 8,6) apresentou redução dos níveis de TNF-α em comparação ao grupo etanol (42,4 ± 5,7). Na linhagem LDLr$^{-/-}$, o grupo CE (75,1 ± 20,7) apresentou redução desse marcador em relação aos grupos controle (145,4 ± 28,3) e etanol (175,8 ± 6,2). Ainda, os grupos controle e etanol da linhagem LDLr$^{-/-}$ apresentaram níveis aumentados de TNF-α em comparação aos respectivos grupos da linhagem selvagem (Figura 3A).

Os animais selvagens do grupo CE (39,7 ± 6,5) apresentaram redução dos níveis de IL-1β em relação ao grupo etanol (68,62 ± 6,3). Na linhagem LDLr$^{-/-}$, o grupo CE (100,1 ± 5,9) apresentou redução em comparação aos grupos controle (142,4 ± 12,4) e etanol (176,1 ± 26,1). Os grupos controle e etanol da linhagem LDLr$^{-/-}$ também apresentaram níveis aumentados de IL-1β em comparação aos respectivos grupos da linhagem selvagem (Figura 3B).

Na linhagem selvagem, o grupo CE (16,4 ± 3,4) apresentou redução dos níveis de IL-6 em comparação ao grupo etanol (34,3 ± 8,6). Na linhagem LDLr$^{-/-}$, o grupo CE (60,8 ± 12,5) apresentou redução dos níveis em relação aos grupos controle (104,6 ± 15,1) e etanol (120 ± 31,8). Ademais, os grupos controle e etanol da linhagem LDLr$^{-/-}$ apresentaram níveis mais elevados de IL-6 em comparação aos respectivos grupos da linhagem selvagem (Figura 3C).

Os animais do grupo CE (66,1 ± 11,7) da linhagem selvagem apresentaram aumento dos níveis de IL-10 em relação ao grupo etanol (42,7 ± 12,5). De forma semelhante, os animais do grupo LDLr$^{-/-}$ CE (53,33 ± 16,2) apresentaram níveis mais elevados em relação ao grupo etanol (23,2 ± 5,6) da mesma linhagem. Por fim, os grupos controle (21,5 ± 6,6) e etanol (23,2 ± 5,6) da linhagem LDLr$^{-/-}$ apresentaram níveis reduzidos desse marcador em comparação aos respectivos grupos da linhagem selvagem (Figura 3D).

Figura 3. Efeito do tratamento com CE sobre os níveis de (A) TNF-α, (B) Il-1β, (C) IL-6 e (D) IL-10 no hipocampo de camundongos selvagens e LDLr$^{-/-}$. Os dados são expressos em média e erro padrão da média (n=6 por grupo). * indica diferença significativa quando comparado ao grupo selvagem no mesmo tratamento; 'a' e 'b' denotam diferença significativa quando comparados ao grupo controle e ao grupo etanol, respectivamente, dentro da mesma linhagem (selvagem ou LDLr$^{-/-}$). Foi realizada ANOVA de uma via seguida do teste de comparações múltiplas *post hoc* de Newman-Keuls.



DISCUSSÃO

A aterosclerose é uma doença inflamatória que se caracteriza pela formação de placas no interior das artérias, provocando seu espessamento e perda de elasticidade. Essas placas resultam da acumulação de lipídios e de colesterol. Quando há formação de aterosclerose, o sangue é impedido de circular normalmente, levando ao desenvolvimento de isquemia do miocárdio. O desenvolvimento de aterosclerose causa o aparecimento de doenças cardiovasculares que podem levar à morte, como o enfarte e/ou o ataque cardíaco. A aterosclerose representa uma das principais causas de morte por doença cardiovascular.[19,20] O desenvolvimento desta doença decorre de concentrações elevadas de colesterol total, triglicerídeos, lipoproteínas de baixa densidade (LDL),e/ou um nível baixo de colesterol do tipo lipoproteína de alta densidade (HDL).As LDL são oxidadas através da ação dos radicais livres ou por enzimas que medeiam sua oxidação. Depois de alteradas, as LDL ligam-se às paredes das artérias, formando placas de gordura, iniciando assim o processo inflamatório.[20,21] A lipoproteína de alta densidade (HDL) plasmática promove o fluxo de saída do colesterol, o que está inversamente associado ao risco de DCV aterosclerótica.[22]

