

EFEITOS DO TRATAMENTO COM ÁCIDO ELÁGICO SOBRE A CONGESTÃO PULMONAR

Maria Eduarda Ferreira Pereira, Rafael Vieira Sartório da Costa, Simone Alves de Almeida Simões

1 – Graduando em Bacharelado do curso de Nutrição da Faculdade Multivix Cariacica

2 – Docente do Curso de Educação Física da Faculdade Multivix Cariacica

RESUMO

As doenças cardiovasculares (DCV) tem se caracterizado como uma das principais causas de morte no cenário atual, sendo o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) a principal delas. Essa situação torna-se preocupante, já que essas patologias estão diretamente ligadas ao desenvolvimento da congestão pulmonar. É de conhecimento comum que as DCV podem ser prevenidas seguindo uma boa alimentação e mantendo a prática regular de atividade física, entretanto, esses hábitos tornam-se insuficientes considerando o período do climatério, sendo de suma importância o auxílio de terapias alternativas. Diante disso, o ácido elágico (AE), que se determina como um composto fenólico, tem se mostrado um possível contribuinte ao atuar como terapêutica alternativa, sendo ele encontrado em alimentos como romã, morango, framboesa e cranberry. Por isso, este estudo tem como objetivo principal analisar os efeitos do ácido elágico na congestão pulmonar de ratas ovariectomizadas e infartadas. A metodologia ocorrerá por meio de uma pesquisa experimental, em que os modelos experimentais serão separados da seguinte forma: OVX + SHAM Infarto; OVX + SHAM infarto + Ácido Elágico (AE); OVX + Infarto; e OVX + Infarto + Ácido Elágico (AE), realizando os procedimentos de Ovariectomia e Infarto do Miocárdio conforme os respectivos grupos. Ademais, os animais tratados receberão doses de AE 30mg/Kg/dia durante quatro semanas. Finalizado o tratamento, serão coletados os dados por meio da pesagem da gordura corporal, dos pulmões e do útero, sendo realizada a análise por meio de desvio padrão e análise de variância de uma via (ANOVA). Como resultado, foi possível observar que houve diferença significativa no peso individual dos pulmões, de modo que o pulmão úmido apresentou * $p > 0,05$ vs Sham / + $p > 0,05$ vs Sham + AE / ** $p > 0,05$ vs IM, e o pulmão seco apresentou * $p > 0,05$ vs Sham / + $p > 0,05$ vs Sham + AE / ** $p > 0,05$ vs IM. Entretanto, não houve diferenças ao analisar os gráficos de Razão PS/PU e % H₂O Pulmonar. Conclui-se que, apesar de ter demonstrado diminuição significativa no peso dos pulmões, o tratamento com AE em ratas ovariectomizadas e infartadas, não foi capaz de atenuar o percentual de água pulmonar.

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares, Infarto, Congestão Pulmonar, Tratamento, Ácido Elágico.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVD) have been characterized as one of the main causes of death in the current scenario, with Acute Myocardial Infarction (AMI) being the main one. This situation becomes worrying, since these pathologies are directly linked to the development of pulmonary congestion. It is common knowledge that CVD can be prevented by following a good diet and maintaining the regular practice of physical activity, however, these habits become insufficient considering the climacteric period, and the help of alternative therapies is of paramount importance. In view of this, ellagic acid (EA), which is determined as a phenolic compound, has been shown to be a possible contributor to acting as an alternative therapy, being found in foods such as pomegranate, strawberry, raspberry and cranberry. Therefore, this study aims to analyze the effects of ellagic acid on pulmonary congestion in ovariectomized and infarcted rats. The methodology will take place through an experimental research, in which the experimental models will be separated as follows: OVX + SHAM Infarction; OVX + SHAM infarction + Ellagic Acid (EA); OVX + Infarction; and OVX + Infarction + Ellagic Acid (EA), performing the Ovariectomy and Myocardial Infarction procedures according to the respective groups. In addition, the treated animals will receive doses of AE 30mg/Kg/day for four weeks. At the end of the treatment, data will be collected by weighing body fat, lungs and uterus, and the analysis will be performed using standard deviation and one-way analysis of variance (ANOVA). As a result, it was possible to observe that there was a significant difference in the individual weight of the lungs, so that the wet lung presented $*p > 0.05$ vs Sham / $+ p > 0.05$ vs Sham + LA / $** p > 0.05$ vs IM, and dry lung showed $*p > 0.05$ vs Sham / $+ p > 0.05$ vs Sham + LA / $** p > 0.05$ vs IM. However, there were no differences when analyzing the PS/PU Ratio and % Pulmonary H₂O graphs. It is concluded that, despite having demonstrated a significant decrease in lung weight, treatment with AE in ovariectomized and infarcted rats was not able to attenuate the percentage of lung water.

