

UNIVERSIDADE POSITIVO
EUNILDO MACEDO DO NASCIMENTO

**AVALIAÇÃO DO EXTRATO AQUOSO DA CASCA DE *Picramnia
exce/sa* (PICRAMNIACEAE) COMO HIPOGLICEMIANTE E NO
TRATAMENTO DA OBESIDADE**

CURITIBA
2019

UNIVERSIDADE POSITIVO
EUNILDO MACEDO DO NASCIMENTO

**AVALIAÇÃO DO EXTRATO AQUOSO DA CASCA DE *Picramnia
excelsa* (PICRAMNIACEAE) COMO HIPOGLICEMIANTE E NO
TRATAMENTO DA OBESIDADE**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Biotecnologia Industrial da Universidade Positivo para a obtenção do título de mestre em Biotecnologia Industrial.

Orientadora: Prof.^a. Dr.^a. Eliane Carvalho Vasconcelos
Co-orientador: Prof.^o. Dr.^o Marcelo de Paula Loureiro

CURITIBA

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Biblioteca da Universidade Positivo - Curitiba – PR
Elaborado pela Bibliotecária Priscila Fernandes de Assis (CRB-9/1852)

N244 Nascimento, Eunildo Macedo do.

Avaliação do extrato aquoso da casca de *Picramnia
excelsa* (PICRAMNIACEAE) como hipoglicemiante e no
tratamento da obesidade / Eunildo Macedo do
Nascimento. — Curitiba : Universidade Positivo, 2019.
65 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Positivo,
Programa de Pós-graduação em Biotecnologia
Industrial, 2019.

Orientador: Profa. Dr. Eliane Carvalho Vasconcelos.
Co-orientador: Prof. Dr. Marcelo de Paulo Loureiro.

1. Biotecnologia. 2. Plantas medicinais. 3.
Obesidade. 4. Medicamentos fitoterápicos. I.
Vasconcelos, Eliane Carvalho. II. Loureiro, Marcelo
de Paulo. III. Título.

CDU

663.1:615.322(043.2)

AGRADECIMENTOS

A gratidão é um sentimento de reconhecimento, é demonstrar consideração por aqueles que em algum momento me ajudaram. Porém, agradecer não é uma tarefa fácil.

Minha gratidão a Deus, pelo dom da vida, por seu amor e pela chance de poder realizar esse sonho. “Francis Bacon”

Aos meus irmãos, Benildo, Benilson, Rainerio, Ciria e Conceição. Espero ter dado orgulho a vocês. Eu os amo com todo o meu coração.

Ao meu pai, Benedito Nascimento, e de modo muito especial à minha mãe, Eunilde Macedo. Seus esforços em me ajudar nesta caminhada foram e são insubstituíveis! Agradeço, ainda, pela compreensão e apoio em relação às minhas ausências, decisões e esforços em função do sonho acadêmico.

Aos meus amigos Raphael Nery e Lucila Genez, pelo apoio, incentivo e por não me deixar desistir de buscar mais um sonho.

Gostaria de agradecer especialmente aos meus orientadores, Prof^a Dr^a. Eliane Vasconcelos e Prof^o Dr^o Marcelo Loureiro, por serem a minha grande inspiração, responsáveis pela conquista de mais uma etapa acadêmica da minha vida. As indicações, as dicas, as correções. Tudo isto compôs uma somatória fundamental não só para a construção do pensamento que se traduz nas páginas deste longo texto hoje entregue, mas como para a maturidade de toda uma vida a seguir: antes de tudo, este momento dedico aos grandes mestres com carinho.

Gostaria de agradecer aos professores do Mestrado em Biotecnologia, todos aqueles os quais eu tive a honra de poder compartilhar de seus conhecimentos, seja durante as disciplinas que cursamos os seminários e palestras que assisti. Sendo assim, tais agradecimentos são destinados aos mestres, obrigado.

Em especial a coordenadora do curso de Biotecnologia Prof. Dra. Leila Maranhão pela sua serenidade, acolhimento, responsabilidade e cuidados com os alunos e professores.

Seria injusto agradecer somente aos professores que me ajudaram nesta empreitada. É preciso enfatizar que os meus colegas de curso foram todos fundamentais para a elaboração desta pesquisa, no convívio em sala de aula, nos

grupos de estudo, nos debates, conversas e calorosas discussões, em suma, dentro do cotidiano da vida acadêmica durante os dois anos em que estivemos frequentando esta instituição. Obrigado meus colegas.

À Universidade Positivo e ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia Industrial, pelas oportunidades e pela formação de alta qualidade que pude ter acesso.

*“Caminhamos para mais um fim,
Um outro começo,
A roda viva na fiação dos tempos
A trama dos retalhos desconexos o
eterno emendo emaranhado do existir
Amanheceres e anoiteceres se chegam
e se vão,
Descascados, ruidosos, sonolentos.
Só mais uma reza de aceitar,
Nascimento e morte.
No compasso do circula,
Tudo só gira Infinito.
Começo e fim, fim e começo.
Os ventos movem moinhos,
Contam histórias de Quixote e,
De outros Romeus.
O amuleto escondido no bolso da calça
Não traz mais nenhuma sorte cerzida,
Só a realidade dos dias, Azuis e cinzas.
O cheiro do orvalho lembra – me dos
amores dos amores risonhos,
Das manhãs de segunda.
Hoje chove, é domingo e, você partiu.
Fim do gozo,
A poesia invertida, no ponto final”.*
(Lu Genez).

RESUMO

Sendo reconhecida como uma doença pela Organização Mundial da Saúde, a obesidade é considerada como um problema de saúde que afeta todos os grupos etários. O consumo excessivo de gordura e glicose pode levar a obesidade, que por sua vez pode acarretar em diversas doenças crônicas, como a diabetes Mellitus, um distúrbio no metabolismo que tem como característica a hiperglicemia. Apesar de existirem medicamentos para o tratamento da obesidade, a maioria deles causa muitos efeitos colaterais. Neste contexto, a fitoterapia vem sendo objeto de interesse de pesquisadores, pois tem um grande potencial como alternativa ao tratamento da obesidade. *Picramnia excelsa* tem indicação popular para o tratamento da obesidade e diabetes, entretanto, não há estudos na literatura que comprovem sua eficácia. Diante do exposto, este trabalho teve como objetivos: fazer um levantamento da fitoterapia no tratamento da obesidade quanto a sua eficácia, ação e segurança; e avaliar se *Picramnia excelsa* favorece a redução de peso e da glicemia em ratos *Wistar* machos. Os ratos machos *Wistar* albinos não obesos foram alimentados com alimento hipercalórico durante 24 semanas para indução a obesidade e diabetes Mellitus, sendo pesados a cada 7 dias. Após o período final de indução à obesidade e diabetes, os animais foram divididos em três grupos, CN (controle negativo que não recebeu água), grupo 10% (grupo que recebeu extrato aquoso a 10% na dose de 21 mg/Kg) e grupo 20% (grupo que recebeu extrato aquoso a 10% na dose de 29 mg/Kg). Cada grupo foi composto por 12 animais e receberam o extrato via gavagem oroesofágica durante 30 dias. Os animais foram pesados a cada 3 dias durante o tratamento. Também, foram submetidos ao teste de tolerância à glicose oral (TTGo) antes do início da indução de obesidade, antes do início do tratamento e após 30 dias de tratamento com o extrato aquoso. Os dados obtidos foram analisados pelos testes estatísticos ANOVA seguido pelo pós-teste LSD de Fisher, ou Kruskal-Wallis seguido pelo teste Wilcoxon Matches Pairs. O processo de indução a obesidade e diabetes ocorreu dentro do esperado, sendo que após as 24 semanas de indução, os animais se apresentaram obesos e resistentes a insulina. Os ratos do grupo CN tiveram um aumento médio de 44,53 % em relação ao peso inicial durante o período de indução da obesidade. Após o início do tratamento, o grupo 10% teve um ganho de 1,45% seguido pelo 20% com 2,44% e CN com 4,05% de ganho de peso. O ganho de peso do grupo 10% não apresentou diferença significativa durante o tratamento. Corroborando com a diminuição no ritmo de engorda, o grupo 10% apresentou um nível de triglicérideo significativamente menor que os grupos CN e 20%. Apesar de todos os grupos terem apresentado intolerância à glicose ao fim do experimento (165,37 mg/dL, 164 mg/dL e 144,62 mg/dL para grupos controle, 10% e 20%, respectivamente), o grupo 20% apresentou a maior redução do nível de glicose após 120 min, $p < 0,10$. Considerando que esse estudo foi um teste preliminar para avaliar o potencial de *P. excelsa*, os resultados obtidos são promissores no controle da obesidade. Entretanto, pesquisas devem ser desenvolvidas utilizando um tempo maior de tratamento para se determinar a melhor concentração do extrato aquoso para o tratamento.

Palavras-chave: Plantas medicinais; Obesidade; Fitoterápicos.

ABSTRACT

Recognized as a disease by the World Health Organization, obesity is considered as a health problem that affects all age groups. Excessive consumption of fat and glucose can lead to obesity, which in turn can lead to several chronic diseases, such as diabetes mellitus, a metabolism disorder characterized by hyperglycemia. Although there are medications to treat obesity, most of them cause many side effects. In this context, herbal medicine has been the object of interest of researchers because it has great potential as an alternative to obesity treatment. *Picramnia excelsa* has a popular indication for the treatment of obesity and diabetes, however, there are no studies in the literature to prove its effectiveness. Given the above, this study aimed to: make a survey of herbal medicine in the treatment of obesity regarding its effectiveness, action and safety; and to evaluate if *Picramnia excelsa* favors weight and glycemia reduction in male *Wistar* rats. Male non-obese albino *Wistar* rats were fed with hypercaloric food for 24 weeks to induce obesity and diabetes mellitus and were weighed every 7 days. After the final period of obesity and diabetes induction, the animals were divided into three groups, CN (negative control that received no water), group 10% (group that received 10% aqueous extract at a dose of 21 mg / kg) and group 20% (group that received 10% aqueous extract at a dose of 29 mg / kg). Each group consisted of 12 animals and received the extract via esophageal gavage for 30 days. Animals were weighed every 3 days during treatment. Also, they were submitted to oral glucose tolerance test (TTGo) before the onset of obesity induction, before the treatment, and after 30 days of treatment with the aqueous extract. The data obtained were analyzed by ANOVA statistical tests followed by Fisher's LSD posHoc, or Kruskal-Wallis followed by the Wilcoxon Matches Pairs test. The obesity and diabetes induction process occurred as expected, and after 24 weeks of induction, the animals were obese and insulin resistant. The CN group rats had an average increase of 44.53% in relation to the initial weight during obesity induction period. the treatment. Corroborating the decrease in fattening rate, the 10% group presented a significantly lower triglyceride level than the CN and 20% groups. Although all groups showed glucose intolerance at the end of the experiment (165.37 mg / dL, 164 mg / dL and 144.62 mg / dL for control groups, 10% and 20%, respectively), the 20% group presented the greatest reduction in glucose level after 120 min, $p < 0.10$. Considering that this study was a preliminary test to evaluate the potential of *P. excelsa*, the obtained results are promising in the obesity control. However, research should be developed using a longer treatment time to determine the best aqueous extract concentration for treatment.

Key words: Medicinal plants; Obesity; Phytotherapics.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 ARTIGO DE REVISÃO.....	12
Fitoterapia no tratamento da obesidade: eficácia, ação e segurança	12
1 Introdução	14
2 Material e métodos.....	15
3. Resultados e discussão.....	15
3.1 Princípio ativo, modo de ação, efeito e eficácia de plantas medicinais	15
3.2 Segurança da fitoterapia antiobesidade	22
3.3 Fitoterapia no Brasil.....	23
4 Conclusões.....	29
Referências	29
2 ARTIGO COM OS RESULTADOS DA PESQUISA REALIZADA.....	35
Avaliação do extrato aquoso da casca de <i>Picramnia excelsa</i> (Picramniaceae) no tratamento da obesidade e diabetes	35
1 Introdução	37
2 Material e Métodos.....	39
3 Resultados	44
4 Discussão.....	49
5 Conclusão	51
Referências	51
ANEXO - Instruções para submissão do artigo pela revista <i>Phytomedicine</i> <i>International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology</i>	56

1 INTRODUÇÃO

A obesidade constitui uma das doenças mais preocupantes atualmente sendo considerada como um problema de saúde pública que afeta todos os grupos etários (MARTINS; SGRANÇO; MARTINS, 2013). Medicamentos sintéticos e cirurgia são estratégias terapêuticas convencionais para o tratamento da obesidade, entretanto apresentam alto custo, causam efeitos colaterais e podem cursar com aumento do peso ao final de alguns tratamentos (ATTARI et al., 2017; KAZEMIPOOR; et al., 2012).

A fitoterapia vem sendo constantemente estudada na área da saúde pública e biotecnologia, crescendo e se desenvolvendo gradativamente (BERNARDI et al., 2011). Isso se deve ao fato de que cada vez mais pessoas buscam uma forma natural para tratar doenças, tendo como crença que produtos de origens naturais são mais saudáveis e seguros (OLIVEIRA; CORDEIRO, 2013). O Brasil é o país mais rico em biodiversidade do planeta e, por isso, é muito promissor o mercado de biotecnologia. O setor farmacêutico é um dos mais representativos nesse mercado por conta da crescente valorização dos produtos naturais, além dos menores custos de pesquisa e produção associados à sua obtenção (LOURENZANI ET AL., 2004).

Neste sentido, o uso de plantas medicinais em suas diferentes formas farmacêuticas tem se destacado como um tratamento alternativo para a obesidade, atuando, por exemplo, como moderadores de apetite, como a *Trigonella Foenum-graecum L.*, *Agave tequilana* e *Dasyilirion spp*, e tendo ação lipolítica como *Iringia gabonensi*, *Camellia sinensis* e *Garcinia cambogia* (VERRENGIA; KINOSHITA; AMADEI, 2013; OLIVEIRA; CORDEIRO, 2017). Entretanto estudos apontam que espécies de plantas utilizadas popularmente para reduzir o excesso de peso corporal possuem poucos estudos científicos que comprovem sua eficácia (CERCATO et al., 2015; PAYAB et al., 2018).

A *Picramnia excelsa*, conhecida como pau-amargo (GILBERT; FAVORETO, 2010), com distribuição geográfica centrada no Sul do Brasil, é uma planta que tem sido utilizada popularmente para o tratamento da diabetes e perda de peso (PIRANI, 1990), entretanto não há estudos que comprovem sua eficácia na literatura.

A presente dissertação está dividida em duas partes. A primeira consiste em uma revisão sobre plantas medicinais utilizadas no tratamento da obesidade. A segunda parte refere-se ao artigo original experimental, que visa avaliar os efeitos da

planta *Picramnia excelsa* na redução de peso e como hipoglicemiante em ratos *Wistar*. Ambos os artigos seguem as normas propostas pela revista *Phytomedicine International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology* (Anexo I).

2 ARTIGO DE REVISÃO

Fitoterapia no tratamento da obesidade: eficácia, ação e segurança

Eunildo Macedo do Nascimento^a; Eliane Carvalho Vasconcelos^b; Marcelo de Paula Loureiro^c

^a Mestrando do Programa de Pós-graduação em Biotecnologia Industrial da Universidade Positivo. Rua: Pedro Viriato Parigot de Souza, 5300 Campo Comprido, Curitiba - PR, 81280-330, Brasil. Email: bioeunildo@gmail.com

^b Professora do Programa de Pós-graduação em Biotecnologia Industrial da Universidade Positivo. Rua: Pedro Viriato Parigot de Souza, 5300 Campo Comprido, Curitiba - PR, 81280-330, Brasil. Email: evasconcelos@up.edu.br

^c Professor do Programa de Pós-graduação em Biotecnologia Industrial da Universidade Positivo. Rua: Pedro Viriato Parigot de Souza, 5300 Campo Comprido, Curitiba - PR, 81280-330, Brasil. Email: loureiro@up.edu.br

RESUMO

Contexto: A obesidade é considerada um problema de saúde pública que afeta negativamente a longevidade e a qualidade de vida, além de levar o indivíduo a apresentar diversas doenças. Considerando que as terapias convencionais são caras e trazem efeitos colaterais desagradáveis, a fitoterapia surge como alternativa para o tratamento.

Propósito: Revisar sobre o uso de medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais como uma abordagem alternativa nos tratamentos de obesidade, trazendo dados sobre a eficácia, ação no organismo e reações adversas de espécies de plantas.

Métodos: Bancos de dados incluindo PubMed, Google Acadêmico e Science Direct foram pesquisados de 2005 a 2019 utilizando as palavras-chave “plantas medicinais”; “obesidade” e “fitoterápicos”.

Resultados: Os medicamentos fitoterápicos e as plantas medicinais utilizadas no combate a obesidade atuam como aceleradores de metabolismo ou moderadores de apetite, tendo ação lipolítica, antioxidante e diurética. Entretanto, grande parte dos medicamentos fitoterápicos comumente utilizados não passaram por testes científicos para comprovar a eficácia, perfil tóxico e possíveis reações adversas.

Conclusão: Apesar dos prováveis efeitos benéficos dos fitoterápicos, estes só serão aceitos pela comunidade médica no tratamento da obesidade quando forem cientificamente testados. Assim, torna-se necessário realizar mais estudos a longo prazo sobre os efeitos favoráveis e adversos visando um tratamento mais seguro e eficaz da obesidade a partir de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos.

Palavras-chave: Plantas medicinais; Obesidade; Fitoterápicos.

ABSTRACT

Background: Obesity is considered a public health problem that negatively affects longevity and quality of life, besides leading the individual to present various diseases. Considering that conventional therapies are expensive and have unpleasant side effects, herbal medicine comes as an alternative to treatment.

Purpose: Review the use of herbal medicines and medicinal plants as an alternative approach in obesity treatments, providing data on the efficacy, action on the body and adverse reactions of plant species.

Methods: Data bases including PubMed, Google Scholar, and Science Direct were searched from 2005 to 2019 using the keywords “medicinal plants”; “obesity” and “herbal medicines”.

