

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 13/08/2023.

**Universidade Estadual Paulista**

**“Júlio de Mesquita Filho”**

**Instituto de Biociências**

**Programa de Pós – Graduação em Farmacologia e Biotecnologia do Instituto de Biociências – UNESP – Botucatu**

**VINÍCIUS MARQUES DA CRUZ**

**Efeitos da dieta enriquecida com resíduo da indústria alimentícia e fibra  
solúvel isolada sobre dieta obesogênica em camundongos**

**Conselho Nacional de Desenvolvimento e Pesquisa (CNPq)**

**Botucatu**

**2021**

**VINÍCIUS MARQUES DA CRUZ**

**Efeitos da dieta enriquecida com resíduo da indústria alimentícia e fibra solúvel isolada sobre dieta obesogênica em camundongos**

Dissertação apresentada para obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas, área de concentração: Farmacologia, no Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Claudio Di Stasi

**Botucatu**

**2021**

**VINÍCIUS MARQUES DA CRUZ**

C957e

Cruz, Vinícius Marques da

Efeitos da dieta enriquecida com resíduo da indústria alimentícia e fibra solúvel isolada sobre dieta obesogênica em camundongos /

Vinícius Marques da Cruz. -- Botucatu, 2021

44 p. : tabs., fotos

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp),  
Instituto de Biociências, Botucatu

Orientador: Luiz Claudio Di Stasi

1. Obesidade. 2. Fibras Solúveis. 3. Subproduto da Indústria Alimentícia. 4. Resíduo Industrial. 5. Resíduo da Cadeia Agrícola. I. Título.

**Efeitos da dieta enriquecida com resíduo da indústria alimentícia e fibra solúvel isolada sobre dieta obesogênica em camundongos**

Dissertação apresentada para obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas, área de concentração: Farmacologia, no Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Claudio Di Stasi

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. Luiz Claudio Di Stasi

Prof. Dra. Renata Maria Galvão de Campos Cintra

Prof. Dra. Célia Regina Nogueira de Camargo

Dedico este trabalho a minha mãe, irmãs, namorada e amigos. De maneira especial dedico este trabalho a minha avó, que sempre me apoiou, incentivou e vibrou com cada conquista. Uma homenagem simples e singela, perto dos inúmeros sacrifícios que ela realizou por minha causa durante a sua vida. Obrigado por tudo minha melhor amiga, espero um dia poder te encontrar novamente e compartilhar todas as novidades e histórias que irei adquirir ao longo dos anos.

Saudades e continue cuidando de mim.

## **AGRADECIMENTOS**

A todos do Laboratório Multiusuário de Fitomedicamentos, Farmacologia e Biotecnologia que participaram do desenvolvimento deste projeto e da minha formação como profissional das áreas de pesquisa e ensino, em especial à Prof. Dra. Ana Elisa Valencise Quaglio.

Aos professores e funcionários do departamento de Biofísica e Farmacologia.

Aos funcionários da seção de pós-graduação.

Ao CNPq pelo apoio financeiro

À FAPESP pelo apoio financeiro relacionado ao projeto temático 2015/15267-8

Às empresas Verum Ingredientes (Brasil) e BENEIO GmbH (Intense Sweeteners - Alemanha) pelo fornecimento dos produtos utilizados no estudo.

Agradeço de maneira especial ao Prof. Dr. Luiz Claudio Di Stasi pelos ensinamentos, paciência, oportunidades e por me permitir fazer parte do seu grupo de pesquisa para realização do projeto.

- A felicidade pode ser encontrada mesmo nas horas mais difíceis, se você se lembrar de acender a luz.

