

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL HIPOCOLESTEROLÊMICO DE EXTRATOS DE *CROTON HELIOTROPIIFOLIUS*

Vitor Jacó Antraco (IC) e Jan Carlo Morais Oliveira Bertassoni Delorenzi (Orientador)

Apoio: PIBIC CNPq

RESUMO

A Hipercolesterolemia é motivo de demasiada apreensão para os profissionais da saúde por ser uma das maiores razões de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares são os principais responsáveis por mortes no Brasil, fazendo com que a pesquisa e a experimentação para a redução da doença possuem uma grande relevância na medicina preventiva. Os medicamentos populares para a redução da hipercolesterolemia vêm sendo desenvolvido e identificado. Variados métodos para a indução da hipercolesterolemia em animais são empregados para descomplexificar esses estudos. O presente trabalho aplicou um método alternativo de baixo custo não observado em literatura e demonstrou resultados promitentes em relação à aumento de colesterol total e obesidade. Além, do mais, neste estudo foi analisada a atividade anti-colesterolêmica do extrato de *Croton heliotropiifolius* com duas concentrações (100mg/kg e 20mg/kg) em ratos. Entretanto, as duas doses não contiveram resultados expressivos na redução de colesterol total, conquanto a estatina introduzida como controle positivo (Sinvastatina) também não apontou o resultado almejado. Por conseguinte, tais protocolos apresentados necessitam ser revistos e padronizados.

Palavras-chave: Hipercolesterolemia, *Croton heliotropiifolius*, anti-colesterolemia.

ABSTRACT

Hypercholesterolemia is cause for too much apprehension for health professionals because it is one of the major risk reasons for the development of cardiovascular diseases are the main responsible for deaths in Brazil, causing research and experimentation to reduce the disease have a importance in preventive medicine. Popular drugs for the reduction of hypercholesterolemia have been developed and identified. Several methods for the induction of hypercholesterolemia in animals are employed to decomplex these studies. The present work applied an alternative method of low cost not observed in the literature and demonstrated promising results in relation to the increase of total cholesterol and obesity. In addition, in this study the anti-cholesterolemic activity of *Croton heliotropiifolius* extract with two concentrations (100mg / kg and 20mg / kg) in rats was analyzed. However, the two doses did not contain expressive results in the reduction of total cholesterol, although the statin introduced as a positive control (Simvastatin) also did not indicate the desired result. Therefore, such protocols need to be reviewed and standardized.

Keywords: Hypercholesterolemia, *Croton heliotropiifolius*, anti-cholesterolemia.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são responsáveis por mais de dois terços de óbitos no mundo. Sabe-se que a alta incidência de DCV está diretamente relacionada com o ato de fumar e dietas com excesso de colesterol ou gorduras saturadas, os quais aumentam o risco de mortalidade (O'FLAHERTY, *et al*, 2012).

Altos níveis de LDL colesterol estão diretamente relacionados à aterosclerose, uma vez que é responsável pelo acúmulo de depósitos dos lipídeos nas paredes das artérias, fazendo com que ocorra o estreitamento ou entupimento das mesmas reduzindo a velocidade ou interrompendo o fluxo sanguíneo aos órgãos vitais, como por exemplo, cérebro e coração (SANTOS; GUIMARÃES; DIAMENT, 1999; PEREIRA, *et al*, 2012).

Atualmente, existem diversos tratamentos para a hipercolesterolemia, dentre os quais configuram as dietas ricas em fibras com reduzido teor de gordura e colesterol, o controle de peso, prática de exercícios físicos e controle do tabagismo. Outra estratégia envolve o uso de fármacos com diferentes mecanismos de ação visando reduzir o LDL-colesterol endógeno, como por exemplo, as estatinas (PALMA, *et al*, 2015).

A sapiência de sistemas médicos tradicionais possui uma grande importância como fonte de aquisição de novos agentes fitoterápicos e a sua descoberta vem sendo amplificada a partir de pesquisas etnobiológicas sobre o uso medicinal da biodiversidade (RIBEIRO, *et al*, 2013)

Desde a antiguidade, os recursos naturais são amplamente explorados para finalidade medicinal. As civilizações tiveram a percepção que algumas plantas possuíam essências, princípios ativos nas quais ao serem submetidas a experimentos para o combate às doenças como bronquite, úlcera, diarreia e pneumonia demonstraram empiricamente sua capacidade curativa. Ao longo do tempo, a utilização de plantas medicinais foi o principal recurso terapêutico usado para realizar os tratamentos da saúde da população (LIMA, M.R.F, *et al*, 2006; BADKE, M.R, *et al*, 2011).

Em muitas culturas por milhares de anos, as plantas medicinais têm sido empregadas, na qual a medicina tradicional com sua base de plantas continua incidindo um papel muito importante na área da saúde (BUENO, N.T, *et al*, 2005).

