

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 19/02/2022.

AVALIAÇÃO DA AÇÃO DO CITRAL NA INFLAMAÇÃO
SISTÊMICA INDUZIDA POR LIPOPOLISSACARIDEO EM
CAMUNDONGOS OBESOS COM DIETA HIPERLIPÍDICA



MAYCON TAVARES EMÍLIO SILVA
PROF. ADJ. CLÉLIA AKIKO HIRUMA-LIMA



unesp

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Campus de Botucatu



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“Júlio de Mesquita Filho”

INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS DE BOTUCATU

**AVALIAÇÃO DA AÇÃO DO CITRAL NA INFLAMAÇÃO
SISTÊMICA INDUZIDA POR LIPOPOLISSACARIDEO EM
CAMUNDONGOS OBESOS COM DIETA HIPERLIPÍDICA**

MAYCON TAVARES EMÍLIO SILVA

PROF. ADJ. CLÉLIA AKIKO HIRUMA-LIMA

PROF. DRA. LÚCIA REGINA MACHADO DA ROCHA

PROF. TITULAR LUIZ GUILHERME DE SIQUEIRA BRANCO

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências,
Campus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de
Mestre no Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral
e Aplicada, Área de concentração Biomoléculas: estrutura e
função.

Prof. Adj. Clélia Akiko Hiruma-Lima

**BOTUCATU – SP
2020**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Silva, Maycon Tavares Emílio.

Avaliação da ação do citral na inflamação sistêmica induzida por lipopolissacarídeo em camundongos obesos com dieta hiperlipídica / Maycon Tavares Emílio Silva. - Botucatu, 2020

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Clélia Akiko Hiruma-Lima

Coorientador: Lúcia Regina Machado da Rocha

Coorientador: Luiz Guilherme de Siqueira Branco

Capes: 21006008

1. Obesidade. 2. Inflamação sistêmica. 3. Dieta hiperlipídica. 4. Camundongos.

Palavras-chave: Citral; Inflamação sistêmica; LPS; Obesidade.

AUXÍLIO FINANCEIRO:

O presente trabalho foi realizado com os apoios da

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001;

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP/SP, nº processo 18/09873-0 e 18/10935-0).



AGRADECIMENTOS

Agradeço, inicialmente, a Deus que me guia e fornece momentos bons e outros nem tanto, para que pudesse chegar até os dias de hoje.

À meus pais, Silvana e Claudio, que são exemplos de pessoas de coragem e dedicação. São eles que me apoiam em cada decisão e me incentivam a não desistir independente do desafio que encontre.

À Clélia que é exemplo de orientadora, professora, pesquisadora e de pessoa. Por ser conselheira e ter um coração enorme e justo. Obrigado por acreditar na pessoa que eu poderia me tornar, mesmo eu ainda não sabendo o que gostaria de trilhar profissionalmente.

À Lúcia pelos conselhos e por fornecer possibilidade de sempre me tornar melhor, como profissional e, principalmente, como pessoa.

Ao profº Branco pelo incentivo e colaboração para que pudesse realizar o projeto de mestrado.

À Silvinha pelo seu carinho e paixão contagiantes em ensinar.

Garboso, independente do momento é companheiro para experimento e de desafios. Um verdadeiro irmão que ganhei nesse retorno a Botucatu.

Ximboca, com o seu coração enorme e jeito único é difícil de não conseguir querer estar aos seus lados todos os dias. Obrigado pelos seus sorrisos, conversas e abraços.

Doku, Melão, Marcela, Pri, Felipe, Renata e Sorriso que sem eles não seria possível realizar esse trabalho.

Obrigado a todas as pessoas que fazem parte da família “Reprodução de A à Z”, projeto que sou eternamente grato e que me orgulho em dizer que faço parte. Com certeza, sem esta iniciativa o caminho trilhado até hoje seria muito mais turbulento e menos gratificante.

Obrigado a CAPES e FAPESP ao apoio financeiro.

Por fim, mas não com menos importância, agradeço aos meus amigos de vida, graduação, departamento e claro, a Giovana que com o seu “cafezinho” e sua dedicação deixavam os dias mais leves no departamento.

“Educação não transforma o mundo. Educação muda as pessoas. Pessoas transformam o mundo.”

Paulo Freire

PRÓLOGO

A realização do presente projeto de mestrado disponibilizou a elucidação da ação farmacológica de um composto natural presente em diferentes espécies de plantas para a utilização em indivíduos magros e obesos. Ao decorrer da execução do projeto, foram realizadas atividades complementares de difusão e popularização do conhecimento, a fim de enriquecer a formação científica e pessoal do aluno.

Trabalho publicação em periódicos

- Perico, L. L. ; **Emílio-Silva, Maycon T.** ; Ohara, R. ; Bueno, G. ; Rodrigues, V. P. ; Rocha, L. R. M. ; Barbosa Filho, J. M. ; Batista, L. M. ; Hiruma-Lima, C. A. Systemic Analysis of Monoterpenes Advances in the Management of Peptic Ulcer and *Helicobacter pylori*. Biomolecules, DOI: 10.3390/biom10020265, (Fator de impacto: 4.694), MDPI.

Trabalhos apresentados em forma de painel em eventos científicos

- Borges, G. S. ; **Emílio-Silva, Maycon T.** ; Branco, L. G. S. Efeito do citral sobre a hipotensão induzida pela endotoxemia. XXII Simpósio Brasileiro de Fisiologia Cardiovascular, Ribeirão Preto, SP, 2018.
- **Emílio-Silva, Maycon T.** ; Rodrigues, V. P. ; Ohara, R. ; Bueno, G. ; Branco, Luiz G. S. ; Rocha, L. R. M. ; Hiruma-Lima, C. A. The cryogenic role of citral in systemic inflammation induced by lipopolysaccharide (LPS) in high fat-fed obese mice. Fifth International Symposium on Inflammatory Diseases 2019 - INFLAMMA V, Ribeirão Preto, SP, 2019.
- Bueno, G. ; Perico L, L. ; Rodrigues, V. P. ; Ohara, R. ; **Emílio-Silva, Maycon T.** ; Rocha, L. R. M. ; Basten, M. A. ; Nunes, D. The role of essential oil *Baccharis trimera* in experimental ulcer disease: characterization of anti-inflammatory and healing mechanisms of action. 7th Brazilian Conference on Natural Product/XXXIII RESEM, Rio de Janeiro, RJ, 2019.
- Hiruma-Lima, C. A. ; Perico, L. L. ; **Emílio-Silva, Maycon T.** ; Ohara, R. ; Bueno, G. ; Rodrigues, V. P. ; Rocha, L. R. M. ; Barbosa Filho, J. M. ; Batista, L. M. . Monoterpenes: systemic review about the advances in the management of peptic ulcer and *Helicobacter pylori*. 7th Brazilian Conference on Natural Product/XXXIII RESEM, Rio de Janeiro, RJ, 2019.

- **Emílio-Silva, Maycon T.;** Santos, R. C. ; Rodrigues, V. P. ; Perico L, L. ; Rocha, L. R. M. ; Hiruma-Lima, C. A. . Antidiarrheal activity of Limonene and *Citrus aurantium L.* on an experimental model of castor oil-induced in mice. 7th Brazilian Conference on Natural Product/XXXIII RESEM, Rio de Janeiro, RJ, 2019.
- **Emílio-Silva, Maycon T.;** Rodrigues, V. P. ; Bueno, G. ; Ohara, R. ; Rocha, L. R. M. ; Branco, L. G. S. ; Hiruma-Lima, C. A. Citral reduced levels of plasmatic TNF-alpha in mice fed with standard diet (SD) and high-fat diet (HFD) following LPS-induced systemic inflammation. 7th Brazilian Conference on Natural Product/XXXIII RESEM, Rio de Janeiro, RJ, 2019.

Participação em eventos científicos

- XXII Simpósio Brasileiro de Fisiologia Cardiovascular, Ribeirão Preto, SP, 2018.
- Simpósio Anual da Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada, Botucatu, SP, 2018.
- Workshop "Redação de Patentes, Além dos Guias + Oficinas Práticas". Botucatu, SP, 2019.
- Simpósio Anual da Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada, Botucatu, SP, 2019.
- Fifth International Symposium on Inflammatory Diseases 2019 - INFLAMMA V, Ribeirão Preto, SP, 2019.
- 7th Brazilian Conference on Natural Product/XXXIII RESEM, Rio de Janeiro, RJ, 2019.