Alvo Dumbledore – Harry Potter e o Prisioneiro de Azkaban



## RESUMO

Atualmente a obesidade é considerada um dos principais problemas de saúde pública no âmbito global. Diversas evidências sugerem que o desenvolvimento da obesidade está associado a inflamação de baixo grau e a disbiose da microbiota intestinal (MI). Dessa maneira intervenções dietéticas capazes de modular a produção de ácidos graxos de cadeia curta e a MI tem sido utilizadas como formas alternativas de tratamento complementar para a obesidade. No presente estudo foi avaliado o efeito preventivo de uma fibra solúvel isolada e de um resíduo da indústria alimentícia administrados de maneira isolada ou em associação sobre modelo de indução da obesidade em camundongos e foi verificado se este efeito está associado à modulação da produção de ácidos graxos de cadeia curta. Foram utilizados 72 camundongos da linhagem C57BL/6 machos distribuídos em 8 grupos (n = 8 – 10): O período de experimentação foi de 12 semanas, durante o qual foi registrada a evolução ponderal e o consumo de ração e água. Após às 12 semanas os animais foram decapitados e tiveram seus órgãos, tecido adiposo e sangue coletados para posterior análise de parâmetros relacionados aos perfis bioquímico, histológico e molecular, indicadores toxicológicos e dosagem de ácidos graxos de cadeia curta. Todas as estratégias de intervenções dietéticas associadas RH foram capazes de evitar o ganho de peso e atuaram sobre níveis séricos de leptina de maneira positiva em comparação ao grupo Controle. Nenhum indicativo de toxicidade foi observado durante o período experimental. De acordo com os resultados obtidos, conclui-se que as três estratégias de tratamento foram capazes de evitar o ganho de peso frente a exposição a RH atuando sobre o perfil lipídico, inflamatório e/ou através da modulação da produção de ácidos graxos de cadeia curta.

**Palavras-chave:** *obesidade, fibra solúvel, resíduo da indústria alimentícia*

## ABSTRACT

Obesity is currently considered one of the main public health problems globally. Several evidences suggest that the development of obesity is associated with low grade inflammation and dysbiosis of the intestinal microbiota (MI). Thus, dietary interventions capable of modulating the production of short-chain fatty acids and IM have been used as alternative forms of complementary treatment for obesity. In the present study, the preventive effect of an isolated soluble fiber and a food industry residue administered alone or in combination on a model of obesity induction in mice and it was verified whether this effect is associated with the modulation of short chain fatty acid production. 72 C57BL/6 male mice were used, distributed in 8 groups (n 8 – 10). The experimentation period was 12 weeks, during which weight gain and food and water consumption were observed. After 12 weeks the animals were beheaded and had their organs, adipose tissue and blood collected for further analysis of parameters related to the histological and molecular biochemical profile, toxicological indicators and short-chain fatty acid dosage. All dietary intervention strategies associated with RH were able to prevent weight gain and acted on serum leptin levels in a positive way compared to the Control group. No indication of toxicity was observed during the experimental period. According to the results obtained, it is concluded that the three treatment strategies were able to prevent weight gain against exposure to RH by acting on the lipid and inflammatory profile and/or by modulating the production of short-chain fatty acids.

**Keywords:** *obesity, soluble fiber, food industry residue*

## 1. INTRODUÇÃO

Atualmente a obesidade é um dos maiores problemas relacionados a saúde pública e uma das doenças crônicas não transmissíveis que em termos de epidemiologia mais cresce no mundo (HEYMSFIELD, 2017).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) sobrepeso e obesidade são definidos como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura no tecido adiposo branco que pode resultar em prejuízos à saúde (CHOOI, 2019). A classificação de sobrepeso e obesidade é comumente realizada através do Índice de Massa Corporal (IMC), que é definido pelo peso do indivíduo em quilogramas dividido pelo quadrado da sua altura em metros ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ). Indivíduos com IMC entre 25,0 e 29,9 são considerados com sobrepeso, enquanto pessoas com IMC maior ou igual a 30,0 são classificadas como obesas. A obesidade pode ser subdividida em três categorias: obesidade grau um ou moderada com IMC entre 30,0 e 34,9; obesidade grau dois ou grave com IMC entre 35,0 e 39,9 e obesidade grau três ou mórbida quando o IMC se encontra acima de 40,0. Para efeito de comparação uma pessoa adulta e saudável possui IMC entre 18,6 e 24,9 (ABESO, 2016).

