

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
FACULDADE DE FARMÁCIA
JULIANA FERNANDES RAMOS

FITOTERÁPICOS EMAGRECEDORES NAS MÍDIAS SOCIAIS: uma revisão
sistemática sobre as evidências científicas do uso de plantas medicinais em
condições de sobrepeso e obesidade

RIO DE JANEIRO
2019

Juliana Fernandes Ramos

FITOTERÁPICOS EMAGRECEDORES NAS MÍDIAS SOCIAIS: uma revisão
sistemática sobre as evidências científicas do uso de plantas medicinais em
condições de sobrepeso e obesidade

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Farmácia da Universidade Federal
do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos
necessários à obtenção do grau de Bacharel em
Farmácia.

Orientador: Leopoldo Clemente Baratto

Rio de Janeiro

2019

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, à Deus por ter me dado forças, saúde, estrutura, resiliência e conhecimento para chegar até aqui, e ter me sustentado durante essa trajetória.

À minha amada família, em especial à minha mãe Ana Lucia e ao meu pai Luis Manuel por terem auxiliado na minha educação e contribuído para eu ter a oportunidade de poder estudar na UFRJ, por sempre estarem ao meu lado incondicionalmente e por todo amor, carinho, paciência e apoio que eles me ofereceram.

Ao meu querido e amado namorado Davi, que a UFRJ me apresentou logo na primeira semana de graduação, e que esteve e está comigo desde o início, durante todos esses anos, ouvindo minhas angústias e comemorando minhas conquistas e alegrias, e me deu um suporte enorme para chegar até aqui.

Ao admirável professor Leopoldo Clemente Baratto, por ter aceitado ser meu orientador e por ter me auxiliado na elaboração deste trabalho repassando todo seu conhecimento, sempre com muita delicadeza e paciência.

Aos colegas de graduação que contribuíram de diferentes formas agregando conhecimento e aprendizado e também dividiram as preocupações e os momentos de descontração.

“O mito da beleza está sempre prescrevendo comportamentos, não aparência.”
“Vence aquela que se acha bonita e desafia o mundo a mudar para realmente vê-la.”

(Naomi Wolf)

RESUMO

RAMOS, Juliana Fernandes. **Fitoterápicos emagrecedores nas mídias sociais: uma revisão sistemática sobre as evidências científicas do uso de plantas medicinais em condições de sobrepeso e obesidade.** 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

A obesidade é considerada um dos maiores problemas em Saúde Pública, e quando associada a gordura acumulada na área abdominal pode estar relacionada a uma maior prevalência de diabetes mellitus, hipertensão, dislipidemia, doença coronariana, etc. A prevenção dessas desordens metabólicas associadas a obesidade pode ser possível com mudanças na dieta e no estilo de vida, e essas mudanças podem estar associadas a inclusão de fitoterápicos como coadjuvantes neste tratamento. Arelado a esses fatores clínicos, há a influência midiática sobre os padrões de beleza corporal – principalmente impostos às mulheres – e a exposição e recomendação de produtos utilizados para emagrecimento em propagandas ou nas redes sociais, que, na maioria das vezes, vêm de pessoas desprovidas de conhecimento necessário para tal. O resultado disso é uma insatisfação gerada em indivíduos com sobrepeso ou obesos, que passam a utilizar medicamentos fitoterápicos sem indicação e supervisão médica, sem uso racional e segurança, e sem saber se de fato o produto tem eficiência e cumpre com o esperado. A partir desse viés, foram selecionadas algumas plantas (*Citrus sinensis* L. Osbeck var. *moro* - Rutaceae) (conhecida como Laranja Moro); *Salacia reticulata* (Celastraceae) e *Opuntia ficus indica* (Cactaceae)) a partir de propagandas, postagens e vídeos com recomendações dessas plantas para emagrecer; e foi realizado uma revisão sistemática nas bases de dados PubMed, Scielo, Web of Science e Scopus, afim de encontrar evidências científicas das propriedades farmacológicas dessas plantas utilizadas em fitoterápicos indicados nas mídias sociais para perda de peso, verificando a racionalidade de sua utilização popular para esta finalidade, e a identificação de possíveis efeitos adversos oriundos do uso indiscriminado destes produtos. É muito importante identificar se existe respaldo científico e fundamento na recomendação dos fitoterápicos que serão tratados neste trabalho, considerando o alcance das redes sociais e as proporções na qual essas postagens podem ser repassadas. Essa revisão bibliográfica contribuirá com informações servindo como material de consulta para alunos e pesquisadores, com a intenção também de alertar e orientar às pessoas que buscam esses produtos para a perda de peso.

Palavras-chave: Obesidade. Perda de peso. Diabetes tipo 2. Laranja Moro. *Salacia reticulata*. *Opuntia ficus indica*. Laranja sanguínea.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Comentários em um vídeo no Youtube	19
Figura 2 – Busca por palavras-chave no Instagram	20
Figura 3 – Busca por <i>Salacia reticulata</i> no Instagram	21
Figura 4 – Variedades de laranja e híbridos	22
Figura 5 – Estrutura molecular da antocianina C3G.....	23
Figura 6 –Variedades de <i>Salacia</i>	24
Figura 7 – Estrutura molecular das principais substâncias presentes em <i>S.reticulata</i>	25
Figura 8 –Estrutura molecular do salacinol e kotanolol.....	25
Figura 9 – Cladódios de <i>Opuntia ficus indica</i> e estrutura molecular da isoramnetina	27
Figura 10 – Corte histológico dos adipócitos de ratos	30
Figura 11 – Corte histológico das ilhotas pancreáticas	44
Figura 12 – Corte histológico dos hepatócitos	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Termos estabelecidos para a pesquisa bibliográfica.....	28
Tabela 2 – Resultados do levantamento bibliográfico	29
Tabela 3 – Comparação entre os parâmetros e os grupos de estudo.....	46
Tabela 4 – Comparação dos parâmetros entre os diferentes grupos	48

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Comparação do peso corporal entre os diferentes grupos	53
--	----

LISTA DE SIGLAS

5-HT	5-hidroxitriptamina
A-FABP	Proteína Transportadora de Ácidos Graxos de Adipócitos
AGL	Ácidos Graxos Livres
AMPc	Adenosina Monofosfato Cíclico
AMPK	Proteína Quinase Ativada por Adenosina Monofosfato
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AOX	Acil CoA-oxidase
APO A	Apolipoproteína A
APP	Precursor da Proteína Amilóide
ATF6	Fator ativador da transcrição 6
ATGL	Lipase de Triacilglicerol do Adipócito
ATP	Adenosina Trifosfato
C3G	Cianidina-3-glicosídeo
CHOP	Proteína homóloga de C/EBP
CPK	Creatina Fosfoquinase de Esterol
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DP	Dieta Padrão
DRG	Dieta Rica em Gordura
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
FAS	Ácido Graxo Sintase
GAPDH	Gliceraldeído 3 Fosfato Desidrogenase
GIP	Peptídeo Insulinotrópico de Glicose
GLUT's	Transportadores de Glicose
GPAT1	Glicerol 3 Fosfato Aciltransferase
GPDH	Glicerofosfato Desidrogenase
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HGM CoA Redutase	3-hidroxi-3metil-glutaril CoA Redutase
HOMA-IR	Índice de Resistência Insulínica
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
IC 50	Concentração Inibitória de 50%
ILs	Interleucinas

IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LM	Laranja Moro
LP	Lipase Pancreática
LPL	Lipase Lipoproteica
LPS	Lipopolissacarídeos
LXR	Receptor X do Fígado
MAO	Monoaminoxidase
MAPK	Proteína Quinase Ativada por Mitógeno
NADP+	Fosfato de Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina
NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato
OFI	<i>Opuntia ficus indica</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C Reativa
PDE	Fosfodiesterase
PKCH	Proteína Quinase C Eta
PPAR's	Receptores Ativados por Proliferador de Peroxissoma
RNAm	RNA Mensageiro
SLGT1	Transportador de Glicose Dependente de Sódio
SR	<i>Salacia reticulata</i>
SREBP	Fator De Transcrição de Ligação ao Elemento Regulador
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
XBP1	Proteína Ligante do Domínio X 1

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
1.1	Obesidade e Síndrome Metabólica	10
1.2	Tratamentos Convencionais	13
1.3	Mídias Sociais e o Papel dos Influenciadores Digitais	15
1.4	Os Fitoterápicos das Mídias Sociais	21
1.4.1	Laranja Moro	21
1.4.2	<i>Salacia reticulata</i>	23
1.4.3	<i>Opuntia ficus indica</i>	25
2	OBJETIVO	27
3	METODOLOGIA	27
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
4.1	Laranja moro	29
4.1.1	Associação da Laranja moro com outras plantas	33
4.2	<i>Opuntia ficus indica</i>	39
4.3	<i>Salacia reticulata</i>	52
5	CONCLUSÃO	67
6	REFERÊNCIAS	70

1. INTRODUÇÃO

1.1 Obesidade e Síndrome Metabólica

A obesidade é considerada atualmente uma doença crônica e um problema de saúde crescente, atingindo proporções epidêmicas em países desenvolvidos. Nos Estados Unidos, por exemplo, cerca de 33% dos adultos são considerados obesos, e na Europa, cerca de 15-20% da população de meia-idade. Por isso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) passou a considerar a obesidade como um problema de saúde pública.

A obesidade aumenta o risco de desenvolver *diabetes mellitus* tipo 2, hipertensão, hipercolesterolemia, cálculos biliares, doenças cardiovasculares, entre outros problemas de saúde (RANG *et al.*, 2003). Além disso, a obesidade está associada à inflamação de baixo grau e à resposta inflamatória crônica caracterizada pela ativação de algumas vias de sinalização pró-inflamatória e produção anormal de marcadores como fibrinogênio e proteína C reativa (PCR) (FAIN, 2010).

Em 10 anos, a obesidade no Brasil cresceu 60%, e dados divulgados pelo Ministério da Saúde alertam que há uma prevalência da obesidade inclusive entre indivíduos jovens, de 25 a 44 anos. Além disso, o diagnóstico de diabetes passou de 5,5% em 2006 para 8,9% em 2016 e o excesso de peso passou de 42,6% para 53,8% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Para se considerar um indivíduo como obeso, deve-se levar em consideração o índice de massa corporal (IMC). Esse índice refere-se a massa corporal (kg) dividida pelo quadrado da altura (em metros) e depende do balanço energético. Se o índice está na faixa entre 18,5 a 24,9, o indivíduo é considerado sadio; se está entre 25 a 29,9 é considerado com excesso de peso; e aqueles que apresentam um IMC > 30 são considerados obesos e > 40 considera-se uma obesidade mórbida (RANG *et al.*, 2003).

O balanço energético depende da ingestão de alimentos, do armazenamento da energia e do consumo da mesma. Essa regulação envolve um mecanismo de transmissão para o hipotálamo quanto aos níveis de reserva energética, que envolve também o controle da ingestão de alimentos e consumo de energia. Para haver esse controle, há a participação de diversos fatores, um deles é a leptina, que é um

hormônio que atua como um sensor das reservas de energia, controlando a ingestão de alimentos e o balanço energético. A concentração da leptina varia de acordo com o IMC e a reserva de gordura, e o mRNA da leptina é expresso nas células adiposas, que também é estimulado pela insulina. Com o aumento da ingestão de alimentos, as células adiposas aumentam (em número e tamanho) e há liberação de leptina (RANG *et al.*, 2003). Outro elo fundamental entre o aumento da massa adiposa e as complicações relacionadas à obesidade é um estado inflamatório crônico de baixo grau e um aumento do estresse oxidativo. Estudos anteriores mostraram a ligação direta entre um alto nível de biomarcadores inflamatórios (como PCR e fibrinogênio) e doenças relacionadas à obesidade, como diabetes, hipertensão e doenças cardiovasculares em pessoas com sobrepeso e obesidade (FERRANTI e MOZAFFARIAN, 2008; NGUYEN *et al.*, 2009).

A energia é armazenada em forma de gordura corporal, e, quando ocorre um descontrole dos mecanismos homeostáticos, ocorre a obesidade. Entretanto, outros fatores como a constituição genética, ingestão de alimentos, uma vida sedentária e sem atividade física (que aumenta o consumo de energia), fármacos que induzem o ganho de peso, além de aspectos sociais e psicológicos, contribuem para o desenvolvimento da doença. Em relação a esse descontrole homeostático, vários mecanismos estão envolvidos na complexidade do controle homeostático, e serão citados adiante alguns principais.

Acredita-se que uma resistência a leptina está envolvida com essa disfunção; o TNF- α (que transmite a informação da gordura para o cérebro) também encontra-se aumentado no tecido adiposo de pessoas obesas com resistência à insulina; a diminuição da sensibilidade do músculo e da gordura à insulina e a redução da função dos receptores β_3 – adrenérgicos, onde sua função diminuída pode estar associada ao comprometimento da lipólise no tecido adiposo branco e à termogênese no tecido adiposo marrom. Existem esses dois tipos de tecido adiposo, onde o branco armazena energia e produz citocinas pró-inflamatórias, que interferem no sistema imunológico; e o marrom desempenha um papel importante na termogênese, ou seja, geram calor e menos ATP do que o tecido branco, sendo então um tecido metabolicamente ativo.

Alterações na função de fatores de transcrição específicos, como os receptores ativados por proliferador de peroxissoma (PPAR) α , β e γ também pode desempenhar um papel na obesidade. Esses fatores são expressos

preferencialmente nas células adiposas e regulam a expressão gênica de enzimas associadas à homeostasia da glicose e dos lipídeos e a formação de células do tecido adiposo. Porém, vários outros fatores estão envolvidos, e, estima-se que até 200 genes estejam envolvidos com a obesidade humana (RANG *et al.*, 2003).

Uma das principais e importantes consequências da obesidade, é a *diabetes mellitus* tipo 2, que se tornou rapidamente a doença metabólica crônica mais prevalente em todo o mundo e continua sendo um dos principais desafios de saúde do século XXI (LEEM *et al.*, 2016).

Essa doença é caracterizada pela resistência à insulina dos tecidos-alvo, causada pela redução da transmissão da sinalização da insulina, combinada com uma deterioração e aumento da morte celular das ilhotas pancreáticas (TAYLOR, 1999). Esses dois processos patológicos se manifestam por intolerância à glicose dos indivíduos afetados, levando à hiperglicemia, bem como a outras anormalidades metabólicas. Quando a hiperglicemia começa a ser expressiva, a função celular se deteriora de forma progressiva: a secreção de insulina induzida pela glicose torna-se ainda mais prejudicada e a degranulação das células β tornam-se evidentes, frequentemente acompanhada por uma diminuição no número de células (KANETO, 2015). Esse comprometimento da ação da insulina afeta também o metabolismo dos lipídeos, aumentando o fluxo de ácidos graxos livres e dos níveis de triglicerídeos e diminuindo os níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL) (KATZUNG, 2012).

Estudos presumem que a absorção intestinal de glicose seja regulada pelo transportador de glicose dependente de Na^+ (SGLT1) na membrana dos epitélios intestinais (GORBOULEV *et al.*, 2012). A capacidade do intestino delgado de absorver níveis mais elevados de glicose nas vesículas da membrana da borda em escova foi atribuído à maior atividade e abundância do SGLT1, como demonstrado em animais diabéticos e humanos (FEDORAK *et al.*, 1991; DYER *et al.*, 2002).

A insulina é secretada em resposta aos altos níveis de açúcar no sangue, e estimula a captação e o metabolismo da glicose nos tecidos periféricos. Um dos tecidos importantes para a eliminação de glicose mediada por insulina em todo o corpo no estado pós-prandial é o músculo esquelético, sendo então o local mais importante para a homeostase da glicose em todo o corpo (SALTIEL E KAHN, 2001; ALVIM *et al.*, 2015).

Em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, esse comprometimento na eliminação da glicose pela insulina é causada pela captação inadequada de glicose

pelo músculo (DEFRONZO, 1988). Assim, o estímulo da captação de glicose pelo músculo esquelético tem sido considerado um alvo terapêutico interessante para distúrbios metabólicos (EID *et al.*, 2010; KAWABATA *et al.*, 2011).

A captação de glicose é mediada principalmente pelo transportador de glicose 4 (GLUT4), que é um determinante chave na homeostase da glicose em todo o corpo e muito expresso no músculo esquelético e no tecido adiposo (HUANG e CZECH, 2007). Esse transportador desempenha um papel crucial na captação de glicose no músculo esquelético, transferindo-se de locais de armazenamento intracelulares para a membrana plasmática, com o objetivo de incorporar glicose nas células. Esse estímulo da translocação do GLUT4 e da captação de glicose é induzida pela ativação da proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK) (RUSSEL *et al.*, 1999). E a AMPK também é responsável por aumentar a fosforilação e a atividade da família de proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK), como a p38 MAPK, por exemplo, que participa da ativação do GLUT4 (SCHULTZE *et al.*, 2012; XI X *et al.*, 2001; KONRAD *et al.*, 2001). A p38 MAPK, quando ativada, participa da estimulação da captação de glicose tanto pela insulina quanto pelos estímulos de contração nos músculos esqueléticos (SOMWAR *et al.*, 2000), então a via de sinalização da AMPK tem sido um alvo no tratamento da hiperglicemia.

Uma das abordagens terapêuticas também utilizadas para a diminuição da hiperglicemia pós-prandial é retardar a absorção de glicose pela inibição de enzimas que hidrolisam carboidratos, como a β -amilase e β -glicosidase (LEEM *et al.*, 2016).

1.2 Tratamentos convencionais

Há cerca de 20 anos, os supressores de apetite mais utilizados eram agonistas não-seletivos dos receptores 5HT₂, como a fenfluramina e a dexfenfluramina. Eram moderadamente efetivos, todavia, provocam hipertensão pulmonar e defeitos das valvas cardíacas, então foram retirados do mercado (KATZUNG, MASTERS e TREVOR, 2014).

Alguns medicamentos a base de femproporex, anfepramona e mazindol também já foram utilizados com a finalidade de emagrecer. Eles simulam a anfetamina e são supressores do apetite no sistema nervoso central. Porém, eles estão sujeitos a dependência e têm toxicidade significativa e a comercialização

destes fármacos atualmente no Brasil é proibida pela ANVISA, apesar de ainda haver a venda de modo ilícito (ANVISA, 2018).

A principal abordagem terapêutica para a obesidade seria uma mudança no estilo de vida e nos hábitos alimentares, adotando práticas mais saudáveis, como uma reeducação alimentar através de uma dieta equilibrada, com redução de alimentos ricos em gorduras e carboidratos, preferencialmente com acompanhamento e orientação de um profissional capacitado; e incorporar a prática regular de atividades físicas à rotina (RANG *et al.*, 2004).

Entretanto, muitos pacientes podem necessitar da introdução de fármacos para auxiliar a perda de peso, ou às vezes, até mesmo se submeter a cirurgias, quando a farmacoterapia não demonstra eficácia. Vale ressaltar que a farmacoterapia é indicada para aqueles que apresentam IMC maior que 27 e com fatores de riscos associados, ou um IMC maior que 30; e não deve ser utilizado apenas para fins estéticos (NAMMI *et al.*, 2004).

Em relação às abordagens farmacológicas para a obesidade, apenas duas substâncias agem efetivamente na redução do peso corporal: o orlistat e a sibutramina (RANG *et al.*, 2004).

O orlistat age inibindo a lipase pancreática, impedindo a degradação da gordura proveniente da dieta em gliceróis e ácidos graxos, bloqueando aproximadamente 30% dos triglicerídeos provenientes da dieta, eliminando a gordura através das fezes. Associado a uma dieta hipocalórica, o orlistat produz perda moderada do peso corporal. Todavia, ele não produz uma perda de peso de mais de 5 a 10%, e o fármaco produz alguns efeitos indesejáveis, como cólicas abdominais, flatulência e incontinência fecal. E, como a gordura é eliminada nas fezes, pode haver um comprometimento da absorção de vitaminas lipossolúveis, portanto pode ser necessária uma terapia suplementar com essas vitaminas. Por isso, não é recomendado o tratamento com orlistat a longo prazo (RANG *et al.*, 2004; NAMMI *et al.*, 2004).

A sibutramina, originalmente utilizada como antidepressivo, atua inibindo a recaptação neuronal de 5-hidroxitriptamina (5-HT)/noradrenalina nos locais do hipotálamo que regulam a ingestão de alimentos, aumentando a saciedade, e, assim, diminuindo o apetite, e, conseqüentemente, o peso corporal. Há evidências de que há um aumento da termogênese, mediado pelo sistema nervoso simpático, logo, a perda de peso está associada a um maior consumo de energia. É importante

ressaltar que a redução do peso corporal não é facilmente mantida, assim, recomenda-se a associação do fármaco com outras medidas anti obesidade. Alguns efeitos adversos da sibutramina incluem constipação, ressecamento da boca, insônia e elevação da frequência cardíaca e pressão arterial, podendo causar até toxicidade cardiovascular (RANG *et al.*, 2004), além de transtornos psiquiátricos como depressão, psicose, manias e ideias suicidas (TORRENT PHARMA, 2019).

Em relação aos agentes hipoglicemiantes orais, para tratar a hiperglicemia no diabetes tipo 2, temos algumas opções principais, como:

As biguanidas (ex: metformina), que aumentam a captação de glicose e a sua utilização na musculatura esquelética, através da ativação da AMPK, reduzindo também a resistência a insulina;

As sulfoniluréias (ex: tolbutamina, clorpropamina e glibenclamida), que agem sobre as células β e estimulam a secreção de insulina, reduzindo os níveis plasmáticos de glicose;

As glitazonas, que se ligam ao PPAR γ - que originalmente modulam a expressão dos genes envolvidos no metabolismo dos lipídeos e da glicose e a diferenciação dos adipócitos - , atuando como agonistas e aumentando a lipogênese e a captação de glicose e ácidos graxos;

E os inibidores da α -glucosidade intestinal (ex: acarbose), que retarda a absorção de carboidratos, diminuindo o aumento da glicemia pós-prandial (RANG *et al.*, 2004).

1.3 Mídias Sociais e o papel dos influenciadores digitais

Semir Zeki, um professor de neuroestética do University College de Londres, relatou a BBC News Brasil que buscar beleza nas coisas é um ato inevitável, que o cérebro humano está programado a fazer. A beleza é uma forma de nos dar prazer, e quando uma pessoa experimenta a beleza é ativada a parte emocional do cérebro (BBC NEWS BRASIL, 2016).

Então, embora não possamos nos libertar cem por cento da busca pela beleza e da influência de tendências de moda, visto que é um fator intrínseco ao ser humano, a grande questão atual é a busca pela beleza a todo custo, como forma de aceitação e, às vezes, até mesmo competição, deixando de ser algo saudável. Inclusive o contrário, muitas vezes custando a própria saúde para se encaixar nos

padrões e atingir a perfeição. E o que é considerado padrão de beleza tem uma ligação direta com o momento da nossa sociedade e o que ela valoriza. Por exemplo, no século XIX as pinturas retratavam padrões de corpos volumosos. Nessa época a gordura era sinônimo de saúde, beleza, sedução e riqueza, já que isso era relacionado com um maior acesso a bons alimentos e se afastava de qualquer atividade física desgastante (FREITAS *et al.*, 2010).

A mídia tem uma influência fortemente impactante, categórica e impositiva nos padrões de beleza corporais e de consumo. E é impressionante o quanto as pessoas deixam as mídias influenciarem as decisões das suas vidas, o quanto as tendências do momento manipulam acima de suas reais vontades individuais, muitas vezes tornando-se escravas disso. E esses padrões mudam o tempo todo (SILVA *et al.*, 2018; FREITAS *et al.*, 2010).

E essa influência recai também sobre os padrões e estereótipos específicos de beleza corporal. Nos dias atuais, o corpo ocupa um lugar central nas preocupações cotidianas e a insatisfação que causa ter um corpo considerado diferente do imposto como ideal é reforçada ainda mais pela mídia. A mídia tem um papel fundamental nisso e um impactante poder sobre a ditadura da moda e da beleza, que são principalmente impostos às mulheres, que são as que mais sofrem com essa imposição da sociedade (SILVA *et al.*, 2018). E o conceito da beleza feminina é, em parte, político, pois ainda é um ótimo instrumento utilizado pela sociedade patriarcal como forma de domínio, imposição e opressão (WOLF, 1991).

Anteriormente a era digital, essa interferência era evidenciada na televisão, novelas e revistas, sempre ditando o que era tendência e o que era bonito. Com a chegada das mídias sociais a partir de 2005 e com o “boom” dessas redes entre 2011 e 2012, essa imposição tornou-se ainda pior. Juntamente com elas, vieram também os programas de edição, como o Photoshop, por exemplo, e então as fotos das revistas e das redes sociais passaram a ser totalmente editadas, retocadas, manipuladas e desprovidas de verdade: com rostos finos, impecáveis, sem manchas, maquiados; dentes brancos; cabelos milimetricamente lisos e controlados; corpos sem marcas, sem celulites, com suas dimensões devidamente formatadas para se chegar a uma perfeição, de acordo com o que é interessante e favorável exhibir. Seja mais magra, mais curvilínea ou mais definida! Porém nunca acima do peso, pois o corpo exaltado, elogiado e desejado pela sociedade é o corpo magro (mas também, não tão magro demais, pois a pressão gerada sobre esse biotipo de

corpo também existe). As propagandas e revistas exibem corpos selecionados a dedo e modificados digitalmente, vendendo não só a ideia de perfeição, mas também os produtos e tratamentos que irão ajudar a chegar nesse ideal, incentivando também o consumismo (SILVA e STRACK, 2015).

Blogueiras e influenciadoras digitais começaram a surgir, como mais um incentivo a levar mulheres a se questionarem sobre seus corpos e impor o que é bonito, e elas usam e abusam dessas edições. Exibem fotos com corpos e vidas perfeitas, distantes da verdadeira realidade, em busca de aceitação e reconhecimento, e, muitas têm um retorno financeiro disso. É na verdade um padrão comprado por edições, por horas de musculação, e até mesmo cirurgias (que inclusive muitas vezes são ocultadas ou negadas). É uma realidade distante da vida da maioria das pessoas, causando um sentimento de frustração, de incapacidade, insegurança, infelicidade até, e, podendo comprometer a auto estima de uma pessoa que já possui um traço de dificuldade de auto aceitação ou que possuem a auto confiança abalada, podendo inclusive causar problemas piores, levando a quadros de obsessões ou transtornos alimentares. Assim, essas mídias sociais chegaram para serem mais um meio de imposição de padrões, impactando ainda mais negativamente a nossa sociedade (SILVA e STRACK, 2015).

