



RAFAEL CASTRO DE MIRANDA

**EFEITO DO TRATAMENTO COM NOZ DA ÍNDIA SOBRE O
TECIDO ADIPOSEO PERIVASCULAR E ARTÉRIAS DO
LEITO MESENTÉRICO EM ANIMAIS QUE INGERIRAM
DIETA DE CAFETERIA**

LAVRAS – MG

2019

RAFAEL CASTRO DE MIRANDA

**EFEITO DO TRATAMENTO COM NOZ DA ÍNDIA SOBRE O TECIDO ADIPOSEO
PERIVASCULAR E ARTÉRIAS DO LEITO MESENTÉRICO EM ANIMAIS QUE
INGERIRAM DIETA DE CAFETERIA**

Monografia apresentada como exigência para
obtenção do título de Licenciatura ao Colegiado
do Curso de Ciências Biológicas da Universidade
Federal de Lavras.

Orientadora:

Prof. Dra. Aline Carvalho Pereira

LAVRAS-MG

2019

RAFAEL CASTRO DE MIRANDA

EFEITO DO TRATAMENTO COM NOZ DA ÍNDIA SOBRE O TECIDO ADIPOSEO PERIVASCULAR E ARTÉRIAS DO LEITO MESENTÉRICO EM ANIMAIS QUE INGERIRAM DIETA DE CAFETERIA

EFFECT OF TREATMENT WITH NUT FROM INDIA ON PERIVASCULAR ADIPOSE TISSUE AND ARTERIES OF THE MESENTERIC BED IN ANIMALS THAT INGER CAFETERIA DIET

Monografia apresentada como exigência para obtenção do título de Licenciatura ao Colegiado do Curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Lavras.

APROVADA em ____ de _____ de 2019

Prof. Dra. Aline Carvalho Pereira UFLA

Prof. Dra. Giancarla Aparecida Botelho Santos UFLA

M.^a Janina de Sales Guillarducci UFLA

Prof. Dra. Aline Carvalho Pereira

Orientadora

LAVRAS-MG

2019

Aos meus avós, Maria Catarina e Pedro Nelci, por terem me criado, por todo amor e dedicação, para que eu pudesse seguir meus sonhos.

Ao meu irmão Rayat, por todo o amor e por sempre estar comigo nas horas mais difíceis.

As minhas tias e tios, Kátia, Jean, Claudiléia, Agnaldo, Raimundo, Cláudio e Dorineia, exemplos de amor à família, por sempre terem me ajudado e me estimulado a estudar.

Aos meus primos Dienifer, Diovana, Dionata, Luana, Lucas e Roberta, por terem sido meu apoio em horas difíceis, por sempre conversarem e me estimularem a seguir meu coração.

A toda minha família, que amo muito.

DEDICO

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Lavras, ao Departamento de Biologia e Departamento de Ciências da Saúde pela formação profissional.

Agradeço à Professora Dra. Aline Pereira Carvalho, por me acompanhar durante grande parte da minha graduação, pela orientação deste trabalho, sempre com muita dedicação, sabedoria e paciência para compartilhar comigo um pouco do seu grande conhecimento.

Agradeço ao Técnico do Laboratório de Histologia, Isaac, por ter me auxiliado em todos os processos de pesquisa realizados em laboratório.

E a todos aqueles que contribuíram para a minha formação e crescimento.

MUITO OBRIGADO!

RESUMO

A obesidade e o sobrepeso são definidos como o acúmulo anormal e excessivo de gordura que pode causar danos à saúde, contribuindo para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e metabólicas. Pode ser causada pelo desequilíbrio entre ingestão e gasto energético, por aspectos genéticos, hábitos alimentares e sedentarismo. Por ser multifatorial, é uma doença de difícil tratamento. Atualmente, entre os meios utilizados para o emagrecimento na cultura popular, encontra-se a noz da índia (*Aleurites moluccana*, Família Euphorbiaceae). A planta tem sido consumida devido a suas propriedades laxantes, controle da fome e perda de peso, mas faltam estudos que comprovem sua eficácia e segurança. Estudos prévios mostraram que o tratamento com NI foi eficiente em promover perda de peso, entretanto, não há estudos mostrando o efeito da NI sobre o tecido adiposo e vascular. Portanto, o objetivo desse trabalho foi avaliar o efeito do tratamento com noz da índia sobre diferentes vasos e sobre o tecido adiposo perivascular em animais que receberam ou não dieta de cafeteria. Para isso foram usados ratos Wistar subdivididos em grupos que receberam dieta de cafeteria e/ou tratamento com noz da índia (NI e 2NI) durante 28 dias: controle, dieta, controle NI, dieta NI, controle 2NI e dieta 2NI. No fim do experimento os animais foram eutanasiados. Ramificações terminais de artérias do leito mesentérico, próximo à parede intestinal, assim como o tecido adiposo perivascular mesentérico, foram removidos e armazenados em solução formalina. Posteriormente, os tecidos foram processados em blocos de parafina, cortados, corados com Hematoxilina-Eosina e analisados no microscópio óptico, objetiva de 10x. As fotos foram capturadas e analisadas usando o Imagem J. No programa Image J foram selecionadas cerca de 100 células adjacentes por animal na qual foram medidos a área e diâmetro maior e menor de cada um dos adipócitos. Também foi medido o diâmetro da túnica média dos vasos do leito mesentérico. A média dos dados \pm EPM foi analisada no Graph Pad Prism (One Way ANOVA, pós-teste de Bonferroni). Concluímos que o grupo que recebeu dieta de cafeteria não apresentou alteração significativa na área e no diâmetro dos adipócitos perivasculares do leito mesentérico, quando comparados ao grupo controle. O tratamento com NI também não interferiu nos adipócitos perivasculares. Entretanto, o grupo controle que recebeu a dose maior (2NI) apresentou adipócitos menores que o controle e menores que os adipócitos perivasculares do grupo que recebeu dieta de cafeteria e o dobro da dose de NI. Não foram observadas diferenças significativas na espessura da camada média de pequenas artérias na região analisada em relação ao controle em nenhum dos grupos. Os resultados obtidos sugerem que o tratamento com 2NI pode promover efeitos protetores em animais controle, mas não foi suficiente para reverter os efeitos causados pela dieta de cafeteria nos adipócitos perivasculares no leito mesentérico. Mais estudos devem ser realizados para melhor avaliar a eficácia e segurança do uso desta planta para a perda de peso e prevenção de complicações vasculares decorrentes da obesidade.

Palavras-chave: Obesidade. Noz da índia. Vascular.

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CIVITOX: Centro Integrado de Vigilância Toxicológica

DM: Diâmetro maior

Dm: Diâmetro menor

ICAM-1: Molécula de adesão intercelular 1

IL-6: Interleucina 6

IL-10: Interleucina 10

NI: Noz da índia

NO: Óxido Nítrico

NOS: Enzimas NO sintases

TNF: Fator de necrose tumoral

PVAT: Tecido Adiposo Perivascular

2NI: Dobro de noz da índia

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	REFERÊNCIAL TEÓRICO	11
2.1	OBESIDADE	11
2.2.	OBESIDADE – HISTÓRICO	12
2.3	CAUSAS DA OBESIDADE	13
2.4	EPIDEMIOLOGIA	17
2.5	FISIOPATOLOGIA DA OBESIDADE	18
2.6	TECIDO ADIPOSEO NA OBESIDADE	19
2.7	TECIDO ADIPOSEO PERIVASCULAR	21
2.8	VASOS DE RESISTÊNCIA	23
2.9	TRATAMENTO	24
2.9.1	<i>ESTRATÉGIAS NÃO FARMACOLÓGICAS UTILIZADAS PARA A PERDA DE PESO EM PACIENTES OBESOS</i>	25
2.9.2	<i>ESTRATÉGIAS FARMACOLÓGICAS UTILIZADAS PARA A PERDA DE PESO EM PACIENTES OBESOS</i>	27
2.9.3	<i>PLANTAS MEDICINAIS</i>	27
2.9.4	<i>NOZ DA ÍNDIA (Aleurites mollucana)</i>	29
3	MATERIAIS E MÉTODOS	31
3.1	ASPÉCTOS ÉTICOS	31
3.2	ANIMAIS	31
3.3	INDUÇÃO DA OBESIDADE	31
3.4	ADMINISTRAÇÃO DA NOZ DA ÍNDIA	32
3.5	COLETA DE TECIDO	32
3.6	PROCESSAMENTO DOS TECIDOS E HISTOQUÍMICA	33
3.7	ANÁLISES ESTATÍSTICAS	35
4	RESULTADOS	35
5	DISCUSSÃO	38
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
	CONCLUSÃO	42
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é definida hoje como o excesso de gordura abdominal em relação à massa magra que segundo a OMS pode ser detectada através do IMC e da determinação do diâmetro da cintura, uma vez que indivíduos com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ e circunferência da cintura $\geq 88 \text{ cm}$ em mulheres e $\geq 102 \text{ cm}$ em homens configuram-se como indivíduos obesos (OMS, 2000; VERRENGIA et al, 2013).

De acordo com Pereira e colaboradores (2013), essa doença pode ser causada por um desequilíbrio entre a ingestão e o gasto calórico. Ao ingerir mais calorias que o necessário, o excedente é estocado na forma de gordura, uma reserva energética. A obesidade também está associada a inúmeros caracteres econômicos, sociais e culturais, de tal modo que está diretamente condicionado ao perfil alimentar. Estudos também associam a obesidade com herança genética e sedentarismo, isso se deve a mudanças do estilo de vida através de atividades com menor esforço físico e praticidade devido ao acesso tecnológico (BATISTA FILHO & RISSIN, 2003; MENDONÇA & ANJOS, 2004; SOUZA, 2010).

A obesidade tem se tornado uma doença cada vez mais comum e por essa razão vem ganhando grande destaque nas últimas décadas, uma vez que sua prevalência já é considerada uma pandemia. Segundo projeções da ABESO em 2025 é esperado 2,3 milhões de adultos com sobrepeso, 700 milhões de indivíduos obesos e 75 milhões de crianças com sobrepeso e obesidade.

Na antiguidade nossos ancestrais se alimentavam de raízes, frutos, sementes. Durante períodos de mudanças estacionais tinham grande dificuldade na obtenção e estoque de alimentos, de modo que era necessária a migração por longas distâncias, para que não morressem de fome. A partir disso, ocorreram mudanças genéticas que contribuíram com a epidemia de obesidade, onde o consumo alimentar dos indivíduos eram superiores, logo esse excesso era armazenado na forma de gordura e utilizado nos períodos de extrema carência alimentar (HALPERN, 1999; BARROS FILHO, 2004).

No organismo podemos citar vários hormônios que estão relacionados com a manutenção do metabolismo energético, entre eles estão a grelina responsável por estimular a fome, leptina produzido nos adipócitos atua inibindo a fome, insulina responsável pela diminuição da concentração de glicose no sangue e o glucagon que possui efeito contra regulatório para manter a homeostase da glicose sanguínea, estimula a lipólise, glicólise.

De acordo com Almeida et al (2009), a obesidade vem causando grande preocupação nos médicos de todo o mundo, uma vez que o excesso de gordura no organismo aumenta a propensão da ocorrência de doenças cardiovasculares, doença arterial coronariana, hipertensão arterial sistêmica, diabetes tipo 2, alguns tipos de câncer, doença hepática gordurosa. Todas enfermidades relacionadas à obesidade, estão também associadas à redução da qualidade de vida e ao aumento da mortalidade. No Brasil estima-se que cerca de R\$488,00 milhões são gastos anualmente pelo SUS a partir de problemas causados pela obesidade (BRASIL, 2013).

Quando tratamos de obesidade, estamos nos referindo a níveis de gordura bem acima dos padrões considerados para a manutenção da saúde. A gordura é armazenada no tecido adiposo que possui duas variedades, tecido adiposo unilocular e tecido adiposo multilocular. Esse tecido possui inúmeras funções como produção de calor, estoque energético e função endócrina (FONSECA et al, 2006).

O tecido adiposo perivascular (TAP) é um tipo de tecido adiposo unilocular podendo ser encontrado ao redor dos vasos, coração e rins. O TAP está intimamente conectado à parede dos vasos, graças a essa íntima relação, substâncias parácrinas podem ser enviadas do tecido adiposo para as células endoteliais desempenhando funções que auxiliam na manutenção do estado de homeostase, além de regulação do tônus muscular, controle da pressão arterial. Logo condições fisiopatológicas do tecido adiposo pode afetar os mecanismos de controle da pressão arterial (SZASZ e WEBB, 2012).

Diante de novas alternativas para o emagrecimento tem-se notado também o crescente uso de plantas medicinais. Plantas essas que são utilizadas por diferentes classes sociais. Estas apresentam efeitos interessantes no organismo, baixo custo e são de fácil acesso. Entre elas, podemos citar a “Noz da Índia”.

A Noz da Índia se configura como uma planta utilizada na medicina popular pelos seus efeitos terapêuticos. Entre eles auxílio na diminuição da febre, inflamações, asma, hepatite, dores de cabeça, gonorréia, efeitos laxativos dentre outros (NIAZI et al, 2010). Outros estudos evidenciam o potencial mutagênico e citotóxico da noz da Índia (CASTILHO, 2016).

Estudos prévios mostraram que o tratamento com noz foi eficiente em promover perda de peso, entretanto, não há estudos mostrando o efeito da noz sobre o tecido adiposo e vascular. Diante do exposto, o presente trabalho teve como objetivo avaliar o efeito do tratamento com noz da Índia sobre os tecidos na região abdominal, onde há maior acúmulo de tecido adiposo branco envolvendo vasos de resistência que desempenham um papel importante no controle pressórico.

2 REFERÊNCIAL TEÓRICO

2.1 OBESIDADE

A obesidade é considerada uma doença crônica não transmissível, multifatorial, na qual se acumula o excesso de gordura no tecido adiposo, sobrepondo assim a massa magra. O sobrepeso é um estado em que os indivíduos possuem proporções de gordura maiores que o desejável. Ambos os casos ocorrem devido à influência de fatores psicológicos, socioculturais e biológicos (OLIVEIRA et al. 2003).

Esse problema pode ser causado por uma perda no equilíbrio entre ingestão e gasto energético, que é favorecido pelo atual quadro no qual nota-se a diminuição da prática de exercícios físicos e o aumento do consumo de alimentos altamente calóricos e ricos em açúcares simples, o que favorece o acúmulo de gordura e consequente obesidade (PEREIRA et al, 2013).

A obesidade pode ser detectada através do cálculo do índice de massa corporal (IMC), dividindo-se o peso em quilogramas pela altura em metros elevada ao quadrado (kg/m^2). Segundo a OMS, o IMC é o parâmetro mais útil para aplicar em grandes populações com o objetivo de diagnosticar obesidade.

Tomando como base o IMC, a OMS classificou os diferentes graus de obesidade. Indivíduos com $\text{IMC} \geq 25$ -29,9 são considerados pré-obesos, $\text{IMC} \geq 30$ -34,9 são classificados como obesos do tipo I, $\text{IMC} \geq 35$ -39,9 são enquadrados como obesos do tipo II, $\text{IMC} \geq 40$ são categorizados como obesos do tipo III. As últimas duas classificações são catalogados como os casos mais graves, responsáveis por gerar grande variedade de doenças cardíacas e com elevado risco de morte (OMS, 2000; ABESO, 2016).

A utilização do cálculo do IMC é discutida porque leva em conta apenas o peso total, desconsiderando a composição corpórea. Hoje também é adotada a medida da circunferência da cintura, um método simples capaz de detectar os pacientes com risco elevado devido ao acúmulo maior de gordura abdominal, que está relacionado a várias comorbidades (ZHU et al, 2002), incluindo o risco de morte (PISCHON et al, 2008).

Delbim (2012) indica que o risco cardiovascular aumenta em detrimento da elevação da glicemia de jejum, do IMC, circunferência da cintura, das pressões arteriais sistólica e diastólica, de modo que os valores limítrofes indicados são; IMC de 25 a 29,9; circunferência da cintura de 88 cm em mulheres e 102 cm homens, glicemia de jejum de 100 mg/dl a 125

mg/dl, pressão arterial sistólica 140 mmHg e pressão arterial diastólica 90 mmHg, indivíduos que possuem valores maiores que os indicados podem se ver encaixados na categoria de pacientes com risco cardiovascular elevado.