Cursos realizados

- Minicurso: “Domine sua pipeta por dentro e por fora.” Botucatu, SP, 2019. Duração de 2 horas.
- Minicurso: “Empreendedorismo em produtos naturais” durante 7th Brazilian Conference on Natural Product/XXXIII RESEM, Rio de Janeiro, RJ, 2019. Duração de 4 horas.

Extensão universitária

- Monitor do curso “Reprodução de A a Z”, como parte das atividades do Programas de Extensão Universitária “Difundindo e Popularizando a Ciência na UNESP: Interação entre a Pós-Graduação e o Ensino Básico”, realizado no Instituto de Biociências, UNESP/Botucatu, Botucatu, SP, 2018. Duração de 48 horas.
- Emílio-Silva, M.T.; Rodrigues, V. P.; Perico, L. L.; Ohara, R.; Hiruma-Lima, C. A. Ministrou curso de curta duração no projeto de extensão “II Curso de Inverno de Farmacologia e Biotecnologia”, realizado pelo Programa de Pós-graduação de Farmacologia e Biotecnologia, no Instituto de Biociências de Botucatu/UNESP, Botucatu, SP. Duração de 4 horas.
- Monitor do curso “Reprodução de A a Z”, como parte das atividades do Programas de Extensão Universitária “Difundindo e Popularizando a Ciência na UNESP: Interação entre a Pós-Graduação e o Ensino Básico”, realizado no Instituto de Biociências, UNESP/Botucatu, Botucatu, SP, 2019. Duração de 48 horas.

- Monitor do curso “Reprodução de A a Z”, como parte das atividades do Programas de Extensão Universitária “Difundindo e Popularizando a Ciência na UNESP: Interação entre a Pós-Graduação e o Ensino Básico”, realizado no Instituto de Biociências, UNESP/Botucatu, Botucatu, SP, 2020. Duração de 48 horas.

Disciplinas cursadas

- Cultura celular animal – conceito A (3 créditos)
- Tópicos especiais em biologia geral e aplicada – conceito A (2 créditos)
- Programação fetal: do ambiente uterino ao envelhecimento da prole – conceito A (1 crédito)
- Interação entre pós-graduação e o ensino básico de ciências e biologia – conceito A (6 créditos)
- Bioestatística usando ambiente estatístico R – conceito A (4 créditos)
- O cientista e o professor universitário – conceito A (2 créditos)

LISTA DE ABREVIATURAS

AGL	Ácido graxos insaturados livres
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
ALT	Alanina aminotransferase
AP	Área postrema
AST	Aspartato aminotransferase
AVPO	Área Pré-óptica do hipotálamo
COX	Ciclooxigenase
DP	Dieta padrão
EROs	Espécies reativas de oxigênio
GSH	Glutathiona reduzida
HFD	<i>High fat diet</i> – Dieta hiperlipídica
i.p.	Intraperitoneal
IBU	Ibuprofeno
IL-1β	Interleucina 1 β
IL-6	Interleucina 6
LPS	Lipopolissacarídeo
MDA	Malondialdeído
MPO	Mieloperoxidase
NF-κB	Fator nuclear kappa B
NO	Óxido nítrico
NTS	Núcleo do trato solitário
OVLT	Órgão vascular da lâmina terminal
PGE₂	Prostaglandina E ₂

SFO	Órgão subfornical
SNC	Sistema nervoso central
Tc	Temperatura corporal
Tci	Temperatura corporal inicial
TLR	Receptor do tipo <i>Toll</i>
TNF-α	Fator de necrose tumoral α
γ-GT	Gama-glutamil transferase

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Desenho Experimental do protocolo 1: indução de inflamação sistêmica pela administração i.p. de LPS (100 µg/kg) e observação durante 360 minutos.	29
Figura 2. Desenho Experimental do protocolo 2: indução de inflamação sistêmica pela administração i.p. de LPS (100 µg/kg) e observação durante 90 minutos.	30
Figura 3. Efeito do Citral na ΔTc de animais alimentados com DP e HFD no desafio imune com LPS.	33
Figura 4. Efeito do citral na concentração sérica de IL-1β (A), TNF-α (B), IL-6 (C) e leptina (D) após 90 minutos da injeção de LPS (100 µg/kg) em camundongos <i>Swiss</i> machos alimentados com dieta padrão (DP).	36
Figura 5. Efeito do citral na concentração sérica de IL-1β (A), TNF-α (B), IL-6 (C) e leptina (D) após 90 minutos da injeção de LPS (100 µg/kg) em camundongos <i>Swiss</i> machos alimentados com dieta hiperlipídica (HFD).	38
Figura 6. Efeito do Citral na concentração hipotalâmica de mediadores pró-inflamatórios IL-1β (A), IL-6 (B) e TNF-α (C) de animais alimentados com dieta padrão (DP) ou hiperlipídica (HFD) após injeção de LPS.	40
Figura 7. Avaliação macroscópica da mucosa gástricas de camundongos magros (DP) e obesos (HFD) após 360 min da injeção de LPS ou Salina.	44
Figura 8. Avaliação do efeito do citral em parâmetros do estresse oxidativo e inflamação local na mucosa gástrica de animais magros (DP) e obesos (HFD) após 360 minutos de injeção de LPS (100 µg/kg).	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Análise antropométrica de camundongos Swiss machos após 12 semanas de dieta padrão (DP) ou hiperlipídica (HFD).	32
Tabela 2. Tci de animais alimentados com DP e HFD antes do tratamento com Tween 80 a 1%, Citral (25, 100 ou 300 mg/kg) ou IBU (100 mg/kg)..	33
Tabela 3. Interferência da dieta no índice térmico de animais tratados com Tween 80 a 1%, Citral (25, 100 ou 300 mg/kg) ou IBU (100 mg/kg) e observados no período de 60 a 120 minutos após a injeção de LPS..	35
Tabela 4. Efeito do Citral na concentração sérica de mediadores pró-inflamatórios (IL-1β, IL-6 e TNF-α) e leptina de animais alimentados com dieta padrão (DP) ou hiperlipídica (HFD) após 90 minutos da injeção de LPS.	38
Tabela 5. Efeito do citral em parâmetros bioquímicos para determinação função metabólica de glicose e função renal em animais alimentados com dieta padrão (DP) e hiperlipídica (HFD).	41
Tabela 6. Efeito do citral em parâmetros bioquímicos para determinação de função hepática em animais alimentados com dieta padrão (DP) e hiperlipídica (HFD).	42

