

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E AMBIENTAIS**

**EFEITO ANTIADIPOGÊNICO DAS FOLHAS DE *Schinus  
terebinthifolius* Raddi**

**SARAH LAM ORUÉ**

**DOURADOS  
MATO GROSSO DO SUL  
2021**

**EFEITO ANTIADIPOGÊNICO DAS FOLHAS DE**  
***Schinus terebinthifolius* Raddi**

Sarah Lam Orué

Orientadora: Profa. Dra. Paola dos Santos da Rocha

Monografia apresentada à Universidade Federal da Grande Dourados - Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais, como requisito para aprovação na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II.

Dourados  
Mato Grosso do Sul  
2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

O77e Orué, Sarah Lam

Efeito antiadipogênico das folhas de *Schinus terebinthifolius* Raddi [recurso eletrônico] / Sarah Lam Orué. -- 2021.

Arquivo em formato pdf.

Orientadora: Paola dos Santos da Rocha.

TCC (Graduação em Ciências Biológicas)-Universidade Federal da Grande Dourados, 2021.

Disponível no Repositório Institucional da UFGD em:

<https://portal.ufgd.edu.br/setor/biblioteca/repositorio>

1. pimenta-rosa. 2. toxicidade. 3. obesidade. 4. estresse oxidativo. I. Rocha, Paola Dos Santos Da. II. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

©Direitos reservados. Permitido a reprodução parcial desde que citada a fonte.

**SARAH LAM ORUÉ**

**EFEITO ANTIADIPOGÊNICO DAS FOLHAS DE *Schinus terebinthifolius* Raddi**

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado pela Banca Examinadora como requisito para aprovação na disciplina.

Orientadora: Paola dos Santos da Rocha

Área de Concentração: Fisiologia de Órgãos e Sistemas.

Aprovado em: 26 de novembro de 2021

**BANCA EXAMINADORA**



PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. PAOLA DOS SANTOS DA ROCHA  
Presidente



PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. KELY DE PICOLI SOUZA  
Membro



PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. JAQUELINE FERREIRA CAMPOS

Membro

Dedicatória

*“Dedico este trabalho a minha família, meus pais e minhas irmãs que sempre me apoiaram. Vocês são e sempre serão minha maior rede de apoio, amo vocês, obrigada por tanto!”*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e todas as forças visíveis e invisíveis da natureza que corroboraram para essa conquista.

À minha família: minha mãe Anna Luiza Lam Orué e meu pai Nicanor Luis Orué, por todos os ensinamentos e o apoio incondicional que me deram. As minhas irmãs Alline Lam Orué e Julianne Lam Orué, pelos conselhos, por me cuidarem assim como nossos pais o fizeram, e pelas boas risadas. Obrigada família por todo o amor!

Ao meu amor, Daniel de Oliveira, por ser meu melhor amigo, estar comigo nos melhores e piores momentos, me acalentando quando mais precisei, me dando forças para não desistir, sendo meu fã número 1 e nunca deixando de acreditar em mim. Te amo, que nosso companheirismo nunca acabe!

À minha orientadora, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Paola dos Santos da Rocha, por todos os ensinamentos, pela oportunidade, e por confiar em mim durante toda essa trajetória. Você me inspira imensamente, e desde a primeira aula ganhou minha admiração e carinho, ser sua orientanda foi um sonho alcançado. Muito obrigada por tudo professora!

À minha amiga, Ana Carolina Rodrigues Jacometo, por me ajudar a superar momentos difíceis, sempre dando os melhores conselhos e me entendendo como mais ninguém. Meu amigo Rener da Silva Nobre, pelo companheirismo dentro e fora da academia, e por me alegrar sempre. Às minhas parceiras de laboratório e fora dele, Raíssa Cristina Darroz Corrêa e Isamara Carvalho Ferreira, obrigada por serem apoio para a pesquisa e para a vida.

Aos membros do grupo de pesquisa em Biotecnologia e Bioprospecção Aplicados ao Metabolismo- GEBBAM, por tudo que me ensinaram e por me auxiliarem no desenvolvimento dessa pesquisa.

À banca avaliadora, composta pela professora Dr<sup>a</sup>. Kely de Picoli Souza e professora Dr<sup>a</sup>. Jaqueline Ferreira Campos, pela presença e apoio.

A todo o corpo discente, docente, coordenação e técnicos administrativos do Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas da Universidade Federal da Grande Dourados, por todo o amparo e apoio dispensado a mim durante essa incrível jornada que foi o curso que estuda a vida.

À UFGD e agências de fomento CAPES, FUNDECT e CNPq.

*“E assim, depois de muito esperar, num dia como outro qualquer, decidi triunfar... Decidi ver cada problema como uma oportunidade de encontrar uma solução. Naquele dia descobri que meu único rival não era mais que minhas próprias limitações e que enfrentá-las era a única e melhor forma de as superar. Naquele dia, descobri que eu não era o melhor e que talvez eu nunca tivesse sido. Agora me importa simplesmente saber melhor o que fazer.”*

*(Walt Disney)*

## RESUMO

A obesidade é uma doença inflamatória crônica multifatorial, caracterizada pelo acúmulo excessivo de triglicerídeos em adipócitos, processo denominado adipogênese. Ela é considerada um dos fatores de risco para o desenvolvimento de comorbidades com altos índices de morbidade e mortalidade, como diabetes mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares. Neste sentido, buscam-se substâncias que reduzam o processo de adipogênese, visando tratamentos que melhorem a qualidade de vida dos indivíduos obesos, e previnam o desenvolvimento de doenças associadas. *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae), conhecida popularmente como aroeira-vermelha ou pimenta-rosa é uma espécie vegetal que apresenta dentre seus constituintes, compostos fenólicos, aos quais são atribuídas diferentes atividades biológicas, como atividade antioxidante, antidiabética e cardioprotetora. Neste contexto, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito extrato metanólico das folhas de *S. terebinthifolius* Raddi (EMFS) sob a viabilidade e adipogênese em células 3T3-F442A. Para isso células 3T3-F442A foram submetidas a teste de viabilidade celular em MTT e ensaio de diferenciação (adipogênese) com coloração por *Oil red*. O EMFS não alterou a viabilidade celular nas concentrações de 50 e 100 µg/ml no período de 24h, no período de 48h a concentração de 50 µg/ml se demonstrou segura e em 100 µg/ml o EMFS reduziu a viabilidade celular em  $19,24 \pm 3,21\%$ . O EMFS inibiu o acúmulo de triglicerídeos em 25, 50 e 100 µg/ml, agindo de maneira independente da concentração, com inibição média de  $40 \pm 2\%$ , de forma semelhante a quercetina ( $42 \pm 6\%$ ), evidenciando a modulação do processo de adipogênese. Em conclusão, os dados sugerem que o EMFS apresenta propriedades anti-adipogênicas, sendo uma fonte potencial para o desenvolvimento de fitofármacos para prevenção e tratamento da obesidade e de morbididades relacionadas à obesidade.

**Palavras-chave:** pimenta-rosa; toxicidade; obesidade; estresse oxidativo



## ABSTRACT

Obesity is a multifactorial chronic inflammatory disease, characterized by the excessive accumulation of triglycerides in adipocytes, a process called adipogenesis. It is considered one of the risk factors for the development of comorbidities with high rates of morbidity and mortality, such as type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases. In this sense, substances that reduce the process of adipogenesis are sought, aiming at treatments that improve the quality of life of obese individuals, and prevent the development of associated diseases. *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae), popularly known as red-mastic or pink-pepper is a plant species that has among its constituents, phenolic compounds, which are attributed different biological activities, such as antioxidant, antidiabetic and cardioprotective activities. In this context, the aim of this study was to evaluate the effect of methanolic extract of *S. terebinthifolius* Raddi leaves (MESL) on viability and adipogenesis in 3T3-F442A cells. For this, 3T3-F442A cells were submitted to cell viability test in MTT and differentiation assay (adipogenesis) with Oil red staining. MESL did not change cell viability at concentrations of 50 and 100  $\mu\text{g/ml}$  within 24h, within 48h the concentration of 50  $\mu\text{g/ml}$  was shown to be safe and at 100  $\mu\text{g/ml}$  EMFS reduced cell viability by  $19,24 \pm 3,21\%$ . MESL inhibited the accumulation of triglycerides at 25, 50 and 100  $\mu\text{g/ml}$ , acting independently of the concentration, with an average inhibition of  $40 \pm 2\%$ , similarly to quercetin ( $42 \pm 6\%$ ), showing the modulation of the process of adipogenesis. In conclusion, the data suggest that MESL has anti-adipogenic properties, being a potential source for the development of phytopharmaceuticals for the prevention and treatment of obesity and obesity-related morbidities.

**Keywords:** pink-pepper; toxicity; obesity; oxidative stress

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Características do tecido adiposo branco na obesidade (FONTE: Orué, 2021).....	20
Figura 2. Geração de espécies reativas de oxigênio (FONTE: adaptado de COHEN, 1989). .	21
Figura 3. Mecanismo de ação da sibutramina. ISRS – inibitor seletivo da recaptação de serotonina (FONTE: Orué, 2021).....	27
Figura 4. Mecanismo de ação do orlistate (FONTE: Orué, 2021). .....	28
Figura 5. Rota biossintética simplificada dos metabólitos secundários (FONTE: adaptado de ROCHA, 2018).....	32
Figura 6. <i>S. terebinthifolius</i> Raddi (A) aspecto geral, (B) flores, (C) frutos e (D) folhas .....	34
Figura 7. Viabilidade celular de pré-adipócitos tratados com extrato metanólico de <i>Schinus terebinthifolius</i> Raddi (EMFS), (A): 24 h e (B): 48 h. Os resultados foram expressos como a média ± SEM. b = P<0.1. ....	40
Figura 8. Adipócitos corados com Oil Red. (A) percentual do acúmulo de triglicerídeos; (B) fotomicrografias de adipogênese (40X): ND = não diferenciado (I); D = diferenciado (II); D + Quercetina 40 µg/ml (III); 25 (IV), 50 (V) e 100 (VI) µg/ml de extrato metanólico das folhas de <i>Schinus terebinthifolius</i> Raddi (EMFS).....	41

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Plantas de interesse ao Sistema Único de Saúde (FONTE: adaptado de RENISUS, 2009)..... **Erro! Indicador não definido.**

## LISTA DE ABREVIACOES

AA - cido araquidnico

AKT - Proteína quinase B

AMPK - Proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina

ANOVA - Análise de variância

ANVISA - Agência nacional da vigilância sanitária

ATGL - Lipase triglicerdea adiposa

DMEM - *Dulbecco Modified Medium*

DMSO - Dimetilsulfóxido

EMFS - Extrato metanólico das folhas de *Schinus terebinthifolius* Raddi

EROs - Espécies Reativas de Oxignio

FASN - cido graxo sintase

FNT- - Fator de Necrose Tumoral-

GG - Galotanino glicosilado

GPx - Glutathiona peroxidase

GR - Glutathiona redutase

GSH - Glutathiona reduzida

GSSG - Glutathiona oxidada

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - Peróxido de hidrogênio

IL-6 - Interleucina-6

ISRS - Inibidor seletivo da recaptação da serotonina

KatG - Catalase-peroxidase

KG - Kaempferol glicosilado

MDA - Malondialdeído

mDNA - DNA mitocondrial

mRNA - RNA mitocondrial

NE - Norepinefrina

O<sub>2</sub><sup>•-</sup> - ânion radical superóxido

OH<sup>•</sup> - Radical hidroxila

PBS - Tampão fosfato salina

PCR - Proteína C-reativa

PPAR- - Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama

QG - Quercetina glicosilada

RENISUS - Relação de Plantas de Interesse ao Sistema Único de Saúde

RYGB - Cirurgia bariátrica *by-pass* em Y-de-Roux

SCD-1 - Enzima estearoil CoA dessaturase

SEM - Erro padrão da média

SFB - Soro fetal bovino

SISBIO - Sistema de Autorização e Informação em Biodiversidade

SNC - Sistema Nervoso Central

SOD - Superóxido dismutase

SREBP-1c - Proteína 1c ligadora do elemento regulatório de esterol

SUS - Sistema Único de Saúde

UCP2 - Proteína desacopladora 2

## SUMÁRIO

1	Introdução .....	16
2	Justificativa .....	17
3	Revisão bibliográfica .....	18
3.1	Obesidade .....	18
3.2	Estresse oxidativo e defesa antioxidante .....	20
3.3	Estresse oxidativo na obesidade .....	22
3.4	Tratamento para obesidade .....	23
3.4.1	Tratamento cirúrgico .....	23
3.4.2	Tratamento medicamentoso .....	25
3.5	Plantas medicinais para controle da obesidade .....	29
3.5.1	Plantas do Cerrado com efeito antiobesidade .....	29
3.5.2	Metabólitos secundários vegetais no controle da obesidade .....	31
3.5.3	<i>Schinus terebinthifolius</i> Raddi .....	33
4	Objetivos .....	36
4.1	Objetivo geral .....	36
4.2	Objetivos específicos .....	36
5	Material e métodos .....	37
5.1	Material vegetal e preparação do extrato .....	37
5.2	Cultivo celular de pré-adipócitos 3T3-F442A .....	37
5.3	Avaliação da viabilidade celular .....	38
5.4	Adipogênese em pré-adipócitos 3T3-F4422A .....	38
5.5	Análise estatística .....	39
6	Resultados .....	39
6.1	Efeito do EMFS sob a viabilidade celular .....	39
6.2	Efeito do EMFS na adipogênese .....	40
7	Discussão .....	41

8 Conclusão .....	44
9 Referências bibliográficas .....	44

## 1 INTRODUÇÃO

Segundo o Ministério da Saúde (2019), estima-se que no Brasil, de 2006 até o ano de 2018, a prevalência da obesidade havia aumentado em 67,8%, e em 2018 mais da metade da população (55,7%) apresentava excesso de peso. Nesta perspectiva, é de extrema relevância a busca pela modulação da adipogênese, visto que diabetes e doenças cardiovasculares estão entre as principais causas de morte no mundo atualmente (SANTOS; TORRENT, 2010; FRANÇA et al., 2013; PODSEDEK et al., 2020; OPAS/OMS ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2021). Além disso, é importante ressaltar que a obesidade também se apresentou como agravante para pacientes acometidos por COVID-19, aumentando os riscos de casos graves e da taxa de mortalidade (SILVA et al., 2021).

A obesidade é uma doença inflamatória crônica não transmissível, com causa multifatorial e início gradual. É definida pelo excesso de tecido adiposo branco, localizado ou generalizado, resultante dos processos de hipertrofia e/ou hiperplasia dos adipócitos (JO et al., 2009; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). A hipertrofia dos adipócitos, causada pelo acúmulo de triglicérides tem como consequência o processo inflamatório nas células, o que aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio, e leva ao desenvolvimento de doenças associadas à obesidade (SANTOS; TORRENT, 2010). Desta maneira, a obesidade é um fator de risco determinante para o desenvolvimento de doenças, como diabetes mellitus tipo 2, resistência à insulina e doenças cardiovasculares (ULLA et al., 2017).

Dentre as formas de tratamento para o controle da obesidade, a principal e mais eficaz em termos de perda de peso atualmente é a cirurgia bariátrica *by-pass* em Y-de-Roux (RYGB), porém há um grande número de complicações pós-cirúrgicas (WANNMACHER, 2004; ACQUAFRESCA et al., 2015). Além das alternativas cirúrgicas, existem tratamentos medicamentosos, como a administração oral de sibutramina e orlistate, capazes de suprimir o apetite e reduzir absorção intestinal de lipídeos, respectivamente, entretanto, apresentam efeitos indesejados diversos, incluindo vômitos, taquicardia, esteatorreia, convulsões e incontinência fecal (HECK; YANOVSKI; CALIS, 2000; WANNMACHER, 2004).

Em razão da crescente preocupação da população em relação aos perigos das cirurgias e aos efeitos adversos dos medicamentos alopáticos, a busca por alternativas terapêuticas naturais provenientes de plantas medicinais tem se ampliado (MORO; BASILE, 2000). As plantas medicinais possuem metabólitos secundários que apresentam diferentes propriedades terapêuticas (SANTOS-LIMA et al., 2016). Desta maneira, o Sistema Único de



Saúde, desenvolveu uma lista de plantas utilizadas na medicina tradicional brasileira, a fim de ampliar pesquisas para geração de novos produtos naturais (RENISUS, 2009).

Neste contexto, destacamos a espécie *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae), conhecida popularmente como aroeira-vermelha ou pimenta-rosa. *S. terebinthifolius* é uma espécie nativa do estado do Mato Grosso do Sul, Brasil, utilizada popularmente no tratamento de feridas e úlceras da pele, tumores, diarreia, artrite, infecções do trato urinário e do sistema respiratório (BRANDÃO et al., 2006; RENISUS, 2009). Possui, dentre seus constituintes, compostos fenólicos, aos quais são atribuídas diferentes atividades biológicas, dentre elas, antioxidante, antidiabética e cardioprotetora (ROCHA et al., 2018, 2019).

## 2 JUSTIFICATIVA

A obesidade é uma doença que cresce cada vez mais no mundo inteiro, consequência dos maus hábitos alimentares e sedentarismo, além de fatores genéticos e emocionais, promovendo perda na qualidade de vida dos indivíduos acometidos (GELONEZE, 2019; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

A obesidade está associada ao desenvolvimento de morbidades, como diabetes, dislipidemia, hipertensão e doenças cardiovasculares que, quando acometidas de forma concomitante, caracterizam a síndrome metabólica (SANTOS; TORRENT, 2010). Desta maneira, a obesidade tem sido considerada a mais importante desordem nutricional dentre os países desenvolvidos e aumenta substancialmente o desenvolvimento destas morbidades, além de estar associada ao desenvolvimento de diferentes tipos de câncer (FRANÇA et al., 2013; PODSEDEK et al., 2020).

Nesta perspectiva, buscam-se alternativas terapêuticas que atuem sob a modulação da adipogênese, a fim de se obter produtos para a prevenção e tratamento da obesidade e das morbidades relacionadas. Neste contexto, o Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro criou a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS) para estimular o desenvolvimento de pesquisas para geração de novos produtos terapêuticos naturais provenientes de plantas medicinais (RENISUS, 2009).

Dentre as plantas inclusas na RENISUS, muitas encontram-se em território de Cerrado. O estudo das propriedades de plantas do Cerrado brasileiro contribuem para além de seu fim específico de promoção da saúde, para a conservação da biodiversidade deste bioma (RENISUS, 2009). Desta maneira, destacamos a espécie *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae), presente na RENISUS, e nativa do Cerrado brasileiro. É uma espécie vegetal

que apresenta diferentes atividades biológicas relatadas na literatura, como antioxidante, antidiabética e cardioprotetora, atribuída a presença de compostos fenólicos nesta planta (ROCHA et al., 2018, 2019), podendo contribuir para prevenção e tratamento da obesidade e de outras doenças relacionadas.