1. INTRODUÇÃO

Atualmente, as doenças cardiovasculares (DCV) são umas das principais causas isoladas de morte, destacando-se entre elas o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), devido sua extensão e gravidade (HUGUENIN, et al. 2016).

Segundo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2004), estima-se que de cada 5 a 7 casos de óbitos no Brasil, um deles seja causado por problemas cardiovasculares, conferindo assim uma elevada taxa de mortalidade a esta doença.

Isso se torna preocupante, uma vez que as DCV estão diretamente ligadas com possíveis anormalidades no sistema respiratório, por exemplo, a congestão pulmonar. Sendo assim, quando ocorre uma descompensação cardíaca, o sangue se acumula nos vasos sanguíneos, e conseqüentemente, a pressão sanguínea

dentro dos vasospulmonares aumenta, favorecendo a movimentação dos fluidos intravasculares para os alvéolos e interstício. (STEFANINI, et al. 2016)

Estudos comprovam que, dentre as causas da congestão pulmonar, a mais frequente é a insuficiência cardíaca. Carmo et al. (1997) confirmam esta condição em sua pesquisa, uma vez que puderam demonstrar a diminuição da força dos músculos respiratórios de pacientes cardiopatas.

Com o objetivo de evidenciar a gravidade do quadro de pacientes que apresentam edema pulmonar agudo, Castro (2003) ressalta em sua pesquisa a importância de evitar a progressão para quadros de disfunção ventricular. De acordo com ele, isso deve ser feito por meio da constatação precoce e controle clínico de seus determinantes, como por exemplo a isquemia miocárdica, hipertensão e diabetes mellitus.

Em concordância ao estudo citado anteriormente, Castro et al. (2004) indicam a hipertensão arterial, as dislipidemias e a diabetes mellitus como algumas das patologias que propiciam o desenvolvimento das DCV, que por sua vez, também favorecem o aumento dos índices de IAM.

Outra condição que contribui para o aparecimento de DCV é a menopausa, uma vez que ocorre nesta fase a redução da produção de estrogênio, o que colabora com a perda da proteção feminina contra doenças cardiovasculares (DCV) (SINAGRA, et al. 2007). Além disso, a redução das funções metabólicas também presentes nesse período, acabam estimulando o acúmulo de gordura no tecido adiposo, o que também propicia o surgimento de DCV (POEHLMAN, et al. 1998).

Diante do exposto, percebe-se a importância de se manter um estilo de vida saudável, de modo a evitar o surgimento de patologias futuras por meio da prevenção de doenças base. Dispor de bons hábitos alimentares e praticar exercícios físicos regularmente são essenciais, mas nem sempre suficientes. Dito isso, demais possibilidades podem ser indicadas como auxílio para esse processo. (FRANCISCHI, et al. 2000)

Seguindo o método supracitado, o ácido elágico (AE) tem se mostrado um composto promissor atuando como uma terapia alternativa. Se trata de um composto fenólico encontrado em alimentos que possuem a cor vermelha predominante, como romã, morango, framboesa e cranberry (WADA, et al. 2002).

O mesmo, assim como outros compostos da mesma classe, tem apresentado propriedades anticarcinogênicas, antimutagênica, antioxidantes e anti-inflamatórias. (CHUNG, et al. 1998; FERGUSON, 2001; PRIOR, 2003).

Considerando que a congestão pulmonar tem se tornado cada vez mais comum em decorrência do aumento desenfreado de doenças cardiovasculares, faz-se necessário que hajam novos estudos acerca desse tema, com o intuito de proporcionar ainda mais formas de prevenção para os pacientes.

Com a realização deste projeto, poderemos estudar uma possível terapia alternativa para prevenção do problema supracitado, com ênfase para mulheres no período do climatério, que se encontram mais vulneráveis considerando as drásticas mudanças hormonais que as acompanham nesta fase.