A incidência de obesidade no mundo tem tomado proporções alarmantes nas últimas décadas, afetando diferentes culturas e grupos sociais (SCULLY, 2014). Em muitos países, a obesidade é uma doença negligenciada pelas políticas públicas de saúde e pelos setores responsáveis pelo desenvolvimento de pesquisas orientadas à busca de novos procedimentos e produtos de valor terapêutico para seu controle e tratamento (SEIDELL, 2016). De acordo com dados da OMS, a obesidade é o maior fator de risco para o desenvolvimento de diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, locomotoras e hipertensão, enfermidades que estão associadas a altas taxas de mortalidade e a redução da expectativa e qualidade de vida (SOLEYMANI, 2016; AL-ASKAR et al., 2018). Em alguns casos a obesidade é responsável por gerar um impacto negativo no estado financeiro, psicológico e social do indivíduo, o que colabora para o desenvolvimento de doenças associadas a saúde mental, em especial a depressão (AL-ASKAR et al., 2018).

De acordo com dados epidemiológicos o número global de indivíduos diagnosticados com obesidade ou sobrepeso dobrou desde 1980, e estima-se que 39% da população mundial apresente sobrepeso ou obesidade (TABARÉS SEISDEDOS, 2017; CHOOI, 2019). No Brasil, estima-se que 52,5% da população se encontra acima do peso e 17,9% é obesa (SANTOS, 2016; FERREIRA et al., 2018). Estudos sugerem que 50%

da população mundial será diagnosticada com sobrepeso ou obesidade até 2030 (DOBBS et al., 2014).

Além dos dados epidemiológicos expressivos, a obesidade oferece um alto ônus econômico para a sociedade em âmbito mundial (DELGADO, 2018). De acordo com o estudo conduzido em 2014 pelo McKinsey Global Institute (MGI), o Brasil gasta anualmente 2,4% do Produto Interno Bruto (PIB) com a obesidade, o que equivale a aproximadamente 110 bilhões de reais. Estes gastos estão relacionados a internações, terapias medicamentosas e outras formas de assistência à saúde. Mundialmente estes gastos representam 2,8% da soma de todas as riquezas (5,2 trilhões de reais) e essas despesas promovidas pela enfermidade se assemelham aos gastos relacionados as consequências do tabagismo e conflitos armados.

Os números alarmantes e significativos de indivíduos diagnosticados com sobrepeso ou obesidade no mundo são decorrentes da ocidentalização do modo de vida de diferentes culturas e países. Esse fenômeno não se restringe apenas a uma mudança dos hábitos alimentares, mas também inclui fatores como estresse e sedentarismo, que quando combinados a pré-disposição genética potencializam a ocorrência de quadros de obesidade (DOBBS et al., 2014; KARRI et al., 2019).

Estudos recentes têm correlacionado a obesidade à inflamação de baixo grau, isso se deve ao fato de pacientes obesos apresentarem níveis elevados de adipocinas pró-inflamatórias circulantes no organismo, quando comparados a indivíduos saudáveis (COOKE et al., 2016, ELKS, 2018).

A inflamação em questão seria ocasionada por uma deposição excessiva de gordura no tecido adiposo branco (TAB), que resultaria em um aumento no número e tamanho dos adipócitos presentes nesse tecido (COOKE et al., 2016). Acredita-se que com a hipertrofia e hiperplasia das células do TAB, a vascularização do mesmo e distribuição de oxigênio se tornem comprometidas, o que culminaria em um quadro de hipóxia e morte de alguns adipócitos. No intuito de estimular a angiogênese, o tecido adiposo passa a produzir adipocinas que dentre outras funções apresentam atividade pró-inflamatórias, o que promove um processo inflamatório instalado no local. (COOKE et al., 2016; HEYMSFIELD, 2017 ELKS, 2018).

Dentre as várias adipocinas produzidas pelas células do TAB, três se destacam no desencadeamento da resposta inflamatória de baixo grau, sendo elas leptina, resistina e adiponectina (HEYMSFIELD, 2017). Níveis elevados de leptina são encontrados em pacientes obesos, sendo que essa adipocina é responsável por modular apetite e saciedade

ao atuar sobre o sistema nervoso central (SNC) e contribuir para a expressão de outras adipocinas com atividade pró-inflamatória como fator de necrose tumoral alfa (TNF –  $\alpha$ ) e interleucina – 6 (IL – 6) (MORRIS, 2018; IZQUIERDO et al., 2019). Além de atuarem no processo inflamatório esses dois mediadores colaboram para o desenvolvimento da resistência à insulina e leptina, e inibem a expressão de adiponectina, que dentre outras funções é responsável por diminuir a ativação de macrófagos e os níveis de TNF –  $\alpha$ , IL – 6 e proteína C reativa, possuindo dessa maneira uma atividade anti-inflamatória (BALSAN et al., 2015; ACHARI, 2017). Em pacinetes obesos os níveis séricos de resistina também se encontram elevados, os quais têm sido associados ao desenvolvimento de resistência à insulina. Assim como a leptina, a resistina tem sua expressão regulada por IL – 6 e TNF –  $\alpha$  (CODOÑER-FRANCH, 2015; e ZAYANI et al., 2018).