2.2 OBESIDADE – HISTÓRICO

A obesidade é considerada uma doença muito antiga. Através de registros históricos, imagens, sabe-se que já existiam indivíduos obesos há 25.000 anos no período paleolítico, também há casos de esculturas gregas obesas, além de registros da sua ocorrência em múmias do antigo Egito (FRANCISCHI et al, 2000).

Nossos antepassados foram marcados por uma luta drástica e constante para conseguirem alimento. À medida que ocorriam mudanças nas estações, como a chegada do frio, algumas pequenas populações de hominídeos tinham que migrar para diferentes regiões a fim de obterem provisões para a sua sobrevivência (HALPERN, 1999).

Fazendo uma análise do ambiente dos nossos antepassados, notamos que os indivíduos eram em sua maioria caçadores - coletores, cuja alimentação era basicamente feita de raízes, tubérculos, frutas, caçando pequenos animais migrando para diferentes regiões ao longo do ano, só mais tarde passaram a consumir em grande quantidade alimentos mais calóricos. Com o passar do tempo mudanças adaptativas foram ocorrendo no organismo. Dentre essas mudanças, ocorreram alterações na expressão/transcrição de genes envolvidos na adipogênese, facilitando o acúmulo de gordura que poderia ser usada como reserva energética em situações de escassez alimentícia, mas também servindo como um importante isolante térmico responsável por ajudar no controle e manutenção da temperatura nos indivíduos (HALPERN, 1999). Em algumas sociedades de períodos passados pessoas obesas eram até cultuadas, a obesidade era sinônimo de saúde (BARROS FILHO, 2004; JABR, 2013).

Porém ocorreram mudanças nos hábitos alimentares e no estilo de vida. Hoje os alimentos estão disponíveis em abundância, com baixo custo e fácil acesso, além do fato de muitos deles apresentarem alto valor calórico, rico em gorduras, açúcares e com baixo teor de fibras. Aliado ao advento de tecnologias que favoreçam o dia-a-dia, isso contribuiu diretamente para o desenvolvimento da má alimentação e do sedentarismo. Assim podemos dizer que a epidemia da obesidade é um impasse entre genes antigos e os hábitos da modernidade (HALPERN, 1999).

2.3 CAUSAS DA OBESIDADE

O ser humano pratica o ato de se alimentar por duas razões, para poder saciar sua fome o que contribui para sua sobrevivência ou para realizar seus prazeres e caprichos e não para obter os nutrientes necessários para a manutenção da sua homeostase, para o seu desenvolvimento adequado (VIUNIUSKI, 2005).

Nota-se que o excesso de peso atinge as diferentes classes socioeconômicas. De acordo com a literatura, pessoas de menor nível socioeconômico tendem a ter maior ingestão de sódio, gorduras, carboidratos simples e refrigerantes, o que contribui para a obesidade e doenças cardiovasculares. No entanto, indivíduos dos níveis socioeconômicos médio e alto são os que apresentam as maiores chances de sobrepeso e obesidade (MARTIN et al, 2014; VIEIRA et al, 2017).

Por volta do final da década de 70, ocorria a revolução nutricional no Brasil, de modo que as pessoas deixavam de se alimentar de forma saudável e investiam em produtos mais gordurosos. Um tipo de alimento que vem sendo consumido cada vez mais, desde meados da década de 90, com alto valor calórico foi o refrigerante (PRADO, 2013). A venda desse produto para as famílias aumentou muito em função do marketing, baixo custo e fácil acesso (WU, YU, WEI & YIN, 2003). Não só esse alimento passou a ser consumido em grandes proporções, como muitos outros altamente calóricos, entre eles estão os açúcares e farinhas refinadas passaram a servir como base na alimentação do brasileiro, que se preocupava com o prazer da alimentação e não mais com a nutrição adequada (BIRCH, 2006).

Apesar da dieta pobre vista em grandes segmentos populacionais, em busca de uma alimentação saudável quanto às proporções dos grupos alimentares, devem-se seguir as recomendações propostas na pirâmide alimentar.



FIGURA 1: Pirâmide alimentar e os princípios básicos para uma alimentação saudável. Fonte: PHILLIP, 2013; GOMES & TEIXEIRA, 2016, p. 11.

Além dos hábitos alimentares ruins, outro ponto que tem extrema relevância quando nos referimos ao sobrepeso e à obesidade é o sedentarismo (GUERRERO, 2007). O sedentarismo está associado à modernidade. A partir da revolução industrial até os dias de hoje nota-se um grande avanço no desenvolvimento de inúmeras tecnologias que possuem como objetivo gerar melhorias nas condições de vida da população, mas com isso acabam gerando uma maior comodidade e menor esforço físico, o que acarreta o acúmulo de energia (ALVES, 2007). Somado a esses aspectos estão o crescimento da urbanização nos grandes centros, o que gera maior renda para o setor automobilístico, com aumento da saída de veículos pessoais o que torna o deslocamento das pessoas mais fácil com menor gasto de energia, esses e outros fatores contribuem para a redução da prática de exercícios físicos (ALVES, 2003).

Produtos que atingem diretamente crianças e adolescentes incentivando-as a ficarem em casa e negarem as práticas de exercícios físicos são os vídeo-games, jogos eletrônicos, televisões, computadores, tablets, celulares e seus aplicativos de comida e pronta entrega em domicílio (RINALDI & COLS, 2008). O consumo excessivo de alimentos, doces, refrigerantes, pipocas e uma diminuição no consumo de verduras, legumes e fibras contribuem para a geração da obesidade não só em crianças e adolescentes, mas também em adultos (CAMPBELL, CRAWFORD & BALL, 2006).

De acordo com Robinson e colaboradores (2012), a influência dos hábitos alimentares parte do ambiente doméstico, onde crianças e adolescentes desde cedo aprendem a se alimentar e não a se nutrir. Dietas ricas em alimentos gordurosos, fast-foods e refrigerantes

contribuem para o ganho exagerado de peso. Por essas razões, a educação alimentar saudável deve ser estimulada desde cedo, uma vez que apesar de a obesidade poder ocorrer em qualquer faixa etária, nota-se um grande crescimento dessa doença em crianças e adolescentes.

Segundo WHO (2002), o sobrepeso e a obesidade estão relacionados com fatores dietéticos, ambientais e genéticos. São os fatores genéticos que determinarão o acúmulo e distribuição da gordura no corpo dos indivíduos, de modo que pessoas geneticamente predispostas à essa doença possuem acúmulo de gordura nas vísceras, na região do abdômen, no entanto os fatores dietéticos, ambientais e psicossociais também possuem papel importante na geração desse quadro (PINHEIRO et al, 2004).

O desequilíbrio na alimentação, dietas hipercalóricas associadas à falta de vitaminas, de micronutrientes essenciais para o funcionamento de mecanismos fisiológicos e falta de fibras, podem causar alterações gastrointestinais, metabólicas e também nas secreções hormonais, o que contribui para o desenvolvimento de inúmeras fisiopatologias comuns na obesidade, como a síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão, entre outras (NAVES & PASCHOAL, 2006).

Um dos hormônios que participa na formação de estoques energéticos em nosso organismo é a insulina, tipo de hormônio anabólico produzido nas células beta do pâncreas, liberado na corrente sanguínea na presença de glicose, ativam receptores em células musculares e hepáticas. Age em células adiposas inibindo a enzima lipase hormônio sensível estimulando o armazenamento de glicose pela glicogênese e de cetoácidos e ácidos graxos através da lipogênese e inibe rotas metabólicas de quebra como a glicólise e a lipólise (COSTANZO, 2014, P. 432-433).

Estudos clínicos demonstram que uma alimentação pobre em alimentos saudáveis, rica em carboidratos simples e gorduras pode ser uma das causas que contribuem para a geração da intolerância à glicose, resistência à insulina no organismo e o estresse das células beta pancreáticas (WOLEVER, 2000; VIEIRA et al., 2007). Há estudos mostrando que indivíduos com obesidade abdominal possuem maiores chances de desenvolverem resistência à insulina, desencadeando um quadro de diabetes mellitus tipo 2, além de serem alvos de outras complicações, como a síndrome metabólica (HAUNER, 2002).

Outros estudos constatam que o excesso de gordura abdominal favorece a resistência à insulina, que aumenta a síntese de ácidos graxos, hiperglicemia, hiperlipidemia, redução nos níveis de HDL e aumento da reabsorção de sódio para o organismo, fatores relacionados com a síndrome metabólica, hipertensão arterial, aterosclerose e diabetes (LEE, 2001).

Outro hormônio que participa do controle de estoques no nosso organismo é o glucagon, hormônio peptídico produzido nas células alfa do pâncreas. É secretado quando ocorre diminuição de glicose na corrente sanguínea. Tem como funções aumentar as concentrações de glicose, ácidos graxos e cetoácidos no sangue. Estimula rotas metabólicas de lise, como a lipólise e glicogenólise, além de estimular também a gliconeogênese. Em função da hiperglicemia e hiperinsulinemia observados em casos de obesidade, a secreção de glucagon pode estar diminuída (COSTANSO, 2014, P.434).

De acordo com Naves (2007), a leptina é um importante hormônio na regulação da ingestão alimentar e do gasto energético, sendo essa substância um subproduto do gene que favorece a adipogênese. Produzido pelo tecido adiposo branco, é secretado em pulsos ao longo do dia na corrente sanguínea e age no hipotálamo, inibindo a fome e promovendo a saciedade. Atua também em outros tecidos, no sistema imunológico, na recuperação de lesões, na formação óssea, no endotélio dos vasos sanguíneos auxiliando na manutenção da pressão arterial e também possui efeito lipolítico. As secreções desse hormônio diminuem em situações de jejum e exercício físico moderado. Uma das hipóteses sugeridas é que o gasto energético no exercício físico ocorre independente da ação da leptina, uma vez que a ativação simpática tenha ação inibitória sobre a síntese da leptina. Assim, observa-se no período pós treino diminuições gradativas das secreções desse hormônio (NEGRÃO & LICINIO, 2000; FRUHBECK, 2002; BENATTI et al., 2007; FONSECA-ALANIZ et al, 2007).

Após a elucidação das funções da leptina, experimentos evidenciaram que seus níveis séricos na corrente sanguínea eram aumentados nos quadros de obesidade, em função do aumento dos adipócitos que aumentavam a transcrição/tradução do gene da leptina. Então, se na obesidade há níveis elevados desse hormônio o esperado seria que ocorresse maior perda de gordura, o que na realidade não ocorre, indicando uma resistência hipotalâmica à ação desse hormônio no organismo (FRIEDMAN, 2000; JÚNIOR et al, 2004; MENDONÇA & MOREIRA, 2015).

A grelina está envolvida nos mecanismos responsáveis pelo balanço energético, aumentando sua secreção em situações de jejum prolongado e hipoglicemia. Ao ser secretada por células estomacais age sobre centros hipotalâmicos, estimulando a ingestão alimentar. Age também no tecido adiposo diminuindo a oxidação de gorduras e aumentando a adiposidade. A secreção dessa substância torna-se reduzida na obesidade (LEYDY, 2004).

Apesar dessas afirmações, experimentos realizados em indivíduos obesos mostram que os níveis séricos de grelina não diminuem significativamente após as refeições, do mesmo

modo que diminuem em pessoas que não possuem obesidade (ENGLISH et al, 2004), o que contribui para o ganho de peso.

2.4 EPIDEMIOLOGIA

A obesidade vem se tornando um problema de ordem mundial, uma vez que apresenta um caráter epidêmico e uma prevalência crescente tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento (OLIVEIRA et al, 2003).

Ao analisar a cultura, alimentação, caracteres econômicos e sociais, as maiores prevalências de obesidade e sobrepeso estão em países desenvolvidos, como os Estados Unidos e parte dos países da Europa. Isso se dá pelo amplo acesso à informação, aos hábitos alimentares voltados para uma cultura consumidora de *fast foods*, refrigerantes, etc. No entanto, a prevalência dessa doença em países em emergência tem crescido, uma vez que a cultura das grandes potências vem influenciando o modo de viver dos indivíduos. Isso se torna claro pelo aumento, por exemplo, do número de empresas *fast foods* com atendimento domiciliar no Brasil (COSTA, 2005).

De acordo com Viuniski (1999), o povo brasileiro vive uma inversão nutricional, estado esse que pode ser considerado de desnutrição. Como resultados preocupantes a partir de análises, os dados epidemiológicos mostram que o excesso de peso e a obesidade cresceram exponencialmente nas últimas décadas no Brasil e em outros países onde a inversão nutricional é recorrente (AZEVEDO & BRITO, 2012). Uma pesquisa feita em 2004 pelo IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) evidência “38,8 milhões de pessoas com 20 anos de idade ou mais, estão acima do peso, o que significa 40,6% da população total do país, dentro deste grupo, 10,5 milhões são obesos”, (IBGE, 2006).

A ABESO (2016) realizou uma série de projeções expondo que no ano de 2025 cerca de 2,3 bilhões de pessoas estariam com sobrepeso ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) e mais de 700 milhões de obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Os dados para os próximos anos revelam um constante crescimento dessa epidemia.

Segundo Malta e colaboradores (2014), baseando-se em estudos realizados no campo, há uma prevalência maior da obesidade em indivíduos do sexo masculino do que os do sexo feminino. Foi observado um risco maior de doenças cardiovasculares em homens, devido altos teores de LDL encontrados na corrente sanguínea dos pacientes deste sexo. O aumento da prevalência da obesidade pode ser visto também nos povos indígenas, aos quais tem

apresentado grandes mudanças no estilo de vida em função das influências vindas a partir do modo de vida das pessoas nos grandes centros, promovendo entre outras mudanças o aumento do consumo de fast foods (CASTRO et al., 2010).

De acordo com dados fornecidos pelo POF (2008-2009), a maior ocorrência de obesidade, tanto em homens quanto em mulheres, está principalmente localizada nas regiões sul e sudeste do Brasil em relação às outras regiões, sendo que a região sul se destaca por ter maior prevalência de sobrepeso (56,8% em homens e 51,6% em mulheres) e também de obesidade (15,9% dos homens e 19,6% de mulheres estão incluídos nessa faixa).

Essa doença crônica não transmissível pode ocorrer em quaisquer faixas etárias, mas nota-se um elevado aumento em crianças, adolescentes e idosos. Nos jovens uma questão que influencia diretamente seus hábitos alimentares é a convivência familiar. Logo, se os pais possuírem hábitos alimentares inadequados, isso pode influenciar o perfil alimentar de seus filhos, contribuindo para o desenvolvimento tanto da obesidade infantil quanto a juvenil (MUSHER-EIZENMAN & HOLUB 2007).

Em idosos longevos, o aumento do peso corporal a níveis inadequados para a saúde pode estar relacionado com doenças crônico-degenerativas que diminuem ou impossibilitam as pessoas dessa faixa etária de praticar exercícios físicos, e por essa razão vão se tornando cada vez mais inativos. Esse fator associado a uma má alimentação, favorece tanto o ganho de peso quanto o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (CRUZ, 2004).

2.5 FISIOPATOLOGIA DA OBESIDADE

A obesidade é multifatorial e está ligada aos tipos de doenças mais comuns dos dias de hoje. O excesso de gordura no organismo pode favorecer a síndrome metabólica, dislipidemias, a instalação de doenças cardiovasculares, entre elas a hipertensão, a doença coronariana que representa alto risco de mortalidade. Além disso, a má alimentação em grandes quantidades vista na obesidade pode favorecer também problemas no trato gastrointestinal, entre elas estão a gastrite e a ulcera (JUNG, 1997; REUTER et al., 2016; BARROSO et al., 2017).

