



UFES

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS

EVELLYN RODRIGUES CORDEIRO

**INFLUÊNCIA DOS CAPSINOIDES SOBRE A REATIVIDADE
E ESTRESSE OXIDATIVO VASCULAR EM RATOS COM
OBESIDADE**

2024

EVELLYN RODRIGUES CORDEIRO

**INFLUÊNCIA DOS CAPSINÓIDES SOBRE A
REATIVIDADE E ESTRESSE OXIDATIVO VASCULAR
DE RATOS COM OBESIDADE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutorado em Ciências Fisiológicas.

Área de concentração: Fisiologia Cardiovascular

Orientador: Prof. Dr. André Soares Leopoldo.

2024

Ficha catalográfica disponibilizada pelo Sistema Integrado de
Bibliotecas - SIBI/UFES e elaborada pelo autor

R696i Rodrigues Cordeiro, Evellyn, 1992-
Influência dos capsinóides sobre a reatividade e estresse
oxidativo vascular em ratos com obesidade / Evellyn Rodrigues
Cordeiro. - 2024.
94 p.

Orientador: André Soares Leopoldo.
Tese (Doutorado em Ciências Fisiológicas) - Universidade
Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

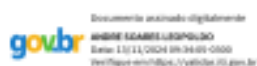
1. Obesidade. 2. Estresse oxidativo. 3. Aorta. I. Soares
Leopoldo, André. II. Universidade Federal do Espírito Santo.
Centro de Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 612



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas

Ata da sessão de defesa de Tese do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, da discente **Evellyn Rodrigues Cordeiro**, candidata ao título de Doutor em Ciências Fisiológicas, realizada às 14:00h do décimo segundo dia do mês de novembro do ano de dois mil e quatro, na Universidade Federal do Espírito Santo. O presidente da Banca, Prof. Dr. André Soares Leopoldo apresentou os demais membros da comissão examinadora, constituída pelos Doutores: Roger Lyrio dos Santos da Universidade Federal do Espírito Santo (Ufes), Karolini Zuqui Nunes da Universidade Federal do Espírito Santo (Ufes), Thiago Bruder Nascimento da University of South Alabama (USA) e Camila Renata Corrêa Camacho da Universidade Estadual Paulista (Unesp). Em seguida, cedeu a palavra à candidata que em 50 minutos apresentou sua Tese intitulada **"INFLUÊNCIA DOS CAPSINÓIDES SOBRE A REATIVIDADE E ESTRESSE OXIDATIVO VASCULAR EM RATOS COM OBESIDADE"**. Terminada a apresentação da aluna, o presidente retomou a palavra e a cedeu aos membros da Comissão Examinadora, um a um, para procederem à arguição. O presidente convidou a Comissão Examinadora a se reunir em separado para deliberação. Ao final, a Comissão Examinadora retornou e o presidente informou aos presentes que a Tese havia sido **aprovada** e que a aluna deve providenciar dentro do período de 90 dias, a versão final da Tese. O Presidente, então, deu por encerrada a sessão, e lavrou a presente ata, que é assinada pelos membros da Comissão Examinadora.



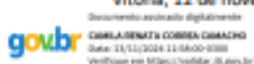
Prof. Dr. André Soares Leopoldo
orientador

Prof. Dr. Thiago Bruder Nascimento
(USA) – Titular externo

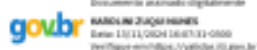


Prof. Dr. Roger Lyrio dos Santos
(Ufes) - Titular interno

Vitória, 12 de novembro de 2024.



Prof.ª. Dr.ª. Camila Renata Corrêa Camacho
(Unesp) – Titular externo



Prof.ª. Dr.ª. Karolini Zuqui Nunes
(Ufes) – Titular interno



“Depois do medo, vem o mundo.”

Clarice Lispector

AGRADECIMENTOS

Vivenciei Deus operando milagres diversas vezes em minha vida. Pequenos milagres diários que me trouxeram para debaixo de Suas asas e consolidaram minha fé. Nos momentos de angústia foi junto dele que resgatei forças. Foi a Ele que entreguei meus planos. Seu amor incondicional foi bússula. A finalização dessa etapa em minha vida é mais um de seus milagres e eu entrego toda a honra e toda a glória a Ele. Obrigada meu Senhor por sua infinita bondade e cuidado diário.

Aos meus pais, Dora e Eurico, obrigada por darem exemplo ao lerem livros e mais livros em minha presença. Também agradeço por mostrarem que o estudo me traria autoestima, segurança e independência. Tenho certeza que se tivessem tido metade das oportunidades que me proporcionaram, seriam vocês os primeiros doutores da família. Obrigada por tudo. Amo vocês incondicionalmente.

Ao meu irmão mais novo, Victor, agradeço pela paciência nos momentos em que precisei me ausentar. Sei que sentiu a minha falta. Somos lar um para o outro e será assim para sempre.

Aos meus sobrinhos, Caio e Liz, meu profundo agradecimento por trazerem cores para a minha vida. O sorriso de vocês ilumina meus dias e não existe nada nesse mundo que me faça mais feliz do que ser a tia de vocês.

À minha cunhada, Mari, agradeço por nunca soltar a minha mão. Obrigada por me resgatar todas as vezes em que pensei não ser capaz. Agradeço a Deus por te trazer para nossa família. Você é o elo que nos une.

Agradeço aos amigos com quem compartilhei alegrias e angústias dos últimos anos. Fizeram meus dias mais felizes e tornaram o fardo mais leve. Em especial, obrigada Tatiani Botelho e Charles Costa por serem ponto de paz em meio ao caos.

Obrigada Raíssa, Matheus e Jóctan pela amizade construída. Os levarei para além dos muros da universidade e nunca vou esquecer todas as vezes que vocês acalmaram meu coração aflito.

Ao meu orientador, Dr. André Soares Leopoldo, agradeço por abrir as portas do LAFIBE para que eu pudesse concluir o doutorado. Obrigada pelo voto de confiança e essencial orientação.

Agradeço aos técnicos de laboratório, funcionários da limpeza e secretaria pelo apoio fundamental que nos é dado.

Aos animais que tornaram essa pesquisa possível, meu respeito e gratidão. Sua contribuição para a ciência jamais será esquecida.

Agradeço a esta Universidade e ao PPGCF pela oportunidade. Me despeço com sentimento de dever cumprido e coração grato.

À CAPES e FAPES, obrigada pelo apoio financeiro.

RESUMO

A obesidade é um dos maiores problemas de saúde pública e sua fisiopatologia envolve alterações metabólicas, estruturais e funcionais em diferentes tecidos em decorrência de diversos mecanismos. Tais alterações podem modificar a homeostase vascular, sendo estão associadas ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares como hipertensão arterial, doença coronariana e aterosclerose, bem como ao diabetes mellitus tipo 2, as quais aumentam o risco de mortalidade. Os efeitos deletérios observados na obesidade, incluem o processo de remodelação vascular disfuncional com conseqüente rigidez após modificações estruturais e funcionais nas camadas íntima, média e adventícia dos vasos sanguíneos. Em adição, o estresse oxidativo, importante mecanismo patológico envolvido com a obesidade, contribui para o desenvolvimento de estados pró-oxidantes e pró-inflamatórios na vasculatura, os quais promovem remodelação disfuncional e rigidez vascular, aumentando o risco de desdobramento patológico observado em eventos cardiovasculares. Estudos demonstraram que os capsinóides, peptídeos bioativos presentes na pimenta, são potentes antioxidantes e antiobesogênicos, exercendo papel na modulação do estresse oxidativo induzido pela obesidade. Contudo, não foram encontradas pesquisas que analisassem seus efeitos sobre o estresse oxidativo e remodelação vascular causado pela obesidade. Portanto, o objetivo do presente estudo foi investigar os efeitos da administração crônica de capsinóides sobre a reatividade vascular, morfologia e estresse oxidativo em aorta de ratos com obesidade obesos induzidos por dieta hiperlipídica saturada. Ratos *Wistar* (n=18, 30 dias) foram randomizados em 2 grupos: dieta padrão (alimentados com dieta padrão; DP = 8) e dieta hiperlipídica (alimentados com dieta saturada rica em gordura; DH =10). Controle = C (alimentados com dieta padrão) e obesos = Ob (alimentados com dieta hiperlipídica saturada). O protocolo experimental apresentou duração de 27 semanas consecutivas, sendo composto por dois momentos: 1) Indução (4 semanas) e manutenção da obesidade (19 semanas) e; 2) Exposição crônica ao tratamento com capsinóides (8 semanas). Após 19 semanas, os animais DP e DH foram redistribuídos e renomeados de forma randomizada em quatro grupos distintos quanto a ausência e/ou presença de capsinóides (Cap) e obesidade (Ob): Controle (C); Obeso (Ob); Controle com capsinóides (Ccap); Obeso com capsinóides (ObCap). A administração crônica de capsinóides (10 mg/kg) foi realizada diariamente por meio de gavagem orogástrica. A composição corporal foi avaliada por meio do acompanhamento da massa, gordura e índice de adiposidade corporal. A morfologia vascular foi determinada por meio das análises da remodelação e depósito de colágeno vascular. A análise da reatividade vascular foi realizada em aorta, por meio dos ensaios farmacológicos envolvendo a análise da biodisponibilidade de eNOS, produção de espécies reativas de oxigênio, participação da NADPH oxidase, dos receptores AT1 e da via da COX. Os resultados mostram que a obesidade elevou a massa corporal e o índice de adiposidade, todavia, a

administração crônica de capsinóides não foi capaz de restaurar esses parâmetros. Considerando os perfis glicêmico e lipídico, a obesidade alterou a glicemia e o colesterol total, porém o tratamento com capsinóides também não foi capaz de restaurar essas alterações. Os resultados apontam ainda que não foram observadas alterações nos biomarcadores plasmáticos de estresse oxidativo. No contexto vascular, a obesidade elevou a reatividade por meio do aumento de espécies reativas de oxigênio, em especial ânion superóxido, ativação dos receptores AT1 e liberação de prostanóides contráteis via COX. O tratamento com capsinóides reduziu a reatividade vascular induzida pela obesidade por meio da participação da eNOS, além de redução de ânion superóxido e prostanóides derivados da COX. Também foi capaz de aumentar a camada média do músculo liso vascular e reduzir a deposição de colágeno, prevenindo a remodelação patológica induzida pela obesidade. Em conclusão, a administração crônica de capsinóides na dose de 10 mg/kg restaura os parâmetros de reatividade vascular na obesidade por meio da vasodilatação, via eNOS e redução do estresse oxidativo. Ademais, também mostra que o tratamento foi capaz de prevenir o processo de remodelação vascular patológica causada pela obesidade.

Palavras-chave: Obesidade, remodelamento vascular; estresse oxidativo; aorta; capsinóides; ratos.

ABSTRACT

Obesity is one of the biggest public health problems and its pathophysiology involves metabolic, structural and functional changes in different tissues due to several mechanisms. Such changes can modify vascular homeostasis and are associated with the development of cardiovascular diseases such as arterial hypertension, coronary disease and atherosclerosis, as well as type 2 diabetes mellitus, which increase the risk of mortality. The deleterious effects observed in obesity include the process of dysfunctional vascular remodeling with consequent rigidity after structural and functional modifications in the intima, media and adventitial layers of blood vessels. In addition, oxidative stress, an important pathological mechanism involved in obesity, contributes to the development of pro-oxidant and pro-inflammatory states in the vasculature, which promote dysfunctional remodeling and vascular stiffness, increasing the risk of pathological outcomes observed in cardiovascular events. Studies have shown that capsinoids, bioactive peptides present in pepper, are potent antioxidants and antiobesogenics, playing a role in modulating oxidative stress induced by obesity. However, no research was found that analyzed their effects on oxidative stress and vascular remodeling caused by obesity. Therefore, the aim of the present study was to investigate the effects of chronic administration of capsinoids on vascular reactivity, morphology and oxidative stress in the aorta of obese rats induced by a saturated high-fat diet. Wistar rats (n=18, 30 days) were randomized into 2 groups: standard diet (fed with standard diet; DP = 8) and high-fat diet (fed with saturated diet rich in fat; DH = 10). Control = C (fed with standard diet) and obese = Ob (fed with saturated high-fat diet). The experimental protocol lasted 27 consecutive weeks, consisting of two moments: 1) Induction (4 weeks) and maintenance of obesity (19 weeks) and; 2) Chronic exposure to treatment with capsinoids (8 weeks). After 19 weeks, DP and DH animals were redistributed and randomly renamed into four distinct groups according to the absence and/or presence of capsinoids (Cap) and obesity (Ob): Control (C); Obese (Ob); Control with capsinoids (Ccap); Obese with capsinoids (ObCap). Chronic administration of capsinoids (10 mg/kg) was performed daily by orogastric gavage. Body composition was assessed by monitoring mass, fat and body adiposity index. Vascular morphology was determined by analyzing remodeling and vascular collagen deposition. Vascular reactivity was analyzed in the aorta by pharmacological assays involving the analysis of eNOS bioavailability, production of reactive oxygen species, participation of NADPH oxidase, AT1 receptors and the COX pathway. The results show that obesity increased body mass and adiposity index, however, chronic administration of capsinoids was not able to restore these parameters. Considering the glycemic and lipid profiles, obesity altered glycemia and total cholesterol, however treatment with capsinoids was also not able to restore these changes. The results also indicate that no changes were observed in plasma biomarkers of oxidative stress. In the

vascular context, obesity increased reactivity through an increase in reactive oxygen species, especially superoxide anion, activation of AT1 receptors and release of contractile prostanoids via COX. Treatment with capsinoids reduced obesity-induced vascular reactivity through the participation of eNOS, in addition to reducing superoxide anion and COX-derived prostanoids. It was also able to increase the medial layer of vascular smooth muscle and reduce collagen deposition, preventing obesity-induced pathological remodeling.

In conclusion, chronic administration of capsinoids at a dose of 10 mg/kg restores vascular reactivity parameters in obesity through vasodilation via eNOS and reduction of oxidative stress. Furthermore, it also shows that the treatment was able to prevent the pathological vascular remodeling process caused by obesity.

Keywords: Obesity, vascular remodeling; oxidative stress; aorta; capsinoids; rats.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
2. REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1 Peptídeos bioativos	20
2.2 Pimentas: família Solanaceae	20
2.3 Os capsinóides	21
2.4 Capsinóides e suas atividades biológicas	22
2.5 Capsinóides e seu potencial antioxidante	23
2.6 A obesidade e o sistema cardiovascular	24
2.7 A obesidade e os capsinóides	26
3. OBJETIVO	28
3.1 Objetivo geral	28
3.2 Objetivos específicos	28
4. MATERIAL E MÉTODOS	29
4.1 Animais	29
4.2 Protocolo experimental	29
4.3 Dietas experimentais	30
4.3.1 Composição nutricional	30
4.4 Perfil alimentar	32
4.5 Administração dos capsinóides	32
4.6 Avaliação nutricional dos animais	32
4.7 Caracterização da obesidade	33
4.8 Eutanásia	33
4.9 Obesidade e comorbidades	33
4.9.1 Testes de tolerância à glicose	33
4.9.2 Perfil lipídico	34
4.10 Análise do remodelamento vascular	34
4.11 Análise do colágeno vascular	35
4.12 Análise da reatividade vascular	35
4.13 Análise estatística	38
4. RESULTADOS	39
5.1 Indução e manutenção da obesidade	39
5.2 Perfil nutricional e características gerais (pré-tratamento)	40
5.3 Perfil glicêmico (pré-tratamento)	41

5.4 Perfil nutricional e alimentar após o tratamento com capsinóides	41
5.5 Perfil glicêmico (pós-tratamento)	43
5.6 Perfil lipídico	44
5.7 Biomarcadores de estresse oxidativo plasmático e atividade antioxidante	46
5.8 Análise histológica vascular	47
5.9 Análise da reatividade vascular	48
5.9.1 Efeito da obesidade e do tratamento com capsinóides sobre a reatividade vascular	48
5.9.2 Efeito do bloqueio da síntese do óxido nítrico sobre a resposta vascular	50
5.9.3 Participação do estresse oxidativo na resposta vascular	51
5.9.4 Participação dos receptores AT1 na resposta vascular	54
5.9.5 Participação da ciclooxigenase na resposta vascular	55
5. DISCUSSÃO	57
6. CONCLUSÃO	74
7. REFERÊNCIAS	75

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura dos capsaicinóides	21
Figura 2. Representação esquemática do protocolo experimental.....	29
Figura 3. Aorta torácica em placa de Petri contendo solução fria de Krebs-Henseleit após a remoção do tecido conjuntivo e adiposo	36
Figura 4. Avaliação da reatividade vascular “in vivo” em anéis isolados de aorta	37
Figura 5. Evolução da massa corporal durante os períodos de indução e manutenção à obesidade (19 semanas).....	39
Figura 6. Perfil glicêmico obtido nos Testes de Tolerância à Glicose e Área sob a curva glicêmica (AUC) pré-tratamento.....	41
Figura 7. Efeito da administração crônica de capsinóides sobre a evolução da massa corporal	42
Figura 8. Perfil glicêmico obtido nos Testes de Tolerância à Glicose e Área sob a curva glicêmica (AUC) pós-tratamento	44
Figura 9. Efeito dos capsinóides sobre o perfil lipídico.....	45
Figura 10. Efeito do tratamento crônico com capsinóides sobre biomarcadores plasmáticos do estresse oxidativo e atividade antioxidante plasmática. dismutase.....	46
Figura 11. Efeitos dos capsinóides sobre a área seccional transversa (AST) da camada média do músculo liso vascular.....	47
Figura 12. Efeito dos capsinóides sobre a fração de colágeno da camada média do músculo liso vascular.	48
Figura 13. Efeitos da obesidade e do tratamento de capsinóides nas curvas concentração-resposta para fenilefrina em segmentos de aorta de ratos.....	49
Figura 14. Efeito do bloqueio da síntese do óxido nítrico com L-NAME sobre a curva concentração-resposta à fenilefrina em segmentos de aorta de ratos.....	51

Figura 15. Efeito dos capsinóides no estresse oxidativo sobre a curva concentração-resposta à fenilefrina em segmentos de aorta de ratos.....	52
Figura 16. Efeito dos capsinóides no bloqueio da produção de ânion superóxido sobre a curva concentração-resposta à fenilefrina em segmentos de aorta de ratos.....	53
Figura 17. Efeito do losartan, um inibidor específico de receptores para Angiotensina II do subtipo AT1 sobre a curva concentração-resposta à fenilefrina em segmentos de aorta de ratos.....	55
Figura 18. Efeito da indometacina, um inibidor não específico da ciclooxigenase sobre a curva concentração-resposta à fenilefrina em segmentos de aorta de ratos.....	56

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Composição das dietas experimentais.....	31
Quadro 2. Proporção de macronutrientes proveniente das quilocalorias (kcal) e densidade de calóricas das rações (%).....	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Perfil nutricional e características gerais durante o período de exposição às dietas.....	40
Tabela 2. Perfil nutricional e composição corporal dos grupos experimentais após o tratamento com capsinóides.....	43

LISTA DE SIGLAS

ACh	Acetilcolina
Akt	Proteína Quinase B
AST	Área Seccional Transversa
AT1	Receptor da Angiotensina II Tipo 1
B1	Tiamina
B2	Riboflavina
B3	Niacina
Ca ²⁺	Cálcio
Cap	Capsinóides
CBO	Proteínas Carboniladas
CCap	Controle com Capsinóides
CT	Colesterol Total
COX	Ciclooxigenase
CYP7A1	Colesterol 7alfa-hidroxilase
DP	Dieta Padrão
DH	Dieta hiperlipídica
EA	Eficiência Alimentar
eNOS	Óxido Nítrico Sintase Endotelial
ET-1	Endotelina-1
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
EDHF	Fator Hiperpolarizante Derivado do Endotélio
FE	Fenilefrina
GTT	Teste de Tolerância à Glicose
H ₂ O ₂	Peróxido de Hidrogênio
LDL	Lipoproteínas de Alta Densidade~
KCL	Cloreto de Potássio

KLF2	Fator de Transcrição Endotelial Semelhante a Kruppel
IGF1	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina-1
IL-6 e IL-8	Interleucinas
MCI	Massa Corporal Inicial
MCF	Massa Corporal Final
MDA	Malondialdeído
MLV	Músculo Liso Vascular
NF-κB	Fator Nuclear Kappa B
NO	Óxido Nítrico
ONOO-	Peroxinitrito
O ₂ ⁻	Ânion superóxido
Ob	Obeso
ObCap	Obeso com capsinóides
OH·	Radicais Hidroxil
PDGF	Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (PDGF),
PKC	Proteína Quinase C
PVAT	Tecido Adiposo Perivascular
SOD	Superóxido Dismutase
TG	Triglicerídeos
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TRPV1	Receptor Vanilóide 1
UCP2	Proteína Desacopladora 2
VCAM -1	Molécula de Adesão Celular Vascular-1

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é caracterizada pelo excesso de gordura e apresenta etiologia complexa, sendo mais comum em indivíduos que não seguem um estilo de vida saudável, seja por falta de atividade física ou má alimentação. Essa doença afeta a qualidade de vida individual do ponto de vista fisiológico, psicológico e econômico, independentemente da condição étnica ou cultural, reduzindo a qualidade de vida e aumentando o risco de morte (1).

Diversas alterações patofisiológicas são decorrentes da obesidade, dentre elas o desenvolvimento dos estados pró-oxidantes e pró-inflamatórios no organismo, merece destaque (1,2). O tecido adiposo é capaz de secretar citocinas pró-inflamatórias que induzem a produção de espécies reativas de oxigênio com consequente instalação do estresse oxidativo, aumentando o risco de desenvolvimento de alterações metabólicas, estruturais e funcionais no sistema cardiovascular em organismos obesos (2–4)

A literatura tem demonstrado que a estrutura de artérias e arteríolas pode ser afetada pela obesidade por meio através de modificações funcionais e estruturais, sendo a disfunção endotelial e o remodelação vascular seus principais responsáveis (5,6). O acúmulo de gordura generalizado, incluindo o tecido adiposo perivascular, induz a liberação de adipocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas (IL-6 e IL-8) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), resultando em resistência vascular à insulina, relaxamento prejudicado e rigidez vascular (7).

As alterações vasculares surgem devido ao desequilíbrio na liberação de fatores vasoconstrictores e vasodilatadores, além do aumento do estresse oxidativo, fatores esses que aumentam o risco para desenvolvimento de doenças vasculares (4,8–10). Alimentos funcionais e produtos naturais ricos em peptídeos bioativos vem sendo estudados enquanto para o tratamento e prevenção de doenças crônicas (11) e tornam-se cada vez mais populares estudos que comprovam seus efeitos no tratamento da obesidade (12,13). Dentre esses compostos, destaca-se o potencial antioxidante dos capsinóides, juntamente com seus efeitos promissores no metabolismo lipídico e da glicose, os quais têm sido indicados como fatores protetores contra o desenvolvimento de diversos distúrbios, incluindo a obesidade (14–17).

Quanto ao seu funcionamento no organismo, a literatura aponta que os capsinóides atuam como agonistas do receptor vanilóide 1 (TRPV1) (6,7,28,61), um receptor potencial transitório. Embora seu mecanismo de ação ainda não esteja completamente compreendido, o TRPV1 desempenha papel crucial na regulação da homeostase metabólica em várias áreas do organismo, incluindo o controle da glicose, da massa corporal e do metabolismo lipídico, além de participar do sistema cardiovascular (18,19).

No endotélio vascular, o TRPV1 é capaz de aumentar tanto a expressão quanto a liberação de eNOS (óxido nítrico sintase endotelial), contribuindo para a vasodilatação dependente do endotélio via óxido nítrico (20). Também é conhecido por estimular a transcrição de enzimas antioxidantes e suprimir a transcrição de proteínas pró-inflamatórias por meio da expressão do fator de transcrição endotelial semelhante a Kruppel (KLF2), bem como elevar o nível de cálcio (Ca^{+2}) intracelular (21), contribuindo dessa forma para a homeostase vascular.

Além dos mecanismos citados anteriormente, estudos mostram que o TRPV1, quando ativado, também participa da prevenção do desenvolvimento de aterosclerose em camundongos (22) e remodelação vascular deletério em ratos hipertensos (23). Em relação a obesidade, efeitos positivos pós-ativação do TRPV1 foram relacionados principalmente ao aumento da saciedade, redução da ingestão alimentar e efeitos na termogênese (24,25).(26,27)

Diante do exposto, os capsinóides podem representar uma ferramenta não-farmacológica interessante significativa e de baixo custo, tanto como tratamento alternativo quanto complementar, para prevenção dos prejuízos vasculares induzido pela obesidade no sistema cardiovascular. Estudos que avaliam sua ação no sistema cardiovascular, em especial em artérias, são escassos e os mecanismos fisiopatológicos ainda não foram totalmente esclarecidos.

Em virtude da importância de tratamentos não farmacológicos e da carência de estudos que comprovem os efeitos desses peptídeos bioativos sobre a função vascular e a remodelação vascular induzida pela obesidade, a proposta do presente estudo foi investigar os efeitos da administração crônica de capsinóides sobre a reatividade, morfologia e estresse oxidativo em aorta de ratos com obesidade induzida por dieta hiperlipídica saturada. A hipótese do presente estudo é que a administração crônica de capsinóides melhora a função vascular, previne a remodelação vascular patológica e atenua o estresse

oxidativo ocasionado pela obesidade, resultando em redução de produtos derivados do dano oxidativo e melhora de parâmetros vascular.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 PEPTÍDEOS BIOATIVOS

Nos últimos anos, tem ocorrido um aumento no interesse em investigar como as fontes alimentares, especialmente aquelas com alto teor de antioxidantes, podem gerar efeitos benéficos no combate à inflamação e ao estresse oxidativo em diferentes condições metabólicas (26). Dessa forma, estudos baseados em alimentos funcionais e produtos naturais contendo peptídeos bioativos, os quais atuam no tratamento e prevenção de doenças crônicas, estão tornando-se cada vez mais populares no meio científico (27).

Os peptídeos bioativos são partículas proteicas que podem interferir na saúde por meio de potentes funções fisiológicas como a atividade imunomoduladora, antitrombótica, antibacteriana, anti-hipertensiva e opioide (27,28). Ademais, podem apresentar propriedades multifuncionais como a capacidade antioxidante e anti-inflamatória (29), além de exercer atuação em vias metabólicas importantes (30,31).

Diferentes pesquisas destacam os possíveis benefícios de peptídeos bioativos obtidos de plantas, devido à sua capacidade de aprimorar o equilíbrio metabólico, neutralizando os efeitos prejudiciais do estresse oxidativo e da inflamação (32,33). Dentre essas substâncias, as pimentas da família Solanaceae, importantes temperos utilizados como aromatizantes, merecem destaque (34).

2.2 PIMENTAS: FAMÍLIA SOLANACEAE

A literatura tem demonstrado que há uma variedade de locais e comunidades étnicas que se dedicam ao cultivo das pimentas desse gênero de pimenta. Atualmente, são amplamente utilizadas em todo o mundo, sejam consumidas frescas ou *in natura*, oferecendo pungência, cor e aroma à culinária (35,36).

As pimentas apresentam uma abundância de nutrientes essenciais e compostos antioxidantes. São uma fonte significativa de vitaminas, incluindo vitamina C, provitamina A, vitamina E, flavonoides e vitaminas do complexo B, como tiamina (B1), riboflavina (B2) e niacina (B3). Notavelmente, apenas um fruto de pimenta normalmente contém uma

quantidade de ácido ascórbico (vitamina C) que atende ou excede a necessidade diária de um adulto, que é de 60 mg (17,37).

Mais de 200 constituintes bioativos já foram identificados em diferentes pimentas (34,38), sendo os capsaicinóides os mais predominantes neste tipo de planta. Os capsaicinóides, amidas de vanililamina com uma variedade de ácidos graxos de cadeia ramificada (39), são responsáveis por muitas das propriedades farmacológicas associadas à planta (37). Dentre eles, destaca-se a capsaicina, que confere a picância distintiva a esses frutos e os capsinóides, que não apresentam pungência (12,38).