As alterações observadas nos indivíduos obesos não se restringem apenas ao nível sérico de adipocinas, mas se estendem ao sistema imune, ao SNC, ao perfil de incretinas e peptídeos entéricos e a microbiota intestinal (MI) (DOBBS et al., 2014; ABESO, 2016; HEYMSFIELD, 2017; FORTE et al., 2020)

A primeira linha de tratamento para a obesidade consiste na alteração do hábito alimentar do paciente, implementação de uma rotina de exercícios físicos e realização de terapia cognitivo-comportamental (DOBBS et al., 2014; ABESO, 2016). Na maioria dos casos essa primeira linha de intervenção não produz resultados satisfatórios devido a uma série de fatores, dentre os quais destacam-se a insatisfação do paciente com os resultados obtidos e posterior abandono do tratamento, a impossibilidade da realização de exercícios físicos devido a estrutura óssea/muscular e dificuldade financeira para aderir ao projeto terapêutico (DOBBS et al., 2014; ABESO, 2016; KARRI et al., 2019).

A segunda linha de tratamento se baseia na utilização de terapia medicamentosa juntamente com as estratégias citadas anteriormente (DOBBS et al., 2014, ABESO, 2016). Os principais medicamentos encontrados atualmente no mercado brasileiro são o orlistat, que atua inibindo a lipase pancreática (ANTHES, 2014, JOSHI, 2017), a sibutramina responsável por inibir seletivamente a recaptção de noradrenalina, serotonina e dopamina (JOSHI, 2017), a liraglutida, dulaglutida e semaglutida que agem como agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1) (KOOT, 2017), a lorcaserina, um agonista de receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2C</sub> e a qsymia, uma combinação de topiramato e fentermina que atua através de diversos mecanismos de ação,

dentre os quais destacam-se a ativação de receptores noradrenérgicos e aumento da liberação de serotonina e dopamina (ANTHES, 2014).

O uso desses medicamentos produz efeitos colaterais graves, cujos principais são o aumento do risco da ocorrência de infarto e acidente vascular cerebral (AVC), além de causarem dependência e estarem associados a episódios de diarreia crônica (ANTHES, 2014; ABESO, 2016). Estes medicamentos são pouco efetivos na manutenção do peso perdido, e em inúmeros casos ocorre a recuperação total ou parcial do peso após a suspensão da medicação (JOSHI, 2017; HALL, 2018; CALUGI et al., 2020).

Dessa maneira existe a necessidade da realização de pesquisas voltadas ao desenvolvimento de novos fármacos ou produtos de origem natural que auxiliem no tratamento efetivo ou complementar da obesidade e que sejam seguros, eficazes, acessíveis do ponto de vista econômico e apresentem poucos efeitos colaterais (CHOI et al., 2016; HONG et al., 2017; KARRI et al., 2019).

Diversos estudos demonstraram a existência de uma ligação entre a composição da flora intestinal, dieta e estado fisiológico do hospedeiro, sendo que a MI tem ganhado destaque como mediador essencial da obesidade (KOH et al., 2017; LI, 2017). Atualmente o elo entre dieta, diversidade e função da MI de pacientes obesos está cada vez mais claro, sendo que, experimentos recentes demonstraram que bactérias intestinais possuem uma relação intrínseca com diversos parâmetros relacionados a obesidade (MORRISON, 2016; MURUGESAN et al., 2018).