O Brasil possui uma ampla variedade de espécies de plantas com capacidade de gerar moléculas de interesse farmacêutico e, como prova disso, foi implementado no sistema de Saúde a utilização de plantas medicinais e fitoterápicos (CUNHA, *et al*, 2015).

A *Croton heliotropiifolius* Kunth, conhecida como “velame” (SILVA, *et al*, 2010 apud GOVAERTS, *et al*, 2000) é utilizada popularmente devido possíveis atividades no sistema digestório, infecções, sistema nervoso, sistema respiratório (GOMES & BANDEIRA, 2012) e no tratamento da inflamação (RIBEIRO, *et al*, 2013). Vunda (2011) cita a atividade de uma

outra espécie de cróton, a *C. cajurara* em diminuir o colesterol e trazer efeitos benéficos ao sistema gástrico.

Existe uma grande relação entre as doenças cardiovasculares e as anormalidades lipídicas, principalmente demonstrando o alto nível de colesterol no sangue associado com a ingestão contínua de altas quantidades de gordura, fazendo com que provoque a hipercolesterolemia (Mato, S. L., *et al*,2005).

A dislipidemia é determinada pelo aparecimento, de no mínimo, uma variação do perfil lipídico: alta concentração de LDL, triglicérides e/ou baixa concentração sérica de lipoproteína de alta densidade (HDL) (GARCEZ, M. R., *et al*,2014), podendo ser classificada em primária e secundária. A primária tem sua etiologia genética, entre elas: hipercolesterolemia familiar heterozigótica, combinada e poligênica, que é a forma mais comum encontrada. Já na secundária, está relacionada com a *Diabete mellitus* tipo II, hipertireoidismo, obesidade e aos efeitos de medicamentos e hábitos de vida inadequados (GONÇALVES. M. C.R,*et al*,2006).

Hodiernamente, encontram-se diversos tipos de medicamentos aplicados para a redução da hipercolesterolemia, consistindo em os mais comuns pelas estatinas (GONÇALVES. M. C.R,*et al*,2006), estas possuem seu mecanismo de ação pela inibição da atividade da enzima HMG-CoA redutase, sem o assentimento para a formação de mevalonato, o que ocasiona a redução na síntese hepática do colesterol, conseqüentemente, amplia a síntese de receptores de LDL nos hepatócitos, agregando sua captação da circulação para restabelecer o colesterol intracelular(BONFIM.M.R.*et al*,2015).

No mercado farmacêutico possuem uma grande disponibilidade de representantes das estatinas, fazendo com que sejam componentes de um grupo de fármacos de classe particular. Nos estudos clínicos realizados com a Sinvastatina constataram que as estatinas exercem na diminuição da concentração de colesterol no sangue, contribuindo para a convergência de infartos do miocárdio e sua mortalidade (ALMEIDA, E.A.OZAKI, M.R., *et al*, 2014).

Os representantes do gênero da *Croton*, ressaltam por ter ações farmacológicas analgésica, antiinflamatória, antiulcerogênica e antihipertensiva. (RANDAU,K.P.*et al*, 2004).

Para mais, possuem significativo destaque econômico devido ao conteúdo de seus óleos essenciais e abundantes substâncias ativas como terpenóides, flavonoides e alcaloides, nas quais os óleos essenciais têm responsabilidade pelo aroma e variedade estrutural, fazendo com que amplifique as possibilidades dos compostos voláteis de transfigurarem fontes de substâncias com bioatividade (ANGÉLICO,E.C,*et al*,2012).

1.1. OBJETIVOS

Avaliar a atividade anti-colesterolêmica do extrato de *Croton heliotropiifolius* Kunth em ratos.

Avaliar a capacidade de indução de ganho corporal e de aumento de colesterol total da ração hipercolesterolêmica desenvolvida neste presente estudo.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

Segundo Rossi *et al.* (2000), a hipercolesterolemia é um problema de saúde pública por ser um dos fatores para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, singularmente a doença arterial coronariana (DAC), que é uma das maiores causas de morte em países ocidentais.

Os fitoterápicos é um nicho de mercado com muita incidência no Brasil e está com demasiada ampliação por ser uma alternativa para o combate de infeções e doenças comuns (LIMA.M.R. F, *et al*, 2006).

A *Croton* possui potencial no mercado econômico, com ampla participação na indústria farmacêutica, correspondente as suas diversas substâncias ativas (SOUZA, A.V, *et al*,2012).

3. MÉTODO

Animais

Foram utilizados um montante de 50 ratos *Wistar* machos, oriundos do Biotério da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e acomodados no Biotério de Central da Universidade Presbiteriana Mackenzie. Os mesmos foram acondicionados em câmaras com temperatura monitorada ($22 \pm 2^\circ\text{C}$) em ciclos de luz-escuros de 12 horas com água e ração logradas *ad libitum*. Os animais foram fracionados aleatoriamente em dois protocolos distintos. Todos os procedimentos experimentais efetuados foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Presbiteriana Mackenzie sobre o protocolo 111/08/2014.