Neste contexto, são realizadas pesquisas que avaliam potenciais biológicos de plantas nativas para a obtenção de produtos que modulem o metabolismo dos carboidratos e lipídeos e a adipogênese, melhorando a qualidade de vida dos indivíduos acometidos pela obesidade.

### **3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

#### **3.1 OBESIDADE**

A obesidade é uma doença inflamatória crônica, multifatorial, caracterizada pelo excesso de acúmulo de triglicérides nos adipócitos e aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) no tecido adiposo (JO et al., 2009; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

O tecido adiposo humano é dividido em tecido adiposo branco e tecido adiposo marrom. O tecido adiposo branco é constituído por células de maior tamanho que apresentam como principal função o armazenamento energético em forma de triglicérides, este tecido está presente nos indivíduos adultos e quando em excesso é responsável pelo desenvolvimento da obesidade. O tecido adiposo marrom apresenta como principal função a termogênese (FONSECA-ALANIZ et al., 2006). Além disso, muitas pesquisas estão voltadas ao escurecimento do TAB, levando ao desenvolvimento do tecido adiposo bege, o qual possui características semelhantes ao tecido adiposo branco, no entanto, apresenta um potencial termogênico (BOLIN et al., 2020).

Os adipócitos são as únicas células capazes de armazenar e metabolizar lipídeos sem comprometer sua funcionalidade, sendo responsáveis pela secreção de adipocinas e adiponectinas, regulando processos inflamatórios, entretanto, no quadro de obesidade a secreção destas citocinas é alterada (SANTOS; TORRENT, 2010). Na obesidade, os adipócitos sofrem hipertrofia, armazenando um maior conteúdo de triglicérides, gerando um processo inflamatório, reduzindo a produção de adiponectinas, citocinas anti-inflamatórias e, aumentando a produção de adipocinas pró-inflamatórias, como a Interleucina-6 (IL-6) e o Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (Figura 1) (BATISTA, 2016; SANTOS; TORRENT, 2010).

O TNF- $\alpha$  é uma citocina que pode ser produzida pelo próprio tecido adiposo, ou por macrófagos e linfócitos (SANTOS; TORRENT, 2010). O TNF- $\alpha$  apresenta capacidade lipolítica e aumenta o consumo energético, mas em contrapartida é responsável pela redução da sensibilidade das células a insulina, sendo um dos principais fatores para o desenvolvimento da resistência à insulina (BATISTA, 2016; FONSECA-ALANIZ et al., 2006). Além disso, é responsável pelo aumento da produção de citocinas como a IL-6 (SANTOS; TORRENT, 2010).

A IL-6 é produzida por células imunes como os macrófagos e monócitos, que são recrutados pelo tecido adiposo, essa citocina pró-inflamatória é responsável pelo aumento do gasto energético e diminuição do apetite, porém também gera a redução da sensibilidade das células à insulina, desta forma, se relacionando diretamente com o desenvolvimento da resistência à insulina e contribuindo para o desenvolvimento de diabetes (FONSECA-ALANIZ et al., 2006; SANTOS; TORRENT, 2010). A liberação da IL-6 ativa no fígado a liberação de marcadores inflamatórios que estão associados a doenças cardiovasculares, como a doença arterial coronariana (SILVEIRA et al., 2018; TERRADOS; VALCÁRCEL; VENTA, 2010).

Estas citocinas pró-inflamatórias estimulam a produção de espécies reativas de oxigênio, acarretando o estresse oxidativo acometido na obesidade (FILIPPIN et al., 2008). Desta forma, o tecido adiposo é um fator independente para geração do estresse oxidativo (EO) (FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ et al., 2011).

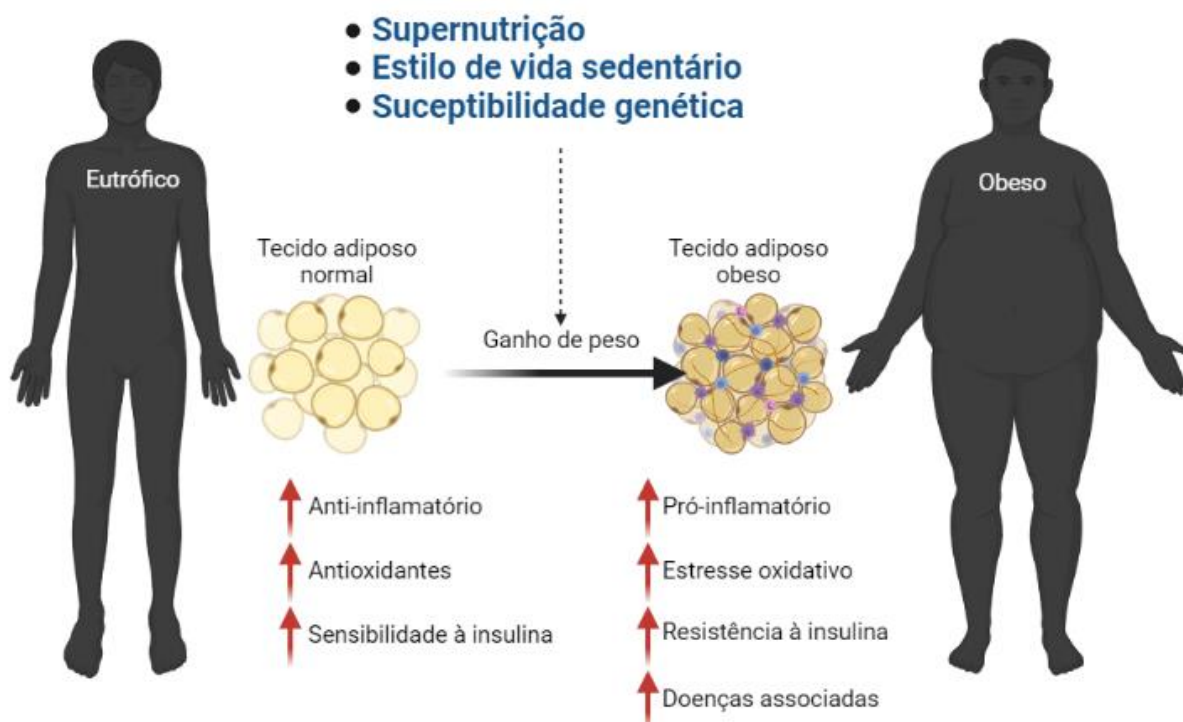


Figura 1. Características do tecido adiposo branco na obesidade (FONTE: Orué, 2021)

### 3.2 ESTRESSE OXIDATIVO E DEFESA ANTIOXIDANTE

O estresse oxidativo é caracterizado pelo aumento na produção de EROs em desbalanço com a produção de antioxidantes endógenos, promovendo danos aos lipídeos, à proteínas e ao DNA (BARBOSA et al., 2010; CHOI et al., 2017; VARGAS, 2008).

As EROs podem ser radicalares e não-radicalares e estão associadas às morbidades do indivíduo obeso. EROs radicalares, apresentam um número ímpar de elétrons na sua camada de valência, tornando essa molécula altamente reativa, enquanto as EROs não-radicalares não possuem elétrons desparelhados, mas são altamente reativas (FERREIRA; MATSUBARA, 1997; SILVA; GONÇALVES, 2010). As EROs são geradas durante a respiração celular nas mitocôndrias, na etapa denominada fosforilação oxidativa (LEE et al., 2009). Neste processo, o oxigênio é reduzido, formando as EROs e quando não neutralizadas prejudicam a função mitocondrial (MARTÍNEZ, 2006).

A primeira ERO gerada é denominada ânion radical superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ), que é formada pela redução do  $O_2$  ( $O_2 + e^- \rightarrow O_2^{\cdot-}$ ), sendo uma molécula radicalar instável, pouco reativa, possuindo vida mais longa que o radical hidroxila ( $OH^{\cdot}$ ), e pode participar das reações de geração do mesmo. Adicionalmente, está sendo comprovada a participação do  $O_2^{\cdot-}$  em lesão

biológica secundária a sistemas onde ele é gerado (FERREIRA; MATSUBARA, 1997; SILVA; GONÇALVES, 2010; STARK, 2005).

O peróxido de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) é gerado através da redução de dois elétrons de oxigênio ou a dismutação do  $\text{O}_2^{\cdot-}$ , e apesar de ser uma espécie não-radicalar, é extremamente deletério (STARK, 2005). O  $\text{H}_2\text{O}_2$  participa das reações de produção de  $\text{OH}^{\cdot}$ , e possui a capacidade de atravessar camadas lipídicas, de reagir com metais de transição e ainda de induzir alterações cromossômicas (SILVA; GONÇALVES, 2010).

O  $\text{OH}^{\cdot}$  é a ERO mais reativa dos sistemas biológicos, possuindo tempo de meia-vida curta, desta maneira é responsável por causar danos próximo ao local onde foi produzido (AYALA; MUÑOZ; ARGÜELLES, 2014; SILVA; GONÇALVES, 2010). O  $\text{OH}^{\cdot}$  reage rapidamente com metais ou outros radicais, podendo promover danos ao DNA, caso seja produzido perto deste, ocasionando mutação ou inativação do mesmo (FERREIRA; MATSUBARA, 1997). Além disso, o radical hidroxila pode inativar proteínas e oxidar ácidos graxos poliinsaturados da membrana celular, causando a lipoperoxidação (Figura 2) (AYALA; MUÑOZ; ARGÜELLES, 2014).

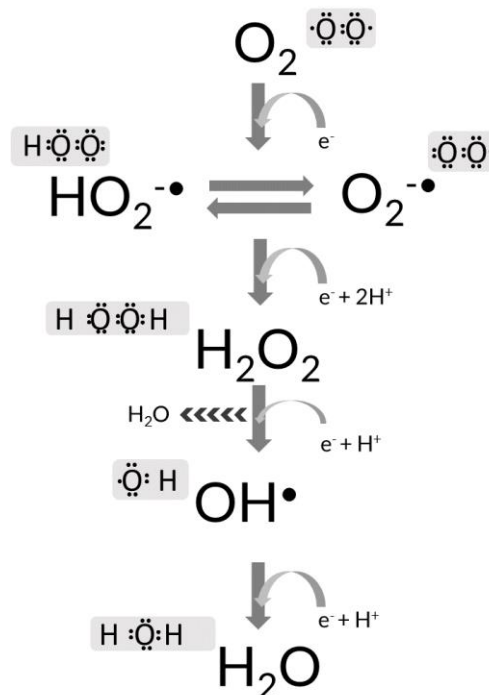


Figura 2. Geração de espécies reativas de oxigênio (FONTE: adaptado de COHEN, 1989).

Durante a fosforilação oxidativa, a enzima citocromo oxidase, realiza o processo de catálise da reação, oxidando quatro moléculas de citocromo c, realocando um elétron de cada

citocromo para a camada de valência do  $O_2$ , para formar água, evitando a geração excessiva de EROs na mitocôndria (BARBOSA et al., 2010).

Além da citocromo oxidase outros antioxidantes atuam no sistema de defesa do processo oxidativo, estes estão divididos em enzimáticos e não-enzimáticos (BIRBEN et al., 2012). Os antioxidantes enzimáticos são constituídos por enzimas como a superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutatona peroxidase (GPx) e glutatona redutase (GR). Os antioxidantes endógenos não-enzimáticos incluem, a glutatona reduzida (GSH) e a glutatona oxidada (GSSG) (BHATTACHARYA, 2015).

Durante a fosforilação oxidativa, a enzima SOD atua dismutando  $O_2^{\cdot-}$  em  $H_2O_2$  e CAT e GPx realizam o processo de catalisar  $H_2O_2$  em água e oxigênio, além disso, GPx atua oxidando a GSH em GSSG (ALFONSO-PRIETO et al., 2009; BARBOSA et al., 2010; PERRY et al., 2010). GR efetua processos de redução da NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) em  $NADP^+$  e da GSSG em GSH (HEVERLY-COULSON; BOYD, 2010). GSH e GSSG tem atividade protetora, através da GSH que realiza a redução de espécies oxidantes, conseqüente da sua oxidação à GSSG (MORO; BASILE, 2000).

Além dos antioxidantes endógenos, existem agentes antioxidantes exógenos, que são obtidos pela alimentação, e que são encontrados nos vegetais. Como exemplo existem os compostos fenólicos e a vitamina E que pode ser (VARGAS, 2008).

### 3.3 ESTRESSE OXIDATIVO NA OBESIDADE

Na obesidade, há um aumento do consumo de oxigênio pelos adipócitos (KHAN; NAZ; YASMEEN, 2006), desta maneira, há um aumento da respiração mitocondrial juntamente com a perda de elétrons na cadeia transportadora de elétrons, promovendo maior produção de EROs (AMIRKHIZI et al., 2010). Além disso os adipócitos são fontes de produção de citocinas pró-inflamatórias, as quais, através de monócitos e macrófagos, também acabam por aumentar a produção de EROs e espécies reativas de nitrogênio (FONSECA-ALANIZ et al., 2007).

A oxidação mitocondrial e peroxissômica de ácidos graxos, também promovem a geração de radicais livres, acarretando no estresse oxidativo, que pode apresentar conseqüências como alterações, no DNA mitocondrial e na etapa de fosforilação oxidativa, causando anormalidades estruturais (DUVNJAK, 2007).

### 3.4 TRATAMENTO PARA OBESIDADE

#### 3.4.1 Tratamento cirúrgico

O uso das cirurgias para tratamento da obesidade envolve diversos tipos de gastroplastias e bariátricas, que visam a redução do tamanho do reservatório gástrico, podendo estar acompanhada ou não da indução de má absorção (GADDE et al., 2018). O tratamento cirúrgico é indicado na sua grande maioria em casos de obesidade severa ou mórbida, em que o tratamento não-cirúrgico não apresente mais efeito, e o paciente necessite de resultados a curto-prazo, para melhora da qualidade de vida, e muitas vezes para prevenção e tratamento de doenças associadas à obesidade (WOLFE; KVACH; ECKEL, 2016).

As gastroplastias não envolvem aspectos cosméticos, não tendo relação a aparência do paciente, desta maneira, não removem tecido adiposo, sendo divididas em quatro tipos, baseadas nos objetivos da plastia, são eles:

- Operações que promovem uma redução da absorção intestinal global;
- Operações de restrição gástrica;
- Operações que combinam a restrição gástrica com indução de redução na absorção (ou “*Dumping*”) e;
- Operações que combinam redução na digestão, com redução na absorção e restrição gástrica (ZILBERSTEIN; NETO; RAMOS, 2002).

Atualmente, as operações que promovem redução da absorção intestinal global, como a Gastroplastia vertical com banda, não são mais praticadas, pois geravam diversas complicações a longo-prazo (TEVIS; GARREN; GOULD, 2011; ZILBERSTEIN; NETO; RAMOS, 2002). No passado, este tipo de cirurgia já foi muito popular e frequentemente praticado, porém muitas vezes geravam efeitos colaterais nos pacientes, como desenvolvimento de pedras renais, falência do fígado, artrite migratória, dentre muitas outras (MORRIS et al., 2017). Deste modo, é recomendável que pacientes que realizaram tais cirurgias no passado, optem pela reversão da plastia e se necessário uma cirurgia revisional menos invasiva para a correção (TEVIS; GARREN; GOULD, 2011).

As operações de restrição gástrica, muitas vezes chamadas apenas de gastroplastias, são aquelas nas quais o estômago é dividido em duas partes, superior e inferior, com a formação de um pequeno canal de passagens entre as duas, podendo ser realizado por grampeamento ou uso de anel não expansível (ZILBERSTEIN; NETO; RAMOS, 2002). Estas cirurgias são altamente aplicadas devido a sua baixa taxa de morbimortalidade, e não possuem dentre seus efeitos colaterais complicações de alto-risco, entretanto, os paciente

podem desenvolver a longo-prazo sintomas como vômito e a disfagia. Além disso, em muitos casos o resultado esperado de redução de peso não é obtido, e em outros casos se tem o reganho de peso (TEVIS; GARREN; GOULD, 2011).

Em acréscimo às operações de restrição gástrica, existem aquelas que combinam a restrição com indução de Dumping, sendo o *by-pass* gástrico em Y de Roux o mais comum (ZILBERSTEIN; NETO; RAMOS, 2002). Para obter tal efeito é realizada a redução do volume do estômago proximal, através da exérese, deixando apenas um bolsa e o restante do estômago excluído, e em seguida, para que ocorra a redução da absorção, o intestino delgado é dividido, formando duas alças, a alimentar (alça de Roux) e outra biliopancreática (ACQUAFRESCA et al., 2015). Essa plastia é altamente recomendada por sua alta eficiência em manter a perda de peso com o passar dos anos, além de ter resultados positivos na presença de demais comorbidades, como a diabetes mellitus tipo 2 (WERLING et al., 2013). O *by-pass* gástrico em Y de Roux é inclusive recomendado aos pacientes que realizaram no passado a Gastroplastia vertical com banda (TEVIS; GARREN; GOULD, 2011).

Entretanto, mesmo com todos os resultados positivos que podem ser obtidos com o *by-pass*, ainda existem diversas complicações tanto tardias quanto precoces em tal procedimento, como hemorragia gastrointestinal, obstrução intestinal, e até má cicatrização do tecido, que causa a deiscência da anastomose ou da linha de grampeamento, sendo uma das causas mais comuns de morte pós-cirúrgica (ACQUAFRESCA et al., 2015).

E como última categoria de operação, existem aquelas que combinam a redução na digestão, com redução da absorção e restrição gástrica. Este tipo de cirurgia é uma das mais atuais e de difícil performance, sendo a principal delas o *Switch* duodenal (HAMOUI et al., 2007). O *Switch* duodenal é uma variante da operação de desvio biliopancreático, com um acréscimo da gastrectomia vertical subtotal e preservação do piloro (porção final do estômago), caracterizado por uma gastrectomia de quase 80% do estômago, e divisão e anastomose (união) de regiões do intestino delgado em y de Roux (BALASAR et al., 2001).

Apesar de ter alta eficiência no quesito perda de peso e tratamento de doenças associadas, também possui complicações (CREMASCO; RIBEIRO, 2017). O *Switch* duodenal acarreta nos pacientes muitas vezes sintomas de depressão, e requer por vezes outras cirurgias devido a dor abdominal ou obstrução intestinal, sendo comum a deficiência nutricional devido redução na digestão e absorção (STRAIN et al., 2017).



### 3.4.2 Tratamento medicamentoso

O tratamento farmacológico para a obesidade já passou por muitas mudanças e períodos de controvérsia, tanto pela veracidade dos seus efeitos, quanto pela polêmica da venda sem prescrição médica e uso inadequado, devido à alta procura da população por formas de emagrecimento sem mudança no estilo de vida (MANCINI; HALPERN, 2002). Existem diversos medicamentos para o tratamento da obesidade, mas no Brasil, apenas cinco deles estão registrados para este fim, sendo: a anfepramona, femproporex, mazindol, sibutramina e orlistate (ABESO/ SBEM, 2010).