Results: Phytotherapeutic drugs and medicinal plants are used to fight obesity act as metabolism accelerators or appetite moderators, having lipolytic, antioxidant and diuretic action. However, most of the commonly used herbal medicines did not undergo scientific tests to prove the efficacy, toxic profile and possible adverse reactions.

Conclusion: Despite the likely beneficial effects of herbal medicines, they will only be accepted by the medical community for obesity treatment if they are scientifically tested. Thus, further long-term studies on the favorable and adverse effects of a safer and more effective treatment of obesity from medicinal plants and herbal medicines are needed.

Keywords: Medicinal plants; Obesity; Herbal medicine.

1 Introdução

O uso de diferentes plantas para o tratamento de doenças é conhecido como Fitoterapia, termo originado a partir das palavras *Phyton*, que significa “vegetal” e *Therapeia*, que significa “terapia” (Lucas et al., 2016). A fitoterapia pode ser ainda descrita como o uso de plantas medicinais em suas diferentes formas farmacêuticas sem que haja a utilização de substâncias isoladas (Oliveira e Cordeiro, 2017).

Historicamente civilizações antigas já faziam o uso de plantas medicinais, os egípcios utilizavam vegetais como calmantes, sedativos e digestivos, possuindo técnicas para o preparo de antissépticos, vermífugos, purgantes e diuréticos (Alves, 2013). Com o passar dos anos houve um grande avanço acerca do conhecimento sobre os princípios ativos de fitoterápicos a partir da sua caracterização química e farmacológica (Alves, 2013; Dutra, 2019). Neste sentido, a fitoterapia é definida como um método racional e alopático sendo empregado no tratamento de diferentes tipos de doenças (Alves, 2013; Dutra, 2019).

Os fitoterápicos podem ser caracterizados como produtos industrializados derivados de plantas ou de partes destas tais como folhas, caules, brotos, flores, raízes ou tubérculos usados para o tratamento de doenças (Hasani-Ranjbar et al., 2009). Possuem diferentes princípios ativos o que tem permitido seu uso como antibiótico, anti-inflamatório, no tratamento de úlceras, como antinociceptivos, antidiabéticos e diuréticos, demonstrando ação eficaz no tratamento de diferentes doenças tais como cardíacas, câncer, Alzheimer, malária, leishmaniose, esquistossomose e obesidade (Martins et al., 2013).

Sendo reconhecida como uma doença para a Organização Mundial da Saúde, a obesidade é definida como uma condição em que o indivíduo apresenta excesso de tecido adiposo no organismo em relação à massa corpórea magra (James, 2008; Martins et al., 2013; Rezende, 2018). Com altos índices em países subdesenvolvidos e desenvolvidos, a obesidade é considerada como um problema social que afeta todos os grupos etários, sendo objeto de estudo de diferentes instituições de saúde com o intuito de diminuir sua ocorrência (Martins et al., 2013).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a prevalência global de adultos com sobrepeso e obesos em 2016 foi estimada em mais de 19 bilhões e 650 milhões, respectivamente, e estima-se que esses números quase triplicaram entre 1975 e 2016 (WHO, 2016). Além de afetar negativamente a longevidade e a qualidade de vida, a obesidade pode levar o indivíduo a apresentar diversas doenças, tais como diabetes mellitus tipo 2, doença

cardíaca crônica e acidente vascular cerebral (Hasani-Ranjbar et al., 2013; Martel et al., 2017).

Apesar dos benefícios a curto prazo, as estratégias terapêuticas convencionais para o tratamento da obesidade, que incluem cirurgia e medicamentos sintéticos, apresentam alto custo, geram efeitos colaterais desagradáveis e até o aumento do peso ao final do tratamento (Attari et al., 2017; Kazemipoor et al., 2012). Neste contexto os medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais surgem como agentes medicinais alternativos para o tratamento da obesidade, uma vez que apresentam compostos anti-obesogênicos e antidiabéticos por meio da modulação de diversas vias celulares e fisiológicas (Martel et al., 2017). Além disso, plantas medicinais são amplamente disponíveis tornando o uso destas cada vez mais popular para o tratamento da obesidade (Verrengia et al., 2013; Kazemipoor et al., 2012; Lucas et al., 2016).

Assim, devido ao uso crescente da fitoterapia no tratamento contra a obesidade, o presente artigo teve como objetivo mostrar o uso da fitoterapia como uma abordagem alternativa nos tratamentos desta doença, trazendo dados sobre a eficácia, ação e reações adversas de espécies de plantas no organismo.

2 Material e métodos

Os artigos citados neste estudo foram pesquisados nos bancos de dados da PubMed, Google Acadêmico e Science Direct no período de 2005 até 2018. As palavras chaves utilizadas na pesquisa foram “plantas medicinais”; “obesidade” e “fitoterápicos”. As mesmas palavras foram utilizadas na língua inglesa: "medicinal plants"; "obesity" e "herbal medicine". Revisões sistemáticas e estudos *in vitro*, em humanos e animais foram incluídos. Resumos em congresso e estudos com fitoterápicos combinados com outros tratamentos de perda de peso foram excluídos.

3. Resultados e discussão

3.1 Modo de ação e efeito de plantas medicinais

Uma grande variedade de fitoterápicos, incluindo seus extratos ou compostos ativos isolados de plantas, podem ser utilizados para perda de peso e para prevenção de ganho de

peso (Payab et al., 2018). Estes medicamentos utilizados no combate a obesidade possuem diferentes princípios ativos e mecanismos de ação, atuando como aceleradores de metabolismo ou moderadores de apetite, tendo ação lipolítica, antioxidante e diurética (Verrengia et al., 2013).

Plantas medicinais apresentam diferentes mecanismos no combate à obesidade, tais como redução da ingestão de alimentos, evitam a absorção lipídica intestinal com base na inibição da atividade da lipase pancreática, aumentam o gasto de energia a partir da termogênese auxiliando na queima de calorias, podendo ainda prevenir a diferenciação dos adipócitos inibindo a adipogênese e a formação de células adiposas (Kazemipoor et al., 2012; Yun, 2010; Attari et al., 2017). O aumento da taxa metabólica, oxidação da gordura corporal e supressão da síntese de ácidos graxos também são citados como mecanismos de ação de componentes presentes em fitoterápicos (Yun, 2010).

Um estudo demonstrou que a obesidade está associada ao aumento de processos oxidativos, sendo assim, considerada como uma doença oxidativa crônica (Bahmani et al., 2016). Bahmani et al. (2016) destacam em seu estudo que muitas plantas medicinais utilizadas possuem atividade antioxidante, sendo então uma importante estratégia para o tratamento da obesidade. Diferentes estudos têm demonstrado o princípio ativo, a eficácia e o modo de ação de uma ampla variedade de plantas destacando também os seus efeitos no organismo (Tabela 1).

A planta *Commiphora mukul* contém como substâncias ativas esteroides cetônicos, como os guggulsterona, sendo estes responsáveis por reduzir a lipoproteína sérica de baixa densidade, lipoproteína de densidade muito baixa e triglicérides. Dessa forma, a planta age contra a obesidade aumentando a atividade metabólica do corpo, a atividade de queima de gordura do corpo e a termogênese, induzindo a perda de gordura corporal (Verma e Paraidathathu, 2014; Anas et al., 2018; Bellamkonda et al., 2018).

Outra planta utilizada para tratar a obesidade é a *Garcinia cambogia*, tendo como componente majoritário o ácido hidroxicítrico, que atua suprimindo o apetite e inibindo a síntese de lipídios, sendo então eficaz para controlar a obesidade e o nível de colesterol (Verma e Paraidathathu, 2014; Crescioli et al., 2018). Um estudo realizado em animais demonstrou que o ácido hidroxicítrico inibe a lipogênese e, portanto, reduz o colesterol e as gorduras, e aumenta a produção de glicogênio no fígado, suprime o apetite e aumenta o processo de termogênese do corpo, promovendo a redução de peso (Verma e Paraidathathu, 2014; Crescioli et al., 2018).

O composto ativo da *Cyperus rotundus* é a ciperina, que atua como agente hipotensor, anti-inflamatório e diurético, além de reduzir a gordura corporal. De acordo com a medicina Ayurvédica, melhora as funções digestivas (Verma e Paraidathathu, 2014). Ainda segundo estes autores, acredita-se que a regulação alterada do sistema digestivo resulta em indigestão e obstrução dos canais através dos quais a energia é controlada no corpo, levando à obesidade. Assim, *C. rotundus* ajuda a limpar esses canais bloqueados e é, portanto, muito eficaz contra a obesidade. A *Glycyrrhiza glabra* (alcaçuz) reduz potencialmente a gordura corporal por meio da inibição da 11- β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1, uma enzima dependente de NADPH no tecido adiposo (Verma e Paraidathathu, 2014).

Estudos clínicos sugerem que o uso da *Cynara scolymus* L. pode reduzir a glicemia pós-prandial. Testes em camundongos constatam a primeira evidência de um efeito hipoglicemiante de preparações de uma espécie popularmente conhecida de alcachofra em roedores de laboratório, confirmando a eficácia da planta utilizada. Entretanto, estudos adicionais são necessários para investigar os mecanismos de ação, bem como princípio ativo e alterações nos níveis de hormônios em tecidos específicos (Fantini et al., 2011).

A *Achyranthes aspera* se mostra eficaz na redução dos níveis de glicose no sangue e na estimulação da produção de hormônios da tireoide em testes com animais, em que ambas as ações podem ajudar a combater a obesidade e promover a perda de peso (Mangal e Sharma, 2009). As folhas de *Clerodendron glan dulosum* tem como princípio de ação a prevenção da diferenciação de adipócitos e adiposidade visceral por meio da regulação negativa de genes relacionados ao receptor γ -2 ativado por proliferadores de peroxissomo (PPAR γ -2) e expressão de Lep (Jadeja et al., 2011).

Crocus sativus L é usado na medicina tradicional asiática para distúrbios digestivos, inflamatórios e cerebrais. Mais recentemente, estudos clínicos relataram efeitos semelhantes a ansiolíticos e antidepressivos a partir do uso desta erva. Além disso, a erva produz um certo nível de saciedade, reprimindo o apetite e induzindo a perda de peso (Gout et al., 2010).

Estudos realizados por Ngondi et al. (2009) sugerem que o extrato de sementes de *Irvingia gabonensis* reduz de maneira segura e significativa o peso corporal em indivíduos com sobrepeso e / ou obesidade, e tem impacto favorável sobre uma variedade de outros parâmetros metabólicos associados à resistência à insulina. O princípio ativo da planta não foi totalmente identificado, embora seja possível que ela contenha componentes como a vitamina C e polifenóis, os quais tem atividade antioxidante e anti-obesidade, podendo melhorar

distúrbios metabólicos via modulação de adipocinas e fatores de crescimento, incluindo a melhora metabólica da função da leptina (Ngondi et al., 2009).

A planta *Camellia sinensis*, popularmente conhecida como chá verde, possui catequinas, como epigallocatequina-3-galato, bem como quercetina, tearubiginas, teaflavinas, teanina, cafeína, ácido clorogênico e ácido gálico. O efeito do chá verde sobre a obesidade e a perda de peso corporal é amplamente descrito e discutido em pesquisas nutricionais. A planta diminui a absorção de lipídios e a adipogênese, bem como melhora o gasto energético via termogênese, a oxidação de gordura e a excreção lipídica fecal (Cercato et al., 2015).

A semente de *Nigella sativa*, conhecida como cominho-preto, já é conhecida há muito tempo como especiaria e medicamento, especialmente pelos muçulmanos como tendo propriedades medicinais. Ela contém muitas substâncias químicas, principalmente esteróis e ácidos graxos essenciais. Pesquisadores sugerem que essa planta pode corrigir distúrbios metabólicos e aumentar a adiponectina e a partir disso, reduz significativamente o peso corporal, a circunferência da cintura e a pressão arterial sistólica (Datau et al., 2010).

A *Arachis hypogaea* pode ser utilizada como um medicamento terapêutico multifuncional para controle de peso. O extrato da casca dessa planta contém uma mistura de triacilgliceróis, que inibe a lipase pancreática e foi relatado como tendo efeitos hipoglicêmicos e hipolipemiantes em ratos. A luteolina, um flavonóide também presente no extrato das cascas de nozes, também foi relatada como um fraco inibidor da lipase (Moreno et al., 2006).

Lycium barbarum é uma planta bastante usada na medicina tradicional asiática para diabetes e outras condições. Estudos sugerem que ela e seus principais constituintes ativos, *L. barbarum* polissacarídeos, podem aumentar a taxa metabólica e reduzir os ganhos de peso corporal em modelos de roedores, bem como produzir melhorias clínicas em sensações gerais de bem-estar, incluindo nível de energia (Amagase e Nance, 2011).

Há muito tempo *Trigonella foenum-graecum* L. tem sido usado como um medicamento para o tratamento de disfunções metabólicas e nutricionais. Essa planta tem demonstrado potencial para alterar o comportamento alimentar em animais (Chevassus et al., 2010). Em estudos realizados por Chevassus et al. (2010), a administração repetida do extrato de semente de *T. foenum-graecum* L causou inibição no apetite, diminuindo significativamente o consumo de gordura na dieta em indivíduos saudáveis com excesso de peso. Estudos precisam ser realizados para se determinar quais são os componentes ativos e o mecanismo de ação dos mesmos (Chevassus et al., 2010).

Verma e Paraidathathu (2014) ao analisarem os compostos com potencial antiobesidade obtidos de plantas medicinais indianas constatou a presença de diferentes constituintes químicos. Dentre esses, os terpenóides, tais como o ácido gimênico, ácido oleanólico e ácido carosólico que têm ação potencial sobre a obesidade. Outra classe de compostos que se destacam são os diterperoides, dos quais pode - se citar o forscolina, gingerol, shogaol e galanolactona. Entretanto, algumas das plantas aqui citadas ainda precisam ser estudadas quanto aos seus princípios ativos.

Uma das explicações para a diminuição do ganho de peso corporal pode ser devido ao efeito inibitório de plantas na absorção lipídica pelo organismo (Hasani-Ranjbar et al., 2009). Além da inibição na síntese de ácidos graxos, propriedades laxativas também são indicadas em espécies de plantas como responsáveis pela redução de peso (Martins et al., 2013).

Além disso o tratamento da obesidade também ocorre por meio da modulação da microbiota intestinal por produtos fitoterápicos. Isso ocorre devido o consumo desses produtos ter efeitos benéficos na restauração do microbioma intestinal saudável, em que ácidos graxos de cadeia curta, incluindo os ácidos acético, propiônico e butírico, como os metabólitos derivados da microbiota, têm efeitos na fisiologia do hospedeiro (Ejtahed et al., 2018).

Entretanto, a avaliação de espécies de plantas usadas popularmente para reduzir o peso corporal em excesso de peso ou obesos demonstra que existem poucas evidências científicas que comprovem a eficácia do uso tradicional da maioria das plantas (Cercato et al., 2015; Payab et al., 2018).

Tabela 1. Estudos sobre o princípio ativo, modo de ação e efeito de diferentes espécies de plantas medicinais no tratamento da obesidade.

Nome científico	Princípio ativo	Modo de ação	Efeito	Preparação	Autor
<i>Commiphora mukul</i>	Esteroides cetônicos	Aumenta a atividade metabólica, a atividade de queima de gordura do e a termogênese	Redução de gordura corporal	Extrato das folhas	Verma e Paraidathathu (2014)
<i>Garcinia cambogia</i>	Ácido hidroxicítrico	Atua suprimindo o apetite e inibindo a síntese de lipídios	Redução de gordura corporal	Não descrito	Martins et al. (2013)
<i>Cyperus rotundus</i>	Ciperina	Limpa os canais bloqueados responsáveis pelo controle de energia no corpo	Hipotensor, anti-inflamatório, diurético e reduz a gordura corporal	Não descrito	Verma e Paraidathathu (2014)
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Não descrito	Inibição da 11- β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1	Redução da gordura corporal	Extrato das folhas	Verma e Paraidathathu (2014)
<i>Cynara scolymus</i> L	Não descrito	Não descrito	Hipoglicemiante	Extrato das flores	Fantini et al. (2011)
<i>Achyranthes aspera</i>	Não descrito	Não descrito	Hipoglicemiante e estimulação da produção de hormônios da tireoide	Não descrito	Mangal e Sharma (2009)
<i>Clerodendron glandulosum</i>	Não descrito	Regulação negativa de genes relacionados ao receptor γ -2 ativado	Redução de peso corporal	Não descrito	Jadeja et al. (2011)

<i>Crocus sativus L</i>	Satiereal	Atua suprimindo o apetite	Redução do peso corporal	Extrato das flores	Hasani-Ranjbar et al. (2013)
<i>Irvingia gabonenses</i>	Não descrito	Inibição da adipogênese	Redução da gordura corporal e hipoglicemiante	Extrato de semente	Ngondi et al. (2009)
<i>Camellia sinensis</i>	Catequinas, quercetina, tearubiginas, teaflavinas, teanina, cafeína, ácido clorogênico e ácido gálico	Reduz a absorção de lipídeos e a adipogênese. Induz a termogênese, oxidação de gordura e excreção lipídica fecal.	Redução da gordura corporal	Extrato das folhas	(Cercato et al., 2015)
<i>Nigella Sativa</i>	Esterol e ácidos graxos essenciais	Correção de distúrbios metabólicos e aumenta adiponectina	Redução da circunferência da cintura e quadril	Extrato da semente	Datau et al. (2010)
<i>Arachis hypogaea</i>	Triacilgliceróis e luteolina	Inibe a lipase pancreática e reduz a glicose	Redução do ganho de peso corporal e hipoglicemiante	Extrato da casca	Moreno et al. (2006)
<i>Lycium barbarum</i>	<i>L. barbarum</i> polissacarídeos	Estimulação da taxa metabólica	Redução da circunferência da cintura e quadril	Extrato das folhas	Amagase e Nance (2011)
<i>Trigonella Foenum-graecum L.</i>	Não descrito	Não descrito	Redução do apetite	Extrato de semente	Chevassus et al. (2010)

3.2 Segurança da fitoterapia antiobesidade

Apesar dos diferentes estudos demonstrando a eficácia de espécies de plantas no tratamento da obesidade, poucos deles indicam os possíveis efeitos adversos que poderiam ser causados pelo seu uso. Grande parte dos medicamentos fitoterápicos comumente utilizados para a redução de peso não passaram por testes científicos demonstrando seu perfil tóxico, sua eficácia e segurança (Verrengia et al., 2013). Segundo Verrengia et al. (2013) é necessário ter cuidado no uso da fitoterapia, uma vez que a utilização inadequada de medicamentos produzidos a partir de plantas medicinais pode acarretar graves problemas à saúde.