É como se as mulheres fossem doutrinadas para serem o que a sociedade espera que elas sejam, e se essa expectativa for atingida, elas serão reconhecidas e aceitas. E o resultado disso é um culto ao corpo e uma busca de um corpo perfeito e ideal – que não existe – a qualquer custo. E se isso não é atingido, é criado um conflito. E nessa idealização, as pessoas se submetem a dietas restritivas malucas, a cirurgias e a administração de medicamentos por conta própria, sem acompanhamento. E é na internet que são encontradas essas indicações, na maioria das vezes, feita por pessoas que são apenas usuárias, e não profissionais (DUTRA, SOUZA e PEIXOTO, 2015).

O Instagram e o Youtube, hoje, são as mídias sociais que mais impactam e influenciam no modo de viver. No Brasil, existe uma tendência cultural da auto-medicação e da recomendação de medicamentos. E é notável e lamentável o reconhecimento e a influência que essas “blogueiras” e “influenciadoras digitais” acabam dispondo, alcançando diversas pessoas ao indicarem dietas, exporem eventualmente sobre cirurgias realizadas para emagrecer e indicarem medicamentos convencionais e fitoterápicos com o objetivo de perder peso. Essa

cobrança é ainda mais intensificada quando a pessoa sofre de sobrepeso ou obesidade, causando muita insatisfação com a imagem corporal, levando as pessoas que sofrem desse distúrbio a seguirem as recomendações e indicações propostas e buscarem cirurgias, “dietas da moda”, tratamentos farmacológicos e fitoterápicos (DUTRA, SOUZA e PEIXOTO, 2015).

E, no caso dos fitoterápicos, é espantoso perceber que não são tratados com a cabida seriedade e não são devidamente considerados como medicamentos, e sim tratados simplesmente como um produto meramente natural, derivado de plantas, e que por isso, na concepção dessas pessoas, são totalmente saudáveis, seguros, benéficos e não vão acarretar em nenhum dano ou efeito adverso, sendo banalizado e indiscriminado o seu uso (Figura 1)

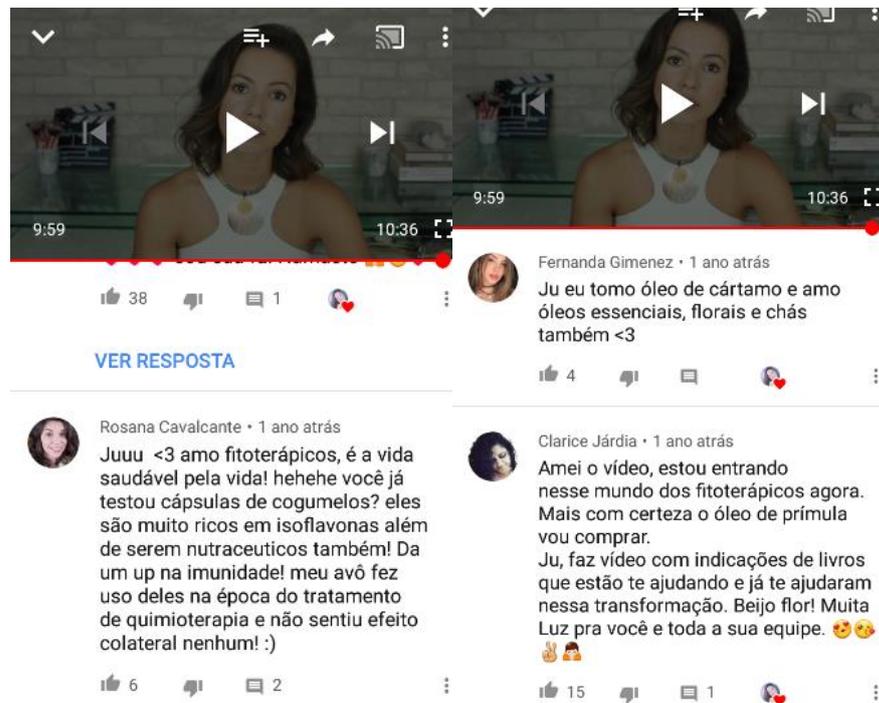


Figura 1. Comentários dos internautas em um vídeo sobre fitoterápicos realizado por uma influenciadora no YouTube. (FONTE: YouTube, disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=2INJ67LDEHg&t=24s>)

Neste vídeo, publicado em 28 de abril de 2017, cuja publicação obteve 40.698 visualizações e 3500 curtidas, uma blogueira famosa do YouTube e Instagram recomenda o uso do Morosil (Laranja moro) e Cactinea (*Opuntia ficus indica*), abordando essas substâncias como benéficas e saudáveis. Em relação ao Morosil, ela expõe que o produto “ajuda no emagrecimento, na perda de medidas

abdominais, melhora a pele, fortalece a saúde e melhora o funcionamento do organismo”, e, ainda, indica um cupom de desconto como incentivo a quem quiser adquirir o produto. Já em relação a Cactinea, ela sugere que o tratamento com este fitoterápico é considerado uma “drenagem por cápsulas, via “plantinhas”, ajudando a eliminar a retenção de líquidos e inchaços por ação diurética e anti oxidante e auxiliando na melhora do aspecto de celulites”.

Por outro lado, ela alerta que esses produtos não devem ser considerados “pílulas milagrosas” e que, se não associado a atividade física e a uma alimentação adequada, não demonstram resultados eficazes.

No Instagram, há uma infinidade de resultados de buscas para Morosil e Cactinea, incluindo a recomendação de blogueiras e influenciadoras digitais que possuem um grande alcance digital, como é o caso das postagens abaixo, em que uma conta possui mais de 240 mil seguidores e a outra mais de 87 mil.



Figura 2: Resultados da busca por palavras-chave (Morosil e Cactinea) no Instagram (Adaptado de: Instagram)

Um produto que também se apresenta bastante como resultados de pesquisa no Instagram (com mais de 500 publicações relacionadas), é o SlimCarb (*Salacia reticulata*), cujas postagens remetem a anúncios e propagandas de influenciadores digitais e de páginas de farmácias de manipulação.



Figura 3: Resultados da busca por *Salacia reticulata* no Instagram (Adaptado de: Instagram)

É importante ressaltar que a divulgação e a promoção comercial de medicamentos deve seguir a Resolução número 96, de 17 de setembro de 2008, que traz várias regulamentações acerca das propagandas, anúncios e publicidades que tenham a intenção de divulgar ou promover o uso de medicamentos de forma comercial. Sobre a propaganda veiculada na internet, esta Resolução aborda apenas que a propaganda de medicamentos de venda sob prescrição deve ser acessível, exclusivamente, aos profissionais habilitados a prescrever ou dispensar

medicamentos, por meio de um sistema de cadastramento eletrônico, devendo apresentar um termo de responsabilidade informando sobre a restrição legal do acesso (ANVISA, 2008).

Entretanto, não há uma regulamentação específica sobre a publicidade de medicamentos/suplementos na internet, gerando um descontrole quanto a essa promoção de medicamentos nas redes. É urgente desenvolver estratégias para fiscalizar essas propagandas de produtos farmacêuticos neste veículo, principalmente nas redes sociais, que têm um enorme alcance. É necessário restringir essas formas de promoção e reduzir as possibilidades para as empresas farmacêuticas propagarem o uso de medicamentos (ASCOFERJ, 2017).

1.4 Os fitoterápicos das redes sociais

1.4.1 Laranja Moro (*Citrus sinensis* L. Osbeck var. *moro*) (Rutaceae)

As laranjas moro são uma variedade de laranja doce pigmentada, típica do leste da Sicília, Itália. Elas também são conhecidas como “laranjas vermelhas” ou “laranjas sanguíneas”, devido a sua coloração avermelhada (GROSSO *et al.*, 2013). A variedade Moro difere das outras espécies de laranja pela presença de pigmentos vermelhos pertencentes à classe das antocianinas (RAPISADA *et al.*, 2001) e maiores concentrações de licopeno e β -caroteno (FANCIULLINO *et al.*, 2006). A coloração vermelha típica do fruto é atribuída à presença dessas substâncias pigmentadas, geralmente não contidas em laranjas tradicionais ou outras frutas cítricas. A variedade Moro é a mais colorida, cujo fruto apresenta cor vermelha profunda que variam de alaranjado com coloração rubi, a vermelho vivo e quase a preto (GROSSO *et al.*, 2013). Outra característica peculiar das laranjas moro é a alta concentração de vitamina C, flavanonas e ácidos hidroxicinâmicos (PASTORINO *et al.*, 1999).

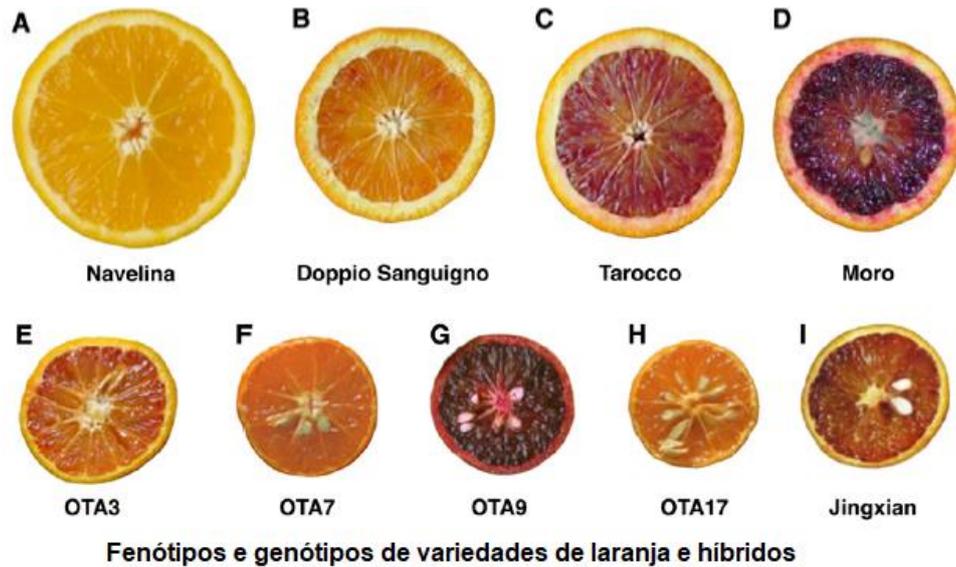


Figura 4: Variedades de Laranja e híbridos (Adaptado de: BUTELLI *et al.*, 2012).

O suco de laranja moro contém uma série de substâncias bioativas potentes, incluindo antocianinas (predominantemente como glicosídeos), hesperidina, narirutina, carotenóides (xantofilas e carotenos), vitamina C e os folatos. As antocianinas (em particular a cianidina-3-glicosídeo - C3G), atenuam a obesidade e melhoram a resistência à insulina em animais.

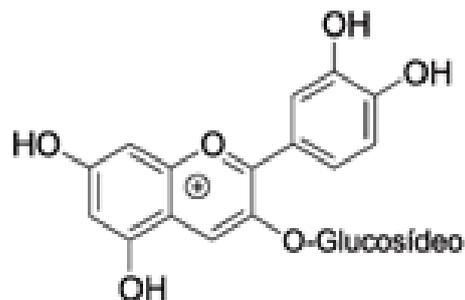


Figura 5: Estrutura molecular da antocianina C3G (FONTE: MARÇO *et al.*, 2008)

As antocianinas têm um papel biológico importante. A nível molecular, elas se comportam diretamente como antioxidantes, fornecendo proteção contra danos ao DNA, proteínas e lipídios (ACQUAVIVA *et al.*, 2003). Também podem indiretamente reduzir o estresse oxidativo, ativar enzimas de desintoxicação específicas, tais como glutathione redutase, glutathione peroxidase, glutathione S-transferase e quinona oxirredutase (SHIH PH, YEH CT, YEN GC, 2007). A nível

celular, as antocianinas produzem efeitos diferentes: elas inibem a tumorigênese bloqueando a ativação de uma via da proteína quinase ativada por mitógeno (HOU DX *et al.*, 2004), reduzem a atividade estrogênica, induzem a produção de citocinas e diminuem permeabilidade capilar (XIA M *et al.*, 2009). Quando administrada em adipócitos, as antocianinas exercem um papel protetor contra o peróxido de hidrogênio ou resistência à insulina induzida pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (GUO H, 2008). Curiosamente, dois desses processos, estresse oxidativo e regulação da sinalização da insulina, ambos estão envolvidos na adipogênese.

Estudos experimentais em modelos animais mostraram um provável papel das antocianinas para atenuar a obesidade, produzindo uma diminuição de peso e do tecido adiposo e melhorando a resistência à insulina. Estudos anteriores mostraram que antocianinas, especialmente a C3G, de diferentes frutas e vegetais, são capazes de reduzir o peso corporal e o acúmulo de gordura visceral tanto em modelos genéticos de obesidade quanto induzidos por dieta (TSUDA, 2008; SALAMONE *et al.*, 2012; TITTA *et al.*, 2010).

Porém, o amplo consumo de suco de laranja, apesar de ter efeitos benéficos para a saúde, tem o potencial de contribuir para o excesso de peso por causa do açúcar, em particular a frutose (TSUDA *et al.*, 2003).

1.4.2 *Salacia reticulata* (Celastraceae)

A *Salacia reticulata* (Celastraceae), conhecida como “*Kotala himbatu*”, é um trepador lenhoso, com casca marrom-esverdeada, que cresce nas florestas tropicais da região sul do Sri Lanka e da Índia, embora outras espécies como a *Salacia chinensis* e a *Salacia oblonga* também são encontradas na Ásia e em outras partes do mundo. O consumo regular de decocção aquosa da casca da raiz da planta é recomendado pela medicina ayurveda e médicos tradicionais do Sri Lanka no tratamento da diabetes mellitus e da obesidade (ATTYGALA, 1952; JAYAWEERA, 1981). Além de sua principal atividade antidiabética, diferentes espécies do gênero também exibem atividades hepatoprotetora, antimicrobiana, anti-inflamatória, anti oxidante e antimalárica (PAARAKH, PATIL e THANGA, 2008).



Figura 6. Variedades de *Salacia*. Legenda (da esquerda para a direita): *S. reticulata*, *S. chinensis*, *S. macrosperma* e *S. oblonga*. (Adaptação: DEEPAK *et al.*, 2015)

Os extratos das espécies de *Salacia* contém várias substâncias ativas, como o salacicol, kotanolol, mangiferina e catequinas (SHIMADA *et al.*, 2010). O salacicol e o kotanolol foram reconhecidos como potentes inibidores da α -glicosidade, e o extrato solúvel da planta foi relatado para prevenir a hiperglicemia pós-prandial e diminuir a glicemia de jejum e o IMC em pacientes com diabetes tipo II leves (YOSHIKAWA *et al.*, 2002). O mecanismo para a prevenção da obesidade parece estar envolvido na supressão da diferenciação de adipócitos (SHIMADA *et al.*, 2010).

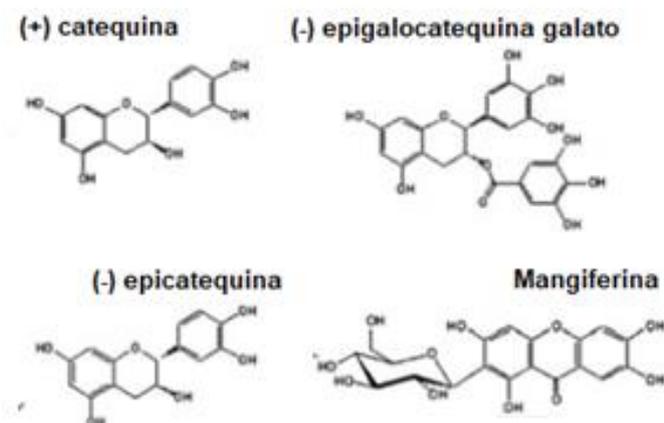


Figura 7. Estrutura molecular das principais substâncias presentes em *S. reticulata* (Adaptação: SHIMADA *et al.*, 2010).

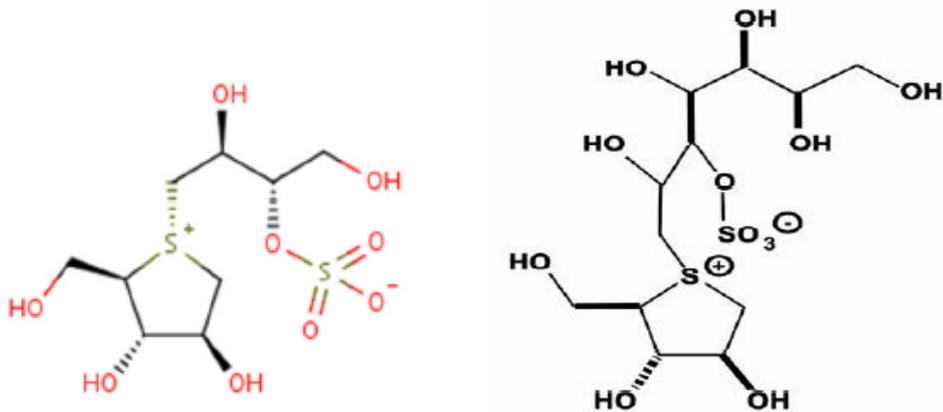


Figura 8. Estrutura molecular do salacinol (Fonte: STOHNS E RAY, 2015) e kotanolol (Fonte: DEEPAK *et al.*, 2015).

1.4.3 *Opuntia ficus indica* (Cactaceae)

A *Opuntia ficus indica* (L.), também conhecida como *Nopal*, é um membro da família Cactaceae e é uma planta medicinal popular no México, Brasil e Califórnia e também é comum em Jeju, na Coreia do Sul. Já foi cultivada em regiões secas como fonte nutricional ou cosmética e tradicionalmente é utilizada para tratar a dor abdominal, queimaduras, asma e indigestão (KANG *et al.*, 2015).

Os nomes comuns para a planta são "*Nopal*" no México, "Cacto de Pera Espinhosa" (*Prickly Pear Cactus*) no sul dos Estados Unidos e "Cacto de Figo Indiano" na Europa. Seus frutos e caules têm sido tradicionalmente utilizados em medicamentos folclóricos orientais para o tratamento de diabetes, hipertensão, asma, queimaduras, edema e indigestão (LOPEZ, 1995; AHN, 1988).

O fruto da *Opuntia ficus indica* exibe múltiplas ações, incluindo cicatrização de feridas (TROMBETTA *et al.*, 2006), ação anti-inflamatória (PARK EH *et al.*, 1998) e atividades antioxidantes (WIE *et al.*, 1999). Também foi demonstrado que exerce efeitos hipoglicêmicos e antidiabéticos em ratos (STINTZING E CARLE, 2005) sugerindo efeitos preventivos na síndrome metabólica. Os cladódios da planta contêm 40 a 50 % de fibras dietéticas, que consistem em mucilagem, pectina, hemicelulose e goma (SÁENZ, 1997).

Vários componentes nutricionais podem ser isolados dos frutos e caules da planta incluindo polifenóis, flavonoides, vitamina C (ácido ascórbico) e vitamina E (α -tocoferol) (LEE *et al.*, 2003). Também é rica em polifenóis, que têm demonstrado ter propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, inibição enzimática, atividades

antimicrobiana, antialérgica, antitumoral e antidiabética (YOU *et al.*, 2012; BHULLAR e RUPASINGHE, 2013; WANG *et al.*, 2014). Os fenóis inibem a enzima lipase pancreática (TISS *et al.*, 2004), que catalisa a hidrólise dos triglicerídeos a serem absorvidos pelo organismo. Ao inibir a função desta enzima, o nível de colesterol é reduzido e a hiperlipidemia é evitada (SREERAMA, TAKAHASHI, e YAMAKI, 2012; ONAKPOYA, SULLIVAN e HENEGHAN, 2015).

Os componentes ativos relatados em extratos aquosos de cladódios de *Opuntia ficus indica* são ácidos fenólicos e flavonoides como miricetina, rutina e betaína (MARTINEZ, ESPARZA e FRAGOSO, 2014). Além disso, a presença de ácido linoléico tem sido relatada como o principal ácido graxo encontrado em cladódios de *Opuntia ficus indica* com 34,87% (MOSTAFA *et al.*, 2014).

A isoramnetina, um flavonol metilado, é um dos flavonoides mais abundantes em *Opuntia ficus indica* e encontra-se na forma de pelo menos cinco di-triglicósídeos diferentes (GINESTRA *et al.*, 2009). A isoramnetina demonstrou inibir a adipogênese *in vitro* (LEE *et al.*, 2009) e diminuir o estresse oxidativo em ratos com diabetes induzido por estreptozotocina (YOKOZAWA *et al.*, 2002). No entanto, ainda não se conhece bem o efeito de glicosídeos de isoramnetina na obesidade induzida por dieta (RODRIGUEZ *et al.*, 2014).

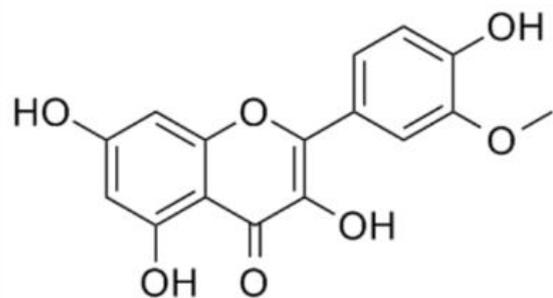


Figura 9. Cladódios de *Opuntia ficus indica* e estrutura molecular da isoramnetina, principal composto presente na planta (FONTE: Google Imagens)

2. OBJETIVO

Realizar uma revisão sistemática da literatura sobre três plantas medicinais (Laranja moro (*Citrus sinensis* L. Osbeck var. *moro*), *Salacia reticulata* e *Opuntia ficus indica*) recomendadas por anúncios, blogueiras e/ou influenciadores digitais para o tratamento da perda de peso, obesidade e síndrome metabólica, a fim de averiguar se existem evidências científicas que embasam o uso terapêutico nestas enfermidades.

3. METODOLOGIA

Este trabalho foi realizado a partir de uma revisão sistemática da literatura. A pesquisa bibliográfica foi realizada nas seguintes bases de dados *online*: PubMed, Web of Science, Scielo e Scopus. Foram selecionados artigos das últimas três décadas para a composição do trabalho, incluindo estudos pré-clínicos e clínicos.

Foram selecionadas plantas recomendadas em encartes/folhetos de propagandas de indústrias farmacêuticas, e, a partir dessa seleção prévia, foi realizada uma pesquisa nas mídias sociais Instagram e Youtube, afim de investigar se eram sugeridas por pessoas leigas nessas redes e se havia uso popular. Após essa pesquisa, as seguintes espécies vegetais foram incluídas no trabalho: *Salacia reticulata*, Laranja moro (*Citrus sinensis* var. *moro*) e *Opuntia ficus indica*.

Para a busca na literatura foram utilizadas palavras-chave em inglês relacionadas ao tema e as espécies vegetais foram incluídas na busca de acordo com seu nome científico, conforme mostra a Tabela 1.

Tabela 1. Termos estabelecidos para a pesquisa bibliográfica

SALACIA RETICULATA
<i>Salacia reticulata</i> AND obesity
<i>Salacia reticulata</i> AND weight loss
<i>Salacia reticulata</i>
LARANJA MORO
Red orange AND obesity
Red orange AND weight loss
Blood orange AND obesity
Blood orange AND weight loss
Moro orange AND obesity
Moro orange AND weight loss
OPUNTIA FICUS INDICA
<i>Opuntia ficus indica</i> AND obesity
<i>Opuntia ficus indica</i> AND weight loss

Após a seleção dos artigos, foi realizada a leitura integral de todos os trabalhos encontrados e os dados avaliados e comparados a fim de se estabelecer uma relação entre o uso dessas plantas e os benefícios sobre a redução de peso corporal e sobre parâmetros influenciados pelo sobrepeso e obesidade, como hiperlipidemia, glicose, insulina, entre outros.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A tabela a seguir exemplifica os termos científicos escolhidos e utilizados durante a pesquisa bibliográfica nas respectivas bases de dados e a quantidade de artigos científicos encontrados e selecionados, que estavam relacionados aos assuntos propostos para cada busca realizada.

Tabela 2. Resultados do levantamento bibliográfico, onde informa o número total de artigos encontrados e número de artigos selecionados. Legenda: x = não foi procurada a palavra chave na respectiva base de dados pois não houve necessidade; 0 = nenhum artigo foi encontrado.

SALACIA RETICULATA					Artigos Selecionados
	PUBMED	WEB OF SCIENCE	SCIELO	SCOPUS	
<i>Salacia reticulata</i> AND obesity	116 artigos	24 artigos	0 artigos	16 artigos	25
<i>Salacia reticulata</i> AND weight loss	98 artigos	5 artigos	0 artigos	4 artigos	
<i>Salacia reticulata</i>	x	x	2 artigos	x	
CITRUS SINENSIS VAR. MORO					
	PUBMED	WEB OF SCIENCE	SCIELO	SCOPUS	
Red orange AND obesity	7550	27	0	31	14
Red orange AND weight loss	31397	50	5	63	
Blood orange AND obesity	7826	30	1	91	
Blood orange AND weight loss	19785	38	0	62	
Moro orange AND obesity	68	3	0	3	
Moro orange AND weight loss	154	2	0	4	
OPUNTIA FICUS INDICA					
	PUBMED	WEB OF SCIENCE	SCIELO	SCOPUS	
<i>Opuntia ficus indica</i> AND obesity	135	20	0	16	25
<i>Opuntia ficus indica</i> AND weight loss	432	64	4	59	

A seguir são apresentados os resultados e a discussão da revisão sistemática de cada espécie.