A MI é definida como uma comunidade ecológica composta por bactérias, vírus, arqueas, fungos e protozoários presentes no intestino (MURUGESAN et al., 2018; DALILE et al., 2019; PARADA VENEGAS et al., 2019). Em conjunto os referidos microrganismos representam uma comunidade formada por trilhões de indivíduos simbióticos e patogênicos, dentre os quais as bactérias se destacam em número e importância biológica (MURUGESAN et al., 2018; DALILE et al., 2019). Acredita-se que existam aproximadamente 50 filos bacterianos no intestino grosso, formados por 300 a 500 espécies de bactérias (FENG, 2018).

É comum se observar em indivíduos obesos uma discrepância na correlação entre os dois filos mais abundantes da flora intestinal (Bacteroidetes e Firmicutes), sendo que em indivíduos obesos há uma porcentagem maior de bactérias pertencentes ao filo Firmicutes quando comparada ao filo Bacteroidetes, devido à diminuição da riqueza e diversidade bacteriana associada a obesidade (MIRANDA et al., 2019; ZHI et al., 2019; VALLIANOU et al., 2020).

As principais funções da MI estão relacionadas a proteção contra patógenos, produção de nutrientes e vitaminas, realização da modulação do sistema imune e participação em processos metabólicos do hospedeiro. Bactérias de diferentes espécies possuem relação íntima com cada uma das funções destacadas (LI, 2017; MURUGESAN et al., 2018).

Fatores como ambiente, estilo de vida (higiene e uso contínuo de antibióticos) e dieta são os principais responsáveis pela modulação da MI após o parto (LEBLANC et al., 2017; MURUGESAN et al., 2018). De modo que, a terapia dietética tem ganhado destaque por modular a diversidade e densidade bacteriana em diversas enfermidades (LI, 2017; SUN et al., 2017). Dessa maneira a modulação da MI por meio de intervenções nutricionais personalizadas oferece uma alternativa complementar a terapia farmacológica relacionada a obesidade, desde que a função da flora bacteriana intestinal alterada possa demonstrar benefícios clínicos ao hospedeiro (SANNA et al., 2019).

A MI é capaz de produzir diversos compostos com efeitos biológicos importantes a partir de processos fermentativos, porém o tipo de substrato a ser fermentado é extremamente relevante para a modulação da MI. A flora bacteriana intestinal é capaz de metabolizar fibras alimentares (solúveis e insolúveis), amido resistente e xilanos, dando origem a diversos metabólitos, dentre os quais os que mais se destacam no tratamento complementar da obesidade são os ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) (LEBLANC et al., 2017; SUN et al., 2017).

Os AGCCs são os principais metabólitos bacterianos produzidos pela MI a partir da fermentação anaeróbica de fibras alimentares (OHIRA et al., 2017; FENG, 2018; DALILE et al., 2019; PARADA VENEGAS et al., 2019). Nem toda a fibra alimentar é capaz de estimular a produção de AGCCs, além disso, fibras alimentares distintas produzem concentrações diversificadas desses metabólitos (BAXTER et al., 2019), dessa maneira se assume que a concentração e a produção de AGCCs dependem de diversos fatores, como substrato, composição da flora bacteriana e trânsito intestinal (DALILE et al., 2019).

Os AGCCs produzidos pela MI são o ácido fórmico (1C) o ácido acético (2C), o ácido propiônico (3C), o ácido butírico (4C), o ácido valérico (5C) e o ácido capríico (6C) (OHIRA et al., 2017; SANNA et al., 2019), sendo que 95% dos AGCCs produzidos são acetato, butirato e propionato (FENG, 2018; SANNA et al., 2019).

Há relatos científicos de que 95% dos AGCCs produzidos sejam absorvidos pelo epitélio intestinal e que apenas 5% sejam excretados nas fezes (DALILE et al., 2019);

SANNA et al., 2019). Além do transporte dos AGCCs para o interior dos colonócitos, esses metabólitos podem interagir com receptores acoplados a proteína G, presentes no epitélio intestinal, promovendo efeitos biológicos benéficos (SUN et al., 2017).

De maneira geral os AGCCs podem atuar em diversos parâmetros relacionados a obesidade de maneira positiva, dentre os quais destacam-se a manutenção da integridade da barreira intestinal, o controle da motilidade intestinal (DALILE et al., 2019), a diminuição da lipólise e adipogênese (JOCKEN et al., 2018), além de desempenharem ações centrais relacionadas ao apetite (ZHI et al., 2019).