Um estudo realizado a partir de levantamento bibliográfico de testes *in vitro* e *in vivo* com animais e seres humanos demonstra que medicamentos fitoterápicos com possível efeito emagrecedor, que descrevem dosagem, ação terapêutica esperada, possíveis efeitos tóxicos no tratamento da obesidade, entretanto não existem evidências científicas suficientes para a indicação desses produtos como coadjuvantes no tratamento da obesidade, uma vez que sua segurança e eficácia não estão comprovadas, portanto, necessitam de mais estudos (Verrengia et al., 2013).

Plantas medicinais vêm sendo utilizadas como estratégia complementar à prescrição dietética do nutricionista, porém demonstra que são necessários mais estudos consistentes para validar o uso seguro de plantas coadjuvantes no tratamento da obesidade (Oliveira e Cordeiro, 2017). Algumas plantas medicinais, como a *Baccharis trimera* (Less.) DC e a *Annona muricata* L., tem potencial antiobesidade testado em modelos animais obesos, com resultados satisfatórios ao tratamento da obesidade (Cercato et al., 2015). Entretanto, estas plantas precisam ser estudadas quanto aos mecanismos subjacentes de ação, longo prazo, segurança e potencial para efeitos toxicológicos são necessários para tornar o uso adequado em seres humanos.

As reações adversas relacionados ao uso de plantas medicinais para o tratamento de doenças podem ser classificadas em intrínsecas e extrínsecas. Enquanto os efeitos intrínsecos são relacionados com a constituição química das plantas, os extrínsecos são causados por falhas na preparação (Silveira et al., 2008).

Neste sentido, casos de insuficiência renal, disfunção hepática, hipocalcemia, retenção urinária e aumento da pressão sanguínea, efeitos antiplaquetários, comprometimento do fígado e danos hepáticos agudos como hepatites com plantas contendo alcalóides pirrolizidínicos e reações alérgicas têm sido largamente reportados (Silveira et al., 2008).

Além disso, o uso prolongado e de espécies erradas têm sido causas de intoxicação envolvendo plantas medicinais (Silveira et al., 2008).

Frente a possibilidade de intoxicação com plantas medicinais, diversos países têm implantado regulamentações quanto ao seu uso no tratamento de doenças (Silveira et al., 2008). No Brasil, país em que a utilização de plantas medicinais na área da saúde é largamente difundida, o uso de produtos fitoterápicos é regulamentado pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), coordenado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (Carvalho et al., 2013).

Segundo Posadzki et al. (2013), ao analisar diferentes estudos envolvendo várias espécies de plantas utilizadas no tratamento de doenças, são descritas reações adversas que podem trazer complicações mais graves como danos no fígado ou nos rins, perfuração do cólon, carcinoma, coma e morte.

Segundo Hasani-Ranjbar et al. (2013), efeitos adversos podem ocorrer com maior frequência quando medicamentos são utilizados em grandes quantidades ou quando são aprovados para comercialização, o que explicaria a falta de dados de reações causadas por plantas medicinais no tratamento da obesidade. Neste contexto, os efeitos maléficos relacionados às fitoterapias no tratamento da obesidade não podem ser descartados, havendo a necessidade de mais estudos para melhor elucidá-los.

3.3 Fitoterapia no Brasil

Em resposta ao cenário mundial com relação ao uso de plantas medicinais, no Brasil tem crescido o interesse por fitoterapia, sendo comum, no comércio brasileiro a venda de uma grande quantidade de espécies vegetais destinadas ao tratamento de diferentes doenças (Souza et al., 2013).

O Brasil possui uma enorme biodiversidade de plantas, possuindo 34.916 espécies catalogadas, dos quais 55% são endêmicas (Stehmann e Sobral, 2017). Frente a isto, o Brasil conta com uma ampla tradição do uso de diferentes plantas medicinais vinculada ao conhecimento popular transmitido entre gerações (Cerneiro et al., 2014; Coelho *et al.*, 2019). Embora não se tenha muito investimento para pesquisas com plantas medicinais, calcula-se que pelo menos metade das plantas contenham substâncias chamadas de princípios ativos, as quais têm propriedades curativas e preventivas para muitas doenças (Cerneiro et al., 2014; Hasenclever *et al.*, 2017).

Pode-se afirmar que a fitoterapia sobreviveu no Brasil devido ao conhecimento enraizado na cultura e crença popular que reconheceu sua eficácia e legitimidade (Souza et al., 2013). A fitoterapia é enquadrada no Brasil pelo Sistema Único de Saúde (SUS) como prática integrativa e complementar à saúde (Araújo et al., 2015).

Várias plantas com atividade antiobesidade podem ser encontradas em diferentes regiões do Brasil. A Associação Brasileira da Indústria Fitoterápica registra que dos 206 fitoterápicos reconhecidos no Brasil, 89 % são oriundos de plantas europeias e das 300 espécies utilizadas popularmente no Brasil, apenas 10 % são nativas (Souza et al., 2013). A lista de registros de plantas medicinais e de fitoterápicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indica 762 registros detidos por 166 empresas, entretanto 212 produtos possuem registros válidos (Hasenclever et al., 2017).

Diferentes estudos têm sido realizados no Brasil com o intuito de melhor caracterizar a atividade de diferentes plantas para o tratamento da obesidade. Como resultado, estes estudos apontam que muitas espécies de plantas são utilizadas popularmente no combate as hiperlipidemias e obesidade, entretanto grande parte não apresenta estudos fitoquímicos e farmacológicos que comprovem estas atividades, sendo, na maioria das vezes, relatados apenas como hipolipidêmicos (Tabela 2).

Espécies como *Casearia silvestris* (Chá de bugre), *Dorstenia brasilienses* L. (Carapiá); *Myristica bicuhyba* (Noz Moscada), *Morinda citrifolia* L. noni, *Palicourea coriacea* (Cham.) K. Schum, *Baccharis trimera* (Less.) DC. e *Camellia sinensis* Kuntze (Chá-preto) são utilizadas popularmente para o combate a obesidade, entretanto há necessidade de estudos fitoquímicos e farmacológicos que comprovem estas atividades, com vistas ao desenvolvimento de fitoterápicos (Cerneiro et al., 2014; Araújo et al., 2015; Souza et al., 2013; Ferrão, et al., 2014) (Tabela 2).

Outra planta utilizada no Brasil para o tratamento da obesidade é a *Camellia sinensis* (chá verde), sendo descrito como redutor do nível de triglicerídeos, colesterol total e LDL (Lipoproteína de baixa densidade) (Tabela 2). Além disso, possui ação termogênica resultante da interação das catequinas, principalmente a epigallocatequina galato e a cafeína, ambos presentes na composição química do chá (Uemoto e Coimbra, 2018). Entretanto, é demonstrado que para que o chá verde tenha eficácia contra obesidade, porém, este deve estar associado a uma dieta alimentar e a exercícios físicos regulares, de forma a acelerar o metabolismo (Uemoto e Coimbra, 2018).

Um estudo feito por Silva *et al.* (2010) verificou a utilização de plantas medicinais encontradas no Cerrado mato-grossense para o tratamento de hiperlipidemias e obesidade. Indicou que as plantas utilizadas pela população compreendiam as seguintes espécies: *Aspidosperma tomentosum* Mart.; *Strychnos pseudoquina* St. Hil., *Tabebuia impetiginosa* (Mart. Ex DC.), *Cecropia pachystachya* Trec., *Simaba ferruginea*, *Bauhinia rufa* (Bong.), *Hancornia speciosa* Gomez, *Jatropha elliptica* (Pohl.) Muell. Arg. e *Casearia sylvestris* Sw (Tabela 2). Destas apenas a espécie *A. tomentosum* Mart e *S. pseudoquina* St. Hil, possuem seus efeitos indicados na literatura, atuando como redutores do nível de triglicerídeos e colesterol sérico, respectivamente (Tabela 2). Como resultado, o autor mostra que a folha foi a parte mais utilizada (46%) e o preparo das plantas ocorre principalmente por meio de infusão citado por 36,5% dos entrevistados (Silva *et al.*, 2010).

Estudos demonstram a necessidade da realização do controle de qualidade tanto das matérias-primas vegetais a partir do controle e fiscalização rigorosa. Neste sentido, avaliação da qualidade microbiológica de cápsulas e chás de plantas utilizadas na assistência ao tratamento da obesidade foi realizada (Verdi *et al.*, 2013). Por se tratarem de produtos comerciais, as espécies possuem efeito no combate à obesidade já estudados, em que chás de alcachofra (*Cynara scolymus* L.) possuem efeito hipocolesterolêmico, centella asiática (*Hydrocotyle asiatica* L.) tem ação diurética, fucus (*Fucus vesiculosus* L.) é relatada como tendo ação diurética, estimulante da tireóide e promotor do aumento do trânsito intestinal, e sene (*Cassia acutifolia* Delile) com efeito laxativo (Tabela 2) (Verdi *et al.*, 2013).

A avaliação da qualidade microbiológica deve ser feita de acordo com as especificações da 5ª Edição da Farmacopeia Brasileira de 2010 que estabelece especificações para produtos de uso oral, sendo elas: 103 bactérias aeróbias/g ou mL, 102 fungos/g e ausência de patógenos como, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Enterobacter* spp., *Candida albicans*, *Aspergillus flavus* e *Aspergillus parasiticus* (Farmacopeia, 2010). Como resultado da avaliação da qualidade microbiológica de cápsulas e chás das espécies estudadas, no que diz respeito a determinação de patógenos, 76% das amostras (88% dos chás e 58% das cápsulas) apresentaram um ou mais de um tipo de microrganismo, em que *Salmonella* sp. esteve presente em 33% das amostras evidenciando a qualidade microbiológica insatisfatória dos produtos encontrados no mercado (Verdi *et al.*, 2013).

Tabela 2. Estudos sobre diferentes espécies de plantas medicinais utilizadas no Brasil para o tratamento da obesidade.

Nome científico	Efeito	Preparação	Autor
<i>Casearia silvestris</i>	Não descrito	Não descrito	Cerneiro et al. (2014)
<i>Dorstenia brasilienses</i> L.	Não descrito	Não descrito	Cerneiro et al. (2014)
<i>Myristica bicuhyba</i>	Não descrito	Não descrito	Cerneiro et al. (2014)
<i>Morinda citrifolia</i> L. noni	Não descrito	fruto, exsudado do caule, folhas	Souza et al. (2013)
<i>Palicourea coriacea</i> (Cham.) K. Schum	Não descrito	Não descrito	Souza et al. (2013)
<i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC.	Não descrito	Infusão da folha	Ferrão, et al. (2014)
<i>Camellia sinensis</i> Kuntze	Não descrito	Não descrito	Araújo et al. (2016)
<i>Camellia sinensis</i>	Redução de peso e gordura corporal	Infusão ou decoção da folha	Uemoto e Coimbra (2018)

<i>Aspidosperma tomentosum</i> Mart	Redução de peso e gordura corporal	Garrafada em água/ decocção da folha e entrecasca	Silva et al. (2010)
<i>Strychnos pseudoquina</i> St. Hil.	Não descrito	Garrafada em água/ Infusão da entrecasca	Silva et al. (2010)
<i>Tabebuia impetiginosa</i>	Efeito Hipocolesterolêmico	Infusão/Decocto da entrecasca	Silva et al. (2010)
<i>Cecropia pachystachya</i> Trec.	Efeito hipoglicemiante e hipolipidêmica	Infusão/Decocto da folha	Silva et al. (2010)
<i>Simaba ferruginea</i>	Atividade hipocolesterolêmica	Garrafada em água da entrecasca e raiz	Silva et al. (2010)
<i>Bauhinia rufa</i> (Bong.)	Não descrito	Infusão/Decocto da folha	Silva et al. (2010)
<i>Hancornia speciosa</i> Gomez	Não descrito	Garrafada em água da entrecasca	Silva et al. (2010)
<i>Jatropha elliptica</i> (Pohl.) Muell. Arg.	Não descrito	Garrafada em vinho da raiz	Silva et al. (2010)
<i>Casearia sylvestris</i> Sw	Não descrito	Infusão/insumo da folha	Silva et al. (2010)
<i>Spiranthera odoratissima</i> A	Não descrito	Garrafada em vinho da raiz	Verdi et al.(2013)

<i>Cynara scolymus</i> L.	Hipocolesterolêmica	Chás na forma de folhas, caules, ou partes da planta seca	Verdi et al.(2013)
<i>Hydrocotyle asiatica</i> L.	Ação diurética;	Chás na forma de folhas, caules, ou partes da planta seca	Verdi et al.(2013)
<i>Fucus vesiculosus</i> L.	Ação diurética, estimulante da tireóide e promotor um aumento do trânsito intestinal	Chás na forma de folhas, caules, ou partes da planta seca	Verdi et al.(2013)
<i>Cassia acutifolia</i> Delile	Laxativo	Chás na forma de folhas, caules, ou partes da planta seca	Verdi et al.(2013)

4 Conclusões

Em conclusão, medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais apresentam potencial eficácia no tratamento da obesidade, entretanto são necessários mais estudos demonstrando os possíveis efeitos adversos relacionados, aumentando assim a segurança do uso destes, uma vez que o uso de plantas medicinais para o tratamento de qualquer doença está associado a efeitos adversos que podem representar ameaças à saúde.

Referências

1. Alves, L. F., 2013. Produção de fitoterápicos no Brasil: história, problemas e perspectivas. *Rev. Virtual Quim.*, 5, 450-513.
2. Amagase, H.; Nance, D. M., 2011. *Lycium barbarum* increases caloric expenditure and decreases waist circumference in healthy overweight men and women: pilot study. *J Am Coll Nutr.*, 30, 304-309.
3. Anas, M.; Rahman, Z.; Ahmad, T. 2018. Antihyperlipidemic activity of *Commiphora mukul*: A review. *The Pharma Innovation Journal*, 8 (1): 496-498
4. Araújo, M. S. C., da Costa, J. W., da Costa, A. A., Lima, P. S. P. T., Azevedo, L. S. A., Araújo, V. M. N., 2015. A utilização de plantas medicinais e da fitoterapia em comunidades assistidas pela Estratégia Saúde da Família. *Rev. bras. pesqui. saúde.*, 17, 6-16.
5. Attari, V. E., Malek, A. M., Javadivala, Z., Mahluji, S., Zununi, S. V., Ostadrahimi, A., 2018. A systematic review of the anti - obesity and weight lowering effect of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) and its mechanisms of action. *Phytother Res*, 32, 577-585.
6. Bahmani, M., Eftekhari, Z., Saki, K., Fazeli-Moghadam, E., Jelodari, M., Rafieian-Kopaei, M., 2016. Obesity phytotherapy: review of native herbs used in traditional medicine for obesity. *J Evid Based Complementary Altern Med.*, 21, 228-234.
7. Bellamkonda, R.; Karuna, R.; Rao, B. S. B.; Haritha, K.; Manjunatha, B.; Silpa, S.; Saralakumari, D., 2018. Beneficiary effect of *Commiphora mukul* ethanolic extract against high fructose diet induced abnormalities in carbohydrate and lipid metabolism in wistar rats. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 8 (1), 203-211
8. Carneiro, F. M., Silva, M. J. P. D., Borges, L. L., Albernaz, L. C., Costa, J. D. P., 2014. Tendências dos estudos com plantas medicinais no Brasil. *Rev Sapiê: Soc Sab Prát Educ*, 3, 44-75.

9. Carvalho, A. C. B., Branco, P. F., Fernandes, L. A., Robelma, F. D. O., Cunha, S. C., Perfeito, J. P. S., 2013. Regulação brasileira em plantas medicinais e fitoterápicos. *Revista Fitos Eletrônica*, 7.
10. Cercato, L. M., White, P. A., Nampo, F. K., Santos, M. R., Camargo, E. A., 2015. A systematic review of medicinal plants used for weight loss in Brazil: Is there potential for obesity treatment? *J Ethnopharmacol*, 176, 286-296.
11. Chevassus, H., Gaillard, J. B., Farret, A., Costa, F., Gabillaud, I., Mas, E., Galtier, F., 2010. A fenugreek seed extract selectively reduces spontaneous fat intake in overweight subjects. *Eur J Clin Pharmacol*, 66, 449-455.
12. Choi, J., Lee, K. T., Kim, W. B., Park, K. K., Chung, W. Y., Lee, J. H., Park, H. J., 2005. Effect of *Allium victorialis* var. *platyphyllum* leaves on triton WR-1339-induced and poloxamer-407-induced hyperlipidemic rats and on diet-induced obesity rats. *Korean J Physiol Pharmacol.*, 36, 109-115.
13. Coelho, F. C., Tirloni, C. A. S., Marques, A. A. M., Gasparotto, F. M., dos Reis Lívero, F. A., & Junior, A. G., 2019. Traditional Plants Used by Remaining Healers from the Region of Grande Dourados, Mato Grosso do Sul, Brazil. *Journal of religion and health*, 58(2), 572-588.
14. Crescioli, G., Lombardi, N., Bettiol, A., Marconi, E., Risaliti, F., Bertoni, M., ... & Vannacci, A., 2018. Acute liver injury following *Garcinia cambogia* weight-loss supplementation: case series and literature review. *Internal and emergency medicine*, 13(6), 857-872.
15. Datau, E. A., Surachmanto, E. E., Pandelaki, K., Langi, J. A., 2010. Efficacy of *Nigella sativa* on serum free testosterone and metabolic disturbances in central obese male. *Acta Med Indones.*, 42, 130-134.
16. Dutra, j. C. V., 2019. Caracterização fisiológica, fitoquímica e de atividades biológicas de plantas medicinais com potencial para produção de fitoterápicos. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Espírito Santo.
17. Ejtahed, H. S., Soroush, A. R., Siadat, S. D., Hoseini-Tavassol, Z., Larijani, B., Hasani-Ranjbar, S., 2018. Targeting obesity management through gut microbiota modulation by herbal products: a systematic review. *Complement Ther Med*.
18. Fantini, N., Colombo, G., Giori, A., Riva, A., Morazzoni, P., Bombardelli, E., Carai, M. A., 2011. Evidence of glycemia - lowering effect by a *Cynara scolymus* L. extract in normal and obese rats. *Phytotherapy research*, 25, 463-466.
19. Farmacopeia, 2010. Farmacopeia Brasileira. Agência Nacional de Vigilância Sanitária / Fundação Oswaldo Cruz. Volume 1, edição 5.