4.1 Laranja moro (*Citrus sinensis* L. Osbeck var. *moro*) (LM)

Titta *et al.* (2010) realizaram um estudo de 12 semanas com camundongos, e, para tal, foram consideradas 2 variações da laranja: a moro e a navelina (*blond orange*). A obesidade foi induzida em camundongos selvagens machos (129Sv/EV ou C57/Bl 6) de 2 a 3 meses de idade por uma dieta rica em gordura. Foram alocados 4 animais por gaiola. Os ratos foram alimentados com uma dieta padrão (23% de proteínas, 17% de gordura e 60% de carboidratos, para um total de 3,3 kcal/g) ou com uma dieta hipercalórica para induzir obesidade (20% de proteínas, 60% de gordura e 20% de carboidratos, para um total de 5,24 kcal/g). Para avaliar o efeito do suco de LM na obesidade, os animais receberam alimento e água ou uma das variedades de suco de laranja *ad libitum*. O peso corporal dos camundongos e seu consumo de alimentos líquidos e sólidos foram controlados a cada 2 dias. Constataram, então, que camundongos tratados com o suco de LM ganharam menos peso que camundongos tratados com água ou suco de laranja navelina. O tratamento com suco de LM reduziu significativamente a massa gorda abdominal e inguinal em 50%. A dieta rica em gordura induz a hipertrofia de adipócitos de ratos após poucas semanas, e o exame histológico do tecido adiposo de camundongos

tratados com suco de LM mostrou uma redução no tamanho das células dos adipócitos com diminuição do acúmulo de lipídios (Figura 10). Entretanto, a glicose e os níveis séricos de ácidos graxos e triglicerídeos não foram alterados.

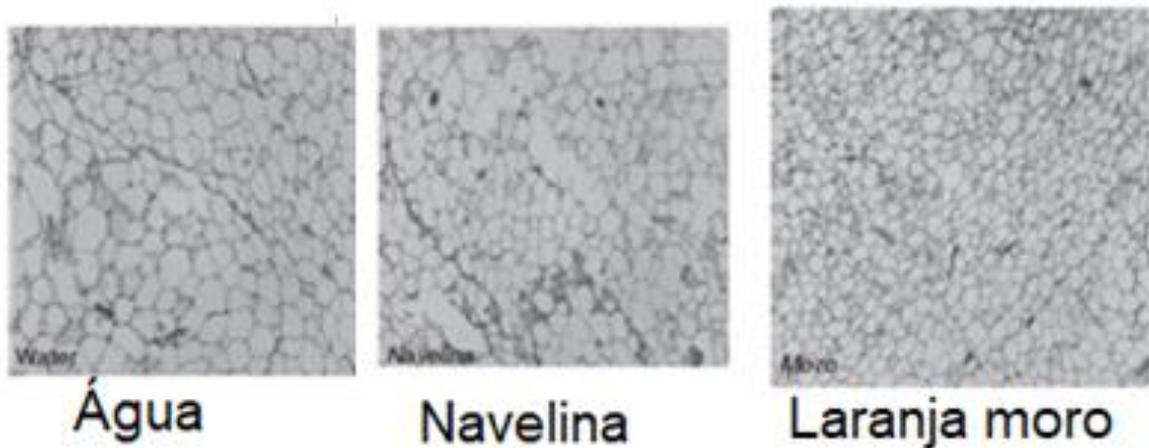


Figura 10. Corte histológico dos adipócitos de camundongos, indicando que os ratos tratados com água (isto é, não tratados com laranja moro), apresentaram hipertrofia dos adipócitos, enquanto os tratados com laranja moro apresentaram uma redução no tamanho dos adipócitos (Adaptado de: Titta *et al.*, 2010)

Salamone *et al.* (2012) fizeram uma pesquisa com duração de 12 semanas, com ratos C57BL6/J de oito semanas de idade, para avaliar os efeitos do suco de LM. Os ratos foram distribuídos em 3 grupos: grupo 1 (6 ratos alimentados com dieta padrão e permitido consumo de água *ad libitum*), grupo 2 (6 ratos alimentados com uma dieta rica em gordura e consumo de água) e grupo 3 (6 ratos alimentados com uma dieta rica em gordura e consumo de suco de LM). A dieta padrão (DP) forneceu 3,3 kcal/g com 60% de carboidratos, 23% proteínas e 17% gordura. A dieta rica em gordura (DRG) forneceu 5,2 kcal/g com 60% de gordura, 20% de proteínas e 20% de carboidratos. O consumo de alimentos e bebidas foi registrado duas vezes por semana. Os resultados mostraram que ratos alimentados com DRG apresentaram um aumento no peso corporal, resistência à insulina e dislipidemia. A administração de suco de LM nos ratos tratados com DRG limitou o ganho de peso corporal (27g *versus* 38g), diminuiu os triglicerídeos séricos (100 mg/dL *versus* 152 mg/dL) e o colesterol total (170 mg/dL *versus* 250 mg/dL) e aumentou a

sensibilidade à insulina (no teste de tolerância oral a glicose, após 15 minutos da administração de insulina, o grupo que não recebeu a LM teve uma concentração de glicose sanguínea de 130 mg/dL, enquanto o grupo que recebeu a LM teve uma concentração de 90 mg/dL). Camundongos alimentados com DRG também mostraram uma esteatose hepática associada a balonismo, e o suco de LM melhorou acentuadamente a esteatose. Surpreendentemente, ratos alimentados com DRG + LM tiveram o mesmo ganho de peso corporal do que ratos alimentados com DP, provavelmente porque estes ratos receberam um aumento de 10% no consumo de energia, por causa do açúcar contido no suco (comparado com os ratos alimentados com DRG + água). Partes do fígado de ratos tratados com DRG + água mostrou uma moderada esteatose, inflamação lobular média e degeneração de hepatócitos. No grupo tratado com DRG + LM, a esteatose foi quase ausente, e a inflamação e degeneração de hepatócitos foi menos pronunciada entre o parênquima hepático. A análise bioquímica confirmou que o suco de LM induziu uma diminuição acentuada do conteúdo de triglicérides no fígado em camundongos alimentados com DRG. A dieta rica em gordura foi associada à expressão prejudicada de fatores-chave de transcrição e enzimas metabólicas envolvidas na homeostase lipídica. Em particular, encontraram uma diminuição na expressão gênica do receptor ativado por proliferador de peroxissoma α (PPAR- α) e acil-CoA oxidase (AOX) e um aumento significativo na expressão do receptor X do fígado (LXR- α), ácido graxo sintase (FAS) e HMG-CoA redutase. O suco de moro reduziu acentuadamente os níveis de mRNA de LXR- α , FAS e HMG-CoA redutase, mas aumentou os níveis de mRNA de PPAR- α e AOX. Consistente com os achados da expressão gênica, a atividade do GPAT1 foi restaurada para os níveis de animais magros pelo consumo de suco de LM.

Em um estudo piloto e controlado com 11 voluntárias, com média de 36 anos de idade, acima do peso e/ou obesas do sexo feminino, Azzini *et al.* (2017) avaliaram o efeito de suco de LM, ao longo de 12 semanas, em voluntárias que ingeriram diariamente 500 mL de suco de laranja vermelha pasteurizado comercial (divido em duas doses de 250 mL antes das refeições), correspondendo a 250 mg de antocianinas por dia. Após as 12 semanas, nenhuma mudança significativa foi observada no peso corporal. Em contrapartida, houve uma diminuição nos níveis de colesterol total (-11 mg/dl) e nos níveis de LDL (-9mg/dl). Houve uma redução também na pressão arterial diastólica (74 *versus* 83 mmHg). Após mais de um mês

do estudo, houve um aumento moderado do colesterol total (164 *versus* 150 mg/dL), triglicerídeos (123 *versus* 106 mg/dL), níveis de ácido úrico (4,7 *versus* 4,4 mg/dL) e vitamina A (53 *versus* 49,4 mg/dL). Em relação aos biomarcadores metabólicos e inflamatórios, houve um aumento médio de 4,8 mg/dl nos níveis de glicose em comparação com o valor basal (105,7 *versus* 100,9 mg/dl). Além disso, um maior HOMA-IR de 0,6 e maior leptina de 3,6 mg/dl com menor adiponectina – hormônio secretado pelos adipócitos, onde quanto mais baixos são os níveis, mais sujeito está de desenvolver resistência à insulina – de 1,6 µg/mL foram associados ao consumo de LM. Uma resposta inflamatória aumentada também estava presente no consumo de LM. Foi observado que indivíduos com valores mais altos de IMC mostraram um menor aumento na leptina, bem como menor decréscimo nos níveis de adiponectina. Neste estudo, o consumo de suco de LM em mulheres obesas, foi associado a um aumento de anormalidades metabólicas associadas à resistência a insulina. Apenas dois indivíduos com excesso de peso mostraram um valor de HOMA-IR < 2,2, associado a uma redução de 14% após 12 semanas de consumo de suco de LM .

A capacidade do suco de LM melhorar os fatores de risco para a síndrome metabólica foi avaliada em um estudo de Silveira *et al.* (2015). Os 35 voluntários (19 homens e 16 mulheres, com faixa etária entre 23 e 59 anos) foram divididos em dois grupos: peso normal (n= 17) e acima do peso/obeso (n= 12/6), e foram orientados a beber 750 mL de suco diariamente, por 8 semanas consecutivas. O suco foi obtido da variedade de laranja sanguínea de Mombuca, e o IMC foi utilizado para determinar o estado nutricional. O peso corporal, IMC, percentual de gordura corporal e circunferência da cintura não se alteraram com o suco de laranja, independentemente do estado nutricional. Entretanto, o consumo diário melhorou o perfil lipídico, com uma diminuição significativa do colesterol total entre os indivíduos com peso normal e sobrepeso, em 12% e 7%, respectivamente. Os níveis de LDL-C, em ambos os grupos, diminuíram mais de 10%. O HDL-c e a apolipoproteína A1 de indivíduos com peso normal diminuíram 14% e 12%, respectivamente, enquanto a apolipoproteína B e os triglicerídeos permaneceram inalterados. Um efeito anti-inflamatório do suco de laranja vermelha foi sugerido pelas reduções de 12% e 29% nos níveis de proteína C-reativa de indivíduos com peso normal e sobrepeso, respectivamente. O índice HOMA1-IR diminuiu em 28% e a insulina em jejum diminuiu em 25% em indivíduos com peso normal, mostrando uma diminuição da resistência à insulina. Além disso, houve um aumento na atividade antioxidante

sérica de 154% e 125% em indivíduos com peso normal e sobrepeso, respectivamente. A pressão arterial sistólica diminuiu 4% em indivíduos com peso normal e a pressão arterial diastólica diminuiu 5% em indivíduos com excesso de peso. A glicose sérica e os níveis de hemoglobina glicosilada permaneceram inalterados em ambos os grupos após o consumo de suco de laranja sanguínea.

O extrato de um suco de LM (Morosil), rico em antocianinas, glicosídeos de flavonas, ácidos hidroxicinâmicos e ácido ascórbico, foi analisado por Cardilea *et al.* (2014), em um estudo randomizado placebo duplo cego com 30 voluntários. O estudo teve duração de 12 semanas e os voluntários foram orientados a ingerir 1 comprimido (400 mg) por dia. Uma redução significativa do IMC (1,11 kg/m²) foi observada no grupo tratado com o extrato de LM depois de 4 semanas de tratamento, enquanto não houve nenhuma variação no grupo placebo. Essa redução foi confirmada após as 12 semanas, assim como uma redução significativa na medida da cintura (7,08 cm) e quadril (5,96 cm), em comparação com o grupo placebo (0,80 e 0,69 cm, respectivamente).

4.1.1 – Associação da Laranja moro com outras plantas

Em um estudo piloto clínico duplo cego randomizado, com 25 homens entre 30 e 45 anos, foi analisado o Sinetrol XPur por Cases *et al.* (2015) que é um extrato polifenólico composto por 4 plantas. O Sinetrol XPur foi obtido por extração com álcool e/ou água de variedades específicas de toranja (*grapefruit*) (*Citrus paradise*), laranja doce (*Citrus aurantium* var. *sinensis*), guaraná (*Paullinia cupana*) e laranja sanguínea (*Citrus sinensis* var. *moro*). O Sinetrol XPur é rico em polifenóis, principalmente flavanonas, dos quais naringina e hesperidina são, respectivamente, os principais marcadores de toranja e laranja doce e laranja vermelha; também contém cafeína, a partir do extrato de guaraná. Os voluntários, que apresentavam-se acima do peso e moderados desvios metabólicos, foram divididos em dois grupos, um grupo (n=13) recebeu placebo e o outro grupo (n=12) recebeu Sinetrol XPur, com dosagem de 1 cápsula (450 mg) no café da manhã e 1 no almoço, diariamente, por 12 semanas. Os participantes foram instruídos a fazer 30 min por semana de alguma atividade física. Os participantes tratados com Sinetrol XPur apresentaram uma melhora nas medidas antropométricas e composição corporal, se comparados aos que receberam placebo, com uma redução de cintura (7,5% versus 2,1%),

diminuição do quadril (5,3% *versus* 1,9%), diminuição da gordura abdominal (9,7% *versus* 4,8%) e redução no peso corporal (3,7% *versus* 1,8%), correspondendo a uma perda de 3,4 kg *versus* 1,5 kg. Também foi eficaz na redução dos marcadores de inflamação, fibrinogênio e proteína C reativa (PCR), respectivamente, em 14,7% e 46,7%. A glicemia também diminuiu em 13,6% no grupo tratado com Sinetrol XPur, e permaneceu inalterada no grupo placebo. A Apo A1 aumentou em 5,4% no grupo que recebeu Sinetrol XPur e diminuiu em 3,3% no grupo placebo. Os voluntários suplementados com placebo também mostraram um aumento nos níveis de malondialdeído, que é um subproduto típico da peroxidação lipídica, indicando a presença de estresse oxidativo, provavelmente ligando à sua condição de excesso de peso com depósitos excessivos de gordura abdominal.

Em uma revisão (Cesari *et al.*, 2012), foi relatado que os produtos de dano oxidativo estavam associados a um aumento do catabolismo de massa muscular esquelética. Os voluntários suplementados com Sinetrol XPur, pelo contrário, não pareceram apresentar qualquer catabolismo adicional de massa muscular esquelética, conforme avaliado pelos marcadores envolvidos. De fato, os níveis de creatinina não foram significativamente aumentados, a inflamação de baixo grau diminuiu abaixo do limite superior, e nenhum dos voluntários do grupo exibiu quaisquer sinais de aumento do estresse oxidativo.

Em outro estudo sobre o Sinetrol XPur, Dallas *et al.* (2013) avaliaram a eficácia e segurança do produto, em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com 95 voluntários (55 mulheres e 40 homens) entre 22 e 45 anos. O extrato foi padronizado para conter pelo menos 90% do total de polifenóis (expressos como catequina), pelo menos 20% do total de flavanonas (expressas como naringina) e entre 1 e 3% de cafeína. O extrato seco foi embalado em cápsulas de gelatina vermelha de 450 mg. O placebo continha 450 mg de maltodextrina. Os voluntários do grupo teste (n=47) e do grupo placebo (n=48) foram orientados a ingerir 1 cápsula no café da manhã e 1 no almoço (total de 900 mg/dia), durante 12 semanas. Todos foram instruídos para ter 30 minutos por semana de atividade física. A cintura e a circunferência do quadril e a gordura abdominal foram reduzidas no grupo Sinetrol-XPur em comparação ao grupo placebo (5,71% *versus* 1,56% para cintura, 4,71% *versus* 1,35% para quadril e 9,73% *versus* 3,18% para gordura), assim como os marcadores inflamatórios (proteína C reativa: 22,87% *versus* 61%; fibrinogênio: 19,93% *versus* 1,61%). O estresse oxidativo foi diminuído

como visto pela redução do malondialdeído (14,03% *versus* 2,76%) e o aumento da superóxido dismutase e glutathione (17,38% *versus* 2,19% e 4,63% *versus* 2,36%, respectivamente). A ApoA aumentou 5,38 no grupo tratado com Sinetrol, comparado com uma diminuição no grupo placebo de 5,89. Em relação a segurança, foi mostrado que a função renal, enzimas hepáticas, pressão arterial e perfil lipídico sérico (exceto ApoA) não foram estatisticamente diferentes no início do estudo e entre os grupos Sinetrol-XPur e placebo após 12 semanas de tratamento. Não foram observados efeitos adversos. Com esse estudo, sugere-se, então, que o consumo de Sinetrol XPur produz mudanças benéficas na composição da gordura corporal e melhora o estado inflamatório, glicêmico e oxidativo em indivíduos saudáveis com excesso de peso. Quando tomado duas vezes ao dia por 12 semanas, o suplemento Sinetrol-XPur foi bem tolerado, sem efeitos adversos. No entanto, pesquisas adicionais são necessárias para aprofundar os mecanismos de ação e confirmar esses resultados durante um período mais longo.

Ainda sobre o sinetrol, Dallas *et al.* (2008) investigaram o efeito lipolítico desse extrato polifenólico em adipócitos humanos (*ex vivo*), medindo a liberação de ácidos graxos livres; o potencial de uma ingestão diária de 1,4 g na redução da gordura corporal e no IMC (efeitos clínicos) e níveis bioquímicos o sinetrol foi testado quanto a sua capacidade de inibição da fosfodiesterase (PDE). Essa enzima hidrolisa AMPc, e a redução nos níveis de AMPc inibem a lipólise. A liberação de ácidos graxos livres (AGL) foi utilizada como indicador de lipólise de adipócitos humanos e a atividade de sinetrol foi comparada com produtos lipolíticos conhecidos (isoproterenol, teofilina e cafeína) e com o guaraná 12%. Um total de 20 voluntários participou desse estudo randomizado, placebo, duplo cego. Clinicamente, dois grupos de 10 voluntários com IMC relevantes para excesso de peso foram comparados durante 4 e 12 semanas, com sinetrol de 1,4 g/dia ou suplementação com placebo (1,4 g/dia de maltodextrina). O grupo tratado com sinetrol recebeu 4 partes de cápsulas por dia contendo 350 mg de sinetrol (1,4 g/dia), sendo 2 cápsulas pela manhã e 2 na refeição principal. O sinetrol estimulou significativamente a atividade lipolítica em uma faixa de 6 vezes maior que o controle. Além disso, sinetrol, cujo conteúdo em cafeína é 3 vezes menor, tem 2,1 maior atividade do que o guaraná. O guaraná contendo 12% de cafeína quase não induziu inibição na fosfodiesterase (PDE) (7%), enquanto cafeína pura inibiu PDE significativamente (56%). A PDE hidrolisa o AMPc, e a redução de AMPc inibe a lipólise. Esse

resultado mostra que a cafeína é um inibidor de PDE mas apenas em altas concentrações. A C3G e a naringina (dois principais flavonoides presentes na composição do sinetrol) também demonstraram resultados satisfatórios e similares ao sinetrol em relação à inibição da PDE, reforçando o efeito sinérgico do complexo polifenólico do sinetrol (antocianinas, flavonoides e cafeína) nos resultados lipolíticos obtidos. Os efeitos observados estão ligados à composição polifenólica do sinetrol e sua atividade sinérgica resultante (o sinetrol contém aproximadamente 10% de naringina e 2% de cianidina), sendo um potente inibidor da PDE (97%) em comparação com outras substâncias purificadas (C3G, naringina, cafeína). Estes resultados sugerem que o sinetrol tem um forte e potente efeito lipolítico mediado pela inibição do PDE. Portanto, o sinetrol pode ser eficaz para prevenir a obesidade, diminuindo o IMC.

O suco de LM contém um conjunto de poderosas substâncias bioativas, incluindo flavonoides, carotenoides, vitamina C, folato beta caroteno, licopeno e outras substâncias fitoquímicas (SILVEIRA, DOURADO E CESAR, 2015). Também é bem conhecido por conter uma alta concentração de antocianinas, particularmente a cianidina-3-glicosídeo (C3G), a antocianina mais abundante presente em laranjas sanguíneas; que está envolvida na redução do peso corporal e do acúmulo de gordura e diabetes induzido por alto teor de gordura. No entanto, o efeito global do consumo de suco de laranja sobre o ganho de peso ainda é controverso principalmente devido ao seu teor de açúcar (TSUDA *et al.*, 2008). Tanto que, em um estudo, o consumo de suco de LM resultou em uma ingestão de carboidratos aumentada em relação ao início do estudo e um mês depois na dieta livre (AZZINI *et al.*, 2017).

Quanto aos marcadores de inflamação, fibrinogênio, e proteína C reativa, a literatura é clara e não há dúvidas de que, quando elevados além de uma faixa saudável normal, refletem frequentemente uma condição de inflamação crônica, diretamente correlacionada com um depósito excessivo de gordura abdominal. Assim, a perda de peso, e particularmente a diminuição da circunferência da cintura, deve estar associada à redução dos marcadores inflamatórios. Esses efeitos benéficos podem ser facilmente explicados por propriedades potenciais antioxidantes e anti-inflamatórias conhecidas de polifenóis derivados de frutas cítricas, como a LM (MAURY *et al.*, 2010).

O licopeno é considerado um poderoso antioxidante capaz de extinguir o oxigênio singlete (ARAB E STECK, 2000), prevenindo assim as lesões endoteliais e reduzindo a síntese de colesterol e a resposta inflamatória (PALOZZA *et al.*, 2010), através da inibição dos radicais livres que geram LDL oxidado, um fator primário na patogênese da doença arterial coronariana (BARTER, 2005). A ação sobre a adipogênese e o acúmulo de gordura tem sido demonstrada como sendo mediada pela regulação do estresse oxidativo e da sinalização da insulina (TITTA *et al.* 2009; SALAMONE *et al.* 2012), levando à diminuição do nível de fosforilação da proteína quinase e insulina induzida pela reação de produção de espécies de oxigênio (SALAMONE *et al.*, 2012). As antocianinas também desempenham um papel protetor nos processos biológicos relacionados ao risco de doenças crônicas, aumentando a resposta anti-inflamatórias do estresse oxidativo induzido por uma refeição gordurosa nos glóbulos brancos (CERLETTI *et al.*, 2015).

Embora o papel antioxidante da vitamina C tenha sido relatado em estudos anteriores (GUARNIERI *et al.*, 2007; MARTÍ *et al.*, 2009), outros sugeriram que as propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e protetoras do suco de LM são devidas ao sinergismo entre suas substâncias bioativas, como vitamina C, β -caroteno, criptoxantina e hesperidina (GHANIM *et al.*, 2007, 2010; MARTÍ *et al.*, 2009). Tanto que a administração de C3G isolada não mostrou o mesmo efeito benéfico no acúmulo de gordura comparado com a ingestão de suco de LM. Todas essas descobertas sugerem que o efeito anti obesidade da LM não pode ser explicado apenas pelas antocianinas, já que outros componentes existentes podem agir sinergicamente para inibir o acúmulo de gordura (TITTA *et al.* 2009; SALAMONE *et al.* 2012).

Esses efeitos benéficos em relação ao dano oxidativo e catabolismo muscular foram verificados nos resultados do estudo com o Sinetrol XPur e foram atribuídos à uma combinação polifenólica específica, principalmente naringina e hesperidina (CASES *et al.*, 2015). Em um estudo anterior foi demonstrado que um extrato de Citrus (Sinetrol EXP), de conteúdo polifenólico semelhante, era capaz de operar como um eficiente queimador de gordura através de um mecanismo lipolítico envolvendo a inibição da cAMP-fosfodiesterase (PDE), resultando em uma lipólise induzida por uma liberação significativamente maior de ácidos graxos não esterificados no plasma de voluntários tratados (DALLAS *et al.*, 2008).

No entanto, investigações adicionais sobre os mecanismos de ação dos polifenóis em relação às suas respectivas biodisponibilidades precisam ser conduzidas a fim de obter uma melhor compreensão de seus efeitos benéficos sobre a modulação da composição corporal. Embora o mecanismo de ação dos polifenóis na homeostase da glicose não seja totalmente compreendido, parece que os efeitos antioxidantes associados às propriedades anti-inflamatórias desempenhariam uma função primária parecido a um efeito semelhante à insulina (CASES *et al.*, 2015).

As antocianinas também aumentam a secreção de adipocitocinas nos adipócitos e a expressão gênica, favorecendo o emagrecimento. Através do ácido protocatecuico (o principal metabólito *in vivo* da principal antocianina cianidina-3-O- β -glicosídeo), reduzem a expressão gênica de enzimas lipogênicas no fígado, levando a uma diminuição do acúmulo de lipídios hepáticos. Experimentos *in vitro* e *in vivo* sugerem que as antocianinas podem modular a expressão gênica de várias adipocitocinas e regular as vias envolvidas na lipogênese e no acúmulo de gordura (LIU *et al.*, 2010).

Os efeitos hipolipidêmicos promovidos pelos flavonoides, como a naringenina (a forma aglicona de naringina) têm sido observados em estudos e os mecanismos incluem a redução da atividade da HGM-CoA redutase e acil coA colesterol aciltransferase, resultando na redução da secreção de VLDL e, conseqüentemente, na redução da apolipoproteína circulante B e aumento da atividade dos receptores hepáticos de LDL (BORRADAILE *et al.*, 1999; ROZA *et al.*, 2007. Uma inibição da captação intestinal de glicose e reabsorção renal de glicose pela naringenina pode explicar, pelo menos parcialmente, a ação antihiperlipidêmica *in vivo* da naringenina e seus derivados. Esse composto também melhora a sensibilidade à insulina e o metabolismo da glicose em camundongos com tendência metabólica (MULVIHILL *et al.*, 2009).

Os flavonoides e carotenoides do suco de LM melhoram a função endotelial dos vasos sanguíneos, aumentando a síntese de óxido nítrico que afeta a pressão sanguínea sistêmica (HODGSON E CROFT, 2006; YAMAMOTO *et al.*, 2008). A ingestão de suco de LM diminui a pressão arterial diastólica e melhora a função endotelial de indivíduos com sobrepeso, e esse efeito é atribuído aos flavonoides, hesperidina e naringina (MORAND *et al.*, 2010; DÍAZ-JUAREZ *et al.*, 2009).

Há evidências de que a LM pode atuar também nos proliferadores de peroxissomas (PPARs), induzindo a expressão do PPAR- α e seu gene-alvo acil

CoA-oxidase, uma enzima chave da oxidação lipídica. Os PPARs são fatores de transcrição de receptores nucleares que controlam e regulam a expressão de muitos genes, incluindo genes baseados no metabolismo lipídico (MONSALVE *et al.*, 2013). Evidências que apoiam o mecanismo foram mostradas em um estudo *in vitro* no qual foi demonstrado que a naringenina é um agonista de PPARs, permitindo sua ativação e induzindo um "fasted-like" em células hepáticas de ratos (GOLDWASSER *et al.*, 2010).

