



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação Farmácia-Bioquímica

IZABELLA CRISTINNY LACERDA GARCIA

Flavonoides e a influência na perda da massa e na composição corporal: Uma alternativa no tratamento da obesidade

Araraquara, SP

2023

IZABELLA CRISTINNY LACERDA GARCIA

Flavonoides e a influência na perda de massa e na composição corporal: Uma alternativa no tratamento da obesidade

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", para obtenção do grau de Farmacêutica Bioquímica.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Thaís Borges Cesar

Araraquara, SP

2023

G216f Garcia, Izabella Cristinny Lacerda.
Flavonoides e a influência na perda de massa e na composição corporal: uma alternativa no tratamento da obesidade / Izabella Cristinny Lacerda Garcia. – Araraquara: [s.n.], 2023.
40 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação – Farmácia) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Thais Borges Cesar.

1. Obesidade. 2. Flavonoides. 3. Massa corporal. 4. Composição corporal. I. Cesar, Thais Borges, orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

Ao longo da minha graduação e participação em projetos de extensão pude perceber o impacto que a atuação do farmacêutico pode causar na vida dos pacientes. Desde a pesquisa na bancada à prática clínica, o cuidado e dedicação dos profissionais com os pacientes facilitam o processo de cura e melhoram a qualidade de vida. A ética e o comprometimento, no meu ponto de vista, são peças chave para a profissão, pois independente da área de escolha o farmacêutico tem o dever de contribuir para com a saúde da sociedade, em todos os ciclos da assistência. Esses são os valores que meu avô, Pedro Lacerda ou “Pedrinho da farmácia” como era conhecido, transmitiu para seus filhos e netos a vida inteira. Esses são os valores que carrego comigo e que me inspiraram a escolher meu caminho.

AGRADECIMENTOS

A Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” e seus docentes por todo aprendizado e infraestrutura para realização do curso de Farmácia – Bioquímica ao longo de todos esses anos de graduação.

À Prof. Dr^a. Thais Borges César que, além de excelente professora, foi uma orientadora presente e dedicada. Isso, com certeza, fez toda a diferença.

À Empresa Júnior, Catálise Jr., que me proporcionou desenvolvimento profissional e segurança para escolher a missão de impactar os pacientes sendo ponte entre as inovações mais recentes do mercado e os profissionais da saúde.

Aos projetos de extensão, Jornada Farmacêutica e PAFE, que me trouxeram experiências diversas durante a graduação e o contato com a ciência e a população.

Aos meus familiares, em especial minha avó, que sempre me impulsionou a buscar melhores condições e nunca desistir frente às adversidades.

Aos meus amigos, que sempre estiveram ao meu lado, muitas vezes sendo exemplo de profissionais e pessoas.

E, principalmente, aos meus pais, por terem lutado incansavelmente para que eu tivesse melhores oportunidades e ingressasse em uma universidade que se preocupa com pesquisa e inovação, onde eu pudesse realizar meus sonhos.

RESUMO

Introdução: Nas últimas décadas, o mundo observou o aumento da prevalência da obesidade, atingindo níveis pandêmicos, resultando em um grande aumento na incidência de diversas comorbidades, como as doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e câncer, acarretando enormes prejuízos à saúde das pessoas, e grandes encargos socioeconômicos. A conduta farmacológica para tratamento antiobesidade ganhou força, no entanto, apresenta limitações devido a eventos adversos significativos, baixa eficácia, alto custo, e dependência da adesão do paciente a uma alimentação saudável e exercícios (RUFINO *et al.*, 2020). O consumo de compostos bioativos, presentes em frutas e verduras, ou ainda como suplementos nutracêuticos, entre eles os flavonoides, têm mostrado ter papel importante no controle da inflamação e de alterações no metabolismo decorrentes do excesso de peso e gordura corporal (MULVIHILL *et al.*, 2016).

Objetivo: O presente trabalho visa explorar a literatura acerca da atividade dos flavonoides e seus possíveis mecanismos de ação sobre a massa e composição corporal.

Método: Este trabalho consiste em uma revisão da literatura sobre a influência de flavonoides na massa e na composição corporal como um agente antiobesidade. Para isto, utilizaram-se as principais bases de dados na área de saúde.

Discussão: Na literatura é possível encontrar diversos trabalhos apresentando atuação benéfica dos flavonoides na saúde, como no controle da obesidade, melhora na inflamação do tecido adiposo, efeitos protetores contra o estresse oxidativo, diabetes, dislipidemia e doenças cardiovasculares (ALAM *et al.*, 2013, DINDA *et al.*, 2019). Estudos sugerem que os flavonoides demonstram um efeito sobre a obesidade, por sua capacidade de reduzir a massa corporal, a massa gorda e os triglicérides/colesterol plasmáticos.