A má alimentação associada ao sedentarismo pode promover aumento da glicemia, colesterol total e triacilgliceróis no sangue, redução do HDL e aumento do LDL, instalando o quadro de dislipidemia, tal condição favorece o desenvolvimento de doenças cardiovasculares como hipertensão, aterosclerose, derrame, infarto, entre outras (REUTER et al., 2016).

A aterosclerose atualmente é uma das doenças vasculares com maior frequência em países industrializados, podendo levar à morte. Em casos de obesidade os altos níveis de colesterol circulantes agregam-se no endotélio vascular das artérias, formando uma placa de gordura que promove um processo inflamatório. Nesses locais são liberados mediadores pró-inflamatórios, o que fornece condições para que a placa de colesterol evolua para placa de ateroma. Em virtude dos altos níveis de colesterol a placa vai crescendo com o tempo e comprimindo a parede das artérias, contribuindo para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (CARAPETO et al., 2017).

Em virtude do risco cardiovascular, medidas devem ser tomadas de modo que os pacientes retornem a níveis satisfatórios de colesterol no organismo. Entre as medidas adotadas estão: adoção de uma dieta balanceada, redução na ingestão de gordura de origem animal, prática de exercícios físicos regularmente, abandono do hábito de fumar e o controle de peso. Caso essas medidas não sejam eficazes na redução dos níveis de colesterol é recomendado o tratamento medicamentoso com estatinas. Entre as comercializadas no mercado estão a atorvastatina, lovastatina, pravastatina e resuvastatina (ANVISA, 2011).

Uma vez que a síndrome metabólica está associada a doenças cardiovasculares, deve ser prevenida e tratada, de modo que são necessárias profundas alterações nos hábitos de vida, deletando hábitos alimentares inadequados e praticando exercícios físicos regularmente. Tais práticas favorecem a redução da circunferência da cintura, reduzindo a gordura visceral, a glicemia e os triacilgliceróis no organismo, por aumentar a sensibilidade da insulina. Esses fatores associados minimizam os riscos cardiovasculares. Ainda que tomada como referência essas indicações, deve-se fazer também o tratamento da diabetes e da hipertensão arterial com o uso medicamentoso (SILVA et al., 2017).

2.6 TECIDO ADIPOSEO NA OBESIDADE

O tecido adiposo é um tipo diferenciado de tecido conjuntivo. Suas células são denominadas adipócitos, cuja distribuição é ampla no organismo e representa o maior depósito de energia na forma de triacilgliceróis. As moléculas lipídicas são mais eficientes como reserva energética do que outros macronutrientes, uma vez que cada molécula lipídica fornece cerca de 9,3 Kcal, em contrapartida aos carboidratos que fornecem apenas 4,1 Kcal. Entre os locais onde a gordura pode se acumular, estão a região abdominal e ao redor das vísceras (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2008, P. 125).

O tecido adiposo se divide em duas diferentes variedades, sendo distintos quanto à localização, fisiologia e aos tipos de patologias que estão associados. O tecido adiposo branco (TAB), também conhecido como tecido adiposo comum ou unilocular cuja coloração varia de branco a amarelo escuro, coloração associada ao perfil alimentar do indivíduo e à presença de pigmentos, está presente em abundância nos adultos. O outro não menos importante é o tecido adiposo marrom (TAM), cuja coloração pode variar de pardo a marrom. Está presente nos bebês, não cresce com o passar do tempo, pouco presente nos adultos, possui a proteína desacopladora do tipo 1 (UCP-1), que confere propriedade termogênica a esse tecido (FONSECA et al, 2006; CASSOLA, 2012).

O TAB localizado abaixo da pele na região visceral, subcutânea, podendo ter grande acúmulo na região abdominal é formado por células capazes de armazenar triacilgliceróis. No seu interior se encontra uma única gotícula de gordura que toma aproximadamente de 85% a 90% do volume total da célula. Esse tecido é sustentado por colágeno e altamente vascularizado. No interior dos adipócitos possui todas as proteínas e enzimas necessárias que atuam estimulando hora a lipogênese, hora a lipólise de acordo com a necessidade do organismo (FONSECA et al, 2006).

No período de abundância é estimulado o armazenamento de gorduras, enquanto que no período de escassez são estimuladas rotas metabólicas que hidrolisam os lipídeos, gerando energia necessária para a manutenção dos mecanismos que mantêm o indivíduo vivo. Além do TAB ter uma importante função energética, ele também funciona como isolante térmico, ajudando no controle da temperatura corpórea e já há algum tempo foi descoberto sua importante função endócrina (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2008, P. 126).

Como dito anteriormente o TAB tem função endócrina sendo responsável pela produção e secreção de inúmeras substâncias com funções imunes, neuroendócrinas e atuantes no metabolismo. Essas substâncias em conjunto são denominadas de adipocinas, entre elas podemos citar o TNF-alfa e a interleucina 6, classificadas como citocinas. Como um grupo de polipeptídios que mediam e regulam reações imunológicas, também devemos citar a lipoproteína lipase (LLP) responsável pela quebra dos grandes quilomícrons produzidos nos enterócitos e das lipoproteínas (VLDL), que liberam no sangue glicerol e ácidos graxos que vão ser conduzidos para o interior dos adipócitos (TRAYHORN e WOOD, 2004).

Na obesidade ocorre o armazenamento excessivo de triacilgliceróis nos adipócitos, ao mesmo tempo ocorre um aumento na produção e secreção de adipocinas pró-inflamatórias e redução da secreção de substâncias antiinflamatórias. Essa alteração estimula o recrutamento

de células imunológicas como macrófagos, linfócitos e células dendríticas no tecido adiposo branco, gerando um processo inflamatório, que pode causar alterações até mesmo nas vias metabólicas (AZHAR et al., 2016; WUNDERLICH, 2017; CARIA, 2017).

Em resposta ao aumento do armazenamento energético, os adipócitos acabam crescendo ou sofrendo hipertrofia. Por essa razão, o tecido adiposo é constantemente remodelado durante situações de ganho e perda de peso. As alterações previstas no tecido adiposo ocorrem em detrimento do aumento excessivo da produção de substâncias da matriz extracelular, entre elas estão o colágeno, a lamina e a fibronectina; algumas das quais são importantes nos mecanismos de adipogênese, migração e reparo celular (WASSERMAN, 2015; CHOE et al., 2016).

A deposição excessiva de colágeno sobre o tecido adiposo causa dano tecidual crônico, instalando a fibrose nesse tecido. Isso estimula o recrutamento e a infiltração de células inflamatórias, estabelecendo a metainflamação que causa alterações no metabolismo dos lipídeos. Os adipócitos aumentados apresentam uma grande quantidade de macrófagos, que possui como função a produção de substâncias pró-inflamatórias, como o TNF- α , interleucinas e outros mediadores químicos que aumentam a síntese de substâncias da matriz extracelular, entre elas o colágeno, reduzindo a plasticidade do tecido adiposo e gerando a fibrose (CHUN, 2012; CARIA, 2017).

2.7 TECIDO ADIPOSEO PERIVASCULAR

De acordo com Szasz e Webb (2012), compondo o TAB está o tecido adiposo perivascular (TAP), intimamente conectado à parede dos vasos de tal modo que um se comunica diretamente com o outro através dos vasos vasorum. Graças a essa íntima relação do TAP com as células vasculares, substâncias parácrinas podem ser enviadas do adiposo para células endoteliais desempenhando funções que auxiliam na manutenção do estado de homeostase. Além da regulação do tônus muscular e controle da pressão arterial. Logo, condições fisiopatológicas do tecido citado podem causar alterações anatômicas e fisiológicas dos vasos o que afeta os mecanismos de controle da pressão arterial.

Segundo Bouchi et al (2017), na obesidade ocorre a hipertrofia excessiva dos adipócitos o que causa alterações nas funções fisiológicas desempenhadas pelos mesmos. Dessa forma, ocorre aumento do tecido adiposo perivascular, que por sua vez atrai muitos macrófagos adquirindo um caráter inflamatório causando mudanças também na parede dos

vasos. Essas modificações fisiológicas ocorridas no tecido adiposo podem promover diminuição da produção e secreção de substâncias vasodilatadoras e consequente aumento da liberação de substâncias vasoconstritoras como a angiotensina II, o que propicia o desenvolvimento do quadro de hipertensão arterial.

Na obesidade a inflamação crônica no tecido adiposo perivascular, altera a liberação de citocinas, ocasionando também a disfunção endotelial que pode estar relacionada com vários problemas cardiovasculares. Uma função importante das células endoteliais é a produção de monóxido de nitrogênio (NO) que possui funções antiaterogênicas, antitrombóticas, impede a agregação plaquetária, possui efeito vasodilatador e efeitos anti-inflamatórios. Com aumento do risco da formação de placas de ateroma na obesidade devido ao aumento na deposição LDL colesterol na parede dos vasos sanguíneos, tal processo pode promover a disfunção endotelial, consequente redução na produção e secreção de vasodilatadores, como o NO e aumento da disponibilidade de vasoconstritores. Essas alterações favorecem o agravamento da aterosclerose, o desenvolvimento de hipertensão e outras doenças relacionadas (OISHI, 2016; CARAPETO et al., 2017; COSTA, 2018).

O NO é um dos principais fatores de relaxamento vascular produzido pelo endotélio. O NO é derivado da L-arginina que sofre conversão por enzimas NO sintases (NOS) ou sua produção pode ser modulada pela fosforilação da adiponectina sobre a serina 1177. A obesidade induz o acúmulo de macrófagos no tecido adiposo aumentando a liberação de citocinas pró inflamatórias, o aumento da secreção dessas citocinas reduz a produção de NO por diminuírem a fosforilação da serina 1177 e a atividade das NOS, gerando assim a disfunção endotelial, favorecendo o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DOLORES PRIETO et al., 2014; OISHI, 2016).

Outro fator que contribui para a disfunção endotelial está relacionado com a obesidade e formação de placas de ateroma. Durante a formação da placa de ateroma ocorre aumento da liberação de moléculas de adesão, como selectina endotelial (E-selectina), molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) e molécula de adesão vascular 1 (VCAM-1), liberadas em resposta a inflamação. As moléculas de adesão favorecem a ligação célula-célula ou célula matriz-extracelular, permite a deposição de células espumosas no espaço subendotelial, levando ao espessamento da parede do vaso, reduzindo o lúmen do vaso e o fluxo de sangue pelo mesmo. Além disso, promove também redução da liberação de vasodilatadores, como o NO e aumento de vasoconstritores. Esses fatores em conjunto favorecem o desenvolvimento de hipertensão, isquemia e outras doenças cardiovasculares relacionadas (STORCH et al., 2017).

2.8 VASOS DE RESISTÊNCIA

Os vasos sanguíneos funcionam como um sistema fechado de tubos capaz de levar sangue do coração para os tecidos e dos tecidos para o coração, desse modo a irrigação sanguínea ajuda a manter a homeostase dos tecidos de forma geral; existem diferentes tipos de vasos sanguíneos com características histológicas que variam de um para o outro, esses caracteres de cada vaso refletem sua resistência e capacitância (COSTANSO, 2014, P.114).

Histologicamente a parede da maioria dos vasos sanguíneos pode ser dividida em três túnicas, túnica íntima encontrada mais internamente, túnica média que é intermediária e túnica adventícia mais externa, exceção a essa regra temos os capilares sanguíneos que possuem uma única faixa de células epiteliais que constituem a sua parede (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2008, P 113-116).

Sabe-se que o endotélio dos vasos sanguíneos não funciona apenas como barreira passiva na separação entre meios, sendo capaz de desempenhar funções fisiológicas com a produção de inúmeras substâncias como o fator de relaxamento derivado do endotélio, conhecido atualmente como óxido nítrico, prostaglandinas, endotelina, trombomodulina, substâncias que inibem a agregação plaquetária e aquelas que possuem efeito antiaterogênico. Algumas dessas substâncias possuem efeito vasoconstritor como a endotelina e outras possuem efeito vasodilatador como o óxido nítrico. Ambos atuam aumentando ou diminuindo resistência dos vasos ao fluxo do sangue e por essa razão pode ajudar no controle dos níveis pressóricos do organismo (FRIEBEL et al., 1994; BATLOUNI, 2001; TEIXEIRA et al., 2014).

Auxiliando o controle pressórico estão as pequenas artérias, também conhecidas como vasos de resistência que são pequenas ramificações das artérias. São vasos de calibre bem menor, arredondados e possuem uma espessa camada de músculo liso bem desenvolvido em suas paredes. Por essa razão, esses vasos geram resistência vascular periférica ao fluxo sanguíneo (CONTRERAS et al., 2016; SILVERTHORN, 2017, P.446).

Os vasos de resistência encontrados nos músculos esqueléticos, baço e rins, ao serem ativados por catecolaminas do sistema simpático sofrem aumentando do tônus muscular, vasoconstrição. Isso desencadeará um aumento da resistência vascular desses vasos. Conseqüentemente diminui a quantidade de sangue que flui por esse canal o que gera aumento da pressão arterial. Quando as catecolaminas param de ser secretadas, o tônus dos vasos de resistência diminui, permitindo maior passagem de sangue por esses vasos e

diminuição da pressão arterial. O estresse associado à obesidade pode aumentar a secreção de catecolaminas e outras substâncias que favorecem a vasoconstrição, o que pode ser tomado como um dos fatores para o desenvolvimento da hipertensão arterial sistêmica (IRIGOYEN et al, 2001; PEREIRA & RIBEIRO, 2012; FEIJÓ et al., 2016).

Na obesidade, concomitante ao aumento do tecido adiposo perivascular, observamos também a diminuição da secreção de substâncias anticontráteis pelos adipócitos. Em alguns tecidos/modelos animais, pode até ocorrer numa primeira fase o aumento de substâncias vasodilatadoras. Posteriormente com o avanço do remodelamento, predomina a secreção substâncias contráteis, que determinam o remodelamento das pequenas artérias. Com o estreitamento do lúmen desses vasos, alterações na função endotelial, aumento da liberação de catecolaminas. Tais efeitos favorecem a vasoconstrição e aumentando a resistência vascular periférica, o que contribui para o quadro de hipertensão arterial (MULVANYM et al., 1996; OPARIL et al., 2003; COSTA, 2018).

2.9 TRATAMENTO

A obesidade é uma doença multifatorial, por essa razão deve ser tratada de forma multidisciplinar. A equipe de atendimento ao paciente obeso deve ser composta de um médico, um nutricionista, um psicólogo e um educador físico. Em casos de obesidade infantil, deve ser levado em consideração também a adição de um pediatra na equipe responsável pelo processo. Cada profissional realizará seu trabalho durante o tratamento prolongado enfatizando aspectos que auxiliam na perda de peso, mudança dos hábitos rotineiros dos pacientes esclarecendo e informando os motivos que o excesso de peso pode ser prejudicial à saúde (VALVERDE et al, 1993; LOURENÇO & RUBIATTI, 2016).

Diante das inúmeras doenças relacionadas com a má alimentação do brasileiro, incluindo a obesidade e suas comorbidades relacionadas, o Governo Federal assinou em 03 de novembro de 2015, o Decreto nº 8.553 que promulgou o Pacto Nacional para Alimentação Saudável, que tem por objetivo promover a segurança alimentar e nutricional, aumentando a disponibilidade de alimentos saudáveis para o povo brasileiro, sendo essa uma importante estratégia na prevenção e tratamento da obesidade.

Muitos estudos evidenciam que a perda de peso gera contribuição positiva para a manutenção da saúde. Entretanto muitos pacientes quando procuram auxílio para a redução da gordura corporal, acabam chegando com uma dúvida muito frequente na sociedade, uma vez

que peso total e gordura corporal podem ser usados como sinônimos. Entretanto, nas condições de tratamento para redução da obesidade, devemos nos pautar na utilização de perda da gordura corporal que pode ser feita através de exercícios, dietas, com utilização de medicamentos ou mesmo através de cirurgias bariátricas. A perda do excesso de lipídeos do organismo trará benefícios como a melhora dos parâmetros cardiovasculares, metabólicos, melhora a respiração e também o sono (FRANCISCHI et al, 2000; HALPERN et al., 2002).