20. Ferrão, B. H., Barros de Oliveira, H., Molinari, R. D. F., Bicalho Teixeira, M., Gatti Fontes, G., de Oliveira Fani Amaro, M., Amaro de Carvalho, C., 2014. Importância do conhecimento tradicional no uso de plantas medicinais em Buritis, MG, Brasil. *Ciênc. Nat*, 36.
21. Gilbert, B., Favoreto, R., 2010. Quassia amara L. (Simaroubaceae). *Revista Fitos*, v 5, n 3.
22. Gout, B., Bourges, C., Paineau-Dubreuil, S., 2010. Satiereal, a *Crocus sativus* L extract, reduces snacking and increases satiety in a randomized placebo-controlled study of mildly overweight, healthy women. *Nutrition Research*, 30, 305-313.
23. Han, L. K., Zheng, Y. N., Yoshikawa, M., Okuda, H., & Kimura, Y., 2005. Anti-obesity effects of *chikusetsusaponins* isolated from *Panax japonicus* rhizomes. *BMC Complement Altern Med*, 5, 9.
24. Han, L. K., Nose, R., Li, W., Gong, X. J., Zheng, Y. N., Yoshikawa, M., Kimura, Y., 2006. Reduction of fat storage in mice fed a high - fat diet long term by treatment with saponins prepared from *Kochia scoparia* fruit. *Phytother Res*, 20, 877-882.
25. Hasani-ranjbar, S., Jouyandeh, Z., Abdollahi, M., 2013. A systematic review of anti-obesity medicinal plants-an update. *J Diabetes Metab Disord.*, 12, 28.
26. Hasenclever, L. et al., 2017. A indústria de fitoterápicos brasileira: desafios e oportunidades. *Ciência & Saúde Coletiva*, 22, 2559-2569.
27. Hu, J. N., Zhu, X. M., Han, L. K., Saito, M., Sun, Y. S., Yoshikawa, M., Zheng, Y. N., 2008. Anti-obesity Effects of Escins Extracted from the Seeds of *Aesculus turbinata* B LUME (Hippocastanaceae). *Chem. Pharm. Bull.*, 56, 12-16.
28. Jadeja, R. N., Thounaojam, M. C., Ramani, U. V., Devkar, R. V., Ramachandran, A. V., 2011. Anti-obesity potential of *Clerodendron glandulosum*. Coleb leaf aqueous extract. *J Ethnopharmacol*, 135, 338-343.
29. James, W. Philip T., 2008. WHO recognition of the global obesity epidemic. *Int J Obes*, 32, S120.
30. Kazemipoor, M., Radzi, C. W. J. W. M., Cordell, G. A., Yaze, I., 2012. Potential of traditional medicinal plants for treating obesity: a review. *arXiv preprint arXiv:1208.1923*.
31. Kelly, T., Yang, W., Chen, C. S., Reynolds, K., He, J., 2008. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes*, 32, 1431.

32. Kubota, K., Sumi, S., Tojo, H., Sumi-Inoue, Y., Hou, I., Oi, Y., Urata, H., 2011. Improvements of mean body mass index and body weight in preobese and overweight Japanese adults with black Chinese tea (Pu-Erh) water extract. *Nutr Res*, 31, 421-428.
33. Lehtonen, H. M., Suomela, J. P., Tahvonen, R., Yang, B., Venojärvi, M., Viikari, J., Kallio, H., 2011. Different berries and berry fractions have various but slightly positive effects on the associated variables of metabolic diseases on overweight and obese women. *Eur J Clin Nutr*, 65, 394.
34. Lourenzani, A. E. B. S., Lourenzani, W. L., & Batalha, M. O., 2004. Barreiras e oportunidades na comercialização de plantas medicinais provenientes da agricultura familiar. *Informações Econômicas*, 34(3), 15-25.
35. Lucas, R. R., Pereira, F. F., Júnior, A. D. F. S., Cavalcanti, B. C., Júnior, H. V. N., da Silva, G. R., Magalhães, H. I. F., 2016. Fitoterápicos aplicados à obesidade. *DEMETERA: Alimentação, Nutrição & Saúde*, 11, 473-492.
36. Malik, Z. A., Sharma, P. L., 2011. An ethanolic extract from licorice (*glycyrrhiza glabra*) exhibits anti-obesity effects by decreasing dietary fat absorption in a high fat diet-induced obesity rat model. *Int J Pharm Sci Res*, 2, 3010.
37. Mangal, A., Sharma, M. C., 2009. Evaluation of certain medicinal plants for antiobesity properties.
38. Martel, J., Ojcius, D. M., Chang, C. J., Lin, C. S., Lu, C. C., Ko, Y. F., ... & Young, J. D., 2017. Anti-obesogenic and antidiabetic effects of plants and mushrooms. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 13, 149.
39. Martins, A., Sgranço, G., Martins, O. V., 2013. Fitoterápicos associados às formulações magistrais moduladoras do apetite. *Infarma-Ciências Farmacêuticas*, 21, 68-72.
40. Mathern, J. R., Raatz, S. K., Thomas, W., Slavin, J. L., 2009. Effect of fenugreek fiber on satiety, blood glucose and insulin response and energy intake in obese subjects. *Phytother Res.*, 23, 1543-1548.
41. Maurya, S. K., Raj, K., Srivastava, A. K., 2009. Antidyslipidaemic activity of *Glycyrrhiza glabra* in high fructose diet induced dsyslipidaemic Syrian golden hamsters. *Indian J Clin Biochem*, 24, 404.
42. Moreira, N. F., Muraro, A. P., Brito, F. D. S. B., Gonçalves-Silva, R. M. V., Sichieri, R., & Ferreira, M. G., 2013. Obesidade: principal fator de risco para hipertensão arterial sistêmica em adolescentes brasileiros participantes de um estudo de coorte. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 57, 520-6.
43. Moreno, D. A., Ilic, N., Poulev, A., Raskin, I., 2006. Effects of *Arachis hypogaea* nutshell extract on lipid metabolic enzymes and obesity parameters. *Life Sci.*, 78, 2797-2803.

44. Ngondi, Judith L. et al. IGOB131, a novel seed extract of the West African plant *Irvingia gabonensis*, significantly reduces body weight and improves metabolic parameters in overweight humans in a randomized double-blind placebo controlled investigation. *Lipids in health and disease*, v. 8, n. 1, p. 7, 2009.
45. Oliveira, I. C.; Cordeiro, P. B. M. H., 2017. Os Fitoterápicos como Coadjuvantes no Tratamento da Obesidade. *Cadernos UniFOA*, 8, 97-104.
46. Payab, M., Hasani-Ranjbar, S., Aletaha, A., Ghasemi, N., Qorbani, M., Atlasi, R., Larijani, B., 2018. Efficacy, safety, and mechanisms of herbal medicines used in the treatment of obesity: A protocol for systematic review. *Medicine*, 97.
47. Posadzki, P., Watson, L. K., Ernst, E., 2013. Adverse effects of herbal medicines: an overview of systematic reviews. *Clin Med.*, 13, 7-12.
48. Rezende, A. B., 2019. REZENDE, Adriana Borges. Efeitos da colostrina resistina e melatonina sobre a viabilidade de células mononucleares do colostro de mães com excesso de peso. 2019. x, 35 f. TCC (Graduação em Biomedicina) Universidade Federal do Mato Grosso, Campus Universitário do Araguaia, Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Barra do Garças, 2019.
49. Santhosha, D., Ramesh, A., Prasad, M. S., Kumar, D. S., Kumar, B. P., Dhanalakshmi, C. H., 2011. Punarnava-A Review. *Res J Pharm Biol Chem Sci*, 2, 427-436.
50. Silva, M. A. B. D., Melo, L. V. L., Ribeiro, R. V., Souza, J. P. M. D., Lima, J. C. S., Martins, D. T. D. O., Silva, R. M. D., 2010. Levantamento etnobotânico de plantas utilizadas como anti-hiperlipidêmicas e anorexígenas pela população de Nova Xavantina-MT, Brasil. *Rev Bras Farmacogn*, 20, 549-562.
51. Souza, R. K. D., Mendonça, A. C. A. M., Pessoa da Silva, M. A., 2013. Aspectos etnobotânicos, fitoquímicos y farmacológicos de espécies de Rubiaceae en Brasil. *Rev Cubana Plant Med*, 18, 140-156.
52. Stehmann, J. R., Sobral, M. 2017. Biodiversidade no Brasil. Simões, CMO; Schenkel, EP; Mello, JCP, 1-10.
53. Uemoto, M. Y., Coimbra, C. C. B. E., 2018. A Utilização da *Camellia Sinensis* na Prevenção e Tratamento da Obesidade. *Revista UNINGÁ Review*, 16.
54. Urias-Silvas, Judith E. et al. 2008. Physiological effects of dietary fructans extracted from *Agave tequilana* Gto. and *Dasyilirion* spp. *British Journal of Nutrition*, 99, 254-261.
55. Verdi, S., Younes, S., Bertol, C. D., 2013. Avaliação da qualidade microbiológica de cápsulas e chás de plantas utilizadas na assistência ao tratamento da obesidade. *Rev. Bras. Pl. Med*, 15, 494-502.
56. Verma, RK, Paraidathathu, T., 2014. Herbal medicines used in the traditional indian medicinal system as a therapeutic treatment option for overweight and obesity management: a review. *Int J Pharm Pharm Sci* , 6, 40-7.

57. Verrengia, E. C., Kinoshita, S. A. T., Amadei, J. L., 2013. Medicamentos fitoterápicos no tratamento da obesidade. *Uniciências*, 17.
58. Yun, J. W., 2010. Possible anti-obesity therapeutics from nature—A review. *Phytochemistry*, 71, 1625-1641.
59. WHO - World Health Organization., 2016. Obesity and Overweight: Key facts. Disponível em: < <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>

2 ARTIGO COM OS RESULTADOS DA PESQUISA REALIZADA

Avaliação do extrato aquoso da casca de *Picramnia excelsa* (Picramniaceae) no tratamento da obesidade e diabetes

Eunildo Macedo do Nascimento^a; Eliane Carvalho Vasconcelos^b; Marcelo de Paula Loureiro^c

^a Mestrando do Programa de Pós-graduação em Biotecnologia Industrial da Universidade Positivo. Rua: Pedro Viriato Parigot de Souza, 5300 Campo Comprido, Curitiba - PR, 81280-330, Brasil. Email: bioeunildo@gmail.com

^b Professora do Programa de Pós-graduação em Biotecnologia Industrial da Universidade Positivo. Rua: Pedro Viriato Parigot de Souza, 5300 Campo Comprido, Curitiba - PR, 81280-330, Brasil. Email: evasconcelos@up.edu.br

^c Professor do Programa de Pós-graduação em Biotecnologia Industrial da Universidade Positivo. Rua: Pedro Viriato Parigot de Souza, 5300 Campo Comprido, Curitiba - PR, 81280-330, Brasil. Email: loureiro@up.edu.br

RESUMO

Contexto: A obesidade é considerada um problema de saúde pública e tem causado grande preocupação desde 1980, período em que se notou um aumento significativo da doença em todo o mundo. *Picramnia excelsa* é uma planta indicada popularmente para o tratamento da obesidade e diabetes, porém, não há estudos na literatura que comprovem essas afirmações.

Propósito: Investigar se o extrato aquoso da casca da *P. excelsa* favorece a perda de peso e redução na taxa de glicose em ratos *Wistar*.

Métodos: Os ratos machos *Wistar* albinos não obesos foram alimentados com dieta hipercalórica durante 24 semanas para indução da obesidade e diabetes Mellitus sendo pesados a cada 7 dias. Após o período final de indução à obesidade e diabetes, os animais receberam a dose de 21mg/Kg à 29 mg/Kg do extrato aquoso liofilizada da casca *P. excelsa* via gavagem esofágica durante 30 dias. Os animais foram pesados a cada 3 dias durante o tratamento. Também, foram submetidos ao teste de tolerância à glicose oral (TTGo) para avaliar as alterações ocorridas na disponibilidade glicêmica pelo processo de indução de obesidade no início, no final do experimento e após 30 dias de tratamento com o extrato

35 aquoso. Os dados obtidos foram analisados pelos testes estatísticos ANOVA seguido pelo
36 pós-teste LSD de Fisher, ou Kruskal-Wallis seguido pelo teste Wilcoxon Matches Pairs.

37 *Resultados:* O processo de indução a obesidade e diabetes ocorreu dentro do esperado, sendo
38 que após as 24 semanas de indução, os animais se apresentaram obesos e resistentes a
39 insulina. Os ratos do grupo tiveram um aumento médio de 44,53 % em relação ao peso inicial
40 durante o período de ganho de peso. Após o início do tratamento, o grupo 10% teve um ganho
41 de 1,45% seguido pelo 20% com 2,44% e CN com 4,05% de ganho de peso. O ganho de peso
42 do grupo 10% não apresentou diferença significativa durante o tratamento. Corroborando com
43 a diminuição no ritmo de engorda, o grupo 10% apresentou um nível de triglicérideo
44 significativamente menor os grupos CN e 20%. Apesar de todos os grupos terem apresentado
45 intolerância à glicose ao fim do experimento (165,37 mg/dL, 164 mg/dL e 144,62 mg/dL para
46 grupos controle, 10% e 20%, respectivamente), o grupo 20% apresentou a maior redução do
47 nível de glicose após 120 min, $p < 0,10$.

48 *Conclusão:* Considerando que esse estudo foi um teste preliminar para avaliar o potencial de
49 *P. excelsa*, os resultados obtidos são promissores. Entretanto, pesquisas devem ser
50 desenvolvidas utilizando um tempo maior de tratamento para se determinar a melhor
51 concentração do extrato aquoso para o tratamento.

52

53

54 **Palavras-chave:** *P. excelsa*; Obesidade; Diabetes.

55

56

57

ABSTRACT

58

59 *Background:* Obesity is considered a public health problem and has been of great concern
60 since 1980, a period in which there was a significant increase in the disease worldwide.

61 *Picramnia excelsa* is a popularly indicated plant for the treatment of obesity and diabetes, but
62 there are no studies in the literature to support these claims.

63 *Purpose:* To investigate whether *P. excelsa* species favors weight loss and reduced glucose
64 rate in *Wistar* rats.

65 *Methods:* Male non-obese albino *Wistar* rats were fed with hypercaloric food for 24 weeks to
66 induce obesity and diabetes mellitus being weighed every 3 days. After the final period of
67 obesity and diabetes induction, the animals received the dose of 21mg / kg to 29mg / kg of the

68 freeze dried *P. excelsa* bark extract via esophageal gavage for 30 days. Animals were
69 weighed every 3 days during treatment. They were also submitted to the oral glucose
70 tolerance test (TTGo) to evaluate the changes in glycemic availability by the obesity
71 induction process at the beginning, at the end of the experiment and after 30 days of treatment
72 with the aqueous extract. The data obtained were analyzed by ANOVA statistical tests
73 followed by Fisher's LSD post test, or Kruskal-Wallis followed by the Wilcoxon Matches
74 Pairs test.

75 *Results:* The obesity and diabetes induction process occurred as expected, and after 24 weeks
76 of induction, the animals were obese and insulin resistant. The rats in the group had an
77 average increase of 44.53% over the initial weight during the fattening period. After the
78 beginning of treatment, the 10% group had a gain of 1.45% followed by 20% with 2.44% and
79 CN with 4.05% of weight gain. Weight gain in the 10% group showed no significant
80 difference during treatment. Corroborating the decrease in fattening rhythm, the 10% group
81 presented a significantly lower triglyceride level in the CN and 20% groups. Although all
82 groups showed glucose intolerance at the end of the experiment (165.37 mg/dL, 164 mg/dL
83 and 144.62 mg/dL for control groups, 10% and 20%, respectively), the 20% group presented
84 the greatest reduction in glucose level after 120 min, $p < 0.10$.

85 *Conclusion:* Whereas this study was a preliminary test to evaluate the potential of *P. excelsa*,
86 the results are promising. However, research should be developed using a longer treatment
87 time to determine the best aqueous extract concentration for treatment.

88

89 **Keywords:** *P. excelsa*; Obesity; Diabetes.

90

91 **1 Introdução**

92

93 Segundo a Organização Mundial de Saúde, a obesidade é definida como um aumento
94 excessivo de acúmulo de gordura corporal, o qual pode levar a sérios danos à saúde (WHO,
95 2000; Antunes, 2017). Considerada como um problema de saúde pública, a obesidade tem
96 causado grande preocupação desde 1980, período em que se notou um aumento significativo
97 da doença em todo o mundo (Atay e Bereket, 2016; Nissen et al., 2012). Existem vários
98 fatores que podem estar ligados a causa da obesidade, como fatores genéticos, ambientais,
99 emocionais e estilo de vida. Para o tratamento, é necessário realizar restrição alimentar,
100 atividades físicas e/ou uso de medicamentos (Abeso, 2016).

101 Devido ao acúmulo de gordura no tecido adiposo, diversas proteínas pró-inflamatórias
102 da obesidade, conhecidas como adipocinas, são expressas, podendo estar relacionadas a
103 diversas doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como diabetes Mellitus, hipertensão
104 arterial e dislipidemias (Sasso, 2017).

105 A diabetes Mellitus (DM) é um distúrbio no metabolismo que tem como característica
106 a hiperglicemia, sendo essa, um aumento de glicose no sangue (Paula e Rosen, 2010). A DM
107 tem como etiologia fatores genéticos, culturais e ambientais (Arroyo-Salgado e Olivero-
108 Verbel, 2014). De acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2017), o
109 diabetes mellitus tipo 2 representa de 90 a 95% de casos de DM, destacando-se como
110 principais fatores de risco hábitos dietéticos e inatividade física, que por sua vez contribuem
111 para a obesidade.