O presente trabalho justifica-se na importância de se inserir no âmbito social, buscando apresentar uma nova terapia alternativa para a manutenção da saúde de mulheres que se encontram no período da menopausa. Desse modo, este estudo tem como objetivo analisar os efeitos do ácido elágico sobre a congestão pulmonar de ratas ovariectomizadas e infartadas.

2. METODOLOGIA

2.1. ANIMAIS EXPERIMENTAIS

O presente trabalho se classifica como uma pesquisa experimental, desse modo, inicialmente, o projeto será submetido ao Comitê de Ética para avaliação. Para a realização deste, serão utilizados ratos Wistar – solicitados no Biotério Central da UFES – com oito semanas de vida e apresentando peso corporal entre 200 e 300 gramas, como modelos experimentais. Os mesmos serão alojados em gaiolas

coletivas (4/1), recebendo livremente água e ração, e com controle de temperatura e luminosidade da sala.

Conforme os procedimentos e tratamentos realizados, os animais serão divididos de acordo com os seguintes grupos:

Grupo 1: Ovariectomia (OVX) + SHAM Infarto

Grupo 2: Ovariectomia (OVX) + SHAM infarto + Ácido Elágico (AE)

Grupo 3: Ovariectomia (OVX) + Infarto

Grupo 4: Ovariectomia (OVX) + Infarto + Ácido Elágico (AE)

2.2. PROTOCOLO EXPERIMENTAL

2.2.1. Ovariectomia

Os animais serão anestesiados e sedados com Cetamina e Xilazina, e logo após, serão feitas incisões sobre a pele e o músculo de aproximadamente 1 cm entre o último rebordo costal e a coxa, promovendo a exposição da cavidade peritoneal. Em seguida, o ovário será exteriorizado e retirado, a trompa uterina será laqueada, e posteriormente será feita a sutura dos tecidos cisionados. Ao final do procedimento, a musculatura e a pele serão suturadas e higienizadas com aplicação de antisséptico, além disso, o animal receberá medicação analgésica oral. Os procedimentos ocorrerão de modo bilateral em todos os animais.

2.2.2. Infarto Agudo do Miocárdio

Passados sete dias desde o procedimento de ovariectomia, os animais serão novamente anestesiados com Cetamina e Xilazina. Após isso, será feita uma incisão no nível do quarto espaço intercostal esquerdo, propiciando a exposição do coração. A partir disso, o coração será exteriorizado e será feita a obstrução da artéria coronária, e imediatamente o tórax será fechado e suturado. Para os animais do grupo SHAM Infarto, o procedimento cirúrgico será fictício, ou seja, serão aplicados todos os passos, exceto a obstrução da artéria coronária.

2.2.3. Tratamento com Ácido Elágico

O Ácido Elágico (AE) será diluído em solução salina, em proporções de 30 mg/kg/dia para tratamento dos grupos. A substância será administrada por meio de gavagem, com volume de até 2 ml/g. Este tratamento terá início no dia posterior ao

procedimento de infarto, sendo mantida a aplicação diária durante 4 semanas, além disso, os animais serão pesados semanalmente para ajuste da dosagem.

2.2.4. Pesos Ponderais

Quando todos os tratamentos estiverem finalizados, os animais serão pesados e então eutanasiados. Nesse momento será realizada a remoção dos pulmões e úteros, e em seguida, realizaremos a pesagem das amostras.

2.2.5. Análise Estatística

Serão apresentados dados como média \pm SEM, e através do teste D'Agostino e Pearson será avaliada a distribuição dos mesmos. Por meio da análise de variância de uma via (ANOVA) vão ser avaliadas as médias dos pesos, e logo em seguida, pelo teste *post-hoc* de Fisher. Os dados que vão ser considerados estatisticamente significativos são os valores de alfa abaixo de 5%.