O peso total pode estar associado à massa de tecido muscular. Quando uma pessoa obesa passa a mudar seus hábitos alimentares, seguindo dietas e realizando exercícios físicos rotineiramente, tais atividades físicas podem gerar tanto a perda de gordura corporal quanto ao desenvolvimento de mais massa muscular (FRANCISCHI et al, 2000).

Para diminuir a quantidade de gordura no organismo do paciente devem-se causar alterações no balanço energético de modo que ele fique negativo, através do qual o gasto de energia vai ser muito maior do que o consumo e estocagem de lipídeos, gerando assim perda de peso (HILL et al, 1993).

2.9.1 ESTRATÉGIAS NÃO FARMACOLÓGICAS UTILIZADAS PARA A PERDA DE PESO EM PACIENTES OBESOS

O sedentarismo é um dos problemas que mais cresce no mundo, de modo que muitas das atividades de lazer estão associadas com a comodidade e o conforto de suas moradias. Por essa razão, as pessoas se tornam cada vez mais inativas, o que contribui para um desbalanço no gasto energético, o que propicia o crescimento da obesidade e outras doenças relacionadas como hipertensão arterial e diabetes melittus (MONTEIRO, 2001; SOUZA LEÃO et al, 2003; FREITAS, 2007).

Diante de todas as possíveis causas promotoras da obesidade deve-se estimular a realização de atividades recreativas, que envolvam toda a família. Tais atividades não podem ser incluídas abruptamente na rotina das pessoas, pois dessa forma elas podem se cansar rapidamente ou se verem desmotivadas (VIUNISKI, 2005). A realização de exercícios físicos a longo prazo pode ajudar na manutenção do peso corporal e contribui para a saúde de forma geral (ADES & KERBAUY, 2002).

As atividades físicas quando realizadas intensamente por tempos prolongados geram progressivo aumento no gasto energético, porém em pessoas obesas submetidas ao exercício

físico ainda é baixo nos primeiros períodos de sua realização (BJORTORP, 1995; SCHURT, 2016).

Segundo King et al. (1994), o treinamento físico pode exercer efeito anoréxico, uma vez que causa temporária supressão da fome e conseqüente diminuição da ingestão alimentar. Por essa razão e pelos benefícios proporcionados à saúde, atualmente existem inúmeras campanhas de prevenção à obesidade e combate ao sedentarismo que indicam a realização de práticas físicas, por trinta minutos diários em pelo menos cinco dias da semana (MASSON et al, 2005).

Diante da bagagem problemática associada à obesidade, torna-se sedutor a perda de peso, tomando como principal estratégia as dietas vinculadas aos exercícios físicos. Já que a dieta se configura como um tratamento responsável pela restrição energética. A diminuição da ingestão alimentar, quando seguida adequadamente pode gerar perda saudável de peso. Porém quando feita de forma errônea é responsável por causar doenças como a bulimia, anorexia, problemas no trato gastrointestinal. Assim é essencial que os ditos regimes tenham um preciso equilíbrio das porcentagens apropriadas da ingestão de macronutrientes e micronutrientes (BORGES et al, 2006; WHO, 2009).

Por mais que seja importante a ingestão alimentar perante uma dieta hipocalórica (1200 Kcal/dia – 800 Kcal/dia) para promover o emagrecimento, outros requisitos devem ser seguidos como, diminuição gradativa da ingestão alimentar. Diminuições drásticas na alimentação podem levar à ansiedade e fazer a pessoa não aderir ao regime. Deve-se também realizar a manutenção do número de mastigações, dos horários para as refeições e respeitar os mesmos, realizar de quatro a seis refeições diariamente (BERALDO et al, 2004).

Como ultima estratégia utilizada para a redução de peso em casos de pacientes com obesidade mórbida está a cirurgia bariátrica, sendo um tratamento efetivo na redução do peso corpóreo, associada a melhoras do controle pressórico, dos parâmetros cardiovasculares, das funções respiratórias, do metabolismo lipídico, dos quadros de diabetes, entre outras comorbidades relacionadas (SULLIVAN, 1998; BUCHWALD, 2005; GEE, MAHAN, ESCOTT-STUMP, 2010). No entanto outros estudos mostram que a diminuição da absorção de vitaminas e minerais causadas pela cirurgia bariátrica estão relacionados com o desenvolvimento de problemas que podem comprometer a qualidade de vida dos pacientes (BORDALO et al., 2011).

2.9.2 ESTRATÉGIAS FARMACOLÓGICAS UTILIZADAS PARA A PERDA DE PESO EM PACIENTES OBESOS

Quando outros tratamentos para o emagrecimento como a dieta, exercícios físicos, modificações comportamentais não surtem efeito considerável e os pacientes obesos estão com comorbidades que os colocam em risco de vida é recomendado a terapia farmacológica. Porém, fármacos induzem a primeira escolha destes pacientes devido aos relatos de inúmeros casos de emagrecimento (HALPERN, 2000; RADAELLI et al, 2016).

Alguns dos medicamentos mais consumidos para o tratamento da obesidade estão a sibutramina configurada como supressora do apetite, responsável por diminuir a ingestão alimentar e o orlistat responsável por inibir as lípases gástricas e pancreáticas, diminuindo a absorção de triglicerídeos em até 30% (COSTA & DUARTE, 2017).

Ambos os medicamentos orlistat e sibutramina foram aprovados pela ANVISA para a utilização na redução do peso corporal. Estudos realizados utilizando as duas drogas simultaneamente mostram a eficácia no aumento da perda de peso em menor tempo. No entanto são escassos estudos a longo prazo que possam demonstrar efeitos colaterais desse tratamento. Estimativas mostram que a utilização desses medicamentos separadamente não foram capazes de combater o crescimento e dispersão mundial da epidemiologia da obesidade (FORTES et al, 2006; COSTA & DUARTE, 2017).

2.9.3 PLANTAS MEDICINAIS

O uso de plantas para o tratamento de doenças é uma prática bem antiga utilizada pela humanidade. Ebers em 1500 a.C. já descrevia centenas de plantas medicinais e seus efeitos no organismo. No período do descobrimento do Brasil, vasta era a utilização de plantas medicinais pelos povos indígenas. Tais práticas acabaram se mesclando com o conhecimento do assunto trazido pelos escravos africanos, contribuindo de forma efetiva para essa cultura. Desde o princípio eram feitos testes em enfermos utilizando plantas medicinais, objetivando visualizar quais efeitos cada planta exercia no organismo. Entretanto esses conhecimentos eram retidos aos poucos mais privilegiados. Atualmente, os efeitos farmacológicos das plantas medicinais já são amplamente difundidos a todos pelos veículos de comunicação (IOANNIDES-DEMOS et al., 2011; CAETANO et al., 2014).

Diante da epidemiologia de obesidade e dos efeitos colaterais causados nos indivíduos que fazem tratamento dessa doença com medicamentos sintéticos como insônia, irritabilidade e cefaléia; faz-se necessária a utilização de novas alternativas que possam auxiliar individualmente no tratamento da obesidade. Diante do potencial, torna-se necessária a realização de pesquisas com plantas medicinais em busca de fármacos com efeitos anti-obesidade. Sobre esse contexto, a OMS ainda se posiciona sobre a importância da valorização da utilização de plantas medicinais como alternativa para tratamento de enfermidades (WEISHEIMER et al., 2015).

Apesar da utilização de plantas medicinais no tratamento da obesidade assim como de outras doenças ser uma alternativa promissora, essa prática vem vinculada a um problema de saúde pública, onde muitas pessoas utilizam essas plantas às vezes de forma indevida, não considerando seus possíveis efeitos tóxicos. O consumo de superdoses dessas preparações, assim como a possibilidade da utilização de plantas erradas, pode causar efeitos adversos no organismo, uma vez que substâncias contidas nestas preparações podem interagir com nutrientes e/ou medicamentos, podendo nessas condições colocar os indivíduos em situações perigosas à sua saúde. Por essa razão, para a utilização das plantas medicinais é essencial o acompanhamento de um médico durante o tratamento (WHO, 2002; WEISHEIMER et al., 2015).

A partir de pesquisas realizadas com inúmeras plantas medicinais em todo o globo, os efeitos anti-obesidade desses produtos naturais podem ser classificados em cinco categorias distintas. São elas: redução na absorção de carboidratos, redução na absorção de lipídeos, redução da lipogênese e estimulação da lipólise, amplificação do gasto energético e por fim redução da diferenciação e proliferação de pré-adipócitos (WON, 2010; MANENTI, 2012).

Segundo a ANVISA, plantas medicinais são aquelas usadas tradicionalmente pela comunidade, cujos efeitos podem aliviar ou até mesmo curar enfermidades. Os fitoterápicos são medicamentos padronizados obtidos das plantas medicinais, apresentam maior segurança no uso. O uso de plantas medicinais para a redução do peso está crescendo amplamente em todo o Brasil, apesar disso os conhecimentos sobre a eficácia desses produtos, seus mecanismos de ação no organismo e possíveis efeitos colaterais são incipientes (LUCAS et al., 2016).

Apesar de ainda serem pouco estudados, a partir da associação de plantas medicinais e dieta hipocalórica, tem sido observado em pesquisas, resultados satisfatórios com seus respectivos mecanismos para a diminuição do peso corporal; como café, chá verde, chá branco, chá magro, babaçu, Hibiscus entre outros. Tais produtos podem promover aumento do

gasto energético, aumento da oxidação lipídica, reduzir o colesterol total, reduzir LDL e aumentar HDL, reduzir a glicose no organismo e proporcionar a perda de peso (TEIXEIRA et al., 2014).

2.9.4 NOZ DA ÍNDIA (*Aleurites mollucana*)

Planta pertencente à família Euphorbiaceae, original da Indonésia, Ilhas Malucas, Malásia, Índia, foi trazida para o Brasil, adaptada ao clima tropical e subtropical estando presente desde São Paulo até o Rio Grande do Sul. Considerada uma angiosperma diferenciada e complexa, possui inúmeros nomes populares como Nogueira, Nogueira de Iguape, Nogueira da Índia, Noz da Índia e Noz das Malucas (CORRÊA, 1984; CIVITOX, 2016).

Sua descrição botânica é de extrema relevância para sua identificação, uma vez que possui diferentes espécies de *Aleurites*. Essa planta é uma árvore de porte médio ou grande, podendo atingir 20 metros de altura e 0,9 metros de diâmetro, possui folhas longas com formas distintas, flor com coloração branca esverdeada, são monóicas, fruto carnoso em sua extremidade e produz de 2 a 3 sementes grandes em seu interior (KRISNAWATI et al, 2011).

A produção dessa espécie vem crescendo tanto nos países de sua origem quanto no Brasil por apresentar interesses econômicos na utilização para a medicina popular. É utilizada para tratamento de problemas no estômago, problemas intestinais, feridas na pele, mau hálito, asma, gonorréia, dores de cabeça e por causar efeitos laxantes (NIAZI et al, 2010).

Devido suas propriedades laxativas, essa planta foi amplamente utilizada como estratégia para o emagrecimento. O conhecimento popular acerca desse assunto se difunde cada vez mais através das redes sociais, por veículos de comunicação, descrevendo o modo de uso dessa substância. Num primeiro momento, para não causar mal à saúde, é sugerido por internautas que a noz seja fracionada em 8 pedaços. Posteriormente, ao longo do tempo, a dose vai aumentando até ingerir uma semente por dia. O tempo de duração desse tratamento varia de uma pessoa para a outra, uma vez que cada indivíduo se encontra com um peso diferente. No entanto, todos almejam chegar ao padrão ideal (FOOD AUTHORITY, 2011).

Planta utilizada, sobretudo por suas propriedades laxativas e diuréticas, dificultando a absorção de nutrientes e conseqüentemente diminuindo a formação de estoques de gorduras. Também é responsável por controlar os níveis de colesterol totais e diminuir o apetite, por essa razão, é utilizada como agente emagrecedor. Seu uso pode causar alterações na fisiologia

do trato gastrointestinal, além de poder causar danos renais, perda de eletrólitos, desregulação da pressão arterial e grave perda do equilíbrio ácido-básico do organismo (PEDROSA et al., 2002; CIVITOX, 2016).

O fato do indivíduo que está utilizando este produto estar perdendo peso, não indica uma situação saudável, uma vez que tal produto pode causar diarreia intensa, alterando o equilíbrio hidroeletrólítico, propiciando perda de grande quantidade de sódio e potássio, que por sua vez podem causar alterações na condução cardíaca. Desse modo apesar de muitas plantas medicinais serem bem vindas para seu uso com o objetivo de promover a saúde, outras como a noz da índia, podem trazer diversos riscos à saúde, podendo causar intoxicações graves e por essa razão seu uso é contra indicado (CIVITOX, 2016).

Diante da utilização inapropriada da noz da índia e dos seus efeitos colaterais, foram notificados casos de morte ocorridos em Campo Grande, São Luís e Santos. Exames toxicológicos evidenciaram substâncias perigosas que ligam os efeitos tóxicos da noz às vítimas. Por essa razão, levando em consideração a resolução nº 26 /2014 e a Nota técnica 001/2016 do CIVITOX/MS, a partir de 07 de fevereiro de 2017, a ANVISA proíbe em todo Brasil a comercialização de quaisquer produtos contendo Noz da Iguape, pois são considerados tóxicos e capazes de causar danos à saúde (ANVISA, 2017).

Além da proibição, a ANVISA promoveu o recolhimento desses produtos em todos os postos de vendas e como medida sanitária vetou a divulgação de quaisquer produtos relacionados com a noz da índia. Porém, apesar dos esforços realizados pelas autoridades competentes, esses produtos ainda são amplamente divulgados na internet, sendo comercializados de forma ilegal no país.

Sabe-se que a Noz da Índia possui princípios ativos tóxicos como as saponinas (toxialbumina) e forbol. A dose que apresenta maior efeito tóxico previsto é diante da ingestão de 3 sementes. No entanto, ao ingerir uma única semente, num prazo de 20 a 40 minutos, o paciente pode começar a apresentar sintomatologia tóxica. Entre os efeitos colaterais da sua utilização estão listados náuseas, vômitos, secura das mucosas, desorientação, sede intensa, midríase, taquicardia, diarreia e cólicas (SCOTT e CRAIG, 2000; BARG, 2004; CIVITOX, 2016).

Apesar das sementes e frutos da noz da índia serem tóxicas e causarem inúmeros efeitos colaterais, outros estudos científicos demonstram efeitos benéficos no tratamento de problemas de saúde. Em um trabalho realizado, foram produzidos extratos seco e semi-sólidos de *Aleurites moluccana*, esses extratos foram administrados por via oral em ratos submetidos a edema de orelha por aplicação de óleo de cróton. Como resultados observou-se

potencialidades como efeitos antiinflamatórios, antinociceptivos e cicatrizantes. Esses efeitos provavelmente ocorrem devido a presença de flavonóides (CESCA et al., 2012; DONALD et al., 2016).

Outros estudos ainda evidenciam efeitos analgésico e antinociceptivo, obtidos pela administração por via oral do extrato seco padronizado das folhas de noz da índia (EUROFARMA, 2008). Os autores sugerem a interação de compostos da planta com o sistema GABAérgico e com a disponibilidade de oxido nítrico (QUINTÃO et al., 2011).

3 MATERIAIS E METÓDOS

3.1 ASPÉCTOS ÉTICOS

O presente estudo foi realizado respeitando os quesitos éticos para realização de experimentação animal, conforme estipulado pelo CONCEA, com a devida aprovação do estudo pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Lavras (Protocolo número 067/16).

3.2 ANIMAIS

Foram utilizados 29 ratos machos adultos (*Rattus norvegicus albinus*) da linhagem Wistar, animais esses que foram disponibilizados pelo biotério da Universidade Federal de Lavras. Os animais foram mantidos em ambiente controlado e higienizado, sendo que cada um pesava aproximadamente 200 gramas. Os espécimes foram divididos em seis grupos com cinco animais em cada.