O presente estudo demonstrou que os animais LDLr (-/-) apresentaram níveis aumentados de TG, CT, LDL E LDLox e níveis diminuídos de colesterol HDL. O extrato de canela preveniu essas alterações nos parâmetros bioquímicos causados pela ausência do receptor de LDL. Em outro estudo, a canela e seu extrato apresentam efeitos hipolipemiantes em experimentos com animais. O tratamento com ácido cinâmico – um composto fitoquímico encontrado naturalmente em diversas plantas, especialmente em óleos essenciais extraído da casca e das folhas da canela e com muitos efeitos biológicos – reduziu os níveis de TC e LDL-C e aumentou os níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) em ratos.[23] Além disso, o extrato aquoso de *C. zelanicum* preveniu significativamente a dislipidemia e protegeu as aortas das alterações ateroscleróticas induzidas pela dexametasona em ratos Wistar.[24]

Resultados favoráveis também foram encontrados em humanos mais ao leste do continente asiático, especificamente na Índia. Investigadores evidenciaram que o uso da canela de forma contínua e prolongada reduziu não só os valores de LDL, mas também de TG e CT.[25] Outro estudo demonstrou que o tratamento em animais por um período de trinta dias, com o extrato aquoso de canela, apresenta atividade frente ao DM (diabetes mellitus) – uma vez que influencia na concentração de glicose, diminui o consumo de alimentos e reduz os níveis de colesterol.[26] De forma semelhante, em outro estudo foi evidenciado o efeito anti-hipertensivo duradouro da administração do extrato da canela (5, 10 e 20 mg/Kg) em modelo com ratos, além de diminuir significativamente os níveis de triglicérides, colesterol total, LDL-colesterol e aumento do HDL-colesterol no plasma.[27] Estudo de revisão sobre plantas medicinais que podem ser usadas como alimentos funcionais reportou que o consumo de algumas espécies de canela pode ter efeitos benéficos na prevenção e manejo de doenças cardiovasculares, hipertensão e diabetes, devido a suas propriedades antioxidantes.[28]

Existe um grande interesse nos estudos dos antioxidantes devido, principalmente, às descobertas sobre o efeito dos radicais livres no organismo.[29] Radicais livres e demais espécies reativas de oxigênio (ROS) são moléculas tóxicas e podem causar danos ao DNA, membranas e morte celular em casos extremos.[29] Nesse contexto, o estresse oxidativo está relacionado aos mecanismos patogênicos da aterosclerose e das doenças neurodegenerativas.

No presente estudo, foi avaliado o potencial antioxidante do extrato da canela por meio das técnicas TRAP, que medem o tempo que a amostra ou o padrão mantém o sequestro do radical livre, e o índice TAR, que reflete a capacidade e rapidez de uma substância ou mistura delas em participar do processo de transferência de elétrons aos radicais derivados do luminol,[30,31] ou seja, mede a capacidade em reagir frente

a uma situação de aumento de radicais livres. Nesse particular, o presente estudo mostrou que o extrato de canela reverteu a diminuição dos níveis de TAR e TRAP no hipocampo dos animais hipercolesterolêmicos, corroborando estudos prévios que mostraram que o extrato da canela possui mecanismos de defesa contra os danos celulares provocados pelos radicais livres de maneira a manter o equilíbrio celular.[32]

Dentre os sistemas de defesa antioxidante dos mamíferos, o GSH (glutationa), um tripeptídeo de baixo peso molecular, composta por glutamato, cisteína e glicina, é considerado o principal antioxidante endógeno não-enzimático. Dentre as suas funções antioxidantes, o GSH atua como quelante de radicais livres e espécies reativas de oxigênio.[33] No presente estudo, demonstramos que o extrato de canela foi capaz de reverter a depleção do GSH no hipocampo dos animais hipercolesterolêmicos. Um provável mecanismo para o efeito antioxidante da canela é a presença do cinamaldeído (um ácido aromático naturalmente encontrado no óleo de canela (*Cinnamomum zeylanicum)*, que é capaz de elevar os níveis de glutationa.[34] Além disso, Khedkar et al.[35] concluíram que o extrato de canela possui significativa atividade antioxidante em seres humanos. Sendo assim, a canela, que é utilizada como um agente aromatizante em alimentos ou chá, pode atuar como potente antioxidante, podendo ser utilizada em indivíduos que têm doenças relacionadas ao estresse oxidativo.