Foi observado que o consumo de LM restaurou a atividade da glicerol-3-fosfato aciltransferase (G3PAT) no fígado, induz a inibição da lipogênese e alguns flavonoides reduzem ou inibem o LXR- α , que é um receptor nuclear hormonal que promove a lipogênese, que está aumentado no fígado de pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica. A supressão da expressão e atividade de LXR- α exerce efeitos antisteatóticos potentes no fígado (FEDERICO *et al.*, 2012).

4.2 *Opuntia ficus-indica* (OFI)

Em um estudo clínico duplo-cego controlado por placebo, de 16 semanas de duração, Godard *et al.* (2010) avaliaram o efeito agudo e crônico da OFI em 29 voluntários, homens e mulheres, obesos e pré-diabéticos, entre 20 e 50 anos. A suplementação (n=15) consistiu em cápsulas contendo 200 mg de OpunDia™ (uma mistura de 75% de extrato de cladódios de OFI e 25% de extrato de casca de frutos de OFI). Cápsulas contendo 200 mg de celulose microcristalina foram utilizadas como placebo (n=14). A partir dos dados pré-clínicos disponíveis com OpunDia™, foi obtida uma dose diária de 400 mg para humanos. Para avaliar o efeito agudo nos níveis de glicose sanguínea, foi realizado um teste de tolerância a glicose oral nos dois grupos, onde foi possível observar que o grupo que recebeu 400 mg de OpunDia™ 30 min antes da ingestão da solução de 75g de glicose, obteve uma diminuição nos níveis de glicose. Após 60 min, a diferença da administração com OpunDia™ *versus* sem OpunDia™ foi de 205,92 mg/dL *versus* 188,84 mg/dL; após 90 min foi 184,55 mg/dL *versus* 169,74 mg/dL; e após 120 min foi 159,24 mg/dL *versus* 148,89 mg/dL. Entretanto, embora a análise da dieta não tenha mostrado diferenças significativas, a ingestão de carboidratos no grupo OpunDia™ foi consideravelmente maior do que no grupo placebo (307 *versus* 251,21 no início do

estudo; 291,08 *versus* 250,36 após 8 semanas; e 317,93 *versus* 118,75 após 16 semanas), o que necessariamente também influencia os níveis de glicose no sangue. Logo, para uma compreensão abrangente dessas influências, investigações adicionais seriam necessárias. Além disso, uma dosagem aumentada pode causar efeitos mais pronunciados. Em relação aos parâmetros sanguíneos (insulina, adiponectina, hemoglobina glicada) nenhuma mudança significativa foi encontrada, bem como para a composição corporal (peso, gordura corporal, massa gorda, porcentagem de gordura corporal, entre outros parâmetros). Todos os outros parâmetros sanguíneos (hepatograma, série vermelha e série branca) não tiveram alterações, nem houveram relatos de efeitos indesejados, mostrando que a OpunDia™ demonstrou-se segura.

Em um estudo duplo cego, randomizado e controlado por placebo, Grube *et al.* (2013) avaliaram o efeito da Litramina IQP G-002AS, um complexo de fibras naturais derivado da OFI, enriquecido com uma fibra solúvel adicional de *Acacia* spp. Os voluntários foram 123 homens e mulheres, entre 18 e 60 anos, acima do peso ou obesos. Após uma fase de 2 semanas de tratamento com placebo, os indivíduos foram randomizados para receber 3 g/dia de IQP G-002AS (QI) (n= 62) ou um placebo (n= 61) correspondente, por 12 semanas. Ao final do estudo, a perda de peso no grupo tratado com Litramina foi maior comparado com o grupo placebo (4,5% *versus* 1,8%). Um total de 75,8% dos indivíduos com Litramina perdeu pelo menos 3% do seu peso corporal no início do estudo, em comparação com apenas 27,9% dos sujeitos do placebo. Houve também uma diferença significativa na proporção de indivíduos que atingiram pelo menos 5% de perda de peso (IQ: 35,4%; placebo: 16,4%). O IMC de quem recebeu Litramina também diminuiu (1,3 kg/m² *versus* 0,5 kg/m²), bem como a circunferência da cintura (houve uma diferença de aproximadamente 1,7 cm a menos para quem recebeu Litramina) e a massa gorda corporal (houve diferença de 1,4 kg entre o grupo Litramina e o placebo). No final do estudo, 98,4% dos voluntários avaliaram a tolerabilidade da Litramina e do placebo como “bom” ou “muito bom”. Durante o estudo, 26 eventos adversos foram documentados em 24 indivíduos, incluindo infecções do trato respiratório superior e outros sintomas de resfriado. Porém, nenhum dos efeitos adversos relatados foi grave e nenhum foi relacionado à ingestão do produto.

Grube *et al.* (2015) realizaram esse mesmo estudo, porém por 24 semanas, com o objetivo de avaliar a manutenção da perda de peso com a litramina. E foi verificado que a mesma é de fato eficaz. Ao final de 24 semanas, o grupo tratado com litramina exibiu uma perda de peso de 0,62 kg comparado com o placebo, que ganhou 1,62 kg; uma perda na medida da cintura de 1,7 cm *versus* 0,7 a mais para o grupo placebo; uma perda de 0,21 kg/m² de IMC *versus* um ganho de 0,57 kg/m² e uma perda na medida do quadril de 0,6 cm, enquanto no grupo placebo não houve diferença.

Uebelhack *et al.* (2014) investigaram a influência da fibra de OFI sobre a excreção de gordura dietética, através de um estudo clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, por aproximadamente 45 dias. 20 voluntários saudáveis, entre 18 e 60 anos, foram randomizados para receber comprimidos de fibra de OFI (500 mg) ou placebo, e a cada semana tinham que coletar amostras de fezes. Os resultados do estudo mostraram que o consumo da fibra por um período de 6 dias aumentou a quantidade de gordura excretada pelas fezes, com uma média de 15,11 g *versus* 4,33 g no grupo placebo. Em relação a quantidade de ingestão diária de gordura, a fibra também facilitou a excreção em 15,79% da gordura dietética em comparação com 4,56% no grupo placebo. Esses resultados fortalecem o modo de ação da fibra de cacto em se ligar e reduzir a absorção de gordura, e sustenta a hipótese de que o efeito de perda de peso é alcançado pela redução da absorção da gordura proveniente da dieta, que conduz a um menor consumo de energia e promove a perda de peso.

Stagi *et al.* (2015) realizaram um estudo clínico e randomizado, durante 1 ano, com 133 crianças e adolescentes obesos (69 homens e 64 mulheres, com média de idade de 11,3 anos), com histórico familiar de obesidade e diabetes tipo 2. Os pacientes foram divididos em três grupos: grupo A (n= 53 pacientes), grupo B (n= 45 pacientes) e grupo C (n= 35 pacientes), tratados com dieta de baixo índice glicêmico (LGI) e Policaptil Gel Retard ®; apenas com dieta LGI, ou apenas uma dieta com restrição de energia (ERD), respectivamente. O Policaptil Gel Retard ® é um complexo composto por macromoléculas polissacarídicas (celulose, hemicelulose, pectina e mucilagens) e é derivado de materiais ricos em fibras, como glucomanana (*Amorphophallus konjac*), celulose, caule de OFI, raiz de chicória (*Cichorium intybus*), mucilagem de raiz de malva liofilizada (*Althaea officinalis*), mucilagem de linhaça liofilizada (*Linum usitatissimum*) e mucilagem liofilizada de flores de tília (*Tilia*

platyphyllos). Os pacientes do grupo A ingeriram 3 comprimidos antes das duas principais refeições. Comparando os parâmetros entre o início do estudo e após um ano do estudo, observou-se que nos grupos B e C não houve praticamente nenhuma melhora em nenhum parâmetro. Já no grupo A, que recebeu o Policaptil, houve algumas melhoras: o IMC passou de 2,32 para 1,80; a glicose em jejum passou de 90,62 mg/dL para 84,02 mg/dL; a insulina em jejum passou de 27,60 μ U/mL para 18,04 μ U/mL; o índice HOMA-IR passou de 5,69 para 3,38; o índice de disposição passou de 4,42 para 10,28; o colesterol total de 4,39 mmol/L para 3,31 mmol/L; o LDL de 3,05 mmol/L para 2,87 mmol/L e a hemoglobina glicada passou de 5,63 mmol/mol para 5,37 mmol/mol. O uso do Policaptil foi considerado extremamente seguro, e foi reportado apenas alguns esporádicos efeitos colaterais, como edema abdominal (1 paciente, 0,75%), sensação de distensão abdominal (2 pacientes, 1,5%), flatulência (2 pacientes, 1,5%) e diarreia (1 paciente, 0,75%). Esses efeitos foram transitórios e nenhum paciente teve que interromper o estudo. Os dados sugerem então que o Policaptil pode reduzir o número de “anormalidades” no metabolismo glicoinsulínico, evitando um possível aparecimento de diabetes tipo 2.

Camberos *et al.* (2015) avaliaram o efeito de um extrato de OFI sobre a atividade da lipase pancreática e o colesterol. O extrato foi preparado a partir de cladódios de OFI, onde 0,5 g do extrato foi misturado com 10 mL de diferentes solventes: água-hexano, clorofórmio-água, metanol-água e água. Cada mistura foi centrifugada e depois armazenada a 4°C. O extrato aquoso foi o que mostrou a maior concentração de polifenóis. Ratos Balb-c machos foram divididos em 3 diferentes grupos (n= 6 por grupo), onde a hipercolesterolemia foi induzida para os 3 grupos: grupo controle positivo (tratado com orlistate 50 mg/kg), grupo controle negativo (tratado com solução salina) e grupo experimental (tratado com extrato de OFI (500 mg/kg). Foi observada uma diminuição nos níveis de colesterol (246,5 mg/dL no grupo controle negativo *versus* 203,1 mg/dL em OFI *versus* 147,8 mg/dL no controle positivo). Essa atividade hipocolesterolêmica pode ser atribuída a inibição da lipase pancreática de maneira dose dependente (a atividade *in vitro* foi 12,6, 20,9, 38,9, 51,5 e 69,1 % nas concentrações de 60, 120, 250, 500, and 1000 μ g/mL, respectivamente). Isso sugere que o alto conteúdo polifenólico presente no extrato aquoso é em parte responsável pelo efeito inibitório da lipase pancreática, porém, mais estudos pré-clínicos, e, principalmente, clínicos, são recomendados.

Em ensaios *in vitro* e *in vivo*, os efeitos hipoglicêmicos de OFI var. *saboten* foram estudados por Leem *et al* (2016). Para o ensaio *in vitro*, foram utilizados mioblastos L6 de ratos. Para o ensaio *in vivo*, foram utilizados ratos db/db (C57BL/6J db/db) e seus irmãos de ninhada heterozigotos não diabéticos (db / -). Os ratos db/db foram divididos em 3 grupos (n= 8): controle diabético (DC), diabético tratado com 1 g/kg de extrato (D1), e diabético tratado com 2 g/kg de extrato (D2). Os ratos não-diabéticos normais foram divididos em 2 grupos (n= 8), sendo grupo normal (NC) e grupo não-diabético tratado com 1 g/kg de extrato. O extrato inibiu a atividade enzimática de forma dependente da concentração, e 10 mg/mL inibiu 64,9% da atividade da α -glucosidase, atingindo 78% do efeito da acarbose (1mg/mL, 83,5% de inibição), que é um fármaco usado como controle positivo. Como a absorção intestinal de glicose é mediada predominantemente por SGLT1 (transportador de glicose dependente de Na⁺), o efeito de OFI na captação de SGLT1 foi determinado em um isolado de tecido do intestino (jejuno) que tem expressão abundante de SGLT1. O extrato de OFI nas concentrações de 200 e 500 g/mL suprimiu significativamente a absorção de SGLT1 de uma maneira dependente da dose. Os efeitos inibitórios foram 8,3% e 23,4% em 200 e 500 g/mL, respectivamente. O extrato induziu também a melhora da captação da glicose, com 100 μ g/mL, induzindo um aumento de 11,7% na captação de glicose nos mioblastos L6 comparado com o controle, com 9,1% de aumento. Nesses mioblastos L6, o tratamento estimulou a fosforilação de AMPK. Esse resultado sugere que esse efeito da OFI sobre a captação de glicose é, pelo menos em parte, mediado pela via da AMPK. A atividade da via p38 MAPK também foi aumentada em 49. Na avaliação *in vivo*, na semana final do experimento, os níveis de glicose no grupo D2 diminuíram 62% comparado ao grupo DC (224,8 μ g/mL *versus* 589,3 μ g/mL, respectivamente), e também houve uma melhora na resistência à insulina, onde no grupo D2 foi de 23,6 μ g/mL *versus* 38,8 μ g/mL no grupo DC, e no índice de HOMA-IR (16,43 μ g/mL no grupo D2 *versus* 43,95 μ g/mL no grupo DC), que é um parâmetro para avaliar o grau de intolerância a insulina. Além disso, como demonstrado na Figura 11, o tratamento com OFI protegeu a degeneração das células β no pâncreas e aumentou significativamente a celularidade e a regeneração das ilhotas pancreáticas. A exposição prolongada de células pancreáticas a níveis elevados de glicose é conhecida por causar disfunção das células, chamada toxicidade de glicose (KANETO *et al.*, 2016), e essas células danificadas frequentemente exibem

degranulação extensa e estão clinicamente associadas ao desenvolvimento de diabetes em alguns animais modelo para diabetes tipo 2 (KATSUDA *et al.*, 2013), incluindo camundongos db/db. Portanto, o efeito benéfico do extrato na hiperglicemia observada em camundongos db/db pode contribuir para a restauração da função das células.

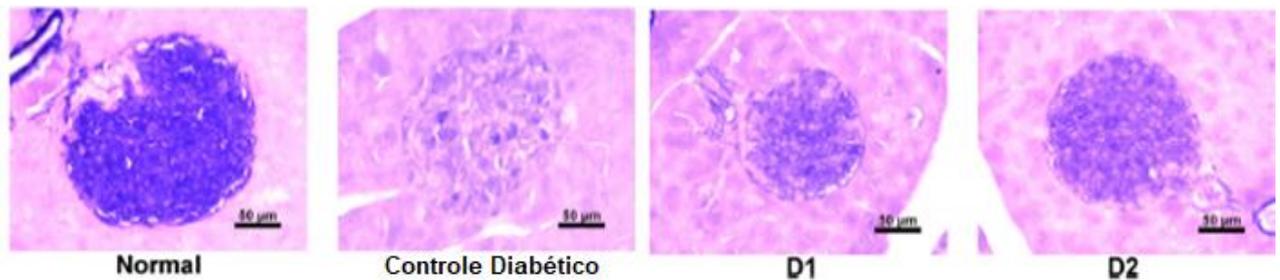


Figura 11: Corte histológico das ilhotas pancreáticas de ratos normais *versus* diabéticos, após ratos diabéticos serem tratados com 1 g/kg de extrato (D1) ou com 2 g/kg de extrato (D2) de *Opuntia ficus indica*. Indica que nos grupos tratados com o extrato (D1 e D2) houve uma proteção da degeneração das células β e aumento da celularidade (Adaptado de: Leem *et al.*, 2016).

Em uma pesquisa realizada com 34 porcas híbridas (Yorkshire \times Landrace \times Pietrain), lactantes, Ochoa *et al.* (2017) avaliaram o efeito da OFI sobre os níveis de glicose no sangue e os impactos no consumo diário e total de comida e na diminuição do peso corporal. Durante esse estágio, as porcas passaram por uma hipofagia fisiológica, que está associada a um aumento gradual de desenvolvimento de resistência à insulina e, portanto, a um aumento da glicose. Elas foram divididas em 2 grupos, sendo G1 (n= 17) alimentadas com dieta normal e G2 (n= 17) com dieta normal + 1% de OFI (uma média de 2 kg, de acordo com o peso de cada uma). Os cladódios foram fragmentados em pedaços e adicionados à dieta. Após 21 dias, os níveis de glicose foram menores no G2 (55,2 e 64,5 mg/dL pré- e pós-prandial, respectivamente) comparados com o G1 (70,9 e 80,1). O G2 também mostrou uma melhor performance em relação ao G1 no peso corporal e no consumo de comida, cujas médias foram 7,4 % e 5,5 kg *versus* 16,8 % e 4,7 kg para o grupo G1.

Em um estudo pré-clínico, Qinna *et al.* (2012) avaliaram a combinação de várias plantas sobre a prevenção de dislipidemia em ratos machos, incluindo a OFI. Os ratos foram divididos em grupo 1 (controle) e grupo 2 (hiperlipidêmicos, induzido através do surfactante Pluronic F-127 ou através de uma dieta rica em gordura). Os animais foram divididos em 8 grupos (n=8 por grupo). Cada grupo recebeu diariamente água associado com atorvastatina 10 mg/kg ou com alguma das seguintes opções: extrato de folhas de alcachofra (*Cynara scolymus*) 26 mg/kg, açafrão (*Curcuma longa*) 80mg/kg, folhas de OFI 22mg/kg, alho (*Allium sativum*) 17mg/kg, combinação 1 (alcachofra, açafrão, e OFI), ou combinação 2 (alcachofra, açafrão, OFI e alho). Os ratos foram tratados por 2 semanas, com um único produto ou com combinações diferentes. No grupo que foi induzido hiperlipidemia com o Pluronic F-127, a OFI diminuiu os níveis de colesterol em relação ao grupo controle (388 mg/dL *versus* 455 mg/dL), os triglicerídeos (2888 mg/dL *versus* 2894 mg/dL) e o LDL (308 mg/dL *versus* 378 mg/dL) e aumentou os níveis de HDL (50 mg/dL *versus* 33 mg/dL). No grupo que foi induzido hiperlipidemia através da dieta rica em gordura, nenhum dos produtos administrados sozinhos mudaram nenhum perfil lipídico, apenas a combinação 1 e 2 diminuiu o colesterol e o LDL entre 8 e 12 %, e a atorvastatina também alterou o perfil lipídico. Também foi analisado o efeito dos extratos sobre a atividade de HMG-CoA redutase (responsável pela síntese do colesterol). Usando a atorvastatina como controle positivo, a OFI em altas concentrações (0,25 ng/mL) inibiu a atividade da enzima significativamente, em aproximadamente 40 % (próximo à atorvastatina, que inibiu aproximadamente 50%).

Em um estudo pré-clínico *in vitro* e *in vivo*, Rodriguez *et al.* (2014) avaliaram o efeito metabólico de glicosídeos de isoramnetina extraídos de OFI em 20 ratos C57BL/6, com diabetes induzida, por 12 semanas. O extrato foi preparado, os glicosídeos foram quantificados e purificados, e então o extrato foi adicionado a uma dieta rica em gordura (DRG; 45% de energia proveniente da gordura) em baixas (0,3%) ou altas (0,6%) doses. O grupo controle recebeu uma dieta com 12% de gordura. Para o estudo *in vitro*, as ilhotas pancreáticas de ratos Wistar foram isoladas e mantidas durante a noite em uma cultura com o extrato. As ilhotas pancreáticas foram incubadas com somente glicose (controle) ou com extrato purificado de isoramnetina-glucosil-ramnosil-ramnosídeo (IG1), ou isoramnetina. Os glicosídeos de isoramnetina aumentou a secreção de insulina em comparação com o controle; o RNAm de GLUT2 nas ilhotas pancreáticas isoladas e a expressão de

PPAR γ , indicando que os polifenóis de OFI poderiam regular positivamente a atividade transcricional do PPAR γ e aumentar a secreção de insulina, aumentando a entrada de glicose na célula β através do GLUT2.

No estudo *in vivo*, houve melhora em alguns parâmetros, de forma dose dependente, principalmente quando se compara o grupo que recebeu a DRG (Tabela 3).

Tabela 3. Comparação entre peso corporal, parâmetros metabólicos e lipídicos entre os diferentes grupos experimentais de ratos, após serem submetidos a uma dieta normal com 12% de gordura e sem o tratamento com *Salacia reticulata* (grupo controle); a uma dieta rica em 45% de gordura sem o tratamento com *Salacia reticulata* (grupo DRG), a uma dieta rica em 45% de gordura com 0,3% de extrato de *Salacia reticulata* (DRG + baixa dose) e a uma dieta rica em 45% de gordura com 0,6% de extrato de *Salacia reticulata* (DRG + alta dose) (Adaptado de: Rodriguez *et al.*, 2014).

Parâmetros	Controle	DRG	DRG+ baixa dose	DRG+ alta dose
Peso corporal (g)	29,1	37,2	26,6	27,2
Glicose (mg/dL)	317,4	370,2	217,6	304,5
Insulina (ng/mL)	1,23	4,49	1,48	1,76
HOMA-IR	23,86	101,59	19,65	32,87
Colesterol total (mg/dL)	94	129,3	121,6	104,9
LDL (mg/dL)	9,6	16,3	16,7	11
HDL (mg/dL)	83,4	119,7	114,5	102,1
Leptina (pg/mL)	66,1	301,5	162,1	146,1

A leptina foi o parâmetro que alterou mais expressivamente. A leptina é um hormônio proteico secretado pelos adipócitos que regula a ingestão de alimentos e o gasto de energia para manter as reservas de gordura corporal. Então, se a massa de gordura corporal aumenta, a concentração de leptina no plasma aumenta na mesma extensão (como observado, a concentração de leptina circulante em camundongos alimentados com DRG foi maior do que para camundongos alimentados com a dieta controle). E a suplementação de DRG + alta dose diminuiu consideravelmente a leptina, e isso correspondeu ao menor peso corporal, também observado. Estes resultados indicam que os glicosídeos de isoramnetina previnem a hipertrofia e hiperleptinemia do tecido adiposo em uma DRG (RODRIGUEZ *et al.*, 2014).

Os ratos alimentados com DRG também apresentaram um aumento no tamanho dos adipócitos (nos depósitos de tecido adiposo subcutâneo e visceral). Os camundongos suplementados com OFI tiveram uma redução no tamanho dos adipócitos em ambos os depósitos de tecido adiposo, apesar de estarem também em uma DRG, e também reduziram as vesículas lipídicas hepáticas e o conteúdo de triglicerídeos (RODRIGUEZ *et al.*, 2014).

Camundongos que receberam a DRG apresentaram um aumento no conteúdo de mRNA de vários marcadores de estresse do retículo endoplasmático no fígado, como ATF6, XBP1 e CHOP. O extrato de OFI impediu a indução desses genes juntamente com a expressão reduzida de mRNA de SREBP1. O SREBP1 é um fator de transcrição que regula vários genes que contribuem para a síntese e esterificação de ácidos graxos (LI *et al.*, 2011). E, recentemente, foi observado que a ativação do estresse do retículo endoplasmático aumenta a atividade transcricional da SREBP1, induzindo a síntese lipídica e o acúmulo de triglicerídeos no fígado (FANG *et al.*, 2013). Houve também um aumento significativo na expressão de CPT1 e AOX, duas proteínas envolvidas na oxidação de ácidos graxos mitocondriais em camundongos suplementados com o extrato. Esses resultados sugerem que mais ácidos graxos estavam entrando na mitocôndria para a oxidação, o que está de acordo com o maior gasto energético observado nesses grupos. Esses efeitos metabólicos foram refletidos na redução global de gordura em camundongos suplementados com OFI (RODRIGUEZ *et al.*, 2014).

Em uma pesquisa para avaliar a influência de OFI na síndrome metabólica causada pela obesidade, Sánchez-Tapia *et al.* (2017) alimentaram ratos Wistar machos com uma dieta rica em gordura + 5% de sacarose (HFS; n= 20) ou uma dieta normal (controle; n= 5) por sete meses. E, depois, por 1 mês, foram alimentados com uma dieta rica em gordura HF + 5% de OFI (HFS + OFI); com uma dieta normal + 5% de OFI (HFS-C + OFI) ou sem suplementação de OFI, apenas com uma dieta rica em gordura (HFS) ou uma dieta controle (HFS-C), com 5 ratos por grupo. Os resultados mostraram que a microbiota intestinal após o consumo de OFI foi diferente, revelando que a abundância das família Bacteroidetes aumentou em relação aos Firmicutes após o consumo de OFI, e aumentou o número das espécies *Anaeroplasma*, *Prevotella* e *Ruminococcus* em 54,6%, 34,6% e 3,7%, respectivamente, e reduziu *Faecalibacterium*, *Clostridium* e *Butyrivicoccus* em 97,2%, 98,9% e 98,8%, respectivamente, em relação ao grupo HFS. Há evidências

de que uma melhora na composição da microbiota reduz a endotoxemia metabólica, diminuindo a translocação de lipopolissacarídeos (LPS). O LPS é o principal componente da membrana externa de bactérias gram-negativas, e o aumento dos níveis circulantes de LPS tem sido associado ao surgimento e progressão de inflamação e doenças metabólicas (CANI *et al.*, 2012). No final do período de tratamento de 1 mês, os grupos tratados com dieta rica em gordura e OFI perdeu peso corporal em comparação com os outros e diminuíram significativamente as anormalidades nos parâmetros bioquímicos. A tabela abaixo mostra as reduções encontradas no estudo:

Tabela 4. Comparação entre o peso corporal e parâmetros metabólicos entre os diferentes grupos experimentais de ratos, após serem alimentados por 1 mês com uma dieta rica em gordura + 5% de *Opuntia ficus indica* (HFS + OFI), com uma dieta normal + 5% de *Opuntia ficus indica* (HFS-C + OFI) ou com uma dieta controle, sem suplementação de *Opuntia ficus indica* (HFS-C) (Adaptado de: Sánchez-Tapia *et al.*, 2017).