Obtenção da Ração Hipercolesterolêmica

Foi realizada uma ração hipercolesterolêmica feita na Universidade Presbiteriana Mackenzie para difundir a hipercolesterolemia nos ratos *Wistar*, contrafeita a partir do modelo concedida por Baracho *et al* (2017).

Para a preparação de 1 kg de ração hipercolesterolêmica foi utilizado:

- 560g de ração comercial (Nuvilab) triturada;

- 430g de gema de ovo pasteurizada e desidratada da marca Salto's 1% colesterol total;
- 1g de ácido cólico da marca Sigma;
- 9g de clara de ovo pasteurizada e desidratada da marca Salto's;

Posteriormente a pesagem de todos os ingredientes, foi aditado água até observar que a ração adquiriu consistência de massa homogênea e os pellets forma moldados à mão e transferidos para a estufa a 60°C até que se constatou sua total secagem, cerca de 3 dias.

O ácido fólico foi adicionado, pois auxiliou na absorção de colesterol e gordura, além de obstruir a conversão de colesterol em ácidos biliares (BIGONIYA, P. *et al*,2014). Outrora, utilizou-se a clara de ovo em pó na ração para que não houvesse a quebra da mesma após a total secagem.

Obtenção das Drogas

A- Preparação da Sinvastatina:

Foram utilizados comprimidos de 10mg de Sinvastatina com peso total de 150mg. Por meio de cálculos foi estabelecido a administração de 3,5mg de sinvastatina (52,5mg de comprimido) por animal por dia. Foi confeccionada uma solução estoque de 30mg/mL e cada um dos animais recebeu 1,7 mL de solução/dia.

Com auxílio de um pistilo e um gral, os comprimidos foram amassados e resoluto em 50 mL de DMSO (Dimetilsulfóxido) 5%. No total de dois protocolos, foi produzido 500 mL dessa solução.

B- Preparo de *Croton*:

A consecução do extrato de *Croton heliotropiifolius* foi empregada em parceria com a empresa Hebron, nas quais seus procedimentos industriais de coleta, análise, extração e secagem de feição sigilosa e confidencial (CUNHA, M.R., 2014). A disposição de *Croton* foi realizada através da dissolução do extrato bruto de *Croton heliotropiifolius* em DMSO 5%. No total dos dois protocolos, foi elaborado 170 mL de uma solução mãe de 20mg/mL.

TRATAMENTO DE 56 DIAS

Foram divididos randomicamente e aleatoriamente os ratos *Wistar* em 5 grupos (n=5 animais/grupo); sendo eles:

- CTRL (caixa 6) – 500 microlitros de água por gavagem intragástrica;
- CTRL hipercolesterolêmico (caixa 7) – 500 microlitros de água por gavagem intragástrica;
- CTRL positivo Sinvastatina (caixa 8) – 1,7 mililitros da solução de Sinvastatina por gavagem intragástrica;

- Solução de *Croton* 10 mg/kg (caixa 9) – 200 microlitros da solução de *Croton* por gavagem intragástrica;
- Solução de *Croton* 20mg/kg (caixa 10) – 400 microlitros da solução de *Croton* por gavagem intragástrica;

No presente protocolo, os animais utilizados foram submetidos exclusivamente a dita hipercolesterolêmica, com ressalva dos animais da caixa 6, durante 28 dias. Os animais da caixa 6 possuíam ração normal e água *ad libitum* sendo trocadas e mensuradas diariamente e os animais das caixas 7 a 10 dispunham de ração hipercolesterolêmica e água *ad libitum* trocadas e mensuradas diariamente, sem se aplicar qualquer tipo de tratamento e obtendo seus pesos 3 vezes por semana.

Posteriormente a este período, todos os animais foram submetidos por consumo de ração normal e água *ad libitum* trocadas e mensuradas todos os dias, pesados 3 vezes por semana, e aplicado via gavagem a solução condizente com cada grupo.

EUTANÁSIA

Em um laboratório esterilizado, foram efetuadas as eutanásias, na qual por meio de sobrecarga anestésica os animais eram pesados, e transferidos para a estação de necropsia. Neste local, era praticado a abertura da cavidade torácica e abdominal do animal, retirado aproximadamente 5 mL de sangue, processando-se uma quantidade desse sangue para a realização do capilar de leitura de hematócrito, e o excedente destinado à centrifuga.

Posteriormente a obtenção do sangue, foram coletados os seguintes órgãos: rins, fígado, coração e estômago. Além disso, uma alíquota de gordura corporal, sendo todo esse material pesado e transferido para potes de boca larga de plástico, previamente identificados para cada grupo, contendo em seu interior formal 4%.

AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS

Após a coleta, o sangue destinado às análises clínicas foi centrifugado (10.000 RPM/ 5 minutos) para que pudesse se obter o soro e observado os parâmetros bioquímicos, sendo este o de colesterol total (CT).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram apresentados em média \pm erro padrão da média, analisando estatisticamente por meio de análise de variância (ANOVA) e aplicados o Teste de Turkey, para a constatação da presença de diferentes estatísticas entre as médias, com níveis de significância de 0,05 para as variâncias analisadas. Logo, quanto menor o valor de p, maior

será a confiança dos resultados. As análises estatísticas foram executadas por meio do software GraphPad Prism 7.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

VARIAÇÃO MÉDIA DOS PESOS

O emprego de dietas hipercalóricas ou dietas hiperlipídicas é comumente aplicado como modelo de indução de obesidade em animais de laboratório, fazendo com que seja de importante incidência nas pesquisas com obesidade em consequência da sua grande conformidade com a gênese e com as respostas metabólicas resultantes da obesidade em humanos, isto é, a obesidade é corolário de um balanço energético positivo ocasionado por fatores ambientais, tendo como exemplo, a remanescente utilização de alimentos imensamente calóricos e o sedentarismo (ROSINI, *et al*, 2012).

PROTOCOLO 56 DIAS

Foram utilizados no protocolo 25 animais, todavia, somente 24 foram considerados para os resultados, pois um dos animais do grupo *Croton* 20mg/kg não sobreviveu por causa desconhecida. Posteriormente, foram analisados os pesos de todos os animais no decorrer de 56 dias, em que as variações dos pesos foram separadas em 3 períodos: entre o primeiro dia e o dia 28 (peso do dia 28- dia 1), e entre o dia 28 e o último dia (peso do dia 58 – dia 28), e entre o primeiro e o último dia (peso do dia 56 – dia 1). Tais períodos foram explícitos para que conseguirmos verificar a variação no contexto geral e idem entre os procedimentos.

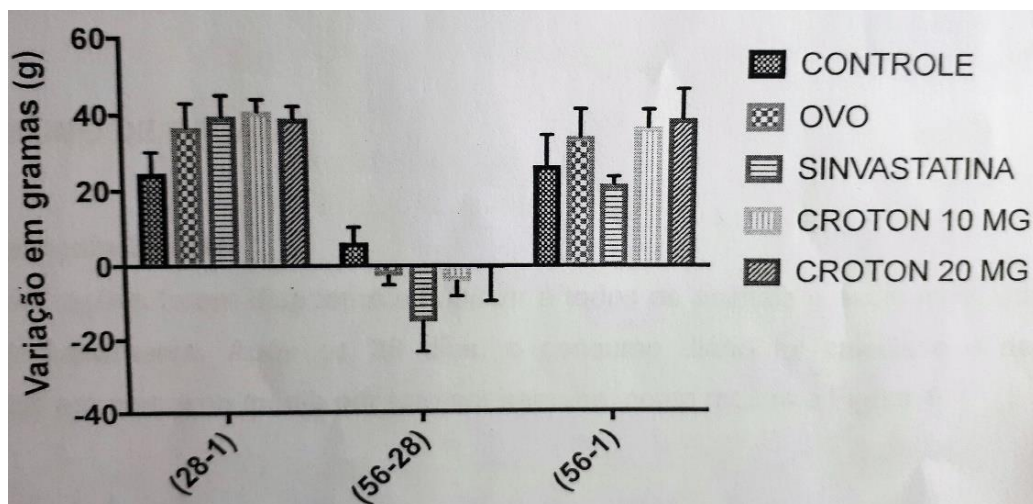


Figura 1: Variação média \pm erro padrão do peso dos grupos separados em períodos.

Analisando a Figura 1, não foi observada diferença estatística considerável entre os pesos dos grupos. Todavia, separadamente, ocorreu uma diferença entre o primeiro e o

segundo período de todos os grupos, com ressalva do grupo controle. Já a diferença entre o segundo período de análise e a análise geral (56-1) foi considerável para todos os grupos.

No ciclo entre o dia 56 e o dia 28, foi o instante em que os animais de tratamento interromperam o recebimento de dieta hipercolesterolêmica, esse fator foi primordial para que houvesse perda de peso corporal dos animais. Dessa maneira, foi demonstrado por meio de um estudo de Duarte *et al* (2006), na qual os ratos submetidos pela dieta hipercalórica tiveram ganho de peso corporal considerável quando paralelo com o grupo controle sobre a dieta tradicional, por esse motivo o ganho de massa só foi constatado a partir da terceira semana de tratamento.

Os animais da linhagem *Wistar* são empregados nos estudos em que a obesidade é introduzida por intermédio de dietas e demonstram peso corporal aumentado em até 1,4 vezes em paralelo com o grupo controle, não obstante para avultar esse aumento, o tratamento leva cerca de três meses (ROSINI, *et al*, 2012).