Apesar do impacto que as doenças cardiovasculares possuem, estas podem ser controladas através da adoção de hábitos de vida saudável, assim como corrigir alguns fatores de risco associados às mesmas, tais como hipercolesterolemia, hipertensão arterial e estresse oxidativo.[36]

Foi sugerido que a hipercolesterolemia pode induzir alterações na barreira hematoencefálica, causando extravasamento de componentes séricos para dentro do cérebro através da parede dos pequenos vasos cerebrais, permitindo um recrutamento de células imune-inflamatórias da circulação sanguínea.[13] Estes efeitos deletérios podem estar relacionados com a neuroinflamação e os danos oxidativos em estruturas cerebrais em resposta à hipercolesterolemia, aumentando o risco para o desenvolvimento da doença de Alzheimer.

No presente estudo, verificamos que os animais $LDLr^{-/-}$ apresentavam níveis marcadamente elevados das citocinas inflamatórias TNF-α, IL-1β e IL-6, bem como níveis diminuídos da citocina anti-inflamatória IL-10 no hipocampo. Tal fato corroborou estudos prévios, em que a fração polifenólica da canela apresentou, em modelos animais, em doses de 200 mg/kg, atividade anti-inflamatória e antiartrítica com elevada redução nos fatores de necrose tumoral (TNF-α).[37] Confirmou, ainda, que o consumo diário de proantocianidinas – um composto fenólico que constitui as folhas da canela – contribui na prevenção da inflamação de baixo-grau, tanto sistêmica como local, no tecido adiposo, bem como no músculo e fígado, o que permite melhorar a resistência à insulina induzida pela obesidade.[38]

CONCLUSÃO

O estudo demonstrou que o extrato de *Cinnamomum zeylanicum* (canela) possui efeitos terapêuticos significativos no tratamento da hipercolesterolemia, uma condição associada a doenças cardiovasculares e possivelmente à doença de Alzheimer. Após 30 dias de tratamento com o extrato de canela, as alterações bioquímicas dos animais tratados foram normalizadas, com redução nos níveis de colesterol e triglicerídeos e aumento do HDL.

A canela se apresenta, portanto, como uma alternativa natural e eficaz no controle do colesterol elevado. Além disso, o tratamento mostrou propriedades antioxidantes. Esses resultados obtidos em

animais indicam que o extrato de canela pode ser útil não apenas para prevenção, mas na terapia adjuvante de patologias.

REFERÊNCIAS

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. J Am Coll Cardiol. 2020;76(25):2982–3021. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010

2. Poyatos P, Gratacós M, Samuel K, Orriols R, Tura-Ceide O. Oxidative stress and antioxidant therapy in pulmonary hypertension. Antioxidants (Basel). 2023;12(5):1006. https://doi.org/10.3390/antiox12051006

3. Kong P, Cui ZY, Huang XF, Zhang DD, Guo RJ, Han M. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. Signal Transduct Target Ther. 2022;7(1):131. https://doi.org/10.1038/s41392-022-00955-7

4. Raggi P, Genest J, Giles JT, Rayner KJ, Dwivedi G, Beanlands RS, et al. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions. Atherosclerosis. 2018;276:98–108. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.014

5. Denisenko YK, Kytikova OY, Novgorodtseva TP, Antonyuk MV, Gvozdenko TA, Kantur TA. Lipid-induced mechanisms of metabolic syndrome. J Obes. 2020;2020:5762395.https://doi.org/10.1155/2020/5762395

6. Kojta I, Chacińska M, Błachnio-Zabielska A. Obesity, bioactive lipids, and adipose tissue inflammation in insulin resistance. Nutrients. 2020;12(5):1305. https://doi.org/10.3390/nu12051305

7. Ahmad N, Shabbir U, Sameen A, Manzoor MF, Ahmad MH, Ismail T, et al. Hypocholesterolemic effect of designer yogurts fortified with omega fatty acids and dietary fibers in hypercholesterolemic subjects. Food Sci Technol. 2021;41:1000–8. https://doi.org/10.1590/fst.22420

8. Cunha AFC, Ribeiro I. Hipercolesterolemia familiar: a importância do diagnóstico e tratamento precoces. Int J Cardiovasc Sci. 2017;30:550–3. https://doi.org/10.5935/2359-4802.20170077