Conclusão: O impacto dos flavonoides na obesidade pode ser observado através da modulação da ingestão alimentar, atividades enzimáticas, absorção nutricional, adipogênese e ciclo de vida dos adipócitos, termogênese, consumo de energia e microbiota (RUFINO *et al.*, 2020; SONG *et al.*, 2019). Uma melhor compreensão dos mecanismos antiobesidade dos flavonoides permitirá seu uso potencial para tratar esta condição de saúde.

Palavras-chave: Obesidade; flavonoides; massa corporal; composição corporal.

ABSTRACT

Introduction: In recent decades, the world has seen an increase in the prevalence of obesity, reaching pandemic levels, resulting in a large increase in the incidence of several comorbidities, such as cardiovascular diseases, type 2 diabetes and cancer, causing enormous damage to people's health, and large socioeconomic burdens. The pharmacological approach for anti-obesity treatment has gained strength, however, it has limitations due to significant adverse events, low efficacy, high cost, and dependence on patient adherence to healthy eating and exercise (RUFINO *et al.*, 2020). The consumption of bioactive compounds, present in fruits and vegetables, or even as nutraceutical supplements, including flavonoids, have been shown to play an important role in controlling inflammation and changes in metabolism resulting from excess weight and body fat (MULVIHILL *et al.*, 2016).

Aim: The present work aims to explore the literature about the activity of flavonoids and their possible mechanisms of action on mass and body composition.

Method: This work consists of a literature review on the influence of flavonoids on body mass and composition as an anti-obesity agent. For this, the main databases in the health area were used.

Discussion: In the literature it is possible to find several works showing the beneficial role of flavonoids in health, such as in the control of obesity, improvement in inflammation of adipose tissue, protective effects against oxidative stress, diabetes, dyslipidemia and cardiovascular diseases (ALAM *et al.*, 2013, DINDA *et al.*, 2019). Studies suggest that flavonoids demonstrate an effect on obesity, due to their ability to reduce body mass, fat mass and plasma triglycerides/cholesterol.

Conclusion: The impact of flavonoids on obesity can be observed through the modulation of food intake, enzymatic activities, nutritional absorption, adipogenesis and adipocyte life cycle, thermogenesis, energy consumption and microbiota (RUFINO *et al.*, 2020; SONG *et al.*, 2019). A better understanding of the anti-obesity mechanisms of flavonoids will allow for their potential use to treat this health condition.

Keywords: Obesity; flavonoids; body mass; body composition.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Vias de sinalização dos fatores de transcrição NF- κ B e proteína ativadora 1 (BASTOS et al., 2009).....	15
Figura 3 – Estruturas químicas de duas classes de flavonoides.....	18
Figura 2 - Representação esquemática do metabolismo dos lípidos e do colesterol (RUFINO et al., 2020).....	21

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Flavonoides e efeito anti-obesidade relacionado	31
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGCC	Ácido Graxo De Cadeia Curta
AGLS	Ácidos Graxos Livres
AGRP	Proteína Relacionada A Agouti
AGS	Ácidos Graxos Saturados
AMPK	Proteína Quinase Ativada Por Monofosfato De Adenosina
ASMI	Intervenção Fitotetápica Anti-Asma
ATGL	Lipase De Triacilglicerol Do Adipócito
ATP	Adenosina Trifosfato
C/EBPA	Proteínas De Ligação Ao Intensificador De CCAAT Tipo Alfa
C/EBPB	Proteínas De Ligação Ao Intensificador De CCAAT Tipo Beta
CAMP	Adenosina 3',5'-Monofosfato Cíclico
CART	Transcrito Regulado Pela Cocaína E Anfetaminas
CPT-1	Carnitina Palmitoiltransferase-1
DCNT	Doença Crônica Não Transmissível
DRM	Doença Residual Mínima
ERK1/2	Extracellular Signal-Regulated Kinases
GATA-3	GATA Binding Protein 3
HRB	Hiperreatividade Brônquica
HSL	Lipase Hormônio-Sensível
IC50	Concentração Inibitória Média
IL-4	Interleucina 4
IL-5	Interleucina 5
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice De Massa Corporal
IVC	Insuficiência Venosa Crônica
JNK	C-Jun N-Terminal Quinase
kg	Kilogramas
kg/m ²	Kilograma Por Metro Quadrado
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LP	Lipase Pancreática
LPL	Lipoproteína Lipase
LPS	Lipopolissacarídeos
m	Metro
MG	Massa Gorda
MGUS	Gamopatia Monoclonal De Significado Indeterminado
MM	Mieloma Múltiplo
mRNA	RNA Mensageiro
NF-KB	Fator De Transcrição Nuclear Kappa B
NPY	Neuropeptídeo Y
OMS	Organização Mundial Da Saúde
PAI-1	Ativador Do Plasminogênio-1
PKA	Proteína-Quinase A
POMC	Pró-Opiomelanocortina
PPAR Γ	Proliferadores De Peroxissoma Tipo Gama
SIRT-1	Sirtuína-1
SNC	Sistema Nervoso Central