3.3 INDUÇÃO DA OBESIDADE

Os animais sofreram uma aclimatação de sete dias, aos quais foram submetidos a temperaturas de $(22\pm 2^{\circ}\text{C})$ e umidade $(45 \pm 15\%)$, com ciclos claro/escuro de 12/12 horas. Durante todo esse período os animais receberam ração comercial e água. Posteriormente os animais foram divididos aleatoriamente em seis grupos:

GRUPO	IDENTIFICAÇÃO	TRATAMENTO
GRUPO 1	Controle	Ração comercial + propilenoglicol
GRUPO 2	Controle + NI	Ração comercial + propilenoglicol + NI
GRUPO 3	Obeso	Dieta de cafeteria + propilenoglicol
GRUPO 4	Obeso + NI	Dieta de cafeteria + propilenoglicol + NI
GRUPO 5	Obeso + 2NI	Dieta de cafeteria + propilenoglicol + 2NI
GRUPO 6	Controle + 2NI	Ração comercial + propilenoglicol + 2NI

TABELA 1: Grupos de pesquisa e seus respectivos tratamentos.

Segundo Estadella 2004, a dieta de cafeteria consiste em uma dieta palatável hiperlipídica onde se faz uma mistura hipercalórica (normo protéica e hiperlipídica) na qual são adicionados ração comercial LABINA, amendoim torrado, chocolate ao leite e bolacha de maisena na proporção de 3:2:2:1, sendo que esses componentes são todos moídos e misturados e oferecidos na forma de pellets. Além da ração os animais receberão outros alimentos, tais como bolos, biscoitos, bacon, etc.

O período de indução da obesidade foi de 30 dias, posteriormente foi iniciado o tratamento com Noz da Índia ao qual durou 28 dias. A classificação da obesidade foi feita tomando como base o índice de Lee proposto por Bernardis; Patterson (1968), onde valores iguais ou inferiores a 0,3 caracterizam animais não obesos e valores acima de 0,3 indicam obesidade.

3.4 ADMINISTRAÇÃO DA NOZ DA ÍNDIA

A administração das substâncias foi feita por gavagem, na qual se utilizou uma agulha endoscópica com uma seringa de 1 ml, numa solução final de volume de 0,1 ml por animal.

As sementes de Noz da Índia foram maceradas, homogeneizadas em propilenoglicol. Com o objetivo de mimetizar o consumo humano fracionado do produto vigente, a dosagem inicial desse produto nos animais foi de 1/8 (0,2 mg) durante os primeiros oito dias, passando para 1/4 (0,4 mg) durante 20 dias, utilizando assim 28 dias de tratamento.

3.5 COLETA DE TECIDO

Após 28 dias os animais foram eutanasiados por punção cardíaca sob anestesia (Tiopental sódico 50 mg/kg i.p.). Foi providenciado a abertura completa da cavidade abdominal com exposição dos órgãos internos, nas quais se coletou tecido adiposo perivascular mesentérico contendo ramificações terminais do leito mesentérico, próximo à

parede intestinal, aos quais foram fixados em formaldeído 10% para posterior confecção dos cortes histológicos.

3.6 PROCESSAMENTO DOS TECIDOS E HISTOQUÍMICA

Cada porção de tecido coletado e fixado em formaldeído possuía numa extremidade um pedaço do intestino na qual se ligavam ramos do leito mesentérico, sendo que no interior de cada ramo podia ser visto vasos responsáveis por banhar esse leito, como representado na figura 2, elaborada por Zawieja e colaboradores (2012). A partir desse material foram feitos cortes separando a quarta ramificação da artéria mesentérica, com ênfase na região do ramo que estivesse mais próximo da parede intestinal. Manteve-se o tecido adiposo perivascular e o segmento do intestino. Posteriormente o material foi incluído em parafina e cortados em secções com 0,5 μm de espessura. Em seguida corados em Hematoxilina-Eosina e analisados no microscópio óptico (DÍAS-PÉREZ et al., 2015).

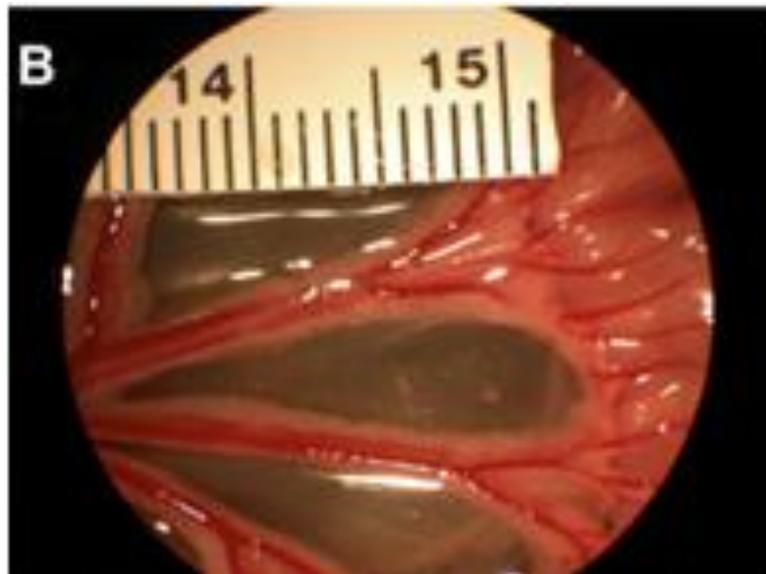


FIGURA 2: Montagem e representação do material a ser analisado de animais. Secção de artérias da quarta ramificação do leito mesentérico, manteve-se os adipócitos perivascularares. Fonte: ZAWIEJA et al, 2012, p. 3.

Na objetiva de 10x foram feitas imagens panorâmicas do material utilizando o Imagem Editor composto (Microsoft Research, Redmond, WA), como evidenciado na figura 3. De cada animal foram tiradas 5 fotos de regiões que visualizassem pequenas artérias do leito mesentérico e os adipócitos ao redor desses vasos (G et al, 2016).

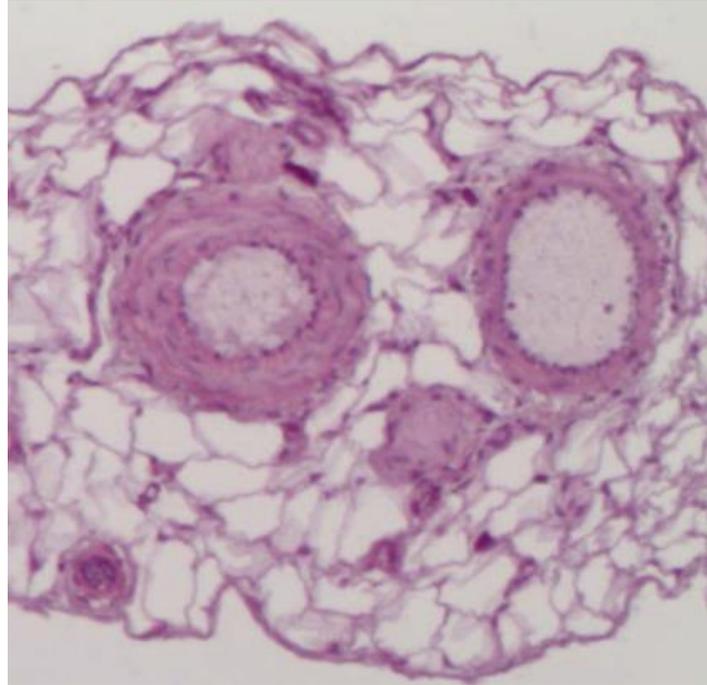


FIGURA 3: Material histológico fotografado apresentando pequena artéria e adipócitos perivasculares do leito mesentérico.

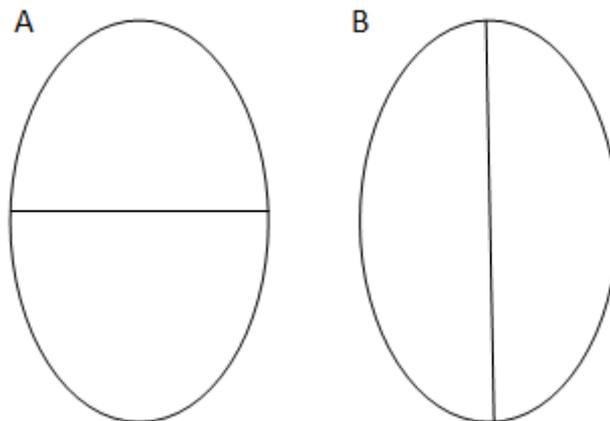


FIGURA 4: Esquema de um adipócito e como são feitas as medidas do diâmetro maior e menor. A evidência a medida do diâmetro menor, B evidência a medida do diâmetro maior.

Posteriormente utilizando o software ImageJ foram analisados a espessura da túnica média das pequenas artérias do leito mesentérico. Para análise dos vasos, foram utilizadas 5 fotos diferentes, cada foto continha pelo menos uma pequena artéria que foi dividida em 4 quadrantes. Mediu-se a espessura da túnica do vaso de cada quadrante, obtendo um total de vinte resultados por animal. Foi medida a área e o diâmetro (maior e menor) de 100 adipócitos adjacentes aos respectivos vasos de cada animal. Para tal foram consideradas 5 fotos e analisados os adipócitos mais próximos dos vasos de resistência, desconsiderando aqueles mais distantes (G et al, 2016).

3.7 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

A média dos dados \pm erro padrão da média foram analisados através do programa Graph Pad Prism. Análise de variância foi feita através do One Way ANOVA e posterior utilização do pós-teste de Bonferroni. O nível de significância foi de 95%.

4 RESULTADOS

Após os 30 dias de tratamento, todos os animais que receberam dieta de cafeteria apresentaram-se obesos com índice de Lee acima de 0,3, isso se dá uma vez que a dieta de cafeteria é comprovadamente mais palatável e gordurosa estimulando a hiperfagia (AGUIAR, 2017). Depois de 28 dias de tratamento com noz da índia, foi observado que os animais obesos passaram a ser não obesos com índice de Lee abaixo de 0,3. O efeito da redução de peso está associado com as concentrações de noz da índia, na qual as maiores doses promoveram maior efeito na redução do peso desses animais (dados não publicados).

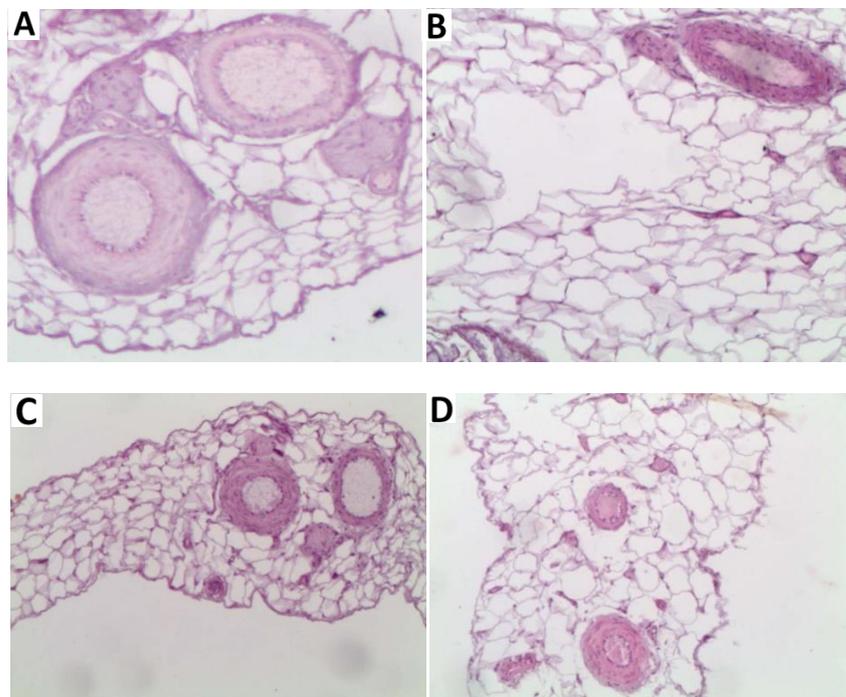


FIGURA 5: Pequenas artérias do leito mesentérico e tecido adiposo perivascular mesentérico (TAPV). **A:**Grupo Controle. **B:**Grupo Obeso. **C:**Grupo Controle Tratado Com 2NI. **D:**Grupo Obeso Tratado Com 2NI.

A figura 5 ilustra fotografias representativas de material histológico feitas na objetiva de 10X utilizando o Imagem Editor Composto. Foram obtidas imagens do material dos animais dos seis grupos da pesquisa, entre eles estão; A: Grupo controle, B: Grupo obeso, C: Grupo controle tratado com 2NI e D: Grupo obeso tratado com 2NI. De cada animal foram tiradas 5 fotos de regiões que visualizassem ao menos uma pequena artéria e adipócitos perivasculares do leito mesentérico. Utilizando o software ImageJ foram analisadas a área, o diâmetro maior e o diâmetro menor de 100 adipócitos perivasculares adjacentes as pequenas artérias mesentéricas de cada animal.

Nota-se observando a figura 6 que não houve alteração significativa na área dos adipócitos de animais dos grupos dieta tratados ou não com NI, quando comparados ao grupo controle. Não é observada alteração significativa na área dos adipócitos dos grupos dieta + NI ($223\mu\text{m}^2 \pm 16,79$) e dieta + 2NI ($273,7\mu\text{m}^2 \pm 21,68$), quando comparados ao grupo dieta ($264,3\mu\text{m}^2 \pm 10,37$). O grupo controle tratado com NI ($204,1\mu\text{m}^2 \pm 11,68$) também não apresentou alterações significativas quando comparado ao grupo controle não tratado ($194,3\mu\text{m}^2 \pm 25,74$). Entretanto o grupo controle que recebeu as maiores doses de NI apresentou adipócitos menores ($97,73\mu\text{m}^2 \pm 29,8$). Foi observado que o grupo dieta tratado com 2 NI apresentou adipócitos significativamente maiores em relação ao grupo controle que recebeu o mesmo tratamento.

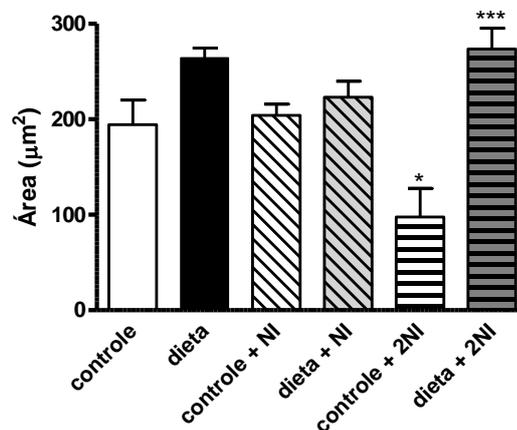


FIGURA 6: Área de adipócitos perivasculares do leito mesentérico. Noz da índia (NI); * diferença em relação ao controle ($p < 0,05$); *** diferença em relação ao controle + 2NI ($p < 0,001$).

Observando a figura 7, não houve alteração significativa nos diâmetros maior e menor dos adipócitos de animais dos grupos dieta tratados ou não com NI, quando comparados ao grupo controle. Nota-se que não houve alterações significativas dos diâmetros maior (DM) e

menor (Dm) dos grupos dieta + NI (DM: $21,54\mu\text{m} \pm 1,89$; Dm: $12,25\mu\text{m} \pm 0,9104$) e dieta + 2NI (DM: $22,58\mu\text{m} \pm 0,8773$; Dm: $14,32\mu\text{m} \pm 1,205$), quando comparados ao grupo dieta não tratado com NI (DM: $22,66\mu\text{m} \pm 1,932$; Dm: $12,88\mu\text{m} \pm 0,7659$). No grupo controle + NI (DM: $19,19\mu\text{m} \pm 0,4137$; Dm: $11,46\mu\text{m} \pm 0,6094$) não foram observadas alterações dos diâmetros maior e menor, quando comparado ao grupo controle não tratado com NI (DM: $16,55\mu\text{m} \pm 1,948$; Dm: $11,04\mu\text{m} \pm 1,275$). No entanto, o grupo dieta que recebeu o dobro de NI apresentou adipócitos maiores que controle que recebeu o mesmo tratamento (DM: $12,69\mu\text{m} \pm 2,204$; Dm: $7,849\mu\text{m} \pm 1,266$).