A anfepramona (diethylpropiona) é um medicamento do grupo dos agentes que atuam no Sistema Nervoso Central (SNC), uma droga simpaticomimética, que imita os efeitos da norepinefrina (COSTA et al., 2009; NACCARATO; LAGO, 2014). Desta maneira, atua no SNC, aumentando a liberação de noradrenalina, que estimula receptores noradrenérgicos, tendo efeitos como antiasmático, vasopressor, estimulante cardíaco, e inibidor da fome (LI et al., 2005). Devido a seu modo de atuação, tinha liberação de uso apenas para curto-prazo, e pode ter como efeito adverso insônia, cefaleia, obstipação intestinal, não sendo recomendado a pacientes que possuem hipertensão ou doenças cardiovasculares pelos registros de aumento da pressão arterial (COLMAN, 2005; GADDE et al., 2018; MCKAY, 1973).

Outro medicamento que também faz parte dos agentes que atuam no SNC é o femproporex, que é uma droga simpatomimética indireta, com efeitos similares a dextroanfetamina, e tem resultados similares a da anfepramona, atuando também na supressão do apetite (PAUMGARTTEN; PEREIRA; OLIVEIRA, 2016). Apesar de ter a mesma forma de atuação seu mecanismo de ação diverge do diethylpropiona, pois age inibindo a recaptção da dopamina no centro de alimentação, no hipotálamo (MINISTÉRIO DA SAÚDE; ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2011). O femproporex pode causar efeitos adversos após um mês de uso, podendo incluir insônia, gastrite, transtorno de ansiedade e polifagia (COSTA, 2020).

É importante destacar que tanto a anfepramona quanto o femproporex são drogas anfetamínicas. Ou seja, são derivados da anfetamina e estimulantes do SNC, com origem a partir dos  $\beta$ -fenetilamínicos. Além disso, são anorexígenos, desta maneira muitos pacientes e grande parte da população que busca o emagrecimento realiza uso inadequado dos medicamentos, tendo como consequência a dependência do medicamento juntamente com a necessidade de aumentar a dose, pois com o uso contínuo o tratamento deixa de ter o efeito esperado (MANCINI; HALPERN, 2002; MINISTÉRIO DA SAÚDE; ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2011). As anfetaminas também causam

cardiotoxicidade, podendo ocasionar cardiomiopatia, arritmia ou infarto agudo do miocárdio, e, os pacientes estão sujeitos a desenvolver surtos psicóticos, síndromes depressivas ou de mania (NACCARATO; LAGO, 2014; VASQUES; MARTINS; AZEVEDO, 2004).

Assim como os dois agentes citados, o mazindol também atua no SNC, não fazendo parte do grupo dos medicamentos anfetamínicos, sendo um imidazoisoindol, não do tipo fenetilamina, tendo efeito similar a drogas antidepressivas (INOUE, 1995; WANNMACHER, 2004). Este é um medicamento diferente da anfepramona e do femproporex, que age no SNC inibindo a recaptação de serotonina e NE (BRAY; GREENWAY, 1999). Além disso, atua na supressão dos neurônios glicose-sensitivos no hipotálamo, tendo efeito supressor do apetite (INOUE et al., 1992). O mazindol pode causar efeitos adversos leves, como boca seca, desconforto gástrico, insônia, e graves como riscos cardiopulmonares, e no SNC (NACCARATO; LAGO, 2014).

A sibutramina é um inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS) que também atua no SNC, bloqueando a recaptação da norepinefrina e serotonina na sinapse neural (Figura 3). Foi desenvolvida para desempenhar papel antidepressivo, porém não apresentou resultados relevantes para tal fim, sendo percebida nos testes como fármaco potencial para o tratamento da obesidade (CAMPOS et al., 2014). Através deste bloqueio, a sibutramina realiza a supressão do apetite e aumenta o gasto energético, diminuindo o peso e melhorando o controle da glicemia, diminuindo o acúmulo de triglicérides e melhorando a sensibilidade a insulina (FORTES et al., 2006; TAMBASCIA et al., 2003). Os efeitos adversos da sibutramina incluem taquicardia, vômitos, ansiedade, insônia, convulsões, entre outros. Esta droga pode provocar muitos riscos, ainda mais quando autoadministrada, com uso indiscriminado, podendo apresentar efeitos colaterais como problemas cardíacos, alterações no sono e no humor, e aumento da pressão arterial (MOREIRA et al., 2021; PAUMGARTTEN; PEREIRA; OLIVEIRA, 2016).

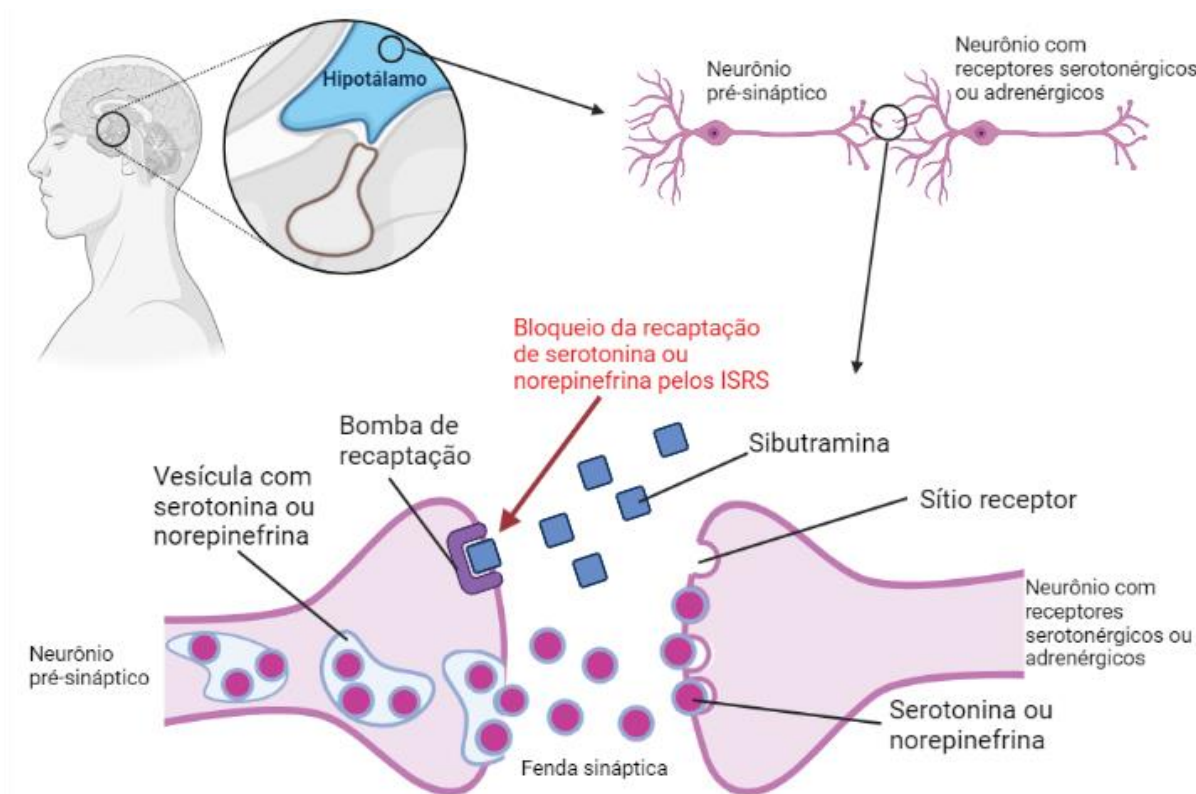


Figura 3. Mecanismo de ação da sibutramina. ISRS – inibitor seletivo da recaptação de serotonina (FONTE: Orué, 2021).

Devido aos riscos apresentados por esses medicamentos, a ANVISA (2011), estabeleceu através da Resolução RDC nº 52, de 6 de outubro de 2011, a proibição da fabricação e uso das substâncias anfepramona, femproporex e mazindol, seus sais e isômeros, e determinou que medicamentos que contenham a substância sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários sejam dispensados apenas diante de apresentação de receita azul numerada, prescrita por médico. Além disso, o paciente deve apresentar um termo de responsabilidade encaminhado pelo médico responsável (COSTA, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2011). Tal resolução mesmo visando o controle do uso de substâncias anorexígenas e seu uso adequado, gerou um alto número de consumidores de forma ilegítima, comprometendo a saúde, devido ao uso sem recomendação médica, envolvendo hábitos de prescrição não condizente com a definição de uso racional de medicamentos proposta pela OMS. (PAUMGARTTEN; PEREIRA; OLIVEIRA, 2016). Em um estudo verificou-se o consumo desses medicamentos pela população com outros fármacos, infringindo normas legais estabelecidas pelo Conselho Federal de Medicina e pela Anvisa (CFM, 1997; ANVISA, 2007; WHO, 2011; MOTA et al., 2014).

O último medicamento registrado no Brasil é o orlistate, que é atualmente o único medicamento sem impedimentos de compra, sendo a primeira droga desenvolvida que não altera a concentração de neurotransmissores no SNC (GELONEZE, 2019). Este atua inibindo as lipases gástrica e pancreática de forma irreversível, no lúmen do trato gastrointestinal, reduzindo a absorção de gordura dietética em aproximadamente 30% (Figura 4) (DREW; DIXON; DIXON, 2007). Tal ação previne que essas enzimas hidrolisem os triglicerídeos em gorduras absorvíveis, então os triglicerídeos não digeríveis são eliminados pelas fezes (HECK; YANOVSKI; CALIS, 2000). Diferente dos demais medicamentos citados, o orlistate também contribui para a melhora da pressão sanguínea e do colesterol total (CANDELA et al., 2021). Devido ao seu mecanismo de ação, seus efeitos adversos podem incluir incontinência fecal, esteatorreia, e o mais preocupante é a sua possível diminuição de vitaminas lipossolúveis, como a A, B, E e K (DREW; DIXON; DIXON, 2007).

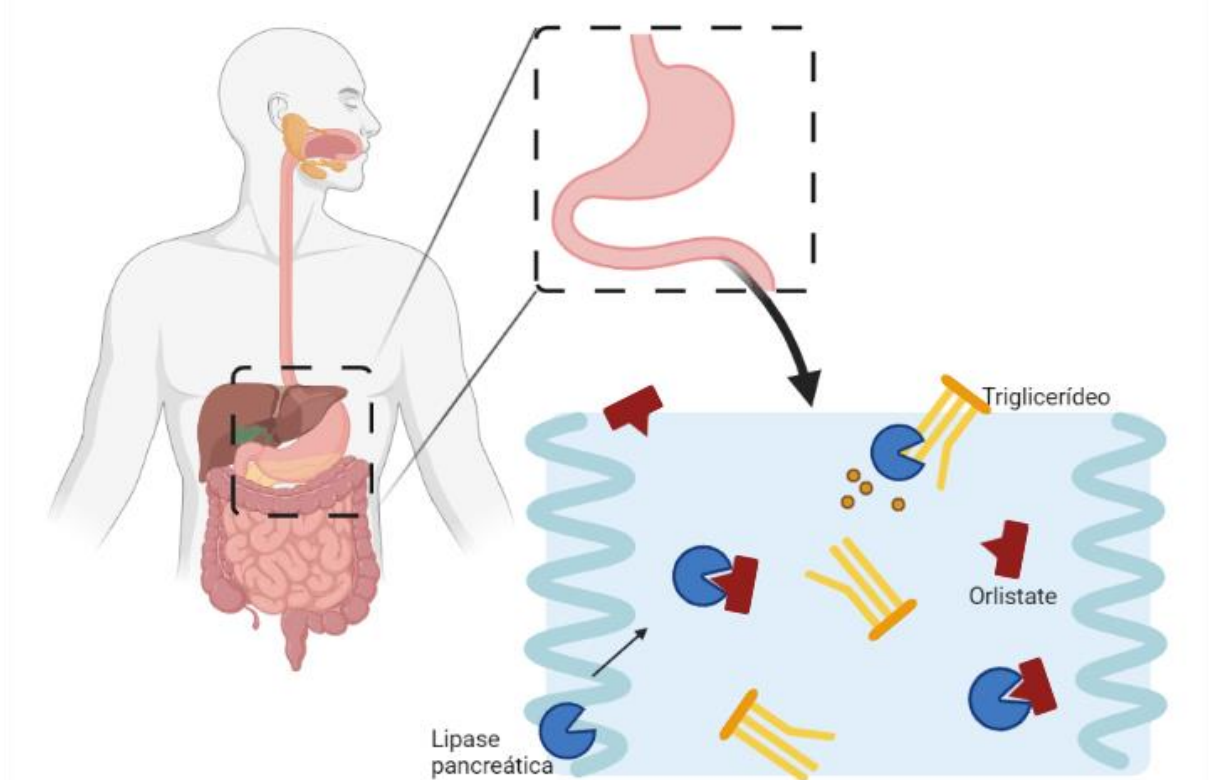


Figura 4. Mecanismo de ação do orlistate (FONTE: Orué, 2021).

### 3.5 PLANTAS MEDICINAIS PARA CONTROLE DA OBESIDADE

#### 3.5.1 Plantas do Cerrado com efeito antiobesidade

O uso de plantas medicinais, existe desde 3.000 a.C., sendo a principal, e muitas vezes a única fonte de tratamento para doenças. No entanto, com o avanço tecnológico, principalmente provindo das descobertas realizadas durante a segunda guerra mundial, os medicamentos sintéticos foram ganhando espaço e transformando a indústria farmacêutica (BRANDÃO et al., 2006; TUROLLA; NASCIMENTO, 2006).

A troca da medicina tradicional por medicamentos sintéticos é evidenciada na terceira edição da Farmacopeia Brasileira, de 1977, a qual apresentava apenas 4,8% de monografias relacionadas a plantas medicinais (BRANDÃO et al., 2006). Entretanto, devido aos efeitos colaterais dos medicamentos alopáticos e suas complicações, houve um aumento no número de estudos concentrados na exploração de espécies vegetais para a geração de fitofármacos mais seguros, isso inclui a utilização de produtos naturais com atividade antiobesidade e a identificação de seus mecanismos ação (SHANG et al., 2021).

Neste contexto, o Brasil suporta uma vasta biodiversidade de espécies nativas, e de riqueza cultural, que impulsionam as pesquisas a partir de dados etnofarmacológicos, como o desenvolvimento da RENISUS (RENISUS, 2009; SANTOS-LIMA et al., 2016).

Para que os fitoterápicos sejam produzidos, são necessários estudos multidisciplinares, como ensaios bioquímicos, toxicidade e também de atividade biológica *in vitro* e *in vivo* (MACIEL et al., 2002). Assim garantindo a efetividade dos produtos naturais com baixa ou nenhuma toxicidade (RATAJCZAK et al., 2015).

Apesar da grande diversidade vegetal do Brasil, mudanças climáticas de causa antropogênica e a exploração do agronegócio, são os principais fatores que estão alterando essa biodiversidade (VITORINO et al., 2020). Associando estas condições ao baixo nível de proteção dos biomas, muitas espécies se tornarão vulneráveis, sendo necessárias estratégias de conservação. Dentre os biomas, destacamos o Cerrado, o qual apresenta alta taxa de biodiversidade inexplorada e susceptibilidade à depredação (VELAZCO et al., 2019). O estudo de plantas medicinais de espécies vegetais presentes no Cerrado é uma forma de agregar valor ao bioma e promover a conservação de sua biodiversidade (CHI et al., 2017).

A complexidade da obesidade permite a utilização de diferentes abordagens terapêuticas e as espécies vegetais estão entre a forma mais comum e complementar de medicina alternativa para tratamento da obesidade e suas complicações (GAMBOA-GÓMEZ et al., 2015). As plantas medicinais são investigadas para prevenção e/ou tratamento da obesidade em razão de seus mecanismos antiobesidade. Os principais mecanismos

antiobesidade incluem: a supressão do apetite, a redução da absorção intestinal de lipídeos e carboidratos, a inibição da adipogênese e lipogênese, a modulação do metabolismo lipídico, o aumento do gasto energético, a regulação da microbiota intestinal e melhora do quadro inflamatório ocasionado pela obesidade (SHANG et al., 2021).

Espécies do Cerrado, como a guavira (*Campomanesia* sp.), a curriola (*Pouteria ramiflora*), amora-branca (*Morus alba*), carqueja (*Baccharis trimera*), mutamba (*Guazuma ulmifolia*), cagaita (*Eugenia dysenterica*), e a erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) são relatadas por seus efeitos sob diferentes mecanismos antiobesidade (SOUZA et al., 2011b; GOUVEIA et al., 2013; TIAN et al., 2015; CARDOZO et al., 2018; DONADO-PESTANA et al., 2018; YIMAM et al., 2019; NURI et al., 2020; KASPRZAK-DROZD et al., 2021).

Yimam *et al.* (2019), observaram o efeito do extrato etanólico da casca da raiz de *M. alba* sob a supressão do apetite, em ratos, por meio da inibição da atividade de ligação do receptor capaz de estimular a fome, CB<sub>1</sub> (receptor endocanabinoide tipo 1). O extrato aquoso da casca do caule de *P. ramiflora* reduziu a atividade enzimática de  $\alpha$ -amilase, diminuindo os níveis de glicose no sangue, reduzindo a absorção de carboidratos, e ocasionando perda de massa corporal em camundongos (GOUVEIA et al., 2013).

Os extratos etanólico e metanólico do caule de *Baccharis trimera* reduziram a absorção de lipídeos, em ensaios *in vitro* com uso de extratos enzimáticos de: lipase pancreática suína tipo II e  $\alpha$ -glicosidases de duodeno suíno. Os extratos atuaram através da inibição da enzima lipase pancreática, além disso, o extrato metanólico também foi eficaz na inibição da enzima  $\alpha$ -glicosidase, conseqüentemente reduzindo a absorção intestinal de carboidratos (SOUZA et al., 2011b).

Nuri *et al.* (2020), verificou o efeito anti-adipogênico do extrato etanólico das folhas de *G. ulmifolia*, capaz de inibir a proliferação e diferenciação de pré-adipócitos, efeito promovido pelo kaempferol.

O extrato etanólico das partes aéreas de *H. perforatum*, exibiu efeito anti-lipogênico em camundongos, pela inibição da expressão do gene SLC27A1, que codifica a FATP1 (proteína 1 de transporte de ácidos graxos de cadeia longa), proteína envolvida na lipogênese (TIAN et al., 2015).

O extrato aquoso das folhas de *Campomanesia adamantium* já foi relatado por reduzir os níveis séricos de colesterol total e triglicérides, regulando o metabolismo lipídico, possivelmente pela inibição da HMG-CoA redutase, enzima da via do mevalonato, via metabólica que produz o colesterol e outros isoprenoides (CARDOZO et al., 2018). Além disso, *Campomanesia xanthocarpa* melhorou a inflamação em camundongos induzidos a

obesidade, atenuando marcadores com a IL-6 e TNF- $\alpha$  e em humanos reduziu a inflamação e o estresse oxidativo (CARDOZO et al., 2018).