Parâmetros	HFS + OFI	HFS - C + OFI	HFS - C
LPS	97%	99,50%	95,60%
GIP	68%	94%	34,60%
Leptina	30,30%	78%	30,00%
APP	73%	98%	39%
Peso Corporal	127,9 g	203,9 g	148,5 g

O GIP é um peptídeo insulínico de glicose, é uma incretina liberada em resposta à glicose ou gordura. Podemos observar que o extrato foi capaz de reduzir seus níveis. A redução de LPS também observada, sugere uma melhora no epitélio intestinal pelos tratamentos dietéticos. A redução de LPS e GIP também pode melhorar a tolerância à glicose, o que de fato foi observado neste estudo; onde os ratos alimentados com HFS apresentaram uma média de 8,5 mmol/l nos níveis séricos de glicose, enquanto os alimentados com HFS + OFI, HFS-C e HFS-C + OFI tiveram níveis de 7, 6 e 5 mmol/l, respectivamente. Também houve melhora nos níveis séricos de insulina, que no grupo HFS era quase 800 nmol/l e nos grupos HFS + OFI, HFS-C e HFS-C + OFI foram, em média, 200 nmol/l para os 3 grupos. Estes resultados sugerem que parte do mecanismo pelo qual a OFI melhora as anormalidades bioquímicas em ratos obesos alimentados com HFS envolve uma

redução dos níveis de LPS e GIP que podem estar em parte associados a alterações na microbiota intestinal (SÁNCHEZ-TAPIA *et al.*, 2017).

Também observou-se um aumento de 30 vezes na expressão de APP no tecido adiposo em ratos alimentados com dieta HFS em comparação com o grupo controle, enquanto que a expressão de APP foi significativamente reduzida, como indica na Tabela 4. O APP é um Precursor da Proteína Amilóide e está relacionado com alterações inflamatórias no cérebro e no tecido adiposo durante a obesidade e também está associado à resistência à insulina (LEE *et al.*, 2008). O extrato de OFI contém polifenóis que podem modular a expressão de genes de inflamação e estresse oxidativo. Isso foi observado quando os ratos obesos alimentados com OFI diminuíram significativamente a expressão dos genes TNF- α e NADPH oxidase envolvidos na inflamação e estresse oxidativo no tecido adiposo branco em relação aos ratos alimentados com dieta HFS (SÁNCHEZ-TAPIA *et al.*, 2017).

A *Opuntia ficus indica* (OFI) é composta por polifenóis, que possuem atividade inibitória da lipase pancreática (TISS *et al.*, 2004), que é uma enzima chave na absorção dietética de triacilgliceróis, hidrolisando triacilglicerol a 2-monoacilglicerol e ácidos graxos. É bem conhecido que a gordura dietética não é diretamente absorvida pelo intestino, a menos que tenha sido submetida à ação da lipase pancreática (HAN *et al.*, 2001). Alguns componentes naturais, como proteínas e saponinas, inibem as lipases gastrointestinais (SUGIYAMA *et al.*, 2011), impedindo a hidrólise da gordura dietética, reduzindo assim a absorção intestinal dos produtos da lipólise. Com isso, também há a diminuição dos níveis de colesterol. Os resultados encontrados com a OFI sugerem que ela impede a hidrólise da gordura proveniente da dieta possivelmente no intestino delgado, e reduz a absorção intestinal de gordura dietética (CAMBEROS *et al.*, 2015).

Em um estudo recente foi sugerido um mecanismo de ação da OFI que estaria envolvido no estímulo do metabolismo da glicose, que até então não estaria bem elucidado. Essa espécie parece agir na via de sinalização da AMPK/p 38 MAPK e na translocação do GLUT 4 até a membrana celular. Assim, a OFI age a nível intestinal, atrasando ou inibindo a absorção de glicose a nível periférico nos tecidos sensíveis à insulina, facilitando a entrada de glicose na célula muscular pela via AMPK/ p 38 MAPK (LEEM *et al.*, 2016). A ativação dessas vias pode aumentar a

captação de glicose por aumento da translocação de GLUT4 em todas as membranas celulares. A ativação de AMPK induz o recrutamento do GLUT4 para a membrana plasmática resultando em um aumento na recaptção de glicose (RUSSEL *et al.*, 1999; XI, HAN e ZHANG, 2001) e vários estudos tem demonstrado que a via de sinalização de AMPK é um potencial alvo molecular para o desenvolvimento de fármacos para o tratamento de diabetes tipo 2 e obesidade (FRYER, PARBU-PATEL e CARLING, 2002; NAWROCKI *et al.*, 2006).

Além disso, a OFI pode reduzir a secreção excessiva de insulina, evitando o esgotamento pancreático. Assim, regenera as células β e a integridade das ilhotas pancreáticas (LEEM *et al.*, 2016). A resistência à insulina do músculo esquelético é um defeito comum no diabetes tipo 2, porque quase 90% da glicose mediada pela insulina é absorvida pelo músculo esquelético (DEFRONZO e TRIPATHY, 2009).

As substâncias ativos responsáveis pela atividade hipoglicemiante da OFI ainda não foram muito bem esclarecidos. No entanto, as diversas atividades podem ser devidas a várias substâncias químicas diferentes encontradas no extrato que atuam em conjunto para provocar os efeitos hipoglicêmicos. As hastes da OFI são ricas em pectina, mucilagem e antioxidantes, como polifenóis. Portanto, os efeitos hipoglicêmicos podem ser devido à diminuição da absorção intestinal de glicose provocada pelo alto teor de fibra alimentar da planta. O teor de fibra alimentar encontrado foi de cerca de 56% (LEEM *et al.*, 2016). Além disso, os resultados hipoglicêmicos também podem ser atribuídos, em parte, ao baixo índice glicêmico da planta (LOPEZ-ROMERO *et al.*, 2014).

Aparentemente, o efeito hipoglicêmico da OFI é devido à fibra dietética, especialmente a pectina, que causa uma diminuição na absorção de carboidratos pela formação de gel-pectina (SÁNCHEZ *et al.*, 2008). Além disso, dietas ricas em fibras aumentam a atividade enzimática microbiana, afetando a atividade da α -glicosidase e β -galactosidase, resultando na inibição da hidrólise da ligação glicosídica (IGHO *et al.*, 2015).

Sabe-se que a ingestão excessiva de gordura ou glicose induz a hipersecreção de GIP, levando à hiperinsulinemia, seguida por acúmulo de gordura e obesidade (MIYAWAKI *et al.*, 2002). As fibras (solúveis e insolúveis) presentes na OFI são capazes de modificar a microbiota intestinal, reduzindo os níveis de LPS (principal componente da membrana externa de bactérias gram-negativas), de GIP (peptídeo insulino-trópico de glicose) e também de insulina. Isso pode ser em parte

devido a presença de carboidratos complexos que demoram mais para serem digeridos e têm menos impacto na glicose do sangue, fazendo com que o GIP aumente mais lentamente, além das alterações na microbiota intestinal (SÁNCHEZ-TAPIA *et al.*, 2017). Em relação ao LPS, sabe-se que altas concentrações são um gatilho para obesidade e diabetes e induzem a síntese de leptina. Aumentos no LPS e na leptina induzem a expressão da citocina pró-inflamatória TNF- α no fígado (GRUNFELD *et al.*, 1996).

Demonstrou-se que a fibra dietética solúvel exerce efeitos hipoglicêmicos mediados pela inibição da digestão e absorção de carboidratos e pelo aumento da ação da insulina periférica (HANNAN *et al.*, 2012). Além disso, antioxidantes como N-acetilcisteína, vitamina C e ácido β -lipóico foram relatados como eficazes na redução de complicações diabéticas, desempenhando um papel na absorção intestinal de glicose, na captação de glicose nos tecidos periféricos e melhora da ação da insulina (BAJAJ e KHAN, 2009; LEEM *et al.*, 2016).

Foi relatado também a atividade de sequestro de espécies reativas de oxigênio (EROs) do extrato de caule e isolaram vários polifenóis, como a quercetina, a isorannetina e o kaempferol. Vários antioxidantes foram relatados por ativar AMPK (AVILA-NAVA *et al.*, 2014).

A suplementação dietética de vitamina E e C atenuou a intolerância à glicose em ratos pela ativação da AMPK no músculo (WILLIAMS *et al.*, 2012). Polifenóis como o resveratrol foram relatados por ativar a via de sinalização da AMPK (YUN *et al.*, 2014). Foi relatado que hastes frescas de nopal mexicano, uma das espécies de OFI, contêm 7 a 22 mg de ácido ascórbico e 11,3 a 53,5 μ g de carotenoides totais (STINTZING e SCHIEBER, 2001).

O extrato de OFI é rico em glicosídeos de isoramnetina, capazes de aumentar os níveis de GLUT2 nas ilhotas pancreáticas, assim como a expressão de PPAR γ , assim, eles regulam a atividade transcricional do PPAR γ e aumentam a secreção de insulina, aumentando a entrada de glicose na célula β através do GLUT2. A OFI também age sobre a leptina, reduzindo os níveis, e, conseqüentemente, diminuindo a ingestão de comida e o peso corporal. Os glicosídeos de isoramnetina também atuam impedindo a indução dos genes ATF6, XBP1 e CHOP (marcadores de estresse do retículo endoplasmático no fígado) e diminuem a expressão de mRNA de SREBP1, FAS e SCD1 (CESAR RODRIGUEZ *et al.*, 2014). O SREBP1 é um fator de transcrição que regula vários genes que contribuem para a síntese e

esterificação de ácidos graxos (S.LI *et al.*, 2011). E, recentemente, foi observado que a ativação do estresse do retículo endoplasmático aumenta a atividade transcricional da SREBP1, induzindo a síntese lipídica e o acúmulo de triglicerídeos no fígado (FANG *et al.*, 2013).

Tem sido demonstrado que certas substâncias podem atuar como chaperonas sintéticas, prevenindo o estresse do retículo endoplasmático (OZCAN *et al.*, 2006). Estudos sugerem que o extrato de glicosídeos de isoramnetina pode conter substâncias que podem atuar como chaperonas moleculares, melhorando o estresse do retículo endoplasmático, reduzindo a ativação de SREBP1 e o acúmulo de lipídios no fígado (RODRIGUEZ *et al.*, 2014).

Evidências mostraram que a OFI também tem a capacidade de reduzir os níveis de colesterol e de LDL, provavelmente como consequência da pectina (WOLFRAM, 2003). A OFI também inibe significativamente, de forma dependente da concentração, a HGM-CoA redutase, envolvida na síntese de colesterol (QINNA *et al.*, 2012).

4.3 *Salacia reticulata* (SR)

Em um estudo de toxicidade oral subcrônica, Oda *et al.* (2015) analisaram uma suspensão de extrato em pó de SR, que consistia em 69,9% de carboidratos, 17,4% de polifenóis e aproximadamente 1,1% de tioaçúcares (por exemplo, salacinol e kotalanol). Ratos Sprague-Dawley machos e fêmeas com 5 semanas de idade foram selecionados para o estudo (n=10 fêmeas e machos por grupo de tratamento), e distribuídos aleatoriamente em 4 grupos de tratamento, de acordo com o peso corporal, sendo: um grupo controle (com água destilada) e 3 grupos que foram tratados com o extrato de SR por sonda oral 1 vez ao dia, que receberam 10, 65 ou 400 mg/kg, respectivamente. Após 91 dias, os resultados foram analisados. Quanto ao peso corporal, em machos foi possível observar uma discreta redução nos 3 grupos tratados com SR em comparação ao grupo controle (gráfico 1). Já em fêmeas não houve diferenças. Em relação aos parâmetros lipídicos, o colesterol total e triglicerídeos não corresponderam às expectativas do tratamento com o extrato, apresentando um aumento após o final do estudo. O tratamento não alterou os parâmetros hematológicos em nenhum grupo de tratamento, com exceção do grupo de 400 mg/kg, onde houve uma diminuição significativa na atividade de

creatina fosfoquinase (CPK) em machos (330,5 mg/dL no início do estudo *versus* 151,1 no final do estudo) e níveis de glicose mais altos (134,7mg/dL *versus* 155,6 mg/dL) e menores concentrações de bilirrubina total foram observados nas fêmeas (0,226 mg/dL *versus* 0,179 mg/dL). Porém, essas alterações não foram consideradas tóxicas, e a SR tem um efeito hepatoprotetor, o que explica a redução de CPK e de bilirrubina total. Não houve mortes ou alterações nos sinais clínicos durante o estudo. Com base nesses resultados, o estudo sugere que não há nenhuma alteração tóxica evidente nem efeitos adversos.

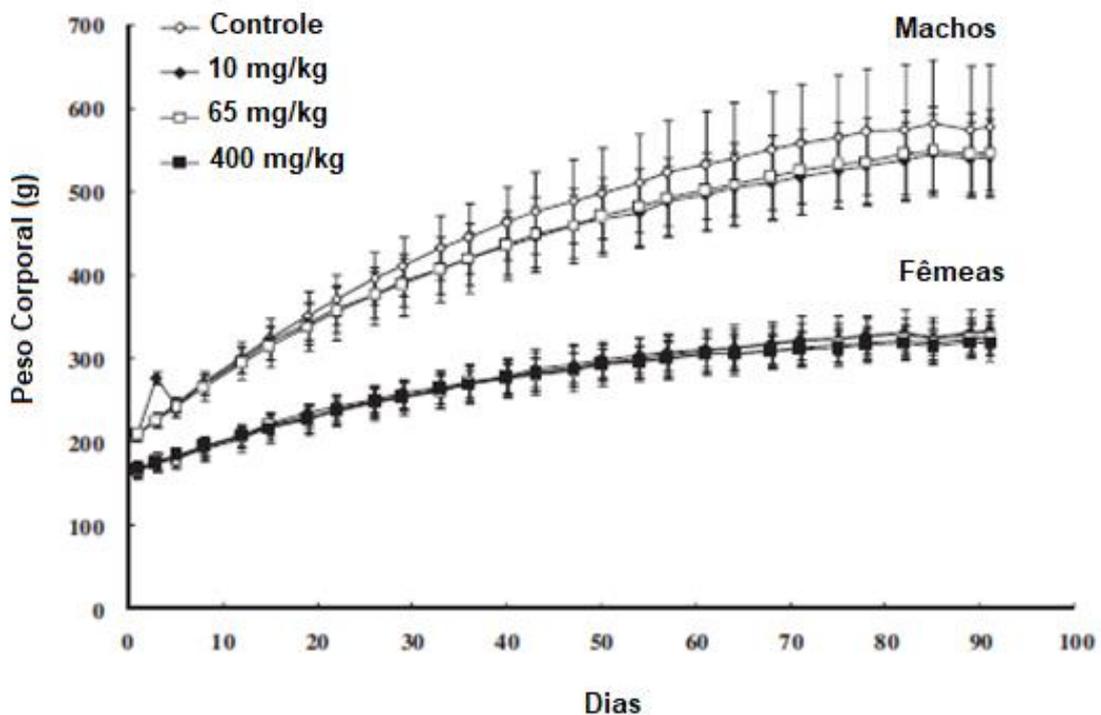


Gráfico 1. Comparação do peso corporal entre ratos de diferentes grupos experimentais depois de 91 dias, após não serem suplementados com *Salacia reticulata* (grupo controle) e após serem submetidos ao tratamento com *Salacia reticulata* por sonda oral 1 vez ao dia, com concentrações de 10, 65 ou 400 mg/kg (Adaptado de: Oda *et al.*, 2015).

Kumara, Pathirana, e Pathirana (2005) selecionaram ratos machos, de 150 a 200 g, que foram mantidos numa dieta padrão. Foi induzida diabetes através de injeção intraperitoneal de 150 mg/kg de aloxano mono-hidratado. A indução de diabetes com aloxano prejudicou o ganho de peso corporal e produziu hiperglicemia, hipoinsulinemia, hiperfagia e polidipsia. Depois de um período de estabilização, apenas animais que mostraram concentrações de glicose sérica entre 140 e 200

mg/dL foram selecionados para o estudo. Foram utilizados 2 grupos de 12 ratos diabéticos (um grupo com 6 ratos diabéticos controle e um grupo com 6 ratos diabéticos que receberam uma fração metanólica de raízes de SR) e um terceiro grupo de ratos normais foram usados como controle. Os ratos diabéticos foram divididos aleatoriamente. A fração metanólica em pó (175 mg/kg) foi dissolvida em água e administrada através de um tubo estomacal duas vezes por dia durante 120 dias para o grupo de ratos diabéticos, sendo que animais diabéticos controle receberam um volume equivalente (10 mL/kg) de água destilada.

O grupo tratado mostrou uma melhora significativa na tolerância a glicose oral e uma redução significativa da glicemia de jejum comparado com o grupo controle, reduzindo a hiperglicemia e outros sintomas da diabetes em 50 dias de tratamento e permaneceu até o final do experimento (120 dias), e reduziu a ingestão de líquidos e alimentos. O ganho em peso corporal também foi melhorado. O aumento percentual na concentração de glicose no sangue foi consistentemente menor no grupo tratado com o medicamento do que no grupo controle ao longo do experimento. A concentração de hemoglobina glicada no grupo tratado com SR também mostrou uma redução quando comparado com o grupo diabético controle (5,72% versus 9,72%), mostrando claramente que o extrato da planta exerce um controle na homeostase da glicose no sangue. Já a concentração de insulina não variou no grupo tratado com a planta. A redução na glicose sérica em jejum está intimamente correlacionada com o declínio na produção basal de glicose hepática pela inibição da gliconeogênese hepática e glicogenólise. Isso se deve ao L-diandrol presente na fração de metanol da planta, que inibe as principais enzimas reguladoras hepáticas presentes na gliconeogênese e vias de glicogenólise. A administração mostrou efeitos colaterais gastrointestinais, desconforto abdominal e diarreia.

Em um estudo realizado por Yoshikawa *et al.* (2002), utilizaram ratas fêmeas Zucker obesas e ratos machos Wistar. As fêmeas foram alimentadas com uma DRG por 27 dias e os machos por 10 dias (depois foram estudados pelos próximos 31 dias). O extrato de SR (125mg/kg), composto por 24% de polifenóis e mangiferina, (-) - epicatequina, (-) - epigallocatequina, (-) - 4-O-metilquigallocatequina, kotalagenina, ácido maltenfenólico e salacinol, foi suspenso em 50g/L de solução de acácia e dado via oral uma vez por dia para as fêmeas e para metade dos machos. No último dia, as fêmeas foram privadas de comida e a gordura visceral (gordura mesentérica, perirenal e periuterina) foi removida no dia 28 e o peso foi medido. Para os machos,

ocorreu o mesmo procedimento, removendo a gordura no 32º dia. O peso corporal e o armazenamento de gordura peri-uterina nas fêmeas tenderam a ser suprimidos (o peso corporal em 14 %) pela administração oral diária de extrato após 27 dias. Os ratos machos não foram afetados pelo extrato de SR (não suprimiu o acúmulo de gordura nem o acúmulo de gordura visceral). Além disso, o extrato inibiu as atividades da lipase pancreática (LP) e lipase lipoproteica (LPL, envolvida na hidrólise de triglicerídeos) em adipócitos, e a glicerofosfato desidrogenase (GPDH) (203 mg/L, 15 mg/L e 54 mg/L), respectivamente. O extrato de SR diminuiu fracamente os triglicerídeos remanescentes nos adipócitos a 100 mg/L. Entre os constituintes isolados de SR, a mangiferina, (-) - 4'-O-metilepigalocatequina e o ácido maltenfólico induziram lipólise, sendo a mangiferina a principal envolvida nesta ação farmacológica, já que era altamente concentrada (0,9–2,3%). As catequinas apresentaram atividade inibitória potente. A fração de tanino (63% de polifenóis) também inibiu a atividade da lipase pancreática. Estes achados sugerem que as substâncias fenólicas estão envolvidas principalmente na atividade inibitória da lipase pancreática.

Shimada *et al.* (2014) selecionaram raízes de SR, onde o extrato tinha conteúdo polifenólico de 7,9%, incluindo 0,24% de mangiferina, 0,076% de epicatequina, 0,11% de epigalocatequina, 0,04% de catequina e 0,03% de epigalocatequina galato. Foram utilizados Ratos TSOD (conhecidos por desenvolver desordens metabólicas, como obesidade, diabetes, hiperlipidemia, hipertensão e resistência a insulina) e TSNO (ratos saudáveis que são produzidos pelos mesmos ancestrais do TSOD); de 12 semanas. Foram divididos em 3 grupos com 9-10 ratos por grupo: Grupos controle, tratado com 0,25% do extrato e tratado com 0,5% de extrato, todos tratados com dieta normal. No grupo de ratos TSOD tratados com o extrato de SR, houve uma diminuição significativa e dependente da dose no peso corporal. No teste oral de tolerância a glicose, os níveis de glicose no sangue nos dois grupos tratados com o extrato mostraram uma significativa diminuição dose-dependente, comparado com aqueles do grupo controle. Já nos ratos TSNO, o extrato de SR não mostrou nenhum efeito nos níveis de glicose. No grupo TSOD, o tratamento com o extrato significativamente diminuiu a gordura mesentérica de forma dose-dependente (grupo tratado com 0,25%, 1,5 g; e grupo tratado com 0,5%, 1,1 g); os níveis de glicose (para os ratos TSNO controle: 147,6 mg/dL *versus* 135,6 mg/dL para aqueles tratados com 0,25% e 130,6 mg/dL para aqueles tratados com

0,5%; e para os ratos TSOD: 189,5 mg/dL *versus* 165,7 mg/dL *versus* 157,6 mg/dL) e de insulina (TSNO: 1,2 mg/dL *versus* 0,5 mg/dL *versus* 0,6 mg/dL; TSOD: 49,6 mg/dL *versus* 4,8 mg/dL *versus* 3,5 mg/dL). O extrato também teve efeito sobre a expressão de RNAm de adiponectina (TSNO: controle 1,26 *versus* 0,25% com 3,15 *versus* 0,5% com 1,80; e TSOD: 0,17 *versus* 0,48 *versus* 0,59) e hormônio lipase sensível na gordura mesentérica (TSNO: 1,22 *versus* 2,56 *versus* 1,08; TSOD: 0,28 *versus* 0,64 *versus* 0,70). A expressão de mRNA de PPAR γ , proteína ligadora de ácido graxo e lipase lipoproteica, também foi diminuída, assim como o acúmulo de lipídios nos níveis de 50 e 100 $\mu\text{g/mL}$ nas células 3T3-L1. As expressões proteicas de AMPK α (controla síntese de colesterol e triglicerídeos) foram significativamente aumentadas, sugerindo então o aumento de genes lipotrópicos através de ativação de AMPK α nos adipócitos. Neste estudo, foi possível identificar também que o extrato possui um efeito supressor significativo no acúmulo de lipídios e no aumento da liberação de glicerol nos adipócitos maduros, sugerindo que regula o metabolismo de triglicerídeos nos adipócitos. Também foi possível identificar que pode prevenir a obesidade em camundongos que não apresentavam obesidade, indicando que a planta tem efeitos terapêuticos preventivos. Esses achados indicam então que o extrato de SR age diretamente sobre os adipócitos diminuindo a lipogênese e induzindo a lipólise através da ativação da AMPK, resultando na melhora da hipertrofia dos adipócitos.

Em outro estudo também realizado por Shimada *et al.* (2011), utilizaram células precursoras 3T3-L1 derivadas de camundongos, amplamente utilizadas na pesquisa básica de adipócitos e em estudos farmacêuticos, e foi realizada uma investigação detalhada dos efeitos da SR sobre os adipócitos, através especificamente dessas células. A cultura foi analisada por 8 dias. Em um extrato de SR, foi determinado por método colorimétrico as concentrações de ativos. A fração de polifenóis foi 7,9% e de mangiferina, 0,6%. A concentração do extrato utilizada no estudo foi de 100 $\mu\text{L/mL}$. Como as células 3T3-L1 se diferenciam em adipócitos maduros, foram tratadas com indutores de diferenciação e após essa indução, foi avaliado os adipócitos. Nas células controle, os níveis de triacilglicerol de 0,21 mg aumentaram para 0,86 mg, mostrando um aumento na acumulação de gordura que acompanha a diferenciação de adipócitos. Já com o extrato, por outro lado diminuiu 0,7 mg com 10 $\mu\text{g/mL}$ de extrato, 0,5 com 50 $\mu\text{g/mL}$ de extrato e 0,6 com 100 $\mu\text{g/mL}$ de extrato. Em relação aos genes associados a diferenciação de gordura, como

PPAR- γ e A-FABP, também houve diminuição. Para a quantificação relativa da expressão gênica com PCR em tempo real, os dados foram calculados em relação ao gliceraldeído 3 fosfato desidrogenase (GAPDH), então a razão entre o PPAR- γ e o GAPDH, no dia 4 no grupo controle era 11, enquanto os outros grupos apresentavam uma média de 7. Entretanto, no dia 8 não houve melhoras significativas. Para o A-FABP, diminuiu de 200 para 100 no dia 4; e de 1150 para 900 (porém apenas com a concentração de 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Também foi investigado o efeito do extrato sobre a atividade da glicerofosfato desidrogenase (GPDH), que serve como um indicador da diferenciação tardia dos adipócitos e é essencial para o acúmulo de gotículas lipídicas nos adipócitos. No dia 8, descobriu-se que o extrato de SR inibiu a atividade do GPDH aproximadamente 80% (na concentração de 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$).

Yoshikawa *et al.* (2002) relataram que em experimentos utilizando tecido adiposo isolado, a SR inibiu a GPDH e mostrou um efeito de decomposição lipídica nos adipócitos, apoiando os resultados deste estudo.

Em uma pesquisa realizada por Akase *et al.* (2009), um extrato em pó de SR (7,9% polifenóis, 0,6% mangiferina e também foi encontrado os ativos epicatequina e epigallocatequina) foi utilizado em concentrações de 1,0% ou 3,0%. Foram utilizados para o estudo, que teve duração de 8 semanas, ratos machos TSOD e TSNO. Os animais foram divididos em 3 grupos cada, tanto para ratos TSOD como TSNO: grupo controle, grupo tratado com 1% de extrato e grupo tratado com 3% de extrato. No grupo TSOD tratado com SR, observou-se uma diminuição dose-dependente no peso corporal. Após as 8 semanas, os ratos tratados com 1% tiveram 38,0 g, com 3% 30,6 g e o controle 47,4 g. No grupo TSOD, foi possível observar também uma redução, de forma dose-dependente, nos níveis de glicose (de 250 mg/dL para 190 mg/dL), de insulina (7 ng/mL para 4 ng/mL) e de colesterol total (de 110 mg/dL para 50 mg/dL). No grupo TSNO também houve redução na glicose e colesterol total, mas não muito significativa. Foi sugerido que a redução na absorção de glicose derivada de carboidratos da dieta foi devido a um efeito inibidor da α -glucosidase, que pode estar envolvida nos efeitos de redução da glicose no sangue observados em ambos os grupos de camundongos TSOD e TSNO. O grupo controle de ratos TSOD apresentou um aumento acentuado dos hepatócitos e degeneração gordurosa, devido ao acúmulo de placas lipídicas finas, e infiltração de células inflamatórias e necrose unicelular. O aumento dos hepatócitos foi

suprimido de um modo dependente da dose nos grupos tratados com 1% e 3% e a degeneração gordurosa dos hepatócitos, a infiltração de células inflamatórias e a necrose de células também melhoraram (Figura 12). O tratamento com SR não afetou TGO e TGP em nenhum camundongo.