RESUMO

A obesidade é considerada um problema de saúde pública, que tem crescido em diversos países pelo mundo. A ingestão de uma dieta rica em gordura leva a um progressivo aumento de tecido adiposo e desencadeia alterações na modulação do sistema imunológico, elevando a concentração de fator de necrose tumoral (TNF)- α , interleucina (IL)-6 e leptina, considerados biomarcadores inflamatórios sistêmicos. O processo inflamatório crônico associado ao quadro de obesidade aumenta a suscetibilidade a infecções, e resulta em alterações na homeostasia do hospedeiro capaz de promover respostas efetoras a fim de protegê-lo do patógeno. Uma das principais respostas desencadeadas pelo processo inflamatório é variação da temperatura corporal (Tc), devido a produção de mediadores inflamatórios periféricos e centrais, tais como interleucina (IL)-1 β , IL-6, TNF- α . Visando minimizar os efeitos danosos da inflamação sistêmica, medicamentos como os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são empregados na terapêutica atual, porém o uso indiscriminado e crônico pode causar danos significativos aos usuários, como a formação de úlceras gástricas. O presente projeto avalia a ação do citral, um monoterpene encontrado na composição de diferentes óleos essenciais de plantas medicinais. A literatura já relata a ação anti-inflamatória, antipirética e anti-hiperlipidêmica do citral. Porém, não são descritos a ação do citral na inflamação sistêmica induzida pelo lipopolissacarídeo (LPS) em camundongos eutróficos e obesos. Para isso, utilizados camundongos *Swiss* machos, alimentados durante 12 semanas com dieta padrão (DP) e hiperlipídica (HFD) e posteriormente, avaliamos a ação do citral (25, 100 e 300 mg/kg) na inflamação sistêmica induzida pela injeção intraperitoneal (i.p.) de LPS. Após a administração de LPS, obtivemos os dados da Tc e dosagens de marcadores bioquímicos no soro, no hipotálamo e na mucosa gástrica. Nossos resultados comprovam a indução da obesidade pela HFD durante 12 semanas, com o significativo aumento do peso corporal e do tecido adiposo (epididimal, retroperitoneal e visceral) e alguns órgãos (fígado, baço e rins), quando comparado com os animais DP. O tratamento dos animais com citral promoveu ação dose dependente no perfil da Tc, tanto em animais DP quanto HFD. O índice térmico dos animais tratados com citral (300 mg/kg) foi significativamente menor nos animais obesos tratados com a HFD quando comparado aos animais DP, indicando uma efetiva ação criogênico desse monoterpene no grupo obeso. O tratamento dos camundongos com citral causou redução na sinalização inflamatória periférica de TNF- α em animais DP e HFD, além de reduzir a concentração sérica de leptina em animais HFD após o desafio com LPS no período de 90 minutos. No sistema nervoso central (SNC), o citral atua reduzindo a concentração de IL-6 no hipotálamo de animais HFD. Também caracterizamos parâmetros bioquímicos renais (uréia e creatinina) e hepáticos (AST, ALT, fosfatase alcalina e γ -GT) de animais expostos ao LPS e tratados com citral ou ibuprofeno (IBU), um AINEs clássico. Os parâmetros bioquímicos indicam que a dieta HFD reduziu os níveis de fosfatase alcalina dos animais obesos em comparação aos animais DP. O citral (100 mg/kg) também reduziu os níveis de fosfatase alcalina dos animais DP e elevou os níveis de ALT nos animais HFD em comparação com seus respectivos animais controle (tratados com Tween 80 + Salina). Na mucosa gástrica dos animais DP e HFD tratados com citral ou IBU não houve alterações dos níveis de marcadores para estresse oxidativo (malondialdeído - MDA e glutathiona reduzida - GSH), assim como de inflamação local (mieloperoxidase - MPO). O citral atua de forma efetiva durante a inflamação sistêmica, com ação diferenciada em animais HFD quando comparado com DP.

Palavras-chave: Obesidade, inflamação sistêmica, LPS, citral.

ABSTRACT

Obesity is considered a public health problem, which has growing in many countries around the world. Ingestion of a rich fat diet leads to a progressive increase in adipose tissue and triggers changes in immune system modulation, increasing the concentration of systemic biomarkers such as tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-6 and leptin. The low-grade chronic inflammation associated with obesity increases the susceptibility to infections, which results in changes in host homeostasis capable of promoting effector responses in order to protect it from the pathogen. One of the main responses triggered during the systemic inflammation is the body temperature variation, defined as a controlled increase in T_c due to the production of peripheral and central inflammatory mediators such as systemically produced IL-1 β , IL-6, TNF- α . In order to minimize the harmful effects of systemic inflammation, drugs such as non-steroidal anti-inflammatories drugs (NSAIDs) are used in current therapy, but the indiscriminate and chronic use can cause significant harm to users, such as the formation of gastric ulcers. This project presents data on the action of citral, a monoterpene found in different essential oils of medicinal plants with anti-inflammatory action, antipyretic and antihyperlipidemic reported in the literature. For this, we used male Swiss mice, fed for 12 weeks with standard diet (SD) and high-fat diet (HFD). We evaluated the action of citral (25, 100 and 300 mg/kg) on LPS-induced systemic inflammation. After LPS-injection intraperitoneal i.p., we obtained T_c data and collected samples of serum and gastric mucosa for biochemical and molecular dosages. Our results confirm the induction of obesity with HFD, with the significant increase in body weight and adipose tissue (epididymal, retroperitoneal and visceral) and organs (liver, spleen and kidneys) when compared with SD mice. Citral showed dose dependent action on body temperature profile in animals SD and HFD. The thermal index of citral-treated animals (300 mg/kg) was significantly lower in HFD-treated obese animals when compared to SD animals, indicating an effective cryogenic action of this essential oil in the obese group. Citral treatment reduced the peripheral inflammatory signaling of TNF- α in SD and HFD animals and reduced the plasma leptin concentration in HFD animals after LPS challenge by 90 minutes. Also, the citral reduced the concentration of IL-6 levels in the hypothalamus of obese mice. We also characterize renal (urea and creatinine) and hepatic (AST, ALT, alkaline phosphatase and γ -GT) biochemical parameters of animals exposed to LPS and treated with citral and ibuprofen (IBU), a classic NSAIDs. Biochemical parameters indicate that the HFD diet reduced the alkaline phosphatase levels of obese animals compared to SD animals. Citral (100 mg/kg) also reduced the alkaline phosphatase levels of the SD animals and raised the ALT levels in the HFD animals compared to their respective control animals (Tween 80 + Saline). In the evaluation of gastric mucosa of SD and HFD animals treated with citral or IBU it was possible to characterize that there was no change in the levels of markers for oxidative stress (malondialdehyde - MDA and reduced glutathione - GSH) and local inflammation (myeloperoxidase - MPO). The results obtained so far demonstrate that the citral acts to effectively reduce body temperature during systemic inflammation, with a different action profile in HFD animals when compared to SD.

Keywords: Obesity, systemic inflammation, LPS, citral.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	17
OBJETIVOS	23
Objetivo geral.....	23
Objetivos específicos.....	23
MATERIAIS E MÉTODOS	24
Animais.	24
Dieta hiperlipídica para indução de obesidade.....	24
Drogas.	25
Cirurgia.....	25
Registro da Tc.	25
Obtenção dos tecidos para análises antropométrica e moleculares.	26
Processamento dos encéfalos.	26
Dosagem de citocinas séricas e hipotalâmicas.	26
Dosagem de leptina sérica.	27
Dosagem de PGE ₂ na AVPO.....	27
Análises bioquímicas.....	27
Análise do estômago.	27
Protocolos experimentais.	28
Análise dos resultados.	30
RESULTADOS.....	30
DISCUSSÃO	45
CONCLUSÃO	52
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53
ANEXO 1: PROTOCOLO N° 1080-CEUA	63
ANEXO 2: Tabela da composição da dieta padrão e hiperlipídica.	64
ANEXO 3: Tabela com valores de leitura de PGE ₂ na AVPO após 90 min de indução de inflamação sistêmica com LPS em animais dieta padrão (DP) e hiperlipídica (HFD).....	65

INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

Nos últimos anos, casos de sobrepeso e obesidade tem crescido em todo o mundo. Em 2016, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou que 1,9 bilhões de adultos se encontravam com sobrepeso e destes, 650 milhões são obesos (WHO, 2018). A obesidade é uma condição complexa e multifatorial advinda de fatores genéticos e/ou ambientais, que afeta todas as faixas etárias e grupos socioeconômicos (WHO, 2018). O sobrepeso e a obesidade são marcados pelo significativo aumento do efeito anabólico que leva a um progressivo aumento de tecido adiposo (visceral, perivascular e/ou subcutâneo) e desencadeia alterações na modulação do sistema imunológico (GUZIK et al., 2017). Uma dieta desbalanceada com alto teor de gordura acarreta no acúmulo excessivo de gordura corporal causando um desequilíbrio energético crônico, que resulta em um quadro de obesidade (MORTON et al., 2006). Além disso, indivíduos obesos apresentam alto risco para o desenvolvimento de outras doenças crônicas, como a diabetes *mellitus* tipo 2, doenças autoimunes e doenças cardiovasculares (DE HEREDIA; GÓMEZ-MARTÍNEZ; MARCOS, 2012; SCULLY, 2014).