O extrato metanólico de *E. dysenterica* melhorou a inflamação causada pela obesidade, observada pela redução da expressão de TNF- $\alpha$  e de NF- $\kappa$ B (um complexo proteico envolvido na ativação de diversos genes pró-inflamatórios) (DONADO-PESTANA et al., 2018). Adicionalmente, *E. dysenterica* aumentou o gasto energético sem alterar o apetite e a absorção intestinal dos camundongos, alcançando tal efeito através do aumento do consumo de oxigênio e consequentemente aceleração do metabolismo (DONADO-PESTANA et al., 2018).

A microbiota intestinal tem importante papel no tratamento da obesidade, esses microrganismos realizam a regulação de alguns hormônios, genes e inflamações relacionados com a obesidade (SHANG et al., 2021). Compostos fenólicos, como a quercetina e o kaempferol, presentes em muitas plantas do Cerrado, são capazes de expressar propriedades prebióticas e exercer atividades antimicrobianas contra a microflora intestinal patogênica, que acabam por beneficiar a microbiota responsável pela atividade anti-inflamatória e antioxidante (KASPRZAK-DROZD et al., 2021).

### **3.5.2 Metabólitos secundários vegetais no controle da obesidade**

Os metabólitos secundários são produzidos pelas plantas para sua manutenção e sobrevivência no ambiente, contra fatores abióticos e bióticos. Os metabólitos secundários podem ser produzidos, para promoção do processo de cicatrização, promovido por danos mecânicos, ou para defesa da planta frente a ataques de microrganismos. Os metabólitos secundários são produzidos a partir do metabolismo da glicose, principalmente pelas vias do ácido chiquímico e do acetato (Figura 5) (KERBAUY, 2004; PEREIRA; CARDOSO, 2012).

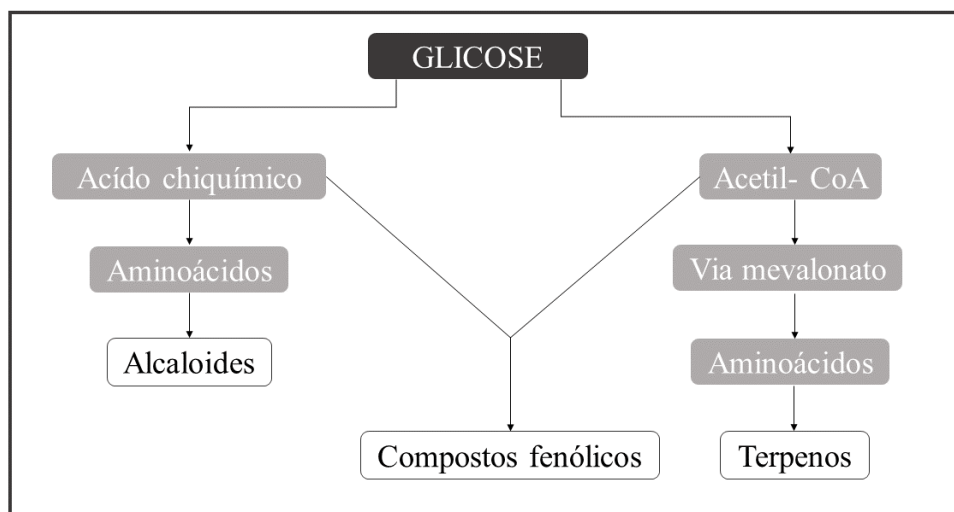


Figura 5. Rota biossintética simplificada dos metabólitos secundários (FONTE: adaptado de ROCHA, 2018).

Estas vias são responsáveis pela produção dos alcaloides, terpenos e dos compostos fenólicos (KERBAUY, 2004). Esses metabólitos secundários são moléculas que apresentam atividade biológica, com grande potencial para uso na saúde humana, pois já demonstraram atuar na prevenção e tratamento de diversas doenças, como a obesidade e as morbidades relacionadas (MARRELLI, 2021).

Os alcaloides são compostos orgânicos que em seu anel aromático possuem pelo menos a presença de uma molécula de nitrogênio, são comumente derivados de aminoácidos, mas existem alcaloides que são constituídos a partir de uma base nitrogenada ou de fenilpropanoides (PEREIRA; CARDOSO, 2012; VIZZOTTO; WEBER; VIZZOTTO, 2010). Estes representam um dos maiores grupos dentre os metabólitos secundários, estando presentes em diversas famílias de espécies vegetais (MATSUURA; FETT-NETO, 2015). Os alcaloides tem potencial de atividade antimicrobiana e de quimioterápicos, além disso, estudos já revelaram seu potencial regulatório da lipogênese, através da modulação da expressão de mRNA como SREBP-1c (proteína 1c ligadora do elemento regulatório de esterol), FAS (ácido graxo sintase) e SCD-1 (enzima estearoil CoA dessaturase), reduzindo também drasticamente a expressão do TNF- $\alpha$  (MATSUURA; FETT-NETO, 2015; PARK et al., 2016).

Os terpenos formam uma classe de compostos que foram isolados da terebentina, e são derivados do isopreno, de acordo com sua composição e quantidade do C<sub>5</sub> podem ser classificados em: monoterpenos, sesquiterpenos, diterpenos, triterpenos, tetraterpenos ou carotenoides (DE LAS HERAS et al., 2003; VIZZOTTO; WEBER; VIZZOTTO, 2010). Estes



apresentam propriedades biológicas como atividades antitumorais e antimicrobianas e atuam diretamente sobre a permeabilidade da membrana celular (DE LAS HERAS et al., 2003). Possuindo também atividade de inibição da lipase pancreática e de redução de gordura corporal (BUSTANJI et al., 2011).

Os compostos fenólicos são compostos por anéis aromáticos, com um ou mais substituintes hidroxílicos, incluindo os grupos funcionais, sendo derivado dos aminoácidos fenilalanina e tirosina (ANGELO; JORGE, 2007). São antioxidantes naturais, tendo sua atividade biológica justificada pelo potencial de óxido-redução, tendo um importante papel na absorção e neutralização de radicais livres (ANGELO; JORGE, 2007; PEREIRA; CARDOSO, 2012). Dentre os compostos fenólicos, os flavonoides apresentam diversas atividades que modulam a adipogênese, por agirem reduzindo o estresse oxidativo no tecido adiposo, diminuindo também o processo inflamatório e inibindo a resistência à insulina (KAWSER HOSSAIN et al., 2016).

### 3.5.3 *Schinus terebinthifolius* Raddi

*Schinus terebinthifolius* Raddi (Figura 6) é uma espécie arbórea da Família Anacardiaceae, nativa do Brasil, popularmente conhecida como aroeirinha, aroeira-vermelha, pimenta-rosa, ou aroeira-roxa, de médio porte e crescimento rápido, podendo chegar até 12 m de altura (ALMEIDA, 2011; MORTON, 1978). Esta planta é utilizada comumente pela população como substituta da pimenta-do-reino na alimentação, através de seus frutos, ou na medicina tradicional para tratar infecções urinárias e respiratórias, feridas e reumatismo (AZEVEDO; QUIRINO; BRUNO, 2015). Está entre as plantas medicinais de interesse ao Sistema Único de Saúde (Tabela 1) (RENISUS, 2009).

Estudos demonstram que *S. terebinthifolius* apresenta dentre seus constituintes, compostos fenólicos, aos quais são atribuídas diferentes atividades biológicas, como antioxidante, antitumoral, antidiabética e antimicrobiana (ANDRADE; PONCELET; FERREIRA, 2017; BENDAOU et al., 2010; BERNARDES et al., 2014; BERTOLDI, 2006; DE LIMA GLÓRIA et al., 2017; DE OLIVEIRA et al., 2020; PAGANI et al., 2014; ROCHA et al., 2018, 2019).

Rocha et al. (2018) demonstrou a atividade antioxidante do EMFS pelo aumento da atividade de enzimas antioxidantes como a SOD e GPx em eritrócitos humanos. O EMFS agiu de forma independente da dose, nas concentrações de 50, 75, 100, 50, 250 e 500 µl/ml, melhorando a atividade da SOD em aproximadamente  $25 \pm 2\%$ , e na concentração de 500 µl/ml aumentando a atividade de GPx.

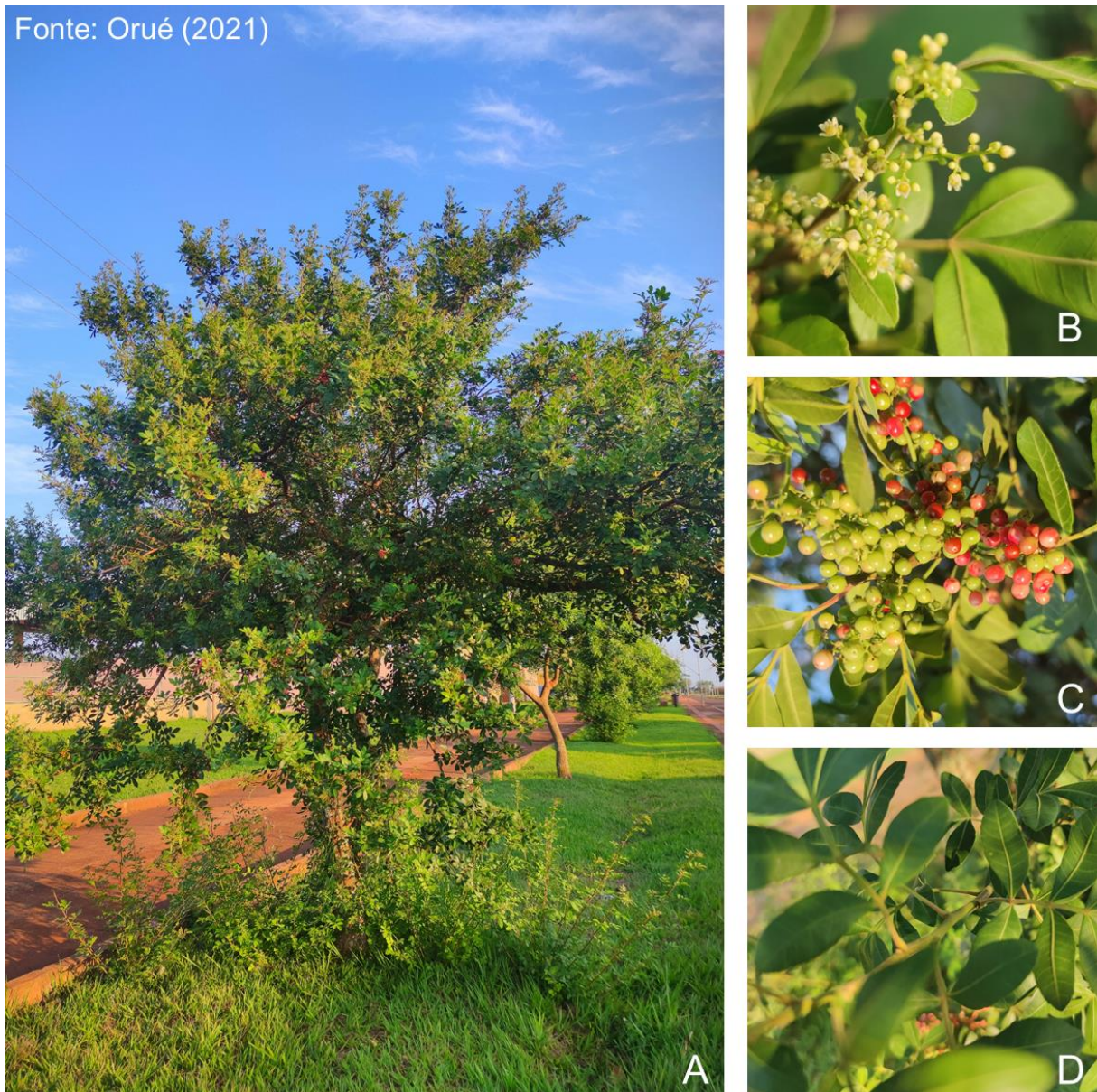


Figura 6. *S. terebinthifolius* Raddi (A) aspecto geral, (B) flores, (C) frutos e (D) folhas

Além da atividade antioxidante, já se verificou redução da peroxidação lipídica pelo EMFS (ROCHA et al., 2018). O estresse oxidativo causado pela obesidade pode provocar a peroxidação lipídica, uma reação em cadeia dos ácidos graxos polinsaturados das membranas celulares, essas reações geram radicais livres que alteram a permeabilidade, fluidez e integridade de tais membranas, gerando danos celulares (FRANÇA et al., 2013). Como alternativa para a verificação da diminuição da peroxidação lipídica utilizou-se o malondialdeído (MDA), um produto de degradação secundário (RODRIGUES, 2007), onde o

EMFS diminuiu os níveis de MDA em 76, 92, 90, 90, 84 e 72% nas respectivas concentrações de 50, 75, 100, 125, 250, e 500 µg/ml (ROCHA et al., 2018).

Rocha et al. (2019) evidenciou um potencial antiobesidade do EMFS, por meio da inibição da atividade enzimática de  $\alpha$ -glicosidase, responsável pela regulação da absorção de glicose, tal atividade se caracteriza como um mecanismo de ação pela inibição da absorção intestinal de carboidratos. Os efeitos do EMFS estão relacionados com compostos fenólicos, incluindo o ácido gálico e seus derivados, galotaninos e miricetina, quercetina e kaempferol glicosilados, que já foram identificados no extrato metanólico das folhas de *Schinus terebinthifolius* Raddi (ROCHA et al., 2019).

Tabela 1. Plantas de interesse ao Sistema Único de Saúde (FONTE: adaptado de RENISUS, 2009).

<i>Achillea millefolium</i>	<i>Lippia sidoides</i>
<i>Allium sativum</i>	<i>Malva sylvestris</i>
<i>Aloe spp*</i> ( <i>A. vera</i> ou <i>A. barbadensis</i> )	<i>Maytenus spp*</i> ( <i>M. aquifolium</i> ou <i>M. ilicifolia</i> )
<i>Alpinia spp*</i> ( <i>A. zerumbet</i> ou <i>A. speciosa</i> )	<i>Mentha pulegium</i>
<i>Anacardium occidentale</i>	<i>Mentha spp*</i> ( <i>M. crispera</i> , <i>M. piperita</i> ou <i>M. villosa</i> )
<i>Ananas comosus</i>	<i>Mikania spp*</i> ( <i>M. glomerata</i> ou <i>M. laevigata</i> )
<i>Apuleia ferrea</i> = <i>Caesalpinia ferrea</i> *	<i>Momordica charantia</i>
<i>Arrabidaea chica</i>	<i>Morus sp*</i>
<i>Artemisia absinthium</i>	<i>Ocimum gratissimum</i>
<i>Baccharis trimera</i>	<i>Orbignya speciosa</i>
<i>Bauhinia spp*</i> ( <i>B. affinis</i> , <i>B. forficata</i> ou <i>B. variegata</i> )	<i>Passiflora spp*</i> ( <i>P. alata</i> , <i>P. edulis</i> ou <i>P. incarnata</i> )
<i>Bidens pilosa</i>	<i>Persea spp*</i> ( <i>P. gratissima</i> ou <i>P. americana</i> )
<i>Calendula officinalis</i>	<i>Petroselinum sativum</i>
<i>Carapa guianensis</i>	<i>Phyllanthus spp*</i> ( <i>P. amarus</i> , <i>P. niruri</i> , <i>P. tenellus</i> e <i>P. urinaria</i> )
<i>Casearia sylvestris</i>	<i>Plantago major</i>
<i>Chamomilla recutita</i>	<i>Plectranthus barbatus</i> = <i>Coleus barbatus</i>
<i>Chenopodium ambrosioides</i>	<i>Polygonum spp*</i> ( <i>P. acre</i> ou <i>P. hydropiperoides</i> )
<i>Copaifera spp*</i>	<i>Portulaca pilosa</i>
<i>Cordia spp*</i> ( <i>C. curassavica</i> ou <i>C. verbenacea</i> )*	<i>Psidium guajava</i>
<i>Costus spp*</i> ( <i>C. scaber</i> ou <i>C. spicatus</i> )	<i>Punica granatum</i>
<i>Croton spp</i> ( <i>C. cajucara</i> ou <i>C. zehntneri</i> )	<i>Rhamnus purshiana</i>
<i>Curcuma longa</i>	<i>Ruta graveolens</i>
<i>Cynara scolymus</i>	<i>Salix alba</i>
<i>Dalbergia subcymosa</i>	<i>Schinus Terebinthifolius</i> = <i>Schinus aroeira</i>
<i>Eleutherine plicata</i>	<i>Solanum paniculatum</i>
<i>Equisetum arvense</i>	<i>Solidago microglossa</i>
<i>Erythrina mulungu</i>	<i>Stryphnodendron adstringens</i> = <i>Stryphnodendron barbatimam</i>
<i>Eucalyptus globulus</i>	<i>Syzygium spp*</i> ( <i>S. jambolanum</i> ou <i>S. cumini</i> )
<i>Eugenia uniflora</i> ou <i>Myrtus brasiliiana</i> *	<i>Tabebuia avellanedeae</i>
<i>Foeniculum vulgare</i>	<i>Tagetes minuta</i>
<i>Glycine max</i>	<i>Trifolium pratense</i>
<i>Harpagophytum procumbens</i>	<i>Uncaria tomentosa</i>
<i>Jatropha gossypifolia</i>	<i>Vernonia condensata</i>
<i>Justicia pectoralis</i>	<i>Vernonia spp*</i> ( <i>V. ruficoma</i> ou <i>V. polyanthes</i> )
<i>Kalanchoe pinnata</i> = <i>Bryophyllum calycinum</i> *	<i>Zingiber officinale</i>
<i>Lamium album</i>	

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito do extrato metanólico das folhas de *Schinus terebinthifolius* Raddi (EMFS) em adipócitos.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar os efeitos do EMFS sob a viabilidade celular em pré-adipócitos 3T3F442A;
- Investigar o efeito do EMFS sob a adipogênese em pré-adipócitos 3T3F442A;

## 5 MATERIAL E MÉTODOS

### 5.1 MATERIAL VEGETAL E PREPARAÇÃO DO EXTRATO

Folhas de *S. terebinthifolius* foram coletadas após autorização obtida pelo Sistema de Autorização e Informação em Biodiversidade (SISBIO- Sistema de Autorização e Informação em Biodiversidade; número 45365-1). O material vegetal foi coletado em Dourados, Mato Grosso do Sul, Brasil, sob as coordenadas geográficas 22°11'43.7568"S e 54°56'8.0916"W. Uma exsicata foi depositada no herbário da Universidade Federal da Grande Dourados, Brasil (No. 4889). O material vegetal foi seco, pulverizado e posteriormente mantido em maceração exaustiva em metanol P.A. (99,8%). O filtrado foi concentrado sob vácuo em evaporador rotativo a 45 °C e, ao final liofilizado (ROCHA et al., 2018).