3. RESULTADOS

Inicialmente os grupos SHAM + AE e IM demonstraram diferença significativa em comparação ao grupo SHAM. Já ao final do tratamento, podemos visualizar que todos os grupos aumentaram o peso, porém, ao comparamos o grupo SHAM + AE, IM e IM + AE com o grupo SHAM, podemos notar que houve uma prevenção do aumento de peso. (Figura 1)

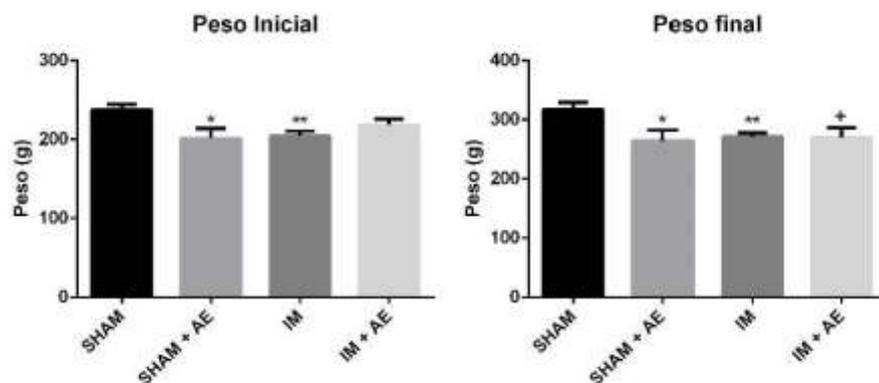


Figura 1. Relação peso corporal inicial e final dos modelos experimentais. Peso inicial: * $p > 0,05$ vs Sham / ** $p > 0,05$ vs Sham. Peso final: * $p > 0,05$ vs Sham / ** $p > 0,05$ vs Sham / + $p > 0,05$ vs Sham.

Em relação ao pulmão úmido, podemos observar que o grupo IM apresentou diferença significativa em seu peso quando comparado aos grupos SHAM e SHAM + AE. Já ao analisarmos o grupo IM + AE, foi possível observar que seu peso está menor em comparação com o grupo IM. (Figura 2)

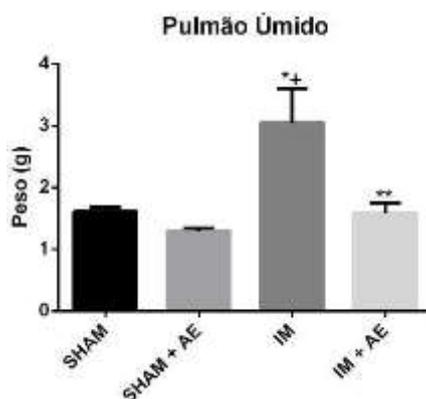


Figura 2. Peso do pulmão úmido. * $p > 0,05$ vs Sham / + $p > 0,05$ vs Sham + AE / ** $p > 0,05$ vs IM.

Ao analisarmos o pulmão seco, foi possível observar que o grupo IM apresentou peso maior em comparação aos grupos SHAM e SHAM + AE. Já em relação ao grupo IM + AE, este apresentou peso menor quando comparado ao grupo IM. (Figura 3)

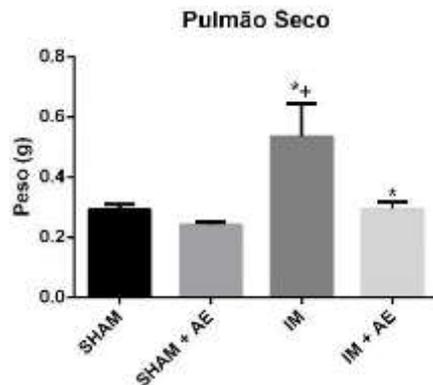


Figura 3. Peso do pulmão seco. * $p > 0,05$ vs Sham / + $p > 0,05$ vs Sham + AE / ** $p > 0,05$ vs IM.

Ao analisarmos a razão entre pulmão seco e pulmão úmido, foi possível observar que não houve diferença significativa entre os grupos. (Figura 4)

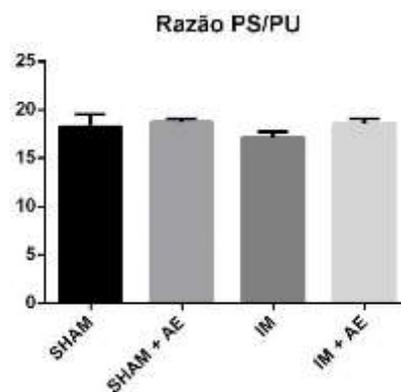


Figura 4. Razão entre pulmão seco e pulmão úmido.