A progressiva ingestão de ácidos graxos e carboidratos proporciona o aumento na quantidade e tamanho de adipócitos (GENUTH, 1976), fator que aumenta a quantidade de ácidos graxos livres (AGL), que induz a produção e liberação de mediadores pró-inflamatórios (FAIN et al., 2004) que atuam na circulação periférica e alcançam regiões centrais, proporcionando danos em regiões hipotalâmicas (ARAUJO et al., 2016). O processo inflamatório é desencadeado pela ativação do receptor do tipo *Toll* (TLR)-4 ou pelo estresse reticular endoplasmático que desencadeia a produção de citocinas e adipocinas (MILANSKI et al., 2009) principalmente, o TNF- α e a IL-6 que podem ser detectados e sistematicamente utilizados como biomarcadores da inflamação metabólica resultante da obesidade (TILG; MOSCHEN, 2006). Os altos níveis de AGL ativam células micróglia, que desempenham importante papel na manutenção de condições favoráveis para neurônios no sistema nervoso (MALDONADO-RUIZ et al., 2017). As células da glia, como os macrófagos residentes (micróglia) e astrócitos, quando ativados, expressam mediadores inflamatórios através da

translocação nuclear e fosforilação da subunidade p65 do fator nuclear kappa B (NF- κ B), induzindo a morte neuronal e também inflamação de regiões hipotalâmicas (THALER et al., 2012; MALDONADO-RUIZ et al., 2017).

Ao longo do tempo, o processo inflamatório hipotalâmico advindo da obesidade, induz menor responsividade dos neurônios moduladores do controle da ingestão alimentar e gasto energético (controle da massa corporal) (MAFFEI et al., 1995), o que torna ineficaz a ação do hormônio leptina que é expresso por adipócitos do tecido adiposo branco e é responsável por tal mecanismo de regulação (CAVADAS et al., 2016). Em indivíduos obesos é comum encontrar altas concentrações séricas de leptina devido a sua menor responsividade e ao quadro de resistência (MAFFEI et al., 1995). A leptina também apresenta um importante papel imunomodulatório, sendo demonstrado o seu envolvimento na patogênese de diversas doenças autoimunes, como por exemplo, na artrite reumatóide e colite (LAM; LU, 2007). Outra função desse peptídeo é sua contribuição para resposta de febre mais duradoura e de maior magnitude em ratos obesos após administração de LPS (POHL; WOODSIDE; LUHESHI, 2014). Além disso, quando administrada de forma exógena, a leptina é capaz de aumentar a temperatura corporal de ratos eutérmicos durante a fase de hipotermia e atenuar a hipotensão durante o choque endotoxêmico induzido por LPS ao reduzir a concentração de TNF- α (FLATOW et al., 2017).

Diante da inflamação crônica de baixo grau associada ao quadro de obesidade (HOTAMISLIGIL, 2006; MINIHANE et al., 2015), estudos tem demonstrado que pessoas obesas apresentam maior vulnerabilidade pós-operatória à infecções. Modelos experimentais pré-clínicos tem reproduzido tal suscetibilidade utilizando animais obesos por HFD (SMITH et al., 2007). Pohl e colaboradores (2009) descreveram que ratos obesos por HFD apresentam febre induzida por LPS de maior magnitude e mais prolongada, além do aumento nas concentrações séricas de mediadores inflamatórios periféricos tais como IL-6 e TNF- α e também uma maior produção de leptina (POHL;

WOODSIDE; LUHESHI, 2009). As endotoxinas, como o LPS, desempenham papel crucial na indução das diversas alterações endócrinas, autonômicas e comportamentais o qual resulta em resposta de febre, hipotermia, perda de apetite e sonolência (ROMANOVSKY et al., 1996). Por convenção, as alterações causadas pela infecção de um agente patogênico que desencadeiam respostas fisiológicas a fim de protegê-los dos efeitos danosos desse invasor são intituladas como *sickness syndrome* (KOZAK; CONN; KLUGER, 1994; ROMANOVSKY et al., 1996; ELMQUIST; SCAMMELL; SAPER, 1997), quadro esse mais exacerbado e prolongado em camundongos obesos (LAWRENCE; BROUGH; KNIGHT, 2012). Essas respostas podem ser temporalmente divididas em “fase aguda” e “fase tardia”, a primeira é conhecida como restritiva ao dano e a segunda como promotora de reparo tecidual (BLATTEIS; SEHIC; LI, 2000). Dentre as diferentes respostas da fase aguda, a mais predominante e conservada evolutivamente é a variação da Tc, a hipertermia (febre) ou hipotermia (BLATTEIS; SEHIC; LI, 2000; BRANCO; SORIANO; STEINER, 2014), que são utilizados como marcadores (“Hallmark”) na atividade clínica, tanto em humanos como também em animais experimentais.

A febre é definida como um aumento controlado na temperatura corporal (Tc) e Kluger (1991) demonstrou a importância da resposta febril como benéfica, baseando-se em experimentos com lagartos em um gradiente de temperatura. Já a hipotermia é descrita como uma resposta adaptativa quando a febre deixa de atuar como benéfica para a sobrevivência do indivíduo (GARAMI; STEINER; ROMANOVSKY, 2018). O modelo mais usado e aceito para reproduzir experimentalmente uma resposta termorregulatória (febre ou hipotermia) em camundongos e demais roedores é a injeção intraperitoneal (i.p.) de LPS, que é um componente da membrana externa de bactérias gram-negativas (KLUGER, 1991). Uma resposta termorregulatória provocada pelo LPS é associada diretamente a dose que é administrada nos animais experimentais, sendo uma dose baixa (0.5-100 $\mu\text{g}/\text{kg}$) capaz de induzir o aumento da Tc (febre) e uma dose mais elevada (1-10 mg/kg)

induz uma resposta de hipotermia seguida de febre (ROMANOVSKY et al., 2005; RUDAYA et al., 2005). A composição do LPS pode estar diretamente associada a estes efeitos, devido a presença de moléculas de polissacarídeos, lipídeos e proteínas em sua constituição. Sua porção lipídica, denominada Lipídeo A, capaz de estimular os macrófagos a produzirem mediadores inflamatórios protéicos, lipídicos e radicais livres (PŁÓCIENNIKOWSKA et al., 2015). Dentre os mediadores inflamatórios destacam-se as citocinas: TNF- α , IL-1 β e IL-6 (BLATTEIS; SEHIC, 1997; NETEA; KULLBERG; VAN DER MEER, 2000). A PGE₂, PGD₂, tromboxana A₂ e o fator de ativação plaquetária são considerados os principais mediadores inflamatórios lipídicos (STEINER; BRANCO, 2002; ROMANOVSKY et al., 2005; BRANCO; SORIANO; STEINER, 2014).

A produção de citocinas periféricas suscita a sinalização em regiões superiores no sistema nervoso central (SNC) que estão envolvidas com a resposta de termorregulação, o que gera o estado de aumento controlado da Tc para otimizar a ação do sistema imunológico e inviabilizar a ação do agente invasor (BRANCO; SORIANO; STEINER, 2014). São quatro as vias conhecidas e delineadas para comunicação com o SNC, não necessariamente excludentes entre si: 1) fibras aferentes que trafegam pelo nervo vago e fazem suas primeiras sinapses no núcleo do trato solitário (NTS) (BLATTEIS; SEHIC; LI, 2000); 2) Órgão vasculoso da lâmina terminal (OVLT), órgão subfornical (SFO) e área postrema (AP), que apresentam região de maior permeabilidade na barreira hematoencefálica e promove comunicação entre sistema imunológico e SNC (HARE; CLARKE; TOLCHARD, 1995; TAKAHASHI et al., 1997); 3) interação das citocinas com células localizadas na interface hematoencefálica, p.ex., células endoteliais (TILDERS et al., 1994) e perivasculares (ELMQUIST; SCAMMELL; SAPER, 1997); e/ou 4) transporte ativo das citocinas pela barreira hematoencefálica (BANKS; KASTIN; BROADWELL, 1995). Essas vias aferentes transportam os sinais pirogênicos para a AVPO, no qual a informação aferente é integrada e uma resposta efetora apropriada é elaborada (BOULANT, 1998). A PGE₂ age nos neurônios termossensíveis da AVPO,

alterando suas sensibilidades, e, assim, desencadeando a resposta febril (BLATTEIS; SEHIC, 1998). Entretanto, uma resposta exacerbada e prolongada pode causar diversas consequências, como alterações hemodinâmicas, danos teciduais graves e também disfunção de órgãos, que se perpetuadas e se não tratadas podem levar o paciente ao óbito (SGANGA, 2015).