2.3 OS CAPSINÓIDES

Os capsinóides são uma classe de ésteres de álcool vanílico com ácidos graxos (6), composta por três tipos de capsinoides: capsiato, dihidrocapsiato e nordihidrocapsiato (12,24). Os capsinóides não exibem pungência porque não conseguem alcançar os receptores TRPV1 da cavidade oral, localizados ligeiramente abaixo da superfície da língua, devido a diferenças estruturais em relação à capsaicina. Apresentam em suas moléculas ligações éster ao invés de ligações amida, como observado na capsaicina, e por isso a ausência de pungência (24,40).

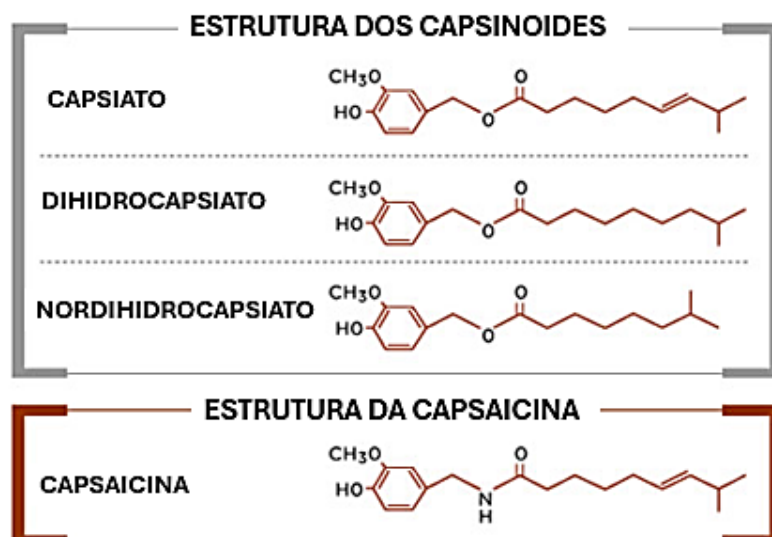


Figura 1. Estrutura dos capsaicinóides (Adaptado de Kobata et al., 1999; Yawaza et al., 2004)

Os capsinóides possuem diferentes atividades biológicas. Além da melhora da tolerância à glicose, apresentam propriedades anti-hiperlipidêmicas, analgésicas, termogênicas, e, em especial, potente ação anti-inflamatória e antioxidante (12,41,42).

2.4 CAPSINÓIDES E SUAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS

Os capsinóides são menos estáveis na natureza quando comparados à capsaicina e sofrem hidrólise durante a absorção através da mucosa oral, dessa maneira são ineficazes no que diz respeito à estímulo sensorial (12,39). O capsiato, por outro lado, quando administrado por via subcutânea induz respostas analgésicas em camundongos através da ativação de TRPV1 de modo dose dependente. Aparentemente, os capsinóides demandam acesso direto às terminações nervosas para manifestar seus efeitos (39,43).

Já no sistema gastrointestinal, seus efeitos protetivos foram pouco explorados. Em um experimento *in vivo* com perfusão luminal do intestino, o capsiato foi capaz de aumentar o fluxo sanguíneo duodenal e a secreção de muco sem alterar o pH local, reforçando a proteção da mucosa duodenal por meio da ativação de prostaglandinas. Dessa maneira, os capsinóides podem ser uma modalidade de tratamento potencial no manejo de distúrbios gastrointestinais (44).

Também promovem melhorias no metabolismo da glicose em hepatócitos. Esse efeito é associado à elevação positiva dos níveis de transporte de glicose (1 e 4), fosforilação da enzima glicogênio sintase e atividade da glucoquinase em experimento *in vitro* (45). Outro estudo *in vitro* em modelo animal utilizando ratos diabéticos tipo 2 não obesos submetidos à pancreatectomia, demonstrou maior eficácia dos capsinóides no tratamento da diabetes em comparação a capsaicina. Os animais apresentaram redução da produção hepática de glicose no estado hiperinsulinêmico e aumento do armazenamento de glicogênio (46).

Em relação à composição corporal, a literatura tem documentado que a administração oral diária de altas doses de capsinóides, contendo 7% de nordihidrocapsiato, 30% de diidrocapsiato e 63% de capsiato, durante 02 semanas, resultou em redução da gordura abdominal e do peso corporal (47). Além disso, a ingestão prolongada de uma dieta rica em gordura, com adição de 5% de capsinóides no decorrer de 12 semanas, acarretou supressão significativa no índice de massa gorda e da massa corporal em comparação com o grupo que recebeu apenas a dieta rica em gordura (48).

Outro sistema favorecido pela administração de capsinóides, é o sistema cardiovascular (39). O capsiato, quando administrado em ratos por via oral durante duas semanas, é capaz de reduzir o índice de triglicerídeos séricos, prevenindo complicações cardiovasculares (49,50). Os níveis reduzidos de triglicerídeos são atribuídos a fosforilação e posterior ativação da 5'-monofosfato-adenosina proteína quinase, enzima que desempenha papel crucial na homeostase energética (51).

Cabe destacar que a capacidade antioxidante dos capsinóides, em especial do capsiato e do dihidrocapsiato, colabora com seus efeitos positivos no sistema cardiovascular de forma significativa (52,53).

2.5 CAPSINÓIDES E SEU POTENCIAL ANTIOXIDANTE

O estresse oxidativo é caracterizado quando há aumento de espécies reativas como o peroxinitrito (ONOO⁻), radicais hidroxil (OH[·]) e o ânion superóxido (O₂^{·-}), dentre outras, associado à redução dos sistemas de defesa antioxidante (54,55). As espécies reativas são produzidas em todas as células aeróbias e apresentam elétrons desemparelhados em seus orbitais externos, permitindo sua transferência para com moléculas adjacentes, desestabilizando-as. Fisiologicamente, o corpo humano é capaz de produzir estas espécies reativas através da atividade de mitocôndrias, células epiteliais, células imunes, entre etc (56).

Para evitar os efeitos deletérios resultantes da atuação das espécies reativas, o organismo humano apresenta sistemas de defesa antioxidantes que podem atuar na prevenção ou neutralização dessas moléculas, podendo ser de natureza endógena ou exógena (57,58). Os principais componentes endógenos dos sistemas de defesa antioxidante são a superóxido dismutase, glutathione peroxidase, catalase e glutathione (59). Quando os sistemas de defesa antioxidantes falham, as espécies reativas de oxigênio são produzidas em excesso, podendo gerar prejuízos à membrana plasmática, DNA, proteínas e estimular a peroxidação lipídica (4,60,61).

Peptídeos bioativos encontrados em alimentos funcionais também podem ajudar no controle do estresse oxidativo. Os capsinóides são uma importante fonte de antioxidantes dietéticos (62), porém em comparação a capsaicina, poucos estudos estão disponíveis na literatura acerca do seu potencial antioxidante. Um dos estudos pioneiros no assunto sobre a temática, mostrou que os capsinóides apresentam notável melhora da atividade

antioxidante, protegendo o ácido linoléico, ácido graxo essencial, contra o ataque de radicais livres em experiências *in vitro*, tanto por inibir a oxidação pelo ferro, quanto por inibir sua autooxidação.(53). Os resultados sugerem que os capsinóides são desprovidos de atividade pró-oxidante e dotados de propriedades antioxidantes comparáveis à capsaicina, amplamente estudada na comunidade científica.

O potencial antioxidante dos capsinóides também é associado a efeitos promissores no metabolismo lipídico e da glicose, e vem sendo apontado como fator protetivo contra o desenvolvimento de diferentes distúrbios, em especial na obesidade (12,39,63,64), porém seus mecanismos de ação ainda não estão totalmente elucidados.

2.6 A OBESIDADE E O SISTEMA CARDIOVASCULAR

Atualmente a obesidade é um dos maiores problemas de saúde pública, afetando pessoas em todas as faixas etárias, diferentes populações e países de todos os níveis de renda (65). Sua etiologia é complexa, apresentando múltiplas causas decorrentes da interação de fatores metabólicos, genéticos, ambientais, psicológicos e comportamentais (66). Contudo, vale salientar que é mais prevalente em seres humanos não praticantes de atividade física e com maus hábitos alimentares (67), condições que atreladas aos fatores citados anteriormente, contribuem para o cenário ideal de desenvolvimento da obesidade.

Essa doença promove alterações fisiopatológicas em diferentes sistemas orgânicos, sendo esses associados a vários distúrbios metabólicos e comorbidades (68). Dependendo da duração, grau e distribuição do excesso de tecido adiposo, os riscos para a saúde incluem a hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2 e a dislipidemia, condições que contribuem para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (69).

No sistema cardiovascular, o excesso de massa corporal requer maior volume sanguíneo total, bem como aumento do volume sistólico e débito cardíaco (32), acarretando elevação aumento do trabalho cardiovascular, causando dilatação e hipertrofia ventricular esquerda associada à disfunção diastólica. Tais consequências ocorrem devido ao processo de adaptação cardiovascular consequente do aumento das demandas metabólicas e excesso de massa corporal (32,70).

No que diz respeito à função vascular, diferentes estudos demonstram que obesidade promove prejuízo na função arterial devido a redução da produção de fatores vasodilatadores e aumento dos fatores vasoconstrictores (8,9,70,71). Responsável pelo

transporte de nutrientes e oxigênio para os tecidos e remoção dos metabólitos celulares, o sistema vascular apresenta papel ativo na manutenção da homeostasia (72). O endotélio é fundamental na modulação do tônus vascular, sendo responsável pela liberação de fatores vasoativos que atuam como vasoconstritores e vasodilatadores (73). Os fatores vasoativos atuam mantendo a homeostase em condições fisiológicas, contudo, quando se há aumento da produção de fatores vasoconstritores e/ou redução da produção ou liberação de fatores vasodilatadores, ocorre disfunção endotelial (72–74).

A estrutura de artérias e arteríolas pode ser afetada pela obesidade após remodelação vascular, processo caracterizado por alterações da camada média como consequência do aumento de fibrose ou alterações nas células musculares lisas. Tais alterações vasculares podem desencadear modificações funcionais, sendo a rigidez vascular e a disfunção endotelial pontos-chaves para o desenvolvimento de afecções vasculares (4).

A redução de fatores vasodilatadores e o aumento dos fatores contráteis endoteliais observado em indivíduos com obesidade, influencia no desenvolvimento e manutenção do estresse oxidativo, disfunção endotelial e remodelação vascular prejudicada (70,75). Além disso, quando as células endoteliais são ativadas durante o estresse oxidativo, ocorre um estado pró-inflamatório, proliferativo e pró-coagulante, que aumenta o risco do desenvolvimento da aterogênese (3,75).

Em modelos de obesidade animal induzidos por dieta hipercalórica, pesquisas mostram prejuízo no relaxamento dependente e independente do endotélio em artérias mesentéricas (54,55). Na aorta, o estudo de Soares Júnior (2014) mostrou que camundongos induzidos à obesidade apresentaram redução específica da resposta contrátil em aortas, sendo essa alteração decorrente de modulação negativa pelo óxido nítrico e prostanoídes vasodilatadores. Em adição, Rocha et al. (2015) observaram que a obesidade induzida por dieta hiperlipídica insaturada acarreta redução da resposta contrátil sem alteração da resposta vasodilatadora em ratos com obesidades.

Outros estudos mostram que a disfunção endotelial aumenta o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares como a hipertensão arterial e aterosclerose. A regulação do fluxo e pressão sanguínea é realizada por meio de liberação de espécies reativas de oxigênio (EROs), tromboxano, prostanoídes derivados da via da ciclooxigenase, angiotensina II e endotelina, sendo esses fatores vasoconstritores, enquanto o fator

hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF), o óxido nítrico e as prostaciclina, são fatores vasodilatadores (56).

Nesse sentido, a literatura relata que o endotélio vascular alterado pelos efeitos da obesidade é produto de diferentes mecanismos que ainda não estão totalmente esclarecidos. Considerando as diversas alterações patofisiológicas decorrentes da obesidade, torna-se importante salientar sua contribuição para o desenvolvimento dos estados pró-oxidantes e pró-inflamatórios no organismo (1,2).

O tecido adiposo é capaz de secretar citocinas pró-inflamatórias, entre elas, as interleucinas IL-1 β e IL-6, além de TNF- α , as quais induzem produção de espécies reativas, indicando um estado pró-oxidante. Assim, quando aumentado no organismo, o estresse oxidativo torna-se um risco para o desenvolvimento de alterações metabólicas, estruturais e funcionais na vasculatura de organismos obesos (1,3–5), conforme relatado anteriormente.

Considerando que a obesidade é um importante problema de saúde pública e seu grande devido seu potencial inflamatório e pró oxidante, é necessário elencar alternativas para o seu manejo seu o tratamento, entre eles, o uso de capsinóides. Dessa forma, estudos com enfoque na atividade antioxidante dos capsinóides na obesidade estão tornando-se cada vez mais populares no meio científico.

2.7 A OBESIDADE E OS CAPSINÓIDES

O consumo de alimentos termogênicos contendo capsinóides é utilizado como ferramenta para o tratamento da obesidade com conseqüente redução de massa corporal (12,13). Estudos relacionam o tratamento com capsinóides em animais e indivíduos com excesso de peso com oxidação e redução da gordura abdominal, além do aumento do metabolismo energético (76,77).

A redução de massa corporal associada aos capsinóides ocorre devido ao aumento da termogênese e elevação do consumo de oxigênio, fatores que contribuem para a elevação do gasto energético e perda de massa corpórea (78,79). Além dos mecanismos citados, outros são propostos: aumento da oxidação lipídica (48), aumento da modulação da função no trato gastrointestinal (80) e no microbioma intestinal (81).

Em relação a sua atuação no organismo, sabe-se que os capsinóides são agonistas vanilóides 1 (TRPV1) (39), potencial receptor transitório, porém seu mecanismo de ação

ainda não foi totalmente elucidado. O TRPV1 desempenha importante papel na regulação da homeostasia metabólica em todo o corpo, incluindo a glicose, massa corporal e metabolismo lipídico, bem como no sistema cardiovascular (82,83). Esse receptor é encontrado em diferentes células, como nos hepatócitos, fibroblastos, células T, mastócitos, neurônios, células musculares lisas e células endoteliais vasculares, podendo aumentar os níveis de cálcio (Ca^{+2}) intracelular e, assim modular a função dessas células (84).

No endotélio vascular, o TRPV1 é capaz de aumentar a expressão e liberação de eNOS e a vasodilatação dependente do endotélio em camundongos do tipo selvagem (85). Também é conhecido pelo seu papel na estimulação da transcrição de enzimas antioxidantes e supressão de transcrição de proteínas pró inflamatórias por meio da expressão de um fator de transcrição endotelial, o fator semelhante a Kruppel (KLF2), após o aumento da entrada de Ca^{+2} (84).

Diante do exposto, fica evidente o papel protetivo que os capsinóides exercem no sistema cardiovascular, bem como seus efeitos antioxidantes. Assim, o consumo de capsinóides pode ser uma excelente estratégia não-farmacológica de tratamento alternativo e/ou uma ferramenta complementar de baixo custo para prevenção das alterações vasculares induzidas pela obesidade no sistema cardiovascular.

3. OBJETIVO

3.1 OBJETIVO GERAL

Investigar os efeitos da administração crônica de capsinóides sobre a obesidade reatividade vascular, morfologia e estresse oxidativo em aorta de ratos com obesidade **com induzida por dieta hiperlipídica saturada.**

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar os efeitos dos capsinóides na obesidade sobre:

1. Perfil nutricional e comorbidades;
2. A reatividade, remodelação e morfologia vascular em aorta torácica;
3. O estresse oxidativo vascular.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 ANIMAIS

Ratos da linhagem *Wistar* (*Rattus norvegicus*; n=18), 30 dias de vida, foram fornecidos pelo Biotério Central da UFES/CCS, mantidos em gaiolas individuais forradas com maravalha, à temperatura ambiente de 24 ± 2 °C, umidade 55 ± 5 % e ciclos de iluminação, claro escuro de 12 horas (06:00 - 18:00), livre acesso a água, seguindo as recomendações do Guia do Conselho Nacional de Controle e Experimentação Animal (CONCEA – MCT, 2016). O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Espírito Santo sob protocolo 08/2022.

4.2 PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Após 7 dias de aclimação, os animais foram randomizados inicialmente em 2 grupos: dieta padrão (alimentados com dieta padrão; DP = 8) e dieta hiperlipídica (alimentados com dieta saturada rica em gordura; DH =10).

O protocolo experimental apresentou duração de 27 semanas consecutivas, incluindo os seguintes períodos: indução à obesidade (4 semanas), e manutenção da obesidade (19 semanas), bem como a administração crônica aos capsinóides (8 semanas). Após 19ª semana, os animais foram redistribuídos e renomeados aleatoriamente em quatro grupos distintos quanto à ausência ou presença de capsinóides (Cap) e obesidade (Ob), nomeados da seguinte forma: controle (C), obeso (Ob), controle com capsinóides (CCap) e obesos com capsinóides (ObCap).

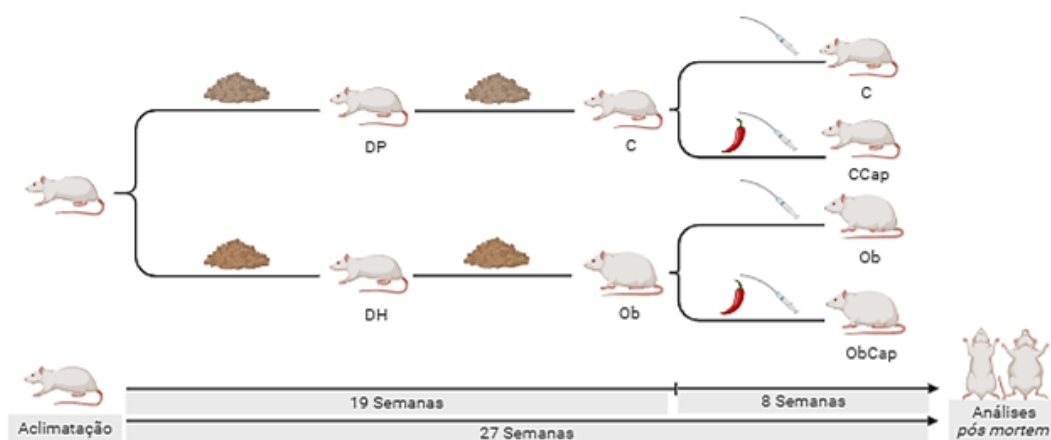


Figura 2. Representação esquemática do protocolo experimental (modificado de Santos et al., 2019).

4.3 DIETAS EXPERIMENTAIS

4.3.1 COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL

A dieta padrão para roedores foi baseada nas recomendações AIN 93, sendo composta pelos seguintes ingredientes: amido de milho, caseína, amido dextrinizado, sacarose, óleo de soja, celulose microcristalina, L-cistina, BHT, bitartarato de colina, mix mineral e mix vitamínico (Quadro 1). Sua composição baseou-se em 9,45 % de lipídeos, 75,66 % de carboidratos e 14,89 % de proteínas (Pragsoluções biociências®, São Paulo, Brasil) (Quadro 2).

A dieta hiperlipídica (DH) também foi baseada nas recomendações AIN 93, entretanto em sua composição foi adicionada a banha de porco, sendo assim a proporção de macronutrientes alterada. Dessa forma, a dieta hiperlipídica apresentou os seguintes ingredientes: amido de milho, caseína, amido dextrinizado, sacarose, óleo de soja, banha, celulose microcristalina, L-cistina, BHT, bitartarato de colina, mix mineral e mix vitamínico (QUADRO 1). A DH foi composta por 45,33 % de lipídeos, 40,29 % de carboidratos e 14,38 % de proteínas (Pragsoluções biociências®, São Paulo, Brasil) (Quadro 2).

Quadro 1. Composição das dietas experimentais

INGREDIENTES	DIETA PADRÃO (g/kg)	DIETA HIPERLIPÍDICA (g/kg)
Amido de milho	465,693	270,996
Caseína	139,998	169,997
Amido dextrinizado	154,998	154,998
Sacarose	99,998	59,999
Óleo de soja	39,999	28,000
Celulose microcristalina	49,999	49,999
Mix mineral	34,999	34,999
Mix vitamina	10,000	10,000
L-cistina	1,800	3,500
BHT	0,016	0,016
Banha	0	214,997
Bitartarato de colina	2,500	2,500
Total	1000	1000

Quadro 2 - Proporção de macronutrientes proveniente das quilocalorias (kcal) e densidade calóricas das rações (%).

MACRONUTRIENTES	DIETA PADRÃO	DIETA HIPERLIPÍDICA
Proteína (%)	14,89	14,38
Lipídios (%)	9,45	45,33
Carboidratos (%)	75,66	40,29
Densidade Calórica (Kcal/g)	3,81	4,82

4.4. PERFIL ALIMENTAR

Ao longo de todo o protocolo experimental foram fornecidos diariamente 40 g de ração, juntamente com acesso irrestrito à água. Dessa forma, a ingestão alimentar dos grupos foi monitorada, calculando-se a diferença entre a quantidade de ração oferecida no dia anterior e a quantidade consumida. Esses valores, multiplicados pela densidade energética das dietas, foram utilizados para estimar o consumo calórico diário (86) e a eficiência alimentar diária (EA), respectivamente. A EA é foi utilizada para avaliar a capacidade de conversão da energia alimentar consumida em massa corporal, sendo calculada por meio da seguinte fórmula: $[EA = \text{ganho total de massa corporal dos animais (g)} / \text{energia consumo calórico total ingerido (kcal)}]$ (87,88).

4.5 ADMINISTRAÇÃO DOS CAPSINÓIDES

De acordo com a literatura, para investigar o efeito antiobesidade de capsinóides em ratos, torna-se necessário administrar uma dose mínima de 10 mg/kg da massa corporal (89). Tendo em vista que o composto utilizado (Cap; Infinity Pharma, Brasil) apresentava outros componentes em sua formulação, foi necessário considerar o fator de correção do produto. Dessa forma, os grupos CCap e ObCap foram submetidos à administração por gavagem orogástrica de 25 mg/kg do composto para que fosse possível atingir uma concentração final de 10mg/kg/dia de capsinóides diluídos em 1 ml/kg de água, ao longo de 8 semanas. De forma semelhante, os grupos C e Ob receberam gavagem de 1 mL/kg de água durante o mesmo período.

4.6 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL DOS ANIMAIS

O perfil nutricional foi determinado pela análise da massa e gordura corporal e índice de adiposidade. A massa corporal dos animais foi aferida semanalmente, utilizando-se balança digital BEL® modelo RB 16001 (Toledo do Brasil Indústria de Balanças Ltda, São Bernardo do Campo, São Paulo, Brasil). A quantidade de gordura corporal foi determinada a partir da somatória dos depósitos de gordura epididimal, retroperitoneal e visceral ao final das 27 semanas do protocolo experimental. O índice de adiposidade foi calculado, dividindo-se a gordura corporal pela massa corporal final, multiplicado por 100. O tamanho dos animais foi avaliado a partir do comprimento nasoanal (90).

4.7. CARACTERIZAÇÃO DA OBESIDADE

A obesidade, ao final do protocolo experimental, foi determinada utilizando-se o índice de adiposidade. Diversos estudos têm utilizado este índice como ferramenta para avaliar a quantidade de gordura corporal em roedores (91,92). Este método de baixo custo é facilmente realizado pois permite avaliar os depósitos de gordura corporal de maneira precisa e consistente.

4.8 EUTANÁSIA

Ao final do protocolo experimental (27 semanas), após jejum de 6 horas, os animais receberam injeção de heparina sódica (1000U/kg;i.p), em seguida, foram anestesiados e sedados com cetamina (70 mg/kg/i.p) e xilazina (10 mg/kg/i.p). Quando os animais ainda apresentavam sinais de reflexo de nocicepção após a indução anestésica, foi dada uma sobrecarga anestésica (dose letal) com doses três vezes maior de cloridrato de cetamina e cloridrato de xilazina usadas na indução anestésica do animal (Guia de Eutanásia da UNIFESP (2019). Após a eutanásia, os animais foram submetidos à toracotomia mediana para coleta de amostras de sangue e tecidos.

4.9 OBESIDADE E COMORBIDADES

Como os animais obesos podem apresentar diversas alterações no perfil cardiovascular, metabólico e hormonal (91–93), sendo coletivamente chamados de comorbidades, foram avaliados alguns parâmetros para sua detecção. Dessa forma, foram realizados os testes de tolerância à glicose, bem como as análises do perfil lipídico, conforme técnicas descritas abaixo.

4.9.1 TESTES DE TOLERÂNCIA À GLICOSE

Na semana anterior ao início do tratamento (19ª semana) e na última semana do protocolo (27ª semana), os animais foram submetidos ao teste de tolerância à glicose. Para isso, os animais foram submetidos a um período de jejum de 6 horas para análise dos níveis de glicose em condições basais e após sobrecarga glicêmica (50%; ip; Sigma-Aldrich, St Louis, MO, EUA) (94). Amostras de sangue foram coletadas da artéria caudal dos animais

nos momentos 0, 30, 60, 90 e 120 minutos após a infusão. Essas amostras foram analisadas com o auxílio de glicosímetro portátil Accu-Chek Go Kit (Roche Diagnostic Brazil Ltda., São Paulo, Brasil). A avaliação da tolerância à glicose foi realizada pela área sob a curva (AUC) para glicose.

4.9.2 PERFIL LIPÍDICO

Após 6h de jejum e posterior eutanásia, foram coletadas amostras de sangue em tubo Falcon e centrifugadas a 10000 rpm por 10 minutos (Heraeus Megafuge 16R Centrifuge, Thermo Scientific, MA, EUA) e armazenadas em freezer a - 80 °C (Coldlab Ultra Freezer CL374-86V, Piracicaba, São Paulo, Brasil) para posterior avaliação. As concentrações plasmáticas de colesterol total (CT), lipoproteínas de alta densidade (HDL), baixa densidade (LDL) e séricas de triglicerídeos (TG), foram determinadas utilizando kits específicos (Bioclin Bioquímica ®, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil e Synermed do Brasil Ltda., São Paulo, Brasil) e analisadas por equipamento automatizado BS-200 (Mindray do Brasil - Comércio e Distribuição de Equipamentos Médicos Ltda., São Paulo, Brasil).

4.10 REMODELAÇÃO VASCULAR

Os anéis aórticos foram identificados e dispostos em cassetes histológicos (Easy Path), sendo fixados e conservados em formalina tamponada a 10% por 48 horas, desidratados 24 horas no álcool à 70% e, em seguida, processados no processador automático de tecidos (Lupetec Modelo PT 05).

Os anéis incluídos em parafina foram submetidos à microtomia com secção seriada com espessura de 5 µm e, em seguida, corados em lâmina com solução de hematoxilina-eosina (HE). As lâminas foram projetadas com aumento de 40 vezes com o auxílio de microscópio óptico com sistema de aquisição (AX70, Olympus Optical CO, Hamburg Germany), acoplado a câmera de vídeo, que envia imagens digitais a um computador dotado de programa de análise de imagens (*Image Pro-plus*, Media Cybernetics, Silver Spring, Maryland, USA). Para o cálculo das AST da camada média do músculo liso vascular, foram mensuradas 50 a 70 células por tecido. As áreas seccionais transversas das amostras (AST; µm²) foram utilizadas como indicadores de tamanho e caracterizando presença ou ausência de hipertrofia vascular.

4.11 DEPOSIÇÃO DE COLÁGENO VASCULAR

Os anéis aórticos incluídos em parafina foram submetidos à microtomia com secção seriada e espessura de 5 μm , sendo posteriormente coradas com Picrosirius red. O corante Picrosirius red proporciona uma coloração avermelhada ao colágeno e amarelada ao tecido remanescente, estabelecendo um método histoquímico específico para identificação e quantificação do colágeno.

As fotomicrografias de tecido aórtico foram analisadas com objetiva de 40x, escolhidas aleatoriamente, e aquelas sem túnicas vasculares foram evitadas. As imagens foram convertidas em imagens em preto e branco de alto contraste para visualizar fibras de colágeno coradas e analisadas com o software ImageJ. Os resultados representam a quantidade relativa de colágeno na parede aórtica. As imagens foram convertidas em imagens em preto e branco de alto contraste para visualizar fibras de colágeno coradas e analisadas com o software ImageJ. Os resultados representam a quantidade relativa de colágeno na parede aórtica, indicando presença ou ausência de fibrose vascular.