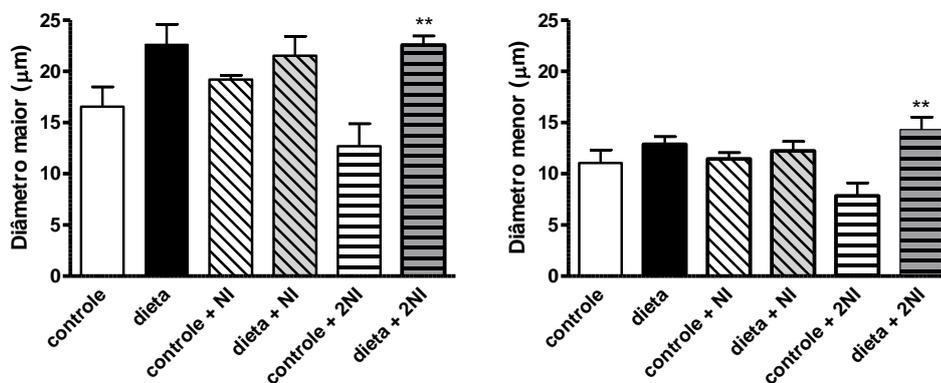


FIGURA 7: Diâmetro maior e diâmetro menor de adipócitos perivasculares do leito mesentérico. Noz da índia (NI), ** diferença em relação ao controle 2NI ($p < 0,01$).

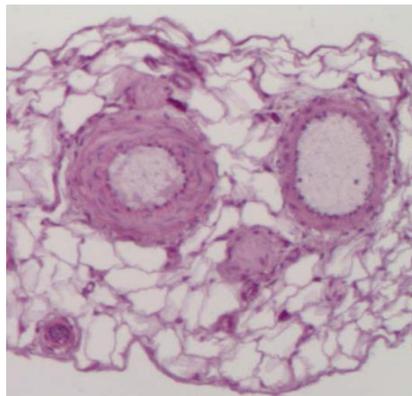


FIGURA 8: Pequena artéria do leito mesentérico.

A figura 8 ilustra uma fotografia representativa de material histológico feita na objetiva de 10X utilizando o Imagem Editor Composto. Foram obtidas imagens do material dos animais dos seis grupos da pesquisa. De cada animal foram tiradas 5 fotos de regiões que visualizassem ao menos uma pequena artéria e adipócitos perivasculares do leito mesentérico.

Para análise dos vasos foram utilizadas 5 fotos diferentes, cada foto continha pelo menos uma pequena artéria que foi dividida em 4 quadrantes, utilizando o software ImageJ foi medindo a espessura da túnica média do vaso de cada quadrante.

Quando analisamos os valores obtidos da espessura da túnica média das pequenas artérias do leito mesentérico conforme apresentado na figura 9, não foram observadas alterações significativas na espessura da túnica média das pequenas artérias mesentéricas dos grupos dieta tratados ou não com NI em comparação aos valores de referência do grupo controle. Não foi observado alteração significativa na espessura da túnica média no grupo dieta + NI ($12,54\mu\text{m} \pm 0,2674$) e dieta + 2NI ($10,86\mu\text{m} \pm 0,5774$), quando comparados ao grupo dieta não tratado com NI ($13,35\mu\text{m} \pm 0,6869$). Por outro lado, também não foram observadas alterações significativas nos grupos controle + NI ($11,18\mu\text{m} \pm 0,9766$) e controle + 2NI ($11,11\mu\text{m} \pm 1,212$), quando comparados ao grupo controle não tratado com NI ($13,14\mu\text{m} \pm 0,6237$).

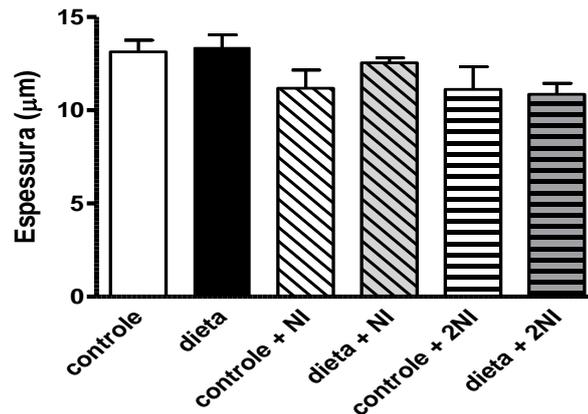


FIGURA 9: Espessura da camada média de pequenas artérias do leito mesentérico.

5 DISCUSSÃO

Foram avaliados a área, diâmetro menor e maior dos adipócitos perivasculares de artérias de quarta ramificação do leito mesentérico. Também foi feita a medida da espessura da túnica média destes vasos de resistência do leito mesentérico. Como principais resultados da pesquisa observou-se, que a dieta de cafeteria não alterou de forma significativa a área e diâmetro dos adipócitos perivasculares do leito mesentérico e nem a espessura da túnica média das pequenas artérias mesentéricas em relação ao controle. A NI não promoveu redução significativa dos parâmetros avaliados nos adipócitos perivasculares e nem mesmo na

espessura da túnica média das pequenas artérias mesentéricas dos grupos obeso em relação ao controle. Entretanto o grupo dieta que recebeu o dobro de NI apresentou adipócitos menores que o controle e menores que o dieta 2NI.

Uma vez que a obesidade é um dos problemas de saúde pública com maior prevalência na atualidade, podendo estar relacionado com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, é importante o desenvolvimento de pesquisas com plantas medicinais, buscando o desenvolvimento de novas alternativas que auxiliem no emagrecimento, regulação do peso corpóreo ou proteção cardiovascular. Nesse sentido analisamos parâmetros vasculares em animais controle ou dieta, submetidos ou não ao tratamento com NI, uma planta usada na medicina popular que promove perda de peso.

Para avaliar a eficácia no tratamento da obesidade foi usado um modelo animal de obesidade induzida por dieta de cafeteria. Segundo Aguiar (2017) a dieta de cafeteria rica em gorduras é comprovadamente mais palatável e pode levar à obesidade, evidenciada por aumento do tecido adiposo. Entretanto, no modelo usado neste estudo, os animais que receberam dieta apresentaram tendência a maiores valores de área e diâmetros dos adipócitos perivasculares, entretanto, estes valores não foram significativamente diferentes dos valores observados no grupo controle.

O excesso de gorduras e carboidratos que foram fornecidos aos animais dos grupos dieta, mimetizam no organismo uma dieta pouco saudável que é usada por grande parte da população, sendo uma das causas para a prevalência crescente da pandemia da obesidade em todo o mundo (BRANDÃO, 2018). O excesso de alimentos ingeridos perante a dieta de cafeteria, pode ter saturado as vias envolvidas na metabolização desses nutrientes no organismo, resultando em um cenário pró-inflamatório, associado ao estresse oxidativo, aumento da glicemia e das concentrações de ácidos graxos no organismo (BASTOS et al., 2009).

O esquema de tratamento usado neste estudo foi baseado nas recomendações do uso popular, fazendo-se uma estimativa de dose por quilograma de peso corpóreo. Foi observado que as doses de NI oferecidas ao grupo dieta + NI e dieta + 2NI não foram suficientes para alterar área e diâmetro de adipócitos. No entanto, o grupo controle tratado com 2NI apresentou adipócitos significativamente menores que o controle não tratado, sugerindo uma perda de gordura ou alteração no metabolismo do adipócito neste grupo (FONSECA-ALANIZ et al., 2006). O resultado na redução dos adipócitos pode estar relacionado com a presença de substâncias fitoquímicas na planta, cujo mecanismo de ação seja a ação sobre o

sistema nervoso simpático e também sobre a enzima lipase hormônio sensível, estimulando a lipólise (HURSEL & WESTERTERP-PLANTENGA, 2010; BOLIN, 2018).

O grupo controle tratado com 2NI apresentou adipócitos significativamente menores que o grupo dieta que recebeu o mesmo tratamento. O resultado visto nos grupos obesos pode estar associado ao desenvolvimento de fatores pela dieta de cafeteria, que impediram o efeito da noz da índia na redução dos adipócitos. Entre esses fatores estão: os pró-inflamatórios, o estresse oxidativo, o aumento da glicemia e das concentrações de ácidos graxos na corrente sanguínea (BASTOS et al., 2009). Desse modo o resultado sugere que o mesmo tratamento com 2NI não foi suficiente para impedir o acúmulo de gordura nos adipócitos perivascularares.

Resultados prévios do grupo de pesquisa evidenciaram que os animais que receberam dieta de cafeteria apresentaram maior ganho de peso em relação ao controle. A dieta de cafeteria, além de alto valor calórico, é comprovadamente mais palatável, o que pode explicar o maior ganho de peso no grupo de animais que ingeriram essa dieta (JACOBS et al., 2014; AGUIAR, 2017). O tratamento com NI resultou em menor ganho de peso, sendo o peso corpóreo dos grupos dieta tratados com NI semelhante ao controle (dados não publicados).

O tecido adiposo perivascular do leito mesentérico é predominantemente do tipo branco (INADA, 2016) e tem sido observado seu remodelamento em modelos animais com obesidade. Na obesidade ocorre a hipertrofia dos adipócitos, com isso a função endócrina do tecido adiposo é comprometida, alterando as secreções de moléculas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-6 e moléculas anti-inflamatórias, como IL-10 e adiponectinas. Essas citocinas contribuem para a instalação do caráter inflamatório desse tecido e estão relacionadas com o desenvolvimento da disfunção endotelial (DOLORES PRIETO et al., 2014; OISHI, FUSTER et al., 2016). Entretanto, no modelo usado neste estudo não observamos hipertrofia significativa, devido ao curto período usado ou aos constituintes da dieta (TEIXEIRA et al., 2009; FAUSTINO et al., 2010; SANTOS, 2016)

Pedrosa e colaboradores (2002), avaliaram um extrato de folhas de *Aleurites moluccana* em ratos que foram induzidos à obesidade por dieta hiperlipídica, como resultados foram obtidos redução nos níveis de colesterol e triglicerídeos em cobaias com hipercolesterolemia, isso pode ser explicado pela inibição da biossíntese hepática de colesterol e pela redução da absorção de lipídeos pelo intestino delgado. Podemos inferir que tal efeito pode contribuir para a redução no tamanho dos adipócitos (TOMCZAK & REICHERT, 2013).

Na obesidade o aumento da espessura da túnica média tanto de vasos de condutância quanto vasos de resistência aumentam o risco de desenvolvimento de doenças

cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, hipertrofia do ventrículo esquerdo, hipertensão arterial, associados a dislipidemias e diabetes melito (ENGELHORN et al., 2006; EVEN, 2014; FUSTER et al, BISPO 2016).

Como se sabe o excesso de colesterol, triacilgliceróis, LDL pode se acumular na parede dos vasos provocando um processo inflamatório, estudos evidenciam que, através da administração de extratos de *Aleurites moluccana* contendo alcalóides, pode ser inibido o processo inflamatório por alterações provocadas nas secreções de citocinas pró-inflamatórias, contribuindo para a redução da espessura da túnica média (LUCETTI et al., 2010; BISPO, 2016).

Na presente pesquisa não foram observadas alterações significativas na espessura de artérias do leito mesentérico dos grupos dieta, quando comparados aos valores de referência dos grupos controle. Isso pode ser devido ao tempo de indução da obesidade com dieta de cafeteria, insuficiente em promover aumento na espessura da túnica média de vasos de resistência do leito mesentérico.

Em animais induzidos à obesidade por dieta de cafeteria são observados o aumento da produção de colágeno e redução de musculatura lisa, o que contribui para o desenvolvimento da arteriosclerose dos vasos (TRAVASSOS et al., 2016), ao mesmo tempo que é observado o aumento dos níveis de colesterol LDL e redução dos níveis de HDL. O excesso de colesterol no sangue pode se depositar na parede dos vasos, podendo causar aterosclerose, endurecimento da parede dos vasos e espessamento da túnica média desses vasos, sendo prerrogativas para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (SOARES, 2007; BISPO, 2016). Desse modo a obesidade pode promover aumento da espessura da túnica média de artérias do leito mesentérico, no entanto não foi observada essa alteração. Tal evento pode estar relacionado com o tempo de indução da obesidade em promover alterações estruturais e metabólicas (SANTOS, 2016).

O fato de não ter sido observado efeito significativo no grupo dieta tratado com NI pode ser devido ao tempo de tratamento com NI ou às dosagens usadas neste estudo. O efeito de algumas substâncias presentes nas plantas pode estar condicionado a um tempo mais longo de tratamento. Entretanto, o aumento da dose ou do tempo de tratamento pode resultar em aumento de toxicidade, o que não era o objetivo do estudo. (TEIXEIRA et al., 2009; FAUSTINO et al., 2010).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente pesquisa foi de grande relevância, uma vez que a obesidade já atinge proporções epidêmicas em todo o globo, torna-se necessário o desenvolvimento de novas estratégias para combater a obesidade. Nesse contexto, o presente estudo teve como foco buscar uma melhor compreensão sobre os efeitos da Noz da Índia sobre parâmetros vasculares em animais que receberam dieta de cafeteria, a fim de entendermos se a planta medicinal em questão pode apresentar efeito benéfico e protetor contra a hipertrofia e remodelamento do TAPV, além de prevenção de alterações vasculares decorrentes da obesidade.

Não foram observadas alterações significativas na morfometria das artérias, área e diâmetros dos adipócitos perivasculares mesentéricos em animais que receberam dieta de cafeteria e NI. A maior dose de NI reduziu a área dos adipócitos no grupo controle, mas não interferiu na área de adipócitos do grupo dieta. Os resultados obtidos neste estudo sugerem que o tempo de tratamento e/ou a dose de NI usados não foram suficientes para promover alterações histológicas em artérias de resistência do leito mesentérico e adipócitos perivasculares da mesma região no modelo usado.

Não foi avaliada a toxicidade hepática, renal ou de qualquer outro tecido, portanto, mais estudos devem ser realizados para melhor avaliar a segurança assim como a eficiência do tratamento para perda de peso.

7 CONCLUSÃO

Conclui-se que a dieta de cafeteria utilizada no presente estudo não promoveu alterações significativas na área e diâmetros maior e menor dos adipócitos perivasculares mesentéricos, quando comparados aos parâmetros fornecidos pelo grupo controle. O tratamento com NI nas doses estipuladas e no período de tempo desta pesquisa, não interferiu na área e no diâmetro dos adipócitos perivasculares mesentéricos em animais que receberam dieta de cafeteria. Entretanto, o dobro da dose reduziu o tamanho dos adipócitos apenas no controle. Por fim, a dieta de cafeteria, associada ou não ao tratamento com NI, não interferiu significativamente na morfometria das pequenas artérias analisadas neste modelo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AFONSO, Ricardo Alexandre da Silva Santos. Sensibilidade à insulina pós-prandial: mecanismos fisiológicos e de ativação e fisiopatologia na obesidade. 2008.

AGUIAR, Ana Júlia Felipe Camelo. Efeito de uma dieta com alto teor de carboidratos no fígado de ratos wistar. 2017. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

AIRES, Marlúcia Bastos et al. *Histologia Básica*. 2011.

ALMEIDA, Jussara Carnevale de et al. Revisão sistemática de dietas de emagrecimento: papel dos componentes dietéticos. *Arquivos brasileiros de endocrinologia & metabologia= Brazilian archives of endocrinology and metabolism*. São Paulo. Vol. 53, n. 5, (jul. 2009), p. 673-687, 2009.

ALMEIDA, Rogério Tosta de; ALMEIDA, Maura Maria Guimarães de; ARAÚJO, Tânia Maria. Obesidade abdominal e risco cardiovascular: desempenho de indicadores antropométricos em mulheres. *Arq Bras Cardiol*, v. 92, n. 5, p. 375-80, 2009.

ANDREANI, Tatiana et al. Miméticos do “glucagon-like peptide-1” (GLP-1) e o seu potencial farmacêutico no controlo da diabetes tipo 2 e da obesidade. 2009.