9. Andreadou I, Schulz R, Papapetropoulos A, Ferdinandy P, Hausenloy DJ, Daiber A, et al. Hyperlipidaemia and cardioprotection: animal models for translational studies. Br J Pharmacol. 2020;177(23):5287–311. https://doi.org/10.1111/bph.14931

10. Dewi MK, Zahra A, Saadah M, Hidayat AT, Pramono S, Nugraha AP, et al. Improved activity of herbal medicines through nanotechnology. Nanomaterials. 2022;12(22):4073. https://doi.org/10.3390/nano12224073

11. Hussain Z, Khan JA, Rashid H. Cinnamomum zeylanicum (Darchini): a boon to medical science and a possible therapy for stress-induced ailments. Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 2019;29(3):277–86. https://doi.org/10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2019028867

12. Beji RS, Nauli SM, El-Sherbeni AA, Pathak DR, Chen H. Antidiabetic, antihyperlipidemic and antioxidant influences of the spice cinnamon (Cinnamomum zeylanicum) in experimental rats. Braz J Pharm Sci. 2018;54:e17576. https://doi.org/10.1590/s2175-97902018000217576

13. De Bem AF, da Silva FP, Retamoso LT, Dornelles GL, da Rocha JBT, da Silva LGG, et al. Animal models of metabolic disorders in the study of neurodegenerative diseases: an overview. Front Neurosci. 2021;14:604150. https://doi.org/10.3389/fnins.2020.604150

14. Hagenlocher Y, Feilhauer K, Schäfer KH, Kleinschnitz C, Geißlinger G, Lührs H, et al. Cinnamon extract reduces symptoms, inflammatory mediators and mast cell markers in murine IL-10(−/−) colitis. J Nutr Biochem. 2016;30:85–92. https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.11.015

15. Lissi E, Salim-Hanna M, Pascual C, del Castillo MD. Evaluation of total antioxidant potential (TRAP) and total antioxidant reactivity from luminol-enhanced chemiluminescence measurements. Free Radic Biol Med. 1995;18:153–8. https://doi.org/10.1016/0891-5849(94)00117-3

16. Lissi E, Pascual C, del Castillo MD. Luminol luminescence induced by 2,2'-Azo-bis(2-amidinopropane) thermolysis. Free Radic Res Commun. 1992;17:299–311. https://doi.org/10.3109/10715769209079523

17. Loetchutinat C, Drouin G, Pradines A, Allal C, Bagrel D. Spectrofluorometric determination of intracellular levels of reactive oxygen species in drug-sensitive and drug-resistant cancer cells using the 2′,7′-dichlorofluorescein diacetate assay. Radiat Phys Chem. 2005;72:323–31. https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2004.06.011

18. Hissin PJ, Hilf R. A fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues. Anal Biochem. 1976;74:214–26. https://doi.org/10.1016/0003-2697(76)90326-2

19. Jebari-Benslaiman S, Galicia-Garcia U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Varela-Rey M, et al. Pathophysiology of atherosclerosis. Int J Mol Sci. 2022;23(6):3346. https://doi.org/10.3390/ijms23063346

20. Frąk W, Saeed S, Hegazy GA, Bil-Lula I, Witkiewicz W, Rybak Z, et al. Pathophysiology of cardiovascular diseases: new insights into molecular mechanisms of atherosclerosis, arterial hypertension, and coronary arterydisease.Biomedicines.2022;10(8):1938. https://doi.org/10.3390/biomedicines10081938

21. Ito F, Ito T. High-density lipoprotein (HDL) triglyceride and oxidized HDL: new lipid biomarkers of lipoprotein-related atherosclerotic cardiovascular disease.Antioxidants.2020;9(5):362. https://doi.org/10.3390/antiox9050362

22. Ouimet M, Barrett TJ, Fisher EA. HDL e transporte reverso de colesterol: mecanismos básicos e seus papéis na saúde e doença vascular. *Circ Res*.2019;124(10):1505-18. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313086

23. Shang C, Lin H, Fang X, Wang Y, Jiang Z, Qu Y, et al. Efeitos benéficos da canela e seus extratos no tratamento de doenças cardiovasculares e diabetes. Food Funct. 2021;12(24):12194–12220. https://doi.org/10.1039/D1FO01935J

24. Nayak IN, Chinta R, Jetti R. Potencial antiaterosclerótico do extrato aquoso da casca de Cinnamomum zeylanicum contra aterosclerose induzida por glicocorticoides em ratos Wistar. J Clin Diagn Res. 2017;11:FC19–FC23. https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/23910.9864