### 5.2 CULTIVO CELULAR DE PRÉ-ADIPÓCITOS 3T3-F442A

Pré-adipócitos 3T3-F442A foram cultivados em meio *Dulbecco Modified Medium* (DMEM) alta glicose, contendo 1,2 g/l de bicarbonato de sódio e 5,77 g/l de HEPES, suplementado com 10% de soro fetal bovino (SFB) e 1% de penicilina/estreptomicina. As células foram mantidas em garrafas de cultura celular em sub-cultivo (até 70% de confluência), a 37 °C em atmosfera contendo 5% de CO<sub>2</sub> (ELFAKHANI et al., 2014).

A troca de meio DMEM alta glicose foi realizada a cada 24 h, com lavagem utilizando PBS 1X. Para os experimentos, as células em 70% de confluência, foram desaderidas da garrafa de cultivo com 1 ml Tripsina e 4 ml de PBS 1X + EDTA 1 mM (1:4). Após observar que as células estavam em suspensão, foram adicionados 5 ml de DMEM para pausar o efeito da tripsina. O meio de cultivo com as células foi transferido para tubo cônico e centrifugado a 5.000 rpm por 5 minutos. O sobrenadante foi removido com uma pipeta de vidro acoplada a bomba a vácuo e, o sedimento celular foi ressuscitado em 1ml de meio DMEM para a realização da contagem celular.

A contagem celular foi realizada utilizando a câmara de Neubauer, para isso, foi adicionado em um microtubo 10 µl da suspensão celular mais 90 µl de azul de tripan. Desta suspensão celular em azul de tripan foram transferidos 10 µl para a câmara de Neubauer para a contagem. A contagem foi realizada a partir da divisão do número de células por 4 (número de quadrantes da câmara) e sua multiplicação por 10 (diluição da suspensão) e multiplicação por 10000 (profundidade da câmara). A densidade de células para o plaqueamento em placa de 96 poços foi de 6 x 10<sup>3</sup> células/poço (100 µl) e, em placas de 6 poços foi de 1 x 10<sup>5</sup>

células/poço (1000  $\mu$ l). As células foram cultivadas a 37 °C em atmosfera contendo 5% de CO<sub>2</sub>.

### 5.3 AVALIAÇÃO DA VIABILIDADE CELULAR

Pré-adipócitos 3T3-F422A em 70% de confluência foram plaqueados em microplaca de 96 poços em densidade de  $6 \times 10^3$  células/poço (100  $\mu$ l). Após 24 h, as células foram tratadas com 100  $\mu$ l de extrato de *S. terebinthifolius* (50 e 100  $\mu$ g/ml) diluído em meio DMEM e, mantidas a 37 °C em atmosfera contendo 5% de CO<sub>2</sub> por 24 h e 48 h. A viabilidade celular foi determinada utilizando o MTT. Para isso, o meio contendo o tratamento foi removido com pipeta de vidro acoplada a bomba a vácuo e a placa foi lavada utilizando 100  $\mu$ l de tampão fosfato salina (PBS 1X). O PBS foi removido e 100  $\mu$ l de MTT 1 mg/ml (diluído em DMEM alta glicose) foi adicionado em cada poço. A microplaca foi incubada novamente a 37 °C em atmosfera contendo 5% de CO<sub>2</sub> por 4 h. Após este período, o MTT foi removido e os cristais de formazan foram dissolvidos com 100  $\mu$ l de dimetilsulfóxido (DMSO). A absorbância foi mensurada a 630 nm utilizando leitor de microplacas ELISA. Os resultados foram expressos em porcentagem relativa ao controle (considerado 100%) (ELFAKHANI et al., 2014).

### 5.4 ADIPOGÊNESE EM PRÉ-ADIPÓCITOS 3T3-F4422A

Após a confluência de 70% das células nas placas de 6 poços, se iniciou os tratamentos, considerado dia 0 do experimento. Em cada placa foram determinados dois controles, o controle não diferenciado (ND), mantido somente o meio DMEM alta glicose e o controle diferenciado (D), células mantidas em meio de diferenciação MIR (contendo 70  $\mu$ l de rosiglitazona 3 mM e 35  $\mu$ l de insulina 5  $\mu$ g/ml). Os demais poços, em cada placa, foram mantidos com meio MIR com quercetina (40  $\mu$ g/ml) ou diferentes concentrações do EMFS (25; 50 e 100  $\mu$ g/ml) diluídos em MIR.

Após o tratamento, o meio de cultivo MIR foi trocado a cada 48 h, a partir do dia 2 do experimento até a diferenciação celular (5-6 dias). Ao final do experimento, foi realizada a avaliação do acúmulo de triglicerídeos utilizando *oil red* 0,3% diluído em isopropanol 60%. Para a avaliação, o meio de cultivo foi removido das placas de 6 poços, utilizando uma pipeta de vidro acoplada a bomba a vácuo e as células foram lavadas com 1 ml de PBS 1X. Em seguida, as células foram fixadas com 1 ml de formol 10% diluído em água destilada, durante 1 h na estufa a 37 °C.

Depois de fixadas as células foram lavadas novamente com 1 ml de PBS 1X, e coradas com 500 µl de *oil red* 0,3% por 30 minutos na estufa de cultivo a 37 °C. Após a coloração, as células foram lavadas três vezes com 1 ml de PBS 1X e fotografadas com câmera acoplada em microscópio, na lente objetiva de 40x, antes da remoção do PBS 1X da última lavagem para que as células não perdessem seu conteúdo interno por osmose. Em seguida, o PBS 1X foi removido e o conteúdo lipídico foi ressuspendido em 500 µl de isopropanol 100%. A suspensão foi transferida para a microplaca de 96 poços com fundo chato, sendo adicionados 200 µl em cada poço. A microplaca foi levada para leitura em leitor de microplaca ELISA, a absorbância foi mensurada a 492 nm (ELFAKHANI et al., 2014).

A porcentagem de acúmulo de triglicerídeos foi calculada a partir da seguinte equação:  $(Abs_{Amostra} / Abs_{ControleDiferenciado}) \times 100$ .

## 5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram expressos como a média  $\pm$  erro padrão da média (SEM). Foi realizada a análise de variância (ANOVA) seguida pelo pós-teste de *Dunnett*. O software *GraphPad Prism 5* (San Diego, CA, EUA) foi utilizado para analisar todos os dados. Os resultados foram considerados significativos quando  $P < 0,05$ .

## 6 RESULTADOS

### 6.1 EFEITO DO EMFS SOB A VIABILIDADE CELULAR

O efeito do extrato metanólico das folhas de *Schinus terebinthifolius* nas concentrações de 50 e 100 µg/ml sob a viabilidade celular de pré-adipócitos 3T3-F442A, durante 24 e 48 h é apresentado na Figura 7.

O EMFS não apresentou toxicidade nas concentrações avaliadas no período de 24 h. Entretanto, após 48 h de incubação houve uma redução da viabilidade celular em  $19,24 \pm 3,21\%$  na concentração de 100 µg/ml.

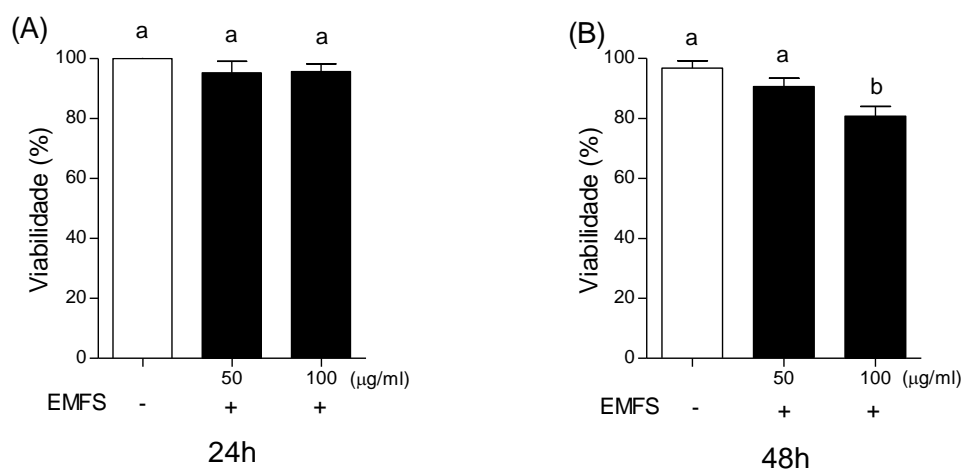


Figura 7. Viabilidade celular de pré-adipócitos tratados com extrato metanólico de *Schinus terebinthifolius* Raddi (EMFS), (A): 24 h e (B): 48 h. Os resultados foram expressos como a média  $\pm$  SEM. b =  $P < 0.1$ .

## 6.2 EFEITO DO EMFS NA ADIPOGÊNESE

O efeito do extrato metanólico das folhas de *Schinus terebinthifolius* nas concentrações de 50 e 100 µg/ml sob a adipogênese é apresentado na Figura 8.

O EMFS inibiu a adipogênese em adipócitos de maneira independente da concentração, com uma redução média do conteúdo de triglicerídeos de  $40 \pm 2\%$  comparado ao grupo diferenciado (D). O acúmulo de triglicerídeos nos adipócitos tratados com o EMFS foi semelhante aos adipócitos tratados com quercetina ( $42 \pm 6\%$ ), os quais não apresentaram diferença quando comparados ao controle não diferenciado (ND).



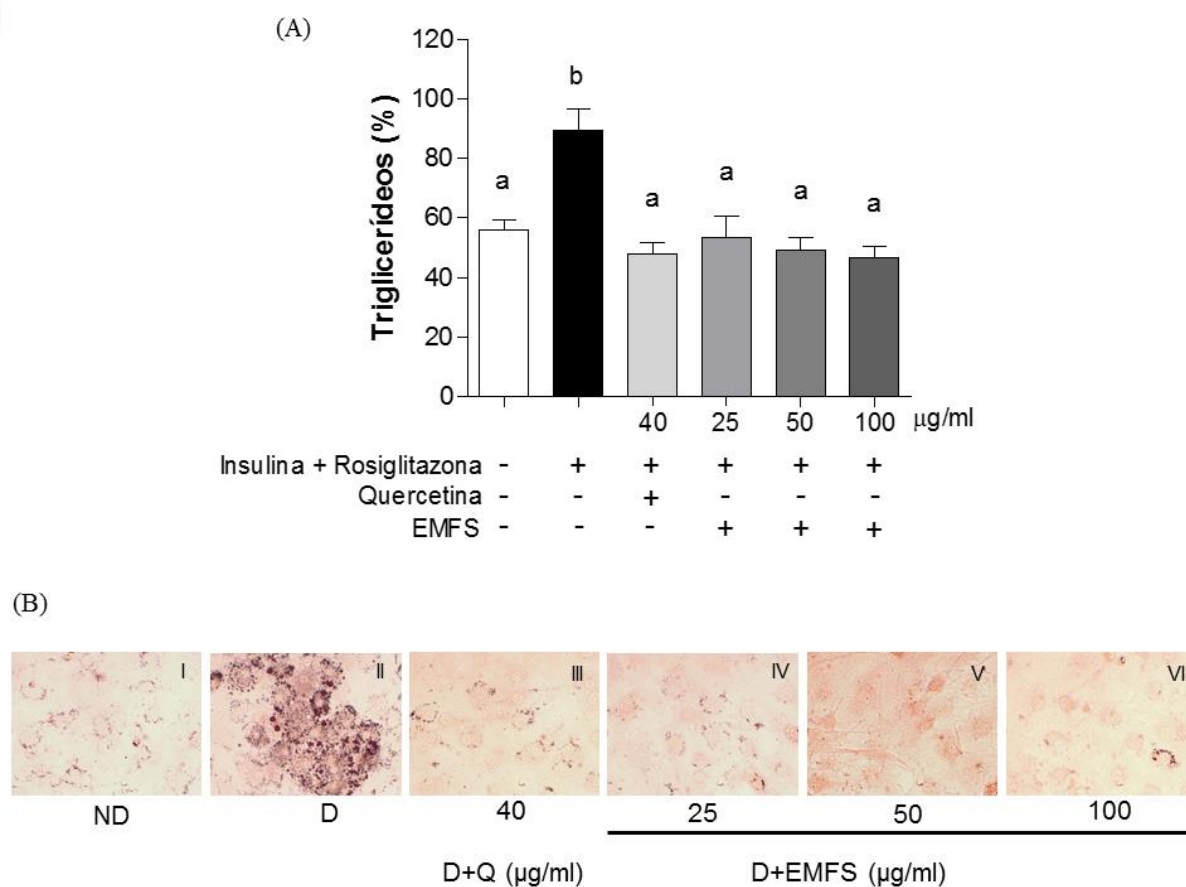


Figura 8. Adipócitos corados com *Oil Red*. (A) percentual do acúmulo de triglicerídeos; (B) fotomicrografias de adipogênese (40X): ND = não diferenciado (I); D = diferenciado (II); D + Quercetina 40  $\mu\text{g/ml}$  (III); 25 (IV), 50 (V) e 100 (VI)  $\mu\text{g/ml}$  de extrato metanólico das folhas de *Schinus terebinthifolius* Raddi (EMFS).

## 7 DISCUSSÃO

Este estudo mostra pela primeira vez o efeito do extrato metanólico de *S. terebinthifolius* sob a toxicidade e adipogênese de células 3T3-F442A, possibilitando novas perspectivas para o desenvolvimento de futuros fitofármacos para prevenção e tratamento da obesidade e doenças relacionadas.

A obesidade é um problema de saúde pública mundial e está diretamente relacionada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, consideradas a maior causa de mortalidade no mundo atualmente (HILL; SOLT; FOSTER, 2018; OPAS/OMS ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2021). Tratamentos cirúrgicos e medicamentosos geram muitos gastos e efeitos colaterais diversos, tornando os fitoterápicos uma alternativa promissora para este fim (SANTOS-LIMA et al., 2016).

A farmacologia dos fitoterápicos também aponta para os benefícios do sinergismo existente entre os fitocomplexos, que proporcionam um melhor efeito e, promovem a ocorrência de menores efeitos secundários (SAAD et al., 2016).

Neste estudo, observamos a ausência de toxicidade do EMFS sob as células 3T3-F442A na concentração de 50 µg/ml. No período de 48 h a maior concentração do extrato, 100 µg/ml, demonstrou redução da viabilidade celular, essa redução está possivelmente relacionada com o perfil pró-oxidante do EMFS em altas concentrações, relatado por Rocha et al (2018) em ensaios com eritrócitos. Apesar da atividade hemolítica ter se dado apenas em concentrações acima de 500 µg/ml, sua atividade pró-oxidante pode afetar células como os adipócitos em outras concentrações.

Atividades antioxidantes e pró-oxidantes são amplamente estudadas para o tratamento de células cancerígenas e células não adiposas, porém poucos estudos investigam a utilização de atividade pró-oxidante para o tratamento da obesidade (HUNG et al., 2005; WANG et al., 2009; OUYANG et al., 2020). Wang et al. (2009) evidenciou que a atividade pró-oxidante da epigallocatequina-3-galato do chá verde, foi capaz de inibir o crescimento e induzir a morte celular de adipócitos. Neste contexto, as propriedades do EMFS têm potencial para a exploração futura de outros mecanismos de ação anti-obesidade, como avaliação do perfil de morte celular.

O efeito antiadipogênico do EMFS, pode estar relacionado a presença de seus compostos fenólicos, identificados em estudo anterior de Rocha et al. (2019). Foi verificada a presença de compostos fenólicos no extrato, incluindo, o ácido gálico e seus derivados, galotaninos e miricetina, quercetina e kaempferol glicosilados.

Uma das características do tecido adiposo de um indivíduo obeso é a hipertrofia dos adipócitos, que aumenta a infiltração de células do tecido imune, que por sua vez aumentam a produção de citocinas pró-inflamatórias e a produção de EROs (MARTÍNEZ, 2006). As citocinas pró-inflamatórias reduzem a captação de glicose induzida pela AKT (proteína quinase B), acarretando na resistência à insulina (GUSTAFSON et al., 2015). O ácido gálico melhora essa condição regulando a via PI3K/AKT, aumentando a sensibilidade a insulina e melhorando a recaptção de glicose (DLUDLA et al., 2018). Seu papel altamente antioxidante, já foi verificado, mostrando que ele age diminuindo a produção do OH<sup>•</sup>, através da doação de elétron e neutralização do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (DE CAMARGO et al., 2016).

Outros estudos também apontam o efeito do ácido gálico sob a regulação da via de sinalização PI3K/AKT, modulando negativamente sua atividade (DLUDLA et al., 2018). No tecido adiposo, esta via é responsável pela ativação da biossíntese de lipídeos e inibição da

lipólise através da ativação e desligamento de fatores transcricionais específicos, como FOXO1, que regula lipólise através da expressão da lipase triglicéridica adiposa (ATGL) (HUANG et al., 2018).

Galotaninos glicosilados (GG) já foram relatados pelo seu efeito anti-adipogênico e anti-inflamatório, sendo o primeiro através da via Proteína Quinase Ativada por Monofosfato de Adenosina (AMPK), responsável pela regulação do metabolismo lipídico (O'NEILL; HOLLOWAY; STEINBERG, 2013). A inibição de AMPK é capaz de impedir a diferenciação de pré-adipócitos, acompanhando a inibição de fatores adipogênicos como o PPAR- $\gamma$  (Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma Gama) (PENG et al., 2019). GG também suprimem genes específicos relacionados com a lipogênese, como ACC, FAS, e SCD-1, além de reduzir a expressão de proteínas inflamatórias, incluindo TNF- $\alpha$  e IL-6, sendo os maiores alvos dos efeitos anti-inflamatórios dos GG, as vias AMPKs e PPAR- $\gamma$ , responsáveis por ativar fatores transcricionais que iniciam o processo de diferenciação de pré-adipócitos, e também regulam a expressão da ATGL durante a adipogênese (KERSHAW et al., 2007; PENG et al., 2019).

Estudos demonstram a atividade de miricetina (MyR) como composto antiobesidade, pela supressão da diferenciação de adipócitos e pela regulação do metabolismo mitocondrial. Sua atividade de suprimir a diferenciação ocorre pela regulação negativa de PPAR- $\gamma$ , reduzindo a expressão do gene C/EBP $\alpha$ , que está relacionado a estágios finais de diferenciação, e também do SREBP1c (fator de transcrição 1 de ligação ao elemento regulador de esterol) que possui a habilidade de ativar PPAR- $\gamma$  (WANG et al., 2015). MyR também melhora os efeitos causados pela obesidade como o aumento da produção de EROs, regulando o metabolismo mitocondrial através da via AMPK, aumentando a expressão do gene SIRT3, que reduz a geração de EROs e aumenta a atividade mitocondrial (AKINDEHIN et al., 2018; GAO et al., 2020).