À vista disso, se tivesse seguido com a dieta hipercolesterolêmica até o fim do protocolo e o número de animais perdurasse o mesmo, presumivelmente poderíamos ter analisado diferenças consideráveis nos pesos dos animais.

CONSUMO 56 DIAS

Posteriormente aos 56 dias, foi realizado o cálculo e depois acompanhados em consumo médio por rato por semana, como demonstrada na Figura 2.

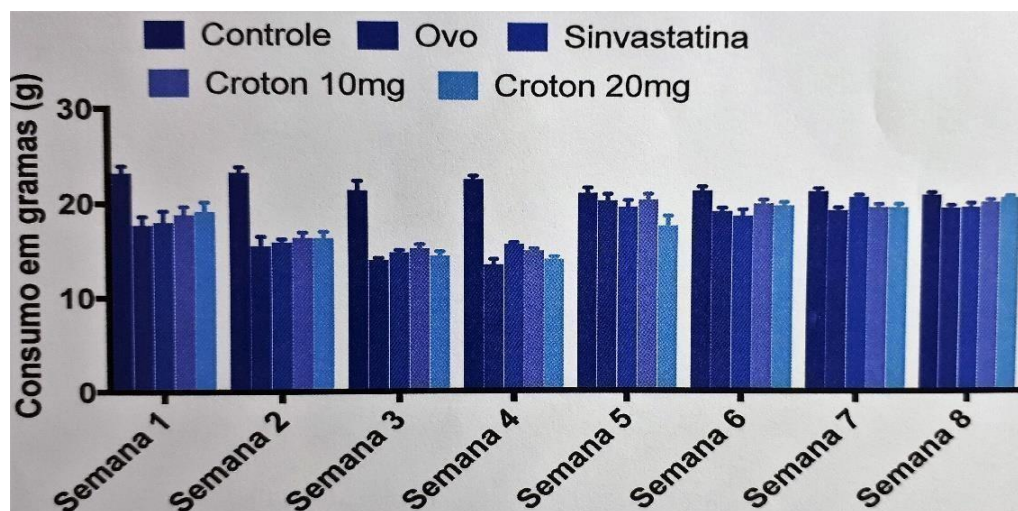


Figura 2: Consumo médio \pm erro padrão semanal de ração por rato. $p < 0,0001$ paralelo ao grupo controle nas primeiras 4 semanas (Teste de Turkey),

Nas quatro primeiras semanas foi observado um aumento no consumo de ração comercial comparada com a ração hipercolesterolêmica, testificando com o estudo de Zanchet *et al* (2012).

Posteriormente a este período, os animais passaram a receber ração comercial *ad libitum* não observando diferença considerável entre os cinco grupos. Houve uma demonstração de rápida adequação a nova ração pelos animais que experienciaram a modificação da dieta, consumindo, em média, a quantidade igual à do grupo controle. Por esse motivo, mostra que os animais se alimentavam das rações até permanecerem saciados, corroborando para que a ração hipercolesterolêmica ser a mais calórica que a comercial, saciando os animais com uma menor quantidade de ração ingerida.

Destarte, o menor consumo nas primeiras quatro semanas não pode ter ligação com a alteração da palatabilidade da ração por causa da adição da gema pasteurizada em pó.

PESO DOS ÓRGÃOS PROTOCOLO 56 DIAS

Não foram observadas nenhuma diferença considerável com relação aos grupos ou os órgãos. Logo, esse resultado pode estar diretamente relacionado com a interrupção da dieta hipercolesterolêmica dos grupos tratados, fazendo com que não fosse possível analisar variações estatísticas dos grupos tratados. Além disso, deve-se recordar que um animal do grupo *Croton* 20mg/kg morreu no terceiro dia de tratamento com as drogas, fazendo com que este fato esteja incidindo no fato de realizar variação estatística.