Grande parte dos efeitos sistêmicos dos AGCCs, ocorrem por meio da interação dos mesmos com receptores acoplados a proteína G, mais precisamente os receptores GPR – 43 (FFAR2) e GPR – 41 (FFAR3) (DALILE et al., 2019).

Os AGCCs são agonistas dos receptores GPR – 41 e GPR – 43 (ANG, 2016). Ambos os receptores estão acoplados a proteínas G do tipo Gi/G0, sendo responsáveis por inibir a ativação da adenilil ciclase (LEBLANC et al., 2017; PARADA VENEGAS et al., 2019) e atuar em cascatas de sinalização que regulam a produção e secreção de moduladores celulares e a abertura de canais iônicos, os quais podem modular a expressão gênica de diferentes proteínas (MURUGESAN et al., 2018). Vale destacar que em células enteroendócrinas o receptor GPR – 43 se encontra acoplado a proteína GQ/G11, e nessas células a ativação desse receptor promove o aumento da produção e secreção de GLP – 1 e peptídeo YY, relacionado a motilidade gastrointestinal e saciedade (ANG, 2016; KOH et al., 2017).

Com base nas informações apresentadas anteriormente se torna interessante investir em estratégias de pesquisa relacionadas a modulação da MI e da produção de AGCCs, capazes de atuar sobre parâmetros relacionados a obesidade. Partindo desse princípio existem alguns produtos que permitem realizar tais ações, como os probióticos, prebióticos e simbióticos, dentre os quais os prebióticos tem ganhado maior destaque no meio científico (LI, 2017; ZHI et al., 2019).

De acordo com a FAO (Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura) os prebióticos são definidos como ingredientes alimentares não digeríveis que afetam benéficamente o hospedeiro ao estimularem o crescimento e/ou atividade de uma bactéria específica ou de uma população bacteriana (VAN DER BEEK et al., 2018).

Segundo Morrison (2016) os prebióticos mais utilizados são as fibras alimentares, e têm sido reportado que a ingestão de 5 – 20% deste alimento (o que corresponde a 20,9 – 83,7g de fibras alimentares na dieta de um homem adulto) seja capaz de promover



efeitos benéficos relacionados a obesidade, porcentagens superiores podem causar constipação, diarreia e outros efeitos deletérios.

As fibras alimentares podem ser classificadas como solúveis ou insolúveis dependendo do seu peso molecular. As fibras insolúveis (de alto peso molecular) estão associadas a alterações de parâmetros relacionados a obesidade por meio de intervenções mecânicas, como o enchimento gástrico positivo e o controle da motilidade gastrointestinal que culminam na redução do apetite e aumento da saciedade. Por outro lado, as fibras de baixo peso molecular (solúveis) atuam sobre a obesidade por meio do aumento da produção de AGCCs e por desempenharem um papel mais determinante na modulação positiva da MI (WEITKUNAT et al., 2017).

As fibras solúveis podem ser consumidas em sua forma isolada como, os frutooligosacarídeos, a polidextrose, a lactulose e entre outras (ISKEN et al., 2010), ou fazendo parte da composição de organismos vegetais utilizados como alimentos, sejam eles convencionais ou não, como no caso dos subprodutos vegetais da indústria alimentícia (SOARES et al., 2017).

No presente estudo foram selecionados produtos com características distintas uma fibra solúvel isolada e, um subproduto vegetal da indústria alimentícia. Ambos foram selecionados devido à potencial ação prebiótica, sugerida como eficaz no tratamento complementar da obesidade.

Os subprodutos da indústria alimentícia, também denominados resíduos da indústria, englobam diferentes matérias-primas (em sua maioria de origem vegetal), como cascas, caules, folhas, frutos, grãos, sementes, bagaços, tortas de óleo e entre outros (CEDRIM, 2018). Devido ao avanço da urbanização e globalização, combinado com o desenvolvimento lento de estratégias eficazes para o manuseio correto e ecológico dos resíduos alimentares, ocorre o descarte indevido dos subprodutos em ambientes inadequados, o que gera diversos problemas ambientais (ALMICO et al., 2018; CEDRIM, 2018). Estima-se que em 2010 tenham sido geradas 90 milhões de toneladas de resíduos vegetais provenientes da indústria alimentícia (ALMICO et al., 2018).