ARAUJO, Ayslan Jorge Santos de et al. Treinamento resistido controla a pressão arterial de ratos hipertensos induzidos por l-NAME. *Arq Bras Cardiol*, v. 100, n. 4, p. 339-46, 2013.

BALBINO, Evelin E.; DIAS, Murilo F. Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 20, n. 6, p. 992-1000, 2010.

BASTOS, Deborah HM; ROGERO, Marcelo M.; ARÊAS, José Alfredo G. Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 53, n. 5, p. 646-56, 2009.

BARG, DÉBORA GIKOVATE. Plantas tóxicas. Trabalho apresentado como requisito parcial de aprovação na disciplina Metodologia Científica, Curso de Fitoterapia no IBEHE/FACIS, Instituto Brasileiro de Estudos Homeopáticos, Faculdade de Ciências da Saúde de São Paulo, 2004.

BARROSO, Sergio Girão; ABREU, Virgínia Genelhu de; FRANCISCHETTI, Emílio Antonio. A participação do tecido adiposo visceral na gênese da hipertensão e doença cardiovascular aterogênica: um conceito emergente. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 78, n. 6, p. 618-630, 2002.

BARROSO, Taianah Almeida et al. Associação Entre a Obesidade Central e a Incidência de Doenças e Fatores de Risco Cardiovascular. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, v. 30, n. 5, p. 416-424, 2017.

- BATLOUNI, Michel. Endotélio e hipertensão arterial. *Rev. bras. hipertens*, v. 8, n. 3, p. 328-338, 2001.
- BENATTI, Fabiana Braga et al. Leptina e exercício físico aeróbio: implicações da adiposidade corporal e insulina. *Rev Bras Med Esporte*, v. 13, n. 4, p. 263-269, 2007.
- BISPO, Rodrigo Freitas Monte e cols. Efeitos do extrato etanólico da *Himatanthus bracteatus* e *Ocotea longifolia* nas formas elásticas e tônicas médias da aorta de camundongos C57BL6J em um modelo de aterosclerose experimental. 2016.
- BITTENCOURT, Christiane Meyre da Silva et al. Determinação de princípios ativos presentes na *Aleurites moluccana* L. (WILID.)(EUPHORBIACEAE). 2000.
- BOLIN, Anaysa Paola; OTTON, Rosemari. Investigação do potencial termogênico e metabólico da planta *Camellia sinensis* em camundongos obesos-repercussão sistêmica do fenótipo bege. 2018. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
- BORDALO, Livia A.; MOURÃO, Denise Machado; BRESSAN, Josefina. DEFICIÊNCIAS NUTRICIONAIS APÓS CIRURGIA BARIÁTRICA. *Acta Médica Portuguesa*, v. 24, 2011.
- BROWN, Nicholas K. et al. Tecido adiposo perivascular na função vascular e doença: uma revisão de pesquisas atuais e modelos animais. *Arteriosclerose, trombose e biologia vascular*, v. 34, n. 8, p. 1621-1630, 2014.
- CAETANO, Rosemeiry Soares; DE SOUZA, Ana Cristina Ramos; FEITOZA, Leiliane Ferreira. O uso de plantas medicinais utilizadas por frequentadores dos ambulatórios Santa Marcelina, Porto Velho-RO. *Saúde e Pesquisa*, v. 7, n. 1, 2014.
- CAMPAGNOLE-SANTOS, Maria José; HAIBARA, Andréa Siqueira. Reflexos cardiovasculares e hipertensão arterial. *Revista brasileira de hipertensão*, v. 8, n. 1, p. 30-40, 2001.
- CARAPETO, Cristina; MONTANARI, Francesco; PINELA, Luís Miguel. Alimentação e Aterosclerose: um artigo informativo. *RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*, v. 11, n. 68, p. 755-763, 2017.
- CARMO, Luciana Simão do. Mecanismos fisiopatológicos do remodelamento vascular associado à calcificação em camundongos com obesidade e resistência à insulina. 2017. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
- CASTRO, Teresa Gontijo de et al. Estado nutricional dos indígenas Kaingáng matriculados em escolas indígenas do Estado do Rio Grande do Sul, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 26, p. 1766-1776, 2010.
- CASSOLLA, Priscila. Importância do tecido adiposo marrom na ativação da termogênese induzida pela injeção central do C75, um inibidor da ácido graxo sintase. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
- CASTILHO, Pamella Fukuda de. Potencial mutagênico e citotóxico de sementes de *Aleurites moluccana* (L.) WILLD. in vitro. 2016.

CERESINI, Divana Josiane Caldeira et al. Avaliação do uso de medicamentos para o controle de peso por universitárias. V Mostra Interna de Trabalhos de Iniciação Científica. Maringá, 2010.

CESCA, T. G. et al. Antinociceptive, anti-inflammatory and wound healing features in animal models treated with a semisolid herbal medicine based on *Aleurites moluccana* L. Willd. Euforbiaceae standardized leaf extract: semisolid herbal. *Journal of ethnopharmacology*, v. 143, n. 1, p. 355-362, 2012.

CIVITOX. Nota Técnica nº001/2016/CIVITOX/CVA/SGVS/SES/MS. Governo do Estado de Mato Grosso do Sul Secretaria de Estado de Saúde Superintendência Geral de Vigilância em Saúde, 2016, p.1-2.

CONTRERAS, G. Andres et al. The distribution and adipogenic potential of perivascular adipose tissue adipocyte progenitors is dependent on sexual dimorphism and vessel location. *Physiological reports*, v. 4, n. 19, 2016.

COSTA FORTES¹, Renata et al. Orlistat e sibutramina: bons coadjuvantes para perda e manutenção de peso? *Rev Bras Nutr Clin*, v. 21, n. 3, p. 244-51, 2006.

COSTA TEIXEIRA, Bruno et al. Marcadores inflamatórios, função endotelial e riscos cardiovasculares. *Jornal vascular brasileiro*, v. 13, n. 2, 2014.

COSTA, Rafael Menezes da. Contribuição da interleucina 33 nas alterações vasculares mediadas pelo tecido adiposo perivascular em camundongos submetidos à dieta hiperlipídica. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

COSTA, Rafael Menezes da. Disfunção mitocondrial no tecido adiposo perivascular e seu papel nas alterações vasculares em modelo experimental de obesidade. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 2015.

COSTANZO, Linda. *Costanzo-Fisiologia*. Elsevier Brasil, 2014.

CRUZ, Wilton Antonio da Silva. Atividade de mieloperoxidase e produção de oxigênio singlete em neutrófilos e células monocíticas. 2010. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

DA CRUZ, Ivana Beatrice Mânica et al. PREVALÊNCIA DE OBESIDADE EM IDOSOS LONGEVOS E SUA ASSOCIAÇÃO COM FATORES DE RISCO E MORBIDADES CARDIOVASCULARES ASCULARES. *Rev Assoc Med Bras*, v. 50, n. 2, p. 172-7, 2004.

DA SILVA TEIXEIRA, Gesiane et al. Plantas medicinais, fitoterápicos e/ou nutracêuticos utilizados no controle da obesidade. *FLOVET-Boletim do Grupo de Pesquisa da Flora, Vegetação e Etnobotânica*, v. 1, n. 6, 2014.

DA SILVA¹, Natália Turri et al. Prevalência e correlação entre obesidade, hipertensão arterial e a prática de atividade física. In: *Colloquium Vitae*. Universidade do Oeste Paulista-UNOESTE, 2011.

DAMASCENO, MSc Eurislene Moreira Antunes et al. O uso de plantas medicinais com atividade emagrecedora entre acadêmicos de uma instituição do norte de Minas Gerais.

DE ARAÚJO TEIXEIRA, Lilian Tatiana et al. Avaliação de efeitos toxicológicos e comportamentais da *Hypericum perforatum* e da *Piper methysticum* em ratos. *Revista Brasileira de Toxicologia*, v. 22, n. 1-2, p. 42-49, 2009.

DE ASSIS, R. M. A. et al. Avaliação dos aspectos fenológicos da espécie *Croton sakaquinha* Croizat (Euphorbiaceae). In: Embrapa Amazônia Oriental-Artigo em anais de congresso (ALICE). In: SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 18.; SEMINÁRIO DE PÓS-GRADUAÇÃO DA EMBRAPA AMAZÔNIA ORIENTAL, 2., 2014, Belém, PA. Anais. Belém, PA: Embrapa Amazônia Oriental, 2014.

DE AZEVEDO, Fernanda Reis; BRITO, Bruna Cristina. Influência das variáveis nutricionais e da obesidade sobre a saúde e o metabolismo. *Revista da Associação Médica Brasileira (English Edition)*, v. 58, n. 6, p. 714-723, 2012.

DE CICCIO, Marina Fibe et al. Imagem corporal, práticas de dietas e crenças alimentares em adolescentes e adultas. *Psicologia Hospitalar*, v. 4, n. 1, p. 0-0, 2006.

DE FREITAS, Heloisa Cristina Piccinato; NAVARRO, Francisco. O chá verde induz o emagrecimento e auxilia no tratamento da obesidade e suas comorbidades. *RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*, v. 1, n. 2, 2012.

DE JESUS COSTA, Alciêne Maria; DUARTE, Stênio Fernando Pimentel. Principais Medicamentos Utilizados no tratamento da Obesidade e Vias de Ação: Uma Revisão Sistemática. *ID ON LINE REVISTA MULTIDISCIPLINAR E DE PSICOLOGIA*, v. 11, n. 35, p. 199-209, 2017.

DE MENDONÇA, Ricardo José; COUTINHO-NETTO, Joaquim. Aspectos celulares da cicatrização. *An Bras Dermatol*, v. 84, n. 3, p. 257-62, 2009.

DE OBESIDADE, Diretrizes Brasileiras. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. (2016). 2016.

DE QUEIROZ, Jean César Farias et al. Controle da adipogênese por ácidos graxos. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 53, n. 5, p. 582, 2009.

DE SOUZA, Elton Bicalho. Transição nutricional no Brasil: análise dos principais fatores. *Cadernos UniFOA*, v. 5, n. 13, p. 49-53, 2017.

DELBIM, Lucas Rissetti; BACIUK, Érica Passos. Avaliação de obesidade e sobrepeso como estratégia de diagnóstico organizacional para risco ocupacional: um estudo com motoristas de ônibus. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 15, n. 2, p. 178-185, 2016.

DIAS, Patricia Camacho et al. Obesidade e políticas públicas: concepções e estratégias adotadas pelo governo brasileiro. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 33, p. e00006016, 2017.

DO PRADO, Caroline Nunes et al. O uso de fitoterápicos no tratamento da obesidade. *RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*, v. 4, n. 19, 2012.

DONALD, Richie Mac et al. Development of an oral suspension containing dry extract of *Aleurites moluccanus* with anti-inflammatory activity. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 26, n. 1, p. 68-76, 2016.

EGUCHI, Ricardo et al. Efeitos do exercício crônico sobre a concentração circulante da leptina e grelina em ratos com obesidade induzida por dieta. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 2008.

ESCRIVÃO, M. A. M. S. et al. Obesidade exógena na infância e na adolescência. *J Pediatr*, v. 76, n. 3, p. 305-10, 2000.

EVEN, Sarah Elisabeth Louise et al. Crosstalk between adipose tissue and blood vessels in cardiometabolic syndrome: implication of steroid hormone receptors (MR/GR). *Hormone molecular biology and clinical investigation*, v. 19, n. 2, p. 89-101, 2014.

FAUSTINO, Thalita Thais; ALMEIDA, RB de; ANDREATINI, Roberto. Plantas medicinais no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada: uma revisão dos estudos clínicos controlados. *Rev Bras Psiquiatr*, v. 32, n. 4, p. 429-36, 2010.

FELIZZOLA, L. R. et al. O papel do endotélio vascular na fisiologia circulatória. *Cir. vasc. angiolog*, v. 12, n. 3, p. 129-36, 1996.

FERREIRA, Vanessa Alves; MAGALHÃES, Rosana. Obesidade e pobreza: o aparente paradoxo. Um estudo com mulheres da Favela da Rocinha, Rio de Janeiro, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 21, p. 1792-1800, 2005.

FERREIRA, Gildete Rezende; FERNANDES, Mariane Sampaio; NAVARRO, Francisco. Consumo de ômega 3 (n-3) como fator de prevenção de doença cardiovascular. *RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*, v. 4, n. 19, p. 8, 2010.

FLORIANO, Gabriela Paranhos. Uso do chá verde e da eletrolipólise sobre a gordura corporal. 2012.

FONSECA-ALANIZ, Miriam H. et al. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arq. bras. endocrinol. metab*, v. 50, n. 2, p. 216-229, 2006.

FRANCISCHI, Rachel Pamfilio Prado de et al. Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. *Revista de Nutrição*, 2000.

FUSTER, Jose J. et al. Obesity-induced changes in adipose tissue microenvironment and their impact on cardiovascular disease. *Circulation research*, v. 118, n. 11, p. 1786-1807, 2016.

GARCIA LIRA NETO, José Cláudio et al. Prevalência da Síndrome Metabólica em pessoas com Diabetes Mellitus tipo 2. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 70, n. 2, 2017.

GOMES, Fernando et al. Obesidade e doença arterial coronariana: papel da inflamação vascular. *Arq Bras Cardiol*, v. 94, n. 2, p. 273-9, 2010.

GONZAGA, Carolina C.; SOUSA, Márcio G.; AMODEO, Celso. Fisiopatologia da hipertensão sistólica isolada. *Rev Bras Hipertens*, v. 16, n. 1, p. 10-14, 2009.

GRAVE, Márcia Alexandra Gaita. A obesidade e o sistema imunitário. 2017. Tese de Doutorado.

GUYTON, Arthur Clifton; HALL, John E.; GUYTON, Arthur C. Tratado de fisiologia médica. Elsevier Brasil, 2006.

HALPERN, Alfredo et al. Experiência clínica com o uso conjunto de sibutramina e orlistat em pacientes obesos. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 44, n. 1, p. 103-105, 2000.

HALPERN, Alfredo. A epidemia de obesidade. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 43, n. 3, p. 175-176, 1999.

HALPERN, Alfredo et al. Diretrizes para cardiologistas sobre excesso de peso e doença cardiovascular dos departamentos de aterosclerose, cardiologia clínica e FUNCOR da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 78, p. 01-13, 2002.

HAMED, M. Raouf et al. An experimental study on the therapeutic efficacy of the combined administration of herbal medicines with atorvastatin against hyperlipidemia in rats. Journal of Applied Sciences Research, v. 6, n. 11, p. 1730-1744, 2010.

HAUSER, Cristina; BENETTI, Magnus; REBELO, Fabiana Pereira V. Estratégias para o emagrecimento. energia, v. 25, p. 43, 2004.

HOEPERS, Silmara Mendes et al. Avaliação dos mecanismos da ação anti-inflamatória e do efeito cicatrizante do creme contendo extrato seco das folhas de *Aleurites moluccana* L. Willd (EUPHORBIACEAE). 2014.

INADA, Aline Carla. Componentes do sistema renina-angiotensina no tecido adiposo perivascular da aorta torácica e do leito mesentérico: alterações promovidas pela obesidade induzida por dieta hiperlipídica. 2016. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

IRIGOYEN, Maria Cláudia; CONSOLIM-COLOMBO, Fernanda M.; KRIEGER, Eduardo Moacyr. Controle cardiovascular: regulação reflexa e papel do sistema nervoso simpático. Rev Bras Hipertens, v. 8, n. 1, p. 55-62, 2001.

JENKINS, Nathan T. et al. Effects of endurance exercise training, metformin, and their combination on adipose tissue leptin and IL-10 secretion in OLETF rats. Journal of applied physiology, v. 113, n. 12, p. 1873-1883, 2012.

JÚNIOR, José Donato; PEDROSA, Rogerio Graça; TIRAPEGUI, Julio. Aspectos atuais da regulação do peso corporal: ação da leptina no desequilíbrio energético. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 40, n. 3, p. 273-287, 2004.

KAPPUS, Rebecca M. et al. Obesidade e excesso de peso associados ao aumento do diâmetro da carótida e diminuição da função arterial em homens jovens e saudáveis. Jornal americano de hipertensão, v. 27, n. 4, p. 628-634, 2013.