4.12 REATIVIDADE VASCULAR

Após o processo anestésico, os animais foram exanguinados e posteriormente as aortas torácicas descendentes foram cuidadosamente removidas e imersas rapidamente em placas de Petri contendo solução de Krebs-Henseleit (em mM: NaCl 127; KCl 4,7; $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 2,5; $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 1,2; KH_2PO_4 1,17; NaHCO_3 24; Glicose 11; EDTA 0,01). Depois da retirada mecânica do tecido conectivo e adiposo, a aorta torácica foi dividida em segmentos cilíndricos de aproximadamente 4 mm de comprimento (Figura 3).

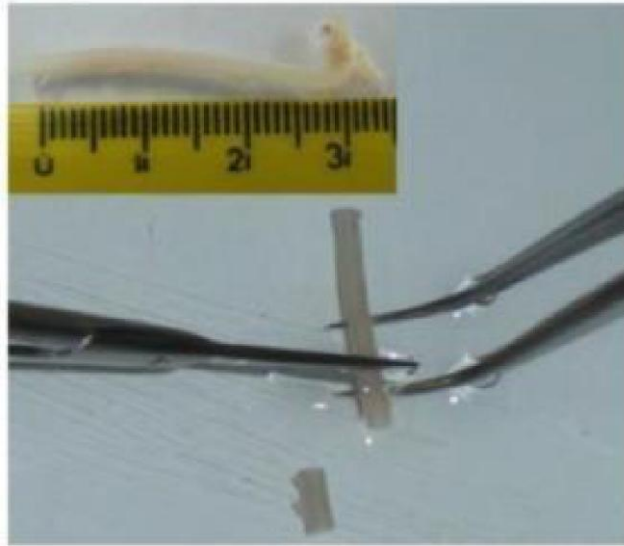


Figura 3. Aorta torácica em placa de Petri contendo solução fria de Krebs-Henseleit após a remoção do tecido conjuntivo e adiposo (Angeli, 2009).

Dois fios de aço inoxidável, em forma de triângulos, foram passados por meio do lúmen dos segmentos de forma que ficassem paralelos à luz do vaso. Cada anel vascular foi colocado em cubas contendo 5 ml de solução de Krebs-Henseleit aquecida a $36 \pm 0,5$ °C, aerada com mistura carbogênica contendo 5% de CO₂ e 95% de O₂; pH estável em 7,4. Um fio foi fixado à parede do banho e o outro conectado verticalmente a um transdutor de tensão isométrica. Assim, qualquer alteração do diâmetro do vaso foi captada pelo transdutor de força conectado a um sistema de aquisição de dados (Powerlab) e este a um computador (Figura 4).

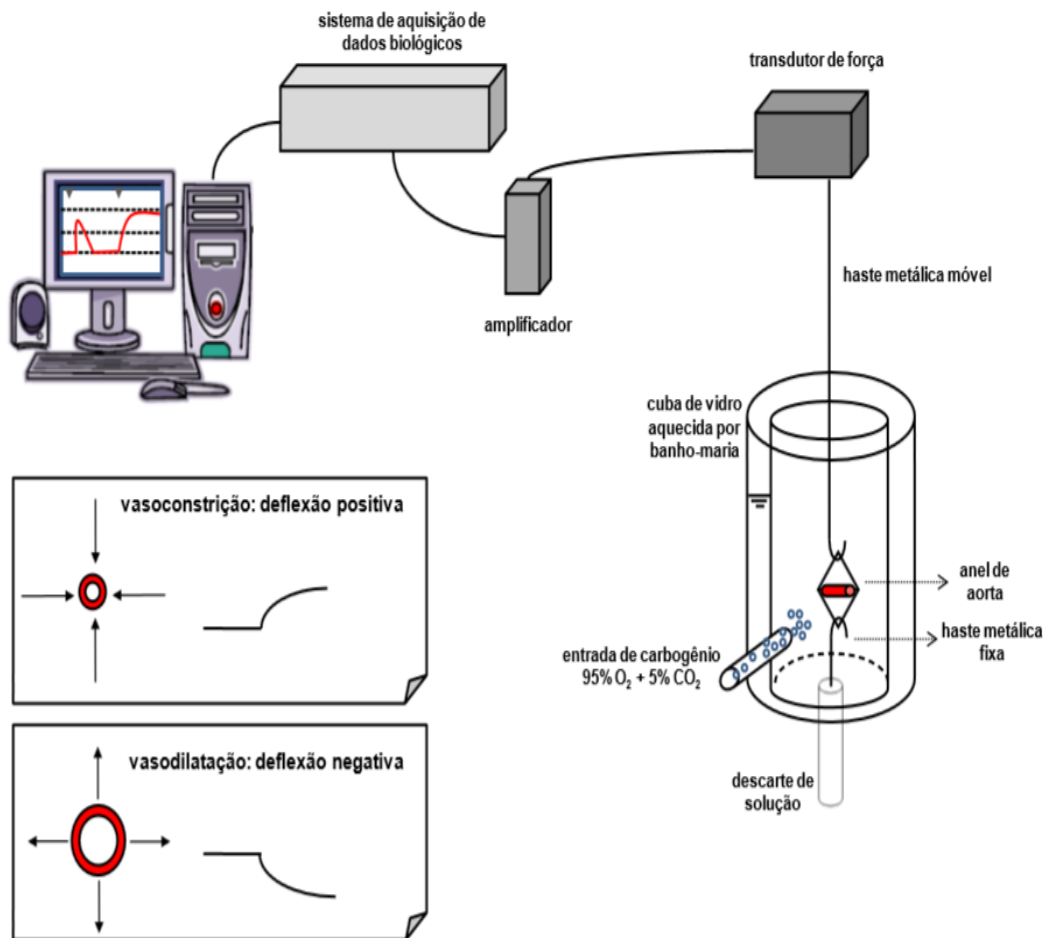


Figura 4. Avaliação da reatividade vascular “in vivo” em anéis isolados de aorta (modificado de Dias, 2007).

Após atingirem uma variação de 1 g de força a partir do valor basal, estes anéis foram lavados três vezes com solução de Krebs-Henseleit até retornar a tensão de repouso; os anéis que não obtiveram tal contração foram descartados.

Posteriormente, foi adicionado ao banho cloreto de potássio (KCL = 75 mM) para verificar a atividade contrátil do músculo liso vascular induzida por despolarização. Após 30 minutos de estabilização pós retirada da primeira dose de KCL, uma nova dose de KCl (75 mM) foi adicionada ao banho para a aquisição de uma contração máxima do músculo liso vascular, aferida no período de aproximadamente 30 minutos (tempo necessário para atingir um platô no registro da contração). Após este platô, os anéis foram novamente lavados três vezes para atingir o valor basal (0,9 a 1,2 gramas) e, após 30 minutos esses anéis foram submetidos à avaliação da integridade funcional do endotélio.

A função endotelial foi avaliada por meio do relaxamento induzido pelo agonista muscarínico acetilcolina (ACh = 10^{-5} M). Para tal, os anéis de aorta foram pré-contraídos

com fenilefrina ($FE = 10^{-7}$ M) (concentração que induz aproximadamente 50% da contração máxima ao $KCl = 75$ mM). Uma vez atingido o platô, uma dose única de ACh foi aplicada; os anéis que relaxaram menos que 80% do platô, foram descartados.

Após a avaliação da integridade funcional do endotélio, os anéis foram lavados três vezes para atingir o valor basal. Após um período de estabilização, o papel dos fatores vasoativos foi investigado por incubação com fármacos durante 30 min: (L-NAME (100 μ M), apocinina (30 μ M), tiron (1 mM), losartan (10 μ M), indometacina (10 μ M). Em seguida, foram realizadas curvas de concentração-resposta à fenilefrina (10^{-11} a 3×10^{-7} M) e análise dos dados obtidos.

4.13 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram expressos como a média \pm erro padrão da média. A evolução da massa corporal dos animais, para fins de caracterização da obesidade, foi avaliada pela análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas, seguidas pelo teste *post-hoc* de Sidak. As demais comparações entre os 4 grupos, quando foi verificada a distribuição normal, foram avaliados pela ANOVA (uma ou duas vias), quando apropriado, seguidos pelo *pós-teste* de Tukey. Para a análise da reatividade vascular utilizou-se ANOVA (duas vias) para medidas repetidas, seguidas pelo teste *post-hoc* de Tukey ou Fisher quando necessário. O nível de significância considerado para todas as variáveis foi de 5%. As análises estatísticas e a confecção dos gráficos foram realizadas no *software* GraphPad Prism 8.0 (GraphPad, San Diego, CA, EUA).

5. RESULTADOS

5.1 INDUÇÃO E MANUTENÇÃO DA OBESIDADE

No início do protocolo experimental e durante o período de indução à obesidade, os animais dos grupos DP e DH apresentaram massa corporal semelhante. Ao final do período de indução à obesidade (semana 15), o grupo DH apresentou massa corporal estatisticamente maior em relação ao grupo DP, caracterizando assim, o momento inicial da obesidade. Posteriormente, os animais do grupo DH foram mantidos em obesidade por 5 semanas (15^a a 19^a semana), apresentando massa corporal estatisticamente maior do que os DP (Figura 5).

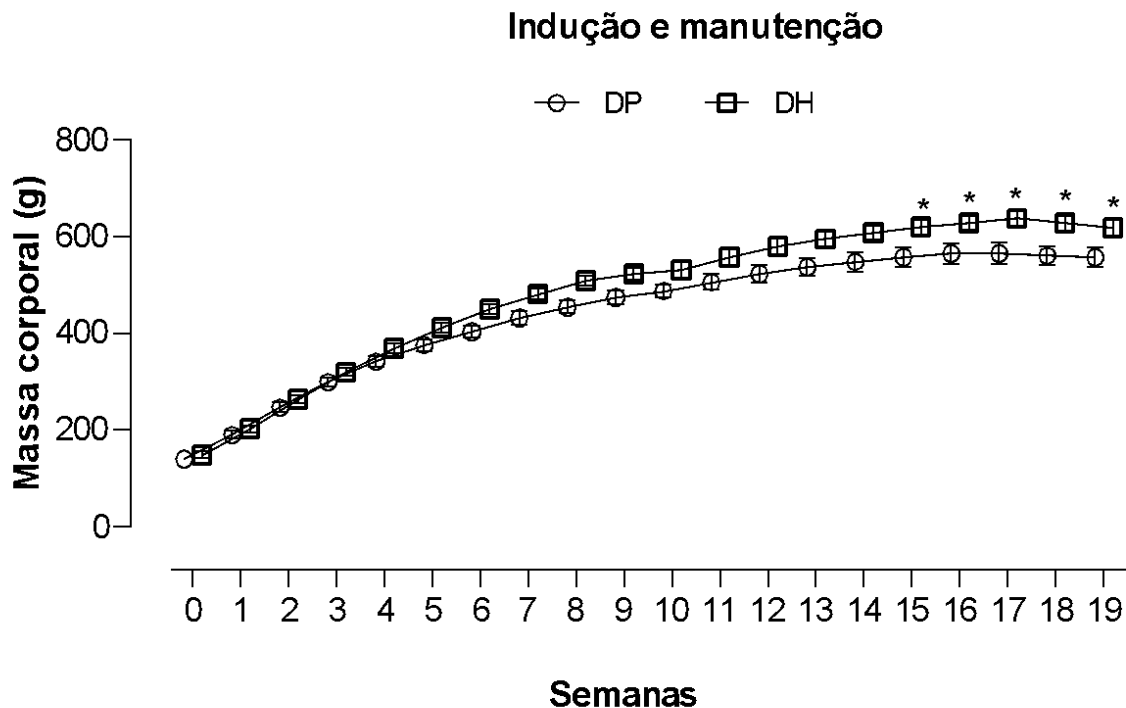


Figura 5. Evolução da massa corporal durante os períodos de indução e manutenção à obesidade (19 semanas). Grupos: dieta padrão (DP; n=8) e dieta hiperlipídica (DH; n=10). Valores expressos em média \pm desvio padrão. * $p < 0,05$ DP vs. DH. ANOVA two-way para medidas repetidas, complementada com teste *post-hoc* de Sidak.

5.2 PERFIL NUTRICIONAL E CARACTERÍSTICAS GERAIS (PRÉ-TRATAMENTO)

Considerando o perfil nutricional, os resultados mostram que não houve diferença na ingestão alimentar entre os grupos durante o período de exposição às dietas (15 semanas). Contudo, o grupo DH apresentou maior consumo calórico (+ 14,7%), devido à maior densidade energética da dieta hiperlipídica. Apesar destes achados, não houve diferença estatística para a eficiência alimentar, indicando que a conversão de energia ingerida em massa corporal foi similar entre os grupos (Tabela 1).

A MCI dos grupos DP e DH foi similar, uma vez que os grupos ainda não haviam sido submetidos a qualquer intervenção. Contudo, ao final da 15ª semana, os resultados mostram que a massa corporal final (MCF) (+ 10,9%) e o ganho de massa corporal (+ 12,5%) no grupo DH foram maiores em relação ao grupo DP, ressaltando que a dieta hiperlipídica foi eficiente em induzir obesidade nos roedores (Tabela 1).

Tabela 1. Perfil nutricional e características gerais durante o período de exposição às dietas.

Variáveis	Grupos	
	DP	DH
Ingestão alimentar (g/dia)	20,9 ± 2,5	18,9 ± 1,6
Consumo calórico (kcal/dia)	79,7 ± 9,5	91,4 ± 7,7*
Eficiência alimentar (%)	3,9 ± 0,2	3,8 ± 0,4
MCI (g)	141 ± 18	150 ± 20*
MCF (g)	557 ± 57	618 ± 49*
Ganho de massa corporal (g)	416 ± 43	468 ± 56*

MCI: massa corporal inicial. MCF: massa corporal final. Grupos DP: dieta padrão (n = 8); DH: dieta hiperlipídica (n = 10). Valores expressos como média ± desvio padrão. Teste t de Student para amostras independentes. *p <0,05 DH vs. DP.

5.3 PERFIL GLICÊMICO (PRÉ-TRATAMENTO)

A Figura 6 ilustra os níveis de glicemia observados durante o teste de tolerância à glicose (GTT) na fase pré-tratamento. O grupo DH apresentou maiores valores de glicemia após sobrecarga quando comparado ao grupo DP (30, 90 e 120 minutos) (Figura 6A). Esses achados refletiram em uma área sob a curva (AUC) superior no grupo DH, indicando que houve alteração no metabolismo da glicose (Figura 6B).

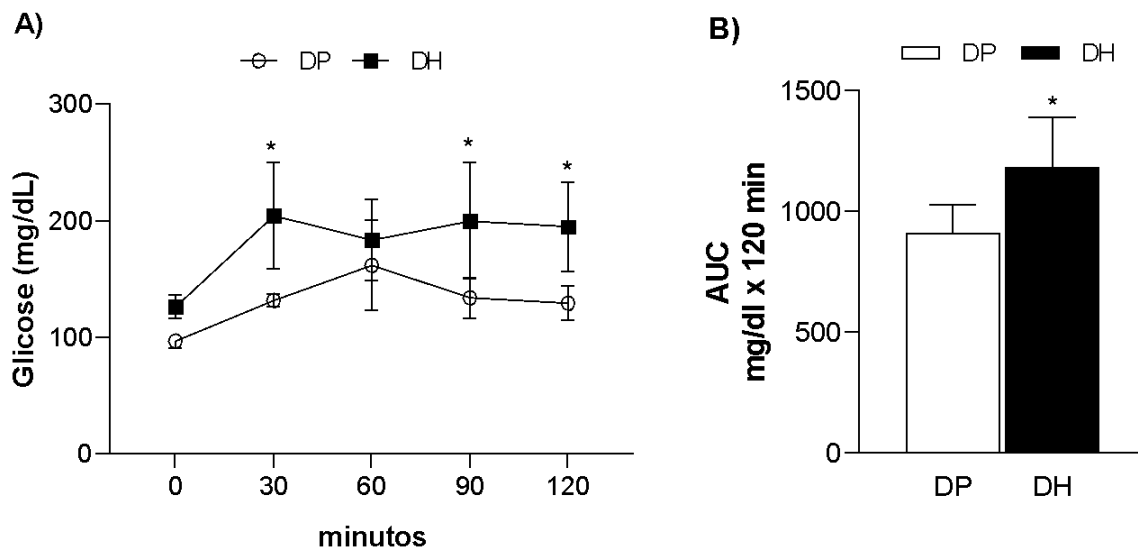


Figura 6. Perfil glicêmico obtido no teste de tolerância à glicose (A) e área sob a curva glicêmica (AUC; B) pré-tratamento. Grupos DP: dieta padrão (n = 8); DH: dieta hiperlipídica (n = 10). Valores expressos em média \pm desvio padrão. * $p < 0,05$ DH vs. DP. A) ANOVA two-way para medidas repetidas para amostras independentes, complementada com teste *post-hoc* de Tukey. B) Teste t de Student para amostras independentes.

5.4 PERFIL NUTRICIONAL E ALIMENTAR (PÓS-TRATAMENTO COM CAPSINÓIDES)

Durante o período de tratamento (20^a a 27^a semana), pode-se observar que a partir da semana 24, os animais Ob apresentaram elevação da massa corporal em relação ao grupo C. Todavia, o tratamento com capsinóides não promoveu redução do ganho da massa corporal em relação aos grupos não tratados (C e Ob), respectivamente (Figura 7).

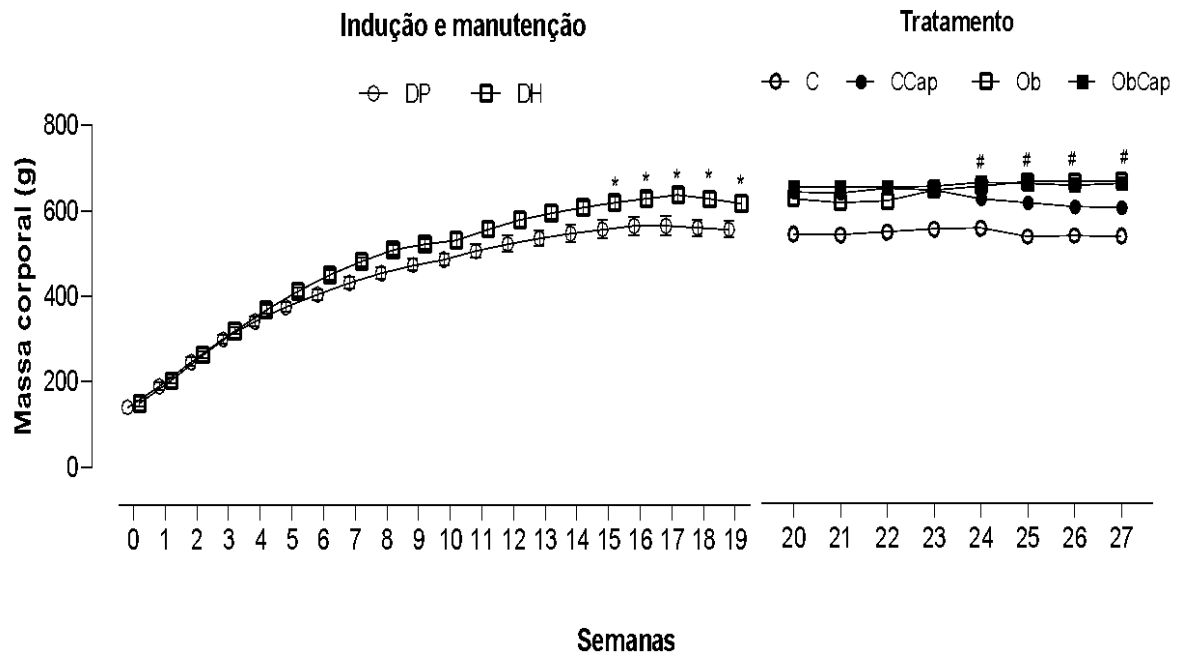


Figura 7. Efeito da administração crônica de capsinóides sobre a evolução da massa corporal. Dieta padrão (DP) e dieta hiperlipídica (DH) até a semana 19. Grupos: controle (C; n=4); controle submetido ao tratamento com capsinóides (CCap; n=8), obeso (Ob; n=5) e obeso submetido ao tratamento com capsinóides (Ob; n=5) – semana 20 a 27. Valores expressos em média \pm desvio padrão. $p < 0,05$ - *DP vs. DH; #C vs. Ob. ANOVA two-way para medidas repetidas, complementada com teste *post-hoc* de Tukey.

Os dados de perfil nutricional e composição corporal estão presentes na Tabela 1. A administração crônica com capsinóides não foi capaz de melhorar o perfil nutricional e composição corporal dos animais. No entanto, em relação à ingestão alimentar, observou-se diferença estatística, no qual o grupo CCap apresentou maior ingestão alimentar em comparação ao grupo ObCap. Considerando os parâmetros de massa corporal inicial (MCI) e massa corporal final (MCF), os resultados mostram que grupo Ob apresentou maior MCF em relação ao grupo C (+20,5%).

Considerando a adiposidade, os resultados mostram que os depósitos de gordura epididimal (+57%), retroperitoneal (+104%), visceral (+77%), gordura corporal total (+78%) e índice de adiposidade (+49%) foram elevados no grupo Ob, quando comparado ao grupo C. De modo semelhante, observou-se que o grupo ObCap apresentou maiores valores de depósitos de gordura epididimal (+44%), retroperitoneal (+109%), visceral (+119%), gordura corporal total (+90,71%) e índice de adiposidade (+83%) em comparação com o grupo CCap (ObCap > CCap). Não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos Ob e ObCap para esses parâmetros.

Tabela 2. Perfil nutricional e composição corporal dos grupos experimentais após o tratamento com capsinóides.

Variáveis	Grupos			
	C	Ob	CCap	ObCap
Ingestão Alimentar (g/dia)	17,4 ± 2,0	16,0 ± 1,1	19,5 ± 2,2	15,8 ± 1,6 [#]
Consumo Calórico (kcal/dia)	66,3 ± 7,5	77,1 ± 5,5	74,2 ± 8,2	76,0 ± 7,6
Eficiência Alimentar (%)	-0,19 ± 0,29	-0,01 ± 0,98	-0,81 ± 0,76	-0,25 ± 1,11
MCI (g)	517 ± 42	615 ± 58*	598 ± 37	621 ± 44
MCF (g)	510 ± 46	615 ± 33*	565 ± 31	612 ± 14
Ganho de Massa Corporal (g)	-6,25 ± 10,49	-0,14 ± 41,99	-32,7 ± 27,6	-8,94 ± 44,13
Gordura Epididimal (g)	7,43 ± 2,13	11,68 ± 1,87*	8,83 ± 1,09	12,72 ± 1,89 [#]
Gordura Visceral (g)	12,55 ± 1,67	22,24 ± 4,70*	12,55 ± 1,76	27,46 ± 6,96 [#]
Gordura Retroperitoneal (g)	6,28 ± 1,91	12,80 ± 3,09*	6,88 ± 1,18	13,66 ± 2,49 [#]
Gordura Total (g)	26,25 ± 4,10	46,72 ± 9,16*	28,25 ± 3,73	53,84 ± 9,89 [#]
Índice de Adiposidade (%)	5,12 ± 0,46	7,64 ± 1,40*	5,00 ± 0,60	9,16 ± 1,84 [#]

Grupos controle (C; n=4); controle tratado com capsinóides (CCap; n=4); obeso (Ob; n=5) e obeso tratado com capsinóides (Ob; n=5). O tratamento com capsinóides durou 8 semanas. MCI: Massa Corporal Inicial; MCF: Massa Corporal Final. Valores expressos em média ± desvio padrão. p<0,05 - *C vs. Ob; [#]ObCap vs. CCap. ANOVA two-way para amostras independentes, complementada com teste *post-hoc* de Tukey.

5.5 PERFIL GLICÊMICO (PÓS-TRATAMENTO)

A Figura 8 ilustra os níveis de glicemia observados durante o teste de tolerância à glicose (GTT) após o tratamento com capsinóides. O grupo ObCap apresentou valores superiores de glicemia em comparação aos do grupo CCap após sobrecarga glicêmica nos minutos, 30, 60 e 90. Em adição, ObCap também apresentou maiores valores de glicemia em comparação com o grupo Ob após 30 minutos (Figura 8A).

Os resultados também mostram que foi observado diferença estatística na AUC pós-tratamento (Figura 9B), uma vez que os capsinóides apresentaram maiores valores para esse parâmetro em relação ao CCap. Cabe destacar que os capsinóides não promoveram nenhum efeito, quando comparado à obesidade (Figura 8B).

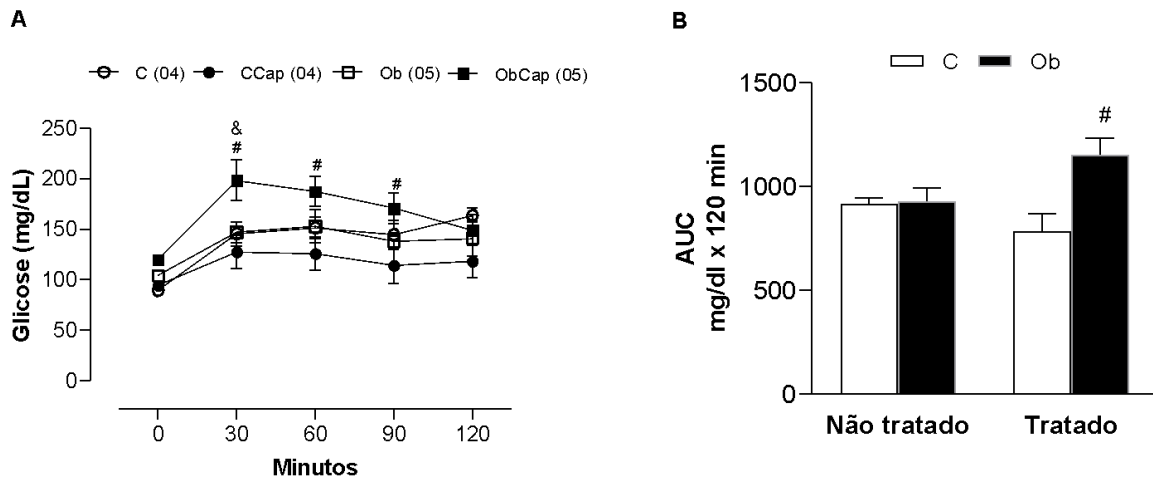


Figura 8. Perfil glicêmico obtido no teste de tolerância à glicose e área sob a curva glicêmica (AUC) pós-tratamento. Grupos controle (C; n=4); controle tratado com capsinóides (CCap; n=4); obeso (Ob; n=5) e obeso tratado com capsinóides (Ob; n=5). Figura A e B refletem o perfil glicêmico e a área sob a curva glicêmica (AUC), respectivamente. Valores expressos em média \pm desvio padrão. $p < 0,05$ - #ObCap vs. CCap; &Ob vs. ObCap. A) ANOVA two-way para medidas repetidas e/ou amostras independentes, complementada com teste *post-hoc* de Tukey; B) Teste t de Student para amostras independentes.

5.6 PERFIL LIPÍDICO

Considerando o perfil lipídico, os resultados mostram que o grupo Ob apresentou valores aumentados de colesterol total quando comparado ao grupo C (+65%), mas sem diferença estatística em relação ao ObCap, respectivamente. Em adição, houve aumento dos níveis de colesterol total no ObCap, quando comparado ao CCap (+48%), demonstrando o efeito da obesidade mesmo na presença dos capsinóides (Figura 9A). No entanto, os resultados indicam que não houve diferença estatística entre os grupos em relação as análises de HDL, LDL e triglicerídeos (Figuras 9B-D). Esses achados indicam hipercolesterolemia isolada no grupo Ob e mostram que o tratamento com capsinóides não foi capaz de prevenir essa alteração (Figura 9A).