112 Em um quadro de obesidade, as dislipidemias, definidas como aumento de
113 triglicerídeos, baixa concentração de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e aumento das
114 lipoproteínas de baixa densidade (LDL), induzem resistência à insulina na utilização
115 periférica de glicose provocada pelos ácidos graxos livres fornecidos pelo tecido adiposo na
116 lipólise (Pereira, 2017).

117 Também ocorre uma elevada produção de lipoproteínas de densidade muito baixa
118 (VLDL) no fígado, devido ao aumento de glicose e ácido graxo livre, o que implica em um
119 aumento de VLDL na corrente sanguínea (Patrício, 2010).

120 A maioria dos medicamentos disponíveis para o tratamento da obesidade causam
121 efeitos colaterais (Kang e Park, 2012). Medicamentos como a anfetamina, rimonabanto e
122 fentermina, por exemplo, foram retiradas do mercado devido a um risco aumentado de
123 transtornos psiquiátricos e infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral (Kang
124 e Park, 2012). Dentre os principais medicamentos disponíveis atualmente, tem-se a
125 sibutramina, que tem como efeito colateral aumento da pressão arterial, nervosismo, insônia,
126 dor de cabeça e boca seca; orlistate que pode causar diarreia e deficiência de vitaminas
127 lipossolúveis, lorcaserina podendo causar cefaleia, tontura e náusea e liraglutida, que está
128 relacionado a náusea, vômito, diarreia, pancreatite e doenças da vesícula biliar (Bessesen e
129 Van, 2018).

130 Assim, devido aos efeitos colaterais, pesquisadores têm buscado um tratamento
131 substituto que demonstre maior eficiência e menor agressividade (Borges et al., 2017). A
132 fitoterapia é objeto de interesse de diversos pesquisadores, apresentando repercussão grande
133 na saúde pública, tendo ocorrido seu crescimento e se desenvolvimento (Bernardi et al.,

134 2011). Essa repercussão pode ter como justificativa que cada vez mais as pessoas desejam
135 uma forma natural de vida, tendo como crença, que produtos de origens naturais, são mais
136 saudáveis e seguros (Oliveira e Cordeiro, 2013).

137 Testes realizados com animais têm demonstrado o grande potencial de plantas
138 medicinais na redução da obesidade, validando a eficácia de diferentes fitoterápicos na
139 diminuição dos níveis de glicose no sangue, na estimulação da produção de hormônios da
140 tireoide e atenuação da adiposidade visceral (Mangal e Sharma, 2009; Fanntini et al., 2011;
141 Jadeja et al., 2011). Resultados satisfatórios também são observados em estudos com seres
142 humanos, comprovando que os fitoterápicos podem reduzir a fração lipídica e glicêmica
143 (Kuzler et al. 2017; Oliveira et al. 2017).

144 Um exemplo de planta medicinal sem estudos prévios que tem sido utilizada
145 popularmente é a *Picramnia excelsa*, descoberta em 1988 por Pirani (1988). Essa planta
146 possui distribuição geográfica centrada no Sul do Brasil (Pirani, 1990). A *P. excelsa* foi
147 reclassificada em 1995 por Fernando e Quinn (1995), quando passou da família
148 Simaroubaceae, para Picramniaceae e gênero *Picramnia*. A ausência de quassinóides,
149 substâncias amargas, levou esse gênero a ser excluídos da família Simaroubaceae, sendo este
150 um importante parâmetro de classificação taxonômica desta (Almeida et al., 2007). Os
151 compostos presentes na família Picramniaceae descritos na literatura foram: ácidos graxos,
152 triterpenos pentacíclicos e antraquinonas.

153 Os dados acerca dos compostos secundários do gênero *Picramnia* são poucos, em que
154 apenas dez espécies foram utilizadas em estudos fitoquímicos, porém, mostrando que a
155 química de alguns compostos é semelhante (Jacobs, 2002).

156 Diante do exposto, o presente artigo tem como objetivo investigar se a espécie *P.*
157 *excelsa* favorece a perda de peso em ratos *Wistar* Machos obesos e disglucêmicos, bem como
158 avaliar a influência na redução da taxa de glicose.

159

160 **2 Material e Métodos**

161

162 O presente estudo obteve aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa no Uso de
163 Animais da Universidade Positivo (CEUA-UP), apresentando o protocolo CEUA- 464.

164

165

166

167 2.1 Planta

168

169 A casca de *P. excelsa* foi coletada em propriedade particular localizada no bairro
170 Ganchinho, Curitiba, PR, Brasil, entre as coordenadas geográficas 25°35'01,2"S e
171 49°15'43,7"W, com autorização para realização da coleta pelo SISBIO 48580. Para este
172 estudo foram utilizadas as cascas da planta coletadas manualmente e de um ramo lateral para
173 não comprometer a integridade da planta. O material foi identificado pela bióloga Dr^a Leila
174 Teresinha Maranhão (CRBIO 25327-03D). Amostras da planta foram identificadas e
175 depositadas no Herbário da Universidade Positivo sob o número de registro 104.

176

177 2.2 Preparo do extrato aquoso da casca de *P. excelsa* e cálculo da dose terapêutica

178

179 Para o preparo do extrato aquoso com a casca de *P. excelsa* foi utilizada a técnica de
180 infusão seguindo o que é indicado popularmente: a água fervente foi colocada sobre as cascas,
181 deixando a mistura descansar por 15 minutos. Foram preparadas duas concentrações do
182 extrato aquoso, 10% e 20%. Para a concentração 10%, foram utilizadas 50g da casca para 500
183 mL de água, e para 20%, utilizou-se 100g da casca para a mesma quantidade de água. Em
184 seguida o extrato aquoso foi congelado e liofilizado para obtenção do extrato aquoso
185 liofilizado (EAL). A liofilização foi necessária, pois a quantidade de líquido que os animais
186 precisariam ingerir estava acima da capacidade estomacal dos mesmos.

187 A dose terapêutica indicada popularmente é do extrato aquoso na concentração de 20%.
188 Para o cálculo da dose que foi administrada aos animais utilizou-se como referência uma
189 pessoa com 80Kg e a massa obtida após a liofilização convertida para um rato com 0,250 Kg.

190

191 2.3 Animais

192

193 Foram utilizados 36 ratos *Wistar* obtidos no biotério da Universidade Positivo, com 5
194 semanas de vida. Eles foram mantidos em caixas de polipropileno contendo dois animais, em
195 sala com umidade (65%) e temperatura (22+/-2°C) controlados e ciclos de luz dia/noite (12/12
196 horas).

197 Para a indução da obesidade e diabetes Mellitus foi utilizado o modelo experimental
198 proposto por Macêdo et al. (2012) modificado. O protocolo consistiu na administração de
199 dieta hipercalórica ofertada de modo idêntico a todos os animais no decorrer de vinte e quatro

200 semanas consecutivas; o início da indução ocorreu logo após o período de aclimatação dos
201 animais, na sua quinta semana de vida. Os animais receberam ração hipercalórica pelletizada
202 modificada HF Integral Pasta (PRAGSOLUÇÕES – Biociências®, São Paulo - SP) de teor
203 hiperlipídico, com altas concentrações de ácidos graxos de origem animal. A água foi
204 acrescida de 10% de frutose (Frutose Lowçucar®, Marinalva - PR, Brasil), com teor
205 hiperglicêmico, também ofertada de modo irrestrito a todos os animais.
206 Os animais foram pesados a cada 3 dias ao longo das 24 semanas da indução à obesidade.

207

208 2.4 Tratamento com o extrato aquoso

209

210 Devido ao pequeno volume suportado pelo rato, o chá foi liofilizado (Liofilizador IL
211 Shin) e o pó obtido dissolvido em água filtrada para a administração via gavagem esofágica
212 em cada rato no período da manhã. Os animais foram divididos em três grupos que receberam
213 concentrações de extrato seco de acordo com os pesos dos ratos de forma a manter a
214 homogeneidade dos índices glicêmicos:

215 Grupo 1 (o extrato aquoso a 10%): ratos obesos receberam 21mg/Kg do extrato seco
216 dissolvido em água destilada via gavagem esofágica uma vez por dia, durante 30 dias.

217 Grupo 2 (o extrato aquoso a 20%): ratos obesos receberam 29mg/Kg do extrato seco
218 dissolvido em água destilada via gavagem esofágica uma vez por dia, durante 30 dias.

219 Grupo 3 (controle): ratos obesos que receberam água destilada via gavagem esofágica uma
220 vez por dia, durante 30 dias.

221 Durante os 30 dias de tratamento os animais continuaram recebendo a dieta
222 hipercalórica e frutose na água. A avaliação de peso foi realizada a cada 3 dias, em dias pré-
223 estabelecidos.

224

225 2.5 Teste de tolerância oral à glicose e curva glicêmica

226

227 Com o objetivo de avaliar as alterações ocorridas na disponibilidade glicêmica pelo
228 processo de indução de obesidade, os animais foram submetidos ao teste de tolerância à
229 glicose oral (TTGo). Com período inicial (semana 01 de indução de obesidade) e período
230 final de indução de obesidade (24ª semana de indução) e após 30 dias de tratamento com o
231 extrato aquoso.

232 Para a realização do TTGo os animais foram submetidos a jejum de 8 a 12 horas. Uma
233 amostra sanguínea para determinação da glicose sérica basal foi coletada mediante ordenha da
234 veia caudal do animal, e mensurada por aparelho portátil de glicemia (Glicosímetro Accu-
235 Chek® Active – Roche Diagnóstica Brasil Ltda, SP, Brasil). Essa primeira coleta foi
236 chamada de tempo 0. Em seguida para a determinação da glicemia basal, foi administrada
237 solução de glicose a 50% (Samtec Biotecnologia, SP, Brasil) na dose de 2g/kg via gavagem
238 oral. Amostras subsequentes foram coletadas da mesma maneira e mensuradas nos tempos 15,
239 30, 60 e 120 minutos, após a administração da glicose, para construção da curva glicêmica. O
240 programa GraphPad Prism versão 8.3.0 foi utilizado para calcular a área sob a curva (AUC)
241 para a definição do índice glicêmico, que é determinado pela área sob a curva de respostas
242 glicêmicas (AUC) de duas horas após a ingestão de hipercalórico.

243

244 2.6 Eutanásia

245

246 A eutanásia foi realizada 24 horas, após a última administração do extrato aquoso ou
247 veículo, utilizando processo inalatório com Isoflurano com sobredose. Após a eutanásia os
248 animais seguiram para a coleta de sangue. Após a coleta eles foram descartados pela empresa
249 responsável pela coleta e destinação de material biológico da Universidade Positivo.

250

251 2.7 Coleta do sangue, preparação e análise das amostras

252

253 Os animais foram submetidos à coleta de sangue por meio da punção cardíaca
254 utilizando uma seringa com agulha após o procedimento de eutanásia. Este material biológico
255 foi coletado após 30 dias de experimento. Foram coletados cerca de 5 mL de sangue de cada
256 animal. As amostras foram congeladas até a análise. As análises foram realizadas no
257 laboratório de análises bioquímicas da Clínica escola do curso de veterinária da Universidade
258 Positivo.

259 Foram determinados os teores de colesterol total, AST, ALT, HDL, LDL, VLDL e
260 triglicerídeos utilizando Kits da marca Labtest Diagnóstico S/A, utilizado o analisador
261 automático Mindray BS-230 pelo Laboratório da Clínica Escola Veterinária da Universidade
262 Positivo.

263

264

265 2.7 Análise estatística

266 Para a análise dos dados utilizou-se o software Statistica 13.1.

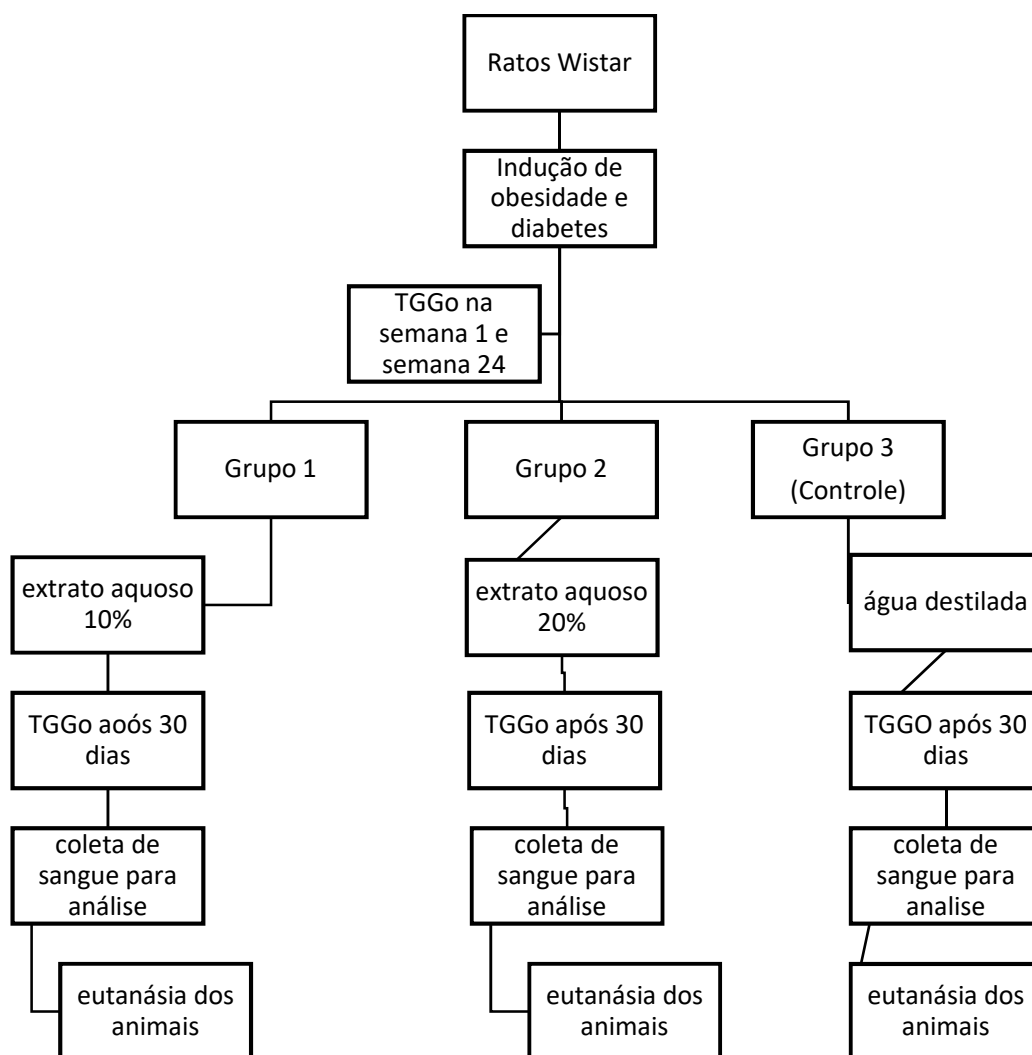
267 Os dados foram submetidos ao teste de normalidade de Shapiro Wilker. O conjunto de
268 dados que apresentou normalidade seguiu para os testes paramétricos e os que não
269 apresentaram normalidade, seguiram para os testes não-paramétricos. Todas as análises
270 consideraram o nível de significância de 10%.

271 Os dados obtidos para a glicemia e área sob a curva, antes e depois do tratamento, em
272 todos os tempos de medidas da glicemia para cada grupo (Controle, extrato aquoso 10% e
273 20%) foram comparadas entre si por análise paramétrica de variância ANOVA, seguida do
274 pós-teste LSD de Fisher.

275 Para comparação da diferença entre peso inicial e final entre os três grupos, utilizou-se
276 o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis seguido do pós-teste Wilcoxon Matches Pairs, em
277 que cada amostra foi comparada duas a duas antes e depois do tratamento.

278 Os resultados das análises bioquímicas foram submetidos ao teste não-paramétrico de
279 Kruskal-Wallis seguido de múltipla comparação do valor p para amostras independentes.

280



281

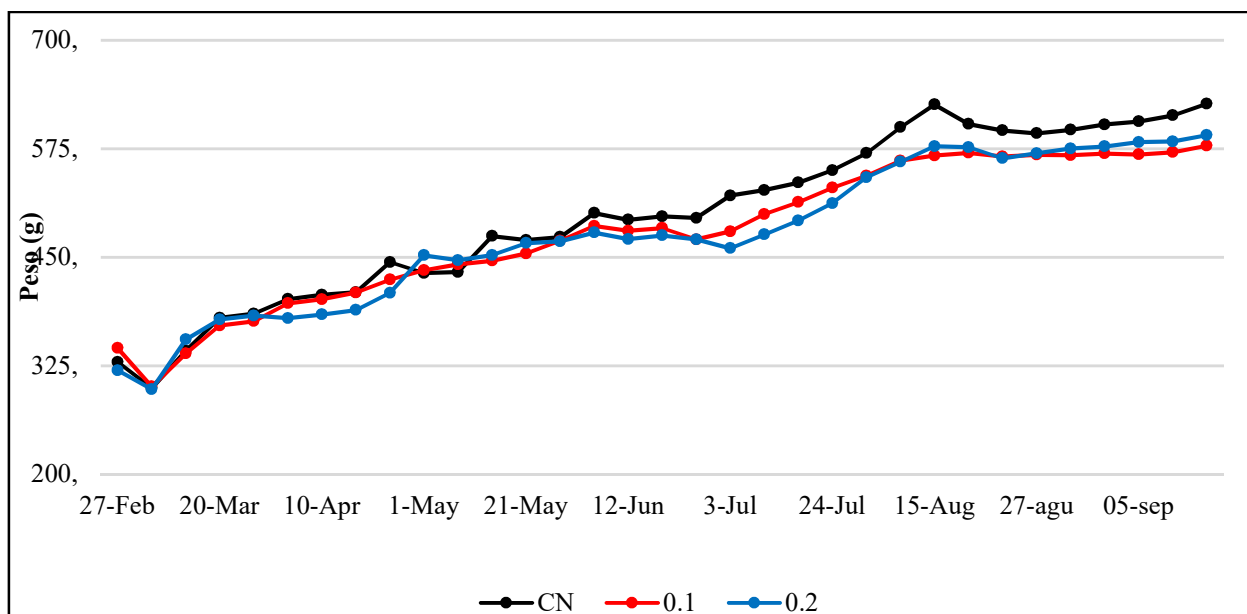
282 Figura 1. Fluxograma da metodologia aplicada para a avaliação da aplicação do extrato
 283 aquoso da casca de *Picramnia excelsa* (Picramniaceae) no tratamento da obesidade e diabetes.