A terapêutica atual utilizada para combater a resposta de febre, devido a inflamação sistêmica, é administração de AINEs, como por exemplo o ibuprofeno (IBU), que atua inibindo a ação das enzimas ciclooxigenase (COX)-1 e COX-2, responsáveis pela conversão do ácido araquidônico e biossíntese de prostaglandinas (PG) (SÜLEYMAN; DEMIRCAN; KARAGÖZ, 2007). A isoforma COX-1 é constitutivamente expressa em diversos tecidos, como no estômago exercendo papel protetor e estimula a síntese e secreção de muco e bicarbonato, fluxo sanguíneo elevado, promovendo a proliferação epitelial, fatores responsáveis pela manutenção da integridade da mucosa gástrica. A enzima COX-2 tem sua atividade regulada de forma induzida por estímulos inflamatórios, e desempenha um importante papel na cicatrização de úlceras gástricas (LAINE; TAKEUCHI; TARNAWSKI, 2008; SOSTRES et al., 2010; GOMES SILVA; DE SOUS, 2011).

No entanto, nos últimos anos devido ao uso indiscriminado e cada vez mais frequente de AINEs não específicos tem elevado a incidência de úlceras gástricas devido à redução na produção de PGE₂, angiogênese, conseqüentemente diminuindo fatores protetores e antioxidantes, além de aumentar o estresse oxidativo no tecido gástrico (ULEYMAN; AY; ALTINKAYNAK, 2002). Importantes indicadores do estresse oxidativo em modelos de úlcera gástrica são os níveis de glutathiona reduzida (GSH), malondialdeído (MDA) e mieloperoxidase (MPO). O estresse causado pela formação de úlceras leva a diminuição nos níveis de GSH, aumento dos níveis MDA na mucosa gástrica, resultado da oxidação tecidual após a administração de AINEs (FORNAI et al., 2005; MEI et al., 2013). Os níveis elevados da enzima MPO ocorre devido a maior infiltração de neutrófilos durante o processo inflamatório causado pela lesão ulcerogênica, que são responsáveis pela oxidação

de íon cloreto por peróxido de hidrogênio (H₂O₂) para formação de ácido hipocloroso (HClO), uma espécie reativa de oxigênio potente (EROs) (LI et al., 2011). Portanto, é de grande relevância a busca de novos fármacos que combatam a resposta inflamatória sistêmica oriunda da obesidade bem como minimizem os efeitos adversos decorrentes de seu tratamento.

Os produtos naturais apresentam grande importância como fonte de biomoléculas com ação farmacológica, principalmente os de origem vegetal que também servem como modelo para síntese de novas alternativas terapêuticas (GURIB-FAKIM, 2006; RISHTON, 2008). Os óleos essenciais existentes em plantas são ricos em substâncias com grande atuação farmacológica sendo investigados por diversos grupos de pesquisas. Dentre as diferentes substâncias destaca-se o citral, que é uma mistura racêmica de monoterpenóides (neral e geranial) presente na composição do óleos essenciais de diversas espécies de plantas como *Zingiber officinale* (gengibre) (MANGPRAYOOL; KUPITTAYANANT; CHUDAPONGSE, 2013) e *Cymbopogon citratus* (Capim limão) (NISHIJIMA et al., 2014). Suas ações antifúngica, antibacteriana, antitumoral, analgésica e anti-inflamatória já foram descritas em diversos modelos experimentais (LEE et al., 2008; SHEN; SUN; GUO, 2015; KAPUR et al., 2016).

Estudos tem demonstrado que a administração crônica de citral em camundongos obesos induzidos por HFD reduz o acúmulo abdominal de lipídeos, com significativa redução no peso corporal por um possível aumento na produção energética oriundo do metabolismo, devido a uma ação anti-hiperlipidêmica do citral que reduziu os níveis séricos de AGLs, triglicerídeos e colesterol total (MODAK; MUKHOPADHAYA, 2011). Além disso, Lai e colaboradores (LAI et al., 2016), investigaram o efeito hepatoprotetor do citral, que exibiu atividade protetora contra o dano causado por HFD em um modelo de doença hepática não-alcoólica (doença associada a obesidade), mediada por redução do estresse oxidativo e do processo inflamatório. Outros trabalhos descrevem o papel imunomodulatório do citral na supressão da expressão de COX-2 *in vitro* (KATSUKAWA et al.,

2010) e também em modelo de peritonite induzida por LPS em ratos, no qual o citral foi capaz de reduzir a expressão de NF- κ B, moléculas de adesão (VCAM-1 e ICAM-1) e reduzir a concentração das citocinas TNF- α e IL-8 (SONG et al., 2016). Em um trabalho publicado por nosso grupo, demonstramos que o citral foi capaz de diminuir a liberação de mediadores inflamatórios endógenos, como o glutamato, prostanóides, óxido nítrico (NO) e citocinas, moléculas cruciais na sinalização nociceptiva em um modelo de dor crônica em camundongos (NISHIJIMA et al., 2014). O citral ainda atua na inibição da liberação de NO por meio da redução da produção e expressão de iNOS (enzima responsável por sua síntese) diante de injúria e ativação do sistema imune como resposta inflamatória a diversos patógenos (LEE et al., 2008). Nosso grupo demonstrou também que o citral apresenta ação antipirética, em ratos eutróficos, sendo capaz de reduzir a Tc na febre induzida por injeção i.p. de LPS devido à redução da concentração de citocinas plasmáticas (IL-1 β , IL-6 e TNF- α) e PGE₂ (plasmático e na AVPO) (EMÍLIO-SILVA et al., 2017). Entretanto, apesar dos importantes achados do papel do citral como efeito anti-hiperlipidêmico, anti-inflamatório e antipirético, a nossa hipótese de estudo é caracterizar a ação do citral tanto em animais alimentados com uma dieta padrão (eutróficos, controle) quanto a uma dieta hiperlipídica e ambos submetidos a indução da inflamação sistêmica (por LPS).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, S. D. et al. Effects of Anesthesia on Lipopolysaccharide-Induced Changes in Serum Cytokines. **The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care**, v. 65, n. 1, p. 170–174, jul. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18580536>>. Acesso em: 11 jul. 2019.

ALMANÇA, C. C. J. et al. Toxicological evaluation of acute and sub-chronic ingestion of hydroalcoholic extract of *Solanum cernuum* Vell. in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 138, n. 2, p. 508–512, 18 nov. 2011. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874111007161?via%3Dihub#bib0105>>. Acesso em: 30 jun. 2019.

ANDERSON, M. E. Determination of glutathione and glutathione disulfide in biological samples. **Methods in enzymology**, v. 113, p. 548–55, 1985. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4088074>>. Acesso em: 25 abr. 2018.

ARAÚJO, E. P. et al. Mechanisms in endocrinology: Hypothalamic inflammation and nutrition. **European Journal of Endocrinology**, v. 175, n. 3, p. R97–R105, 1 set. 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27006108>>. Acesso em: 6 fev. 2018.

ARÇARI, D. P. et al. The in vitro and in vivo effects of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) extract on adipogenesis. **Food Chemistry**, v. 141, n. 2, p. 809–815, 2013.

BANKS, W. A.; KASTIN, A. J.; BROADWELL, R. D. Passage of cytokines across the blood-brain barrier. **Neuroimmunomodulation**, v. 2, n. 4, p. 241–8, 1995. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8963753>>. Acesso em: 20 jan. 2018.

BLANQUÉ, R. et al. Hypothermia as an indicator of the acute effects of lipopolysaccharides: comparison with serum levels of IL1 beta, IL6 and TNF alpha. **General pharmacology**, v. 27, n. 6, p. 973–7, set. 1996. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8909977>>. Acesso em: 13 jul. 2019.

BLATTEIS, C. M.; SEHIC, E. Circulating pyrogen signaling of the brain. A new working hypothesis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 813, p. 445–7, 15 mar. 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9100919>>. Acesso em: 20 jan. 2018.

BLATTEIS, C. M.; SEHIC, E. Cytokines and fever. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 840, p. 608–18, 1 maio 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9629288>>. Acesso em: 20 jan. 2018.

BLATTEIS, C. M.; SEHIC, E.; LI, S. Pyrogen sensing and signaling: old views and new concepts. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 31 Suppl 5, n. Supplement_5, p. S168-77, 1 out. 2000. Disponível em: <http://academic.oup.com/cid/article/31/Supplement_5/S168/333034/Pyrogen-Sensing-and-Signaling-Old-Views-and-New>. Acesso em: 20 jan. 2018.