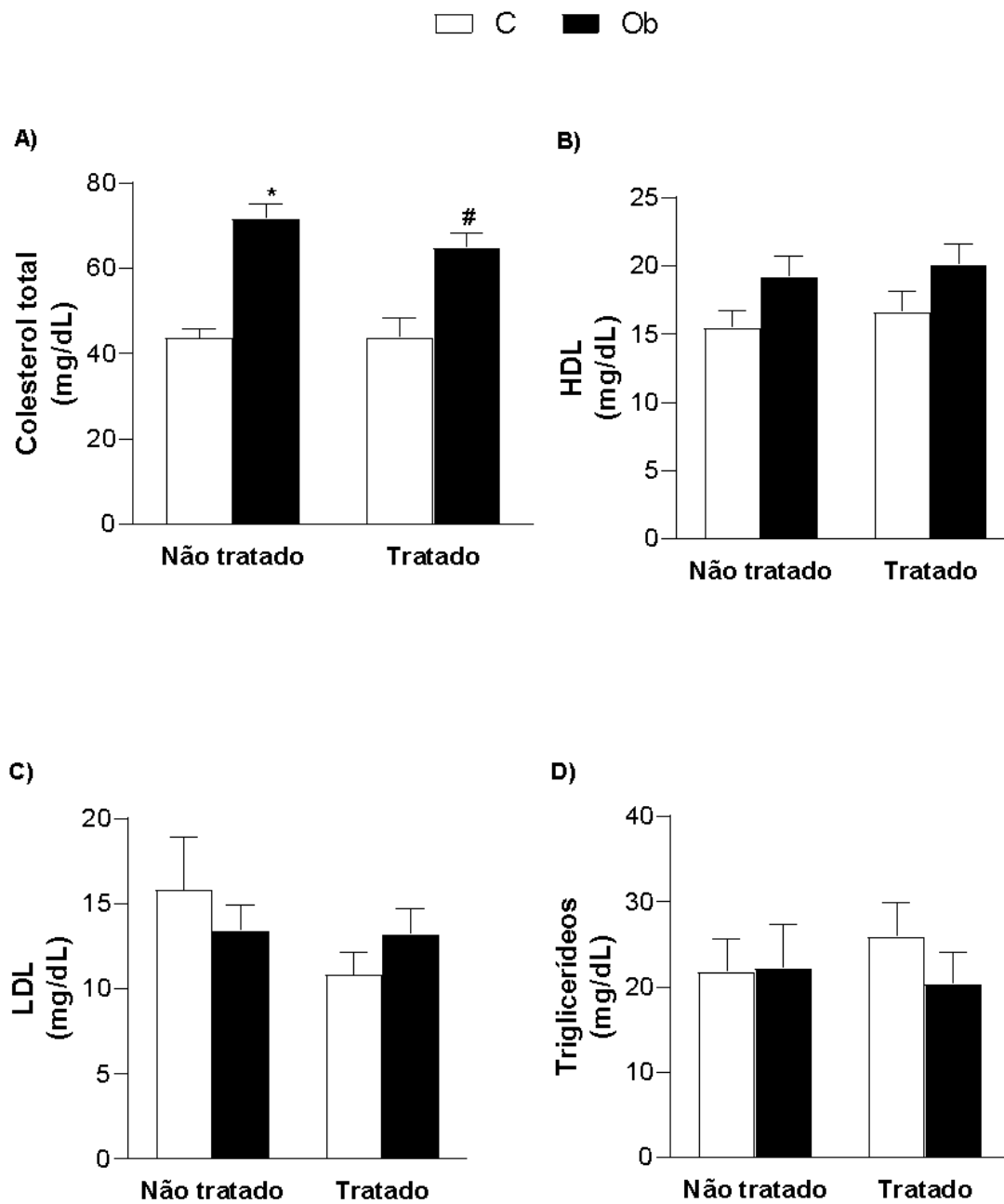


Figura 9. Efeito dos capsinóides sobre o perfil lipídico. A) Colesterol total; B) HDL: lipoproteína de alta densidade. C) LDL: lipoproteína de baixa densidade; D) Triglicerídeos. Grupos controle (C; n=4); controle tratado com capsinóides (CCap; n=4); obeso (Ob; n=5) e obeso tratado com capsinóides (Ob; n=5). Valores expressos em média \pm desvio padrão. $p < 0,05$; *C vs. Ob; #ObCap vs. CCap. ANOVA two-way para amostras independentes, complementada com teste *post-hoc* de Tukey.

5.7 BIOMARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO PLASMÁTICO E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

Os resultados da Figura 10 mostram que não houve diferença estatística entre os grupos, quando analisados os biomarcadores plasmáticos de estresse oxidativo, entre eles, o marcador de peroxidação lipídica, malondialdeído (MDA) e os níveis de proteínas carboniladas (CBO) (Figuras 10A-B). Em adição, a atividade antioxidante visualizada pela ação da superóxido dismutase (SOD) foi similar entre os grupos (Figuras 10C).

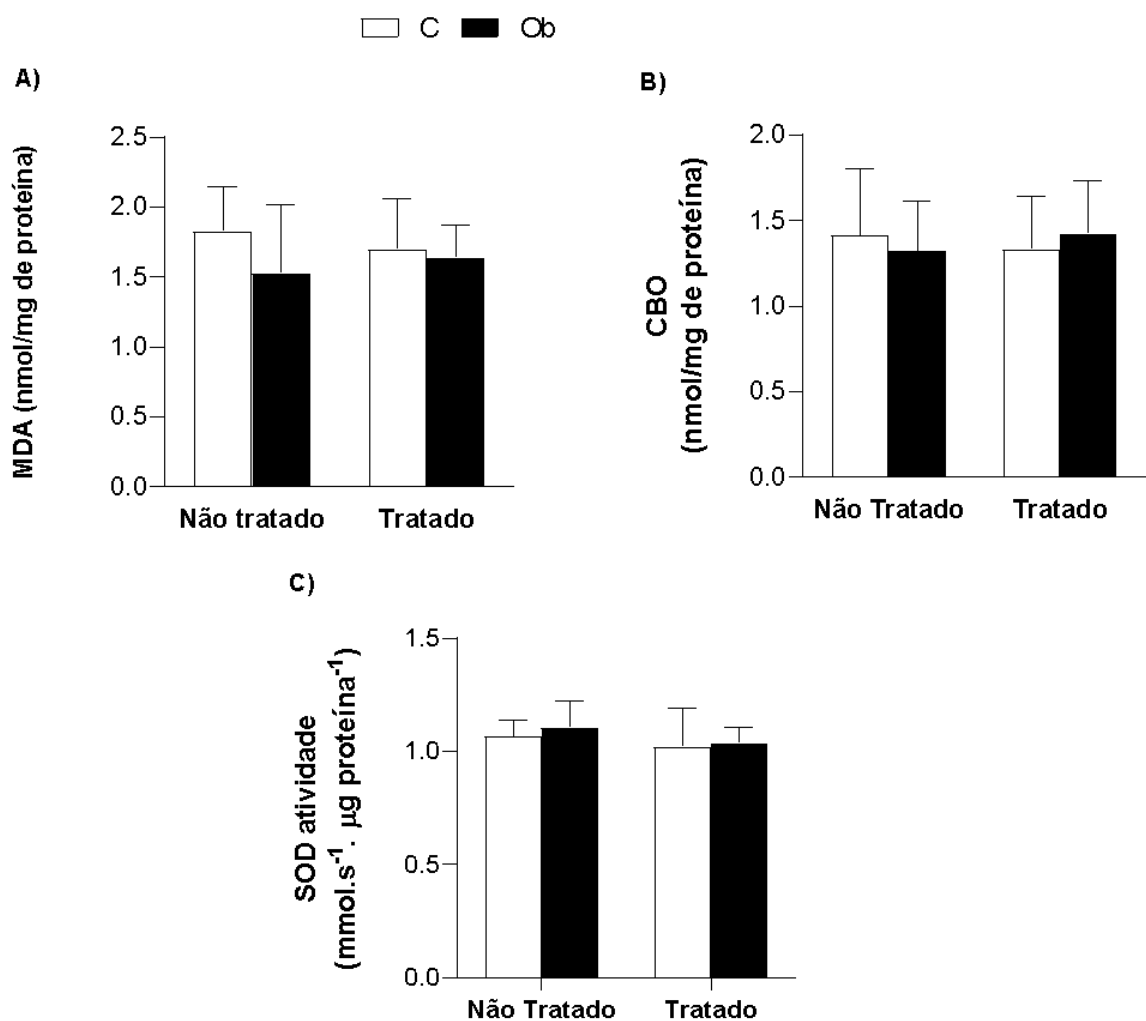


Figura 10. Efeito do tratamento crônico com capsinóides sobre biomarcadores plasmáticos do estresse oxidativo e atividade antioxidante plasmática. MDA: malondialdeído. CBO: proteínas carboniladas. SOD: superóxido dismutase. Grupo Controle (C; n = 4), controle tratado com capsinóides (CCap; n=4), obeso (Ob; n = 5) e ObCap: obeso tratado com capsinóides (n = 5). Valores expressos como média \pm desvio padrão. ANOVA two-way para amostras independentes, complementada com teste *post-hoc* de Tukey.

5.8 HISTOLOGIA VASCULAR

O efeito da administração crônica dos capsinóides sobre as análises microscópicas da área da camada média do músculo liso vascular está representado na Figura 11. Em relação à AST, o músculo liso vascular do grupo C apresentou maiores valores em relação ao grupo Ob (C > Ob), indicando que a obesidade induziu remodelação vascular hipotrófica. Em relação ao tratamento com capsinóides, o grupo CCap apresentou maiores valores de AST em relação ao grupo C. De modo semelhante, os resultados mostram que o grupo ObCap apresentou elevação da AST, quando comparado ao grupo Ob. Esses resultados indicam que o tratamento com capsinóides preveniu a remodelação vascular hipotrófica induzida pela obesidade.

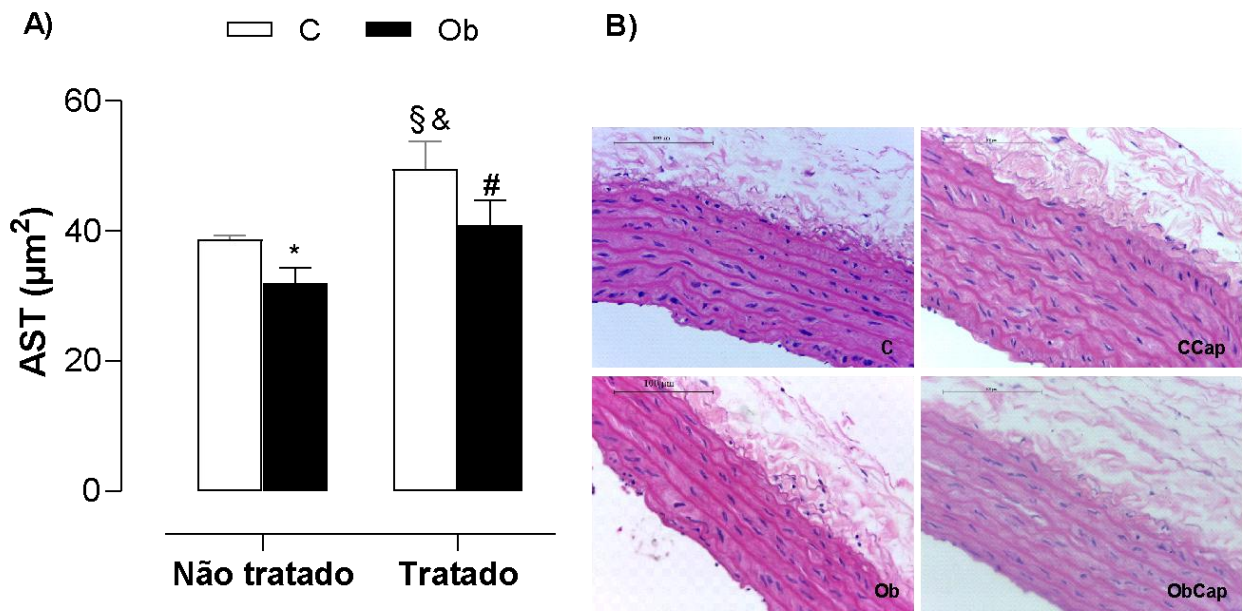


Figura 11. Efeitos dos capsinóides sobre a área seccional transversa (AST) da camada média do músculo liso vascular. A) área seccional transversal (AST); B) Imagens representativas de cortes histológicos transversais de aorta torácica corados com hematoxilina e eosina (H&E). Grupos: controle (C; n=4); controle tratado com capsinóides (CCap; n=4); obeso (Ob; n=5) e obeso tratado com capsinóides (Ob; n=5). Valores expressos em média \pm desvio padrão. $p < 0,05$; *C vs. Ob; [§]C vs. CCap; [&]Ob vs. ObCap; [#]ObCap vs. CCap. ANOVA two-way para amostras independentes, complementada com teste *post-hoc* de Tukey.

O efeito da administração crônica dos capsinóides sobre o colágeno da camada média do músculo liso vascular está ilustrado na Figura 12. Na análise de fração de colágeno, os resultados mostram que houve diferença estatística entre os grupos, no qual

o grupo Ob apresentou maiores valores de níveis de colágeno na camada média em relação ao grupo C, representando uma elevação de 59% (Figura 12A). Os resultados também evidenciam que o grupo ObCap apresentou maiores valores de fração de colágeno em relação ao CCap (+61%) ($p < 0,05$). Em relação aos grupos tratados, os achados apontam que o grupo ObCap apresentou menor fração de colágeno, quando comparado aos grupos Ob (-26%), indicando que a administração crônica de capsinóides foi capaz de prevenir a deposição de colágeno na obesidade, evitando a fibrose vascular.

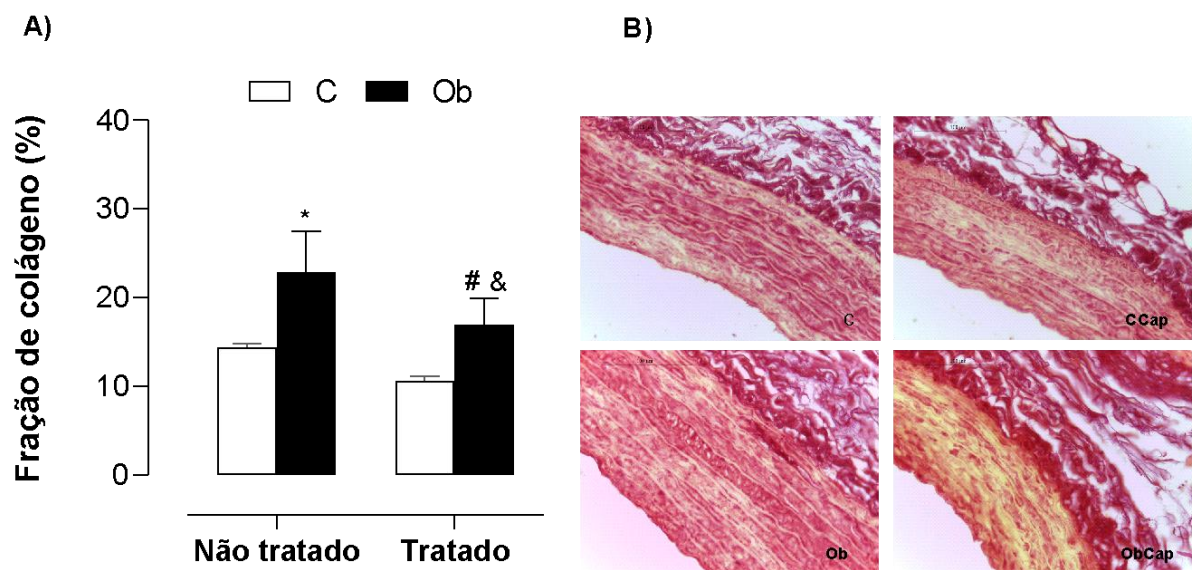


Figura 12. Efeito dos capsinóides sobre a fração de colágeno da camada média do músculo liso vascular. A) Fração de colágeno. B) Imagens representativas de cortes histológicos transversais de aorta torácica corados com Picrosirius red. Grupos controle (C; n=4); controle tratado com capsinóides (CCap; n=4); obeso (Ob; n=5) e obeso tratado com capsinóides (Ob; n=5). Valores expressos em média \pm desvio padrão. $p < 0,05$; *C vs. Ob; &Ob vs. ObCap; #ObCap vs. CCap. ANOVA two-way para amostras independentes, complementada com teste *post-hoc* de Tukey.

6.9 REATIVIDADE VASCULAR

6.9.1 Efeito da obesidade e do tratamento com capsinóides sobre a reatividade vascular

A obesidade aumentou a reatividade vascular à fenilefrina quando comparada ao grupo C, conforme mostrado na Figura 13A. Considerando os efeitos dos capsinóides, os mesmos não modificaram a reatividade vascular na condição controle (Figura 13B). No entanto, no grupo exposto à obesidade, a administração crônica de capsinóides foi capaz

reduzir a resposta vasoconstrictora induzida pela fenilefrina (Ob > ObCap) sugerindo que os capsinóides exercem um efeito vasodilatador na condição de obesidade (Figura 13C). Não houve diferença estatística entre os grupos CCap e ObCap.

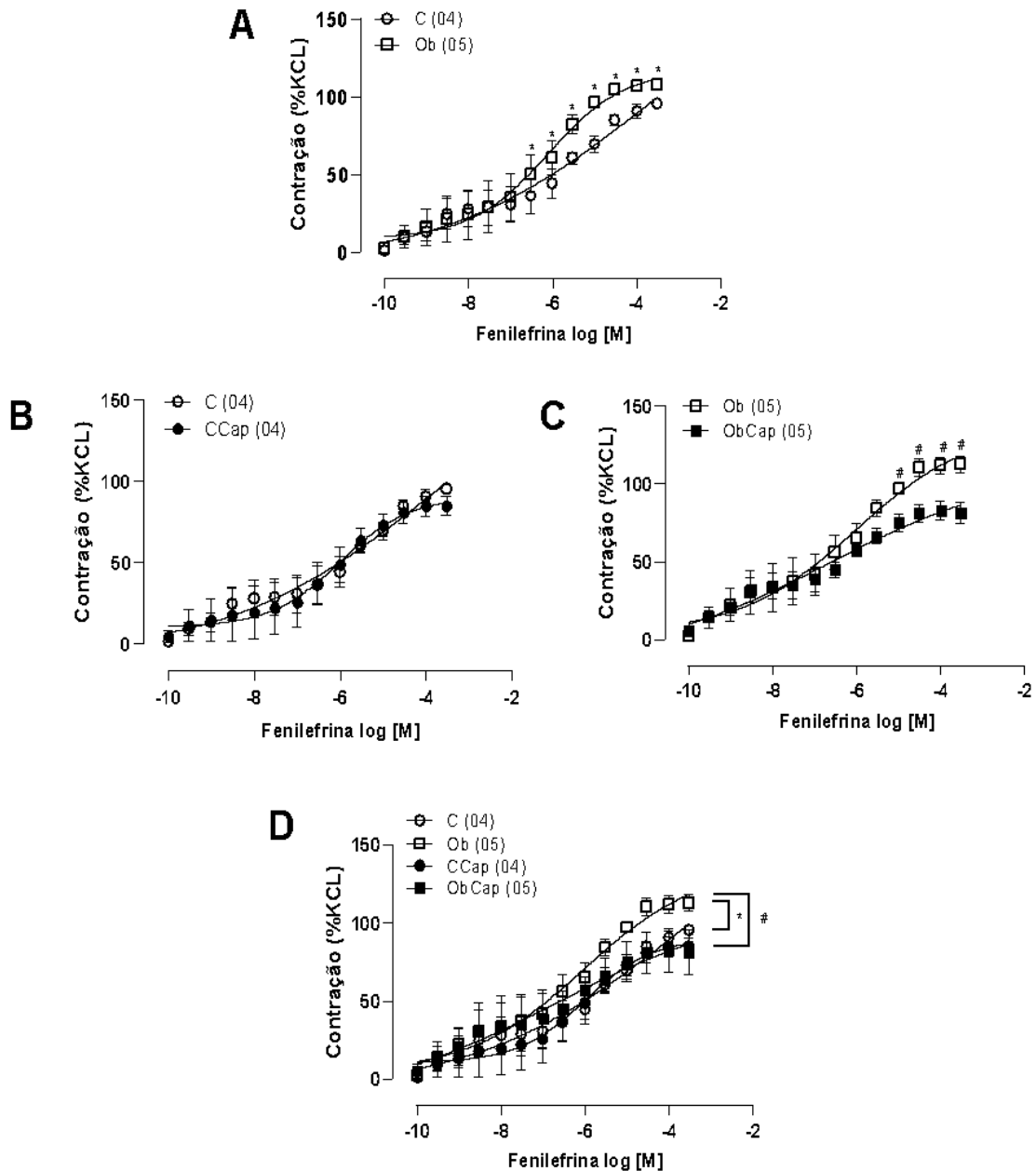


Figura 13. Efeitos da obesidade e da administração crônica com capsinóides sobre as curvas concentração-resposta para fenilefrina em segmentos de aorta de ratos. Grupos controle (C; n=04); controle tratado com capsinóides (CCap; n=04); obeso (Ob; n=05) e obeso tratado com capsinóides (Ob; n=5). $p < 0,05$ - * vs. C; # vs. Ob. O número de animais utilizados está indicado entre parênteses. ANOVA two-way para medidas repetidas, complementada com teste *post-hoc* de Fisher (A-C) ou Tukey quando necessário (D).

6.9.2 Efeito do bloqueio da síntese do óxido nítrico sobre a resposta vascular

A fim de avaliar se a obesidade e a administração crônica de capsinóides alterou a modulação vascular induzida pelo NO, os anéis aórticos foram incubados com o inibidor da sintase de óxido nítrico endotelial (eNOS), L-NAME (100 μ M). A incubação com L-NAME resultou em aumento da reatividade vascular em ambos os grupos de forma similar (Figura 14A). Os dados sugerem que a atividade da eNOS não foi afetada pela obesidade.

Em relação aos efeitos dos capsinóides sobre o bloqueio da síntese do NO grupo C, os dados mostram que a incubação com L-NAME promoveu aumento de reatividade vascular no grupo CCapL-NAME em relação ao CCap (CCapL-NAME > CCap), evidenciando a atividade da eNOS (Figura 14B). De forma similar a condição controle, o grupo ObCapL-NAME apresentou aumento de reatividade em relação ao grupo ObCap (ObCapL-NAME > ObCap). Em contrapartida, na obesidade, a administração crônica com capsinóides não foi capaz de reduzir a reatividade vascular na presença de L-NAME (ObL-NAME = ObCapL-NAME), evidenciando que a vasodilatação promovida por esses compostos bioativos é dependente da via da eNOS (Figura 14C).

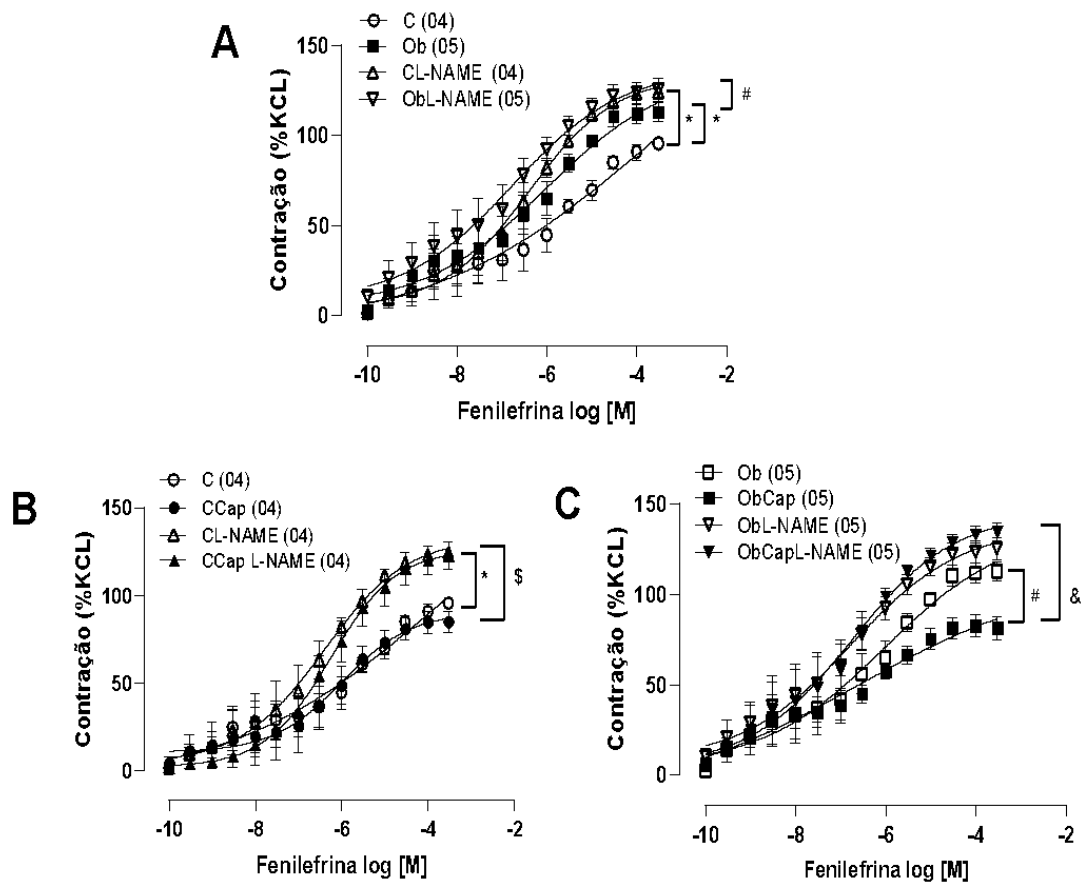


Figura 14. Efeito dos capsinóides sobre o bloqueio da síntese do óxido nítrico com L-NAME em curvas concentração-resposta à fenilefrina de segmentos de aorta de ratos. Grupos controle (C; n=4); controle tratado com capsinóides (CCap; n=4); Controle com incubação de L-NAME (CL-NAME; n=4); Controle tratado com capsinóides e incubação de L-NAME (CCapL-NAME; n=4); Obeso (Ob; n=5) e obeso tratado com capsinóides (ObCap; n=5); Obeso com incubação de L-NAME (ObL-NAME; n=5); Obeso tratado com capsinóides e incubação com L-NAME (ObCapL-NAME; n=5). $p < 0,05$. * vs. C; # vs. Ob; \$CCapLNAME vs. CCap; &ObCapLNAME vs. ObCap. O número de animais utilizados está indicado entre parênteses. ANOVA two-way para medidas repetidas, complementada com teste *post-hoc* de Tukey.

6.9.3 Participação do estresse oxidativo na resposta vascular

Um dos mecanismos que pode estar associado ao aumento de reatividade vascular induzido pela obesidade é a liberação de espécies reativas de oxigênio (EROs), fatores vasoconstritores abundantes em doenças crônicas (1,97). A fim de determinar se o estresse oxidativo participa do aumento de reatividade induzido pela obesidade, incubamos apocinina (30 μ M), um antioxidante.

A incubação com apocinina não alterou a reatividade vascular no grupo C (Figura 15A), porém, os resultados mostram que no grupo Ob houve redução da resposta vascular,

evidenciando participação de EROs (Figura 15C). Em relação à administração crônica com capsinóides, não houve alteração da reatividade vascular no grupo C (CApocinina = CCapApocinina) (Figura 15B), corroborando com o resultado apresentado na Figura 15A. Considerando os efeitos dos capsinóides sobre a obesidade, os resultados apontam que não houve diferença estatística entre os grupos ObApocinina e ObCapApocinina (ObApocinina = ObCapApocinina), evidenciando que os capsinóides não foram capazes de reduzir EROs de forma geral. (Figura15C).