284 3 Resultados

285

286 3.1 Indução a obesidade e diabetes Mellitus

287 Os animais tiveram um aumento médio de 44,53 % em relação ao peso inicial
 288 durante o período de engorda de 24 semanas, Figura 1. A distribuição dos animais entre os
 289 grupos de tratamento, foi realizada de modo a não haver diferença significativa entres os
 290 valores de peso e glicemia. O grupo 10% apresentou uma variação de 1,45% sem diferença
 291 significativa entre o período de tratamento, 07 de agosto a 11 de setembro indicando que o
 292 tratamento com o extrato aquoso a 10% provocou redução no ganho de peso. Os grupos 20%
 293 e CN apresentaram variação de ganho de peso com diferença significativa, 2,44% e 4,05%,
 294 respectivamente, Tabela 1.



295
296

297 Figura 2 Curva de peso dos ratos *Wistar* dos grupos controle, chá 10% e chá 20% submetidos
298 a dieta hipercalórica e hiperglicêmica.

299
300

301 Tabela 1 – Variação do peso apresentado pelos animais durante o período de
302 tratamento, do primeiro dia de tratamento (A) e último dia de tratamento (D).

Grupos	Peso (g±dp) (A)	Peso (g±dp) (D)	Variação (%)
10%	546,00±71,38	554,29±49,25*	1,45
20%	562,25±46,58 [#]	614,88±46,46 ^{&}	2,44
C	613,25±53,08 [#]	644,25±48,73 ^{&}	4,05

303
304
305

* diferença significativa do controle negativo (CN), $p < 0,05$.
e & diferença significativa ($p < 0,05$) entre início e fim do tratamento.

306 A glicemia medida no primeiro dia de tratamento, após 8 horas de jejum, apresentou
307 valores compatíveis com quadro de diabetes, Tabela 2. Os grupos não apresentaram diferença
308 significativa nos valores de glicose quando o tratamento foi iniciado. A queda dos níveis de
309 glicose pode ser observada na Figura 2. No tempo de 120 minutos o grupo 20% apresentou
310 discreta, porém significativa, redução no valor de glicose quando comparado aos grupos
311 controle negativo e 10%, Tabela 2.

312

313
 314
 315
 316
 317
 318
 319
 320
 321
 322
 323
 324
 325
 326
 327
 328
 329
 330
 331

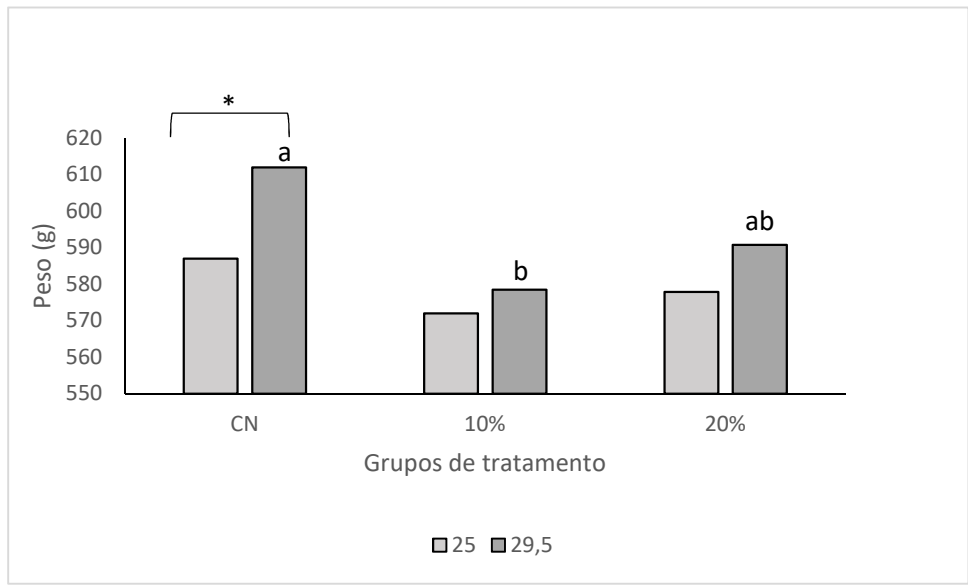
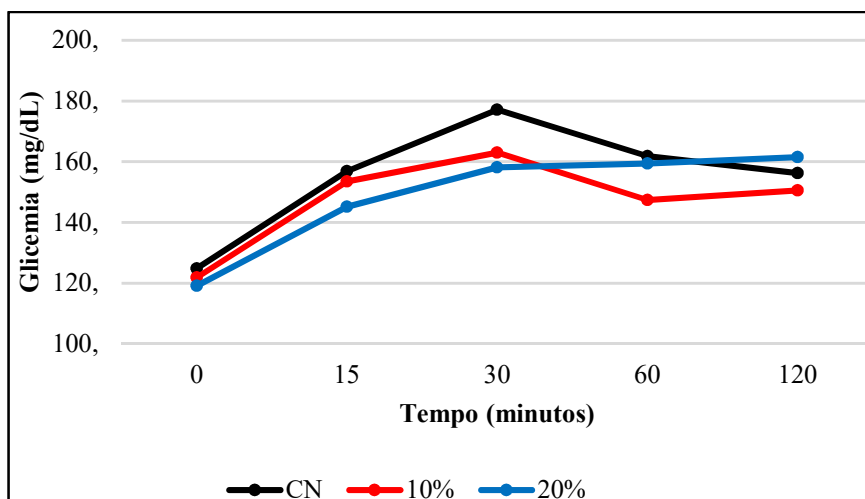


Figura 3 - Variação do peso apresentado pelos animais durante o período de tratamento, do primeiro dia de tratamento (A) e último dia de tratamento (D).

Tabela 2 – Valores de glicemia obtidos no primeiro dia de tratamento (A) e no último dia de tratamento (D).

		CN	10%	20%
T0	A	124,88±4,79	121,88±8,48 [♦]	119,13±9,80 [♦]
	D	132,25±13,69 ^b	147,50±11,92 ^{*a}	144,63±12,99 ^{*a}
T15	A	156,88±24,94	153,50±13,11 [♦]	145,13±18,46
	D	173,00±11,05	176,13±18,50	172,13±15,91
T30	A	177,13±14,31 ^{a*}	163,00±14,25 ^{ab}	158,13±17,06 ^{*b}
	D	157,88±24,87	161,75±22,13	164,13±16,86
T60	A	161,88±18,59	147,38±17,68	159,38±12,26
	D	158,25±12,83	161,25±14,98	160,63±16,72
T120	A	156,25±19,91	150,50±10,88	161,50±13,72 [♦]
	D	165,38±21,35 ^a	164,00±20,85 ^{ab}	144,63±13,51 ^{*b}
Área sob a curva	A	4693,13±1452,81	3906,75±546,61	5114,13±1170,7
	D	4968,13±1422,23	3183,95±1653,37	3772,63±1457,25

* = Diferença significativa do CN, Letras minúsculas diferentes na mesma linha = diferença significativa, p<0,10
 ♦ = diferença entre antes e depois para o mesmo tempo e tratamento, p<0,10



332

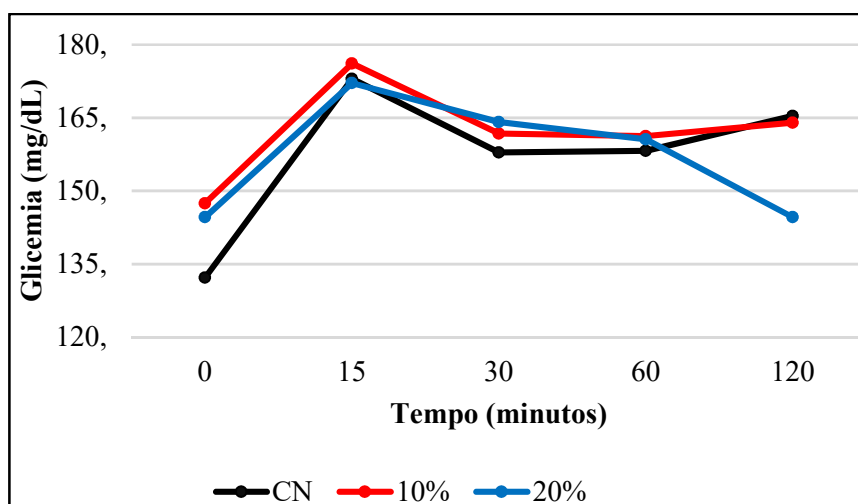
333 Figura 4. Curva glicêmica obtida para os grupos controle negativo (CN), grupo 10% e grupo
 334 20% antes do início do tratamento com o extrato aquoso de *Picramnia excelsa*.

335

336 A glicemia de T0 e T15, após o tratamento, apresentou valores aumentados quando
 337 comparados ao primeiro dia de tratamento, Tabela 2. Os níveis glicêmicos do grupo controle
 338 em T120D permaneceram muito próximos no primeiro e no trigésimo dia do experimento. No
 339 grupo 10% também não houve diferença significativa, porém no grupo 20% houve uma queda
 340 discreta, mas significativa, Figura 3.

341

342



343

344

345 Figura 5 Curva glicêmica obtida para os grupos controle negativo (CN), grupo 10% e grupo
 346 20% após o tratamento com o extrato aquoso de *Picramnia excelsa*.

347

348

349 3.2 Parâmetros bioquímicos

350 Os valores obtidos para o marcador de função hepática AST ficaram dentro da faixa
 351 de referência estabelecida por Lima et al., (2014), Tabela 3. Porém, o ALT apresentou valores
 352 acima 100 (U/L) para os três grupos avaliados. O grupo 20% apresentou redução no valor de
 353 ALT significativamente diferente ($p < 0,10$) dos grupos controle e 10%.

354 O colesterol apresentou valores no limite máximo da faixa de referência, não havendo
 355 diferença significativa entre os grupos ($p > 0,10$). Não houve diferença significativa entre os
 356 três grupos avaliados quanto aos valores de HDL e LDL. O valor de triglicerídeo para os
 357 grupos controle e 20% ficaram acima da faixa de referência, enquanto o grupo 10%
 358 apresentou uma redução no valor significativamente diferente ($p < 0,10$).

359
 360 Tabela – Parâmetros bioquímicos dos ratos *Wistar* após tratamento com o extrato aquoso de
 361 *Picramnia excelsa*.

	CONTROLE	10%	20%
AST (U/L)	61,25 ± 13,84 ^a	69,92 ± 28,20 ^a	57,2 ± 24,00 ^a
ALT (U/L)	197,08 ± 39,59 ^a	201,67 ± 59,79 ^a	156,0 ± 42,24 ^{*b}
ALT/AST	3,13 ± 0,37 ^a	2,65 ± 1,19 ^a	3,16 ± 0,84 ^a
CT (mg/dL)	70,83 ± 15,96 ^a	69,25 ± 9,01 ^a	76,50 ± 22,99 ^a
HDL (mg/dL)	38,50 ± 6,85 ^a	36,25 ± 3,85 ^a	40 ± 5,15 ^a
LDL (mg/dL)	12,25 ± 2,55 ^a	10,625 ± 2,62 ^a	11,25 ± 3,81 ^a
TRIG (mg/dL)	112,33 ± 44,91 ^a	87,17 ± 40,04 ^{*b}	124 ± 55,60 ^a
VLDL (mg/dL)	22,47 ± 8,98 ^a	17,43 ± 8,01 ^{*b}	24,7 ± 11,12 ^a

363 * = diferença significativa do controle; diferentes letras minúsculas na mesma linha = diferença significativa, $p < 0,10$. NE = não encontrado

364

365

366

367 4 Discussão

368

369 Os ratos da linhagem *Wistar* são considerados roedores padrão para o tipo de
370 experimento aplicado nessa pesquisa, pois são suscetíveis à obesidade induzida pela dieta e à
371 resistência à insulina com variações individuais (Marques *et al.*, 2015). O modelo de dieta
372 hipercalórica em particular é extremamente útil em pesquisas sobre obesidade em animais de
373 laboratório devido à grande semelhança com a gênese e as respostas metabólicas causadas
374 pela obesidade em humanos. Sendo a obesidade a consequência de um balanço energético
375 positivo gerado por fatores ambientais, como, por exemplo, a ingestão excessiva de alimentos
376 ricos em calorias e um estilo de vida sedentário (Rosini *et al.*, 2012)

377 Neste trabalho a indução da obesidade funcionou positivamente de forma que a
378 administração de dieta hipercalórica e hiperglicêmica favoreceu o aumento de peso dos
379 animais estudados da forma esperada. Foi observado aumento de peso em todos os grupos,
380 sendo que os grupos que receberam o extrato aquoso durante 30 dias ganharam menos peso
381 que o grupo controle, mesmo recebendo a mesma dieta hipercalórica. Dessa forma, é possível
382 afirmar que o uso do extrato aquoso de *P. excelsa* pode ser usado no controle de peso
383 favorecendo o combate a obesidade.

384 O ganho de massa corporal causado por uma dieta hipercalórica pode levar ao diabetes
385 tipo 2 e a hiperlipidemia causando sérios danos como aumento nos níveis de colesterol total
386 (TC) e suas frações (HDL e LDL), elevação nos níveis de triglicerídeo (TG) e esteatose
387 hepática aumentando o risco de doenças cardiovasculares (Xu *et al.*, 2019). No presente
388 estudo todos os grupos apresentaram valores acima do valor de referência estabelecido por
389 Lima *et al.* (2014) para o TC, HDL, LDL e TG. O triglicerídeo do grupo 10% foi menor que
390 os grupos CN e 20% ($p < 0,10$), o que pode estar associado ao menor ganho de peso durante o
391 tratamento.

392 Os elevados níveis de AST e ALT no plasma sanguíneo são indícios de que a diabetes
393 pode estar induzindo disfunção hepática, uma vez que essas enzimas são encontradas no
394 fígado, células vermelhas do sangue, coração, pâncreas, rins e dutos biliares do fígado (Hasan
395 *et al.*, 2018; Konda *et al.*, 2019). A enzima AST está preferencialmente presente nas
396 mitocôndrias, enquanto a ALT está presente nos hepatócitos (Honorato *et al.*, 2017).

397 Os valores de AST obtidos no presente estudo permaneceram dentro da faixa de
398 referência estabelecida para punção cardíaca (Melo *et al.*, 2014). A partir desses valores não
399 foi possível estabelecer se houve danos aos tecidos hepáticos provocados pela ingestão de
400 ração hipercalórica. Os valores obtidos para o ALT demonstraram que houve danos ao fígado

401 dos animais em todos os grupos avaliados. Os valores elevados de ALT estão diretamente
402 relacionado aos danos hepáticos provocados pelo quadro de diabetes (Konda *et al.*, 2019). O
403 grupo 20% apresentou uma redução significativa ($p < 0,10$) dessa enzima quanto comparado
404 aos grupos CN e 10%, mas ainda se manteve elevada com comparação aos valores de
405 referência. Esse resultado demonstra que o extrato aquoso de *P. excelsa* pode exercer um
406 efeito hepatoprotetor e que um estudo com concentrações maiores e/ ou maior tempo de
407 administração do extrato poderia apresentar melhores resultados.

408 O índice de massa corporal tem uma forte relação com o diabetes e a resistência à
409 insulina. Em indivíduos obesos, a quantidade de ácidos graxos não esterificados, glicerol,
410 hormônios, citocinas, marcadores pró-inflamatórios e outras substâncias envolvidas no
411 desenvolvimento da resistência à insulina é aumentada (Al-Goblan *et al.*, 2014). Nesta
412 pesquisa foi observado um aumento da glicemia, o que pode ser explicado pela dieta
413 hipercalórica de teor hiperlipídico, com altas concentrações de ácidos graxos de origem
414 animal mais frutose 10% que, além de serem associados à obesidade, acarretam em
415 desenvolvimento de resistência à insulina, intolerância a glicose e desordens no metabolismo
416 de lipoproteínas, o que pode induzir ao quadro de diabetes Mellitus (CORREIA-SANTOS *et*
417 *al.*, 2012).

418 De acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2017-2018), para ser
419 considerada normal, a glicemia em jejum deve ser menor que 100 mg/dL e após duas horas de
420 sobrecarga com glicose 50%, esse valor deve ser menor que 140 mg/dL. Quando esse valor é
421 ≥ 100 e < 126 em jejum, considera-se pré-diabetes, também conhecida como glicemia em
422 jejum alterada. Se após duas horas da sobrecarga com glicose oral, os valores estiverem entre
423 ≥ 140 e < 200 , considera-se que há uma intolerância à glicose oral com risco alto de
424 desenvolvimento da Diabetes Mellitus. Quando a glicemia é ≥ 126 em jejum e ≥ 200 após
425 administração da glicose oral, a diabetes já está estabelecida (SBD, 2017).

426 A partir da curva glicêmica antes de receberem o extrato aquoso foi possível estabelecer
427 que todos os grupos já apresentavam diabetes estabelecida. Devido a ingestão hipercalórica e
428 hiperglicêmica, foi possível notar que os valores se mantiveram altos até os 120 minutos após
429 administração de glicose oral, apesar de ter havido uma queda no valor aos 15 minutos. O
430 grupo chá 20%, porém, apresentou uma queda na glicemia para 144,62 mg/dL. Nenhum
431 grupo obteve glicemia ≥ 200 após os 120 minutos, porém todos tiveram valores ≥ 140 . Apesar
432 de todos os grupos terem apresentado intolerância à glicose após 120 minutos, foi notável o

433 efeito produzido pelo tratamento com o chá 20%, levando a diminuição da glicemia nos
434 animais estudados.