A quercetina glicosilada (QG) é relatada por sua atividade anti-inflamatória, que ocorre por meio da redução da produção de citocinas inflamatórias como a IL-6 e TNF- $\alpha$  (SEKHON-LOODU et al., 2015). QG modula negativamente o fator transcricional NF- $\kappa$ B, sendo este essencial para o início de respostas inflamatórias (DE HEREDIA; GÓMEZ-MARTÍNEZ; MARCOS, 2012). Além disso, NF- $\kappa$ B regula a expressão de enzimas como a COX-2, que catalisa a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas durante um processo de inflamação, assim a QG também age facilitando o tratamento da inflamação por meio da redução dessas enzimas (SEKHON-LOODU et al., 2015). QG também atua inibindo a diferenciação de pré-adipócitos e a lipogênese, atuando ainda mais efetivamente do que a

quercetina (LEE et al., 2017). Assim como a quercetina, a QG atua modulando negativamente PPAR- $\gamma$  (KERSHAW et al., 2007).

Em outro estudo, o kaempferol glicosilado (KG) demonstrou melhora da inflamação causada no tecido adiposo, regulando a expressão de genes do mRNA (RNA mitocondrial) ligados ao metabolismo lipídico dos adipócitos, através do controle da produção de marcadores como a leptina, UCP2 (proteína desacopladora 2), adiponectinas, C/EBP $\alpha$ , C/EBP $\beta$ , e SREBP1c (CHOI et al., 2020). A atuação do KG ocorreu pela ativação da via AMPK, que também regula a expressão de UCP2, um transportador de membrana mitocondrial, que reduz a produção de EROs pela mitocôndria, regula o metabolismo dos ácidos graxos livres, e tem papel no gasto de energia e termogênese (SOUZA et al., 2011a). Além disso, KG também é responsável pela diminuição da expressão de genes lipogênicos como C/EBP $\alpha$ , C/EBP $\beta$  e SREBP1c, que levam ao acúmulo de lipídios no tecido adiposo pela ingestão de uma dieta rica em gorduras, tendo o C/EBP $\alpha$  papel essencial na adipogênese e C/EBP $\beta$  na gliconeogênese, nos estágios iniciais da diferenciação, e no aumento da produção de adiponectinas (SCHROEDER-GLOECKLER et al., 2007; WANG et al., 2015).

## 8 CONCLUSÃO

Em conclusão, o EMFS não apresenta toxicidade em concentrações  $\leq 50$   $\mu\text{g/ml}$  e os dados sugerem que possui potencial anti-adipogênico, resultado provavelmente relacionado ao sinergismo dos seus compostos fenólicos. Desta maneira, este estudo possibilita novas perspectivas para o desenvolvimento de futuros fitofármacos para prevenção e tratamento da obesidade e doenças relacionadas. Outros estudos são necessários para investigação do efeito do EMFS sob o estresse oxidativo e para elucidação de possíveis mecanismos de ação citados neste trabalho.

## 9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABESO/ SBEM. **Atualização das Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da Obesidade e do Sobrepeso**. 2010. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Atualizacao-das-Diretrizes.pdf>. Acesso em: 21 set. 2021.

ACQUAFRESCA, Pablo A.; PALERMO, Mariano; ROGULA, Tomasz; DUZA, Guillermo E.; SERRA, Edgardo. Early surgical complications after gastric by-pass: a literature review. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, [S. l.], v. 28, n. 1, p. 74–80, 2015. DOI: 10.1590/s0102-67202015000100019. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-67202015000100074&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-67202015000100074&lng=en&tlng=en).

AKINDEHIN, Seun; JUNG, Young-Suk; KIM, Sang-Nam; SON, Yeon-Ho; LEE, Icksoo; SEONG, Je Kyung; JEONG, Hyun Woo; LEE, Yun-Hee. Myricetin Exerts Anti-Obesity Effects through Upregulation of SIRT3 in Adipose Tissue. **Nutrients**, [S. l.], v. 10, n. 12, p. 1962, 2018. DOI: 10.3390/nu10121962. Disponível em: <http://www.mdpi.com/2072-6643/10/12/1962>.

ALFONSO-PRIETO, Mercedes; BIARNÉS, Xevi; VIDOSSICH, Pietro; ROVIRA, Carme. The Molecular Mechanism of the Catalase Reaction. **Journal of the American Chemical Society**, [S. l.], v. 131, n. 33, p. 11751–11761, 2009. DOI: 10.1021/ja9018572. Disponível em: <http://www.cpmid.org>.

ALMEIDA, Mara Zélia De. **Plantas medicinais**. 3. ed. [s.l.] : EDUFBA, 2011. DOI: 10.7476/9788523212162. Disponível em: <http://books.scielo.org/id/xf7vy>.

AMIRKHIZI, Farshad; SIASSI, Fereydown; MINAIE, Sara; DJALALI, Mahmoud; RAHIMI, Abbas; CHAMARI, Maryam. IS OBESITY ASSOCIATED WITH INCREASED PLASMA LIPID PEROXIDATION AND OXIDATIVE STRESS IN WOMEN? **ARYA Atherosclerosis**, [S. l.], v. 2, n. 4, p. 189–192, 2010. Disponível em: <http://www.arya.mui.ac.ir/index.php/arya/article/view/165/567>.

ANDRADE, Kátia S.; PONCELET, Denis; FERREIRA, Sandra R. S. Sustainable extraction and encapsulation of pink pepper oil. **Journal of Food Engineering**, [S. l.], v. 204, p. 38–45, 2017. DOI: 10.1016/j.jfoodeng.2017.02.020. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0260877417300651>.

ANGELO, Priscila Milene; JORGE, Neuza. Compostos fenólicos em alimentos – Uma breve revisão. **Rev. Inst. Adolfo Lutz**, [S. l.], v. 66, n. 1, p. 1–9, 2007. Disponível em: <http://periodicos.ses.sp.bvs.br/pdf/rial/v66n1/v66n1a01.pdf>.

AYALA, Antonio; MUÑOZ, Mario F.; ARGÜELLES, Sandro. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. **Oxidative medicine and cellular longevity**, [S. l.], v. 2014, p. 30, 2014. DOI: 10.1155/2014/360438. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24999379/>.

AZEVEDO, C. F.; QUIRINO, Z. G. M.; BRUNO, R. L. A. Estudo farmacobotânico de partes aéreas vegetativas de aroeira-vermelha (*Schinus terebinthifolius* Raddi, Anacardiaceae). **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, [S. l.], v. 17, n. 1, p. 26–35, 2015. DOI: 10.1590/1983-084X/11\_090. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/rbpm/a/d9rKXwDQY78cthTXH588CGh/?lang=pt>.

BALTASAR, A.; BOU, R.; BENGOCHEA, M.; ARLANDIS, F.; ESCRIVÁ, C.; MIRÓ, J.; MARTÍNEZ, R.; PÉREZ, N. Duodenal switch: an effective therapy for morbid obesity--intermediate results. **Obesity surgery**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 54–8, 2001. DOI: 10.1381/096089201321454114. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1381/096089201321454114>.

BARBOSA, Kiriaque Barra Ferreira; COSTA, Neuza Maria Brunoro; ALFENAS, Rita de Cássia Gonçalves; DE PAULA, Sérgio Oliveira; MINIM, Valéria Paula Rodrigues; BRESSAN, Josefina. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, [S. l.], v. 23, n. 4, p. 629–643, 2010. DOI: 10.1590/S1415-52732010000400013. Disponível em:

<http://www.scielo.br/j/rn/a/Fvg4wkYjZPgsFs95f4chVjx/?lang=pt>.

BATISTA, Aline. **Modulação da atividade antioxidante pelo consumo de óleo Chia (*Salvia hispânica* L.) em modelo murino de obesidade induzida por dieta.** 2016. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, [S. l.], 2016. Disponível em: <https://www.bdt.uerj.br:8443/handle/1/7281>.

BENDAOU, Houcine; ROMDHANE, Mehrez; SOUCHARD, Jean Pierre; CAZAUX, Sylvie; BOUJILA, Jalloul. Chemical Composition and Anticancer and Antioxidant Activities of *Schinus Molle* L. and *Schinus Terebinthifolius* Raddi Berries Essential Oils. **Journal of Food Science**, [S. l.], v. 75, n. 6, p. C466–C472, 2010. DOI: 10.1111/j.1750-3841.2010.01711.x. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1750-3841.2010.01711.x>.

BERNARDES, Natalia R.; HEGGDORNE-ARAÚJO, Marlon; BORGES, Isabela F. J. C.; ALMEIDA, Fabricio M.; AMARAL, Eduardo P.; LASUNSKAIA, Elena B.; MUZITANO, Michelle F.; OLIVEIRA, Daniela B. Nitric oxide production, inhibitory, antioxidant and antimycobacterial activities of the fruits extract and flavonoid content of *Schinus terebinthifolius*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [S. l.], v. 24, n. 6, p. 644–650, 2014. DOI: 10.1016/j.bjp.2014.10.012. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/rbfar/a/fcFrMcZCwFrXQDFmnw7sr9s/abstract/?format=html&lang=en>.

BERTOLDI, Michele Corrêa. **Atividade antioxidante in vitro da fração fenólica, das oleorresinas e do óleo essencial de Pimenta rosa (*Schinus terebinthifolius* Raddi).** 2006. Universidade Federal de Viçosa, [S. l.], 2006. Disponível em: <https://locus.ufv.br/handle/123456789/2913>.

BHATTACHARYA, Susinjan. Reactive Oxygen Species and Cellular Defense System. In: RANI, Vibha; YADAV, Umesh Chand Singh (org.). **Free Radicals in Human Health and Disease**. New Delhi: Springer India, 2015. p. 17–29. DOI: 10.1007/978-81-322-2035-0\_2. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/978-81-322-2035-0>.

BIRBEN, Esra; SAHINER, Umit Murat; SACKESSEN, Cansin; ERZURUM, Serpil; KALAYCI, Omer. Oxidative stress and antioxidant defense. **The World Allergy Organization journal**, [S. l.], v. 5, n. 1, p. 9–19, 2012. DOI: 10.1097/WOX.0b013e3182439613. Disponível em: <http://pmc/articles/PMC3488923/>.

BOLIN, Anaysa Paola; SOUSA-FILHO, Celso Pereira Batista; DOS SANTOS, Gustavo Tolentino Nascimento; FERREIRA, Letícia Torres; DE ANDRADE, Paula Bresciani Martins; FIGUEIRA, Ana Carolina Migliorini; BATISTA, Fernanda Aparecida Heleno; OTTON, Rosemari. Adipogenic commitment induced by green tea polyphenols remodel adipocytes to a thermogenic phenotype. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, [S. l.], v. 83, p. 1–8, 2020. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2020.108429. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0955286320304617>.

BRANDÃO, Maria G. Lins; COSENZA, Gustavo P.; MOREIRA, Raquel Assis; MONTE-MOR, Roberto L. M. Medicinal plants and other botanical products from the Brazilian Official Pharmacopoeia. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [S. l.], v. 16, n. 3, p. 408–420, 2006. DOI: 10.1590/S0102-695X2006000300020. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/rbfar/a/pGvkGDnjWLpnD3xVsVFDkBB/abstract/?lang=en>.

BRAY, George A.; GREENWAY, Frank L. Current and potential drugs for treatment of obesity. **Endocrine reviews**, [S. l.], v. 20, n. 6, p. 805–75, 1999. DOI: 10.1210/edrv.20.6.0383. Disponível em: <https://academic.oup.com/edrv/article/20/6/805/2530846>.

BUSTANJI, Yasser; AL-MASRI, Ihab M.; MOHAMMAD, Mohammad; HUDAIB, Mohammad; TAWAHA, Khaled; TARAZI, Hamada; ALKHATIB, Hatim S. Pancreatic lipase inhibition activity of trilactone terpenes of *Ginkgo biloba*. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 26, n. 4, p. 453–459, 2011. DOI: 10.3109/14756366.2010.525509. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14756366.2010.525509>.

CAMPOS, LARISSA SOARES; OLIVEIRA, LORENA AMARAL DE; SILVA, PAULA KAROLINNE PIRES DA; PAIVA, ANDRES MARLO RAIMUNDO DE. ESTUDO DOS EFEITOS DA SIBUTRAMINA . **UNINGÁ REVIEW JOURNAL**, [S. l.], v. 20, n. 3, 2014. Disponível em: <http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1601>.

CANDELA, María Fernanda; ARENAS, Nelson E.; CAICEDO, Obradith; MALAGÓN, Andrés. Inhibition of Lipase by Orlistat: Kinetics Combined with In Silico Approaches to Visualize Interactions. **Journal of Chemical Education**, [S. l.], v. 98, n. 5, p. 1762–1767, 2021. DOI: 10.1021/acs.jchemed.0c01184. Disponível em: <https://pubs-acsc-org.ez50.periodicos.capes.gov.br/doi/abs/10.1021/acs.jchemed.0c01184>.

CARDOZO, Carla Maiara Lopes; INADA, Aline Carla; MARCELINO, Gabriela; FIGUEIREDO, Priscila Silva; ARAKAKI, Daniela Granja; HIANE, Priscila Aiko; CARDOSO, Claudia Andrea Lima; GUIMARÃES, Rita De Cássia Avellaneda; FREITAS, Karine De Cássia. Therapeutic Potential of Brazilian Cerrado *Campomanesia* Species on Metabolic Dysfunctions. **Molecules** 2018, Vol. 23, Page 2336, [S. l.], v. 23, n. 9, p. 2336, 2018. DOI: 10.3390/MOLECULES23092336. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/23/9/2336/htm>.

CHI, Xiulian et al. Threatened medicinal plants in China: Distributions and conservation priorities. **Biological Conservation**, [S. l.], v. 210, p. 89–95, 2017. DOI: 10.1016/j.biocon.2017.04.015. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000632071730099X>.

CHOI, Eun-Hye; CHUN, Yoon-Seok; KIM, Jongkyu; KU, Sae-Kwang; JEON, Suwon; PARK, Tae-Sik; SHIM, Soon-Mi. Modulating lipid and glucose metabolism by glycosylated kaempferol rich roasted leaves of *Lycium chinense* via upregulating adiponectin and AMPK activation in obese mice-induced type 2 diabetes. **Journal of Functional Foods**, [S. l.], v. 72, p. 104072, 2020. DOI: 10.1016/j.jff.2020.104072. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104072>.

CHOI, Sun-II et al. Radical scavenging-linked anti-adipogenic activity of *Alnus firma* extracts. **International Journal of Molecular Medicine**, [S. l.], v. 41, n. 1, p. 119–128, 2017. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3221. Disponível em: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.2017.3221>.

COHEN, Michael V. Free Radicals in Ischemic and Reperfusion Myocardial Injury: Is this the Time for Clinical Trials? **Annals of Internal Medicine**, [S. l.], v. 111, n. 11, p. 918, 1989. DOI: 10.7326/0003-4819-111-11-918. Disponível em:

<http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-111-11-918>.

COLMAN, Eric. Anorectics on Trial: A Half Century of Federal Regulation of Prescription Appetite Suppressants. **Annals of Internal Medicine**, [S. l.], v. 143, n. 5, p. 380, 2005. DOI: 10.7326/0003-4819-143-5-200509060-00013. Disponível em: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-143-5-200509060-00013>.

COSTA, Anna Christina Charbel; IVO, Maria Lúcia; CANTERO, Wilson de Barros; TOGNINI, João Ricardo Filgueiras. Obesidade em pacientes candidatos a cirurgia bariátrica. **Acta Paulista de Enfermagem**, [S. l.], v. 22, n. 1, p. 55–59, 2009. DOI: 10.1590/S0103-21002009000100009. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-21002009000100009&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002009000100009&lng=pt&tlng=pt).

COSTA, Josiane Cardoso. **O USO DA SIBUTRAMINA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE: UMA REVISÃO LITERÁRIA**. 2020. FACULDADE MARIA MILZA, Governador Mangabeira, 2020. Disponível em: <http://famamportal.com.br:8082/jspui/bitstream/123456789/1886/1/Farmácia - JOSIANE CARDOSO DA COSTA.pdf>.

CREMASCO, Maria Virginia Filomena; RIBEIRO, Camila Chudek. Quando a Cirurgia Falha: Implicações da Melancolia na Cirurgia da Obesidade. **Psicologia: Ciência e Profissão**, [S. l.], v. 37, n. 2, p. 258–272, 2017. DOI: 10.1590/1982-3703000132015. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/pcp/a/rQGYW3ph3Y4WRkdbzgKKb4v/?lang=pt>.

DE CAMARGO, Adriano Costa; REGITANO-D'ARCE, Marisa Aparecida Bismara; BIASOTO, Aline Camarão Telles; SHAHIDI, Fereidoon. Enzyme-assisted extraction of phenolics from winemaking by-products: Antioxidant potential and inhibition of alpha-glucosidase and lipase activities. **Food Chemistry**, [S. l.], v. 212, p. 395–402, 2016. DOI: 10.1016/j.foodchem.2016.05.047. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.05.047>.

DE HEREDIA, Fátima Pérez; GÓMEZ-MARTÍNEZ, Sonia; MARCOS, Ascensión. Obesity, inflammation and the immune system. **Proceedings of the Nutrition Society**, [S. l.], v. 71, n. 2, p. 332–338, 2012. DOI: 10.1017/S0029665112000092. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/proceedings-of-the-nutrition-society/article/obesity-inflammation-and-the-immune-system/BBA951027B413AEE76E3DA11A81173F1>.

DE LAS HERAS, B.; RODRÍGUEZ, B.; BOSCA, L.; VILLAR, A. M. Terpenoids: sources, structure elucidation and therapeutic potential in inflammation. **Current topics in medicinal chemistry**, [S. l.], v. 3, n. 2, p. 171–85, 2003. DOI: 10.2174/1568026033392462. Disponível em: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1568-0266&volume=3&issue=2&spage=171>.

DE LIMA GLÓRIA, Lorena et al. Phenolic Compounds Present *Schinus terebinthifolius* Raddi Influence the Lowering of Blood Pressure in Rats. **Molecules**, [S. l.], v. 22, n. 10, p. 1792, 2017. DOI: 10.3390/molecules22101792. Disponível em: [www.mdpi.com/journal/molecules](http://www.mdpi.com/journal/molecules).

DE OLIVEIRA, Vanessa Sales; AUGUSTA, Ivanilda Maria; BRAZ, Marcos Vinícius da Conceição; RIGER, Cristiano Jorge; PRUDÊNCIO, Edlene Ribeiro; SAWAYA, Alexandra



Christine Helena Frankland; SAMPAIO, Geni Rodrigues; TORRES, Elizabeth Aparecida Ferraz da Silva; SALDANHA, Tatiana. Aroeira fruit (*Schinus terebinthifolius* Raddi) as a natural antioxidant: Chemical constituents, bioactive compounds and in vitro and in vivo antioxidant capacity. **Food Chemistry**, [S. l.], v. 315, n. April 2019, p. 126274, 2020. DOI: 10.1016/j.foodchem.2020.126274. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.126274>.