BLUTHÉ, R. M. et al. Synergy between tumor necrosis factor α and interleukin-1 in the induction of sickness behavior in mice. **Psychoneuroendocrinology**, v. 19, n. 2, p. 197–207, jan. 1994. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0306453094900094>>. Acesso em: 22 set. 2019.

BOULANT, J. A. Hypothalamic neurons. Mechanisms of sensitivity to temperature. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 856, p. 108–15, 29 set. 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9917871>>. Acesso em: 20 jan. 2018.

BRANCO, L. G. S.; SORIANO, R. N.; STEINER, A. A. Gaseous Mediators in Temperature Regulation. In: **Comprehensive Physiology**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2014. 4p. 1301–1338.

BUETTNER, R.; SCHÖLMERICH, J.; BOLLHEIMER, L. C. High-fat Diets: Modeling the Metabolic Disorders of Human Obesity in Rodents*. **Obesity**, v. 15, n. 4, p. 798–808, 1 abr. 2007. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1038/oby.2007.608>>. Acesso em: 12 jul. 2019.

CALDER, P. C. et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity Commissioned by the ILSI Europe Metabolic Syndrome and Diabetes Task Force. **British Journal of Nutrition**, v. 106, n. Supplement S3, p. S1–S78, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1017/S0007114511005460>>. Acesso em: 30 jun. 2019.

CAVADAS, C. et al. The pathophysiology of defective proteostasis in the hypothalamus - From obesity to ageing. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 12, n. 12, p. 723–733, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2016.107>>.

DE CÁSSIA DA SILVEIRA E SÁ, R.; ANDRADE, L.; DE SOUSA, D. A Review on Anti-Inflammatory Activity of Monoterpenes. **Molecules**, v. 18, n. 12, p. 1227–1254, 18 jan. 2013. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1420-3049/18/1/1227>>. Acesso em: 14 mar. 2018.

DE HEREDIA, F. P.; GÓMEZ-MARTÍNEZ, S.; MARCOS, A. Chronic and degenerative diseases: Obesity, inflammation and the immune system. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 71, n. 2, p. 332–338, 2012.

DE MELLO, A. H. et al. Omega-3 Fatty Acids Attenuate Brain Alterations in High-Fat Diet-Induced Obesity Model. **Molecular Neurobiology**, v. 56, n. 1, p. 513–524, 2019.

DING, R.; MENG, Y.; MA, X. The Central Role of the Inflammatory Response in Understanding the Heterogeneity of Sepsis-3. **BioMed Research International**, v. 2018, p. 1–10, 7

jun. 2018. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/5086516/>>. Acesso em: 14 jul. 2019.

ELMQUIST, J. K.; SCAMMELL, T. E.; SAPER, C. B. Mechanisms of CNS response to systemic immune challenge: the febrile response. **Trends in neurosciences**, v. 20, n. 12, p. 565–70, dez. 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9416669>>. Acesso em: 16 jan. 2018.

EMÍLIO-SILVA, M. T. et al. Antipyretic Effects of Citral and Possible Mechanisms of Action. **Inflammation**, v. 40, n. 5, p. 1735–1741, 2017.

FAIN, J. N. et al. Comparison of the Release of Adipokines by Adipose Tissue, Adipose Tissue Matrix, and Adipocytes from Visceral and Subcutaneous Abdominal Adipose Tissues of Obese Humans. **Endocrinology**, v. 145, n. 5, p. 2273–2282, 1 maio 2004. Disponível em: <<https://academic.oup.com/endo/article-lookup/doi/10.1210/en.2003-1336>>. Acesso em: 20 jan. 2018.

FAROOQI, I. S.; O'RAHILLY, S. Monogenic Obesity in Humans. **Annual Review of Medicine**, v. 56, n. 1, p. 443–458, 19 fev. 2005. Disponível em: <<http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.med.56.062904.144924>>. Acesso em: 13 jul. 2019.

FLATOW, E. A. et al. Elucidating the role of leptin in systemic inflammation: a study targeting physiological leptin levels in rats and their macrophages. **American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, p. ajpregu.00171.2017, 2017. Disponível em: <<http://ajpregu.physiology.org/lookup/doi/10.1152/ajpregu.00171.2017>>.

FORNAI, M. et al. Mechanisms of protection by pantoprazole against NSAID-induced gastric mucosal damage. **Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology**, v. 372, n. 1, p. 79–87, 4 jul. 2005. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00210-005-1075-1>>. Acesso em: 30 maio. 2018.

FRAIFELD, V.; KAPLANSKI, J. Brain eicosanoids and LPS fever: species and age differences. **Progress in brain research**, v. 115, p. 141–57, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9632934>>. Acesso em: 30 jun. 2019.

GARAMI, A.; STEINER, A. A.; ROMANOVSKY, A. A. Fever and hypothermia in systemic inflammation. In: **Handbook of Clinical Neurology**. [s.l.] Elsevier B.V., 2018. 157p. 565–597.

GENUTH, S. M. Diabetologia Effect of High Fat vs. High Carbohydrate Feeding on the Development of Obesity in Weanling oh~oh Mice. **Diabetologia**, v. 12, p. 155–159, 1976. Disponível em: <<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-3-642-8982-2.pdf>>. Acesso em: 29 mar. 2018.

GOMES SILVA, M. I.; DE SOUS, F. C. F. Gastric Ulcer Etiology. In: **Peptic Ulcer Disease**. [s.l.] InTech, 2011.

GURIB-FAKIM, A. Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 27, n. 1, p. 1–93, 2006.

GUZIK, T. J. et al. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. **Cardiovascular Research**, v. 113, n. 9, p. 1009–1023, 2017.

HARDEN, L. M. et al. Interleukin-6 and leptin mediate lipopolysaccharide-induced fever and sickness behavior. **Physiology & Behavior**, v. 89, n. 2, p. 146–155, 30 set. 2006. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031938406002241?via%3Dihub#bib36>>. Acesso em: 22 set. 2019.

HARE, A. S.; CLARKE, G.; TOLCHARD, S. Bacterial lipopolysaccharide-induced changes in fos protein expression in the rat brain: correlation with thermoregulatory changes and plasma corticosterone. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 7, p. 791–799, 1995.

HARIRI, N.; THIBAUT, L. High-fat diet-induced obesity in animal models. **Nutrition Research Reviews**, v. 23, p. 270–299, 2010. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/AAF3A295061BF9FA5A2347A65D01BBCE/S0954422410000168a.pdf/highfat_dietinduced_obesity_in_animal_models.pdf>. Acesso em: 12 set. 2019.

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation and metabolic disorders. **Nature**, v. 444, n. 7121, p. 860–867, 14 dez. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17167474>>. Acesso em: 7 fev. 2018.

IRVINE, J.; AFROSE, A.; ISLAM, N. Formulation and delivery strategies of ibuprofen: challenges and opportunities. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 44, n. 2, p. 173–183, fev. 2018. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03639045.2017.1391838>>. Acesso em: 2 out. 2019.

IWAMOTO, J. et al. Clinical features of gastroduodenal injury associated with long-term low-dose aspirin therapy. **World Journal of Gastroenterology**, v. 19, n. 11, p. 1673, 21 mar. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23555156>>. Acesso em: 12 jul. 2019.

JOHNSON, J. D. et al. Effects of prior stress on LPS-induced cytokine and sickness responses. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 284, n. 2, p. R422–R432, fev. 2003. Disponível em: <<http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpregu.00230.2002>>. Acesso em: 11 jul. 2019.

KAKIMOTO, P. A.; KOWALTOWSKI, A. J. Effects of high fat diets on rodent liver bioenergetics and oxidative imbalance. **Redox Biology**, v. 8, p. 216–225, 1 ago. 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221323171630009X?via%3Dihub#t0005>>. Acesso em: 12 jul. 2019.

KAPUR, A. et al. Modulation of oxidative stress and subsequent induction of apoptosis and endoplasmic reticulum stress allows citral to decrease cancer cell proliferation. **Scientific Reports**, v. 6, n. June, p. 1–14, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/srep27530>>.

KATSUKAWA, M. et al. Citral, a component of lemongrass oil, activates PPAR α and γ and suppresses COX-2 expression. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1801, n. 11, p. 1214–20, nov. 2010. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1388198110001642>>. Acesso em: 20 jan. 2018.