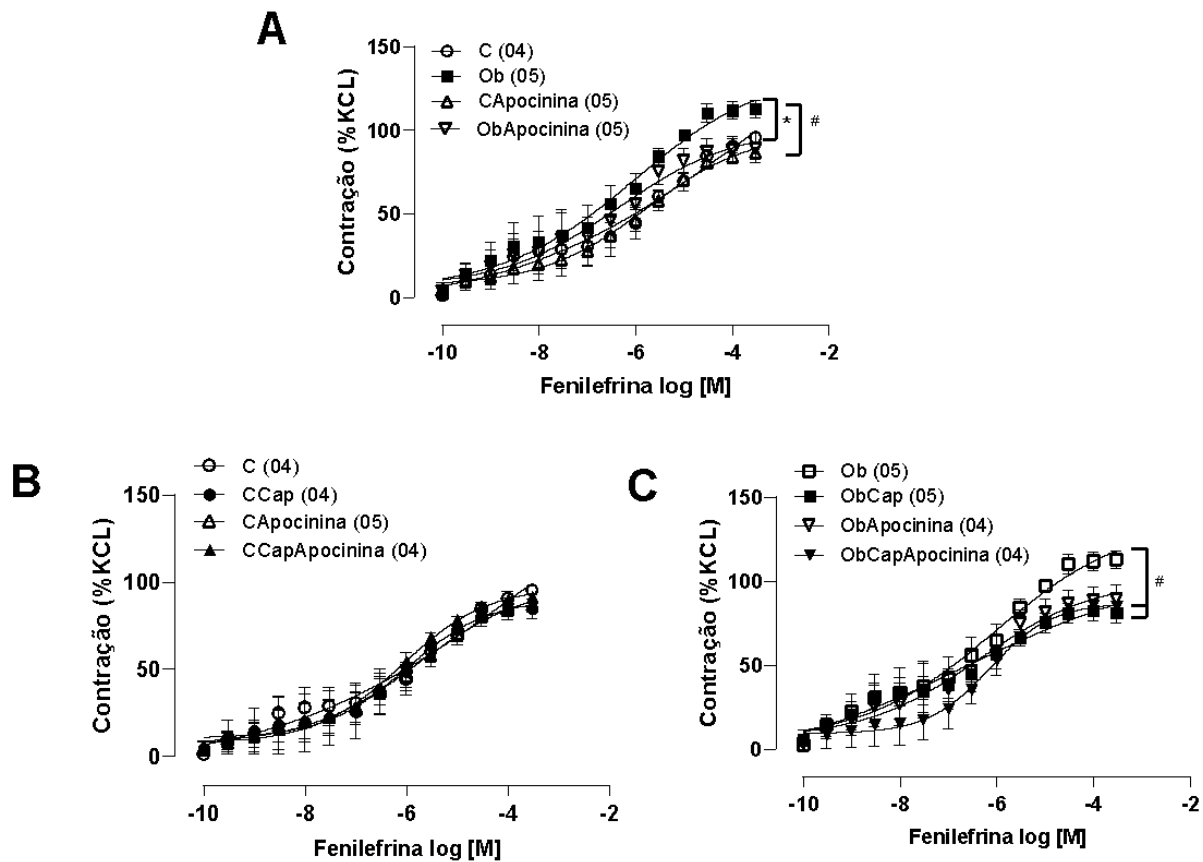


Figura 15. Efeito dos capsinóides no estresse oxidativo em curvas concentração-resposta fenilefrina de segmentos de aorta de ratos. Grupos controle (C; n=4); controle tratado com capsinóides (CCap; n=4); Controle com incubação de apocinina (CApocinina; n=5); Controle tratado com capsinóides e incubação de apocinina (CCapApocinina; n=4); Obeso (Ob; n=5) e obeso tratado com capsinóides (ObCap; n=5). Obeso com incubação de apocinina (ObApocinina; n=4). Obeso tratado com capsinóides e incubação com apocinina (ObCapApocinina; n=04). $p < 0,05$. * vs. C; # vs. Ob. O número de animais utilizados está indicado entre parênteses. ANOVA two-way para medidas repetidas, complementada com teste *post-hoc* de Fisher (A) ou Tukey (B e C).

Considerando o ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$), uma das principais espécies reativas de oxigênio relacionada ao estresse oxidativo, a sua participação na resposta vascular foi

analisada por meio da incubação de tiron, um varredor de $O_2^{\cdot-}$. Ao incubar tiron, os resultados apontam que houve redução da reatividade vascular apenas no grupo exposto à obesidade (Ob > ObTiron) (Figura 16A), sugerindo que o aumento de $O_2^{\cdot-}$ induzido pela obesidade é um dos mecanismos associados à vasoconstrição observada no grupo Ob. Contudo, esse efeito não foi observado no grupo C (C = CTiron) (Figura 16A).

Considerando os efeitos dos capsinóides, os resultados demonstraram que, no grupo CCap, a administração crônica de capsinóides alterou a reatividade vascular após a incubação com tiron, resultando em redução de reatividade (CTiron > CCapTiron) (Figura 16B). Todavia, no grupo Ob, não houve diferença entre os grupos ObTiron e ObCapTiron (ObTiron = ObCapTiron), evidenciando que os capsinóides reduzem a produção de $O_2^{\cdot-}$ através possível efeito antioxidante (Figura 16C).

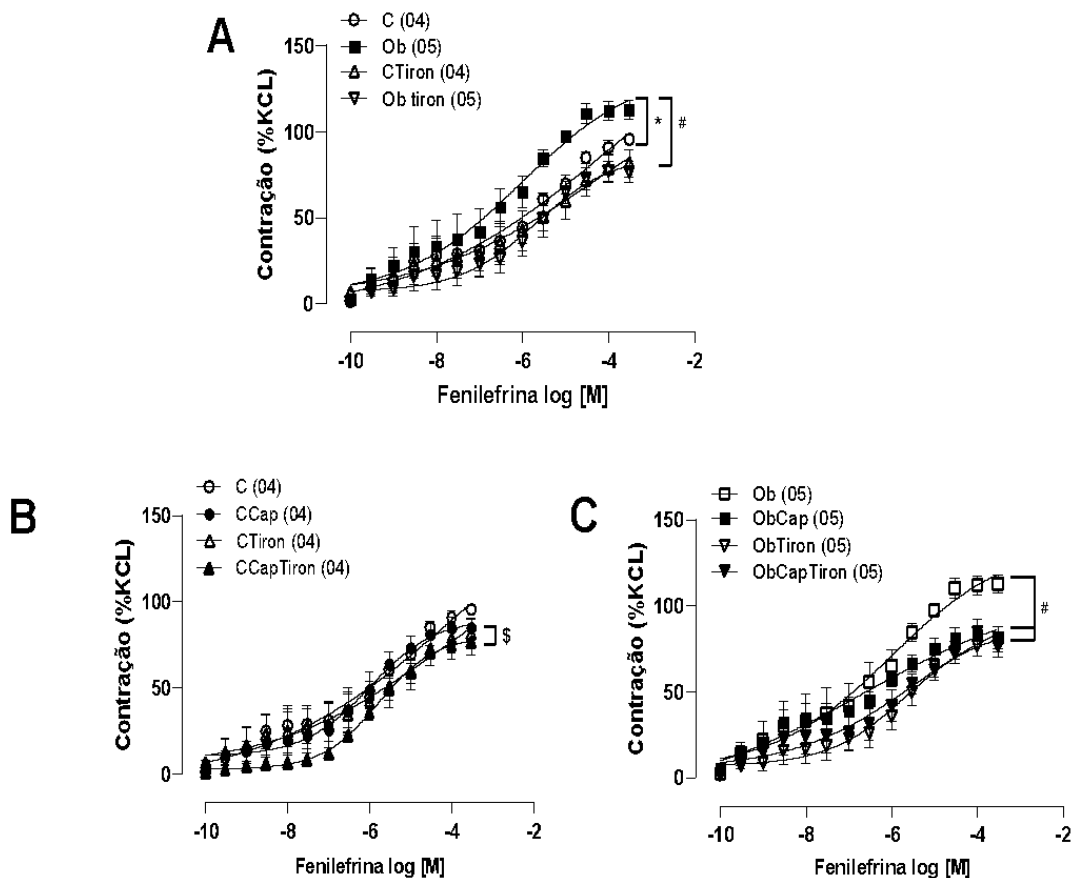


Figura 16. Efeito dos capsinóides sobre o bloqueio da produção de ânion superóxido em curvas concentração-resposta à fenilefrina de segmentos de aorta de ratos. Grupos controle (C; n=4); controle tratado com capsinóides (CCap; n=4); Controle com incubação de tiron (CTiron; n=4); Controle tratado com capsinóides e incubação de tiron (CCapTiron; n=4); Obeso (Ob; n=5) e obeso tratado com capsinóides (ObCap; n=5). Obeso com incubação de tiron (ObTiron; n=5). Obeso tratado com

capsinóides e incubação com tiron (ObCapTiron; n=5). $p < 0,05$ - * vs. C; # vs. Ob; §CTiron vs. CCapTiron. O número de animais utilizados está indicado entre parênteses. ANOVA two-way para medidas repetidas, complementada com teste *post-hoc* de Tukey.

6.9.4 Participação dos receptores AT1 na resposta vascular

A literatura mostra que receptores AT1 na obesidade estão associados a disfunções vasculares (95). Assim, neste protocolo foi investigado a participação desses receptores sobre a resposta contrátil à fenilefrina por meio da incubação do losartan, um inibidor específico de receptores para angiotensina II do subtipo AT1.

A incubação com losartan resultou na redução da reatividade vascular em ambos os grupos (Figura 17A), sugerindo que o receptor AT1 não foi afetado pela obesidade. Considerando os efeitos dos capsinóides, os resultados mostram que a incubação com losartan no grupo CCap reduziu a reatividade vascular (CCap > CCapLosartan), mostrando que a atividade dos receptores AT1 não foi alterada pelo tratamento com os capsinóides (Figura 17B). É importante ressaltar que grupo CLosartan apresentou menores valores de reatividade quando comparado ao grupo ObLosartan (ObLosartan > CLosartan). Quando analisada a condição da obesidade, o losartan também foi capaz de reduzir a reatividade vascular após o tratamento com os capsinóides (ObCap > ObCapLosartan), indicando a manutenção da atividade dos referidos receptores. Em adição, a análise dos efeitos dos capsinóides na presença do losartan demonstrou que houve redução da resposta vascular no grupo ObCapLosartan quando comparado ao grupo ObLosartan (ObLosartan > ObCapLosartan) (Figura 17C). Esse conjunto de dados sugere que a vasodilatação promovida pelos capsinóides pode estar relacionado com outros mecanismos independentes da atividade de AT1.

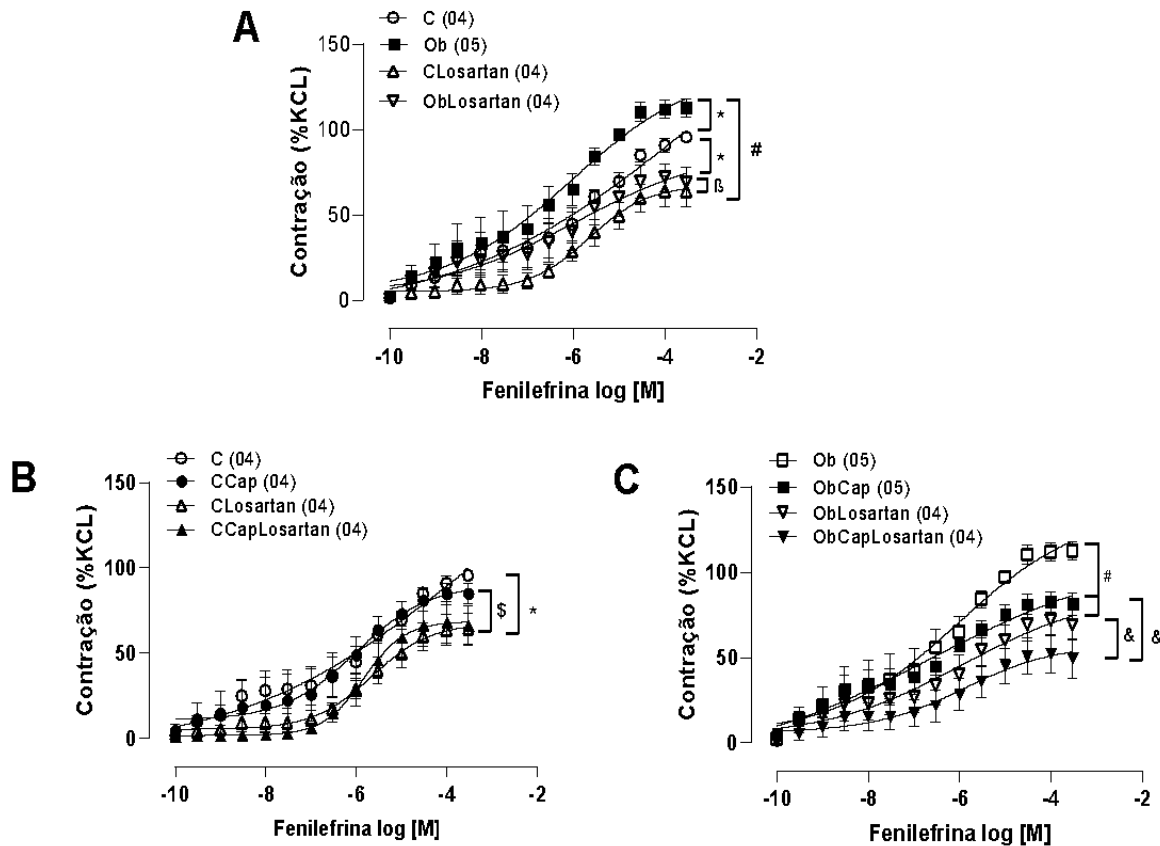


Figura 17. Efeito dos capsinóides sobre o bloqueio dos receptores para angiotensina II do tipo AT1 em curvas concentração-resposta à fenilefrina de segmentos de aorta de ratos. Grupos controle (C; n=4); controle tratado com capsinóides (CCap; n=4); Controle com incubação de losartan (CLosartan; n=4); Controle tratado com capsinóides e incubação de Losartan (CCapLosartan; n=4); Obeso (Ob; n=5); Obeso tratado com capsinóides (ObCap; n=5); Obeso com incubação de Losartan (ObLosartan; n=4); Obeso tratado com capsinóides e incubação com Losartan (ObCapLosartan; n=04). $p < 0,05$. * vs. C; #vs. Ob; β CLosartan vs. ObLosartan; \S CCap vs. CCapLosartan; $\&$ ObLosartan vs. ObCapLosartan e ObCap vs. ObCapLosartan. O número de animais utilizados está indicado entre parênteses. ANOVA two-way para medidas repetidas, complementada com teste *post-hoc* Utilizado teste *post-hoc* de Tukey.

6.9.5 Participação da ciclooxigenase na resposta vascular

Outro grupo de compostos envolvidos no controle da reatividade vascular são os prostanoídes derivados da ciclooxigenase (COX). Seu papel foi estudado pela incubação com indometacina, um inibidor não específico da ciclooxigenase.

A incubação de indometacina resultou em redução da resposta vasoconstritora induzida pela fenilefrina apenas no grupo Ob (Ob > ObIndometacina), evidenciando que

houve participação dos prostanoídes derivados da COX no aumento de reatividade vascular (Figura 18A).

Avaliando os animais com obesidade, os resultados apontam que não houve diferença estatística entre os grupos ObIndometacina e ObCapIndometacina (ObIndometacina = ObCapIndometacina), mostrando que a administração crônica de capsinóides foi capaz de remover os prostanoídes contráteis que poderiam estar participando do aumento de reatividade vascular na obesidade (Figura 18C).

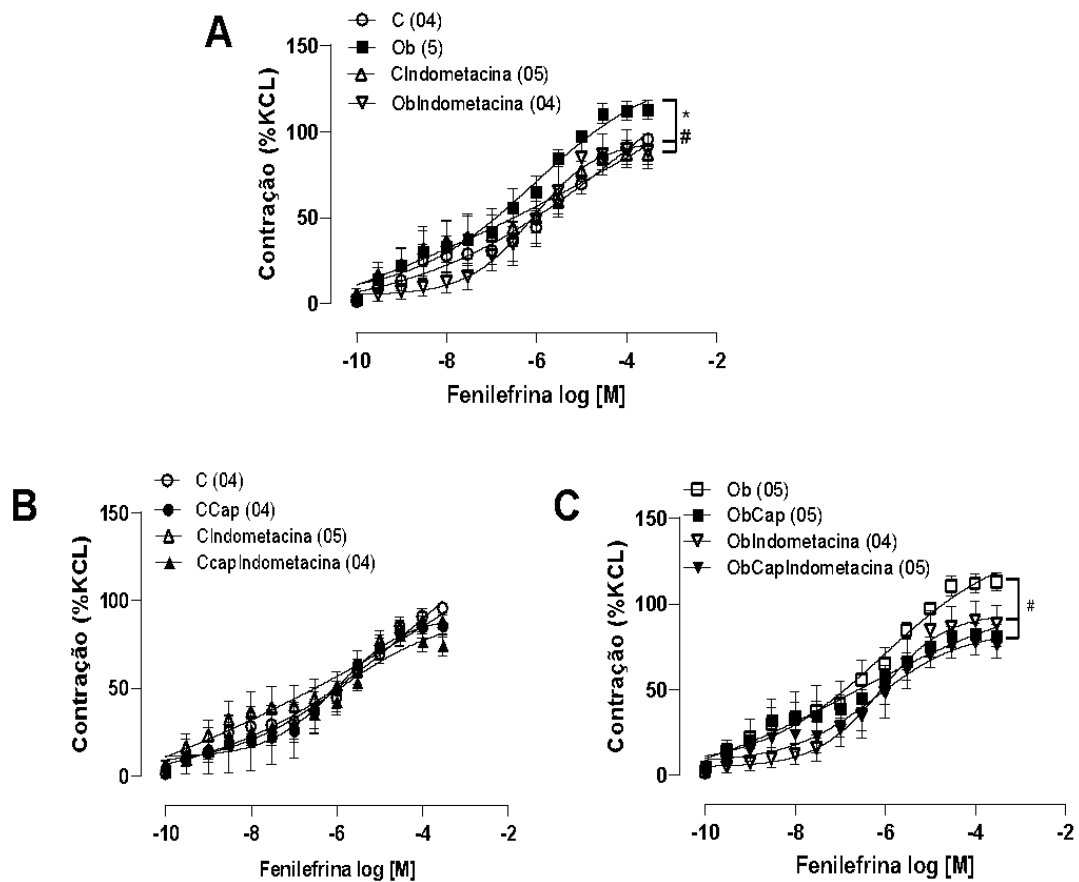


Figura 18. Efeito dos capsinóides sobre o bloqueio dos prostanoídes provenientes da ciclooxigenase em curvas concentração-resposta à fenilefrina de segmentos de aorta de ratos. Grupos controle (C; n=04); controle tratado com capsinóides (CCap; n=4); Controle com incubação de indometacina (CIndometacina; n=5); Controle tratado com capsinóides e incubação de indometacina (CCapIndometacina; n=5); Obeso (Ob; n=5); Obeso tratado com capsinóides (ObCap; n=5); Obeso com incubação e indometacina (ObIndometacina; n=4); Obeso tratado com capsinóides e incubação com indometacina (ObCapIndometacina; n=5. $p < 0,05$; * vs. C # vs. Ob. O número de animais utilizados está indicado entre parêntese. ANOVA two-way para medidas repetidas, complementada com teste *post-hoc* de Tukey.

6. DISCUSSÃO

A proposta do presente estudo foi investigar os efeitos da administração crônica de capsinóides sobre o perfil nutricional e metabólico, bem como o processo de remodelação e reatividade vascular em aorta de ratos com obesidade induzidos por dieta rica em gordura saturada. A obesidade promoveu hiperglicemia, hipercolesterolemia, hipotrofia e fibrose vascular, além de deposição de colágeno na aorta e aumento da reatividade vascular. Esse aumento da reatividade vascular foi associado ao aumento da participação EROs, em especial ânion superóxido e liberação de prostanoídes provenientes da via da COX.

Considerando a proposta principal do presente estudo, os achados foram que a administração crônica com capsinóides preveniu a remodelação hipotrófica e a deposição de colágeno na camada média muscular lisa, porém não foi capaz de restaurar os perfis lipídico e glicêmico. Na função vascular, os capsinóides reduziram a reatividade vascular induzida pela obesidade por meio da atividade da eNOS, redução de ânion superóxido e prostanoídes contráteis derivados da COX. De forma geral, os capsinóides exibem potente efeito antioxidante na função vascular, aumentando a atividade da eNOS e reduzindo a liberação de ânion superóxido induzida pela obesidade.

Modelos experimentais de obesidade têm sido amplamente utilizados em pesquisas nos últimos anos com o objetivo de estudar o acúmulo de gordura corporal, comorbidades e efeitos em diferentes órgãos-alvo (96–98). Diante desse contexto, as dietas hipercalóricas ricas em banha de porco têm sido empregadas para indução da obesidade devido ao seu alto teor de gordura saturada e potencial efeito obesogênico (99). Alguns autores utilizando modelos animais submetidos à dieta hiperlipídica, mostram elevação da massa corporal a partir de 16-20 semanas após o início da utilização da dieta, podendo alcançar 20-30% a mais de massa corporal do que os animais alimentados com uma dieta equilibrada (96–98). Assim, a dieta hipercalórica utilizada no presente estudo foi eficiente na promoção da obesidade, uma vez que foi observada diferença estatística na massa corporal na 15^a semana de indução à obesidade, sendo essa mantida até o final do protocolo experimental. Essa diferença de massa corporal foi evidenciada apesar do grupo DP e DH apresentarem ingestão alimentar similar durante o período de exposição às dietas; essa elevação ocorreu devido à maior densidade energética da dieta hiperlipídica.

Outra questão a ser explorada é o período de indução à obesidade, desde que a literatura tem demonstrado aumento da massa corporal associado às dietas hiperlipídicas

em protocolos experimentais de 20 semanas (100,101). No entanto, cabe ressaltar que resultados similares já foram relatados em protocolo com menor tempo de intervenção (8 semanas) (102). Essa divergência de resultados pode ser explicada em razão da composição das rações e sua proporção de macronutrientes, sendo esses fatores influenciadores no ganho de massa corporal e, conseqüentemente, na indução da obesidade, uma vez que dietas que fornecem 30-60% das calorias totais provenientes de lipídeos, favorecem o desenvolvimento de doenças e distúrbios metabólicos (98,100,103,104).

Em relação a adiposidade corporal, nossos resultados mostram que a dieta hiperlipídica induziu o aumento dos depósitos de gordura epididimal, retroperitoneal, visceral e gordura corporal total, quando comparado ao grupo que recebeu dieta padrão, confirmando a obesidade em nosso protocolo experimental. Em concordância com nossos achados, um estudo utilizando com ratos Long-Evans submetidos à obesidade por meio de dieta hiperlipídica ofertada durante 24 semanas, observou massa corporal levemente superior no grupo que recebeu dieta rica em gordura em comparação com o grupo controle, resultando em aumento de 14% da massa corporal, bem como aumento de gordura visceral e epididimal ao final do protocolo experimental (105).

Considerando a proposta principal do estudo, a literatura mostra que a suplementação de capsinóides têm sido utilizada em modelos de obesidade animais e humanos (12,13) como ferramenta de tratamento na redução de massa corporal devido ao seu efeito pronunciado no aumento do metabolismo energético (76,77), termogênese, consumo de oxigênio pós-exercício (EPOC) (78,79), além do aumento da oxidação lipídica (48). Neste contexto, os capsinóides manifestam-se com grande potencial para controlar e reduzir a obesidade (76,100,106), entretanto, em nosso estudo, estes efeitos não foram eficientes, uma vez que não houve redução da massa corporal final e índice de adiposidade após a administração crônica. Esse conjunto de dados evidenciam a incapacidade dos capsinóides em reduzir traços fenotípicos da obesidade.

Um estudo de nosso laboratório, obteve resultados similares mostrando que o tratamento com capsinóides não foi capaz de reduzir a massa corporal e sim aumentá-la, tampouco evitou o acúmulo excessivo de gordura corporal, além de elevar o índice de adiposidade (100). Uma possível explicação para esses achados pode estar relacionada a hiperleptinemia circulante induzida pela obesidade, ocasionando resistência à leptina e

sinalização inadequada. Dessa forma ocorre aumento da fome e consumo excessivo de calorias, dificultando assim a perda de massa corporal (107). Contudo, não foi analisado no presente estudo a leptina.

Em contrapartida, a literatura relata redução da massa corporal em modelos de obesidade humana (108–110). Possíveis explicações para a inconsistência de tais achados podem, por exemplo, estar pautados nas diferenças entre os estudos no que diz respeito a idade, sexo e composição corporal (adiposidade). Outro mecanismo que pode estar relacionado é a sensibilidade aos capsinóides, podendo haver variação na dose ofertada e absorvida pelo organismo a depender da população estudada, além do tempo de tratamento estabelecido. Outra explicação possível é referente a ocorrência da dessensibilização aos capsinóides, após exposição crônica, resultando em respostas mais sutis ou até mesmo ausentes (108). Snitker et al. (2009) não observaram mudança total na adiposidade em modelo de obesidade humano pós tratamento com capsinóides (6 mg/d durante 12 semanas via oral), porém houve redução da adiposidade abdominal em homens. Os autores atribuem o achado ao tempo limitado de tratamento (109). Kawabata et al. (2014) observaram redução da massa corporal por meio da supressão do acúmulo de gordura pela ativação nervosa simpática. Os autores utilizaram tempo de tratamento ainda menor (02 semanas) e dose de capsinóides = 10 mg/kg no em homens (110). Vale ressaltar que em ambos os estudos mulheres foram excluídas devido o viés potencial associado ao período menstrual e sua complexidade, dificultando assim a investigação da ação dos capsinóides no sexo feminino.

Sabendo que o modelo utilizado foi eficiente na indução do aumento da adiposidade em animais, se torna importante compreender os transtornos metabólicos e fisiológicos relacionados à obesidade. Dentre as diversas comorbidades associadas a obesidade, estudos mostram diminuição da tolerância à glicose, resistência à insulina e dislipidemia (100,111,112). Cabe destacar que o tipo de gordura da dieta, em especial ácidos graxos saturados presentes na banha de porco, componente abundante de dietas hiperlipídicas, influencia nas funções metabólicas e está associada a distúrbios nutricionais importantes, como obesidade e dislipidemias, aumentando as concentrações plasmáticas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e colesterol total (12). Ademais, caso haja consumo excessivo de carboidratos simples e gordura na dieta associado ao balanço energético positivo, pode haver aumento de glicerol e ácidos graxos no fígado e armazenamento de

triglicerídeos no organismo (113). Sendo os marcadores de perfil lipídico utilizados como ferramentas para verificar distúrbios no metabolismo, investigamos quais marcadores poderiam estar alterados em nosso modelo experimental de obesidade induzido por dieta hiperlipídica.

Os dados do presente estudo demonstram que a obesidade acarretou alterações no perfil glicêmico e promoveu hipercolesterolemia isolada. Quando observado o efeito dos capsinóides, os nossos achados evidenciaram que o tratamento não foi capaz de modificar o perfil glicêmico e reduzir o colesterol elevado. Corroborando em parte nossa pesquisa, um trabalho realizado em nosso laboratório mostrou que a administração crônica de capsinóides não alterou os valores glicêmicos, mas foi capaz de reduzir o colesterol total em ratos com obesidade (101). Cansian et al., (2016) também não observaram diferença em relação aos níveis séricos de colesterol total, LDL, HDL e triglicerídeos após o tratamento com os capsinóides em seu modelo de obesidade realizado em ratos. Os autores mencionam que esse achado pode estar associado ao fato do tratamento ter sido realizado por meio de suplementação diária de capsinóides adicionada diretamente na dieta e menor tempo de tratamento (6 semanas). Em nosso protocolo experimental um fator que pode estar relacionado à ausência de efeitos positivos no perfil metabólico é o tempo de administração da dose de capsinóides (8 semanas). Dentro desse contexto, estudos em humanos têm sido conduzidos com uma ampla variedade de doses de capsinóides (variando de ingestão diária a uma dose contínua de 2 a 9 mg/dia e tempo de administração de 3 a 12 semanas de tratamento), sendo observados resultados controversos (114). Esses resultados contraditórios podem ser explicados pela dose de capsinóides, tipo de intervenção, sexo e idade do público estudado, levantando a possibilidade de que alguns determinantes não tenham sido suficientemente abordados. Além disso, a literatura já mostra que um maior tempo de administração (12 semanas) com suplementos de pimenta contendo capsaicinóides, resulta em melhora do perfil lipídico (115). Os efeitos antiinflamatórios, alteração benéfica na microbiota intestinal e redução significativa na atividade da proteína de transferência de fosfolipídios (PLTP) podem ser alguns dos mecanismos associados à essa melhora após administração de capsaicinóides.