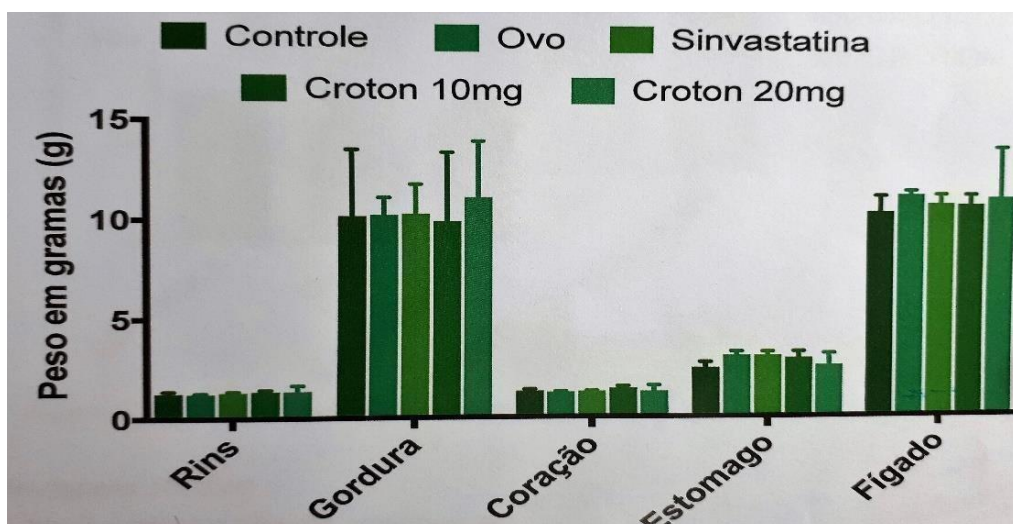


Figura 3: Média dos pesos \pm erro padrão por órgão por grupo.

ANÁLISE BIOQUÍMICA DE COLESTEROL TOTAL (CT)

Observando a figura 4, foi possível constatar uma diferença considerável quando averiguado estatisticamente entre o grupo Controle e os outros grupos do tratamento, a não ser o grupo *Croton* 20mg/kg, fazendo com que essa exceção seja pelo fato de que o número de indivíduos desse grupo foi menor que os demais. Conseqüentemente, protocolo demonstra um proveitoso modelo de indução hipercolesterolêmica. Em referência ao tratamento efetuado nos animais, não ocorreu diferença considerável, fazendo com que o uso da concentração da Sinvastatina utilizada nos grupos Ovo e no Grupo Controle -positivo e as concentrações de *Croton* sejam a analisada.

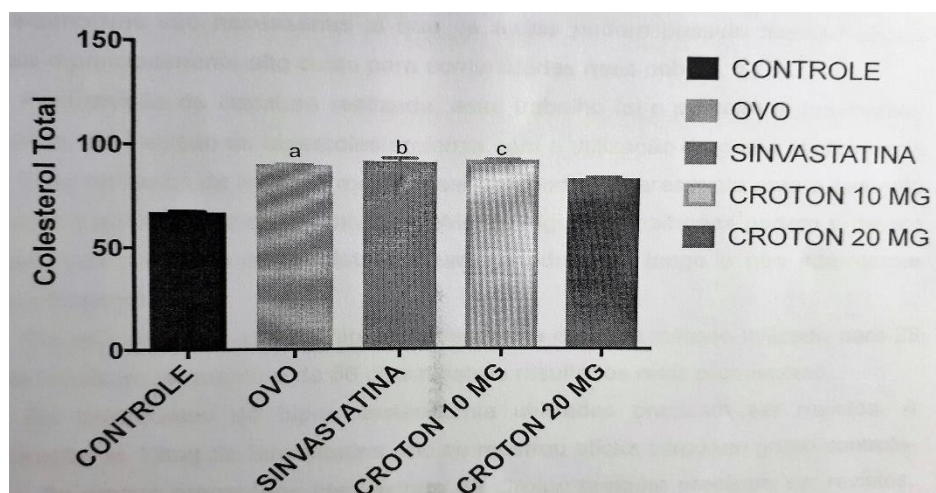


Figura 4: Média das replicatas do colesterol total por grupo. a ($p=0,0448$), b ($p=0,0208$), c ($p=0,0129$) comparado ao grupo Controle (Teste de Turkey).

5. CONCLUSÃO

É de extrema importância realizar novos estudos e alternativas para o tratamento da hipercolesterolemia, pois é uma adversidade que tem grande incidência na saúde pública mundial.

O método utilizado de 56 dias demonstrou resultados promissores, entretanto, os tratamentos utilizados precisam ser revistos, visto que a concentração de Sinvastatina 10 mg não observou eficácia como um grupo de controle-positivo. Além disso, o local e o tempo de acondicionamento do extrato da *Croton* e suas respectivas concentrações necessitam ser revisadas.