Esses subprodutos tendem a ser ricos em proteínas, vitaminas, fibras alimentares, minerais e outros compostos bioativos, sendo que, os derivados de frutas em especial apresentam de maneira interessante uma proporção balanceada de fibras solúveis e insolúveis, além de serem fontes de polifenóis, flavonoides e carotenos (CEDRIM, 2018).

Devido a sua composição física e química, além da necessidade de fornecer um destino adequado para os subprodutos da indústria, surgiram diversas iniciativas de

incorporação desses compostos em produtos tecnológicos, da cadeia industrial e capazes de promover benefícios à saúde atuando no tratamento complementar de doenças crônicas não transmissíveis (ALMICO et al., 2018; CEDRIM, 2018).

CHOI, Bong-Keun et al. Green coffee bean extract improves obesity by decreasing body fat in high-fat diet-induced obese mice. **Asian Pacific journal of tropical medicine**, v. 9, n. 7, p. 635-643, 2016.

CHOOI, Yu Chung; DING, Cherlyn; MAGKOS, Faidon. The epidemiology of obesity. **Metabolism**, v. 92, p. 6-10, 2019.

CODOÑER-FRANCH, Pilar; ALONSO-IGLESIAS, Eulalia. Resistin: insulin resistance to malignancy. **Clinica chimica acta**, v. 438, p. 46-54, 2015.

COOKE, Aoife A. et al. Fatty acids and chronic low grade inflammation associated with obesity and the metabolic syndrome. **European journal of pharmacology**, v. 785, p. 207-214, 2016.

COOKE, Aoife A. et al. Fatty acids and chronic low grade inflammation associated with obesity and the metabolic syndrome. **European journal of pharmacology**, v. 785, p. 207-214, 2016.

DALILE, Boushra et al. The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, p. 1, 2019.

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

DELGADO, Grethel Teresa Choque; TAMASHIRO, Wirla Maria da Silva Cunha. Role of prebiotics in regulation of microbiota and prevention of obesity. **Food Research International**, v. 113, p. 183-188, 2018.

DOBBS, R. et al. Overcoming obesity: An initial economic analysis. 2014. **McKinsey & Company**: [www.mckinsey.com/mgi](http://www.mckinsey.com/mgi), p. 1-106, 2014.

DROUET, Maryline et al. Visceral fat and gut inflammation. **Nutrition**, v. 28, n. 2, p. 113-117, 2012.

ELKS, Carrie M. Obesity and Inflammation: One Size Never Fits All. **EBioMedicine**, v. 30, p. 9, 2018.

ESTADELLA, Debora et al. Effect of palatable hyperlipidic diet on lipid metabolism of sedentary and exercised rats. **Nutrition**, v. 20, n. 2, p. 218-224, 2004.

FENG, Wuwen; AO, Hui; PENG, Cheng. Gut microbiota, short-chain fatty acids, and herbal medicines. **Frontiers in pharmacology**, v. 9, p. 1354, 2018.

FERNANDES, DENILSA P. et al. Hematological and biochemical profile of BALB/c nude and C57BL/6 SCID female mice after ovarian xenograft. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 90, n. 4, p. 3941-3948, 2018.

FORTE, Nicola et al. Obesity Affects the Microbiota–Gut–Brain Axis and the Regulation Thereof by Endocannabinoids and Related Mediators. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 5, p. 1554, 2020.

GOLDEN, Angela. Obesity-Related Complications. In: **Treating Obesity in Primary Care**. Springer, Cham, 2020. p. 61-86.

HALL, Kevin D.; KAHAN, Scott. Maintenance of lost weight and long-term management of obesity. **Medical Clinics**, v. 102, n. 1, p. 183-197, 2018.

HEYMSFIELD, Steven B.; WADDEN, Thomas A. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 3, p. 254-266, 2017.

HIGGINS, Paul B. et al. Duodenal adipose tissue is associated with obesity in baboons (*Papio sp*): a novel site of ectopic fat deposition in non-human primates. **Acta diabetologica**, v. 56, n. 2, p. 227-236, 2019.

HONG, Sun Joo et al. Anti-obesity and anti-diabetic effect of neogaroooligosaccharides on high-fat diet-induced obesity in mice. **Marine drugs**, v. 15, n. 4, p. 90, 2017.