Ainda no que tange os efeitos dos capsinóides na hipercolesterolemia, é importante ressaltar que, embora seus efeitos sejam promissores, mais pesquisas serão fundamentais para confirmar esses efeitos e os mecanismos de ação envolvidos na patogênese. Alguns

mecanismos propostos provêm de pesquisas com tratamento envolvendo a capsaicina, análoga dos capsinóides e responsável pela pungência nas pimentas. Dessa maneira, os capsinóides exibem efeitos semelhantes ao da capsaicina, devido afinidade ao mesmo receptor, o TRPV1. Sugere-se que o tratamento com a capsaicina seja capaz de reduzir a produção de colesterol no fígado, induzindo a diminuição da atividade da HMG-CoA redutase, ao passo que aumenta a transcrição da CYP7A1 (colesterol 7alfa-hidroxilase que atua na biossíntese de ácidos biliares a partir do colesterol), limitando assim a síntese de colesterol após sua conversão em ácidos graxos (116). Divergindo dos nossos achados, Zang et al., (2018) mostraram que o tratamento com capsiato, o capsinóide mais abundante da classe dos capsaicinóides, melhorou o metabolismo lipídico e glicêmico no fígado ratos com obesidade (45), enquanto outro estudo evidenciou que tratamento com di-hidrocapsiato preveniu a hiperinsulinemia e a hipergliceridemia, ao mesmo tempo em que melhorou a tolerância à glicose em camundongos com obesidades (117).

Outra alteração importante relacionada à obesidade é o estresse oxidativo (3). O estresse oxidativo além de uma consequência, também pode ser um estopim para a obesidade. O aumento da ingestão de gorduras acarreta estresse oxidativo por meio de diferentes processos bioquímicos, como a síntese de EROs por meio de auto oxidação do gliceraldeído e ativação da proteína quinase C (PKC). O estresse oxidativo também desempenha função importante no desenvolvimento da obesidade, ao estimular a proliferação de pré-adipócitos, diferenciação e crescimento de adipócitos (3,118,119). Importante salientar que na obesidade também há aumento do estresse oxidativo após liberação de citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas IL-1 β e IL-6, e o fator de necrose tumoral α (TNF- α) induzindo um estado pró-oxidante com aumento da produção de EROs.

O estresse oxidativo é caracterizado quando a geração de espécies reativas como o peróxido de hidrogênio (H₂O₂), o ânion superóxido (O₂⁻), radical hidroxila (\cdot OH) e peroxinitrito (ONOO⁻), supera a capacidade antioxidante (3,4,100). As EROs, por sua vez, induzem a liberação de diferentes moléculas de adesão e fatores de crescimento, incluindo fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1) e fator de crescimento do tecido conjuntivo, por meio de fatores de transcrição ativados após oxirredução, especialmente NF- κ B e via NADPH oxidase (3,67).

Neste sentido, a literatura tem mostrado efeitos antioxidantes da capsaicina e seus análogos (53,120,121), dentre eles, os capsinóides. Segundo Rosa et., (2008), o efeito do capsaiato sintético na eliminação de radicais peroxil lipídicos, promove redução da peroxidação lipídica (122), bem como diminuição do estresse oxidativo e aumento de sistemas antioxidantes em animais idosos tratados com capsinóides (120). Vale ressaltar que ainda são escassos estudos que associem os efeitos dos capsinóides em biomarcadores do estresse oxidativo plasmáticos em modelos experimentais de obesidade. Dessa maneira, o presente estudo investigou se a administração crônica com capsinóides altera os biomarcadores de estresse oxidativo plasmático na obesidade, contudo, não foi observado elevação dos biomarcadores de estresse oxidativo, bem como na atividade antioxidante da superóxido dismutase.

Corroborando com esses achados, um estudo prévio do nosso laboratório obteve resultados similares, uma vez que os capsinóides não foram capazes de reduzir os níveis de proteínas carboniladas e produtos de oxidação avançada de proteínas, além de mostrar que os capsinóides promovem aumento da peroxidação lipídica no coração dos animais com obesidade (100). Em contraposição, outros estudos associam os capsinóides e a capsaicina à melhora de marcadores oxidativos (53,123).

Antunes et al. (2019) observaram efeito antioxidante da capsaicina em quadros alérgicos intestinais com redução da concentração de hidroperóxido, importante agente oxidante (123). De forma semelhante, Rosa et al. (2005) observaram que a administração de capsaiato sintético inibiu o aumento de MDA e hidroperóxidos (124). Conforme demonstrado acima, os efeitos dos capsinóides sobre os marcadores oxidativos são controversos, no entanto, para elucidar essa questão, Munzel et al. (2017) propuseram que compostos naturais quando administrados em modelos experimentais biológicos podem não apresentar efeito antioxidante direcionado ou acesso disponibilizado aos sítios de ligação de eROS, principalmente quando se trata de organelas citoplasmáticas, dificultando assim, a eficácia na redução do estresse oxidativo (125). Além disso, a própria administração dos capsinóides, desde a duração, dose e veículo podem influenciar nesse processo (100).

A literatura ainda carece de pesquisas e informações mais aprofundadas sobre os efeitos dos capsinóides em biomarcadores do estresse oxidativo plasmático na obesidade (100). Em nosso estudo os biomarcadores plasmáticos de estresse oxidativo não foram

alterados pela obesidade e mecanismos compensatórios podem estar relacionados. Lechuga-Sancho et al. (2018) sugerem que a resistência à insulina está associada a estresse oxidativo contínuo e mecanismos antioxidantes próximos do esgotamento. Quando não há resistência à insulina, o organismo apresenta uma resposta saudável a estressores agudos, não permitindo o aumento dos níveis de oxidação basal (125). Devido limitações em nossa pesquisa, não avaliamos os índices de homeostase da insulina e, portanto, não podemos afirmar se essa via poderia estar associada a ausência de melhora antioxidante sistêmica em nosso protocolo.

Considerando a proposta principal do estudo, destaca-se que o aumento do estresse oxidativo torna-se um risco para o desenvolvimento de alterações metabólicas, funcionais e estruturais no sistema cardiovascular durante a obesidade, em especial na vasculatura (3,67,75). Assim, a literatura mostra que o tecido adiposo em quantidade adequada é necessário para manutenção da saúde em condições fisiológicas, porém na obesidade pode levar a alterações marcantes (ou prejudiciais) no metabolismo do cálcio e fósforo na parede vascular, ocasionando calcificação local e, posteriormente, aumento da morbimortalidade por doenças cardiovasculares (126).

As artérias possuem três camadas: a íntima, composta por uma monocamada de células endoteliais, a média, formada por células musculares lisas, elastina e colágeno, e a adventícia, composta por tecido conjuntivo frouxo rico em fibroblastos, fibras colágenas e vasa vasorum (127,128). Quando expostas às adipocinas secretadas pelo tecido adiposo perivascular (PVAT), sofrem modulação do tônus muscular por meio de efeitos vasodilatadores e vasoconstritores. Todavia, na obesidade pode ocorrer a proliferação e hipertrofia dos adipócitos do PVAT e da gordura mediastinal, além do aumento da produção de adipocinas com posterior indução do estresse oxidativo e elevação da inflamação local, resultando em diferenciação fenotípica osteoblástica das células musculares lisas vasculares e remodelação da parede arterial por calcificação (126,129). Além dos mecanismos citados anteriormente, a obesidade está associada ao aumento da rigidez aórtica e mortalidade cardiovascular (129,130). Esse efeito se deve à disfunção vascular causada pela compressão física externa do tecido adiposo, aumento de citocinas inflamatórias circulatórias e níveis elevados de ácidos graxos livres (129,130). Em adição, os vasos sanguíneos respondem a estímulos hemodinâmicos e mecânicos associados a

uma variedade de doenças, incluindo a obesidade, podendo modificar seu calibre de lúmen (131,132).

A remodelação vascular é uma resposta adaptativa na tentativa de restaurar os parâmetros de tensão de parede e reduzir o estresse na mesma, permitindo a manutenção do tamanho apropriado do lúmen para um fluxo sanguíneo fisiológico (4). Diferentes tipos de remodelação arterial são apontados dependendo da fisiopatologia: o hipertrófico envolve espessamento da parede vascular; o eutrófico envolve modificações no diâmetro do vaso sem alterações na relação parede-lúmen; e o hipotrófico envolve afinamento da parede e redução na relação parede-lúmen (4,127). Comumente tem sido observada na obesidade a remodelação vascular do tipo hipertrófica em aorta de ratos e camundongos (131,133), entretanto em nosso protocolo experimental, observamos redução da camada média muscular lisa e aumento do depósito de colágeno induzido pela obesidade. Corroborando com nosso achado, Carmo et al. (2018), utilizando ratos com obesidade resistentes à insulina e tratados com vitamina D, constataram que a doença acarretou remodelação vascular hipotrófica. Em adição, o estudo de Vega-Martín et al. (2021) mostrou que a obesidade levou ao mesmo desfecho, porém em artérias mesentéricas, associando maior depósito de colágeno no vaso ao comprometimento da distensibilidade vascular (134). Alguns mecanismos são propostos para elucidar a remodelação hipotrófica vascular, como o aumento de EROs, elevação de LDL, redução de NO e hiperglicemia, os quais regulam a proliferação, desdiferenciação e morte de células musculares lisas vasculares. À vista disso, é possível que um mecanismo regulador epigenético ou a disfunção metabólica induzida pela obesidade possa condicionar a expressão de genes e proteínas associadas à calcificação vascular com conseqüente hipotrofia do músculo liso vascular (135).

Importante destacar que a obesidade acelera o processo de remodelação vascular de forma similar ao processo de envelhecimento, aumentando o risco de desenvolvimento de aterosclerose. Os fatores associados são a infiltração de células inflamatórias, aumento de PVAT, espessamento arterial, redução da proporção média-lúmen e aumento da deposição de colágeno. Este quando depositado em excesso pode levar a alterações estruturais, tornando as artérias mais propensas à calcificação (5,136), além de estar associado a remodelação vascular hipotrófica descrita acima (128,134). A calcificação vascular ocorre principalmente devido a redução da disponibilidade do NO via eNOS e/ou sua degradação acelerada na presença de grande quantidade de EROs no tecido (5).

Diferentes mecanismos podem reduzir a biodisponibilidade de NO, mas o aumento da atividade das arginases merece destaque no cenário da obesidade. As arginases 1 e 2 são enzimas intracelulares que consomem L-arginina, importante fator para o acoplamento da eNOS, para produzir uréia e L-ornitina. Dessa maneira, no organismo obeso a atividade das arginases é aumentada e ocorre o desacoplamento da eNOS, fazendo com que a enzima altere sua atividade de produção de NO para produção de EROs, resultando em estresse oxidativo e posterior remodelação vascular por disfunção endotelial (5,137,138).

A diferenciação fenotípica osteoblástica de células musculares lisas vasculares em organismos obesos também é um dos aspectos importantes da remodelação deletéria por calcificação vascular (136). Esse efeito ocorre sob taxas aumentadas de tensão vascular, aumento dos níveis de fósforo e cálcio caracterizado por transcrição nos genes osteogênicos em um processo semelhante à formação óssea, processo inflamatório e aumento do estresse oxidativo (5,139). Essa diferenciação celular também pode ser mediada pelo aumento do depósito de colágeno vascular, uma vez que essa proteína pode regular a mineralização, ligando-se aos minerais de fosfato de cálcio e posterior transdução de sinal, principalmente via colágeno tipo 1; essa sinalização promove a transformação de células musculares lisas vasculares em células semelhantes a osteoblastos (140). Outro mecanismo proposto no que diz respeito ao remodelamento vascular está relacionado à hiperglicemia causada pela obesidade. Altos níveis de glicose podem induzir senescência e calcificação vascular em células endoteliais e células musculares lisas (141,142) por meio da sua diferenciação em células semelhantes à osteoblastos e liberação de citocinas inflamatórias (143,144).

Um achado interessante em nosso estudo e esperado é que a administração crônica com capsinóides foi capaz de aumentar a camada média vascular e prevenir o depósito de colágeno na aorta de ratos com obesidade. Esse conjunto de dados sugere que os capsinóides estimulam a remodelação do músculo liso vascular e previnem a fibrose ocasionada pela obesidade, podendo ser considerados importantes ferramentas não farmacológicas contra alterações morfológicas na vasculatura. Sabe-se que no sistema vascular, a capsaicina melhora a senescência induzida por hiperglicemia nas células endoteliais, bem como das células musculares lisas, por meio da ativação do TRPV1 (145,146). Desse modo, sugere-se que essa ação poderia ser um possível mecanismo referente à redução do depósito de colágeno induzido pela obesidade.

Além disso, estudos que correlacionem o tratamento com capsinóides à prevenção do depósito de colágeno são escassos na literatura, sendo encontrados apenas estudos referentes a capsaicina (147–149). Em estudo com culturas de células hepáticas, a capsaicina modulou a proliferação, migração e ativação de células, além de reduzir os níveis de colágeno e prevenir a fibrose hepática (148). Também foi capaz de aliviar significativamente as deposições de fibronectina e colágeno em túbulos proximais renais lesionados de camundongos, prevenindo a fibrose renal (147). No sistema respiratório, Prado et al. (2011) mostraram que a capsaicina foi capaz de reduzir as fibras colágenas nas vias aéreas e vasos sanguíneos do parênquima pulmonar de porquinhos-da-índia, contribuindo para a atenuação dos parâmetros funcionais e redução do remodelamento pulmonar (149).

Os mecanismos de ação propostos pelos quais a capsaicina reduz o depósito de colágeno nos diferentes tecidos citados acima precisam de melhores esclarecimentos. No entanto, segundo Perumal et al. (2014), após investigação do efeito da capsaicina na estabilidade molecular, automontagem e estabilidade da fibrila do colágeno tipo I, os autores mostraram que o composto não promove a desmontagem das fibrilas de colágeno, mas interfere na agregação de suas moléculas, dificultando seu depósito (150). No que diz respeito a obesidade e o aumento da deposição de colágeno, não foram encontrados estudos que associem o tratamento com capsinóides à prevenção da remodelação vascular patológica em aorta, sendo o nosso estudo pioneiro e inédito acerca do assunto. No entanto, é importante pontuar que, embora nossos resultados iniciais sejam promissores, mais estudos são necessários para elucidar os mecanismos de ação pelos quais os capsinóides reduzem a deposição de colágeno em aorta de animais com obesidade.

A disponibilidade efetiva de um modelo animal de obesidade fornece uma ferramenta importante para ajudar a elucidar a patogênese da obesidade e sua relação com doenças vasculares. Existem diversos fatores que podem afetar adversamente a função do endotélio e o tônus vascular, incluindo alterações nos níveis de glicose, no perfil lipídico e na pressão arterial, bem como produção aumentada de prostanoídes contráteis ou redução de prostanoídes vasorelaxantes dependentes do endotélio (131,133,151). Além disso, a literatura mostra que uma dieta rica em ácidos graxos saturados de cadeia longa, como a banha de porco, aumenta os principais mediadores da inflamação e, conseqüentemente, pode acarretar efeitos mais pronunciados na reatividade vascular (152). Há ainda

evidências de que o consumo excessivo de gordura apresenta efeito deletério cumulativo na função vascular, com alterações tornando-se cada vez mais acentuadas e persistindo ao longo do tempo (153). Ademais, o acúmulo de tecido adiposo perivascular torna o vaso altamente inflamado e induz disfunção vascular por secreção aumentada de fatores de vasoconstritores, como adipocinas pró-inflamatórias e componentes do sistema renina-angiotensina, sendo esses importantes contribuintes para ativação endotelial e inflamação vascular (154).

Na obesidade, a disfunção endotelial é a manifestação mais precoce da doença cardiovascular, sendo uma alteração que foi descrita em diferentes leitos vasculares, como artéria de resistência do tecido subcutâneo abdominal e do tecido adiposo visceral, coronária, artéria femoral e aorta (6,155–158). As alterações endoteliais impactam diretamente a função vascular por meio da remodelação deletéria associada ao enrijecimento com consequente aumento da vasoconstrição (159).

Considerando os dados da reatividade vascular em nosso estudo, observamos que a obesidade induziu vasoconstrição. Esse aumento de reatividade pode estar associado a uma possível rigidez vascular após o aumento do depósito de colágeno e hiperglicemia, mas também à disfunção endotelial, uma vez que a obesidade ocasiona desequilíbrio entre mecanismos pró-oxidantes e antioxidantes (160). Assim, possíveis explicações podem ser encontradas referentes aos nossos achados no que diz respeito aos diferentes mecanismos que atuam na disfunção endotelial em organismos obesos, dentre eles destacam-se a regulação negativa da expressão de eNOS e da produção de NO, regulação negativa da atividade da SOD, expressão vascular aumentada de endotelina-1 (ET-1), além do aumento de fatores de crescimento, fatores pró-coagulantes, mediadores inflamatórios, expressão de TNF- α e aumento de EROs (159–161). O estresse oxidativo e a produção aumentada de EROs por sua vez induzem a liberação de diferentes moléculas de adesão e fatores de crescimento, incluindo fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1) e fator de crescimento do tecido conjuntivo, por meio de fatores de transcrição ativados após oxirredução, especialmente via NF- κ B (fator nuclear kappa B) e via NADPH oxidase (3,67).

Importante destacar que o principal objetivo do estudo foi investigar o papel dos capsinóides na reatividade vascular. Sendo assim, a literatura demonstra que a capsaicina

atua na redução do metabolismo lipídico, inflamação e disfunção endotelial (162,163). Diante desse contexto, os achados do presente estudo evidenciam pela primeira vez que a administração crônica de capsinóides foi capaz de induzir vasodilatação e restaurar os parâmetros de reatividade vascular.

Estudos associando a administração e/ou o tratamento com capsinóides na avaliação da reatividade vascular em aorta na condição de obesidade são inexistentes, porém a atuação da capsaicina no sistema vascular vem sendo amplamente explorada pela comunidade científica (164–166). Yang et al. (2010), investigando os efeitos da capsaicina sobre artérias mesentéricas de camundongos geneticamente hipertensos durante 06 meses, mostraram que houve aumento do relaxamento dependente do endotélio em virtude de maior fosforilação da eNOS com conseqüente estímulo da produção de NO, sendo esses mecanismos associados ao aumento da expressão do receptor TRPV1 (167). De forma semelhante, um estudo com ratos diabéticos tratados com capsaicina durante 8 semanas, evidenciou que o composto aumentou a expressão de TRPV1 e eNOS em células endoteliais vasculares de aorta e coração, normalizando a permeabilidade vascular e reduzindo a formação de EROs. Em conclusão, o conjunto de dados sugere que a capsaicina protege o organismo contra a disfunção endotelial (164).

Corroborando com nossos achados, resultados similares foram relatados anteriormente. Em um estudo que avaliou a reatividade de artérias coronárias de suínos com obesidade, foi relatada vasodilatação dependente de NO endotelial após aumento do influxo de Ca^{2+} via canais TRPV1(166). Sivasinprasasn et al. (2018) relataram que a nonivamida, composto análogo a capsaicina, promoveu relaxamento dependente do endotélio em aorta de ratos com obesidade após melhorar a disfunção endotelial, atenuando o estresse oxidativo e aumentando a expressão de eNOS e NO, sendo esses mecanismos atribuídos ao aumento da expressão do receptor TRPV1 (168). Em virtude da limitação da quantidade de animais utilizado em nossa pesquisa, não foi possível realizar curvas de relaxamento e análise da influência do endotélio nas respostas vasculares por meio de sua retirada mecânica. Dessa forma, sugerimos que novos ensaios envolvendo a análise da reatividade vascular em aorta de ratos com obesidade devam ser realizados para elucidar os mecanismos pelos quais os capsinóides promovem vasodilatação via endotélial.

Sabendo que a obesidade promove prejuízo na função arterial por meio da redução de fatores vasodilatadores e aumento de fatores contráteis endoteliais após aumento do estresse oxidativo, disfunção endotelial e remodelação vascular prejudicada (70,75), o presente estudo investigou possíveis vias envolvidas na vasoconstrição induzida pela obesidade. Diante desse contexto, entre os fatores endoteliais, o NO desempenha o papel mais importante por ser um potente vasodilatador (73). Os nossos achados indicam que a obesidade não alterou a atividade da eNOS, tendo em vista que a incubação com o L-NAME aumentou a reatividade vascular de forma similar ao grupo controle. Após extensiva pesquisa na literatura, observamos que a obesidade pode atuar aumentando a atividade da eNOS (169,170) ou reduzindo (166,168,171). Embora o envolvimento da via do NO em distúrbios vasculares induzidos pela obesidade seja controverso, há cada vez mais evidências de que o comprometimento da biodisponibilidade de NO representa um defeito central associado ao desenvolvimento de anormalidades vasculares (170).

Neste modelo experimental, possivelmente o número reduzido de animais pode ser associado ao resultado inconclusivo em relação a atividade da eNOS. Um estudo de nosso grupo com desenho experimental similar, diferindo apenas no tecido avaliado (tecido cardíaco), relatou aumento da leptina circulante durante obesidade (100). A leptina é um hormônio associado ao aumento da biodisponibilidade de NO, via Akt, e, em modelos de obesidade esse pode ser um mecanismo compensatório para neutralizar a disfunção endotelial induzida pela obesidade (169,170).

O bloqueio da eNOS na presença dos capsinóides não promoveu alteração da reatividade vascular no grupo controle, indicando que a enzima manteve sua atividade. Todavia, na obesidade, a redução de reatividade promovida pelos capsinóides foi abolida na presença do L-NAME, sugerindo participação da eNOS e NO na resposta vasodilatadora encontrada. Corroborando com os resultados apresentados, Bratz et al. (2018) e Sivasinprasasn et al., (2018) também relataram redução da reatividade vascular em artéria coronária e aorta, respectivamente, após tratamento com capsaicinóides, e associaram esse resultado ao aumento da expressão e atividade da eNOS, além de maior biodisponibilidade de NO (166,168). O equilíbrio entre a biodisponibilidade de NO e a liberação de fatores vasoconstritores é extensivamente afetado pela obesidade (5,170), sendo essa a principal causa de disfunção endotelial observada nas doenças cardiovasculares (160). A disfunção endotelial na obesidade pode ser mediada por

diferentes mecanismos, mas dentre eles, o aumento do estresse oxidativo merece destaque (168).

Dessa forma, também foi analisado se o estresse oxidativo estaria participando do aumento de reatividade vascular induzido pela obesidade e os achados encontrados mostram que houve participação de $O_2^{\cdot-}$. Portanto, o agrupado de dados sugere que a administração crônica de capsinóides apresenta ação antioxidante e reduz a produção de $O_2^{\cdot-}$.

A literatura ressalta que as EROs são essenciais para a homeostase e controle de células endoteliais vasculares (61,125). O ânion superóxido é o principal radical livre derivado do oxigênio vascular, sendo produzido na cadeia de transporte de elétrons mitocondrial. Em adição, este é rapidamente dismutado em peróxido de hidrogênio (H_2O_2) pela enzima antioxidante superóxido dismutase (SOD) em condições fisiológicas. Por ser importante segundo mensageiros intra e intercelulares, modula vias de sinalização associadas ao crescimento e à contração vascular (172). Em excesso na vasculatura, contribui para disfunção endotelial (173). Sua formação excessiva no tecido adiposo e vascular pode ser um importante fator de interferência que desvia a sinalização de NO na obesidade (174), além de influenciar na remodelação vascular (172).

Na obesidade a produção descontrolada de $O_2^{\cdot-}$ da cadeia de transporte de elétrons nas mitocôndrias ocorre sob influência do influxo persistente de nutrientes nos adipócitos hipertróficos (175). Além disso o $O_2^{\cdot-}$ no tecido adiposo é gerado principalmente pela sobrecarga do sistema mitocondrial com metabólitos de ácidos graxos, glicose e NADPH oxidase (176). Além disso, sabe-se que a eNOS pode se ligar à membrana mitocondrial externa. Logo, a eNOS regula a função mitocondrial e, inversamente, as mitocôndrias regulam a atividade da eNOS. Seu desacoplamento é uma fonte de $O_2^{\cdot-}$, incluindo a via mitocondrial, uma vez que o NO é desviado de sua função na presença de espécies reativas de oxigênio (177). A capsaicina pode aumentar o nível de expressão vascular de proteína desacopladora 2 (UCP2), um regulador da geração de eROS mitocondriais, por meio da via da PKA mediada por TRPV1 e, dessa forma, antagonizar o estresse oxidativo, podendo esse ser um dos mecanismos por trás do efeito antioxidante que observamos em nosso estudo (178).

Outra via de produção de EROs ocorre por meio da estimulação dos receptores AT1, os quais desempenham papel crucial no desenvolvimento do estresse oxidativo em aorta

(73). Em nosso modelo experimental, os receptores AT1 mostraram-se ativos de forma semelhante em ambos os grupos, evidenciando seu papel tanto em condições fisiológicas quanto patológicas. Durante o bloqueio da atividade de AT1 na condição controle, os capsinóides não alteraram a reatividade vascular, indicando que o receptor AT1 não sofreu alterações.

Os prejuízos produzidos por distúrbios metabólicos como a obesidade, podem alterar a funcionalidade e estimular a expressão dos receptores AT1 (178) por meio do aumento sérico de proteínas pró-inflamatórias. Isso sugere uma suscetibilidade inicial à ação da Ang II/AT1 no processo inflamatório induzido pela obesidade (179). Os níveis séricos de Ang II e a atividade do receptor AT1 em indivíduos com obesidade pode diferir se houver comorbidades associadas ou não, podendo haver diferentes períodos funcionais de Ang II nos processos inflamatórios induzidos pela doença. Assim, o aumento de Ang II pode não desempenhar papel crucial no período inicial do processo inflamatório na obesidade, mas em estágios avançados da doença, essa molécula pode ter efeitos deletérios (179). Considerando os efeitos dos capsinóides na obesidade, os nossos achados mostram que os mesmos induziram vasodilatação após bloqueio de AT1, indicando que o receptor não foi afetado pelo tratamento e manteve sua atividade, sugerindo assim, a participação da formação de EROs.

Considerando as possíveis vias envolvidas no controle da reatividade vascular, outro grupo de compostos destacados são os prostanoides derivados da via da ciclooxigenase (COX) (73). Em nossa pesquisa, a via da COX estava ativa apenas na obesidade, evidenciando sua participação na vasoconstrição observada. Além disso, os capsinóides foram capazes de remover os prostanoides vasocontráteis derivados da COX, sugerindo que esse possa ser um dos mecanismos relacionados à ação vasodilatadora que esses compostos apresentam.

A COX, é a primeira enzima na conversão de substratos de ácidos graxos em prostaglandinas. Está presente em duas isoformas, COX-1 e COX-2, derivadas de genes diferentes compartilham aproximadamente 60% de homologia, podendo funcionar independentemente dentro do mesmo tipo celular. Ambas são encontradas nas células musculares lisas vasculares, porém com maior prevalência nas células endoteliais, sendo a COX-1 predominante (179,180). Sua expressão pode ser regulada positivamente pelo

estresse de cisalhamento, sendo a COX-2 frequentemente induzida em locais de inflamação e doença vascular (179).

A desregulação das prostaglandinas está implicada em condições patológicas como câncer, inflamação, hipertensão e doença cardiovascular. Podem apresentar ações diferentes a depender do leito vascular e do estágio da doença. Sendo assim, sugere-se que a disfunção vascular seja acarretada por uma mistura de produtos da COX e não um único mediador (179,180). Assim, a manipulação da atividade da COX paradoxalmente modula adversamente a fisiologia vascular (180). Isso explica por que na obesidade a via da COX envolve tanto efeitos vasoconstritores (181,182), quanto efeitos vasodilatadores (166,183).

Tendo em vista que no presente estudo não realizamos o bloqueio de forma específica das isoformas da COX, os resultados encontrados podem estar associados tanto a COX 1 quanto ao tipo 2, simultaneamente. Sabe-se que na obesidade, o aumento da atividade da NADPH oxidase estimula a produção de EROs nas artérias (166), sendo que esse efeito pode ser mediado via COX e/ou ativação dos receptores AT1 (182,184). Em adição, prostanoídes derivados da COX podem influenciar na alteração fenotípica das células musculares lisas para células semelhantes à osteoblastos e com isso, aumentar o depósito de colágeno e a rigidez vascular (100,162,166), corroborando com nossos resultados. Dessa maneira observa-se um ciclo vicioso que prejudica ainda mais a função endotelial e contribui para estados patológicos na vasculatura de indivíduos com obesidade.