25. Gupta JS, Gupta P, Singh A, Mishra R, Tripathi P, Dubey D, et al. Effect of oral cinnamon intervention on metabolic profile and body composition of Asian Indians with metabolic syndrome: a randomized double-blind control trial. Lipids Health Dis. 2017;16:113. https://doi.org/10.1186/s12944-017-0504-8

26. Lira JCG, Lima GPV, Vitorino DF, Silva ML, Almeida JMC, Araujo ASR, et al.Effectiveness of cinnamon in the reduction of lipid levels in people with diabetes: a randomized clinical trial. Rev Gaúcha Enferm. 2023;44:e20230051. https://doi.org/10.1590/19831447.2023.20230051.n

27. Nyadjeu P, Nguelefack-Mbuyo EP, Atsamo AD, Nguelefack TB, Dongmo AB, Kamanyi A. Acute and chronic antihypertensive effects of Cinnamomum zeylanicum stem bark methanol extract in L-NAME-induced hypertensive rats. BMC Complement Altern Med. 2013;13:27. https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-27

28. Das G, Gonçalves S, Heredia JB, Romano A, Jiménez-Ortega LA, Gutiérrez-Grijalva EP, et al. Cardiovascular protective effect of cinnamon and its major bioactive constituents: an update. J Funct Foods. 2022;97:105045. https://doi.org/10.1016/j.jff.2022.105045

29. Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. Nutrition. 2002;18(10):872–9. https://doi.org/10.1016/s0899-9007(02)00916-4

30. Shahid MZ, Butt MS, Sultan MT, Shahid M, Minhas R, Ranjha MMAN. Antioxidant capacity of cinnamon extract for palm oil stability. Lipids Health Dis. 2018;17:1–8. https://doi.org/10.1186/s12944-018-0756-y

31. Munteanu IG, Apetrei C. Analytical methods used in determining antioxidant activity: a review. Int J Mol Sci. 2021;22(7):3380. https://doi.org/10.3390/ijms22073380

32. Isik B, Aydin F, Yilmaz N, Daglioglu N, Yildirim B, Altinkaya SO, et al. Protective effect of cinnamon extract against cobalt-induced multiple organ damage in rats. Front Pharmacol. 2024;15:1384181. https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1384181

33. Farina M, Aschner M. Glutathione antioxidant system and methylmercury-induced neurotoxicity: an intriguing interplay. Biochim Biophys Acta Gen Subj. 2019;1863(12):129285. https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2019.01.007

34. Pagliari S, Petrillo F, Pacioni G, Viscogliosi G, Modesti A, Pinto A, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effect of cinnamon (Cinnamomum verum J. Presl) bark extract after in vitro digestion simulation. Foods. 2023;12(3):452. https://doi.org/10.3390/foods12030452

35. Khedkar S, Khan MA. Aqueous extract of cinnamon (Cinnamomum spp.): role in cancer and inflammation. Evid Based Complement Alternat Med. 2023;2023:5467342. https://doi.org/10.1155/2023/5467342

36. Ghodeshwar GK, Dube A, Khobragade D. Impact of lifestyle modifications on cardiovascular health: a narrative review. Cureus. 2023;15(7):e42616. https://doi.org/10.7759/cureus.42616

37. Inoue Y, Akimoto T, Matsuoka Y, Fukunaga M, Tanaka M, Nakagawa T, et al. Pathophysiology and probable etiology of cerebral small vessel disease in vascular dementia and Alzheimer's disease. Mol Neurodegener. 2023;18(1):46. https://doi.org/10.1186/s13024-023-00640-5

38. Sayed UFSM, Ghori SS, Choudhury SM, Bhatia S, Swamy KV, Patel K, et al. Natural products as novel anti-obesity agents: insights into mechanisms of action and potential for therapeutic management. Front Pharmacol.2023;14:1182937. https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1182937

Colaboradores

Bálsamo EC participou na execução do experimento, análise e interpretação de dados, e escrita do manuscrito; Madalosso LM e Bertolazi SB contribuíram com a revisão do manuscrito e organização das referências bibliográficas; Segat HJ contribuiu com a revisão do manuscrito e análise e interpretação de dados; Boeira SP participou como Coordenadora do projeto de pesquisa, revisão e aprovação da versão final.

Conflito de Interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido: 20 de maio de 2024
Aceito: 14 de abril de 2025