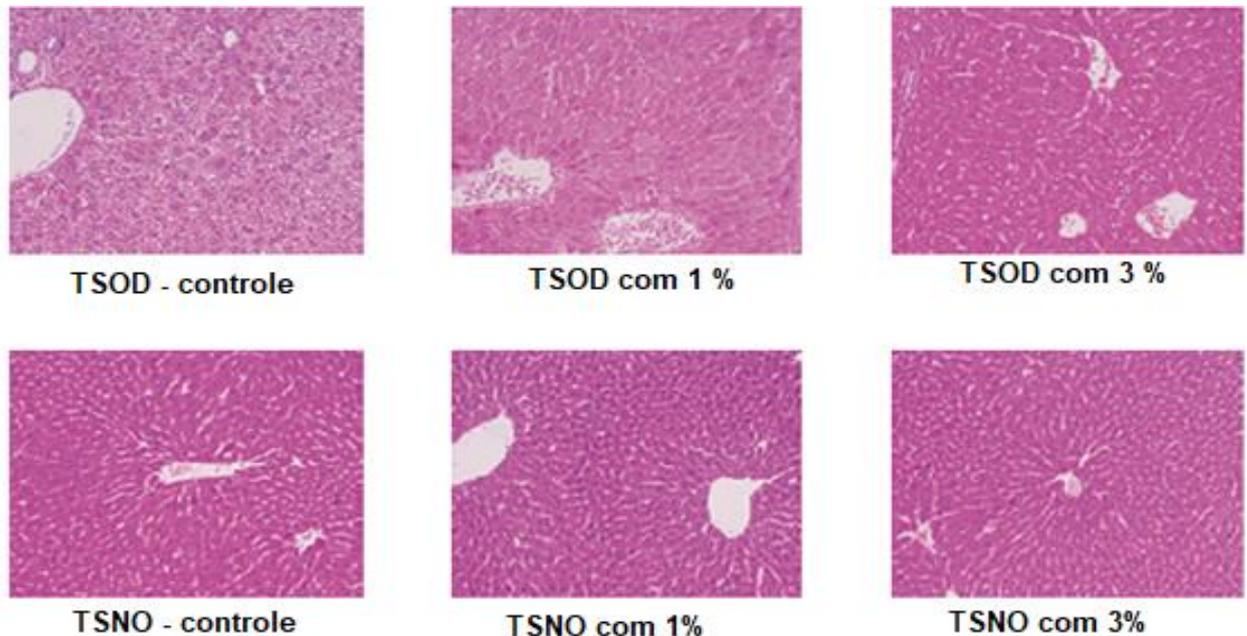


Figura 12. Comparação do corte histológico dos hepatócitos de ratos, após não serem submetidos ao tratamento com *Salacia reticulata* (grupo controle) ou após serem tratados com um extrato em pó de *Salacia reticulata* nas concentrações de 1% ou 3%. Legenda: ratos TSOD: desenvolvem desordens metabólicas como obesidade, diabetes e resistência à insulina; ratos TSNO: ratos saudáveis que não desenvolvem desordens metabólicas (Adaptado de: Akase *et al.*, 2009)

Em um trabalho desenvolvido por esses mesmos autores e outros, Shimada *et al.* (2010), procuraram esclarecer o mecanismo anti obesidade da SR e sua segurança, em um estudo que durou 12 semanas. Para isso, eles também utilizaram camundongos TSOD e TSNO, que foram tratados com 1% e 0,3 % de extrato. O grupo de camundongos TSOD que recebeu SR mostrou os seguintes efeitos: supressão do aumento do peso corporal (diminuiu 17% ao fim das 12 semanas em comparação com o controle) e acúmulo de gordura, alívio do metabolismo lipídico e tolerância à glicose, supressão do acúmulo de gordura intra-hepática e supressão da acumulação de gordura visceral e subcutânea. Também diminuiu a hipertrofia dos adipócitos, tanto em grupos tratados com 0,3% como com 1%. Nos animais TSNO o extrato contendo 1% de SR exerceu melhoras em alguns parâmetros, como um

efeito supressor sobre o aumento do peso corporal e o acúmulo de gordura, mas o extrato contendo 0,3% de SR não apresentou nenhum efeito. Isso demonstra a SR pode causar melhoras metabólicas em animais normais, porém em doses mais elevadas. Por isso, é necessário uma atenção às doses elevadas de SR e não adotar um uso indiscriminado. Eles também investigaram a influência da SR nos adipócitos *in vitro*, utilizando células 3T3-L1 derivadas de camundongos. A SR suprimiu significativamente o acúmulo de gordura na fase de indução de diferenciação e fase de maturação. Isto sugeriu que os efeitos metabólicos de prevenção da doença de SR, incluindo o efeito anti obesidade, pode envolver a supressão da diferenciação e acumulação nos adipócitos. Quanto aos efeitos adversos, foram relatados aumento do fígado, com hipertrofia dos hepatócitos e toxicidade na gravidez, como o aumento da perda pós-implantação e baixo peso corporal nos recém-nascidos.

Em um ensaio pré clínico realizado por Yoshino *et al.* (2009), com o objetivo de identificar a atividade inibidora da *S. oblonga* e da SR sobre a α glucosidade e a aldose redutase - responsável pela síntese de polióis, que em excesso (principalmente sorbitol convertido a partir da glicose) pode ser um dos mecanismos responsáveis pelas complicações diabéticas, como cataratas, neuropatias, nefropatias e retinopatias - , ratos machos foram separados em 5 grupos, com 6 ratos por grupo: 1) 0,6 mL de água (grupo normal); 2) 160 mg de maltose em 0,6 mL de água; 3) 160mg de maltose e 1mg de extrato de SR das folhas em 0,6 mL de água; 4) 160mg de maltose e 1mg de extrato de *S.oblonga* das folhas em 0,6 mL de água e 5) 160mg de maltose e 1mg de extrato de SR dos caules em 0,6 mL de água. Foi utilizado extrato aquoso, preparados de folhas da SR, com 12% de polifenóis. Por HPLC, foi detectado mangiferina, epicatequina e epigallocatequina. Todos os extratos feitos a partir da SR exibiram uma inibição efetiva na atividade intestinal da maltose nos ratos em 400 $\mu\text{g/mL}$, e uma inibição da atividade da α glucosidade, com 78,5% para a SR e 44,6% para a *S. oblonga*. Em ratos normais, a administração oral do extrato aquoso de folhas e caules de SR nos grupos 3, 4 e 5, inibiu a elevação pós-prandial de glicose. Isso pode ser devido ao efeito inibitório das α -glucosidades intestinais e supressão da absorção de açúcares. Em ratos com diabetes induzida, observou-se um aumento da concentração plasmática de insulina pós-prandial, indicando que a SR pode ser efetiva para controlar a elevação pós-prandial de glicose em ratos com diabetes tipo 1. Também diminuiu a peroxidação

lipídica plasmática (de 50 nmol/mL para 30 nmol/mL), que se encontra aumentada devido ao estresse oxidativo, que pode causar complicações microvasculares na diabetes. A inibição do estresse oxidativo no pâncreas pode contribuir para a prevenção da destruição das células beta. Em estudos anteriores, constituintes como as catequinas, lignanas, mangiferinas e triterpsinas foram relatados por serem antioxidantes (YOSHIKAW *et al.*, 2002). O extrato aquoso de SR e *S. oblonga* inibiu a aldose redutase em 75% e 29,1%, respectivamente, com 60 µg/mL. Provavelmente a mangiferina é uma das substâncias ativas das folhas envolvidas na inibição de α glucosidase, porque as substâncias polifenólicas nas folhas foram maiores que nos caules. A atividade de inibição de epicatequinas e epigalocatequinas não foi tão forte como outras galato-catequinas. Contudo, a atividade específica de kotaranol e salacinol é conhecida por ser muito mais alta do que a mangiferina. Mais investigações são necessárias pra identificar as substâncias ativas das folhas de SR.

Em uma pesquisa de 6 semanas realizada com ratos machos Wistar (um modelo para diabetes tipo II) obesos, Kishino *et al.* (2009) avaliaram o potencial de uma mistura de extrato de SR com ciclodextrina. Caules secos de SR foram lavados, esmagados e extraídos com água. Depois, uma quantidade de ciclodextrina equivalente ao peso do solvente foi adicionada e misturada. O solvente foi evaporado e a solução remanescente foi seca por spray-dried para obter o extrato de SR + ciclodextrina, que consistia em: 2,8% de umidade, 1,3% de proteínas, 83,7% de carboidratos, 0,3% de gordura, 6,8% de cinzas e 5,1% de fibra dietética. A quantidade de polifenóis foi determinada por método colorimétrico e foi de 6,8%. A quantidade de mangiferina foi determinada por HPLC e foi de 0,65%. Dez ratos com mesmo peso corporal foram divididos em dois grupos, sendo o grupo suplementado com extrato de SR (alimentados com 0,2% do extrato) ou alimentados com dieta normal (controle). Ao fim do experimento, os ratos foram privados de comida por 18h e depois anestesiados e sacrificados. A suplementação com o extrato reduziu o ganho de peso, porém não afetou o peso corporal atual. Não houve efeitos significantes nas concentrações de glicose. Porém, um efeito tempo-dependente foi observado nas concentrações de triacilglicerol, havendo uma leve diminuição (no grupo tratado com extrato, na semana inicial o valor era 2,45 mmol/L e ao final de 5 semanas foi de 2,05 mmol/L). O colesterol total (2,73 mmol/L na 1ª semana *versus* 5,02 mmol/L na última) e insulina (1925 pmol/L na 1ª semana *versus* 5326 pmol/L

na última) no grupo controle aumentou de modo tempo-dependente. No grupo suplementado com extrato de SR, embora tenha aumentado em relação ao início do estudo, apresentou valores menores do que o controle no final do estudo (para o colesterol, era 2,65 mmol/L e passou para 4,72 mmol/L; e para a insulina era 1255 pmol/L e passou para 2107 pmol/L). Então, embora os níveis também tenham aumentado no grupo tratado com o extrato, permaneceram em um platô, e menores do que no grupo controle. A suplementação com SR reduziu a massa do fígado (15,7 % no grupo controle *versus* 12% no grupo suplementado) e o total de gordura (6,51% no grupo controle x 4,63% no grupo suplementado). Porém, não afetou a concentração total de colesterol no fígado, mas diminuiu o conteúdo de triacilglicerol (2,46% *versus* 1,42%). A menor concentração plasmática de insulina em ratos suplementados com o extrato pode ter sido devido à essa supressão do conteúdo de triacilgliceróis. A atividade hepática e intestinal da HGM CoA redutase, uma enzima limitante da taxa de síntese de colesterol, é maior em ratos Wistar obesos, assim como a atividade de acil-CoA colesterol aciltransferase, que regula a absorção de colesterol. O extrato de SR pode afetar a atividade dessas enzimas e diminuir esse aumento do nível de colesterol total no plasma.

Também foi observado o aumento da massa cecal e diminuição das concentrações de butirato cecal e ácido graxo de cadeia curta. Ou seja, o extrato também influenciou a fermentação cecal. Alterações no ecossistema de bactérias intestinais contribuem para o desenvolvimento de distúrbios como diabetes mellitus tipo 2 e obesidade (KISHINO *et al.*, 2009).

A partir do extrato de caule de SR, um estudo foi feito por Ryanghyok Im *et al.* (2008), onde 28 ratos C57BL/6J machos foram divididos em 4 grupos de acordo com o tipo da dieta, por 9 semanas: Ratos com dieta normal (N): 13,8% de energia na forma de gordura; Dieta rica em gordura (DRG): 53%; Ratos com dieta normal + 0,1% de extrato (N+E); Ratos com dieta rica em gordura + 0,1 de extrato (DRG + E). Em relação ao ganho de massa corporal, houve uma grande diferença entre os grupos, com 5,16% para o grupo N, 2,17 % para o grupo N+E; 7,33 % para o grupo DRG e 3,40 % para o grupo DRG+E, concluindo que o extrato inibe o ganho de peso corporal. Para examinar o efeito do extrato na gordura visceral, o tecido adiposo branco do epidídimo e perirenal foram pesados. O peso do epidídimo nos grupos N+E e DRG+E foram 60 e 70% menor, respectivamente, do que aqueles do grupo N e DRG e o perirenal foi 70 e 65%. Isso também contribuiu para a diminuição da

gordura corporal e essa inibição da gordura visceral também influencia a concentração de adipocitocina e a sensibilidade a insulina. Tanto que observou-se uma grande influência do extrato de SR nos níveis de insulina, com uma diminuição significativa no grupo tratado com DRG (1722,3 pg/mL para o grupo DRG *versus* 815,3 pg/mL para o grupo DRG+E). Nos níveis de glicose também houveram alterações, embora não muito significativas, com 232,7 mg/dL para o grupo N *versus* 196,0 mg/dL para o grupo N+E; e 454,2 mg/dL *versus* 382,3 mg/dL para o grupo DRG e DRG+ E, respectivamente). Já nos níveis de triglicerídeos não houveram alterações.

O tecido adiposo marrom e branco desempenha um papel importante no equilíbrio energético porque são importantes para o armazenamento de energia (branco) e a dissipação de energia (marrom). O tecido adiposo marrom é muito importante para a sobrevivência devido a sua função termogênica e o tecido adiposo branco é muito importante para o armazenamento de energia e atividade metabólica. Estudos demonstraram que o tecido adiposo branco exerce um importante papel endócrino imune, pela liberação de adipocitocinas (leptina e adiponectina, que são as mais sensíveis a insulina) (HARTE *et al.*, 1999).

O extrato de SR pode então influenciar a sensibilidade de adipocitocinas devido a inibição da acumulação de tecido adiposo branco (gordura epididimal e perirenal) (RYANGHYOK IM *et al.*, 2008).

Em um estudo clínico randomizado, duplo cego e controlado por placebo, realizado por Shivaprasad *et al.* (2013), 29 voluntários foram selecionados, entre 18 e 65 anos de idade, pré-diabéticos e com leve a moderada hiperlipidemia, hipertensos e com histórico familiar de doença coronariana prematura. Foi administrado 500 mg/dia de um extrato de folhas e raízes de SR ou placebo, juntamente com mudanças no estilo de vida, dividido em duas doses: uma 20 min antes do jantar e outra 20 min antes do café da manhã. O estudo durou 6 semanas e os voluntários foram divididos em 3 grupos: 11 pessoas receberam o extrato de folhas, 9 o extrato de raiz, e 9 receberam placebo. A eficácia foi avaliada medindo o perfil lipídico e níveis de glicose. Em comparação com o placebo, o grupo tratado com o extrato da raiz mostrou uma diminuição significativa nos níveis de LDL (144,66 mg/dL *versus* 158,55 mg/dL), de glicose em jejum (95,88 mg/dL *versus* 109,22 mg/dL) e nos níveis de colesterol total (209 mg/dL *versus* 225,33 mg/dL) e

triglicérides (111,88 mg/dL *versus* 143,55 mg/dL). Não foram encontrados efeitos adversos e o tratamento mostrou-se seguro e bem tolerado por todos os pacientes.

Uma atividade semelhante à insulina a nível celular tem sido sugerida para os princípios ativos presentes nos extratos de SR (VENKATESWARLU *et al.*, 1993). A inibição das enzimas sacarase e maltase no intestino pela *Salacia oblonga* tem sido sugerida também, através das substâncias salicinol e kotalanol (HISASHI *et al.*, 1999; MASAYUKI *et al.*, 1997), reduzindo os carboidratos absorvidos no intestino (YOSHIKAWA *et al.*, 2001).

Em relação a redução nos níveis de glicose e outros sintomas da condição diabética pela SR, se dá pela inibição dos dissacarídeos e oligossacarídeos das microvilosidades do intestino (KUMARA, R.N. PATHIRANA, E C. PATHIRANA, 2005). Além disso, tem sido relatado que a mangiferina, o salacinol e o kotanolol têm um efeito inibidor da α -glicosidase, similar a acarbose (um inibidor competitivo reversível da α -glicosidase, para controlar a hiperglicemia), que interferem na degradação de carboidratos para glicose e outros monossacarídeos, reduzem a glicemia pós-prandial e atrasam o pico de glicose (YOSHIKAWA *et al.*, 2001, 2002; NINOMIYA *et al.*, 2004).

Acredita-se também que alterações nas secreções hormonais, incluindo leptina e insulina, estejam envolvidas na supressão do apetite. (YOSHIKAWA *et al.*, 2001). Tudo isso pode pelo menos explicar parte do efeito hipoglicemiante do extrato de SR. A melhora no ganho de peso corporal, a redução na ingestão de líquidos e alimentos e a melhora em outras alterações metabólicas provenientes da diabetes, sugerem que a fração com SR poderia aumentar o uso periférico de glicose no sangue ou sensibilizar a liberação de insulina induzida pela glicose das células β ou corrigir a atividade anormal da enzima aldose redutase (que converte glicose em sorbitol). (KUMARA, R.N. PATHIRANA, E C. PATHIRANA, 2005). Foi verificado que os triterpenóides e os diterpenóides isolados de *Salacia oblonga* e também de SR possuem atividade inibitória sobre a aldose redutase, corrigindo as complicações relacionadas à atividade da enzima, que contribui para o desenvolvimento e progressão de complicações diabéticas severas (KUMARA, 1998; HISASHI *et al.*, 1999), já que o sorbitol não se difunde rapidamente através das membranas celulares e tende a se acumular nos olhos por excesso de glicose, resultando na formação de catarata (MATSUDA *et al.*, 1999).

Substâncias polifenólicas altamente concentradas, presentes em SR, - como mangiferina, catequinas e taninos condensados -, podem estar envolvidas nos efeitos da antiobesidade através da inibição das enzimas metabolizadoras de lipídios (lipase pancreática, lipase lipoproteica e glicerofosfato desidrogenase) e estimulação da lipólise, afetando assim a absorção de carboidratos e as enzimas que metabolizam lipídeos. (YOSHIKAWA *et al.*, 2002). A glicerofosfato contida nos adipócitos é uma enzima chave na conversão metabólica de glicose em triglicerídeos e está envolvida no armazenamento de gordura proveniente de carboidratos absorvidos (WISE e GREEN, 1979). A lipase lipoproteica hidrolisa triglicerídeos transportados em quilomícrons e LDL, e age sobre a gordura armazenada nos adipócitos (YOSHIKAWA *et al.*, 2002). Reduzir a absorção de gordura é uma maneira efetiva de suprimir o ganho de peso corporal, como visto no uso clínico do orlistat, um inibidor específico da lipase pancreática, em pacientes obesos (HILL *et al.*, 1999).

A mangiferina, um constituinte fenólico amplamente encontrado em extratos de SR, parece estar envolvida no aumento da lipólise por meio de alguns mecanismos, como: inibição da fosforilação do receptor da insulina e inibição da fosforilação da tirosina quinase associada ao receptor (ONG *et al.*, 1995). A mangiferina também age diretamente nas células do fígado e suprime a via da gliconeogênese por diminuição da expressão da frutose-6-bifosfato, resultando numa diminuição da glicose no sangue em jejum (IM *et al.*, 2008)

A SR demonstrou a ativação da lipólise e a supressão da lipogênese em células 3T3-L1 maduras de adipócitos, promoveu hipoadiponectinemia e induziu a expressão de genes de enzimas lipolíticas, como a hormônio lipase sensível e adiponectina (SHIMADA *et al.*, 2014). A adiponectina ativa a AMPK, que estimula a queima de gordura no músculo e no fígado, tendo como resultado a supressão da gliconeogênese. Assim, aumenta a captação de glicose nas células, melhorando então a resistência à insulina (YAMAUCHI *et al.*, 2002). Além disso, a liberação de adiponectina é diminuída com a hipertrofia dos adipócitos. Esses resultados sugerem que o aumento da expressão do gene hormônio lipase sensível (na gordura mesentérica de camundongos tratados com o extrato), leva à normalização dos adipócitos e ao aumento da secreção de adiponectina, resultando na melhora da resistência à insulina. A regulação da adiponectina tem sido sugerida como de grande importância no desenvolvimento das perturbações metabólicas que

caracterizam o diabetes mellitus tipo 2 em indivíduos com obesidade (AHIMA, 2006; BAHCECI *et al.*, 2007). A concentração plasmática de adiponectina em pacientes que são obesos e têm diabetes é menor do que naqueles que são obesos e não têm diabetes (BAHCECI *et al.*, 2007).

A AMPK desempenha um papel na energia celular como um interruptor metabólico regulador de vários sistemas intracelulares, incluindo a captação celular de glicose, a β -oxidação de ácidos graxos e a biogênese do transportador de glicose 4 (GLUT4) (BERGERON *et al.*, 1999; OIUKA, 2004). Além disso, a AMPK poderia inibir a secreção de citocinas inflamatórias, como IL-1b, IL-6 e TNF- α em macrófagos, e IL-6 e IL-8 em adipócitos, resultando na melhora da resistência à insulina (SAG *et al.*, 2008; LIHN *et al.*, 2008); diminuir a expressão de PPAR γ nos adipócitos (HU *et al.*, 1996; GAIDHU *et al.*, 2009) e estimular a lipólise através de aumentos na expressão da enzima lipase de triacilglicerol do adipócito (ATGL) (XI X *et al.*, 2001). A *Salacia oblonga* também funcionaria como um ativador de PPAR- α , tendo um papel importante na manutenção da homeostase do metabolismo lipídico, estando envolvida com a lipólise (HUANG *et al.* 2006, 2008). A mangiferina e a família das catequinas, as principais substâncias do extrato de SR, parecem ativar a AMPK através do aumento da razão AMP/ATP e diminuição do estresse oxidativo em experimentos *in vivo* e *in vitro*. Em conjunto, os estudos atuais e anteriores indicam que o extrato de SR age diretamente sobre os adipócitos suprimindo a lipogênese e induzindo a lipólise através da ativação da AMPK, resultando na diminuição da hipertrofia dos adipócitos (HWANG *et al.*, 2005). Um composto que parece estar envolvido nessa diminuição da diferenciação dos adipócitos através da ativação da AMPK, é a epigalocatequina-3-galato (MOON *et al.*, 2007). Essas descobertas lançam luz sobre a AMPK como um alvo terapêutico para a obesidade e distúrbios metabólicos. (XI X *et al.*, 2001).

Catecolaminas liberadas nos nervos simpáticos promovem uma mobilização lipídica e termogênese via adrenoreceptores beta 2. Então, abordagens farmacológicas que conduzem a uma ativação simpática têm sido recomendadas para o tratamento da obesidade. (HOLM, 2003; WEISER, 1997)). Em um estudo anterior, o extrato de SR aumentou a expressão dos genes associados com o metabolismo de catecolaminas, aumentando a expressão da catecol-o-metiltransferase e monoaminoxidase (MAO) (enzimas que degradam catecolaminas) em modelo de rato (IM *et al.*, 2008). Portanto, os resultados revelam

que o extrato de SR pode estar envolvido no metabolismo das catecolaminas por regulação gênica. Entretanto, o papel das catecolaminas no metabolismo energético requer maiores estudos.

Em relação a segurança na gravidez da SR, ratas Wistar fêmeas grávidas foram expostas a um extrato aquoso de raiz de SR, com o objetivo de avaliar possíveis efeitos adversos e reprodutivos. A análise química do extrato evidenciou a presença de mangiferina e epicatequina (fenóis), tanobanina, taninos glicosídicos, triterpenos, salacinol, kotanolol, iqueterina e dulcitol. Foi administrado por via oral 10 g/kg durante o início da gravidez (dias 1-7) e 5 g/kg nos dias 7-14. 23 fêmeas grávidas foram aleatoriamente divididas em 4 grupos e tratadas da seguinte forma: Grupo 1 (n= 4) : 1 mL de água destilada; Grupo 2 (n= 6): 1 mL de extrato de raiz (10 g/kg) do 1º ao 7º dia de gestação; Grupo 3 (n= 6): 1 mL de água destilada; Grupo 4 (n= 7): 1 mL de extrato de raiz (10 g/kg) do 7º ao 14º dia de gestação. O extrato aumentou significativamente as perdas pós-implantação (controle *versus* tratamento: início da gravidez: 4,7% para o controle *versus* 49,3 % para o tratamento com SR; meio da gravidez: 4,7% para o controle *versus* 41,7% para o tratamento). A duração gestacional não foi alterada, mas os recém-nascidos nasceram com baixo peso (início da gravidez: 6,8 g para o controle *versus* 5,3 g; meio da gravidez: 6,8 g para o controle *versus* 5,0 g) e baixo índice de nascimentos (início da gravidez: 95,2 % para o controle *versus* 50,7 %; metade da gravidez: 95,2 % para o controle *versus* 58,3 %), taxa de sobrevivência fetal (início da gravidez: 95,2 % para o controle *versus* 50,7 %; no meio da gestação: 95,2% para o controle *versus* 58,3%), e índice de viabilidade (início da gestação: 94,9 % para o controle *versus* 49,5 %; metade da gestação: 94,9 % para o controle *versus* 57,1 %). No entanto, o extrato da raiz não foi teratogênico. Conclui-se então que o extrato da raiz de SR pode ser perigoso para gestações bem-sucedidas em mulheres e não deve ser usado em gestações complicadas por diabetes (RATNASOORIYA, JAYAKODY, PREMAKUMARA, 2003).

5. CONCLUSÃO

Neste trabalho, foi possível verificar se o uso da laranja moro, da *Opuntia ficus indica* e da *Salacia reticulata*, populares em mídias sociais, é racional e embasado em estudos científicos.