A classe dos capsaicinóides, incluindo os capsinóides, apresentam-se de forma promissora na restauração dos distúrbios endoteliais promovidos pela obesidade (162,185) atuando, principalmente por meio da ativação do receptor TRPV1, com consequente aumento do cálcio intracelular e fosforilação da eNOS (164). Em nosso experimento, os achados mostram que o relaxamento vascular promovido pelos capsinóides é dependente da via da eNOS pós-redução do estresse oxidativo. Os metabólitos da eNOS já foram implicados na ativação de TRPV1, contribuindo para o relaxamento vascular (166). Acreditamos que a vasodilatação induzida pelos capsinóides na obesidade, possa ser tanto via ativação direta do receptor TRPV1 quanto indireta, por meio dos metabólitos da eNOS. Ademais, a ativação de TRPV1 também é relacionada à inibição da troca fenotípica das células musculares lisas (186,187), reduzindo a deposição de colágeno e prevenindo o remodelamento vascular patológico; esse efeito pode ser um dos mecanismos implicados

na redução de reatividade vascular nos animais com obesidade. Diante do exposto, o presente estudo fornece fortes evidências de que os capsinóides atuam como protetores na função vascular, desempenhando papel importante na regulação do tônus vascular em condições patológicas através da sua ação antioxidante.

7. CONCLUSÃO

Este estudo demonstra que a administração crônica de capsinóides na dose de 10 mg/kg restaura os parâmetros de reatividade vascular induzido pela obesidade por meio da vasodilatação via eNOS e redução do estresse oxidativo vascular. Ademais, também foi capaz de prevenir o processo de remodelação vascular, sendo assim, considerada uma ferramenta de baixo custo na prevenção das doenças cardiovasculares associadas à obesidade.

8. REFERÊNCIAS

1. Manna P, Jain SK. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015;13(10):423.
2. Manna P, Jain SK. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metab Syndr Relat Disord* [Internet]. 12 de dezembro de 2015 [citado 8 de agosto de 2024];13(10):423. Disponível em: [/pmc/articles/PMC4808277/](#)
3. Colak E, Pap D. The role of oxidative stress in the development of obesity and obesity-related metabolic disorders. *J Med Biochem* [Internet]. 1º de janeiro de 2021 [citado 8 de agosto de 2024];40(1):1. Disponível em: [/pmc/articles/PMC7857849/](#)
4. Martínez-martínez E, Souza-neto F V., Jiménez-gonzález S, Cachofeiro V. Oxidative Stress and Vascular Damage in the Context of Obesity: The Hidden Guest. *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 1º de março de 2021 [citado 8 de agosto de 2024];10(3):1–26. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33800427/>
5. Masi S, Ambrosini S, Mohammed SA, Sciarretta S, Lu¨scher TF, Paneni F, et al. Epigenetic Remodeling in Obesity-Related Vascular Disease. *Antioxid Redox Signal* [Internet]. 20 de maio de 2021 [citado 14 de setembro de 2024];34(15):1165–99. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32808539/>
6. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 6 de junho de 1996 [citado 19 de setembro de 2024];97(11):2601. Disponível em: [/pmc/articles/PMC507347/?report=abstract](#)
7. Padilla J, Vieira-Potter VJ, Jia G, Sowers JR. Role of Perivascular Adipose Tissue on Vascular Reactive Oxygen Species in Type 2 Diabetes: A Give-and-Take Relationship. *Diabetes*. 2015;64:1904–6.
8. Acree LS, Comp PC, Whitsett TL, Montgomery PS, Nickel KJ, Fjeldstad AS, et al. The influence of obesity on calf blood flow and vascular reactivity in older adults. *Dyn Med* [Internet]. 2007 [citado 15 de agosto de 2024];6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17386093/>
9. McGill HC, McMahan CA, Herderick EE, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* [Internet]. 11 de junho de 2002 [citado 15 de agosto de 2024];105(23):2712–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12057983/>
10. Elagizi A, Kachur S, Carbone S, Lavie CJ, Blair SN. A Review of Obesity, Physical Activity, and Cardiovascular Disease. *Curr Obes Rep* [Internet]. 1º de dezembro de 2020 [citado 15 de agosto de 2024];9(4):571–81. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32870465/>

11. Kitts D, Weiler K. Bioactive proteins and peptides from food sources. Applications of bioprocesses used in isolation and recovery. *Curr Pharm Des* [Internet]. 25 de março de 2003 [citado 15 de agosto de 2024];9(16):1309–23. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12769739/>
12. Cansian A.C. Efeitos da ingestão de capsinoides sobre a adiposidade corporal em ratos Wistar. Tese. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2016;
13. Gupta R, Kapoor B, Gulati M, Kumar B, Gupta M, Singh SK, et al. Sweet pepper and its principle constituent capsiate: functional properties and health benefits. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2022 [citado 15 de agosto de 2024];62(26):7370–94. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33951968/>
14. Haramizu S, Kawabata F, Masuda Y, Ohnuki K, Watanabe T, Ylazawa S, et al. Capsinoids, non-pungent capsaicin analogs, reduce body fat accumulation without weight rebound unlike dietary restriction in mice. *Biosci Biotechnol Biochem* [Internet]. 2011 [citado 15 de agosto de 2024];75(1):95–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21228478/>
15. Kwon DY, Kim YS, Ryu SY, Cha MR, Yon GH, Yang HJ, et al. Capsiate improves glucose metabolism by improving insulin sensitivity better than capsaicin in diabetic rats. *J Nutr Biochem* [Internet]. junho de 2013 [citado 15 de agosto de 2024];24(6):1078–85. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23026494/>
16. Zang Y, Fan L, Chen J, Huang R, Qin H. Improvement of Lipid and Glucose Metabolism by Capsiate in Palmitic Acid-Treated HepG2 Cells via Activation of the AMPK/SIRT1 Signaling Pathway. *J Agric Food Chem* [Internet]. 5 de julho de 2018 [citado 15 de agosto de 2024];66(26):6772–81. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.jafc.8b01831>
17. Urrea-López R, de la Garza RID, Valiente-Banuet JI. Effects of Substrate Salinity and Nutrient Levels on Physiological Response, Yield, and Fruit Quality of Habanero Pepper. *HortScience* [Internet]. 1º de junho de 2014 [citado 15 de agosto de 2024];49(6):812–8. Disponível em: <https://journals.ashs.org/hortsci/view/journals/hortsci/49/6/article-p812.xml>
18. Sinisgalli C, Vezza T, Diez-Echave P, Ostuni A, Faraone I, Hidalgo-Garcia L, et al. The Beneficial Effects of Red Sun-Dried Capsicum annum L. Cv Senise Extract with Antioxidant Properties in Experimental Obesity are Associated with Modulation of the Intestinal Microbiota. *Mol Nutr Food Res* [Internet]. 1º de fevereiro de 2021 [citado 15 de agosto de 2024];65(3). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33300660/>
19. Inoue N, Matsunaga Y, Satoh H, Takahashi M. Enhanced energy expenditure and fat oxidation in humans with high BMI scores by the ingestion of novel and non-pungent capsaicin analogues (capsinoids). *Biosci Biotechnol Biochem* [Internet]. 2007 [citado 15 de agosto de 2024];71(2):380–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17284861/>
20. Wang P, Yan Z, Zhong J, Chen J, Ni Y, Li L, et al. Transient receptor potential vanilloid 1 activation enhances gut glucagon-like peptide-1 secretion and improves glucose homeostasis. *Diabetes* [Internet]. agosto de 2012 [citado 15 de agosto de 2024];61(8):2155–65. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22664955/>

21. Chen J, Li L, Li Y, Liang X, Sun Q, Yu H, et al. Activation of TRPV1 channel by dietary capsaicin improves visceral fat remodeling through connexin43-mediated Ca²⁺ influx. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 13 de fevereiro de 2015 [citado 15 de agosto de 2024];14(1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25849380/>
22. Ma L, Zhong J, Zhao Z, Luo Z, Ma S, Sun J, et al. Activation of TRPV1 reduces vascular lipid accumulation and attenuates atherosclerosis. *Cardiovasc Res* [Internet]. 1º de dezembro de 2011 [citado 15 de agosto de 2024];92(3):504–13. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21908651/>
23. Xu X, Wang P, Zhao Z, Cao T, He H, Luo Z, et al. Activation of transient receptor potential vanilloid 1 by dietary capsaicin delays the onset of stroke in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Stroke* [Internet]. novembro de 2011 [citado 15 de agosto de 2024];42(11):3245–51. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21852608/>
24. Kobata K, Todo T, Yazawa S, Iwai K, Watanabe T. Novel Capsaicinoid-like Substances, Capsiate and Dihydrocapsiate, from the Fruits of a Nonpungent Cultivar, CH-19 Sweet, of Pepper (*Capsicum annum* L.). *J Agric Food Chem* [Internet]. 1998 [citado 15 de agosto de 2024];46(5):1695–7. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf980135c>
25. Kobata K, Sutoh K, Todo T, Yazawa S, Iwai K, Watanabe T. Nordihydrocapsiate, a new capsinoid from the fruits of a nonpungent pepper, *Capsicum annum*. *J Nat Prod* [Internet]. fevereiro de 1999 [citado 15 de agosto de 2024];62(2):335–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10075779/>
26. Effects of red pepper on appetite and energy intake - PubMed [Internet]. [citado 20 de junho de 2024]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10743483/>
27. Xu X, Wang P, Zhao Z, Cao T, He H, Luo Z, et al. Activation of transient receptor potential vanilloid 1 by dietary capsaicin delays the onset of stroke in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Stroke*. novembro de 2011;42(11):3245–51.
28. Dłudla P V., Cirilli I, Marcheggiani F, Silvestri S, Orlando P, Muvhulawa N, et al. Bioactive Properties, Bioavailability Profiles, and Clinical Evidence of the Potential Benefits of Black Pepper (*Piper nigrum*) and Red Pepper (*Capsicum annum*) against Diverse Metabolic Complications. *Molecules* [Internet]. 1º de setembro de 2023 [citado 15 de agosto de 2024];28(18). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37764345/>
29. Kitts D, Weiler K. Bioactive proteins and peptides from food sources. Applications of bioprocesses used in isolation and recovery. *Curr Pharm Des* [Internet]. 25 de março de 2003 [citado 15 de agosto de 2024];9(16):1309–23. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12769739/>
30. Ba M, RJ F. Angiotensin converting enzyme inhibitory peptides derived from food proteins: biochemistry, bioactivity and production. *Curr Pharm Des* [Internet]. 3 de abril de 2007 [citado 15 de agosto de 2024];13(8):773–91. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17430180/>
31. Noh DO, Suh HJ. Preparation of Egg White Liquid Hydrolysate (ELH) and Its Radical-Scavenging Activity. *Prev Nutr Food Sci* [Internet]. 1º de setembro de 2015 [citado 15 de agosto de 2024];20(3):183–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26451355/>

32. Tran N, Pham B, Le L. Bioactive Compounds in Anti-Diabetic Plants: From Herbal Medicine to Modern Drug Discovery. *Biology (Basel)* [Internet]. 1º de setembro de 2020 [citado 15 de agosto de 2024];9(9):1–31. Disponível em: [/pmc/articles/PMC7563488/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3563488/)
33. Cote B, Elbarbry F, Bui F, Su JW, Seo K, Nguyen A, et al. Mechanistic Basis for the Role of Phytochemicals in Inflammation-Associated Chronic Diseases. *Molecules* [Internet]. 1º de fevereiro de 2022 [citado 15 de agosto de 2024];27(3). Disponível em: [/pmc/articles/PMC8838908/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3563488/)
34. Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, Milani R V., Blair SN. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 15 de abril de 2014 [citado 15 de agosto de 2024];63(14):1345–54. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24530666/>
35. Nosalski R, Guzik TJ. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease. *Br J Pharmacol* [Internet]. 1º de outubro de 2017 [citado 15 de agosto de 2024];174(20):3496–513. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bph.13705>
36. Zheng J, Zheng S, Feng Q, Zhang Q, Xiao X. Dietary capsaicin and its anti-obesity potency: from mechanism to clinical implications. *Biosci Rep* [Internet]. 6 de junho de 2017 [citado 19 de abril de 2024];37(3). Disponível em: [/pmc/articles/PMC5426284/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27472308/)
37. Ali A, Bordoh PK, Singh A, Siddiqui Y, Droby S. Post-harvest development of anthracnose in pepper (*Capsicum* spp): Etiology and management strategies. *Crop Protection*. 1º de dezembro de 2016;90:132–41.
38. Bosland PW, Votava EJ. Peppers: Vegetable and spice capsicums. *Peppers: Vegetable and Spice Capsicums*. 26 de abril de 2012;2:1–230.
39. Kuhn H, Padilha M. Recursos genéticos de pimentas (*Capsicum*, Solanaceae): diversidade genética, resistência à antracnose e produção de metabólitos especializados. Rio Grande do Sul. Universidade Federal de Pelotas. 2017.
40. Chapa-Oliver AM, Mejía-Teniente L. Capsaicin: From Plants to a Cancer-Suppressing Agent. *Molecules* [Internet]. 1º de agosto de 2016 [citado 15 de agosto de 2024];21(8). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27472308/>
41. Gupta R, Kapoor B, Gulati M, Kumar B, Gupta M, Singh SK, et al. Sweet pepper and its principle constituent capsiate: functional properties and health benefits. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2022 [citado 15 de agosto de 2024];62(26):7370–94. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33951968/>
42. Kobata K, Sutoh K, Todo T, Yazawa S, Iwai K, Watanabe T. Nordihydrocapsiate, a new capsinoid from the fruits of a nonpungent pepper, *capsicum annum*. *J Nat Prod* [Internet]. fevereiro de 1999 [citado 15 de agosto de 2024];62(2):335–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10075779/>
43. Uarrota VG, Maraschin M, de Bairros Â de FM, Pedreschi R. Factors affecting the capsaicinoid profile of hot peppers and biological activity of their non-pungent analogs (Capsinoids) present in sweet peppers. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2021 [citado 15 de agosto de 2024];61(4):649–65. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32212928/>

44. Luo XJ, Peng J, Li YJ. Recent advances in the study on capsaicinoids and capsinoids. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 10 de janeiro de 2011 [citado 15 de agosto de 2024];650(1):1–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20946891/>
45. Iida T, Moriyama T, Kobata K, Morita A, Murayama N, Hashizume S, et al. TRPV1 activation and induction of nociceptive response by a non-pungent capsaicin-like compound, capsiate. *Neuropharmacology*. 2003;44(7).
46. Akiba, Y. Capsiate, a Non-Pungent Capsinoid, Enhances Mucosal Defenses via Activation of TRPV1 and TRPA1 in Rat Duodenum. *Gastroenterology*, 140(5), S–32 | 10.1016/s0016-5085(11)60124-8 [Internet]. [citado 15 de agosto de 2024]. Disponível em: [https://10.1016/s0016-5085\(11\)60124-8](https://10.1016/s0016-5085(11)60124-8)
47. Zang Y, Fan L, Chen J, Huang R, Qin H. Improvement of Lipid and Glucose Metabolism by Capsiate in Palmitic Acid-Treated HepG2 Cells via Activation of the AMPK/SIRT1 Signaling Pathway. *J Agric Food Chem* [Internet]. 5 de julho de 2018 [citado 15 de agosto de 2024];66(26):6772–81. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.jafc.8b01831>
48. Kwon DY, Kim YS, Ryu SY, Cha MR, Yon GH, Yang HJ, et al. Capsiate improves glucose metabolism by improving insulin sensitivity better than capsaicin in diabetic rats. *J Nutr Biochem* [Internet]. junho de 2013 [citado 15 de agosto de 2024];24(6):1078–85. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23026494/>
49. Faraut B, Giannesini B, Matarazzo V, Le Fur Y, Rougon G, Cozzone PJ, et al. Capsiate administration results in an uncoupling protein-3 downregulation, an enhanced muscle oxidative capacity and a decreased abdominal fat content in vivo. *Int J Obes (Lond)* [Internet]. dezembro de 2009 [citado 15 de agosto de 2024];33(12):1348–55. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19773740/>
50. Hong Q, Xia C, Xiangying H, Quan Y. Capsinoids suppress fat accumulation via lipid metabolism. *Mol Med Rep* [Internet]. 1º de março de 2015 [citado 15 de agosto de 2024];11(3):1669–74. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25421144/>
51. Haramizu S, Kawabata F, Masuda Y, Ohnuki K, Watanabe T, Ylazawa S, et al. Capsinoids, non-pungent capsaicin analogs, reduce body fat accumulation without weight rebound unlike dietary restriction in mice. *Biosci Biotechnol Biochem* [Internet]. 2011 [citado 15 de agosto de 2024];75(1):95–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21228478/>
52. Kawabata F, Inoue N, Masamoto Y, Matsumura S, Kimura W, Kadowaki M, et al. Non-pungent capsaicin analogs (capsinoids) increase metabolic rate and enhance thermogenesis via gastrointestinal TRPV1 in mice. *Biosci Biotechnol Biochem* [Internet]. 2009 [citado 15 de agosto de 2024];73(12):2690–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19966466/>
53. Kwon DY, Kim YS, Ryu SY, Cha MR, Yon GH, Yang HJ, et al. Capsiate improves glucose metabolism by improving insulin sensitivity better than capsaicin in diabetic rats. *J Nutr Biochem* [Internet]. junho de 2013 [citado 15 de agosto de 2024];24(6):1078–85. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23026494/>

54. Rosa A, Atzeri A, Deiana M, Melis MP, Incani A, Corona G, et al. Protective effect of vanilloids against tert-butyl hydroperoxide-induced oxidative stress in vero cells culture. *J Agric Food Chem* [Internet]. 28 de maio de 2008 [citado 15 de agosto de 2024];56(10):3546–53. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18439017/>
55. Rosa A, Deiana M, Casu V, Paccagnini S, Appendino G, Ballero M, et al. Antioxidant activity of capsinoids. *J Agric Food Chem* [Internet]. 4 de dezembro de 2002 [citado 15 de agosto de 2024];50(25):7396–401. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12452665/>
56. Suzuki H, Swei A, Zweifach BW, Schmid-Schönbein GW. In vivo evidence for microvascular oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. Hydroethidine microfluorography. *Hypertension* [Internet]. 1995 [citado 15 de agosto de 2024];25(5):1083–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7737720/>
57. Hamilton CA, Miller WH, Al-Benna S, Brosnan MJ, Drummond RD, McBride MW, et al. Strategies to reduce oxidative stress in cardiovascular disease. *Clin Sci (Lond)* [Internet]. março de 2004 [citado 15 de agosto de 2024];106(3):219–34. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14733610/>
58. Martelli F, Nunes FMF. Radicais livres: em busca do equilíbrio. *Cienc Cult* [Internet]. setembro de 2014 [citado 15 de agosto de 2024];66(3):54–7. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/308741865_Radicais_livres_em_busca_do_equilibrio
59. Powers SK, Deminice R, Ozdemir M, Yoshihara T, Bomkamp MP, Hyatt H. Exercise-induced oxidative stress: Friend or foe? *J Sport Health Sci* [Internet]. 1º de setembro de 2020 [citado 15 de agosto de 2024];9(5):415–25. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32380253/>
60. Prasad S, Srivastava SK. Oxidative Stress and Cancer: Chemopreventive and Therapeutic Role of Triphala. *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 1º de janeiro de 2020 [citado 15 de agosto de 2024];9(1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31941067/>
61. van der Pol A, van Gilst WH, Voors AA, van der Meer P. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 1º de abril de 2019 [citado 15 de agosto de 2024];21(4):425–35. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30338885/>
62. de Oliveira MC, Schoffen JPF. Oxidative stress action in cellular aging. *Brazilian Archives of Biology and Technology* [Internet]. novembro de 2010 [citado 15 de agosto de 2024];53(6):1333–42. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/babt/a/cgvwJh9bPYKV5YMRC6WXzqM/>
63. Barreiros AL, David JM, David JP. Oxidative stress: relations between the formation of reactive species and the organism's defense. *Quim Nova* [Internet]. 2006 [citado 15 de agosto de 2024];29(1):113–23. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/K9hDbHkb3D3KPkgpLz7fg7k/abstract/?lang=en>
64. Luo XJ, Peng J, Li YJ. Recent advances in the study on capsaicinoids and capsinoids. Vol. 650, *European Journal of Pharmacology*. 2011.

65. Tran N, Pham B, Le L. Bioactive Compounds in Anti-Diabetic Plants: From Herbal Medicine to Modern Drug Discovery. *Biology* (Basel) [Internet]. 1º de setembro de 2020 [citado 15 de agosto de 2024];9(9):1–31. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32872226/>
66. Luo XJ, Peng J, Li YJ. Recent advances in the study on capsaicinoids and capsinoids. *Eur J Pharmacol*. 10 de janeiro de 2011;650(1):1–7.
67. Sakr Y, Alhussami I, Nanchal R, Wunderink RG, Pellis T, Wittebole X, et al. Being Overweight Is Associated With Greater Survival in ICU Patients: Results From the Intensive Care Over Nations Audit. *Crit Care Med* [Internet]. 1º de dezembro de 2015 [citado 15 de agosto de 2024];43(12):2623–32. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26427591/>
68. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016 / ABESO [Internet]. [citado 15 de agosto de 2024]. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/biblioteca/diretrizes-brasileiras-de-obesidade-2016-abeso/>
69. Martinez-Avila WD, Sanchez-Delgado G, Acosta FM, Jurado-Fasoli L, Oustric P, Labayen I, et al. Eating Behavior, Physical Activity and Exercise Training: A Randomized Controlled Trial in Young Healthy Adults. *Nutrients* [Internet]. 1º de dezembro de 2020 [citado 15 de agosto de 2024];12(12):1–14. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33260423/>
70. Elagizi A, Kachur S, Carbone S, Lavie CJ, Blair SN. A Review of Obesity, Physical Activity, and Cardiovascular Disease. *Curr Obes Rep* [Internet]. 1º de dezembro de 2020 [citado 15 de agosto de 2024];9(4):571–81. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32870465/>
71. Schetz M, De Jong A, Deane AM, Druml W, Hemelaar P, Pelosi P, et al. Obesity in the critically ill: a narrative review. *Intensive Care Med* [Internet]. 2019 [citado 15 de agosto de 2024];45:757–69. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05594-1>
72. Elagizi A, Kachur S, Carbone S, Lavie CJ, Blair SN. A Review of Obesity, Physical Activity, and Cardiovascular Disease. *Curr Obes Rep* [Internet]. 1º de dezembro de 2020 [citado 15 de agosto de 2024];9(4):571–81. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32870465/>
73. Kumanyika SK, Obarzanek E, Stettler N, Bell R, Field AE, Fortmann SP, et al. Population-based prevention of obesity: the need for comprehensive promotion of healthful eating, physical activity, and energy balance: a scientific statement from American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Interdisciplinary Committee for Prevention (formerly the expert panel on population and prevention science). *Circulation* [Internet]. 22 de julho de 2008 [citado 15 de agosto de 2024];118(4):428–64. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18591433/>
74. Soares JAG. Obesidade induz alterações artérias-específica: avaliação da função endotelial e do fenótipo das células musculares lisas. Tese. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2014.
75. Cordeiro ER, Filetti FM, Simões MR, Vassallo DV. Mercury induces nuclear estrogen receptors to act as vasoconstrictors promoting endothelial denudation via the PI3K/Akt

- signaling pathway. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 15 de outubro de 2019 [citado 15 de agosto de 2024];381. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31415774/>
76. Naderali Ek, Brown Mj, Pickavance Lc, Wilding Jph, Doyle Pj, Williams G. Dietary obesity in the rat induces endothelial dysfunction without causing insulin resistance: a possible role for triacylglycerols. *Clin Sci (Lond)* [Internet]. 1º de novembro de 2001 [citado 15 de agosto de 2024];101(5):499–506. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11672455/>
 77. McGill HC, McMahan CA, Herderick EE, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* [Internet]. 11 de junho de 2002 [citado 15 de agosto de 2024];105(23):2712–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12057983/>
 78. Galgani JE, Ravussin E. Effect of dihydrocapsiate on resting metabolic rate in humans. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1º de novembro de 2010 [citado 15 de agosto de 2024];92(5):1089–93. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20826626/>
 79. Josse AR, Sherriffs SS, Holwerda AM, Andrews R, Staples AW, Phillips SM. Effects of capsinoid ingestion on energy expenditure and lipid oxidation at rest and during exercise. *Nutr Metab (Lond)* [Internet]. 2010 [citado 15 de agosto de 2024];7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20682072/>
 80. Inoue N, Matsunaga Y, Satoh H, Takahashi M. Enhanced energy expenditure and fat oxidation in humans with high BMI scores by the ingestion of novel and non-pungent capsaicin analogues (capsinoids). *Biosci Biotechnol Biochem* [Internet]. 2007 [citado 15 de agosto de 2024];71(2):380–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17284861/>
 81. Kawabata F, Inoue N, Masamoto Y, Matsumura S, Kimura W, Kadowaki M, et al. Non-pungent capsaicin analogs (capsinoids) increase metabolic rate and enhance thermogenesis via gastrointestinal TRPV1 in mice. *Biosci Biotechnol Biochem* [Internet]. 2009 [citado 15 de agosto de 2024];73(12):2690–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19966466/>
 82. Akiba Y, Kaunitz JD. Capsiate, a Non-Pungent Capsinoid, Enhances Mucosal Defenses via Activation of TRPV1 and TRPA1 in Rat Duodenum. *Gastroenterology*. 2011;140(5).
 83. Sinisgalli C, Vezza T, Diez-Echave P, Ostuni A, Faraone I, Hidalgo-Garcia L, et al. The Beneficial Effects of Red Sun-Dried *Capsicum annuum* L. Cv Senise Extract with Antioxidant Properties in Experimental Obesity are Associated with Modulation of the Intestinal Microbiota. *Mol Nutr Food Res* [Internet]. 1º de fevereiro de 2021 [citado 15 de agosto de 2024];65(3). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33300660/>
 84. Wang P, Yan Z, Zhong J, Chen J, Ni Y, Li L, et al. Transient receptor potential vanilloid 1 activation enhances gut glucagon-like peptide-1 secretion and improves glucose homeostasis. *Diabetes* [Internet]. agosto de 2012 [citado 15 de agosto de 2024];61(8):2155–65. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22664955/>
 85. Chen J, Li L, Li Y, Liang X, Sun Q, Yu H, et al. Activation of TRPV1 channel by dietary capsaicin improves visceral fat remodeling through connexin43-mediated Ca²⁺ influx.

- Cardiovasc Diabetol [Internet]. 13 de fevereiro de 2015 [citado 15 de agosto de 2024];14(1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25849380/>
86. McCarty MF, DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH. Capsaicin may have important potential for promoting vascular and metabolic health. *Open Heart* [Internet]. junho de 2015 [citado 15 de agosto de 2024];2(1):e000262. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26113985/>
 87. Lo YC, Hsiao HC, Wu DC, Lin RJ, Liang JC, Yeh JL, et al. A novel capsaicin derivative VOA induced relaxation in rat mesenteric and aortic arteries: involvement of CGRP, NO, cGMP, and endothelium-dependent activities. *J Cardiovasc Pharmacol* [Internet]. 1º de outubro de 2003 [citado 15 de agosto de 2024];42(4):511–20. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14508237/>
 88. Koch CE, Lowe C, Pretz D, Steger J, Williams LM, Tups A. High-fat diet induces leptin resistance in leptin-deficient mice. *J Neuroendocrinol*. 2014;26(2).
 89. Irving BA, Weltman JY, Patrie JT, Davis CK, Brock DW, Swift D, et al. Effects of exercise training intensity on nocturnal growth hormone secretion in obese adults with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 [citado 15 de agosto de 2024];94(6):1979–86. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19318453/>
 90. Kim CH, Youn JH, Park JY, Hong SK, Park KS, Park SW, et al. Effects of high-fat diet and exercise training on intracellular glucose metabolism in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;278(6 41-6).
 91. Okumura T, Tsukui T, Hosokawa M, Miyashita K. Effect of caffeine and capsaicin on the blood glucose levels of obese/diabetic KK-A(y) mice. *J Oleo Sci* [Internet]. 2012 [citado 15 de agosto de 2024];61(9):515–23. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22975786/>
 92. Taylor BA, Phillips SJ. Detection of obesity QTLs on mouse chromosomes 1 and 7 by selective DNA pooling. *Genomics* [Internet]. 15 de junho de 1996 [citado 15 de agosto de 2024];34(3):389–98. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8786140/>
 93. Carroll JF, Zenebe WJ, Strange TB. Cardiovascular function in a rat model of diet-induced obesity. *Hypertension* [Internet]. julho de 2006 [citado 15 de agosto de 2024];48(1):65–72. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16702491/>
 94. Levin BE, Richard D, Michel C, Servatius R. Differential stress responsivity in diet-induced obese and resistant rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2000 [citado 15 de agosto de 2024];279(4). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11004005/>
 95. Dobrian AD, Davies MJ, Prewitt RL, Lauterio TJ. Development of hypertension in a rat model of diet-induced obesity. *Hypertension* [Internet]. 2000 [citado 15 de agosto de 2024];35(4):1009–15. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10775577/>
 96. Mendes BF, Costa-Pereira LV, de Andrade JA, Diniz Magalhães CO, de Pereira RRS, Esteves EA, et al. Superior cardiometabolic and cellular adaptive responses to multiple versus single daily sessions of high-intensity interval training in Wistar rats. *Scientific Reports* 2022 12:1. 7 de dezembro de 2022;12(1):1–12.