DLUDLA, Phiwayinkosi V et al. Inflammation and Oxidative Stress in an Obese State and the Protective Effects of Gallic Acid. **Nutrients**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 23, 2018. DOI: 10.3390/nu11010023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30577684/>.

DONADO-PESTANA, Carlos M.; DOS SANTOS-DONADO, Priscila R.; DAZA, Luis Daniel; BELCHIOR, Thiago; FESTUCCIA, William T.; GENOVESE, Maria Inés. Cagaita fruit (*Eugenia dysenterica* DC.) and obesity: Role of polyphenols on already established obesity. **Food Research International**, [S. l.], v. 103, p. 40–47, 2018. DOI: 10.1016/j.foodres.2017.10.011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2017.10.011>.

DREW, Belinda S.; DIXON, Andrew F.; DIXON, John B. Obesity management: update on orlistat. **Vascular health and risk management**, [S. l.], v. 3, n. 6, p. 817–21, 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18200802>.

DUVNJAK, Marko. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease. **World Journal of Gastroenterology**, [S. l.], v. 13, n. 34, p. 4539, 2007. DOI: 10.3748/wjg.v13.i34.4539. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17729403/>.

ELFAKHANI, Manal; TORABI, Sheida; HUSSEIN, Deema; MILLS, Nathaniel; VERBECK, Guido F.; MO, Huanbiao. Mevalonate deprivation mediates the impact of lovastatin on the differentiation of murine 3T3-F442A preadipocytes. **Experimental Biology and Medicine**, [S. l.], v. 239, n. 3, p. 293–301, 2014. DOI: 10.1177/1535370213517614. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1535370213517614>.

FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, Alba et al. Inflammation, Oxidative Stress, and Obesity. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 12, n. 5, p. 3117–3132, 2011. DOI: 10.3390/ijms12053117. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21686173/>.

FERREIRA, A. L. A.; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S. l.], v. 43, n. 1, p. 61–68, 1997. DOI: 10.1590/S0104-42301997000100014. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/ramb/a/FBtqwzvvhJhcCgRbYZtp4yTQ/?lang=pt>.

FILIPPIN, Lidiane Isabel; VERCELINO, Rafael; MARRONI, Norma Possa; XAVIER, Ricardo Machado. Influência de processos redox na resposta inflamatória da artrite reumatóide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [S. l.], v. 48, n. 1, p. 17–24, 2008. DOI: 10.1590/S0482-50042008000100005. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0482-50042008000100005&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042008000100005&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt).

FONSECA-ALANIZ, Miriam H.; TAKADA, Julie; ALONSO-VALE, Maria Isabel C.; LIMA, Fabio Bessa. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [S. l.], v. 50, n. 2, p. 216–229, 2006. DOI:

10.1590/S0004-27302006000200008. Disponível em:  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302006000200008&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302006000200008&lng=pt&tlng=pt).

FONSECA-ALANIZ, Miriam Helena; TAKADA, Julie; ALONSO-VALE, Maria Isabel Cardoso; LIMA, Fabio Bessa. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. **Jornal de Pediatria**, [S. l.], v. 83, n. 5 Suppl, 2007. DOI: 10.2223/JPED.1709. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17989837/>.

FORTES, Renata Costa; GUIMARÃES, Norma Gonzaga; HAACK, Adriana; TORRES, Andréia Araujo Lima; CARVALHO, Kênia Mara Baiocchi. Orlistat e sibutramina: bons coadjuvantes para perda e manutenção de peso? **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, [S. l.], v. 21, n. 3, p. 244–251, 2006.

FRANÇA, Bruna Karoline; MELO ALVES, Maria Rosa; SILVEIRA SOUTO, Fernanda Maria; TIZIANE, Larissa; FREIRE BOAVENTURA, Raquel; GUIMARÃES, Adriana; ALVES, Antonio. Peroxidação lipídica e obesidade: Métodos para aferição do estresse oxidativo em obesos. **GE Jornal Português de Gastrenterologia**, [S. l.], v. 20, n. 5, p. 199–206, 2013. DOI: 10.1016/j.jpg.2013.04.002. Disponível em: <https://www.readcube.com/articles/10.1016%2Fj.jpg.2013.04.002>.

GADDE, Kishore M.; MARTIN, Corby K.; BERTHOUD, Hans-Rudolf; HEYMSFIELD, Steven B. Obesity. **Journal of the American College of Cardiology**, [S. l.], v. 71, n. 1, p. 69–84, 2018. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.011. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109717415841>.

GAMBOA-GÓMEZ, Claudia I.; ROCHA-GUZMÁN, Nuria E.; GALLEGOS-INFANTE, J. Alberto; MORENO-JIMÉNEZ, Martha R.; VÁZQUEZ-CABRAL, Blanca D.; GONZÁLEZ-LAREDO, Rubén F. Plants with potential use on obesity and its complications. **EXCLI journal**, [S. l.], v. 14, p. 809–31, 2015. DOI: 10.17179/excli2015-186. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26869866/>.

GAO, Peng et al. Inhibition of Mitochondrial Calcium Overload by SIRT3 Prevents Obesity- or Age-Related Whitening of Brown Adipose Tissue. **Diabetes**, [S. l.], v. 69, n. 2, p. 165–180, 2020. DOI: 10.2337/db19-0526. Disponível em: <http://diabetes.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/db19-0526>.

GELONEZE, Bruno. Tratamento farmacológico da obesidade: passado, presente e futuro. **HU Revista**, [S. l.], v. 44, n. 2, p. 261–268, 2019. DOI: 10.34019/1982-8047.2018.v44.13989. Disponível em: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/13989>.

GOUVEIA, Neire M. De; ALBUQUERQUE, Cibele L. De; ESPINDOLA, Laila S.; ESPINDOLA, Foued S. *Pouteria ramiflora* extract inhibits salivary amylolytic activity and decreases glycemic level in mice. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, [S. l.], v. 85, n. 3, p. 1141–11498, 2013. Disponível em: [www.scielo.br/aabc](http://www.scielo.br/aabc).

GUSTAFSON, Birgit; HEDJAZIFAR, Shahram; GOGG, Silvia; HAMMARSTEDT, Ann; SMITH, Ulf. Insulin resistance and impaired adipogenesis. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, [S. l.], v. 26, n. 4, p. 193–200, 2015. DOI: 10.1016/j.tem.2015.01.006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25703677/>.

HAMOUI, Nahid; CHOCK, Brandon; ANTHONY, Gary J.; CROOKES, Peter F. Revision of

the Duodenal Switch: Indications, Technique, and Outcomes. [*S. l.*], 2007. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.01.011.

HECK, Amy M.; YANOVSKI, Jack A.; CALIS, Karim Anton. Orlistat, a New Lipase Inhibitor for the Management of Obesity. **Pharmacotherapy**, [*S. l.*], v. 20, n. 3, p. 270–279, 2000. DOI: 10.1592/phco.20.4.270.34882. Disponível em: <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1592/phco.20.4.270.34882>.

HEVERLY-COULSON, Gavin S.; BOYD, Russell J. Reduction of hydrogen peroxide by glutathione peroxidase mimics: reaction mechanism and energetics. **The journal of physical chemistry. A**, [*S. l.*], v. 114, n. 4, p. 1996–2000, 2010. DOI: 10.1021/jp910368u. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20039711/>.

HILL, Jessica H.; SOLT, Claudia; FOSTER, Michelle T. Obesity associated disease risk: the role of inherent differences and location of adipose depots. **Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation**, [*S. l.*], v. 33, n. 2, p. 1–16, 2018. DOI: 10.1515/hmbci-2018-0012. Disponível em: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/hmbci-2018-0012/html>.

HUANG, Xingjun; LIU, Guihua; GUO, Jiao; SU, Zhengquan. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes. **International Journal of Biological Sciences**, [*S. l.*], v. 14, n. 11, p. 1483–1496, 2018. DOI: 10.7150/ijbs.27173. Disponível em: <http://www.ijbs.com/v14p1483.htm>.

HUNG, Pei-Fang; WU, Bo-Tsung; CHEN, Hui-Chian; CHEN, Yen-Hang; CHEN, Chia-Lin; WU, Ming-Hua; LIU, Hsien-Chun; LEE, Meng-Jung; KAO, Yung-Hsi. Antimitogenic effect of green tea (–)–epigallocatechin gallate on 3T3-L1 preadipocytes depends on the ERK and Cdk2 pathways. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, [*S. l.*], v. 288, n. 5, p. C1094–C1108, 2005. DOI: 10.1152/ajpcell.00569.2004. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajpcell.00569.2004>. Acesso em: 1 dez. 2021.

INOUE, S. et al. Clinical and basic aspects of an anorexiant, mazindol, as an antiobesity agent in Japan. **The American journal of clinical nutrition**, [*S. l.*], v. 55, n. 1 Suppl, p. 199S–202S, 1992. DOI: 10.1093/ajcn/55.1.199s. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1728834>.

INOUE, S. Clinical studies with mazindol. **Obesity research**, [*S. l.*], v. 3 Suppl 4, p. 549S–552S, 1995. DOI: 10.1002/j.1550-8528.1995.tb00226.x. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8697057>.

JO, Junghyo; GAVRILOVA, Oksana; PACK, Stephanie; JOU, William; MULLEN, Shawn; SUMNER, Anne E.; CUSHMAN, Samuel W.; PERIWAL, Vipul. Hypertrophy and/or Hyperplasia: Dynamics of Adipose Tissue Growth. **PLoS Computational Biology**, [*S. l.*], v. 5, n. 3, p. e1000324, 2009. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1000324. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pcbi.1000324>.

KASPRZAK-DROZD, Kamila; ONISZCZUK, Tomasz; STASIAK, Mateusz; ONISZCZUK, Anna. Beneficial Effects of Phenolic Compounds on Gut Microbiota and Metabolic Syndrome. **International Journal of Molecular Sciences**, [*S. l.*], v. 22, n. 7, p. 3715, 2021. DOI: 10.3390/ijms22073715. Disponível em: [/pmc/articles/PMC8038165/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/398038165/).

KAWSER HOSSAIN, Mohammed; ABDAL DAYEM, Ahmed; HAN, Jihae; YIN, Yingfu;

KIM, Kyeongseok; KUMAR SAHA, Subbroto; YANG, Gwang-Mo; CHOI, Hye Yeon; CHO, Ssang-Goo. Molecular Mechanisms of the Anti-Obesity and Anti-Diabetic Properties of Flavonoids. **International journal of molecular sciences**, [S. l.], v. 17, n. 4, p. 569, 2016. DOI: 10.3390/ijms17040569. Disponível em: <http://www.mdpi.com/1422-0067/17/4/569>.

KERBAUY, Gilberto Barbante. **Fisiologia Vegetal**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. Disponível em: [https://www.bibliotecaagptea.org.br/agricultura/biologia/livros/FISIOLOGIA\\_VEGETAL\\_-\\_GILBERTO\\_BARBANTE\\_KERBAUY.pdf](https://www.bibliotecaagptea.org.br/agricultura/biologia/livros/FISIOLOGIA_VEGETAL_-_GILBERTO_BARBANTE_KERBAUY.pdf).

KERSHAW, Erin E.; SCHUPP, Michael; GUAN, Hong-Ping; GARDNER, Noah P.; LAZAR, Mitchell A.; FLIER, Jeffrey S. PPAR $\gamma$  regulates adipose triglyceride lipase in adipocytes in vitro and in vivo. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 293, n. 6, p. E1736–E1745, 2007. DOI: 10.1152/ajpendo.00122.2007. Disponível em: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.00122.2007>.

KHAN, Nazish Iqbal; NAZ, Lubna; YASMEEN, Ghazala. Obesity: an independent risk factor for systemic oxidative stress. **Pakistan journal of pharmaceutical sciences**, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 62–5, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16632456/>.

LEE, Chang Won et al. 3-O-Glucosylation of quercetin enhances inhibitory effects on the adipocyte differentiation and lipogenesis. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, [S. l.], v. 95, p. 589–598, 2017. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.08.002. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.002>.

LEE, Haemi; LEE, Yoo Jeong; CHOI, Hyeonjin; KO, Eun Hee; KIM, Jae Woo. Reactive oxygen species facilitate adipocyte differentiation by accelerating mitotic clonal expansion. **Journal of Biological Chemistry**, [S. l.], v. 284, n. 16, p. 10601–10609, 2009. DOI: 10.1074/jbc.M808742200. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M808742200>.

LI, Zhaoping et al. Meta-Analysis: Pharmacologic Treatment of Obesity. **Annals of Internal Medicine**, [S. l.], v. 142, n. 7, p. 532–552, 2005. DOI: 10.7326/0003-4819-142-7-200504050-00012. Disponível em: [https://www.ima.org.il/userfiles/image/clinical\\_90\\_Hanaka.pdf](https://www.ima.org.il/userfiles/image/clinical_90_Hanaka.pdf).

MACIEL, Maria Aparecida M.; PINTO, Angelo C.; VEIGA JR., Valdir F.; GRYNBERG, Noema F.; ECHEVARRIA, Aurea. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Química Nova**, [S. l.], v. 25, n. 3, p. 429–438, 2002. DOI: 10.1590/S0100-40422002000300016. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422002000300016&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422002000300016&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt).

MANCINI, Marcio C.; HALPERN, Alfredo. Tratamento Farmacológico da Obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [S. l.], v. 46, n. 5, p. 497–512, 2002. DOI: 10.1590/S0004-27302002000500003. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302002000500003&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302002000500003&lng=pt&tlng=pt).

MARRELLI, Mariangela. Medicinal Plants. **Plants (Basel, Switzerland)**, [S. l.], v. 10, n. 7, p. 1355, 2021. DOI: 10.3390/plants10071355. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s11094-010-0364-2>.

MARTÍNEZ, J. A. Mitochondrial oxidative stress and inflammation: an slalom to obesity and

insulin resistance. **Journal of Physiology and Biochemistry**, [S. l.], v. 62, n. 4, p. 303–306, 2006. DOI: 10.1007/BF03165759. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/BF03165759>.

MATSUURA, Hélio Nitta; FETT-NETO, Arthur Germano. Plant Alkaloids: Main Features, Toxicity, and Mechanisms of Action. *In: Plant Toxins*. Dordrecht: Springer Netherlands, 2015. p. 1–15. DOI: 10.1007/978-94-007-6728-7\_2-1. Disponível em: [http://link.springer.com/10.1007/978-94-007-6728-7\\_2-1](http://link.springer.com/10.1007/978-94-007-6728-7_2-1).

MCKAY, R. H. G. Long-term use of diethylpropion in obesity. **Current Medical Research and Opinion**, [S. l.], v. 1, n. 8, p. 489–493, 1973. DOI: 10.1185/03007997309111712. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007997309111712>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes nas redes de atenção à saúde e nas linhas de cuidado prioritárias. [S. l.], p. 28, 2013. Disponível em: [http://189.28.128.100/dab/docs/geral/documento\\_norteador.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/geral/documento_norteador.pdf). Acesso em: 18 jul. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Brasileiros atingem maior índice de obesidade nos últimos treze anos**. 2019. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/45612-brasileiros-atingem-maior-indice-de-obesidade-nos-ultimos-treze-anos>. Acesso em: 19 jul. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. RESOLUÇÃO - RDC Nº 52, DE 6 DE OUTUBRO DE 2011. Dispõe sobre a proibição do uso das substâncias anfepramona, femproporex e mazindol, seus sais e isômeros, bem como intermediários e medidas de controle da prescrição e dispensação de medicamentos que contenham a substância sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários e dá outras providências. **Saúde Legis - Legislação da Saúde**, 6 out. 2011. p. 01. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/res0052\\_06\\_10\\_2011.html](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/res0052_06_10_2011.html). Acesso em: 23 set. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE; ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Avaliação de Eficácia e Segurança dos medicamentos Inibidores do Apetite**. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2011. Disponível em: [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br). Acesso em: 21 set. 2021.

MOREIRA, Elaine Ferreira; ALMEIDA, Irlanny Meireles; BARROS, Neuza Biguinati De; LUGTENBURG, Celina A. Bertoni. Quais os riscos-benefícios da sibutramina no tratamento da obesidade/ What are the risk-benefits of sibutramine in the treatment of obesity. **Brazilian Journal of Development**, [S. l.], v. 7, n. 4, p. 42993–43009, 2021. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/28993>.

MORO, C. O.; BASILE, G. Obesity and medicinal plants. **Fitoterapia**, [S. l.], v. 71, n. SUPPL. 1, p. S73–S82, 2000. DOI: 10.1016/S0367-326X(00)00177-5. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0367326X00001775>.

MORRIS, Lee; BEKETAEV, Ilimbek; BARRIOS, Roberto; REARDON, Patrick. Colon adenocarcinoma after jejunoileal bypass for morbid obesity. **Journal of Surgical Case Reports**, [S. l.], v. 2017, n. 11, p. 1–4, 2017. DOI: 10.1093/jscr/rjx214. Disponível em: <https://academic.oup.com/jscr/article/2017/11/rjx214/4636557>.

MORTON, Julia F. Brazilian pepper—Its impact on people, animals and the environment.

**Economic Botany**, [S. l.], v. 32, n. 4, p. 353–359, 1978. DOI: 10.1007/BF02907927. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/BF02907927>.

MOTA, Daniel Marques; OLIVEIRA, Márcia Gonçalves De; BOVI, Rafael Filiacci; SILVA, Sidarta Figueredo; CUNHA, Jeane Araújo Fernandes; DIVINO, José Angelo. Há irracionalidades no consumo de inibidores de apetite no Brasil? Uma análise farmacoeconômica de dados em painel. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S. l.], v. 19, n. 5, p. 1389–1400, 2014. DOI: 10.1590/1413-81232014195.17242013. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/csc/a/MjCXvjbKdjm8hfwQgL4dJkz/?lang=pt>.

NACCARATO, Monique Campos; LAGO, Eloi Marcos de Oliveira. Uso Dos Anorexígenos Anfepramona E Sibutramina: Benefício Ou Prejuízo À Saúde? **Revista Saúde - UNG**, [S. l.], v. 8, n. 1–2, p. 66–72, 2014.

NURI; PRAJOGO, Bambang; NUGRAHA, Ari S.; SUKARDIMAN. Anti-Adipogenic compound from *Guazuma ulmifolia* Leaf. **Research Journal of Pharmacy and Technology**, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 411, 2020. DOI: 10.5958/0974-360X.2020.00080.3. Disponível em: [www.rjptonline.org](http://www.rjptonline.org).