435 Por se tratar de um estudo piloto sobre os efeitos que *P. excelsa* exerce sobre a variação
436 do peso, dos níveis de TC, HDL, LDL e TG e redução da glicemia, os resultados aqui
437 apresentados indicam se tratar de uma planta promissora para o combate desses problemas.
438 Estudos avaliando outras concentrações com maior tempo de tratamento e avaliação do perfil
439 fitoquímico serão realizados para se estabelecer a capacidade de *P. excelsa* em tratar a
440 obesidade e reduzir os níveis de glicose no sangue.

441

442 **5 Conclusão**

443

444 De acordo com os dados obtidos a partir deste experimento, foi possível observar que a
445 planta *Picramnia excelsa* tem grande potencial para ser utilizada no tratamento da obesidade e
446 de diabetes Mellitus. No que diz respeito à obesidade, nesse trabalho foi clara a redução no
447 ganho de peso dos ratos *Wistar* a partir do momento em que foram submetidos ao tratamento
448 com o extrato aquoso. Apesar de os ratos ainda apresentarem valores de ALT e glicêmicos
449 acima do desejado, que indicam danos ao fígado e intolerância à glicose, o extrato aquoso tem
450 potencial no tratamento da diabetes e efeito hepatoprotetor.

451

452 **Referências**

453

- 454 1. ABESO - Associação Brasileira para estudo da obesidade e síndrome metabólica. 2016.
455 Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016. 4 ed., São Paulo.
- 456
457 2. Albertini, R.J., Anderson, D., Douglas, G.R., Hagmar, L., Hemmink, K.; Merlo, F.,
458 Natarajan, A.T., Norppa, H., Shuker, D.E., Tice, R., Water, M.D., Aitio, A., 2000. IPCS
459 guideline for the monitoring of genotoxic effects of carcinogens in humans, International
460 Programme on Chemical Safety. Mutation Research, Amsterdam, v.463, p.111-172.
- 461
462 3. Al-Goblan, A. S., Al-Alfi, M. A., Khan, M. Z., 2014. Mechanism linking diabetes
463 mellitus and obesity. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, v.
464 7, p. 587–5.
- 465
466 4. Almeida, M. M. B., Arriaga, A. M. C., dos Santos, A. K. L., Lemos, T. L., Braz-Filho, R.,
467 & Vieira, I. J. C., 2007. Ocorrência e atividade biológica de quassinóides da última
468 década. Química Nova, 30, 935-951.

- 469
470 5. Antunes, A., Cardoso, D. S., Paula, C. S., 2017. Efeito da *Ilex paraguariensis* a. st. hil.
471 (erva-mate) no controle da obesidade. *Visão acadêmica*, 18.
472
- 473 6. Arroyo-Salgado, B.; Olivero-Verbel, J., 2014. Aspectos epidemiológicos de la diabetes
474 mellitus y su relación con los contaminantes ambientales. *Revista Chilena de Nutrição*, 4,
475 98-109.
476
- 477 7. Atay, Z.; Bereket, A., 2016. Current status of obesity in childhood and adolescence:
478 Prevalence, etiology, co-morbidities and management. *Obes Med.*, 3, p. 1-9.
479
- 480 8. Bernardi, M.M., 2011. A eficácia e Segurança do Insumo Fitoterápico PholiaNegra,
481 *Revista RX*, 3, 2011.
482
- 483 9. Bessesen, D. H., Van Gaal, L. F., 2018. Progress and challenges in anti-obesity
484 pharmacotherapy. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 6, 237-248.
485
- 486 10. Borges, J. G., de Sá, J. A. R., Bezerra, K. S. P., Rolin, L. A., da Silva Almeida, J. R. G.,
487 2017. Mapeamento tecnológico de tratamentos da obesidade usando compostos naturais
488 de frutas. *Geintec, Aracaju*, 7, 3646-3654.
489
- 490 11. Carvalho, R.O. et al., 2005. Diesel emissions significantly influence composition and
491 mutagenicity of the ambient particles: a case study in São Paulo, Brazil. **Environmental**
492 **Research**, v.98, p.1-7.
493
- 494 12. Correia-Santos, A. M., Suzuki, A., Anjos, J. S., Rêgo, T. S., Almeida, K. C., Boaventura,
495 G. T., 2012. Indução de Diabetes Tipo 2 por dieta hiperlipídica e baixa dose de
496 estreptozotocina em ratas *wistar*. *Medicina (Ribeirão Preto. Online)*, 45, 436-444.
497
- 498 13. Derivi, S. C. N., Mendez, M. H. M., Francisconi, A. D., da SILVA, C. S., de CASTRO,
499 A. F., Luz, D. P., 2002. Efeito hipoglicêmico de rações à base de berinjela (*Solanum*
500 *melongena*,L.) em ratos. *Ciênc. Tecnol. Aliment.*, 22, 164-169.
501
- 502 14. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018 / Organização José Egídio
503 Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio - São Paulo:
504 Editora Clannad, 2017
505
- 506 15. Fernando, E. S., Quinn, C. J., 1995. Picramniaceae, a new family, and a recircumscription
507 of simaroubaceae. *Taxon*, 44, 177-181.
508
- 509 16. Hasan, K. M. M., Tamanna, N., Haque, M. A., 2017. Biochemical and histopathological
510 profiling of Wistar rat treated with *Brassica napus* as a supplementary feed. *Food Science*
511 *and Human Wellness* 7, 77-82.
512

- 513 17. Honorato, C. A., Silva, C. J., Flores-quintana, C. I., Mendonça, S., Nascimento, C. A.,
514 Marcondes, V. M., Parente, B. O., Araújo, M. A. M., 2017. Torta de pinhão-manso
515 (*Jatropha curcas*): implicações hepatotóxicas. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.*, São Paulo, v.
516 54, n. 2, p. 101-108.
517
- 518 18. Jacobs, H., 2002. Comparative phytochemistry of *picramnia* and *alvaradoa*, genera of the
519 newly established family *picramniaceae*. *Biochemical systematics and ecology*, Jamaica.
520
- 521 19. Kang, J. G., Park, C. Y., 2012. Anti-obesity drugs: a review about their effects and safety.
522 *Diabetes Metab.*, 36, 13-25.
523
- 524 20. Kunzler, C. V., Karam, L. B. D., & Mazur, C. E., 2017. Os efeitos do extrato de oliveira
525 na redução de frações lipídicas e glicemia: um estudo de caso. *Revista brasileira de*
526 *obesidade, nutrição e emagrecimento*, 11, 56-63.
527
- 528 21. Kondaa, P. Y., Dasarib, S., Konankic, S., Nagarajan, P., 2019. In vivo anti hyperglycemic,
529 anti-hyperlipidemic, antioxidative stress and antioxidant potential activities of *Syzygium*
530 *paniculatum* Gaertn. in Streptozotocin-induced diabetic rats. *Heliyon* 5 , 01373.
531
- 532 22. Lima, C. M., Lima, A. K., Melo, M. G. D., Dória, G. A. A., Leite, B. L. S., Serafini, M.
533 R., Albuquerque-Júnior, R. L. C., Araújo, A. A. S., 2014. Valores de referência
534 hematológicos e bioquímicos de ratos (*Rattus norvegicus* linhagem Wistar) provenientes
535 do biotério da Universidade Tiradentes. *Scientia Plena* 10, 034601.
536
- 537 23. Lima-Leopoldo, A. P., Leopoldo, A. S., Sugizaki, M. M., Bruno, A., Nascimento, A. F.,
538 Luvizotto, R. A., Cicogna, A. C., 2011. Disfunção miocárdica e alterações no trânsito de
539 cálcio intracelular em ratos obesos. *Arq. Bras. Cardiol.*, 97, 232-240.
540
- 541 24. Macedo, I. C., Medeiros, L. F., Oliveira, C., Oliveira, C. M., Rozisky, J. R., Scarabelot, V.
542 L., Caumo, W., 2012. Cafeteria diet-induced obesity plus chronic stress alter serum leptin
543 levels. *Peptides*, 38, 189-196.
544
- 545 25. Marques, C., Meireles, M., Norberto, S., Leite, J., Freitas, J., Pestana, D., Faria, A.,
546 Calhau, C., 2015. High-fat diet-induced obesity Rat model: a comparison between *Wistar*
547 and *Sprague-Dawley* Rat, *Adipocyte*, v. 5, n. 1, 11-21.
548
- 549 26. Moro, R.T., Henrique R. F., Malucelli, C. L., Oliveira, R. M. C., Filho, C. S. A. M.,
550 Vasconcelos. C. E., 2017. Adsorption of pharmaceuticals in water through lignocellulosic
551 fibers synergism. *Chemosphere. Curitiba*. 171 57-65.
552
- 553 27. Nissen, L. P., Vieira, L. H., Bozza, L. F., da Veiga, L. T., Biscaia, B. F. L., Pereira, J. H.,
554 Furlan, L. H. P., 2012. Intervenções para tratamento da obesidade: revisão sistemática.
555 *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*, 7, 184-90.
556
- 557 28. Nora. G. D. et al., 2010. Antiproliferative and genotoxic effects of *Mikaniaglomerata*
558 (*Asteraceae*). *Biocell*, 34 (3): 95-101.

- 559
560 29. Oliveira, A. P., Brasil, A. C., Fernandes, F. L. F., Tiengo, A., 2017. Avaliação dos efeitos
561 de fitoterápicos termogênicos em parâmetros antropométricos de pacientes com sobrepeso
562 e obesidade. Revista brasileira de obesidade, nutrição e emagrecimento, 11, 667-676.
563
- 564 30. Oliveira, I. C., Cordeiro, P. B. D. M. H., 2017. Os Fitoterápicos como Coadjuvantes no
565 Tratamento da Obesidade. Cadernos UniFOA, 8, 97-104.
566
- 567 31. Patrício, P. R. A expressão da proteína de transferência de colesterol éster (CETP) modula
568 a adiposidade e a expressão de genes envolvidos em lipólise e lipogênese. 2010. 113 f.
569 Tese (Doutorado em Biologia Funcional e Molecular) – Instituto de Biologia,
570 Universidade Estadual de Campinas, Campinas.
571
- 572 32. Paula, F. J. A.; Rosen, C. J., 2010. Obesity, diabetes mellitus and last but not least,
573 osteoporosis. Arq. bras. endocrinol. metab, 54, 150-157.
574
- 575 33. Pereira, Renata. 2017. A relação entre Dislipidemia e Diabetes Mellitus tipo 2. Cadernos
576 UniFOA, 6, 89-94.
577
- 578 34. Pirani, J. R., 1998. Uma nova espécie de picramnia e notas sobre picramnia campestris
579 rizz. & occh. (simaroubaceae) . Boletim de botânica da Universidade de São Paulo, São
580 Paulo, 10, 7-13.
581
- 582 35. Pirani, J. R., 1990. Diversidade taxonômica e padrões de distribuição geográfica em
583 picramnia (simaroubaceae) no Brasil. Boletim de botânica da universidade de são
584 paulo, São Paulo.
585
- 586 36. Rosini, T. C., Silva, A. S. R., Moraes, C., 2012. Diet-induced obesity: rodent model for
587 the study of obesity-related disorders. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 58,
588 383-387.
- 589
- 590 37. Sasso, S., 2017. Efeitos do extrato aquoso da folha da graviola (*Annona muricata* Linn)
591 em modelo experimental de obesidade. 116 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da
592 Saúde) - Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento, Universidade Federal
593 de Mato Grosso do Sul, Campo grande, 2017.
594
- 595 38. Silva, B. D. Francisca. et al., 2015. Potencial citotóxico, genotóxico e citoprotetor de
596 extratos aquosos de *Caesalpinia pyramidalis* Tul., *Caesalpinia ferrea* Mart. e *Caesalpinia*
597 *pulcherrima* Sw. R. bras. Bioci., Porto Alegre, v. 13, n. 2, p. 101-109.
598
- 599 39. WHO - World Health Organization., 1995. Physical status: the use and interpretation of
600 anthropometry. Geneva: World Health Organization; (Technical Report Series, 854).
601

- 602 40. WHO - World Health Organization, 2000. Obesity: preventing and managing the global
603 epidemic report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization.
- 604
- 605 41. Xu, Y., Wang, Q., Bao, W., Pa. B., 2018. Antihyperlipidemic Effect, Identification and
606 Isolation of the Lipophilic Components from *Artemisia integrifolia*. *Molecules* 24, 725.

ANEXO - Instruções para submissão do artigo pela revista *Phytomedicine International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*

Preparação

1 Informações essenciais para a página de rosto

• **Título.** Conciso e informativo. Títulos são frequentemente usados em sistemas de recuperação de informações. Evite abreviações e fórmulas sempre que possível. • **Nomes e afiliações dos autores.** Por favor indique claramente o (s) nome (s) e nome (s) de família de cada autor e verifique se todos os nomes estão escritos com precisão. Você pode adicionar seu nome entre parênteses em seu próprio script por trás da transliteração em inglês. Apresente os endereços de afiliação dos autores (onde o trabalho real foi feito) abaixo dos nomes. Indique todas as afiliações com uma carta com sobrescrito maiúscula logo após o nome do autor e na frente do endereço apropriado. Forneça o endereço postal completo de cada afiliação, incluindo o nome do país e, se disponível, o endereço de e-mail de cada autor. • **Autor para correspondência.** Indique claramente quem irá lidar com a correspondência em todas as fases da arbitragem e publicação, também pós-publicação. Esta responsabilidade inclui responder a quaisquer consultas futuras sobre Metodologia e Materiais. Certifique-se de que o endereço de e-mail seja fornecido e que os detalhes de contato sejam mantidos atualizados pelo autor correspondente. • **Endereço presente / permanente.** Se um autor se mudou desde que o trabalho descrito no artigo foi feito, ou estava em visita no momento, um "endereço atual" (ou "endereço permanente") pode ser indicado como uma nota de rodapé para o nome desse autor. O endereço no qual o autor realmente fez o trabalho deve ser mantido como o endereço de afiliação principal. Números árabes sobrescritos são usados para tais notas de rodapé.

Exemplos:

Anti-stress effects of 20(S)-protopanaxadiol and 20(S)-protopanaxatriol in immobilized mice

Hyun A Oh^a , Dae-Eung Kim^b , Hyuck Jai Choi^c , Nam Jae Kim^c , and Dong-Hyun Kima^{c,*}

^a Department of Life and Nanopharmaceutical Sciences, College of Pharmacy, Kyung Hee University, 26, Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul 130-701, Republic of Korea

^b Sempio Foods Company, 183, Osongsaengmyung-4ro, Cheongwongun, Chungcheongbukdo 363-954, Republic of Korea

^c East-West Medical Research Institute, Kyung Hee University Medical Center, 23, Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul 130-872, Republic of Korea

* Autor para correspondência

Dong-Hyun Kim, Department of Life and Nanopharmaceutical Sciences, College of Pharmacy, Kyung Hee University, 26, Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul 130-701, Republic of Korea Tel.: +82 2 961 0374; fax: +82 2 957 5030. E-mail address: dhkim@khu.ac.kr (D.H. Kim).

** O telefone, fax e endereço de e-mail do autor para correspondência devem ser colocados na página de título.

2 Resumo

Um resumo conciso e factual é necessário. Os resumos devem resumir o conteúdo do artigo em 350 palavras ou menos. O resumo deve ser estruturado no seguinte formato:

Contexto: Em uma ou duas frases, resuma o corpo científico do conhecimento que envolve seu estudo e como isso levou à sua investigação. **Hipótese / Propósito:** Declare a (s) teoria (s) que você está tentando provar ou refutar por seu estudo ou o propósito se nenhuma hipótese existir. **Desenho do Estudo:** Identifique o desenho geral do seu estudo.

Métodos: Resuma sucintamente os métodos gerais que você usou em sua investigação. Para estudos clínicos incluem a população do estudo, tipo de intervenção, método de coleta de dados e duração do estudo.

Resultados: relate os resultados mais importantes do seu estudo. Somente inclua resultados positivos que sejam estatisticamente significativos ou resultados negativos importantes que sejam apoiados por poder adequado. Para estudos clínicos, relate dados reais, não apenas valores de P.

Conclusão: declare a resposta à sua pergunta ou hipótese original. Resuma as conclusões mais importantes que podem ser tiradas diretamente de seu estudo.

Resumo gráfico

Um resumo gráfico é obrigatório para este periódico. Ele deve resumir o conteúdo do artigo em uma forma concisa e pictórica projetada para capturar a atenção de um grande número de leitores *on-line*. Os autores devem fornecer imagens que representem claramente o trabalho descrito no artigo. Os resumos gráficos devem ser enviados como um arquivo separado no sistema de submissão *online*. Tamanho da imagem: forneça uma imagem com um mínimo de 531 × 1328 pixels (h × w) ou proporcionalmente mais. A imagem deve ser legível em um tamanho de 5 × 13 cm usando uma resolução de tela regular de 96 dpi. Tipos de arquivos preferidos: arquivos TIFF, EPS, PDF ou MS Office. Você pode ver os Resumos Gráficos de Exemplo em nosso site de informações. Os autores podem fazer uso dos Serviços de Ilustração da Elsevier para garantir a melhor apresentação de suas imagens, de acordo com todos os requisitos técnicos.

Palavras-chave

Imediatamente após o resumo, forneça no máximo 6 palavras-chave, usando ortografia americana e evitando termos gerais e plurais e vários conceitos (evite, por exemplo, 'e', 'de'). Seja poupado com abreviaturas: apenas abreviações estabelecidas com firmeza no campo podem ser elegíveis. Essas palavras-chave foram usadas para propósitos de indexação.

3 Abreviaturas

Uma seção de abreviaturas deve preceder o manuscrito. Defina abreviações que não são padrão neste campo em uma nota de rodapé a ser colocada na primeira página do artigo. Abreviaturas que são inevitáveis no resumo devem ser definidas em sua primeira menção, bem como na nota de rodapé. Assegure a consistência das abreviaturas ao longo do artigo. Veja "Requisitos uniformes para manuscritos submetidos a revistas biomédicas" (1991) *New England Journal of Medicine* 324: 424-428.

4 Paginação e números de linha

Apenas manuscritos com números de página e linha serão revisados.

5 Introdução

Fornecer um contexto adequado, evitando uma pesquisa bibliográfica detalhada ou um resumo dos resultados. Indique os objetivos do trabalho. Nenhum resultado do estudo deve ser descrito nesta seção.