KLUGER, M. J. Fever: Role of Pyrogens and Cryogens. **Physiological Reviews**, v. 71, n. 1, p. 93–127, jan. 1991. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1986393>>. Acesso em: 20 jan. 2018.

KOCH, C. E. et al. High-fat diet induces leptin resistance in leptin-deficient mice. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 26, n. 2, p. 58–67, 2014.

KOZAK, W.; CONN, C. A.; KLUGER, M. J. Lipopolysaccharide induces fever and depresses locomotor activity in unrestrained mice. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 266, n. 1, p. R125–R135, jan. 1994. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8304533>>. Acesso em: 16 jan. 2018.

KRALL, C. M. et al. Food deprivation alters thermoregulatory responses to lipopolysaccharide by enhancing cryogenic inflammatory signaling via prostaglandin D₂. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 298, n. 6, p. R1512–R1521, jun. 2010. Disponível em: <<http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpregu.00158.2010>>. Acesso em: 16 jul. 2019.

KRAWISZ, J. E.; SHARON, P.; STENSON, W. F. Quantitative Assay for Acute Intestinal Inflammation Based on Myeloperoxidase Activity Assessment of Inflammation in Rat and Hamster Models. **Gastroenterology**, v. 87, p. 1344–50, 1984. Disponível em: <[http://www.gastrojournal.org/article/0016-5085\(84\)90202-6/pdf](http://www.gastrojournal.org/article/0016-5085(84)90202-6/pdf)>. Acesso em: 25 abr. 2018.

LAI, Y.-S. et al. Ginger essential oil ameliorates hepatic injury and lipid accumulation in high fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 64, n. 10, p. 2062–2071, 16 mar. 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26900108>>. Acesso em: 15 jan. 2018.

LAINE, L.; TAKEUCHI, K.; TARNAWSKI, A. Gastric Mucosal Defense and Cytoprotection: Bench to Bedside. **Gastroenterology**, v. 135, n. 1, p. 41–60, 2008.

LAM, Q. L. K.; LU, L. Role of leptin in immunity. **Cellular & molecular immunology**, v. 4, n. 1, p. 1–13, fev. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17349207>>. Acesso em: 16 jan. 2018.

LAWRENCE, C. B.; BROUGH, D.; KNIGHT, E. M. Obese mice exhibit an altered behavioural and inflammatory response to lipopolysaccharide. **Disease Models & Mechanisms**, v. 5, n. 5, p. 649–659, set. 2012. Disponível em: <<http://dmm.biologists.org/cgi/doi/10.1242/dmm.009068>>. Acesso em: 16 jan. 2018.

LEE, H. J. et al. Inhibitory effect of citral on NO production by suppression of iNOS expression and NF- κ B activation in RAW264.7 cells. **Archives of Pharmacal Research**, v. 31, n. 3, p. 342–349, 2008.

LI, N.-S. et al. Phloroglucinol protects gastric mucosa against ethanol-induced injury through regulating myeloperoxidase and catalase activities. **Fundamental & clinical pharmacology**, v. 25, n. 4, p. 462–8, ago. 2011. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1472-8206.2010.00877.x>>. Acesso em: 30 maio. 2018.

LIMA, S. Guarana (*Paullinia cupana*) Stimulates Mitochondrial Biogenesis in Mice Fed High-Fat Diet. 2018.

LOMBA, L. A. et al. A Naphthoquinone from *Sinningia canescens* Inhibits Inflammation and Fever in Mice. v. 40, n. 3, 2017.

MAFFEI, M. et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. **Nature medicine**, v. 1, n. 11, p. 1155–61, nov. 1995. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7584987>>. Acesso em: 15 jan. 2018.

MALDONADO-RUIZ, R. et al. Microglia activation due to obesity programs metabolic failure leading to type two diabetes. **Nutrition & Diabetes**, v. 7, n. 3, p. e254, 20 mar. 2017. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/nutd.2017.10>>. Acesso em: 16 jan. 2018.

MANGPRAYOOL, T.; KUPITTAYANANT, S.; CHUDAPONGSE, N. Participation of citral in the bronchodilatory effect of ginger oil and possible mechanism of action. **Fitoterapia**, v. 89, n. 1, p. 68–73, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2013.05.012>>.

MARIK, P. E.; BELLOMO, R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! **Critical Care**, v. 17, n. 2, p. 305, 6 mar. 2013. Disponível em: <<http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc12514>>. Acesso em: 14 jul. 2019.

MEI, X.-T. et al. Zinc(II)–curcumin accelerates the healing of acetic acid-induced chronic gastric ulcers in rats by decreasing oxidative stress and downregulation of matrix metalloproteinase-9. **Food and Chemical Toxicology**, v. 60, p. 448–454, out. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23933360>>. Acesso em: 30 maio. 2018.

MILANSKI, M. et al. Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 29, n. 2, p. 359–70, 14 jan. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19144836>>. Acesso em: 20 jan. 2018.

MILNER, J. J.; BECK, M. A. 5th International Immunonutrition Workshop Micronutrients, immunology and inflammation The impact of obesity on the immune response to infection. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 71, p. 298–306, 2012a. Disponível em: <<https://doi.org/10.1017/S0029665112000158>>. Acesso em: 13 jul. 2019.

MILNER, J. J.; BECK, M. A. The impact of obesity on the immune response to infection. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 71, n. 2, p. 298–306, 14 maio 2012b. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0029665112000158/type/journal_article>. Acesso em: 30 jun. 2019.

MINIHANE, A. M. et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. **British Journal of Nutrition**, v. 114, n. 7, p. 999–1012, 14 out. 2015. Disponível em: <http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0007114515002093>. Acesso em: 30 jan. 2018.

MODAK, T.; MUKHOPADHAYA, A. Effects of citral, a naturally occurring antiadipogenic

molecule, on an energy-intense diet model of obesity. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 43, n. 3, p. 300, maio 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21713095>>. Acesso em: 20 jan. 2018.

MORANDI, A. et al. High-fat meal, systemic inflammation and glucose homeostasis in obese children and adolescents. **International Journal of Obesity**, v. 41, n. 6, p. 986–989, 20 jun. 2017. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/ijo201748>>. Acesso em: 13 jul. 2019.

MORROW, L. E. et al. Glucocorticoids alter fever and IL-6 responses to psychological stress and to lipopolysaccharide. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 264, n. 5, p. R1010–R1016, maio 1993. Disponível em: <<http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpregu.1993.264.5.R1010>>. Acesso em: 11 jul. 2019.

MORTON, G. J. et al. Central nervous system control of food intake and body weight. **Nature**, v. 443, n. 7109, p. 289–295, 21 set. 2006. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nature05026>>. Acesso em: 30 jan. 2018.

NETEA, M. G.; KULLBERG, B. J.; VAN DER MEER, J. W. M. Circulating Cytokines as Mediators of Fever. **Clinical Infectious Diseases**, v. 31, n. Supplement_5, p. S178–S184, 1 out. 2000. Disponível em: <http://academic.oup.com/cid/article/31/Supplement_5/S178/333323/Circulating-Cytokines-as-Mediators-of-Fever>. Acesso em: 17 maio. 2018.

NISHIJIMA, C. M. et al. Citral: A monoterpene with prophylactic and therapeutic anti-nociceptive effects in experimental models of acute and chronic pain. **European Journal of Pharmacology**, v. 736, p. 16–25, 5 ago. 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.04.029>>. Acesso em: 15 jan. 2018.

OHKAWA, H.; OHISHI, N.; YAGI, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Analytical Biochemistry**, v. 95, n. 2, p. 351–358, 1 jun. 1979. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0003269779907383>>. Acesso em: 25 abr. 2018.

OKA, T. Stress-induced hyperthermia and hypothermia. In: **Handbook of Clinical Neurology**. [s.l.] Elsevier, 2018. 157p. 599–621.

OSMAN, W. A. et al. Synergistic analgesic, anti-pyretic and anti-inflammatory effects of extra virgin olive oil and ibuprofen in different experimental models of albino mice. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 20, n. 10, p. 1326–1336, 1 out. 2017. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/1756-185X.13105>>. Acesso em: 2 out. 2019.