A laranja moro apresentou efeitos limitando o ganho de peso corporal, diminuiu as medidas antropométricas, além de alguns estudos demonstrarem que a planta auxilia na melhora de padrões metabólicos e lipídicos. Porém, os resultados observados em dois estudos limitaram-se a alterações apenas metabólicas e lipídicas, não interferindo na perda de peso e na diminuição de medidas. O principal ativo considerado responsável pelas atividades farmacológicas são as antocianinas, principalmente a C3G; porém há vários outros presentes que podem melhorar o perfil encontrado na obesidade, como a naringina e a naringenina. É importante ressaltar que apesar do produto em forma de cápsulas ter demonstrado ser efetivo, seu efeito sobre o ganho de peso, na forma de suco de laranja moro, ainda é controverso devido ao seu alto teor de açúcar, que pode resultar em uma ingestão de carboidratos aumentada. Portanto, a laranja moro na forma de suco deve ser utilizada com cautela ou deve ser então preferida na forma de cápsulas.

Os resultados para a *Opuntia ficus indica* foram satisfatórios, mas não em sua totalidade. Embora tenha demonstrado uma melhora no perfil lipídico - devido a inibição da lipase pancreática graças aos polifenóis encontrados na planta - , na diminuição da absorção de gordura e em outros parâmetros metabólicos, não foram todos os estudos que observaram uma melhora nas medidas corporais, limitando-se a alguns apenas. Além disso, alguns estudos mostraram eventos adversos leves e transitórios, que, embora não tenham sido atribuídos a planta, precisam ser mais bem investigados.

Em relação a *Salacia reticulata*, a maioria dos ensaios farmacológicos documentados ao longo do trabalho apresentaram resultados satisfatórios. Várias pesquisas demonstraram que a planta é eficaz, mas atua principalmente contribuindo para melhora de perfis relacionados a diabetes e síndrome metabólica, e não na redução de peso em si (embora em alguns a melhora desse aspecto também tenha sido comprovado), e em um estudo não houve correspondência às expectativas com o tratamento. As substâncias presentes nessa planta, como a mangiferina, epicatequina, epigallocatequina, salacinol e kotanolol aparecem como

as principais responsáveis pelos efeitos farmacológicos observados. Acredita-se que a mangiferina esteja envolvida com a indução da lipólise e também foram constatados estudos em que alterou-se a diferenciação de adipócitos, suprimindo o acúmulo de gordura. Entretanto, em estudos de segurança, foram observados alguns eventos adversos, como hepatomegalia e toxicidade na gravidez, sendo contraindicado durante a gestação. Além disso, foi verificado apenas um estudo clínico, sendo importante mais pesquisas clínicas para uma melhor compreensão da eficácia e do mecanismo de ação da *S.reticulata*.

Através do levantamento e revisão bibliográfica realizados, foi possível concluir que são substâncias promissoras e se aliadas a uma mudança no estilo de vida e a uma reeducação alimentar, podem ser uma boa alternativa às farmacoterapias convencionais, que são limitadas. Todavia, há a necessidade de se realizar mais estudos, principalmente clínicos. Pois há mecanismos de ação de substâncias presentes nas plantas que ainda não estão muito bem elucidados e há necessidade de mais estudos de eficácia, segurança e toxicidade.

É importante lembrar que é preciso ter em mente que não existem “poções mágicas” para a perda de peso, e que tratamentos derivados de plantas possuem ação farmacológica. Portanto, podem apresentar reações indesejadas, intoxicações, ter contra-indicações e devem ser tratados com seriedade e utilizados com segurança e racionalidade, não devendo seu uso ser banalizado ou recomendado em vídeos no YouTube e postagens no Instagram, que têm um alcance muito grande. Embora as recomendações das plantas abordadas neste trabalho tenham algum embasamento, elas são algumas vezes superestimadas e deturpadas nos vídeos e postagens. Em nenhum estudo, por exemplo, foi constatado que agem especificamente na melhora da aparência da celulite e na melhora da retenção de líquido por ação diurética, como foi mencionado em um vídeo no YouTube.

Além disso, para fugir dessa imposição da ditadura da beleza, sustentado também pelas mídias sociais, que muitas vezes oprimem e agridem tanto o aspecto físico como o emocional por essa busca inatingível do ideal perfeito, talvez seja necessário desconstruir essa exigência de padrões específicos impostos pela sociedade. Já é um avanço, por exemplo, perceber que a diversidade e a inclusão começam a ganhar espaço nas campanhas publicitárias, e valorizar isso é extremamente importante. É necessário aceitar que a beleza está na diversidade; que cada um é único e incomparável; que padrões impostos são modelos

inalcançáveis e que a imagem corporal pode ser uma escolha independente de imposições e refletir e representar a individualidade de cada um. Que é preciso trabalhar a autoanálise de identificar e valorizar o que se tem de melhor; perceber até que ponto as decisões são tomadas por vontade própria ou por influência de tendências; recordar que a beleza tem prazo de validade, e ressignificar os conceitos do que é belo. Afinal, a indústria da beleza só existe porque é historicamente financiada.

6. REFERÊNCIAS

ACQUAVIVA R. *et al.* Cyanidin and cyanidin 3-O- β -D-glucoside as DNA cleavage protectors and antioxidants. **Cell Biology and Toxicology**, v. 19, p. 243-252, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1023/B:CBTO.0000003974.27349.4e>. Acesso em: 15 dez. 2018.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos a base de femproporex, mazindol e anfepramona não podem ser vendidos no Brasil. 2018. Disponível em: <http://crfms.org.br/noticias/farmaceutico/4449-medicamentos-a-base-de-femproporex-mazindol-e-anfepramona-nao-podem-ser-vendidos-no-brasil>. Acesso em: 22 set. 2019.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC Nº 96, De 17 De Dezembro De 2008. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33864/284972/Resolucao_96_2008_consolidada_final_site_setembro2010.pdf/837c25a1-7f86-4d89-913e-0543241efe27 . Acesso em: 27 nov. 2019.

AHIMA R.S. Metabolic actions of adipocyte hormones: focus on adiponectin. **Obesity** (Silver Spring), v. 14 p. 9S-15S. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/oby.2006.276>. Acesso em: 10 mar. 2019.

AHN, D.K. **Illustrated Book of Korean Medicinal Herbs**. Kyohaksa: Seoul, Korea, 1988; p. 497.

ALIPOURFARD, I.; DATUKISHVILI, N.; MIKELADZE, DAVIT. TNF- α Downregulation Modifies Insulin Receptor Substrate 1 (IRS-1) in Metabolic Signaling of Diabetic Insulin-Resistant Hepatocytes. **Mediators of Inflammation**. 2019. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1155%2F2019%2F3560819>. Acesso em: 17 abr. 2019.

ALVIM, R.O. *et al.* **General aspects of muscle glucose uptake**. Canais da Academia Brasileira de Ciências. v. 87, p. 351-68, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0001-3765201520140225>. Acesso em: 8 mar. 2019.

ARAB L., STECK S. **Lycopene and cardiovascular disease**. The American Journal of Clinical Nutrition, v. 71, p. 1S-5S, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.6.1691S>. Acesso em: 18 mar. 2019.

Associação do Comércio Farmacêutico do Estado do Rio de Janeiro (ASCOFERJ). Propaganda de Medicamentos na Internet e nas Redes Sociais. 2017. Disponível em: <https://ascoferj.com.br/noticias/propaganda-de-medicamentos-na-internet-e-nas-redes-sociais/> Acesso em: 27 nov. 2019.

ATTYGALA, J. **Sinhalese Materia Medica**, 2ª ed. M.D.Colombo, Gunasena and Co. Ltd. 1952.

AVILA-NAVA, A. *et al.* Extract of cactus (*Opuntia ficus indica*) cladodes scavenges reactive oxygen species in vitro and enhances plasma antioxidant capacity in humans. **Journal of Functional Foods**, v. 10, p. 13-24, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.05.009>. Acesso em: 10 jun. 2019.

AZZINI, E. *et al.* **Effect of Red Orange Juice Consumption on Body Composition and Nutritional Status in Overweight/Obese Female: A Pilot Study.** Research Article. Hindawi, vol. 2017, ID 1672567. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2017/1672567>. Acesso em: 7 dez. 2018.

BAHCECİM, *et al.* The correlation between adiposity and adiponectin, tumor necrosis factor α , interleukin-6 and high sensitivity C-reactive protein levels. Is adipocyte size associated with inflammation in adults? **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 30, p. 210-4, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/bf03347427>. Acesso em: 17 jun. 2019.

BAJAJ, S.; KHAN, A. Antioxidants and diabetes. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, 2012, v. 16 (Suppl. S2), p. S267-S271. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.4103%2F2230-8210.104057>. Acesso em: 17 jun. 2019.

BARTER, P. The role of HDL-cholesterol in preventing atherosclerotic disease. **European Heart Journal Supplements**, v. 7 p. F4-F8, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/sui036>. Acesso em: 17 jun. 2019.

BASILE, L. G.; LIMA, C. G.; CESAR, T. B. Daily intake of pasteurized orange juice decreases serum cholesterol, fasting glucose, and diastolic blood pressure in adults. **Proceedings of the Florida State Horticultural Society**, v. 123, p. 228-233, 2010. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/133666>. Acesso em: 7 dez. 2018.

BBC NEWS. BRASIL, 2016. A ciência do prazer: por que gostamos do que gostamos? Disponível em: https://www.bbc.com/portuguese/noticias/2016/04/160321_prazer_ciencia_fn. Acesso em: 3 nov. 2019.

BERGERON R., *et al.* Effect of AMPK activation on muscle glucose metabolism in conscious rats. **American Journal of Physiology**. v. 276:E p. 938-E944, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1999.276.5.E938>. Acesso em: 18 jun. 2019.

BHULLAR, K. S.; RUPASINGHE, H.P.V. Polyphenols: multipotent therapeutic agents in neurodegenerative diseases. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2013, Article ID 891748, 18 pages, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/891748>. Acesso em: 5 jul. 2019.

Biochemical and biophysical research communications, v. 412, p. 197-202, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.07.038>. Acesso em: 5 jul. 2019.

BORRADAILE N.M.; CARROLL K.K.; KUROWSKA E.M. Regulation of HepG2 cell apolipoprotein B metabolism by the citrus flavanones hesperetin and naringenin. **Lipids**, v. 34 p. 591-598, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11745-999-0403-7>. Acesso em: 7 jul. 2019.

BUTELLI, E. *et al.* Retrotransposons Control Fruit-Specific, Cold-Dependent Accumulation of Anthocyanins in Blood Oranges. **The Plant Cell**, 2012. Disponível em: www.plantcell.org/cgi/doi/10.1105/tpc.111.095232. Acesso em: 14 dez. 2018.

CANI, P. D. *et al.* Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. **Gut Microbes** v. 3, p. 279-288, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.4161/gmic.19625>. Acesso em: 15 dez. 2018.

CARDILE, V. *et al.* **Clinical evaluation of Moro** (Citrus sinensis (L.) Osbeck) orange juice supplementation for the weight management. 2015. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/loi/gnpl20>. Acesso em: 7 dez. 2018.

CARPER, D.A. *et al.* A superfamily of NADPH-dependent reductases in eukaryotes and prokaryotes. **Experimental Eye Research**, v. 49, p. 377-388, 1989. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0014-4835\(89\)90048-1](https://doi.org/10.1016/0014-4835(89)90048-1). Acesso em: 8 jul. 2019.

CASES, J. *ET AL.* RESEARCH ARTICLE: **A 12-week randomized double-blind parallel pilot trial of Sinetrol XPur on body weight, abdominal fat, waist circumference, and muscle metabolism in overweight men**. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/09637486.2015.1042847>. Acesso em: 8 mar. 2019.

CERLETTI C. *et al.* Orange juice intake during a fatty meal consumption reduces the postprandial low-grade inflammatory response in healthy subjects. **Thrombosis Research Journal**, v. 135, p. 255-259, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.11.038>. Acesso em: 7 dez. 2018.

CESAR, T.B. *et al.* Orange juice decreases low-density lipoprotein cholesterol in hypercholesterolemic subjects and improves lipid transfer to high-density lipoprotein in normal and hypercholesterolemic subjects. **Nutrition Research**, v. 30, no. 10, pp. 689-694, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2010.09.006>. Acesso em: 7 dez. 2018.

CESARI M., *et al.* Biomarkers of sarcopenia in clinical trials-recommendations from the International Working Group on Sarcopenia. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 3, p. 181-190, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13539-012-0078-2>. Acesso em: 14 mar. 2019.

DALLAS C., *et al.* Lipolytic effect of a polyphenolic citrus dry extract of red orange, grapefruit, orange (SINETROL) in human body fat adipocytes. Mechanism of action by inhibition of cAMP-phosphodiesterase (PDE). **Phytomedicine**, v. 15, p. 783-792,

2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2008.05.006>. Acesso em: 7 dez. 2018.

DALLAS, C. *et al.* **Clinical Study to Assess the Efficacy and Safety of a Citrus Polyphenolic Extract of Red Orange, Grapefruit, and Orange (Sinetrol-XPur) on Weight Management and Metabolic Parameters in Healthy Overweight Individuals.** 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ptr.4981>. Acesso em: 7 dez. 2018.

DE FERRANTI, S.; MOZAFFARIAN D. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. **Journal Clinical Chemistry**, v. 54, p. 945-955, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.100156>. Acesso em: 15 jul. 2019.

DEFRONZO, R.A. Lilly lecture 1987. The triumvirate: Beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. **Diabetes**, v. 37, p. 667-687, 1988. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/diab.37.6.667>. Acesso em: 15 jul. 2019.

DEFRONZO, R.A.; TRIPATHY, D. Skeletal Muscle Insulin Resistance Is the Primary Defect in Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, v. 32 (Suppl. S2), p. S157-S163, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc09-S302>. Acesso em: 7 abr. 2019.

DIAZ-JUAREZ J.A. *et al.* Effect of citrus paradisi extract and juice on arterial pressure both in vitro and in vivo. **Phytotherapy Research**, v. 23, p. 948-954, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ptr.2680>. Acesso em: 10 dez. 2018.

DOURADO, G.K.; CESAR, T.B. Investigation of cytokines, oxidative stress, metabolic, and inflammatory biomarkers after orange juice consumption by normal and overweight subjects. **Food and Nutrition Research**, v. 59, Article ID 42798, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3402/fnr.v59.28147>. Acesso em: 7 dez. 2018.

DUTRA, J.R.; SOUZA, S.M.F.; PEIXOTO, M.C. A influência dos padrões de beleza veiculados pela mídia, como fator decisório na automedicação com moderadores de apetite por mulheres no município de Miracema-RJ. **Revista Transformar**, 7^a ed., 2015. Disponível em: <http://www.fsj.edu.br/transformar/index.php/transformar/article/view/40/37>. Acesso: 03 nov. 2019.

DYER, J. *et al.* Expression of monosaccharide transporters in intestine of diabetic humans. **American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 282, p. G241-G248, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00310.2001>. Acesso em: 12 abr. 2019.

EID, H.M. *et al.* Stimulation of AMP-activated protein kinase and enhancement of basal glucose uptake in muscle cells by quercetin and quercetin glycosides, active principles of the antidiabetic medicinal plant *Vaccinium vitis-idaea*. **Molecular**

Nutrition Food Research, v. 54, p. 991-1003, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900218>. Acesso em: 24 fev. 2019.

EL-MOSTAFA, K. *et al.* Nopal Cactus (*Opuntia ficus indica*) as a source of bioactive compounds for nutrition, health and disease. **Molecules**, v. 19, n. 9, p. 14879-14901, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules190914879>. Acesso em: 22 fev. 2019.

FAIN, J.N. Release of inflammatory mediators by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily by the nonfat cells: a review. **Mediators of Inflammation**, ID 513948, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2010/513948>. Acesso em: 25 jun. 2019.

FANCIULLINO A.L. *et al.* Carotenoid diversity in cultivated citrus is highly influenced by genetic factors. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 54, p. 4397-4406, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jf0526644>. Acesso em: 15 jan. 2019.

FANG, D. L. *et al.* Endoplasmic reticulum stress leads to lipid accumulation through upregulation of SREBP-1c in normal hepatic and hepatoma cells. **Molecular and cellular biochemistry**, v. 381, p. 127-137, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11010-013-1694-7>. Acesso em: 15 jan. 2019.

FEDORAK, R.N. *et al.* Altered glucose carrier expression: Mechanism of intestinal adaptation during streptozocin-induced diabetes in rats. **American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 261, p. G585-G591, 1991. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1991.261.4.G585>. Acesso em: 12 jun. 2019.

FREITAS, C.M.S.M. *et al.* O padrão de beleza corporal sobre o corpo feminino mediante o IMC. **Revista Brasileira de Educação Física e Esporte**, São Paulo, v. 24, n. 3, p. 389-404, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbefe/v24n3/a10v24n3.pdf>. Acesso em: 03 nov. 2019.

FRYER, L.G.; PARBU-PATEL, A.; CARLING, D. The Anti-diabetic drugs rosiglitazone and metformin stimulate AMP-activated protein kinase through distinct signaling pathways. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 277, p. 25226-25232, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1074/jbc.M202489200>. Acesso em: 14 maio. 2019.

GAIDHU M.P. *et al.* Prolonged AICAR-induced AMP-kinase activation promotes energy dissipation in white adipocytes: novel mechanisms integrating HSL and ATGL. **Journal of Lipid Research**, v. 50, p. 704-715, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1194/jlr.M800480-JLR200>. Acesso em: 15 set. 2019.

GENUTH, S.M. Effects of oral alanine administration in fasting obese subjects. **Metabolism**, v. 22, p. 927-937, 1973. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(73\)90065-6](https://doi.org/10.1016/0026-0495(73)90065-6). Acesso em: 12 abr. 2019.

GHANIM, H. *et al.* Orange juice or fructose intake does not induce oxidative and inflammatory response. **Diabetes Care**, v. 30, p. 1406-1141, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc06-1458>. Acesso em: 7 dez. 2018.

GHANIM, H. *et al.* Orange juice neutralizes the proinflammatory effect of a high-fat, high-carbohydrate meal and prevents endotoxin increase and Toll-like receptor expression. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 91, p. 940-949, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28584>. Acesso em: 7 dez. 2018.

GINESTRA G. *et al.* Anatomical, chemical, and biochemical characterization of cladodes from prickly pear [*Opuntia ficus indica* (L.) Mill.]. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 57, p.10323-10330, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jf9022096>. Acesso em: 15 abr. 2019.

GODARD, M.P. *et al.* Acute blood glucose lowering effects and long-term safety of OpunDia™ supplementation in pre-diabetic males and females. **Journal of Ethnopharmacology**. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.05.047>. Acesso em: 15 abr. 2019.

GOLDWASSER, J. *et al.* Transcriptional Regulation of Human and Rat Hepatic Lipid Metabolism by the Grapefruit Flavonoid Naringenin: Role of PPAR α , PPAR γ and LXR α . **PLoS One**, 5e12399, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012399>. Acesso em: 10 jan. 2019.

GORBOULEV, V. *et al.* Na(+)-D-glucose cotransporter SGLT1 is pivotal for intestinal glucose absorption and glucose-dependent incretin secretion. **Diabetes**, v. 61, p. 187-196, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/db11-1029>. Acesso em: 22 set. 2019.

GROSSO, G. *et al.* Red orange: experimental models and epidemiological evidence of its benefits on human health. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 1-11, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jf058014h>. Acesso em: 7 dez. 2018.

GRUBE, B. *et al.* **A Natural Fiber Complex Reduces Body Weight in the Overweight and Obese: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study.** Obesity. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/oby.20244>. Acesso em: 10 abr. 2019.

_____. **Weight Maintenance with Litramine (IQP-G-002AS): A 24-Week Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study.** 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/953138>. Acesso em: 10 abr. 2019.

- GRUNFELD, C. *et al.* Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 97, p. 2152-2157, 1996. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC507291/>. Acesso em: 18 jul. 2019.
- GUARNIERI, S.; RISO, P.; PORRINI M. Orange juice vs vitamin C: effect on hydrogen peroxide-induced DNA damage in mononuclear blood cells. **British Journal of Nutrition**, v. 97, p. 639-643, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0007114507657948>. Acesso em: 7 dez. 2018.
- GUO, H. *et al.* Cyanidin 3-glucoside protects 3T3-L1 adipocytes against H₂O₂- or TNF- α -induced insulin resistance by inhibiting c-Jun NH₂-terminal kinase activation. **Journal Biochemical Pharmacology**, v. 75, p. 1393-1401, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.11.016>. Acesso em: 4 jan. 2019.
- HAJRI, T. *et al.* Regulation of adiponectin production by insulin: interactions with tumor necrosis factor- α and interleukin-6. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 300, n. 2, p. E350-E360, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00307.2010>. Acesso em: 10 jul. 2019.
- HAN L.K. *et al.* Anti-obesity effects in rodents of dietary teasaponin, a lipase inhibitor. **International Journal of Obesity**, v. 25, n. 10, p. 1459-1464, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801747>. Acesso em: 10 jul. 2019.
- HANNAN, J. M. *et al.* Soluble dietary fibre fraction of *Trigonella foenum-graecum* (fenugreek) seed improves glucose homeostasis in animal models of type 1 and type 2 diabetes by delaying carbohydrate digestion and absorption, and enhancing insulin action. **British Journal of Nutrition**, v. 97, p. 514-521, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0007114507657869>. Acesso em: 22 abr. 2019.
- HARTE, R. A. *et al.* Initiation of hyperinsulinemia and hyperleptinemia is diet dependent in C57 BL/6 mice. **Hormone and Metabolic Research**, v. 31, p. 570-575, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-2007-978797>. Acesso em: 15 abr. 2019.
- HILL, J. O. *et al.* Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1-y study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 69, p. 1108-1116, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ajcn/69.6.1108>. Acesso em: 7 ago. 2019.
- HISASHI, M. *et al.* Antidiabetic principles of natural medicines, aldose reductase and α -glucosidase inhibitors from the roots of *Salacia oblonga* Wall. Structure of a new friedelane type triterpene, kotalagenine 16-acetate. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 47, p. 1725-1729, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1248/cpb.47.1725>. Acesso em: 15 jun. 2019.

HODGSON J.M., CROFT K.D. Dietary flavonoids: effects on endothelial function and blood pressure. **Journal of the Science of Food Agriculture**, v. 86, p. 2492-2498, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jsfa.2675>. Acesso em: 15 jun. 2019.

HOLM, C. Molecular mechanism regulating hormone-sensitive lipase and lipolysis. **Biochemical Society Transactions**, 31, 1120-1124, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1042/bst0311120>. Acesso em: 10 ago. 2019.

HOU D.X. *et al.* Anthocyanidins inhibit activator protein 1 activity and cell transformation: structure-activity relationship and molecular mechanisms. **Carcinogenesis**, v. 25, p. 29-36, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgg184>. Acesso em: 20 jan. 2019.

HU, E. *et al.* Inhibition of Adipogenesis Through MAP Kinase-Mediated Phosphorylation of PPAR γ . **Science**, v. 274, p. 2100-2103, 1996. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.274.5295.2100>. Acesso em: 10 ago. 2019.

HUANG, S.; CZECH, M.P. The GLUT4 glucose transporter. **Cell Metabolism**, v. 5, p. 237-252, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.03.006>. Acesso em: 10 ago. 2019.

HUANG, T.H. *et al.* *Salacia oblonga* root improves cardiac lipid metabolism in Zucker diabetic fatty rats: modulation of cardiac PPAR- α -mediated transcription of fatty acid metabolic genes. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 210, no. 1-2, pp. 78-85, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2005.07.020>. Acesso em: 8 abr. 2019.

_____. *Salacia oblonga* root improves postprandial hyperlipidemia and hepatic steatosis in Zucker diabetic fatty rats: activation of PPAR- α . **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 210, p.225-235, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2005.05.003>. Acesso em: 8 abr. 2019.

HWANG, J.T. Genistein, EGCG, and capsaicin inhibit adipocyte differentiation process via activating AMP-activated protein kinase. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 338, p. 694-699, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.09.195>. Acesso em: 10 abr. 2019.

IM, R. *et al.* Mechanisms of blood glucose-lowering effect of aqueous extract from stems of Kothala himbutu (*Salacia reticulata*) in the mouse. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 121, p. 234,240, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.10.026>. Acesso em: 10 abr. 2019.

IM, R. *et al.* Safety Evaluation in the hepatic gene expression profile of the aqueous extract of Kothala himbutu (*Salacia reticulata*) stems in Normal mice by using a DNA microarrays. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**. (in press), v. 72, p. 3075-3083, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1271/bbb.70745>. Acesso em: 10 abr. 2019.

JAYAWEERA, D.M.A. **Medicinal Plants Used in Ceylon**, v. 1-4. National Science Council of Sri Lanka, Colombo, 1981.

KANETO, H. *et al.* Appropriate therapy for type 2 diabetes mellitus in view of pancreatic β -cell glucose toxicity: "the earlier, the better". **Journal of Diabetes**, v. 8, p. 183-189, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12331>. Acesso em: 10 jul. 2019.

KANETO, H. Pancreatic β -cell glucose toxicity in type 2 diabetes mellitus. **Current Diabetes Reviews**. v. 11, p. 2-6, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25515340>. Acesso em: 10 jul. 2019.

KANG, J-W. *et al.* *Opuntia ficus indica* seed attenuates hepatic steatosis and promotes M2 macrophage polarization in high-fat diet-fed mice. **Nutrition Research**, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2015.12.007>. Acesso em: 11 jun. 2019.

KATSUDA, Y. *et al.* Diabetic mouse models. **Open Journal of Animal Sciences**, v. 3, p. 334-342, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4236/ojas.2013.34050>. Acesso em: 10 abr. 2019.

KATZUNG, B.G.; MASTERS, S.B.; TREVOR, A.J. **Farmacologia Básica e Clínica**. 12ª Edição. AMGH Editora Ltda., 2014.

KAWABATA, K. *et al.* Prenylated chalcones 4-hydroxyderricin and xanthoangelol stimulate glucose uptake in skeletal muscle cells by inducing GLUT4 translocation. **Molecular Nutrition Food Research**, v. 55, p. 467-475, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201000267>. Acesso em: 4 abr. 2019.

KISHINO, E. **A mixture of *Salacia reticulata* (Kotala himbutu) aqueous extract and cyclodextrin reduces body weight gain, visceral fat accumulation, and total cholesterol and insulin increases in male Wistar fatty rats**. **ScienceDirect**. 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2008.11.001>. Acesso em: 10 abr. 2019.