6 Material e métodos

Forneça detalhes suficientes para permitir que o trabalho seja reproduzido. Os métodos já publicados devem ser indicados por uma referência: somente modificações relevantes devem ser descritas. Esta seção deve conter algumas subseções comuns para quase todos os estudos: Nomes de plantas e partes usadas (requisitos acima) Medicação de estudo, extratos de ervas (requisitos acima) Compostos químicos (requisitos acima) Análise estatística (requisitos acima) Ensaio (requisitos ver acima) Estudos em animais (requisitos acima) Desenho do estudo (requisitos acima)

7 Resultados

Os resultados devem ser claros e concisos.

8 Discussão

Isso deve explorar o significado dos resultados do trabalho, não repeti-los. Uma seção combinada de Resultados e Discussão é frequentemente apropriada. Evite citações extensas e discussão de literatura publicada.

9 Conclusões

As principais conclusões do estudo podem ser apresentadas em uma breve seção de Conclusões, que pode ser independente ou formar uma subseção de uma seção Discussão ou Resultados e Discussão.

10 Agradecimentos

Agrupe os agradecimentos em uma seção separada no final do artigo antes das referências e, portanto, não os inclua na página de título, como uma nota de rodapé no título ou de outra forma. Liste aqui as pessoas que forneceram ajuda durante a pesquisa (por exemplo, fornecer ajuda no idioma, escrever ajuda ou revisar o artigo, etc.).

11 Formatação de fontes de financiamento

Liste as fontes de financiamento desta forma padrão para facilitar a conformidade com os requisitos do financiador:

Financiamento: Este trabalho foi apoiado pelo National Institutes of Health [conceder números xxxx, yyyy]; a Fundação Bill & Melinda Gates, Seattle, WA [número de concessão zzzz]; e os Institutos de Paz dos Estados Unidos [grant number aaaa].

Não é necessário incluir descrições detalhadas sobre o programa ou tipo de subsídios e prêmios. Quando o financiamento for proveniente de uma bolsa em

bloco ou de outros recursos disponíveis para uma universidade, faculdade ou outra instituição de pesquisa, envie o nome do instituto ou organização que forneceu o financiamento.

Se nenhum financiamento tiver sido fornecido para a pesquisa, inclua a seguinte frase:

Esta pesquisa não recebeu nenhuma concessão específica de agências de financiamento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

12 Unidades

Siga as regras e convenções aceitas internacionalmente: use o sistema internacional de unidades (SI). Se outras unidades forem mencionadas, forneça o equivalente em SI.

13 Fórmulas matemáticas

Por favor, envie as equações matemáticas como texto editável e não como imagens. Apresente fórmulas simples de acordo com o texto normal sempre que possível e use o solidus (/) em vez de uma linha horizontal para pequenos termos fracionários, por exemplo, X / Y . Em princípio, as variáveis devem ser apresentadas em itálico. Os poderes de e são frequentemente mais convenientemente denotados por exp. Numere consecutivamente as equações que devem ser exibidas separadamente do texto (se mencionadas explicitamente no texto).

14 Notas de rodapé

Notas de rodapé devem ser usadas com moderação. Numere-os consecutivamente ao longo do artigo. Muitos processadores de texto podem criar notas de rodapé no texto e esse recurso pode ser usado. Caso contrário, indique a posição das notas de rodapé no texto e liste as notas de rodapé separadamente no final do artigo. Não inclua notas de rodapé na lista de referência.

15 Arte de cor

Certifique-se de que os arquivos de ilustrações estejam em um formato aceitável (arquivos TIFF (ou JPEG), EPS (ou PDF) ou MS Office) e com a resolução correta. Se, junto com o artigo aceito, você enviar valores em cores utilizáveis, a Elsevier garantirá, sem custo adicional, que esses números aparecerão em cores *on-line* (por exemplo, ScienceDirect e outros sites). Mais informações sobre a preparação de arte eletrônica.

16 Referências

Citação no texto

Certifique-se de que todas as referências citadas no texto também estejam presentes na lista de referências (e vice-versa). Quaisquer referências citadas no resumo devem ser dadas na íntegra. Resultados não publicados e comunicações pessoais não são recomendados na lista de referências, mas podem ser mencionados no texto. Se essas referências forem incluídas na lista de referências, elas devem seguir o estilo de referência padrão do periódico e incluir uma substituição da data de publicação por 'Resultados não publicados' ou 'Comunicação pessoal'. A citação de uma referência como 'in press' implica que o item foi aceito para publicação.

Links de referência

O aumento da descoberta de pesquisas e a revisão por pares de alta qualidade são assegurados por links *on-line* para as fontes citadas. Para nos permitir criar links para serviços de abstração e indexação, como Scopus, CrossRef e PubMed, certifique-se de que os dados fornecidos nas referências estejam corretos. Por favor, note que sobrenomes incorretos, títulos de revistas / livros, ano de publicação e paginação podem impedir a criação de links. Ao copiar referências, tenha cuidado, pois elas já podem conter erros. O uso do DOI é altamente incentivado.

Um DOI é garantido para nunca mudar, então você pode usá-lo como um link permanente para qualquer artigo eletrônico. Um exemplo de uma citação que utiliza o DOI para um artigo ainda não publicado é: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Continuação Aseismic da lajes de Lesser Antilles abaixo do nordeste da Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Por favor, note que o formato de tais citações deve estar no mesmo estilo de todas as outras referências no artigo.

Referências da Web

No mínimo, o URL completo deve ser fornecido e a data em que a referência foi acessada pela última vez. Qualquer informação adicional, se conhecida (DOI, nomes de autores, datas, referência a uma publicação de origem, etc.), também deve ser fornecida. As referências da Web podem ser listadas separadamente (por exemplo, após a lista de referência) em um cabeçalho diferente, se desejado, ou podem ser incluídas na lista de referência.

Esta revista encoraja-o a citar conjuntos de dados subjacentes ou relevantes no seu manuscrito, citando-os no seu texto e incluindo uma referência de dados na sua Lista de Referência. As referências de dados devem incluir os seguintes elementos: nome (s) do autor, título do conjunto de dados, repositório de dados, versão (quando disponível), ano e identificador global persistente. Adicione o [dataset] imediatamente antes da referência para que possamos identificá-lo corretamente como uma referência de dados. Este identificador não aparecerá em seu artigo publicado.

Exemplo: [conjunto de dados] Oguro, M., Imahiro, S., Saito, S., Nakashizuka, T., 2015. Dados de mortalidade para a doença de murchar japonesa e composições florestais circundantes. Dados Mendeley, v1. <http://dx.doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>.

Referências em uma edição especial

Por favor, assegure-se de que as palavras 'esta questão' sejam adicionadas a quaisquer referências na lista (e quaisquer citações no texto) a outros artigos na mesma Edição Especial.

A maioria dos periódicos da Elsevier possui um modelo padrão disponível nos principais pacotes de gerenciamento de referência. Isto cobre pacotes usando o Citation Style Language, como o Mendeley (<http://www.mendeley.com/features/reference-manager>) e também outros como o EndNote (<http://www.endnote.com/support/enstyles.asp>) e Reference Manager (<http://refman.com/support/rmstyles.asp>). Usando plug-ins para pacotes de processamento de texto que estão disponíveis nos sites acima, os autores só precisam selecionar o modelo de diário apropriado ao preparar seu artigo e a lista de referências e citações a eles foiformatada de acordo com o estilo do diário descrito neste Guia. O processo de incluir modelos nesses pacotes está constantemente em andamento. Se a revista que você está procurando ainda não tiver um modelo disponível, consulte a lista de exemplos de referências e citações fornecidas neste Guia para ajudá-lo a formatá-las de acordo com o estilo da revista.

Se você gerencia sua pesquisa com o Mendeley Desktop, pode instalar facilmente o estilo de referência para este periódico clicando no link abaixo: <http://open.mendeley.com/use-citation-style/phytomedicine> Ao preparar seu manuscrito, você então ser capaz de selecionar este estilo usando os plugins

Mendeley para o Microsoft Word ou LibreOffice. Para mais informações sobre a Linguagem de Estilo de Citação, visite <http://citationstyles.org>.

Estilo de referência

Texto: Todas as citações no texto devem se referir a:

1. Autor único: o nome do autor (sem iniciais, a menos que haja ambiguidade) e o ano de publicação;
2. Dois autores: os nomes dos autores e o ano de publicação;
3. Três ou mais autores: nome do primeiro autor seguido de "et al." e o ano de publicação.

Citações podem ser feitas diretamente (ou entre parênteses). Grupos de referências devem ser listados primeiro em ordem alfabética, e depois cronologicamente. Exemplos: 'como demonstrado (Allan, 2000a, 2000b, 1999; Allan e Jones, 1999). Kramer et al. (2010) mostraram recentemente ...'

Lista: As referências devem ser organizadas primeiro em ordem alfabética e, depois, ordenadas cronologicamente, se necessário. Mais de uma referência do (s) mesmo (s) autor (es) no mesmo ano deve ser identificada pelas letras 'a', 'b', 'c' etc., colocadas após o ano de publicação. Exemplos:

Referência a uma publicação de revista: Wagner., H., Ulrich-Merzenich, G., 2009. Pesquisa de sinergia: Aproximando uma nova geração de fitofármacos. *Phytomedicine* 16, 97-110.

Referência ao processo de conferência: Argyropoulos D, Kudadam J, Müller J, 2009. Degradação da cor da erva-cidreira (*Melissa officinalis* L.) como afetada pelo processo de secagem. In: 5º Simpósio Técnico Internacional sobre Processamento de Alimentos, Monitoramento Tecnológico em Bioprocessos e Gestão da Qualidade de Alimentos, Potsdam, Alemanha, 31 de agosto a 2 de setembro, pp. 730-736.

Willcox, M. L., Graz, B., Falquet, J., Diakite, C., Giani, S., Diallo, D., 2011. Uma abordagem de "farmacologia reversa" para o desenvolvimento de um fitoterápico anti-malárico. *Malaria J.* 10 (Supl. 1), S8.

Referência a um livro: Cramer, J.A., Spilker, B., 1998. Qualidade de vida e farmacoeconomia. Uma introdução. LippincottRaven, Filadélfia. Referência a um capítulo de um livro editado: Cragg, G.M., Boyd, M., 1996. Descoberta e desenvolvimento de medicamentos no Instituto Nacional do Câncer: o papel dos produtos naturais de origem vegetal. In: Balick, M.J., Elisabetsky, E., Laird, S. A.

(Eds.), Recursos do Plano Medicinal da Floresta Tropical. Columbia University Press, Nova Iorque, pp. 101-136.

Fonte de abreviaturas do diário

Os nomes dos periódicos devem ser abreviados de acordo com a Lista de Abreviaturas das Palavras.

17 Apêndices

Se houver mais de um apêndice, eles devem ser identificados como A, B, etc. Fórmulas e equações nos apêndices devem receber numeração separada: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc .; em um apêndice subsequente, Eq. (B.1) e assim por diante. Similarmente para tabelas e figuras: Tabela A.1; Fig. A.1, etc.

18 Vídeo

A Elsevier aceita material de vídeo e sequências de animação para apoiar e aprimorar sua pesquisa científica. Os autores que têm arquivos de vídeo ou animação que desejam enviar com o artigo são fortemente encorajados a incluir links para esses arquivos no corpo do artigo. Isso pode ser feito da mesma forma que uma figura ou tabela, referindo-se ao conteúdo do vídeo ou da animação e anotando no corpo do texto onde ele deve ser colocado. Todos os arquivos enviados devem ser rotulados adequadamente para que se relacionem diretamente ao conteúdo do arquivo de vídeo. . Para garantir que seu material de vídeo ou animação seja diretamente utilizável, forneça o arquivo em um dos nossos formatos de arquivo recomendados com um tamanho máximo preferencial de 150 MB por arquivo, 1 GB no total. Os arquivos de vídeo e animação fornecidos foram publicados on-line na versão eletrônica de seu artigo nos produtos da Elsevier, incluindo o ScienceDirect. Por favor, forneça 'stills' com seus arquivos: você pode escolher qualquer quadro do vídeo ou animação ou fazer uma imagem separada. Eles foram usados em vez de ícones padrão e personalizarão o link para os dados de vídeo. Para instruções mais detalhadas, visite nossas páginas de instruções em vídeo. Observação: como o vídeo e a animação não podem ser incorporados na versão impressa do periódico, forneça um texto para a versão eletrônica e para a versão impressa das partes do artigo que se referem a esse conteúdo.

19 Visualização de dados

Inclua visualizações interativas de dados em sua publicação e permita que seus leitores interajam e se envolvam mais de perto com sua pesquisa. Siga as instruções

aqui para descobrir as opções de visualização de dados disponíveis e como incluí-las em seu artigo.

20 Material suplementar

Material suplementar, como aplicativos, imagens e clipes de som, pode ser publicado com o seu artigo para aprimorá-lo. Os itens suplementares enviados são publicados exatamente como são recebidos (os arquivos do Excel ou do PowerPoint aparecerão como on-line). Envie seu material juntamente com o artigo e forneça uma legenda descritiva e concisa para cada arquivo suplementar. Se você deseja fazer alterações no material suplementar durante qualquer etapa do processo, forneça um arquivo atualizado. Não anote nenhuma correção em uma versão anterior. Por favor, desligue a opção 'Track Changes' nos arquivos do Microsoft Office, pois eles aparecerão na versão publicada.

21 Dados de pesquisa

Esta revista encoraja e permite que você compartilhe dados que suportam sua publicação de pesquisa quando apropriado, e permite interligar os dados com seus artigos publicados. Os dados da pesquisa referem-se aos resultados das observações ou experimentações que validam os resultados da pesquisa. Para facilitar a reprodutibilidade e a reutilização de dados, este periódico também incentiva você a compartilhar seu software, código, modelos, algoritmos, protocolos, métodos e outros materiais úteis relacionados ao projeto.

Abaixo estão algumas maneiras pelas quais você pode associar dados ao seu artigo ou fazer uma declaração sobre a disponibilidade de seus dados ao enviar seu manuscrito. Se você está compartilhando dados de uma destas maneiras, você é encorajado a citar os dados em seu manuscrito e lista de referências. Por favor, consulte a seção "Referências" para mais informações sobre a citação de dados. Para obter mais informações sobre como depositar, compartilhar e usar dados de pesquisa e outros materiais de pesquisa relevantes, visite a página de dados de pesquisa.

Ligação de dados

Se você disponibilizou seus dados de pesquisa em um repositório de dados, poderá vincular seu artigo diretamente ao conjunto de dados. A Elsevier colabora com vários repositórios para vincular artigos no ScienceDirect com repositórios

relevantes, dando aos leitores acesso a dados subjacentes que lhes proporcionam um melhor entendimento da pesquisa descrita.

Existem diferentes maneiras de vincular seus conjuntos de dados ao seu artigo. Quando disponível, você pode vincular diretamente seu conjunto de dados ao seu artigo, fornecendo as informações relevantes no sistema de envio. Para mais informações, visite a página de links do banco de dados.

Para repositórios de dados suportados, um banner de repositório aparecerá automaticamente ao lado do artigo publicado no ScienceDirect.

Além disso, você pode vincular dados ou entidades relevantes por meio de identificadores no texto do manuscrito, usando o seguinte formato: Banco de dados: xxxx (por exemplo, TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

Dados em resumo

Você tem a opção de converter qualquer ou todas as partes de seus dados brutos adicionais ou adicionais em um ou vários artigos de dados, um novo tipo de artigo que armazena e descreve seus dados. Os artigos de dados garantem que seus dados sejam revisados, curados, formatados, indexados, fornecidos por um DOI e publicamente disponíveis para todos na publicação. Você é encorajado a enviar seu artigo para o Data in Brief como um item adicional diretamente ao lado da versão revisada de seu manuscrito. Se o seu artigo de pesquisa for aceito, o seu artigo de dados foi automaticamente transferido para o Resumo de Dados, onde foi revisado e publicado editorialmente no diário de dados de acesso aberto, o Resumo de Dados. Por favor, observe que uma taxa de acesso aberto de USD 500 deve ser paga para publicação no Data in Brief. Detalhes completos podem ser encontrados no site da Data in Brief. Por favor, use este modelo para escrever seus dados em breve.

Assegure-se de que os seguintes itens estejam presentes:

1. Um autor foi designado como o autor correspondente com detalhes de contato:
Endereço postal completo
Endereço de e-mail
Número de telefone / fax
2. Todos os arquivos necessários foram enviados separadamente
Autor Acordo
Carta de apresentação
Manuscrito
Tabelas
Figuras
Resumo gráfico (obrigatório)
Material suplementar (se necessário)
3. Ordem correta dentro do manuscrito: Página de título (Cabeçalho, nomes de autores (os sobrescritos por trás dos nomes que indicam os Institutos / afiliação dos autores têm que ser a, b, c, e * para o autor correspondente em adição), Institutos

/ afiliação, Autor correspondente com endereço completo, Contagem de palavras)
Resumo: tem que ser estruturado em Antecedentes, Hipótese / Propósito, Desenho do estudo, Métodos, Resultados, Conclusão, No máximo 6 Palavras-chave, Abreviaturas, Introdução, Materiais e métodos, Resultados e discussão, Conclusão, Agradecimentos, Conflito de interesses (obrigatório), Referências, Legendas das tabelas, Legendas das figuras, Números de página e linha em todo o manuscrito.

4. Referências cerca de 30 (devem ser numeradas). As referências estão no formato correto para este periódico. Referências em ordem alfabética. Todas as referências mencionadas na Lista de referências são citadas no texto e vice-versa. Citação de acordo com o estilo do periódico.

5. Escolha a seção correta para o seu artigo

6. Outras considerações. O manuscrito foi 'verificado ortograficamente' e 'verificado por gramática'. Foi obtida permissão para uso de material protegido por direitos autorais de outras fontes (incluindo a Internet). Versão impressa das figuras (se aplicável) em cores ou preto-e-branco branco Indique claramente se é necessária ou não a cor ou o preto e branco na impressão. Para reprodução em preto e branco, forneça versões em preto e branco das figuras para fins de impressão. Para mais informações, visite nosso Centro de Suporte.