ISKEN, Frank et al. Effects of long-term soluble vs. insoluble dietary fiber intake on high-fat diet-induced obesity in C57BL/6J mice. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 21, n. 4, p. 278-284, 2010.

ITAGAKI, Hiroko et al. Morphological and functional characterization of non-alcoholic fatty liver disease induced by a methionine-choline-deficient diet in C57BL/6 mice. **International journal of clinical and experimental pathology**, v. 6, n. 12, p. 2683, 2013.

IZQUIERDO, Andrea G. et al. Leptin, obesity, and leptin resistance: where are we 25 years later?. **Nutrients**, v. 11, n. 11, p. 2704, 2019.

JOCKEN, Johan WE et al. Short-chain fatty acids differentially affect intracellular lipolysis in a human white adipocyte model. **Frontiers in endocrinology**, v. 8, p. 372, 2018.

JOSHI, D. R.; ADHIKARI, N. A review on management of obesity: Pharmacological versus non-pharmacological approach. 2017.

KARRI, Sravani et al. Natural anti-obesity agents and their therapeutic role in management of obesity: A future trend perspective. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 110, p. 224-238, 2019.

KOH, Ara et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. **Cell**, v. 165, n. 6, p. 1332-1345, 2016.

KOOT, Rosalie; VAN BORREN, Marcel; DE BOER, Hans. Continuation of Liraglutide during Fasting is not Associated with Hypoglycaemia. **European Journal of Case Reports in Internal Medicine**, v. 4, n. 10, 2017.

LEBLANC, Jean Guy et al. Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria. **Microbial cell factories**, v. 16, n. 1, p. 1-10, 2017.

LI, Xuan; SHIMIZU, Yuuki; KIMURA, Ikuo. Gut microbial metabolite short-chain fatty acids and obesity. **Bioscience of microbiota, food and health**, p. 17-010, 2017.

MIRANDA, Valter Paulo Neves et al. Abundance of Gut Microbiota, Concentration of Short-Chain Fatty Acids, and Inflammatory Markers Associated with Elevated Body Fat, Overweight, and Obesity in Female Adolescents. **Mediators of Inflammation**, v. 2019, 2019.

MORRIS, Alan. Mechanisms of leptin resistance revealed. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, n. 11, p. 628, 2018.

MORRISON, Douglas J.; PRESTON, Tom. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. **Gut microbes**, v. 7, n. 3, p. 189-200, 2016.

MURUGESAN, Selvasankar et al. Gut microbiome production of short-chain fatty acids and obesity in children. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 37, n. 4, p. 621-625, 2018.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL et al. Manual sobre cuidados e usos de animais de laboratório. **Goiânia: Aalac: Cobeia**, 2003.

OHIRA, Hideo; TSUTSUI, Wao; FUJIOKA, Yoshio. Are short chain fatty acids in gut microbiota defensive players for inflammation and atherosclerosis?. **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**, v. 24, n. 7, p. 660-672, 2017.

PARADA VENEGAS, Daniela et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. **Frontiers in immunology**, v. 10, p. 277, 2019.

PFAFFL, Michael W. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. **Nucleic acids research**, v. 29, n. 9, p. e45-e45, 2001.

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

SANNA, Serena et al. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. **Nature genetics**, v. 51, n. 4, p. 600-605, 2019.

SANTOS, Jackeline Gonçalves; LUCERO, Mariano José. ESTUDO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM PACIENTES COM EXCESSO DE PESO. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 13, n. 30, p. 198, 2016.

SCULLY, Tony. Public health: society at large. **Nature**, v. 508, n. 7496, p. S50-S51, 2014.

SEIDELL, Jacob C.; HALBERSTADT, Jutka. Obesity: the obesity epidemic in the USA—no end in sight?. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 12, n. 9, p. 499, 2016.

SOLEYMANI, Taraneh; DANIEL, Sunil; GARVEY, W. Timothy. Weight maintenance: challenges, tools and strategies for primary care physicians. **obesity reviews**, v. 17, n. 1, p. 81-93, 2016.

SUN, Mingming et al. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases. **Journal of gastroenterology**, v. 52, n. 1, p. 1-8, 2017.