KONRAD, D. *et al.* The antihyperglycemic drug α -lipoic acid stimulates glucose uptake via both GLUT4 translocation and GLUT4 activation: Potential role of p38 mitogen-activated protein kinase in GLUT4 activation. **Diabetes**, v. 50, p. 1464-1471, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.6.1464>. Acesso em: 22 jul. 2019.

LEE, E.H. *et al.* Constituents of the stems and fruits of *Opuntia ficus indica* var. *saboten*. **Archives of Pharmacal Research**, v. 26 p. 1018-23, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/bf02994752>. Acesso em: 10 jun. 2019.

LEE, J. *et al.* Isorhamnetin represses adipogenesis in 3T3-L1 cells. **Obesity** (Silver Spring), v. 17, p. 226-232, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/oby.2008.472>. Acesso em: 10 jun. 2019.

LEE, Y.H. *et al.* Amyloid precursor protein expression is upregulated in adipocytes in obesity. **Obesity**, v. 16, p.1493-500, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/oby.2008.267>. Acesso em: 22 jul. 2019.

LEEM, K.H. *et al.* Hypoglycemic Effect of *Opuntia ficus indica* var. *saboten* Is Due to Enhanced Peripheral Glucose Uptake through Activation of AMPK/p38 MAPK Pathway. **Nutrients**. 2016. Disponível em: www.mdpi.com/journal/nutrients. Acesso em: 10 jun. 2019.

LI, S. *et al.* **Role of S6K1 in regulation of SREBP1c expression in the liver.** LIHN AS *et al.* The antidiabetic AMPK activator AICAR reduces IL-6 and IL-8 in human adipose tissue and skeletal muscle cells. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 292, p. 36-41, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.06.004>. Acesso em: 18 jun. 2019.

LIU, W.H. *et al.* Effects of protocatechuic acid on trans fat induced hepatic steatosis in mice. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 58, p. 10247-10252, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jf102379n>. Acesso em: 18 jun. 2019.

LOPEZ, D. Review: **Use of the fruits and stems of the prickly pear cactus (Opuntia spp.) into human food.** Food Science and Technology International v. 1, p. 65-74, 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.1177%2F108201329500100202>. Acesso em: 14 jun. 2019.

LOPEZ-ROMERO, P. *et al.* The effect of nopal (*Opuntia ficus Indica*) on postprandial blood glucose, incretins, and antioxidant activity in Mexican patients with type 2 diabetes after consumption of two different composition breakfasts. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v.114, p. 1811-1818, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2014.06.352>. Acesso em: 14 jun. 2019.

MARÇO, P.H.; POPPI, R.J.; SCARMINIO, I.S. Procedimentos analíticos para identificação de antocianinas presentes em extratos naturais. **Química Nova**, v.31, n.5, São Paulo, 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422008000500051>. Acesso em: 03 nov. 2019.

MARTI, N. *et al.* Vitamin C and the role of citrus juices as functional food. **Natural Product Communications**, v. 4, p. 677-700, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19445318>. Acesso em: 28 dez. 2018.

MASAYUKI, Y. *et al.* Salacinol, potent antidiabetic principle with unique thiosugar sulfonium sulfate structure from the Ayurvedic traditional medicine *Salacia reticulata* in Sri Lanka and India. **Tetrahedron Letters**, v. 38, p. 8367-8370, 1997. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(97\)10270-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)10270-2). Acesso em: 12 abr. 2019.

MATSUDA, H. *et al.* Antidiabetic principles of natural medicines. IV. Aldose reductase and alpha-glucosidase inhibitors from the roots of *Salacia oblonga* Wall (Celastraceae): structure of a new friedelane-type triterpene, kotalagenin 16-acetate. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 47, p. 1725-1729, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1248/cpb.47.1725>. Acesso em: 14 abr. 2019.

MAURY, E.; RAMSEY, K.M., BASS, J. Circadian rhythms and metabolic syndrome: from experimental genetics to human disease. **Circulation Research**, v. 106, p. 447-462, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.208355>. Acesso em: 10 jul. 2019.

Ministério da Saúde. Em dez anos, obesidade cresce 60% no Brasil e colabora para maior prevalência de hipertensão e diabetes. 2017. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/28108-em-dez-anos-obesidade-cresce-60-no-brasil-e-colabora-para-maior-prevalencia-de-hipertensao-e-diabetes>. Acesso em: 14 ago. 2019.

MIYAWAKI, K. *et al.* Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. **Nature Medicine**, v. 8, p. 738-742, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.208355>. Acesso em: 1 ago. 2019.

MONSALVE, F.A., *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor targets for the treatment of metabolic diseases. **Mediators Inflammation**, v. 2013 ID 549627, 18p. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/549627>. Acesso em: 23 jul. 2019.

MOON, H.S., *et al.* Inhibitory effect of (-)-epigallocatechin-3-gallate on lipid accumulation of 3T3-L1 cells. **Obesity**, v. 15, p. 2571-2582, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/oby.2007.309>. Acesso em: 10 abr. 2019.

MORAND, C. *et al.* Hesperidin contributes to the vascular protective effects of orange juice: a randomized crossover study in healthy volunteers. **The American Journal Clinical Nutrition**, v. 93, p. 73-80, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.004945>. Acesso em: 7 dez. 2018.

NAMMI, S. *et al.* **Obesity: An overview on its current perspectives and treatment options. 2004.** Disponível em: <http://www.nutritionj.com/content/3/1/3>. Acesso em: 10 ago. 2019.

NAWROCKI, A.R. *et al.* Mice lacking adiponectin show decreased hepatic insulin sensitivity and reduced responsiveness to peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. **Journal of Biological Chemistry**, v. 281, p. 2654-2660, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1074/jbc.M505311200>. Acesso em: 12 abr. 2019.

NGUYEN, X.M. *et al.* Changes in inflammatory biomarkers across weight classes in a representative US population: a link between obesity and inflammation. **Journal of Gastrointestinal Surgery**, v. 13, p. 1205-1212, 2009. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1007%2Fs11605-009-0904-9>. Acesso em: 10 ago. 2019.

NINOMIYA, K. *et al.* Carnosic acid, a new class of lipid absorption inhibitor from sage. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 14, p. 1943-1946, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.01.091>. Acesso em: 28 jul 2019.

ODA, Y. *et al.* A subchronic oral toxicity study of *Salacia reticulata* extract powder in rats. **Toxicology Reports** 2, p. 1136-1144, 2015. Disponível em: <http://www.elsevier.com/locate/toxrep>. Acesso em: 10 abr. 2019.

OJUKA, E.O. Role of calcium and AMP kinase in the regulation of mitochondrial biogenesis and GLUT4 levels in muscle. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 63 p. 275-278, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1079/PNS2004339>. Acesso em: 23 jul. 2019.

ONAKPOYA, I.J.; O'SULLIVAN, J.; HENEGHAN, C. J. The effect of cactus pear (*Opuntia ficus indica*) on body weight and cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Nutrition**, v; 31, p. 640-646, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.11.015>. Acesso em: 7 jun. 2019.

ONG, K. C.; KHOO, H. E.; DAS, N. P. Tannic acid inhibits insulin-stimulated lipogenesis in rat adipose tissue and insulin receptor function in vitro. **Experientia**, v. 51, p. 577-584, 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/bf02128747>. Acesso em: 12 jan. 2019.

ORDAZ-OCHOA, G. *et al.* Effect of spineless cactus intake (*Opuntia ficus indica*) on blood glucose levels in lactating sows and its impact on feed intake, body weight loss, and weaning-estrus interval. **Tropical Animal Health and Production**, v. 49, p. 1025-1033. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11250-017-1295-7>. Acesso em: 23 jul. 2019.

OSUNA-MARTINEZ, U. REYES-ESPARZA, J.; RODRIGUEZ-FRAGOSO, L., Cactus (*Opuntia Ficus Indica*): a review on its antioxidants properties and potential pharmacological use in chronic diseases. **Natural Products Chemistry & Research**, v. 2, p. 153, 2014.

OZCAN, U. *et al.* Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. **Science**, v. 313, p. 1137-1140, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.1128294>. Acesso em: 20 jul. 2019.

PAARAKH, P.M.; PATIL, L.J.; THANGA, S.A. Genus Salacia: A comprehensive review. **Journal of Natural Remedies**, v. 8, p. 116-131, 2008. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/285853764_Genus_Salacia_A_comprehensive_review. Acesso em: 13 abr. 2019.

PADILHA-CAMBEROS, E. *et al.* Research Article: **Hypocholesterolemic Effect and In Vitro Pancreatic Lipase Inhibitory Activity of an *Opuntia ficus indica* Extract.**

2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/837452>. Acesso em: 10 jun. 2019.

PALOZZA, P. *et al.* Lycopene in atherosclerosis prevention: an integrated scheme of the potential mechanisms of action from cell culture studies. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 504, p. 26-33, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2010.06.031>. Acesso em: 10 jan. 2019.

PARK, E.H.; KAHNG, J.H.; PAEK, E.A. Studies on the pharmacological action of cactus: identification of its anti-inflammatory effect. **Archives of Pharmacal Research**, v. 21, p. 30-4, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/bf03216749>. Acesso em: 13 jun. 2019.

POSTORINO E. **I Flavanoni Dei Succhi Di Arancia Italiani**. *Essenze Deriv Agrum* 1999, p. 149-158.

QINNA, N.A. *et al.* **Effects of Prickly Pear Dried Leaves, Artichoke Leaves, Turmeric and Garlic Extracts, and Their Combinations on Preventing Dyslipidemia in Rats**. 2012. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.5402%2F2012%2F167979>. Acesso em: 13 jun. 2019.

RANG, H.P. *et al.* **Farmacologia**. Tradução da 5ª edição. Churchill LivingStone Elsevier. 2004.

RAPISADA, P.; INTRIGLILOLO, F. **Anthocyanins in Blood Oranges: Composition and Biological Activity**, v. 5. Pandalai, SG, 2001.

RATNASOORIYA, W.D.; JAYAKODY, J.R.A.C.; PREMAKUMARA, G.A.S. Adverse pregnancy outcome in rats following exposure to a *Salacia reticulata* (Celastraceae) root extract. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 36, p. 931-935, 2003.

RODRIGUEZ-RODRIGUEZ, N. *et al.* The effect of isorhamnetin glycosides extracted from *Opuntia ficus indica* in a mouse model of diet induced obesity. **Food & Function. Accepted Manuscript**. 2015. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2015/fo/c4fo01092b#ldivAbstract>. Acesso em: 13 jun. 2019.

ROZA JM, XIAN-LIU Z, GUTHRIE N. Effect of citrus flavonoids and tocotrienols on serum cholesterol levels in hypercholesterolemic subjects. **Alternative Therapies In Health And Medicine**, v. 13, p. 44-48, 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17985810>. Acesso em: 10 jan. 2019.

RUSSELL, R.R. *et al.* Translocation of myocardial GLUT-4 and increased glucose uptake through activation of AMPK by AICAR. **American Journal of Physiology**, v. 277, p. H643-H649, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1999.277.2.H643>. Acesso em: 14 ago. 2019.

RUVIN KUMARA, N.K.V.M. **An investigation of the hypoglycaemic properties of some plant treatment for diabetes**. Ph.D. Thesis, University of Ruhuna, Sri Lanka, 1998.

RUVIN KUMARA, N.K.V.M.; PATHIRANA, R.N.; PATHIRANA, C. Hypoglycemic Activity of the Root and Stem of *Salacia reticulata* var. *b-diandra* in Alloxan Diabetic Rats. **Pharmaceutical Biology**, v. 43, n. 3, p. 219-225, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/13880200590928780>. Acesso em: 20 abr. 2019.

RYANGHYOK, IM. *et al.* Aqueous Extract of Kotahla Himbutu (*Salacia reticulata*) Stems Promotes Oxygen Consumption and Suppresses Body Fat Accumulation in Mice. **Journal of Health Science**, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1248/jhs.54.645>. Acesso em: 14 jun. 2019.

SÁENZ, C. **Cladodes: a Source of Dietary Fiber**. J Prof Assoc Cactus Dev, v. 2, p. 117-123, 1997.

SAG, D. Adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase promotes macrophage polarization to an anti-inflammatory functional phenotype. **The Journal of Immunology**, v. 181, p. 8633-8641, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.12.8633>. Acesso em: 10 ago. 2019.

SALAMONE, F. *et al.* Moro orange juice prevents fatty liver in mice. **World Journal of Gastroenterology**, v. 18, n. 29, p. 3862-3868, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i29.3862>. Acesso em: 1 dez. 2018.

SALTIEL, A.R.; KAHN, C.R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. **Nature**, v. 414, p. 799-806, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/414799a>. Acesso em: 10 jul. 2019.

SÁNCHEZ, D. *et al.* Highly methoxylated pectin improves insulin resistance and other cardiometabolic risk factors in Zucker fatty rats. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, p. 3574-3581, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jf703598j>. Acesso em: 13 jun. 2019.

SÁNCHEZ-TAPIA, M. *et al.* **Nopal (*Opuntia ficus indica*) protects from metabolic endotoxemia by modifying gut microbiota in obese rats fed high fat/sucrose diet**. 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-05096-4>. Acesso em: 14 jun. 2019.

SCHULTZE, S.M. *et al.* PI3K/AKT, MAPK and AMPK signalling: Protein kinases in glucose homeostasis. **Expert Reviews in Molecular Medicine**, v. 14, e1. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S1462399411002109>. Acesso em: 10 jul. 2019.

SHIH, P.H.; YEH, C.T.; YEN, G.C. Anthocyanins induce the activation of phase II enzymes through the antioxidant response element pathway against oxidative stress-

induced apoptosis. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, p. 55, p. 9427-9435, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jf071933i>. Acesso em: 17 jan. 2019.

SHIMADA, T. *et al.* **Metabolic disease prevention and suppression of fat accumulation by *Salacia reticulata***. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11418-010-0401-1>. Acesso em: 15 abr. 2019.

SHIVAPRASAD, H.N. *et al.* ***Salacia reticulata* Improves Serum Lipid Profiles and Glycemic Control in Patients with Prediabetes and Mild to Moderate Hyperlipidemia: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial**. *Journal of Medicinal Food*. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/jmf.2013.2751>. Acesso em: 20 abr. 2019.

SILVA, L.M.; STRACK, A. Análise das Influências de Blogueiras no Consumo de Produtos/Marcas perante seus Seguidores. **UniRitter Campus Canoas**. 2015. Disponível em: <https://seer.uniritter.edu.br/index.php?journal=negocios&page=article&op=view&path%5B%5D=1549&path%5B%5D=970>. Acesso em: 03 nov. 2019.

SILVA, A.F.S. *et al.* Construção imagético-discursiva da beleza corporal em mídias sociais: repercussões na percepção sobre o corpo e o comer dos seguidores. **Demetra: Alimentação, Nutrição & Saúde**, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.12957/demetra.2018.33305>. Acesso em: 03 nov. 2019.

SILVEIRA, J.Q.; DOURADO, G.K.Z.S.; CESAR, T.B. Red-fleshed sweet orange juice improves the risk factors for metabolic syndrome. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3109/09637486.2015.1093610>. Acesso em: 2 dez. 2018.

SOMWAR, R. *et al.* Activation of p38 mitogen-activated protein kinase alpha and beta by insulin and contraction in rat skeletal muscle: Potential role in the stimulation of glucose transport. **Diabetes**, v. 49, p. 1794-1800, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.11.1794>. Acesso em: 2 abr. 2019.

SREERAMA, Y.N.; TAKAHASHI, Y.; YAMAKI, K. Phenolic antioxidants in some *Vigna* species of legumes and their distinct inhibitory effects on α -glucosidase and pancreatic lipase activities, **Journal of Food Science**, v. 77, n. 9, p.C927-C933, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2012.02848.x>. Acesso em: 10 jul. 2019.

STAGI, S. *et al.* Policaptil Gel Retard® significantly reduces body mass index and hyperinsulinism and may decrease the risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in obese children and adolescents with family history of obesity and T2DM. **Italian Journal of Pediatrics**. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0109-7>. Acesso em: 10 jul. 2019.

STINTZING, F.C.; CARLE, R. **Cactus stems (*Opuntia* spp.):** a review on their chemistry, technology, and uses. *Mol Nutr Food Res*, v. 49, p. 175-94, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mnfr.200400071>. Acesso em: 14 jul. 2019.

STINTZING, F.C.; SCHIEBER, A.; CARLE, R. **Phytochemical and nutritional significance of cactus pear.** *Food Res. Tech. Int.* v. 212, p. 396-407, 2001.

STOHS, S.J.; RAY, S. Review: Anti-diabetic and Anti-hyperlipidemic Effects and Safety of *Salacia reticulata* and Related Species. **Phytother**, Res. 29, p. 986-995, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ptr.5382>. Acesso em: 12 abr. 2019.

SUGIYAMA, K. *et al.* The inhibition of lipase and glucosidase activities by acacia polyphenol. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2011, Article ID 272075, 8 pages, 2011. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1093%2Fecam%2Fneq043>. Acesso em: 10 jun. 2019.

SUREKHA, C. Salacia as an ayurvedic medicine with multiple targets in diabetes and obesity. **Annals of Phytomedicine**. 2015. Disponível em: www.ukaazpublications.com. Acesso em: 20 abr. 2019.

TAYLOR, S.I. **Deconstructing type 2 diabetes.** *Cell*, v. 97, p. 9-12, 1999. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80709-6](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80709-6). Acesso em: 10 jul. 2019.

TISS, A. *et al.* **Digestive lipases inhibition: an in vitro study, in Lipases and Phospholipases in Drug Development:** from Biochemistry to Molecular Pharmacology, G. Müller and S. Petry, Eds., pp. 155-194, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/3527601910.ch9>. Acesso em: 2 ago. 2019.

TITTA, L. *et al.* Blood orange juice inhibits fat accumulation in mice, **International Journal of Obesity**, v. 34, n. 3, p. 578-588, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.266>. Acesso em: 5 jan. 2019.

TOMOKO, A. *et al.* **Preventive Effects of *Salacia reticulata* on Obesity and Metabolic Disorders in TSOD Mice.** 2011. ID 484590. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/ecam/hep052>. Acesso em: 20 abr. 2019.

TORRENT PHARMA. cloridrato de sibutramina monoidratado. Cápsulas duras – 15 mg. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6754252019&pIdAnexo=11340249. Acesso em: 03 nov. 2019.

TROMBETTA, D. *et al.* Effect of polysaccharides from *Opuntia ficus indica* (L.) cladodes on the healing of dermal wounds in the rat. **Phytomedicine**, v. 13, p. 352-8, 2006. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1155%2F2019%2F3560819>. Acesso em: 15 jun. 2019.

TSUDA, T. *et al.* Gene expression profile of isolated rat adipocytes treated with anthocyanins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA), Molecular and Cell Biology of Lipids*, v. 1733, p. 137-147, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbaliip.2004.12.014>. Acesso em: 5 jan. 2019.

TSUDA, T. Regulation of adipocyte function by anthocyanins; possibility of preventing the metabolic syndrome. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 56, no. 3, pp. 642-646, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jf073113b>. Acesso em: 5 jan. 2019.

TSUDA, T., *et al.* Dietary cyanidin 3-O-beta-D glucoside-rich purple corn color prevents obesity and ameliorates hyperglycemia in mice. *The Journal of Nutrition*, v. 133, p. 2125-2130, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jn/133.7.2125>. Acesso em: 5 jan. 2019.

TSUTOMU, S. *et al.* ***Salacia reticulata* has therapeutic effects on obesity**. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11418-014-0845-9>. Acesso em: 15 abr. 2019.

TSUTOMU, S. *et al.* *Salacia reticulata* inhibits differentiation of 3T3-L1 adipocytes. *Journal of Ethnopharmacology*. 2011. Disponível em: <http://www.elsevier.com/locate/jethpharm>. Acesso em: 18 abr. 2019.

UEBELHACK, R., *et al.* Effects of Cactus Fiber on the Excretion of Dietary Fat in Healthy Subjects: A Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Clinical Investigation. *Current Therapeutic Research*. 2014. Disponível em: www.elsevier.com/locate/cuthre. Acesso em: 18 abr. 2019.

VENKATESWARLU, C.K. *et al.* Anti-diabetic activity of roots of *Salacia macrosperma*. *Planta Medica*, v. 59, p. 391-393, 1993. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-2006-959715>. Acesso em: 18 abr. 2019.

WANG, S. *et al.* Novel insights of dietary polyphenols and obesity. *Journal of Nutritional Biochemistry*, v. 25, n. 1, p. 1-18, 2014. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jnutbio.2013.09.001>. Acesso em: 10 jul. 2019.

WEISER, M. *et al.* The pharmacologic approach to the treatment of obesity. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 37, 453-473, 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1997.tb04323.x>. Acesso em: 10 jul. 2019.

WIE M.B. *et al.* Phenidone attenuates oxygen/glucose deprivation-induced neurotoxicity by antioxidant and antiapoptotic action in mouse cortical cultures. *Neuroscience Letters*, v. 272, p. 91-4, 1999. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(99\)00576-5](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(99)00576-5). Acesso em: 10 jul. 2019.

WILLIAMS, D.B. *et al.* Dietary supplementation with vitamin E and C attenuates dexamethasone-induced glucose intolerance in rats. *American Journal of*

Physiology Regul. Integr. Comp. Physiol, v. 302, R49-R58, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00304.2011>. Acesso em: 5 jan. 2019.

WISE, L. S.; GREEN, H. **Participation of one isozyme of cytosolic glycerophosphate dehydrogenase in the adipose conversion of 3T3 cells.** The Journal of Biological Chemistry, v. 254, p. 273-275, 1979.

WOLF, N. **O Mito da Beleza.** Como as imagens de beleza são usadas contra as mulheres. Rocco, Rio de Janeiro, 1992. Disponível em: http://bibliopreta.com.br/wp-content/uploads/2018/01/O-mito-da-beleza_-como-as-imagens-de-beleza-s%C3%A3o-usadas-contra-as-mulheres-1.pdf. Acesso em: 24 set. 2019.

WOLFRAM, R. *et al.* Daily prickly pear consumption improves platelet function. **Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 69, no. 1, pp. 61-66, 2003. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0952-3278\(03\)00057-7](https://doi.org/10.1016/S0952-3278(03)00057-7). Acesso em: 10 jul. 2019.

XI, X.; HAN, J.; ZHANG, J.Z. Stimulation of glucose transport by AMP-activated protein kinase via activation of p38 mitogenactivated protein kinase. **Journal of Biological Chemistry**, v. 276, p. 41029-41034, 2001. Disponível em: <http://www.jbc.org/content/276/44/41029>. Acesso em: 10 jul. 2019.

XIA, M. *et al.* Anthocyanin attenuates CD40-mediated endothelial cell activation and apoptosis by inhibiting CD40-induced MAPK activation. **Atherosclerosis**, v. 202, p. 41-47, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.04.005>. Acesso em: 5 jan. 2019.

YAMAMOTO, M.; SUZUKI, A.; HASE, T. Short-term effects of glucosyl hesperidin and hesperetin on blood pressure and vascular endothelial function in spontaneously hypertensive rats. **The Journal of Nutrition Sci Vitaminol** (Tokyo), v. 54, p. 95-98, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.3177/jnsv.54.95>. Acesso em: 28 mai. 2019.

YAMAUCHI, T. *et al.* Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. **Nature Medicine**, v. 8, p. 1288-1295, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nm788>. Acesso em: 28 maio. 2019.

YOKOZAWA, T. Antioxidant effects of isorhamnetin 3,7-di-O-beta-Dglucopyranoside isolated from mustard leaf (*Brassica juncea*) in rats with streptozotocin induced diabetes. **Journal of agricultural and food chemistry**, 397 50, 5490-5495, 2002.

YOSHIKAWA, M. *et al.* Absolute stereostructure of potent alpha-glucosidase inhibitor, Salacinol, with unique thiosugar sulfonium sulfonium sulfate inner salt structure from *Salacia reticulata*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 10, p. 1547-1554, 2002. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0968-0896\(01\)00422-9](https://doi.org/10.1016/s0968-0896(01)00422-9). Acesso em: 20 abr. 2019.

YOSHIKAWA, M. *et al.* Hepatoprotective and antioxidative properties of *Salacia reticulata*: preventive effects of phenolic constituents on CCl₄-induced liver injury in mice. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 25, p. 72-76, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1248/bpb.25.72>. Acesso em: 22 abr. 2019.

YOSHIKAWA, M. *et al.* Polyphenol constituents from *Salacia* species: quantitative analysis of mangiferin with alphasglucosidase and aldose reductase inhibitory activities, **Yakugaku Zasshi**, v. 121, pp. 371-378, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1248/yakushi.121.371>. Acesso em: 22 abr. 2019.

YOSHIKAWA, M. *et al.* *Salacia reticulata* and its polyphenolic constituents with lipase inhibitory and lipolytic activities have mild antiobesity effects in rats. **The Journal of Nutrition**, v. 132, no. 7, pp. 1819-1824, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jn/132.7.1819>. Acesso em: 22 abr. 2019.

YOSHIKAWA, M. *et al.* Salacinol, potent antidiabetic principle with unique thiosugar sulfonium sulfate structure from the Ayurvedic traditional medicine *Salacia reticulata* in Sri Lanka and India. **Tetrahedron Letters**, v. 38, p. 8367-8370, 1997. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(97\)10270-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)10270-2). Acesso em: 22 abr. 2019.

YOSHINO, K. *et al.* **Anti-Diabetic Activity of a Leaf Extract Prepared from *Salacia reticulata* in Mice**. 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1271/bbb.80854>. Acesso em: 20 abr. 2019.

YOU, Q. *et al.* Anti-diabetic activities of phenolic compounds in muscadine against alpha-glucosidase and pancreatic lipase. **LWT - Food Science and Technology**, v. 46, no. 1, pp. 164-168, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2011.10.011>. Acesso em: 10 jul. 2019.

YUN, H. *et al.* AMP-activated protein kinase mediates the antioxidant effects of resveratrol through regulation of the transcription factor FoxO1. **The FEBS Journal**, v. 281, p. 4421-4438, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/febs.12949>. Acesso em: 10 jul. 2019.