O'NEILL, Hayley M.; HOLLOWAY, Graham P.; STEINBERG, Gregory R. AMPK regulation of fatty acid metabolism and mitochondrial biogenesis: Implications for obesity. **Molecular and Cellular Endocrinology**, [S. l.], v. 366, n. 2, p. 135–151, 2013. DOI: 10.1016/j.mce.2012.06.019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2012.06.019>.

OPAS/OMS ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Doenças cardiovasculares**. 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/doencas-cardiovasculares>. Acesso em: 7 set. 2021.

OUYANG, Jie; ZHU, Kun; LIU, Zhonghua; HUANG, Jianan. Prooxidant Effects of Epigallocatechin-3-Gallate in Health Benefits and Potential Adverse Effect. **Oxidative medicine and cellular longevity**, [S. l.], v. 2020, p. 9723686, 2020. DOI: 10.1155/2020/9723686. Disponível em: [/pmc/articles/PMC7441425/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3441425/).

PAGANI, A. A. C.; SOUZA, André Luiz Gomes De; SOUZA, Danilo Santos; BATISTA, Rejane Andrade; XAVIER, Anne Caroline Rocha; PAGANI, German Dario. Quantification of Bioactive Compounds of Pink (*Schinus Terebinthifolius*, Raddi). **International Journal of Engineering and Innovative Technology**, [S. l.], v. 4, n. 5, p. 37–41, 2014.

PARK, Eun Jung; KIM, Young Min; KIM, Hye Jung; JANG, Se-Yun; OH, Moo Hyun; LEE, Duck-Hyung; CHANG, Ki Churl. (S)YS-51, a novel isoquinoline alkaloid, attenuates obesity-associated non-alcoholic fatty liver disease in mice by suppressing lipogenesis, inflammation and coagulation. **European journal of pharmacology**, [S. l.], v. 788, p. 200–209, 2016. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.06.040. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.06.040>.

PAUMGARTTEN, Francisco José Roma; PEREIRA, Sabrina Schaaf Teixeira Costa; OLIVEIRA, Ana Cecilia Amado Xavier De. Safety and efficacy of fenproporex for obesity treatment: a systematic review. **Revista de Saúde Pública**, [S. l.], v. 50, p. 25, 2016. DOI: 10.1590/S1518-8787.2016050006208. Disponível em: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).

PENG, Jinming; LI, Kaikai; ZHU, Wei; NIE, Rongzu; WANG, Ruifeng; LI, Chunmei. Penta-O-galloyl- $\beta$ -d-glucose, a hydrolysable tannin from *Radix Paeoniae Alba*, inhibits

adipogenesis and TNF- $\alpha$ -mediated inflammation in 3T3-L1 cells. **Chemico-Biological Interactions**, [S. l.], v. 302, p. 156–163, 2019. DOI: 10.1016/j.cbi.2019.01.037. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.01.037>.

PEREIRA, R. J.; CARDOSO, M. G. Metabólitos secundários vegetais e benefícios antioxidantes Vegetable secondary metabolites and antioxidants benefits. **J. Biotec. Biodivers**. v, [S. l.], v. 3, n. 4, p. 146–152, 2012.

PERRY, J. J. P.; SHIN, D. S.; GETZOFF, E. D.; TAINER, J. A. The structural biochemistry of the superoxide dismutases. **Biochimica et biophysica acta**, [S. l.], v. 1804, n. 2, p. 245–62, 2010. DOI: 10.1016/j.bbapap.2009.11.004. Disponível em: [/pmc/articles/PMC3098211/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26106278/).

PODSĘDEK, Anna; ZAKŁOS-SZYDA, Małgorzata; POLKA, Dominika; SOSNOWSKA, Dorota. Effects of *Viburnum opulus* fruit extracts on adipogenesis of 3T3-L1 cells and lipase activity. **Journal of Functional Foods**, [S. l.], v. 73, n. July, p. 104111, 2020. DOI: 10.1016/j.jff.2020.104111. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104111>.

RATAJCZAK, M.; KUBICKA, M. M.; KAMIŃSKA, D.; SAWICKA, P.; DŁUGASZEWSKA, J. Microbiological quality of non-sterile pharmaceutical products. **Saudi Pharmaceutical Journal**, [S. l.], v. 23, n. 3, p. 303–307, 2015. DOI: 10.1016/j.jsps.2014.11.015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26106278/>.

RENISUS. **RENISUS – Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS**. 2009. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/RENISUS.pdf>. Acesso em: 14 jul. 2021.

ROCHA, Paola dos Santos Da; CAMPOS, Jaqueline Ferreira; NUNES-SOUZA, Valéria; VIEIRA, Maria do Carmo; BOLETI, Ana Paula de Araújo; RABELO, Luiza Antas; DOS SANTOS, Edson Lucas; DE PICOLI SOUZA, Kely. Antioxidant and Protective Effects of *Schinus terebinthifolius* Raddi Against Doxorubicin-Induced Toxicity. **Applied biochemistry and biotechnology**, [S. l.], v. 184, n. 3, p. 869–884, 2018. DOI: 10.1007/s12010-017-2589-y. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28889333/>.

ROCHA, Paolados Santos Da. **Caracterização química e atividades biológicas de *Bauhinia rufa* (Bong.) Steud. e *Schinus terebinthifolius* Raddi Paola**. 2018. Tese (Doutorado em Biotecnologia e Biodiversidade) – Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais, Universidade Federal da Grande Dourados, [S. l.], 2018. Disponível em: <http://repositorio.ufgd.edu.br/jspui/handle/prefix/505>.

ROCHA, Paolados Santos Da; BOLETI, Ana Paula de Araújo; VIEIRA, Maria do Carmo; CAROLLO, Carlos Alexandre; SILVA, Denise Brentan Da; ESTEVINHO, Leticia Miranda; SANTOS, Edson Lucas Dos; SOUZA, Kely de Picoli. Microbiological quality, chemical profile as well as antioxidant and antidiabetic activities of *Schinus terebinthifolius* Raddi. **Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology**, [S. l.], v. 220, n. December 2018, p. 36–46, 2019. DOI: 10.1016/j.cbpc.2019.02.007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2019.02.007>.

RODRIGUES, Nilsa Regina Damaceno. **Medidas de indicadores de estresse oxidativo e de remodelamento cardíaco em camundongos expostos à poluição atmosférica ambiental durante o desenvolvimento embrionário e pós-natal**. 2007. Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007. DOI: 10.11606/D.5.2007.tde-

31052007-143719. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5160/tde-31052007-143719/>.

SAAD, Gláucia de Azevedo; LÉDA, Paulo Henrique de Oliveira; SÁ, Ivone Manzali de;; SEIXLACK, Antonio Carlos de Carvalho. **Fitoterapia Contemporânea - Tradição e Ciência na Prática Clínica**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

SANTOS-LIMA, T. M.; SANTOS, D. R. V.; SOUZA, R. M.; BASTOS, N. G.; VANNIER-SANTOS, M. A.; NUNES, E. S.; DIAS-LIMA, A. G. Plantas medicinais com ação antiparasitária: Conhecimento tradicional na etnia Kantaruré, aldeia Baixa das Pedras, Bahia, Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, [S. l.], v. 18, n. 1, p. 240–247, 2016. DOI: 10.1590/1983-084X/15\_063.

SANTOS, Lana Claudinez Dos; TORRENT, Isadora Froes. O TECIDO ADIPOSEO E A PRODUÇÃO DE ADIPOCINAS. **SYNTHESIS | Revistal Digital FAPAM**, [S. l.], v. 2, n. 2, p. 110–119, 2010. Disponível em: <https://periodicos.fapam.edu.br/index.php/synthesis/article/view/38>.

SCHROEDER-GLOECKLER, Jill M. et al. CCAAT/Enhancer-binding Protein  $\beta$  Deletion Reduces Adiposity, Hepatic Steatosis, and Diabetes in Lepr Mice. **Journal of Biological Chemistry**, [S. l.], v. 282, n. 21, p. 15717–15729, 2007. DOI: 10.1074/jbc.M701329200. Disponível em: <http://www.jbc.org/article/S0021925820874468/fulltext>.

SEKHON-LOODU, Satvir; ZIAULLAH, Ziaullah; RUPASINGHE, H. P. Vasantha; WANG, Yanwen; KULKA, Marianna; SHAHIDI, Fereidoon. Novel quercetin-3-O-glucoside eicosapentaenoic acid ester ameliorates inflammation and hyperlipidemia. **Inflammopharmacology**, [S. l.], v. 23, n. 4, p. 173–85, 2015. DOI: 10.1007/s10787-015-0237-0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26165697/>.

SHANG, Ao; GAN, Ren You; XU, Xiao Yu; MAO, Qian Qian; ZHANG, Pang Zhen; LI, Hua Bin. Effects and mechanisms of edible and medicinal plants on obesity: an updated review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, [S. l.], v. 61, n. 12, p. 2061–2077, 2021. DOI: 10.1080/10408398.2020.1769548. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1769548>.

SILVA, Andreza Amaral Da; GONÇALVES, Roberto Calderon. Espécies reativas do oxigênio e as doenças respiratórias em grandes animais. **Ciência rural**, Santa Maria, v. 40, n. 4, p. 994–1002, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cr/a/Gw3txS7SVpcCCdLjf7BVPpG/?format=pdf&lang=pt>.

SILVA, Giordana Maronezzi Da; PESCE, Giovanna Brichi; MARTINS, Débora Cristina; CARREIRA, Lígia; FERNANDES, Carlos Alexandre Molena; JACQUES, André Estevam. Obesidade como fator agravante da COVID-19 em adultos hospitalizados: revisão integrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, [S. l.], v. 34, 2021. DOI: 10.37689/acta-ape/2021AR02321. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/ape/a/Tc9Yp8h8BZPbJnzhdFsxDKD/>.

SILVEIRA, Edvaldo Lima; CUNHA, Louise Menezes Da; PANTOJA, Matheus de Sousa; LIMA, Ana Victória Martins; CUNHA, Armando Nazareno Almeida Da. Prevalência e distribuição de fatores de risco cardiovascular em portadores de doença arterial coronariana no Norte do Brasil. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, [S. l.], v. 20, n. 3, p. 167–173, 2018. DOI: 10.23925/1984-4840.2018v20i3a9. Disponível em:



<https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/31493>.

SOUZA, Bianca Marmontel De; ASSMANN, Taís Silveira; KLIEMANN, Lúcia Maria; GROSS, Jorge Luiz; CANANI, Luís Henrique; CRISPIM, Daisy. The role of uncoupling protein 2 (UCP2) on the development of type 2 diabetes mellitus and its chronic complications. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [S. l.], v. 55, n. 4, p. 239–248, 2011. a. DOI: 10.1590/S0004-27302011000400001. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302011000400001&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302011000400001&lng=en&tlng=en).

SOUZA, Stefânia P. De; PEREIRA, Luciana L. S.; SOUZA, Alline A.; SANTOS, Custódio D. Dos. Inhibition of pancreatic lipase by extracts of *Baccharis trimera* (Less.) DC., Asteraceae: evaluation of antinutrients and effect on glycosidases. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [S. l.], v. 21, n. 3, p. 450–455, 2011. b. DOI: 10.1590/S0102-695X2011005000049. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/rbfar/a/H597FVGTLMgkjK6zBxZ7x/?lang=en>.

STARK, G. Functional consequences of oxidative membrane damage. **The Journal of membrane biology**, [S. l.], v. 205, n. 1, p. 1–16, 2005. DOI: 10.1007/s00232-005-0753-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16245038/>.

STRAIN, Gladys W.; TORGHABEH, Mehvar H.; GAGNER, Michel; EBEL, Faith; DAKIN, Gregory F.; ABELSON, Jonathan S.; CONNOLLY, Daniel; POMP, Alfons. The Impact of Biliopancreatic Diversion with Duodenal Switch (BPD/DS) Over 9 Years. **Obesity surgery**, [S. l.], v. 27, n. 3, p. 787–794, 2017. DOI: 10.1007/s11695-016-2371-1. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-016-2371-1>.

TAMBASCIA, Marcos Antonio; GELONEZE, B.; REPETTO, E. M.; GELONEZE, S. R.; PICOLO, M.; MAGRO, D. O. Sibutramine enhances insulin sensitivity ameliorating metabolic parameters in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, [S. l.], v. 5, n. 5, p. 338–344, 2003. DOI: 10.1046/j.1463-1326.2003.00285.x. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1463-1326.2003.00285.x>.

TERRADOS, Nicolás; VALCÁRCEL, Gracia; VENTA, Rafael. New cardiovascular risk factors and physical activity. **Apunts. Medicina de l'Esport**, [S. l.], v. 45, n. 167, p. 201–208, 2010. DOI: 10.1016/j.apunts.2010.04.004. Disponível em: [www.apunts.org](http://www.apunts.org).

TEVIS, Sarah; GARREN, Michael J.; GOULD, Jon C. Revisional Surgery for Failed Vertical-Banded Gastroplasty. **Obesity Surgery**, [S. l.], v. 21, n. 8, p. 1220–1224, 2011. DOI: 10.1007/s11695-011-0358-5. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11695-011-0358-5>.

TIAN, Jin-ying; TAO, Rong-ya; ZHANG, Xiao-lin; LIU, Qian; HE, Yi-bo; SU, Ya-lun; JI, Teng-fei; YE, Fei. Effect of *Hypericum perforatum* L. extract on insulin resistance and lipid metabolic disorder in high-fat-diet induced obese mice. **Phytotherapy research : PTR**, [S. l.], v. 29, n. 1, p. 86–92, 2015. DOI: 10.1002/ptr.5230. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25266458/>.

TUROLLA, Monica Silva dos Reis; NASCIMENTO, Elizabeth de Souza. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, [S. l.], v. 42, n. 2, p. 289–306, 2006. DOI: 10.1590/S1516-

93322006000200015. Disponível em:  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-93322006000200015&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322006000200015&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt).

ULLA, Anayt et al. Supplementation of *Syzygium cumini* seed powder prevented obesity, glucose intolerance, hyperlipidemia and oxidative stress in high carbohydrate high fat diet induced obese rats. **BMC complementary and alternative medicine**, [S. l.], v. 17, n. 1, p. 289, 2017. DOI: 10.1186/s12906-017-1799-8. Disponível em:  
<http://bmccomplementalmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-017-1799-8>.

VARGAS, Fabiano de Sousa. **Atividades biológicas de terpenos de óleos de copaíba (*Copaifera* spp. – Fabaceae)**. 2008. Universidade Federal do Amazonas, [S. l.], 2008. Disponível em: <https://tede.ufam.edu.br/handle/tede/4504>.

VASQUES, Fátima; MARTINS, Fernanda Celeste; AZEVEDO, Alexandre Pinto De. Aspectos psiquiátricos do tratamento da obesidade. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, [S. l.], v. 31, n. 4, p. 195–198, 2004. DOI: 10.1590/S0101-60832004000400013. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-60832004000400013&lng=pt&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832004000400013&lng=pt&nrm=iso&tlng=en).

VELAZCO, Santiago José Elías; VILLALOBOS, Fabricio; GALVÃO, Franklin; DE MARCO JÚNIOR, Paulo. A dark scenario for Cerrado plant species: Effects of future climate, land use and protected areas ineffectiveness. **Diversity and Distributions**, [S. l.], v. 25, n. 4, p. 660–673, 2019. DOI: 10.1111/ddi.12886.

VITORINO, Luciana Cristina; REIS, Mateus Neri Oliveira; BESSA, Layara Alexandre; SOUZA, Ueric José Borges De; SILVA, Fabiano Guimarães. Landscape and Climate Influence the Patterns of Genetic Diversity and Inbreeding in Cerrado Plant Species. **Diversity**, [S. l.], v. 12, n. 11, p. 421, 2020. DOI: 10.3390/d12110421. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1424-2818/12/11/421>.

VIZZOTTO, Ana Cristina Krolow; WEBER, Gisele Eva Bruch; VIZZOTTO, Márcia. **Metabólitos Secundários Encontrados em Plantas e sua Importância**. 1. ed. Pelotas: Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária Embrapa Clima Temperado Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, 2010. Disponível em: [www.cpact.embrapa.br](http://www.cpact.embrapa.br).

WANG, Chih-Ting; CHANG, Hsin-Huei; HSIAO, Chiao-Hsin; LEE, Meng-Jung; KU, Hui-Chen; HU, Yu-Jung; KAO, Yung-Hsi. The effects of green tea (-)-epigallocatechin-3-gallate on reactive oxygen species in 3T3-L1 preadipocytes and adipocytes depend on the glutathione and 67 kDa laminin receptor pathways. **Molecular nutrition & food research**, [S. l.], v. 53, n. 3, p. 349–60, 2009. DOI: 10.1002/mnfr.200800013. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mnfr.200800013>.

WANG, Qian; WANG, Shuang-Ting; YANG, Xin; YOU, Pan-Pan; ZHANG, Wen. Myricetin suppresses differentiation of 3 T3-L1 preadipocytes and enhances lipolysis in adipocytes. **Nutrition Research**, [S. l.], v. 35, n. 4, p. 317–327, 2015. DOI: 10.1016/j.nutres.2014.12.009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2014.12.009>.

WANNMACHER, Lenita. Obesidade: Evidências e fantasias. **Uso racional de medicamentos-Obesidade: temas selecionados**, Brasília, p. 1–6, 2004. Disponível em: [https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/HSE\\_URM\\_OBS\\_0204.pdf](https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/HSE_URM_OBS_0204.pdf). Acesso em: 19 jul.

2021.

WERLING, Malin; OLBERS, Torsten; FÄNDRIKS, Lars; BUETER, Marco; LÖNROTH, Hans; STENLÖF, Kaj; LE ROUX, Carel W. Increased Postprandial Energy Expenditure May Explain Superior Long Term Weight Loss after Roux-en-Y Gastric Bypass Compared to Vertical Banded Gastroplasty. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 8, n. 4, p. e60280, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0060280. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0060280>.

WOLFE, Bruce M.; KVACH, Elizaveta; ECKEL, Robert H. Treatment of Obesity. **Circulation Research**, [S. l.], v. 118, n. 11, p. 1844–1855, 2016. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307591. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.116.307591>.

YIMAM, Mesfin; JIAO, Ping; HONG, Mei; BROWNELL, Lidia; LEE, Young Chul; KIM, Hyun Jin; NAM, Jeong Bum; KIM, Mi Ran; JIA, Qi. *Morus alba*, a Medicinal Plant for Appetite Suppression and Weight Loss. **Journal of Medicinal Food**, [S. l.], v. 22, n. 7, p. 741–751, 2019. DOI: 10.1089/jmf.2017.0142.

ZILBERSTEIN, B.; NETO, M. G.; RAMOS, A. C. The surgery in the obesity treatment. **Revista Brasileira de Medicina**, [S. l.], v. 59, p. 258–264, 2002. Disponível em: [http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id\\_materia=1876&fase=imprime](http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=1876&fase=imprime).