Em relação ao percentual de água nos pulmões, observou-se que não houve diferença significativa entre os grupos. (Figura 5)

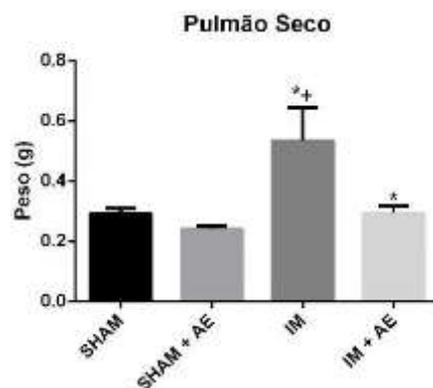


Figura 5. Percentual de água nos pulmões.

Em relação ao útero úmido, podemos observar que o grupo SHAM + AE apresentou peso menor quando comparado com o grupo SHAM. Quanto aos grupos IM e IM + AE, não houve diferença significativa. (Figura 6)

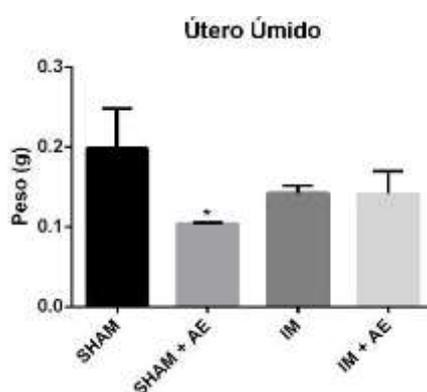


Figura 6. Peso do útero úmido. * $p > 0,05$ vs Sham.

4. DISCUSSÃO

Ao analisarmos o peso corporal dos modelos experimentais, foi possível observar que, ao final do tratamento, todos os animais obtiveram ganho de peso. Esse fator demonstra que as ratas se encontram no período de menopausa induzida, de modo que as disfunções endócrinas presentes, desencadearam o aumento da adiposidade visceral das mesmas, o que se corrobora com os estudos realizados por SMAIL et al. 2020 e WOODS, et al. 2005.

Ainda em análise sobre o peso corporal dos animais, pôde-se visualizar que os grupos tratados com ácido elágico tiveram menor ganho de peso quando comparados com o grupo SHAM, demonstrando prevenção do aumento de peso. Isso pode ser atrelado a um estudo realizado por Dalvi (2008), que sugere a atuação do ácido elágico como antioxidante, sendo essa uma das propriedades fundamentais no processo de perda de peso.

Segundo Jordão (2016), grande parte dos processos patológicos são causados e intensificados pelo estresse oxidativo, portanto, é de suma importância que haja o combate contra esse desequilíbrio, o que conseqüentemente também resulta na prevenção de doenças crônicas como obesidade, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, hipertensão e alguns tipos de câncer, implicando também na prevenção de problemas pulmonares.

Dessa forma, quando observamos o peso dos pulmões úmidos e secos, é possível verificar que o grupo IM + AE apresentou peso menor em comparação ao seu grupo não tratado. Esse resultado corresponde a eficácia da utilização do ácido elágico como um possível fitoquímico preventivo à congestão pulmonar. Isso se deve ao fato de as propriedades desse composto atuarem na prevenção das patologias de base do infarto, de modo que não ocorra a evolução do quadro para complicações congestivas, congruente à pesquisa realizada por Issa e colaboradores (2007).

Entretanto, ao analisarmos o gráfico da razão entre pulmão úmido e seco, e o gráfico do percentual de água nos pulmões, não foram encontradas diferenças significativas em seus resultados, portanto, ainda não é possível confirmar 100% da eficácia do ácido elágico nas condições propostas.

Já em relação ao peso dos úteros úmidos e secos, foi possível observar que houve perda de peso do grupo SHAM + AE em comparação ao seu grupo não tratado, confirmando novamente resultados positivos se tratando da prevenção do ganho de peso. Assim como revelam os estudos feitos por Chatzianagnostou et al. (2015) e Kandola et al. (2015), compostos antioxidantes têm sido utilizados na redução do estresse oxidativo, bem como a diminuição de seus efeitos deletérios. Uma das formas de obtenção dessas substâncias é por meio da dieta, uma vez que o consumo regular de frutas, verduras e hortaliças, impacta diretamente na redução dos índices de patologias crônicas, como por exemplo a obesidade, que por sua vez se situa como um fator de risco para o desenvolvimento da congestão pulmonar.