Assim, mais pesquisas precisam ser realizadas para observar o valor calórico da ração, o doseamento das frações de colesterol (HDL/LDL) pode ser de grande relevância e as variáveis citadas.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, E.A de OZAKI, M.R. Effect of Pitavastatin on Vascular Reactivity in Hypercholesterolemic Rabbits. **Arq.Bras.Cardiol.** São Paulo, v.103, n.1, p.4-12,2014.
- ANGÉLICO,E.C.et al,Composição química de Óleo Essencial das folhas de Croton Heliotropiifolius KANT(SINÔNIMO C.Rhamnifolius). **Biofar:Revista de Biologia e Farmácia**,v.7.p57-61,2012.
- AQUINO, P. et al. Avaliação da atividade anti-flamatória tópica e antibacteriana do extrato BADKE, M. R. et al, **Esc. Anna Nery**, Rio de Janeiro, v.15, n.1, p.132-139, 2011. BARACHO, N. C. de V. et al. Desenvolvimento de um modelo experimental de dislipidemia de baixo custo. **Revista Ciência em Saúde**, Itajubá, v.4, n.3.p.21-32,2014.
- BONFIM, Mariana Rotta et al. Treatment of dyslipidemia with statins and physical exercises: recent findings of skeletal muscle responses. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 104, n. 4, p. 324-331, 2015.
- BOURBON, M. et al. Portuguese Familial Hypercholesterolemia Study: presentation of the study and preliminary results. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, p. 999-1013, 2006.
- BUENO, N.R et al. Medicinal plants used the Kaiowá and Gurani indogenous populations in the Caarapó Reserve,Mato Grosso do Sul, Brazil. **Acta. Bot. Bras.**, São Paulo, v.19, n.1, p.242-251, 2014.
- CAMPO, Vanessa Leiria; CARVALHO, Ivone. Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 425, 2007.
- COELHO, P.L.C. et al. Flavonoids from the Brazilian plant Croton betulaster inhibit the growth of human glioblastoma cells and induce apoptosis. **Rev. Bras. Farmacogn.**, Curitiba,v.16,n.,np,34-43,2016.
- CORONELLI, Cleunice Luzia Smania; DE MOURA, Erly Catarina. Hipercolesterolemia em escolares e seus fatores de risco. **Revista de Saúde Pública**, v. 37, n. 1, p. 24-31, 2003.
- COSTA, Joao et al. Incidência e prevalência da hipercolesterolemia em Portugal: Uma revisão sistemática da literatura. Parte I.[41]. **Revista portuguesa de cardiologia**, v. 22, n. 4, p. 569577, 2003.
- CUENCA, M. Pineda et al. Grado de conocimiento, tratamiento y control de la hipertensión arterial, hipercolesterolemia y diabetes mellitus en la población general adulta. **Atención Primaria**, v. 33, n. 5, p. 254-260, 2004.
- CUNHA, Micael R. et al. Analgesic activity of Ruta graveolens L.(Rue) extracts. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 9, n. 1, p. 1-5, 2015.
- CUNHA, M.R. Avaliação da atividade anti-inflamatória do extrato hidroalcoólico de cróton heliotropiifolius Kunth (Euphorbiaceae) em modelis animais. 2014. 41p.**Trabalho de conclusão de curso**. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo.
- DAMASCENO, Nágila Raquel Teixeira. **Influência das isoflavonas extraídas da soja na hipercolesterolemia e na aterosclerose experimental induzida pela caseína**. 2001. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Faculdade de Ciências Farmacêuticas.
- DUARTE, A. C. G de O. et al. Dieta hiperlipídica e capacidade secretória de insulina em ratos. **Rev.Nutr.**, Campinas, v.19,n.3, p.341-348,2006.

EDEL, A.L. et al. Dietary flaxseed independently lowers circulating cholesterol and lowers it beyond the effects of cholesterol-lowering medications alone in patients with peripheral artery disease. **The Journal of Nutrition**, v.145, n.4, p.749-757, 2015.

FERNANDES, A. et al. Avaliação do colesterol plasmático em coelhos com hipercolesterolemia induzida e tratados com extrato etanólico de própolis. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, p. 1-5, 2002.

FONSECA, Francisco Antonio Helfenstein. Pharmacokinetics of statins. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 85, p. 9-14, 2005.

GONÇALVES.M.C.R. et al; Berinjela (*Solanum melongena* L.): mito ou realidade no combate às dislipidemias. **Rev.bras.farmacogn**.João Pessoa, v.16.n2, p.252-257,2006.

GOMES, Thiago Bezerra; BANDEIRA, Fábio Pedro Souza de Ferreira. The use and diversity of medicinal plants in a quilombola community in Raso da Catarina, Bahia. **Acta Botanica Brasilica**, v. 26, n. 4, p. 796-809, 2012.

JORGE, Paulo Afonso Ribeiro et al. Efeito da berinjela sobre os lípides plasmáticos, a peroxidação lipídica e a reversão da disfunção endotelial na hipercolesterolemia experimental. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 70, n. 2, p. 87-91, 1998.

LAURINAVICIUS, Antonio G.; SANTOS, Raul D. Dislipidemia, estatinas e insuficiência renal crônica. **Rev bras hipertens**, v. 15, n. 3, p. 156-161, 2008.

LIMA, M.R.F, et al. The antibiotic activity of some Brazilian medical plants. **Rev. Bras. Farmacogn**, João Pessoa, v.16, n.3, p.300-306,2006.

MANSUR, Antonio P. et al. Prescrição e aderência das estatinas em pacientes com doença arterial coronariana e hipercolesterolemia. **Arq Bras Cardiol**, v. 76, n. 2, p. 111-4, 2001.