PAROLA, M. et al. 4-Hydroxynonenal As a Biological Signal: Molecular Basis and Pathophysiological Implications. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 1, n. 3, p. 255–284, 19 set. 1999. Disponível em: <<http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ars.1999.1.3-255>>. Acesso em: 30 jun. 2019.

PLÓCIENNIKOWSKA, A. et al. Co-operation of TLR4 and raft proteins in LPS-induced pro-inflammatory signaling. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 72, n. 3, p. 557–581, 22 fev. 2015. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00018-014-1762-5>>. Acesso em: 30 jan. 2018.

POHL, J.; WOODSIDE, B.; LUHESHI, G. N. Changes in Hypothalamically Mediated Acute-Phase Inflammatory Responses to Lipopolysaccharide in Diet-Induced Obese Rats. **Endocrinology**, v. 150, n. 11, p. 4901–4910, 1 nov. 2009. Disponível em: <<https://academic.oup.com/endo/article-lookup/doi/10.1210/en.2009-0526>>. Acesso em: 15 jan. 2018.

POHL, J.; WOODSIDE, B.; LUHESHI, G. N. Leptin modulates the late fever response to LPS in diet-induced obese animals. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 42, p. 41–47, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2014.07.017>>.

QUINTANS-JÚNIOR, L. J. et al. Citral reduces nociceptive and inflammatory response in rodents. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 21, n. 3, p. 497–502, jun. 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-695X2011000300023&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 1 jul. 2019.

RAMÍREZ-OROZCO, R. E. et al. Diet-induced obese mice exhibit altered immune responses to early Salmonella Typhimurium oral infection. **Journal of Microbiology**, v. 56, n. 9, p. 673–682, 23 set. 2018. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30141160>>. Acesso em: 30 jun. 2019.

RISHTON, G. M. Natural Products as a Robust Source of New Drugs and Drug Leads: Past Successes and Present Day Issues. **American Journal of Cardiology**, v. 101, n. 10 SUPPL., 2008.

ROMANOVSKY, A. A. et al. First and second phases of biphasic fever: two sequential stages of the sickness syndrome? **The American journal of physiology**, v. 271, n. 1 Pt 2, p. R244-53, jul. 1996. Disponível em: <<http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpregu.1996.271.1.R244>>. Acesso em: 16 jan. 2018.

ROMANOVSKY, A. A. et al. Fever and hypothermia in systemic inflammation: recent discoveries and revisions. **Frontiers in bioscience : a journal and virtual library**, v. 10, p. 2193–216, 1 set. 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15970487>>. Acesso em: 1 abr. 2018.

RUDAYA, A. Y. et al. Thermoregulatory responses to lipopolysaccharide in the mouse: dependence on the dose and ambient temperature. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 289, n. 5, p. R1244–R1252, nov. 2005. Disponível em: <<http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpregu.00370.2005>>. Acesso em: 18 jun. 2019.

RUMMEL, C. et al. Obesity Impacts Fever and Sickness Behavior During Acute Systemic Inflammation. **Physiology**, v. 31, n. 2, p. 117–130, mar. 2016. Disponível em: <<http://physiologyonline.physiology.org/lookup/doi/10.1152/physiol.00049.2015>>. Acesso em: 29 jun. 2019.

SACHOT, C.; POOLE, S.; LUHESHI, G. N. Circulating leptin mediates lipopolysaccharide-induced anorexia and fever in rats. **The Journal of Physiology**, v. 561, n. 1, p. 263–272, 15 nov. 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15388782>>. Acesso em: 22 set. 2019.

SAMUELS, L. T.; GILMORE, R. C.; REINECKE, R. M. The Effect of Previous Diet on the Ability of Animals to do Work During Subsequent Fasting. **The Journal of Nutrition**, v. 36, n. 5, p. 639–651, 1 nov. 1948. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jn/article/36/5/639/4725869>>.

Acesso em: 12 jul. 2019.

SAPER, C. B.; ROMANOVSKY, A. A.; SCAMMELL, T. E. Neural circuitry engaged by prostaglandins during the sickness syndrome. **Nature Neuroscience**, v. 15, n. 8, p. 1088–1095, ago. 2012. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nn.3159>>. Acesso em: 25 abr. 2018.

SCULLY, T. Public health: Society at large. v. 508, n. 7496, p. S50–S51, abr. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24740125>>. Acesso em: 20 jan. 2018.

SGANGA, G. Surgical sepsis. **Rivista Urologia**, v. 82, n. 2, p. 75–83, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25754409>>. Acesso em: 31 jan. 2018.

SHEN, Y.; SUN, Z.; GUO, X. Citral inhibits lipopolysaccharide-induced acute lung injury by activating PPAR- γ . **European Journal of Pharmacology**, v. 747, p. 45–51, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.09.040>>.

SMITH, A. G. et al. Diet-induced obese mice have increased mortality and altered immune responses when infected with influenza virus. **The Journal of nutrition**, v. 137, n. 5, p. 1236–43, 1 maio 2007. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jn/article/137/5/1236/4664595>>. Acesso em: 15 jan. 2018.

SONG, Y. et al. Effects of Citral on Lipopolysaccharide-Induced Inflammation in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. **Inflammation**, v. 39, n. 2, p. 663–671, 2016.

SOO HAN, H. et al. Molecular and Cellular Pathways as a Target of Therapeutic Hypothermia: Pharmacological Aspect. **Current Neuropharmacology**, v. 10, n. 1, p. 80–87, 17 fev. 2012.

SOSTRES, C. et al. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 24, n. 2, p. 121–132, abr. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20227026>>. Acesso em: 17 maio. 2018.

STEINER, A. A.; BRANCO, L. G. S. Role of the preoptic carbon monoxide pathway in endotoxin fever in rats. **Brain research**, v. 927, n. 1, p. 27–34, 8 fev. 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11814429>>. Acesso em: 8 fev. 2018.

SÜLEYMAN, H.; DEMIRCAN, B.; KARAGÖZ, Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. **Pharmacological reports : PR**, v. 59, n. 3, p. 247–58, 2007. Disponível em: <http://www.if-pan.krakow.pl/pjp/pdf/2007/3_247.pdf>. Acesso em: 30 jan. 2018.

TAKAHASHI, Y. et al. Circumventricular organs and fever. **The American journal of physiology**, v. 273, n. 5 Pt 2, p. R1690-5, nov. 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9374811>>. Acesso em: 20 jan. 2018.

THALER, J. P. et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. **Journal of Clinical Investigation**, v. 122, n. 1, p. 153–162, 3 jan. 2012.

TILDERS, F. J. H. et al. Activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis by bacterial

endotoxins: Routes and intermediate signals. **Psychoneuroendocrinology**, v. 19, n. 2, p. 209–232, jan. 1994. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0306453094900108>>. Acesso em: 20 jan. 2018.

TILG, H.; MOSCHEN, A. R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. **Nature Reviews Immunology**, v. 6, n. 10, p. 772–783, 22 out. 2006. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nri1937>>. Acesso em: 18 jan. 2018.

TONG, G. et al. Deep hypothermia therapy attenuates LPS-induced microglia neuroinflammation via the STAT3 pathway. **Neuroscience**, v. 358, p. 201–210, 1 set. 2017.

UCHIDA, N. S. et al. Hepatoprotective Effect of Citral on Acetaminophen-Induced Liver Toxicity in Mice. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2017, p. 1–9, 22 jun. 2017. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/ecam/2017/1796209/>>. Acesso em: 30 jun. 2019.

ULEYMAN, H.; AY, F. A.; ALTINKAYNAK, K. The effect of nimesulide on the indomethacin- and ethanol-induced gastric ulcer in rats. **Pharmacological Research**, v. 45, n. 2, 2002. Disponível em: <<http://www.idealibrary.com>>. Acesso em: 30 jan. 2018.

WALLACE, J. L. Prostaglandins, NSAIDs, and Gastric Mucosal Protection: Why Doesn't the Stomach Digest Itself? **Physiological Reviews**, v. 88, n. 4, p. 1547–1565, out. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18923189>>. Acesso em: 12 jul. 2019.

WHO. **WHO | World Health Organization**. Disponível em: <<http://www.who.int/en/>>. Acesso em: 12 set. 2019.

XIU, F. et al. Stress hyperglycemia, insulin treatment, and innate immune cells. **International journal of endocrinology**, v. 2014, p. 486403, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24899891>>. Acesso em: 14 jul. 2019.