5. CONCLUSÃO

Com a finalização deste projeto concluímos que, embora o tratamento com AE durante quatro semanas tenha demonstrado diminuição significativa do peso

individual dos pulmões, ainda não se pode afirmar sua eficácia total quanto à redução do percentual de água pulmonar nas circunstâncias analisadas. Contudo, os resultados obtidos nesta pesquisa, contribuem com o progresso dos estudos acerca do AE como possível atuante no combate às complicações respiratórias.

6. REFERÊNCIAS

CARMO, Miguel Mota et al. Fisiopatologia da Dispneia em doentes cardíacos com Congestão Pulmonar. **Revista Portuguesa de Pneumologia**, v. 3, n. 2, p. 143-153, 1997.

CASTRO, Luiza Carla Vidigal et al. Nutrição e doenças cardiovasculares: os marcadores de risco em adultos. **Revista de Nutrição**, v. 17, p. 369-377, 2004.

CASTRO, Renato Barroso Pereira. Edema pulmonar agudo. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 36, n. 2/4, p. 200-204, 2003.

CHATZIANAGNOSTOU, Kyriazoula et al. The mediterranean lifestyle as a non-pharmacological and natural antioxidant for healthy aging. **Antioxidants**, v. 4, n. 4, p.719-736, 2015.

CHUNG, King-Thom et al. Tannins and human health: a review. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 38, n. 6, p. 421-464, 1998.

DALVI, Luana Taquette. Mecanismos de ação de antioxidantes de origem vegetal: estudo do polifenol ácido elágico e do extrato de caqui (*Diospyros kaki*). 2008.

FERGUSON, Lynnette R. Role of plant polyphenols in genomic stability. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 475, n. 1-2, p. 89-111, 2001.

FRANCISCHI, Rachel Pamfílio Prado de et al. Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. **Revista de Nutrição**, v. 13, p. 17-28, 2000.

HUGUENIN, Felipe Machado et al. Caracterização dos padrões de variação dos cuidados de saúde a partir dos gastos com internações por infarto agudo do

miocárdio Sistema Único de Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 19, p. 229-242, 2016.

ISSA, Victor Sarli et al. Solução salina hipertônica para prevenção de insuficiência renal em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada e hiponatremia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 89, p. 251-255, 200.

JORDÃO, Juliana Bahia Reis et al. Efeitos protetores do ácido elágico sobre as lesões cardiovasculares causadas pela hipertensão em ratos. 2016.

KANDOLA, K.; BOWMAN, A.; BIRCH-MACHIN, M. A. Oxidative stress—a key emerging impact factor in health, ageing, lifestyle and aesthetics. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 37, p. 1-8, 2015.

PIEGAS, Leopoldo S. et al. III Diretriz sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio. **Arq. bras. cardiol**, p. 1-86, 2004.

POEHLMAN, Eric T.; TCHERNOF, André. Traversing the menopause: changes in energy expenditure and body composition. **Coronary artery disease**, v. 9, n. 12, p. 799-803, 1998.

PRIOR, Ronald L. Fruits and vegetables in the prevention of cellular oxidative damage. **The American journal of clinical nutrition**, v. 78, n. 3, p. 570S-578S, 2003.

SINAGRA, Domenico; CONTI, Michela. Metabolic syndrome in menopause: physiopathological, clinic and therapeutic aspects for cardiovascular prevention. **Recenti Progressi in Medicina**, v. 98, n. 3, p. 185-191, 2007.

SMAIL, Linda; JASSIM, Ghufan; SHAKIL, Anam. Menopause-specific quality of life among Emirati women. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 1, p. 40, 2020.

STEFANINI, Edson; TRAJANO FILHO, Juscélio. Abordagem clínica da congestão pulmonar aguda no cardiopata. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**, p. 39-45, 2016.

WADA, Leslie; OU, Boxin. Antioxidant activity and phenolic content of Oregon caneberries. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 50, n. 12, p. 3495-3500, 2002.

WOODS, Nancy Fugate; MITCHELL, Ellen Sullivan. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. **The American journal of medicine**, v. 118, n. 12, p. 14-24, 2005.