MARQUES DA SILVA, Pedro. Terapêutica redutora intensiva do colesterol: a certeza da segurança. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, p. 1405-1418, 2010.

MATOS, S.L.et al. Colesterolemia, trigliceridemia e excesso de peso em escolares de Santa Maria, RS, Brasil. **Rev.Bras.Med.Esporte**, Niterói, v.16, n.14.p.250-253,2010

MOREIRA, Rodrigo O. et al. Perfil lipídico de pacientes com alto risco para eventos cardiovasculares na prática clínica diária. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, p. 481-489, 2006.

NASSIF, Melissa Calegari; HOPPE, Juliana; SALBEGO, Christianne Gazzana. Colesterol, apoeε4 e estatinas: Implicações na doença de alzheimer. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 17, n. 5/6, p. 46-49, 2013.

O'FLAHERTY, Martin et al. Potential cardiovascular mortality reductions with stricter food policies in the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 90, n. 7, p. 522-531, 2012.

PALMA, Isabel et al. LDL-aférese no tratamento de hipercolesterolemia familiar: experiência do Hospital Santo António. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 34, n. 3, p. 163-172, 2015.

PEREIRA, AC et al. I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (HF). **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo , v. 99, n. 2, supl. 2, p. 1-28, Aug. 2012.

PRAÇA, Juliana Marchiori; THOMAZ, Andréa; CARAMELLI, Bruno. Eggplant (*Solanum melongena*) extract does not alter serum lipid levels. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 82, n. 3, p. 269-272, 2004.

RANDAU, K.P. et al. Estudo farmacognóstico de *Croton rhamnifolius* H.B.K. e *Croton rhamnifolioides* Pax & Hoffm. (Euphorbiaceae). **Rev. bras. Farmacogn.**, Maringá, v.14, n.2, p.89-96, 2004.

RIBEIRO, Daiany A. et al. Plantas medicinais com potencial para bioprospecção em áreas de cerrado disjunto na chapada do araripe, nordeste do Brasil. In: **CONGRESSO NACIONAL DE BOTÂNICA**, 64. 2013, Belo Horizonte. Disponível em: <<http://www.botanica.org.br/trabalhoscientificos/64CNBot/resumo-ins20426-id5473.pdf>>.

Acesso em: 08 abril 2017.

ROSAS, Ángel et al. Prevalencia de obesidad e hipercolesterolemia en trabajadores de una institución estatal de Lima-Perú. **Revista peruana de Medicina experimental y salud pública**, v. 19, n. 2, p. 87-92, 2002.

ROSINI, T. C. et al. Obesidade induzida por consumo de dieta: modelo em roedores para o estudo dos distúrbios relacionados com a obesidade. **Rev. Assoc. Med. Bras.** São Paulo. V.58, n.3, p.383-387, 2012.

ROSSI, E. A. et al. Effects of novel fermented soy product on the serum lipids of hypercholesterolemic rabbits. **Arq. Bras. Cardiol.** São Paulo, v.74, p.213-216, 2000

SANTOS, José Ernesto dos; GUIMARÃES, Armênio Costa; DIAMENT, Jayme. Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias Detecção, Avaliação e Tratamento. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 43, n. 4, p. 287-305, 1999.

SILVA, Juliana Santos et al. Sinopse das espécies de *Croton* L. (Euphorbiaceae) no estado de Pernambuco, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, v. 24, n. 2, p. 441-453, 2010.

SODRÉ, R.C.SILVA. O gênero *Croton* L. (Euphorbiaceae s.s.- Crotonoideae) na Floresta Nacional de Silvânia, Goiás, Brasil. **Iheringia Série Botânica**, Porto Alegre, v.70, n.1, p.89-104, 2015.

SCHULZ, Isio. Tratamento das dislipidemias: como e quando indicar a combinação de medicamentos hipolipemiantes. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, p. 344-359, 2006. TEIXEIRA, Márcia Henriques; VEIGA, Gloria Valeria da; SICHIERI, Rosely. Avaliação de um questionário simplificado de frequência de consumo alimentar como preditor de hipercolesterolemia em adolescentes. **Arq Bras Cardiol**, v. 88, n. 1, p. 66-71, 2007.

RUSSO, Vitor Prescinotto. Avaliação da Atividade Anti-Hipercolesterolemia do extrato de *Croton Heliotropiifolius* em Animais, 2016. **Trabalho de conclusão de curso**. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo.

VUNDA, Sita Luvangadio Lukoki. **Estudo químico e biológico de espécies de croton (euphorbiaceae) nativas do Rio Grande do Sul**. 2011. 75 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/40406/000825435.pdf?sequence=1>>.

Acesso em: 08 abril 2017.

ZANCHET, E.M. et al. A dieta ad libitum versus a saúde de ratos *Wistar*. **Rev. Acad. Ciên. Agrár. Ambieta**. Curitiba, v.10, n.3, p.311-316, 2012.