- Khalil, Ali Talha et al. Alegações fitoterapêuticas sobre plantas euforbânicas pertencentes ao Paquistão; uma revisão etnomedicinal. *Pak. J. Bot.*, v. 46, n. 3, p. 1137-1144, 2014.
- LEITE, Lúcia Dantas; DE MEDEIROS ROCHA, Érika Dantas; BRANDÃO-NETO, José. Obesidade: uma doença inflamatória. *Ciência & Saúde*, v. 2, n. 2, p. 85-95, 2009.
- LEVY-COSTA, Renata Bertazzi et al. Disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil: distribuição e evolução (1974-2003). *Revista de Saúde Pública*, v. 39, p. 530-540, 2005.
- LIMA, Adman Câmara Soares et al. Fatores de risco para diabetes mellitus tipo 2 em universitários: associação com variáveis sociodemográficas. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 22, n. 3, p. 484-490, 2014.
- LIMA, Mariana Vidolin de. Estratégias para tratamento farmacológico da obesidade no Brasil: Revisão sistemática de literatura para análise econômica sob perspectiva privada. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
- LOPES, Heno Ferreira. Hipertensão e inflamação: papel da obesidade. *Rev Bras Hipertens*, v. 14, n. 4, p. 239-244, 2007.
- LORDELO, Roberta A. et al. Eixos hormonais na obesidade: causa ou efeito? *Arq Bras Endocrinol Metabol*, v. 51, n. 1, p. 34-41, 2007.
- LOURENÇO, Leny; RUBIATTI, Angélica De Moraes Manço. Perfil nutricional de portadores de obesidade de uma Unidade Básica de Saúde de Ibaté-SP. *RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*, v. 10, n. 55, p. 25-39, 2016.
- MALTA, D. C. et al. Evolução anual da prevalência de excesso de peso e obesidade em adultos nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal entre 2006 e 2012. *Rev Bras Epidemiol*, v. 17, n. Supl 1, p. 267-276, 2014.
- MANENTI, Aline Vefago. Plantas medicinais utilizadas no tratamento da obesidade: uma revisão. 2012.
- MARTE, Ana Paula; SANTOS, Raul Dias. Bases fisiopatológicas da dislipidemia e hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens*, v. 14, n. 4, p. 252-7, 2007.
- MARTIN, Rosana dos Santos et al. Influência do nível socioeconômico sobre os fatores de risco cardiovascular. *J. bras. med.*, v. 102, n. 2, 2014.
- MAYER, Ana Paula Franco. As relações entre família, escola e o desenvolvimento do sobrepeso e obesidade infantil. 2011.
- MELO, M. E. Os números da obesidade no Brasil: VIGITEL 2009 e POF 2008-2009. 2012.
- MELO, Maria Edna de. Doenças desencadeadas ou agravadas pela Obesidade Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica – ABESO, 2016.
- MELO, Maria Edna. Doenças desencadeadas ou agravadas pela obesidade. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica–ABESO, 2011.

MOLICA, Filippo et al. Adipokines at the crossroad between obesity and cardiovascular disease. *Thrombosis and Haemostasis*, v. 113, n. 03, p. 553-566, 2015.

NAKAMURA, Kazuto; FUSTER, José J.; WALSH, Kenneth. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *Journal of cardiology*, v. 63, n. 4, p. 250-259, 2014.

NAVES, Andréia; ProvenzaPASCHOAL, Valéria CRISTINA. Regulação funcional da obesidade. *ConScientiae Saúde*, v. 6, n. 1, 2007.

NEGRÃO, André B.; LICINIO, Julio. Leptina: o diálogo entre adipócitos e neurônios. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 44, n. 3, p. 205-214, 2000.

NETO, José Rocha Faria et al. ERICA: prevalência de dislipidemia em adolescentes brasileiros. *Revista de Saúde Pública*, v. 50, p. 10s-10s, 2016.

NONINO-BORGES, Carla B.; BORGES, Ricardo M.; SANTOS, José Ernesto. Tratamento clínico da obesidade. *Medicina (Ribeirão Preto. Online)*, v. 39, n. 2, p. 246-252, 2006.

NUTRITION, PHYSICAL ACTIVITY. Nutrição, atividade física e obesidade em adultos: aspectos atuais e recomendações para prevenção e tratamento. *Rev Med Minas Gerais*, v. 14, n. 1, p. 57-62, 2004.

OISHI, Jorge Camargo et al. Cinética do desenvolvimento de alterações no perfil inflamatório, função endotelial e cardiovascular na obesidade experimental. 2016.

OLIVEIRA, Ana Mayra A. de et al. Sobrepeso e obesidade infantil: influência de fatores biológicos e ambientais em Feira de Santana, BA. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, p. 144-150, 2003.

OLIVEIRA, Cecília Lacroix de et al. Obesidade e síndrome metabólica na infância e adolescência. *Revista de nutrição*, 2004.

OLIVEIRA, Laura I. et al. Intoxicação experimental com as folhas de *Jatropha gossypifolia* (Euphorbiaceae) em ovinos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 28, n. 6, p. 275-278, 2008.

ORELLANA-CUÉLLAR, Laura Rocío et al. Toxicidad aguda de *Aleurites moluccana* por via oral en ratas Sprague-Dawley. *Ciencia e Investigación Medico Estudiantil Latinoamericana*, v. 19, n. 1, 2014.

ORIOWO, Mabayoje A. Perivascular adipose tissue, vascular reactivity and hypertension. *Medical Principles and Practice*, v. 24, n. Suppl. 1, p. 29-37, 2015.

PADILLA, Jaume et al. Divergent phenotype of rat thoracic and abdominal perivascular adipose tissues. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, v. 304, n. 7, p. R543-R552, 2013.

PEDROSA, R. C. et al. Hypolipidaemic activity of methanol extract of *Aleurites moluccana*. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, v. 16, n. 8, p. 765-768, 2002.

PEREIRA, Helen Rose C. et al. Obesidade na criança e no adolescente: quantas calorias a mais são responsáveis pelo excedente de peso? *Revista Paulista de Pediatria*, v. 31, n. 2, p. 252-257, 2013.

PEREIRA, Mafalda Costa; RIBEIRO, Laura. Stresse, catecolaminas e risco cardiovascular. *Arquivos de Medicina*, v. 26, n. 6, p. 245-253, 2012.

PETRY, Katyanna; ROMAN JÚNIOR, W. A. Viabilidade de implantação de fitoterápicos e plantas medicinais no Sistema Único de Saúde (SUS) do município de Três Passos/RS. *Revista Brasileira de Farmácia*, v. 93, n. 1, p. 63-67, 2012.

PINHEIRO, Anelise Rizzolo de Oliveira; FREITAS, Sérgio Fernando Torres de; CORSO, Arlete Catarina Tittoni. Uma abordagem epidemiológica da obesidade. 2004.

PRADO, Mirian Souza. Elaboração de um refrigerante sabor laranja com adição de isolado proteico de soro de leite. 2013. Dissertação de Mestrado. Universidade Tecnológica Federal do Paraná.

QUEIROZ, Franciêlda et al. Utilização de plantas medicinais e fitoterápicos como emagrecedores por mulheres de um projeto social em Sete Lagoas/MG. *Revista Brasileira de Ciências da Vida*, v. 5, n. 1, 2017.

RADAELLI, Maqueli; PEDROSO, Roberto Costa; MEDEIROS, Liciane Fernandes. Farmacoterapia da obesidade: Benefícios e Riscos. *Saúde e Desenvolvimento Humano*, v. 4, n. 1, p. 101-115, 2016.

RAVAGNANI, Fabricio Cesar de Paula et al. Efeito de dietas hiperlipídicas com extrato de baru e chocolate sobre a área de adipócitos de ratos submetidos ao exercício físico. *Rev. bras. med. esporte*, v. 18, n. 3, p. 190-194, 2012.

RAVELLI, Michele Novaes et al. Obesidade, cirurgia bariátrica e implicações nutricionais. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde*, v. 20, n. 4, p. 259-266, 2012.

REUTER, Cézane Priscila et al. Dislipidemia associa-se com falta de aptidão e sobrepeso-obesidade em crianças e adolescentes. *Arq Bras Cardiol*, v. 106, n. 3, p. 188-193, 2016.

REZENDE, Fabiane Aparecida Canaan et al. Índice de massa corporal e circunferência abdominal: associação com fatores de risco cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*, v. 87, n. 6, p. 728-34, 2006.

RIBEIRO FILHO, Fernando Flexa et al. Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 2006.

RIBEIRO, Carolina Barbosa. Efeito do suco de laranja na composição corporal e perfil bioquímico de indivíduos obesos submetidos à dieta de restrição energética. 2016.

ROBINSON, Sally; YARDY, Katie; CARTER, Victoria. A narrative literature review of the development of obesity in infancy and childhood. *Journal of child health care*, v. 16, n. 4, p. 339-354, 2012.

RODRIGUES LUCAS, Ricardo et al. Fitoterápicos aplicados à obesidade. *Demetra: Food, Nutrition & Health/Alimentação, Nutrição & Saúde*, v. 11, n. 2, 2016.

RODRIGUES, Eliana Andreia Gomes da Silva. O Comportamento alimentar, o autoconceito e a obesidade infantojuvenil. 2011. Tese de Doutorado.

RODRIGUES, Érika Marafon; BOOG, Maria Cristina Faber. Problematização como estratégia de educação nutricional com adolescentes obesos. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 22, p. 923-931, 2006.

RODRIGUES, K. M. S. Ação do linalol sobre o sistema cardiovascular de ratos normotensos. Fortaleza, 2011. 146 p. Tese de Doutorado. Dissertação Mestrado Acadêmico em Ciências Fisiológicas–Universidade Estadual do Ceará.

RODRIGUES, Lúcia. Obesidade infantil. ACIOLY, E.; SAUNDERS. C.; AQUINO, E. M. *Nutrição na obstetrícia e pediatria*. Rio de Janeiro, p. 371-93, 2009.

ROMERO, Carla Eduarda Machado; ZANESCO, Angelina. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. *Revista de Nutrição*, p. 85-91, 2006.

ROSINI, Tiago Campos; DA SILVA, Adelino Sanchez Ramos; DE MORAES, Camila. Obesidade induzida por consumo de dieta: modelo em roedores para o estudo dos distúrbios relacionados com a obesidade. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 58, n. 3, p. 383-387, 2012.

SANTOS, Janaína Henrique dos. Dieta de cafeteria e seu impacto em parâmetros bioquímicos preditivos da síndrome metabólica em modelo experimental. 2016. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

SANTOS, Jéssika Priscilla Sales de Oliveira. Dieta de cafeteria: produção, composição nutricional e influência na glicemia de jejum em modelo animal. 2016. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

SANTOS, Ligia Amparo da Silva. Da dieta à reeducação alimentar: algumas notas sobre o comer contemporâneo a partir dos programas de emagrecimento na Internet. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, v. 20, p. 459-474, 2010.

SANTOS, Ligia Amparo da Silva. Os programas de emagrecimento na Internet: um estudo exploratório. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, v. 17, p. 353-372, 2007.

SCHNOR, Noa Pereira Prada. Associação de polimorfismos dos genes da UCP2 e UCP3 com características sociodemográficas e nutricionais de mulheres em pré-operatório para cirurgia bariátrica. 2013.

SCHURT, Andressa; LIBERALI, Rafaela; NAVARRO, Francisco. Exercício contra resistência e sua eficácia no tratamento da obesidade: Uma revisão sistemática. RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento, v. 10, n. 59, p. 215-223, 2016.

SENGER, Ana Elisa Vieira; SCHWANKE, Carla HA; GOTTLIEB, Maria Gabriela Valle. Chá verde (*Camellia sinensis*) e suas propriedades funcionais nas doenças crônicas não transmissíveis. Scientia Médica, v. 20, n. 4, p. 292-300, 2010.

SILVA, B. Q.; HAHN, Siomara Regina. Uso de plantas medicinais por indivíduos com hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus ou dislipidemias. Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde, v. 2, p. 36-40, 2011.

SILVA, Bianca Sulzbacher da et al. Efeito do extrato de *Hibiscus sabdariffa* sobre a reatividade vascular de ratos obesos. 2018.

SILVA, Caroline Santos et al. Estilo de vida e condição metabólica de mulheres diabéticas e/ou hipertensas de uma região urbana. Revista de Saúde Coletiva da UEFS, v. 7, n. 2, p. 65-71, 2017.

SIPPEL, Crislene Aschebrock et al. Processos inflamatórios da obesidade. Revista de Atenção à Saúde (antiga Rev. Bras. Ciên. Saúde), v. 12, n. 42, 2014.

SOUZA, Amanda Geremias de et al. Propriedades nutricionais da castanha portuguesa (*Castanea sativa* Mill) e elaboração de produtos. Cadernos da Escola de Saúde, v. 2, n. 12, 2017.

STORCH, Amanda Sampaio et al. Métodos de Investigação da Função Endotelial: Descrição e suas Aplicações. International Journal of Cardiovascular Sciences, v. 30, n. 3, p. 262-273, 2017.

TRAVAIN, Willian et al. Efeito do óleo de coco sobre a morfologia da aorta de ratos obesos. Saúde e Pesquisa, v. 8, n. 1, p. 35-43, 2015.

TRAVASSOS, Patricia Batista et al. Efeitos da suplementação de fibras solúveis, dieta de cafeteria e exercício físico sobre aorta torácica de ratos. Saúde e Pesquisa, v. 9, n. 1, p. 111-118, 2016.

UBEDA, Lara Cristina Casadei et al. Efeitos das sementes de *Aleurites moluccana* sobre o perfil metabólico de ratos Wistar. The Pharma Innovation, v. 6, n. 1, parte B, p. 98, 2017.

VAN DE VOORDE, Johan et al. Perivascular adipose tissue, inflammation and vascular dysfunction in obesity. Current vascular pharmacology, v. 12, n. 3, p. 403-411, 2014.

VERDI, Susana; YOUNES, Salua; BERTOL, Charise D. Avaliação da qualidade microbiológica de cápsulas e chás de plantas utilizadas na assistência ao tratamento da obesidade. Rev. Bras. Pl. Med, v. 15, n. 4, p. 494-502, 2013.

VERRENGIA, Elizabeth Cristina; KINOSHITA, Samara Alessandra Torquete; AMADEI, Janete Lane. Medicamentos fitoterápicos no tratamento da obesidade. Uniciências, v. 17, n. 1, 2015.

VIEIRA, CAROLINA SALES et al. Avaliação da função das células β -pancreáticas através do modelo matemático de HOMA em portadoras de síndrome dos ovários policísticos: comparação entre obesas e não-obesas. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 29, n. 3, p. 141-6, 2007.

VIEIRA, Eduardo Emanuel Sátiro et al. Sobrepeso e obesidade: associação com o nível socioeconômico de universitários. *Rev. enferm. UFPE on line*, v. 11, n. 10, p. 3807-3812, 2017.

WAJCHENBERG, Bernardo Léo. Tecido adiposo como glândula endócrina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 44, n. 1, p. 13-20, 2000.

WEISHEIMER, Naiana et al. Fitoterapia como alternativa terapêutica no combate à obesidade. *Rev Ciênc Saúde Nova Esperança*, v. 13, n. 1, p. 103-111, 2015.

ZAMBON, Mariana Porto et al. Características clínicas e laboratoriais de crianças e adolescentes obesos. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 25, n. 1, p. 27-32, 2007.

ZAWIEJA, Scott D. et al. Prejuízos na contratilidade intrínseca dos linfáticos coletores mesentéricos em um modelo de síndrome metabólica em ratos. *Revista Americana de Fisiologia-Coração e Fisiologia Circulatória*, v. 302, n. 3, p. H643-H653, 2011.

ZILBERSTEIN, Bruno; NETO, Manoel Galvão; RAMOS, Almino Cardoso. O papel da cirurgia no tratamento da obesidade. *Rev Bras Med*, v. 59, n. 4, p. 258-64, 2002.