97. Colak E, Pap D. The role of oxidative stress in the development of obesity and obesity-related metabolic disorders. Vol. 40, *Journal of Medical Biochemistry*. 2021.
98. M Boustany Carine, Brown David R David C. Centro Científico | O antagonismo do receptor AT1 reverte a elevação da pressão arterial associada à obesidade induzida por dieta. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 289(1), R181 – R186 | 10.1152/ajpregu.005 [Internet]. [citado 25 de junho de 2024]. Disponível em: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1152/ajpregu.00507.2004>
99. Kobi JBBS, Matias AM, Gasparini PVF, Torezani-Sales S, Madureira AR, da Silva DS, et al. High-fat, high-sucrose, and combined high-fat/high-sucrose diets effects in oxidative stress and inflammation in male rats under presence or absence of obesity. *Physiol Rep* [Internet]. 1º de abril de 2023 [citado 4 de setembro de 2024];11(7). Disponível em: </pmc/articles/PMC10083166/>
100. Doulberis M, Papaefthymiou A, Polyzos SA, Katsinelos P, Grigoriadis N, Srivastava DS, et al. Rodent models of obesity. *Minerva Endocrinol* [Internet]. 1º de setembro de 2020 [citado 4 de setembro de 2024];45(3):243–63. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31738033/>
101. Gasparini PVF, Matias AM, Torezani-Sales S, Kobi JBBS, Siqueira JS, Corrêa CR, et al. High-Fat and Combined High-Fat and Sucrose Diets Promote Cardiac Oxidative Stress Independent of Nox2 Redox Regulation and Obesity in Rats. *Cell Physiol Biochem* [Internet]. 2021 [citado 4 de setembro de 2024];55(5):618–34. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34705355/>
102. Leopoldo AS, Lima-Leopoldo AP, Sugizaki MM, do Nascimento AF, de Campos DHS, de Azevedo Melo Luvizotto R, et al. Involvement of L-type calcium channel and SERCA2a in myocardial dysfunction induced by obesity. *J Cell Physiol* [Internet]. novembro de 2011 [citado 3 de setembro de 2024];226(11):2934–42. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21302294/>
103. Santos KCC, Domingos LF, Nunes FM, Simmer LM, Cordeiro ER, Filetti FM, et al. Capsinoids Promotes an Increase in Enzyme Antioxidative Activity and Prevents the Injury Cardiac Induced by Obesity without Positively Modulate the Cardiac Oxidative Biomarkers. 24 de julho de 2024 [citado 4 de setembro de 2024]; Disponível em: <https://www.preprints.org/manuscript/202407.1805/v1>
104. De Moura E Dias M, Aparecida Dos Reis S, Lopes Da Conceição L, Nogueira De Oliveira Sedyiyama CM, Pereira SS, Licursi De Oliveira L, et al. Diet-induced obesity in animal models: points to consider and influence on metabolic markers. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2021 [citado 4 de setembro de 2024];13:32. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00647-2>
105. Feriani A, Bizzarri M, Tir M, Aldawood N, Alobaid H, Allagui MS, et al. High-fat diet-induced aggravation of cardiovascular impairment in permethrin-treated Wistar rats. *Ecotoxicol Environ Saf* [Internet]. 1º de outubro de 2021 [citado 4 de setembro de 2024];222. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34224971/>
106. de Moura e Dias M, dos Reis SA, da Conceição LL, Sedyiyama CMN de O, Pereira SS, de Oliveira LL, et al. Diet-induced obesity in animal models: points to consider and influence

- on metabolic markers. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 1º de dezembro de 2021 [citado 4 de setembro de 2024];13(1):32. Disponível em: [/pmc/articles/PMC7976703/](#)
107. Martins Matias A, Müller Estevam W, Murucci Coelho P, Haese D, Butcovsky Botto Sarter Kobi J, Paula Lima-Leopoldo A, et al. Differential Effects of High Sugar, High Lard or a Combination of Both on Nutritional, Hormonal and Cardiovascular Metabolic Profiles of Rodents. 2018 [citado 5 de outubro de 2024]; Disponível em: www.mdpi.com/journal/nutrients
 108. Nagy CT, Koncsos G, Varga Z V., Baranyai T, Tuza S, Kassai F, et al. Selegiline reduces adiposity induced by high-fat, high-sucrose diet in male rats. *Br J Pharmacol* [Internet]. 1º de setembro de 2018 [citado 4 de setembro de 2024];175(18):3713. Disponível em: [/pmc/articles/PMC6109222/](#)
 109. Josse AR, Sherriffs SS, Holwerda AM, Andrews R, Staples AW, Phillips SM. Effects of capsinoid ingestion on energy expenditure and lipid oxidation at rest and during exercise. *Nutr Metab (Lond)* [Internet]. 3 de agosto de 2010 [citado 20 de abril de 2024];7(1):1–10. Disponível em: <https://nutritionandmetabolism.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-7075-7-65>
 110. Vilariño-García T, Polonio-González ML, Pérez-Pérez A, Ribalta J, Arrieta F, Aguilar M, et al. Role of Leptin in Obesity, Cardiovascular Disease, and Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci* [Internet]. 1º de fevereiro de 2024 [citado 5 de outubro de 2024];25(4). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38397015/>
 111. Saito M, Yoneshiro T. Capsinoids and related food ingredients activating brown fat thermogenesis and reducing body fat in humans. *Curr Opin Lipidol* [Internet]. fevereiro de 2013 [citado 5 de outubro de 2024];24(1):71–7. Disponível em: https://journals.lww.com/co-lipidology/fulltext/2013/02000/capsinoids_and_related_food_ingredients_activating.12.aspx
 112. Snitker S, Fujishima Y, Shen H, Ott S, Pi-Sunyer X. Effects of novel capsinoid treatment on fatness and energy metabolism in humans: possible pharmacogenetic implications. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89(1), 45–50 | 10.3945/ajcn.2008.26561 [Internet]. [citado 5 de outubro de 2024]. Disponível em:10.3945/ajcn.2008.26561
 113. Kawabata F, Inoue N, Yazawa S, Kawada T, Inoue K, Fushiki T. Effects of CH-19 sweet, a non-pungent cultivar of red pepper, in decreasing the body weight and suppressing body fat accumulation by sympathetic nerve activation in humans. *Biosci Biotechnol Biochem* [Internet]. 2006 [citado 5 de outubro de 2024];70(12):2824–35. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17151481/>
 114. Weisberg SP, Hunter D, Huber R, Lemieux J, Slaymaker S, Vaddi K, et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J Clin Invest* [Internet]. 2006 [citado 4 de setembro de 2024];116(1). Disponível em: <http://www.jci.org>
 115. Kawai T, Autieri M V., Scalia R. Inflammation: From Cellular Mechanisms to Immune Cell Education: Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol*

- Cell Physiol [Internet]. 3 de março de 2021 [citado 4 de setembro de 2024];320(3):C375. Disponível em: [/pmc/articles/PMC8294624/](#)
116. Bays HE, Kirkpatrick CF, Maki KC, Toth PP, Morgan RT, Tondt J, et al. Obesity, dyslipidemia, and cardiovascular disease: A joint expert review from the Obesity Medicine Association and the National Lipid Association 2024. *J Clin Lipidol* [Internet]. 1º de maio de 2024 [citado 4 de setembro de 2024];18(3):e320–50. Disponível em: <http://www.lipidjournal.com/article/S1933287424000485/fulltext>
 117. Zhang L, Fang G, Zheng L, Chen Z, Liu X. The hypocholesterolemic effect of capsaicinoids in ovariectomized rats fed with a cholesterol-free diet was mediated by inhibition of hepatic cholesterol synthesis. *Food Funct* [Internet]. maio de 2013 [citado 4 de setembro de 2024];4(5):738–44. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23463147/>
 118. Baboota RK, Khare P, Mangal P, Singh DP, Bhutani KK, Kondepudi KK, et al. Dihydrocapsiate supplementation prevented high-fat diet–induced adiposity, hepatic steatosis, glucose intolerance, and gut morphological alterations in mice. *Nutrition Research*. 1º de março de 2018;51:40–56.
 119. Martínez-martínez E, Souza-neto F V., Jiménez-gonzález S, Cachofeiro V. Oxidative Stress and Vascular Damage in the Context of Obesity: The Hidden Guest. *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 1º de março de 2021 [citado 8 de agosto de 2024];10(3):1–26. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33800427/>
 120. Manna P, Jain SK. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metab Syndr Relat Disord* [Internet]. 12 de dezembro de 2015 [citado 20 de abril de 2024];13(10):423. Disponível em: [/pmc/articles/PMC4808277/](#)
 121. Yokoyama K, Yamada Y, Akamatsu Y, Yoshinaka Y, Yamamoto A, Koizumi T, et al. Effects of Capsinoids on Daily Physical Activity, Body Composition and Cold Hypersensitivity in Middle-Aged and Older Adults: A Randomized Study. *Nutrients* [Internet]. 1º de janeiro de 2020 [citado 14 de setembro de 2024];12(1). Disponível em: [/pmc/articles/PMC7019503/](#)
 122. Sinisgalli C, Vezza T, Diez-Echave P, Ostuni A, Faraone I, Hidalgo-Garcia L, et al. The Beneficial Effects of Red Sun-Dried Capsicum annum L. Cv Senise Extract with Antioxidant Properties in Experimental Obesity are Associated with Modulation of the Intestinal Microbiota. *Mol Nutr Food Res* [Internet]. 1º de fevereiro de 2021 [citado 14 de setembro de 2024];65(3). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33300660/>
 123. Rosa A, Atzeri A, Deiana M, Melis MP, Incani A, Corona G, et al. Protective Effect of Vanilloids against tert-Butyl Hydroperoxide-Induced Oxidative Stress in Vero Cells Culture. *J Agric Food Chem* [Internet]. 28 de maio de 2008 [citado 14 de setembro de 2024];56(10):3546–53. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf073448t>
 124. Antunes MM, Coelho BSL, Vichi TM, Santos EA dos, Gondim FKB, Diniz AB, et al. Oral supplementation with capsaicin reduces oxidative stress and IL-33 on a food allergy murine model. *World Allergy Organ J* [Internet]. 1º de janeiro de 2019 [citado 6 de outubro de 2024];12(7). Disponível em: [/pmc/articles/PMC6611958/](#)

125. Rosa A, Deiana M, Corona G, Atzeri A, Incani A, Appendino G, et al. Protective effect of capsinoid on lipid peroxidation in rat tissues induced by Fe-NTA. *Free Radic Res* [Internet]. novembro de 2005 [citado 6 de outubro de 2024];39(11):1155–62. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16298741/>
126. Münzel T, Camici GG, Maack C, Bonetti NR, Fuster V, Kovacic JC. Impact of Oxidative Stress on the Heart and Vasculature: Part 2 of a 3-Part Series. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 11 de julho de 2017 [citado 14 de setembro de 2024];70(2):212–29. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28683969/>
127. Xiao X, Liu YZ, Cheng Z Bin, Sun JX, Shao YD, Qu SL, et al. Adipokines in vascular calcification. *Clin Chim Acta* [Internet]. 1º de maio de 2021 [citado 13 de setembro de 2024];516:15–26. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33476587/>
128. Lehman SJ, Massaro JM, Schlett CL, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Fox CS. Peri-aortic fat, cardiovascular disease risk factors, and aortic calcification: the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* [Internet]. junho de 2010 [citado 13 de setembro de 2024];210(2):656–61. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20152980/>
129. Rider OJ, Lewis AJM, Neubauer S. Structural and Metabolic Effects of Obesity on the Myocardium and the Aorta. *Obes Facts* [Internet]. 2014 [citado 14 de setembro de 2024];7:329–38. Disponível em: www.karger.com/ofa
130. Van Varik BJ, Rennenberg RJMW, Reutelingsperger CP, Kroon AA, De Leeuw PW, Schurgers LJ. Mechanisms of arterial remodeling: lessons from genetic diseases. *Front Genet* [Internet]. 2012 [citado 14 de setembro de 2024];3(DEC). Disponível em: [/pmc/articles/PMC3521155/](http://pmc/articles/PMC3521155/)
131. Favero G, Lonati C, Giugno L, Castrezzati S, Rodella LF, Rezzani R. Obesity-related dysfunction of the aorta and prevention by melatonin treatment in ob/ob mice. *Acta Histochem* [Internet]. outubro de 2013 [citado 14 de setembro de 2024];115(8):783–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23597915/>
132. Martínez-Martínez E, Miana M, Jurado-López R, Bartolomé M V., Souza Neto F V., Salaices M, et al. The potential role of leptin in the vascular remodeling associated with obesity. *Int J Obes (Lond)* [Internet]. 11 de dezembro de 2014 [citado 14 de setembro de 2024];38(12):1565–72. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24583853/>
133. Vega-Martín E, Gil-Ortega M, González-Blázquez R, Benedito S, Fernández-Felipe J, Ruiz-Gayo M, et al. g2021 [citado 15 de setembro de 2024]; Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu13031003>
134. Yan YF, Feng Y, Wang SM, Fang F, Chen HY, Zhen MX, et al. Potential actions of capsaicin for preventing vascular calcification of vascular smooth muscle cells in vitro and in vivo. *Heliyon*. 30 de março de 2024;10(6):e28021.
135. Carmo LS, Burdmann EA, Fessel MR, Almeida YE, Pescatore LA, Farias-Silva E, et al. Expansive Vascular Remodeling and Increased Vascular Calcification Response to Cholecalciferol in a Murine Model of Obesity and Insulin Resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1º de fevereiro de 2019;39(2):200–11.

136. Berkowitz DE, White R, Li D, Minhas KM, Cernetich A, Kim S, et al. Arginase reciprocally regulates nitric oxide synthase activity and contributes to endothelial dysfunction in aging blood vessels. *Circulation* [Internet]. 21 de outubro de 2003 [citado 14 de setembro de 2024];108(16):2000–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14517171/>
137. El Assar M, Angulo J, Santos-Ruiz M, Ruiz de Adana JC, Pindado ML, Sánchez-Ferrer A, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) elevation and arginase up-regulation contribute to endothelial dysfunction related to insulin resistance in rats and morbidly obese humans. *J Physiol* [Internet]. 1º de junho de 2016 [citado 14 de setembro de 2024];594(11):3045–60. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26840628/>
138. Tyson J, Bundy K, Roach C, Douglas H, Ventura V, Segars MF, et al. bioengineering Mechanisms of the Osteogenic Switch of Smooth Muscle Cells in Vascular Calcification: WNT Signaling, BMPs, Mechanotransduction, and EndMT. [citado 14 de setembro de 2024]; Disponível em: www.mdpi.com/journal/bioengineering
139. Zhao Y, Sun Z, Li L, Yuan W, Wang Z. Role of Collagen in Vascular Calcification. *J Cardiovasc Pharmacol* [Internet]. 27 de dezembro de 2022 [citado 14 de setembro de 2024];80(6):769–78. Disponível em: https://journals.lww.com/cardiovascularpharm/fulltext/2022/12000/role_of_collagen_in_vascular_calcification.2.aspx
140. Zhang M, Li T, Tu Z, Zhang Y, Wang X, Zang D, et al. Both high glucose and phosphate overload promote senescence-associated calcification of vascular muscle cells. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 1º de outubro de 2022 [citado 30 de setembro de 2024];54(10):2719–31. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11255-022-03195-4>
141. Li S, Zhan JK, Wang YJ, Lin X, Zhong JY, Wang Y, et al. Exosomes from hyperglycemia-stimulated vascular endothelial cells contain versican that regulate calcification/senescence in vascular smooth muscle cells. *Cell Biosci* [Internet]. [citado 30 de setembro de 2024]; Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13578-018-0263-x>
142. Bessueille L, Fakhry M, Hamade E, Badran B, Magne D. Glucose stimulates chondrocyte differentiation of vascular smooth muscle cells and calcification: A possible role for IL-1 β . *FEBS Lett*. 14 de setembro de 2015;589(19):2797–804.
143. Febbraio MA. Role of interleukins in obesity: Implications for metabolic disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 1º de junho de 2014 [citado 30 de setembro de 2024];25(6):312–9. Disponível em: <http://www.cell.com/article/S104327601400040X/fulltext>
144. Dou F, Wu B, Chen J, Liu T, Yu Z, Chen C. Capsaicin inhibits A7r5 cell senescence via the mitochondrial carrier protein Slc25a12. *Exp Cell Res*. 15 de dezembro de 2023;433(2):113856.
145. Zhu SL, Wang ML, He YT, Guo SW, Li TT, Peng WJ, et al. Capsaicin ameliorates intermittent high glucose-mediated endothelial senescence via the TRPV1/SIRT1 pathway. *Phytomedicine*. 1º de junho de 2022;100:154081.
146. Bitencourt S, Mesquita F, Basso B, Schmid J, Ferreira G, Rizzo L, et al. Capsaicin modulates proliferation, migration, and activation of hepatic stellate cells. *Cell Biochem*

- Biophys [Internet]. março de 2014 [citado 14 de setembro de 2024];68(2):387–96. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23955514/>
147. Liu Z, Wang W, Li X, Tang S, Meng D, Xia W, et al. Capsaicin ameliorates renal fibrosis by inhibiting TGF- β 1–Smad2/3 signaling. *Phytomedicine*. 1º de junho de 2022;100:154067.
 148. Prado CM, da Rocha GZ, Leick-Maldonado EA, Starling CM, Capelozzi VL, Martins MA, et al. Inactivation of capsaicin-sensitive nerves reduces pulmonary remodeling in guinea pigs with chronic allergic pulmonary inflammation. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* [Internet]. 2011 [citado 14 de setembro de 2024];44(2):130–9. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjmb/a/PYw5bZTNLfrydYRhTF9j4Ck/?lang=en>
 149. Perumal S, Dubey K, Badhwar R, George KJ, Sharma RK, Bagler G, et al. Capsaicin inhibits collagen fibril formation and increases the stability of collagen fibers. *Eur Biophys J* [Internet]. 1º de fevereiro de 2015 [citado 14 de setembro de 2024];44(1–2):69–76. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25528374/>
 150. Berry SEE, Tucker S, Banerji R, Jiang B, Chowienczyk PJ, Charles SM, et al. Impaired postprandial endothelial function depends on the type of fat consumed by healthy men. *J Nutr* [Internet]. 2008 [citado 17 de setembro de 2024];138(10):1910–4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18806100/>
 151. Grandl G, Wolfrum C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. *Seminars in Immunopathology* 2017 40:2 [Internet]. 5 de dezembro de 2017 [citado 17 de setembro de 2024];40(2):215–24. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00281-017-0666-5>
 152. D´el-Rei J, Cunha MR, De S, Mattos S, Marques BC, Prangiel De Menezes V, et al. Microvascular Reactivity in Hypertensive Patients with High Body Adiposity. [citado 18 de setembro de 2024]; Disponível em: <https://doi.org/10.36660/abc.20190364>
 153. Grassi G, Seravalle G, Scopelliti F, Dell’Oro R, Fattori L, Quarti-Trevano F, et al. Structural and Functional Alterations of Subcutaneous Small Resistance Arteries in Severe Human Obesity. *Obesity* [Internet]. 1º de janeiro de 2010 [citado 19 de setembro de 2024];18(1):92–8. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1038/oby.2009.195>
 154. Rodríguez-Pérez JC, Rodríguez-Esparragón F, Hernández-Perera O, Anabitarte A, Losada A, Medina A, et al. Obesity is independently associated with coronary endothelial dysfunction in patients with normal or mildly diseased coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1º de maio de 2001;37(6):1523–8.
 155. Viridis A, Santini F, Colucci R, Duranti E, Salvetti G, Rugani I, et al. Vascular generation of tumor necrosis factor- α reduces nitric oxide availability in small arteries from visceral fat of obese patients. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 12 de julho de 2011 [citado 19 de setembro de 2024];58(3):238–47. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21737013/>
 156. Rodríguez-Pérez JC, Rodríguez-Esparragón F, Hernández-Perera O, Anabitarte A, Losada A, Medina A, et al. Obesity is independently associated with coronary endothelial dysfunction in patients with normal or mildly diseased coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*

- [Internet]. 2001 [citado 19 de setembro de 2024];37(6):1523–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11345360/>
157. Koenen M, Hill MA, Cohen P, Sowers JR. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. *Circ Res* [Internet]. 2 de abril de 2021 [citado 19 de setembro de 2024];128(7):951–68. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33793327/>
 158. Engin A. Endothelial Dysfunction in Obesity. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2017 [citado 20 de setembro de 2024];960:345–79. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28585207/>
 159. Kajikawa M, Higashi Y. Obesity and Endothelial Function. 2022 [citado 20 de setembro de 2024]; Disponível em: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
 160. Dai Z, Li S, Meng Y, Zhao Q, Zhang Y, Suonan Z, et al. Capsaicin Ameliorates High-Fat Diet-Induced Atherosclerosis in ApoE –/– Mice via Remodeling Gut Microbiota. 2022 [citado 14 de setembro de 2024]; Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu14204334>
 161. Yang S, Liu L, Meng L, Hu X. Capsaicin is beneficial to hyperlipidemia, oxidative stress, endothelial dysfunction, and atherosclerosis in Guinea pigs fed on a high-fat diet. *Chem Biol Interact* [Internet]. 5 de janeiro de 2019 [citado 14 de setembro de 2024];297:1–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30342015/>
 162. Dachun Y, Zhidan L, Shuangtao M, Asa Tak W, Liqun M, Jian Z. A ativação do TRPV1 pela capsaicina dietética melhora a vasorelaxação dependente do endotélio e previne a hipertensão. *Metabolismo celular*, 12(2), 130–141 | 10.1016/j.cmet.2010.05.015 [Internet]. [citado 20 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.05.015>
 163. Wang Q, Zhang C, Yang C, Sun Y, Chen K, Lu Y. Capsaicin Alleviates Vascular Endothelial Dysfunction and Cardiomyopathy via TRPV1/eNOS Pathway in Diabetic Rats. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2022 [citado 20 de setembro de 2024];2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35119751/>
 164. Bratz IN, Dick GM, Tune JD, Edwards JM, Neeb ZP, Dincer UD, et al. Impaired capsaicin-induced relaxation of coronary arteries in a porcine model of the metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. junho de 2008 [citado 21 de setembro de 2024];294(6):2489–96. Disponível em: www.ajpheart.org
 165. Sivasinprasasn S, Wikan N, Tocharus J, Pantan R, Chaichompoo W, Suksamrarn A, et al. Synergistic effects of the capsaicinoid nonivamide and rosuvastatin on obesity-related endothelial dysfunction in rat fed a high-fat diet. *Phytother Res* [Internet]. 1º de julho de 2019 [citado 21 de setembro de 2024];33(7):1815–26. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31141276/>
 166. Da Silva Rocha V, Gonçalves Claudio ER, Da Silva VL, Cordeiro JP, Domingos LF, Da Cunha MRH, et al. High-fat diet-induced obesity model does not promote endothelial dysfunction via increasing leptin/Akt/eNOS signaling. *Front Physiol*. 20 de março de 2019;10(MAR):430308.

167. Bruder Nascimento T, de Fátima Ferreira Baptista R, Cristina Pereira P, Henrique Salomé Campos D, Soares Leopoldo A, Paula Lima Leopoldo A, et al. Vascular Alterations in High-fat Diet-obese Rats: Role of Endothelial L-arginine/NO Pathway.
168. Soares JAG. Obesidade induz alterações artérias-específica: avaliação da função endotelial e do fenótipo das células musculares lisas. Tese. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2014.
169. Park JB, Touyz RM, Chen X, Schiffrin EL. Chronic treatment with a superoxide dismutase mimetic prevents vascular remodeling and progression of hypertension in salt-loaded stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens* [Internet]. 1º de janeiro de 2002 [citado 6 de outubro de 2024];15(1):78–84. Disponível em: [https://dx.doi.org/10.1016/S0895-7061\(01\)02233-6](https://dx.doi.org/10.1016/S0895-7061(01)02233-6)
170. Togo M, Konari N, Tsukamoto M, Kimoto R, Yamaguchi T, Takeda H, et al. Effects of a high-fat diet on superoxide anion generation and membrane fluidity in liver mitochondria in rats. [citado 6 de outubro de 2024]; Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12970-018-0217-z>
171. Korac B, Jankovic A, Korac A, Buzadzic B, Stancic A, Otasevic V, et al. Themed Section: Redox Biology and Oxidative Stress in Health and Disease. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2017 [citado 6 de outubro de 2024];174:1570. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.v174.12/>
172. Mitchell JA, Kirkby NS, Ahmetaj-Shala B, Armstrong PC, Crescente M, Ferreira P, et al. Cyclooxygenases and the cardiovascular system. *Pharmacol Ther*. 1º de janeiro de 2021;217:107624.
173. Féléto M, Huang Y, Vanhoutte PM. Endothelium-mediated control of vascular tone: COX-1 and COX-2 products LINKED ARTICLES. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2011 [citado 21 de setembro de 2024];164:894–912. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/bph.2011.164.issue-3www.bripharmacol.org>
174. Villa-Martínez E, López-Vaquera SR, Alvarado-Coutiño LK, Gámez-Méndez AM, Ríos A, Escalante B. Thromboxane-dependent coronary vasoconstriction in obese mice: Role of peroxynitrite. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* [Internet]. 1º de junho de 2022 [citado 21 de setembro de 2024];160. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35272056/>
175. Farb MG, Tiwari S, Karki S, Ngo DTM, Carmine B, Hess DT, et al. Cyclooxygenase inhibition improves endothelial vasomotor dysfunction of visceral adipose arterioles in human obesity. *Obesity (Silver Spring)* [Internet]. fevereiro de 2014 [citado 21 de setembro de 2024];22(2):349. Disponível em: </pmc/articles/PMC3766380/>
176. Limberg JK, Johansson RE, Carter KJ, Peltonen GL, Harrell JW, Kellawan JM, et al. Preserved b-adrenergic-mediated vasodilation in skeletal muscle of young adults with obesity despite shifts in cyclooxygenase and nitric oxide synthase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 1º de janeiro de 2022 [citado 21 de setembro de 2024];322(1):H25–35. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.00449.2021>

177. Nyby MD, Abedi K, Smutko V, Eslami P, Tuck ML. Vascular Angiotensin Type 1 Receptor Expression Is Associated with Vascular Dysfunction, Oxidative Stress and Inflammation in Fructose-Fed Rats. *Hypertens Res*. 2007;30(5):451–7.
178. Huang W, Cheang WS, Wang X, Lei L, Liu Y, Ma KY, et al. Capsaicinoids but not their analogue capsinoids lower plasma cholesterol and possess beneficial vascular activity. *J Agric Food Chem* [Internet]. 20 de agosto de 2014 [citado 14 de setembro de 2024];62(33):8415–20. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25078570/>
179. Zhang MJ, Liu Y, Hu ZC, Zhou Y, Pi Y, Guo L, et al. TRPV1 attenuates intracranial arteriole remodeling through inhibiting VSMC phenotypic modulation in hypertension. *Histochem Cell Biol* [Internet]. 1º de abril de 2017 [citado 21 de setembro de 2024];147(4):511–21. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00418-016-1512-x>
180. Zhou Y, Wang X, Guo L, Chen L, Zhang M, Chen X, et al. TRPV1 activation inhibits phenotypic switching and oxidative stress in vascular smooth muscle cells by upregulating PPAR α . *Biochem Biophys Res Commun*. 19 de março de 2021;545:157–63.