SREBP S	Proteínas De Ligação A Elementos Reguladores De Esteróis
TAB	Tecido Adiposo Branco
TAM	Tecido Adiposo Marrom
TG	Triglicerídeos
TNF- α	Fator De Necrose Tumoral Alfa
UCP-1	Proteína De Desacoplamento 1
UCP-3	Proteína De Desacoplamento 3
VLDL	Lipoproteína de Densidade Muito Baixa

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVO	12
3. METODOLOGIA	13
4. OBESIDADE	13
5. ESTRUTURA E MECANISMOS DE AÇÃO DOS FLAVONOIDES	17
5.1 Flavonoides e o controle do apetite e redução da ingestão alimentar	18
5.2 Impacto da disbiose da microbiota intestinal na obesidade	19
5.3 Diminuição da absorção intestinal de lipídeos e carboidratos	21
5.4 Gasto energético estimulado pela indução da termogênese sem tremores	23
5.5 Modulação dos flavonoides na diferenciação de adipócitos, adipogênese, lipólise, β -oxidação e apoptose	24
6. APLICAÇÃO FARMACÊUTICA DE FLAVONOIDES	28
7. FLAVONOIDES E PRINCIPAIS EFEITOS ANTI-OBESIDADE	30
8. CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é um problema de saúde global que afeta todas as faixas etárias em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Nos últimos anos, a prevalência de sobrepeso e obesidade atingiu níveis pandêmicos, levando a um aumento na incidência de várias doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), como doenças cardiovasculares e diabetes *mellitus* tipo 2, resultando em enorme ônus socioeconômico no setor da saúde. Como ferramenta antropométrica para definir o estado de sobrepeso e obesidade, a Organização Mundial da Saúde (OMS) utiliza o Índice de Massa Corporal (IMC), definido como a razão entre a massa corporal em kilogramas (kg) pela altura em metros (m) elevada ao quadrado. Baseado neste parâmetro, o sobrepeso é definido quando o IMC é maior ou igual a 25 kg/m² e menor que 30 kg/m², enquanto na obesidade o IMC é igual ou maior 30 kg/m² (OMS, 2008).

Junto com mudanças no estilo de vida, como as dietas de emagrecimento e a atividade física, o tratamento farmacológico está ganhando força. No entanto, as abordagens farmacológicas disponíveis apresentam efeitos adversos significativos, além de baixa eficácia a depender do perfil do paciente e gravidade do quadro, o que resulta em uma preocupação do seu uso e em possíveis restrições (RUFINO *et al.*, 2020).

Ao longo dos anos, os produtos naturais têm sido uma importante fonte de compostos para o desenvolvimento de novos medicamentos. Nesse contexto, a busca por alternativas no tratamento da obesidade tem sido cada vez mais intensa, e os flavonoides têm sido apontados como uma possível estratégia terapêutica por serem associados a efeitos biológicos significativos e de promoção da saúde (PEREZ-VIZCAINO *et al.*, 2018). Os flavonoides são compostos bioativos presentes em diversos alimentos, como frutas, verduras, chás e vinhos, e apresentam diversos efeitos benéficos para a saúde, como ação antioxidante, anti-inflamatória e hipoglicemiante (HAVSTEEN *et al.*, 2012).

Esta revisão tem como objetivo explorar a literatura relativa aos flavonoides dietéticos e sua influência na perda de peso e na composição corporal, a fim de avaliar a viabilidade de utilização desses compostos como uma alternativa no tratamento da obesidade. Serão discutidos os efeitos moduladores dos flavonoides na obesidade e seus possíveis mecanismos de ação. A literatura sugere que os flavonoides têm mostrado um efeito moderado sobre a obesidade, conforme demonstrado por sua

capacidade de reduzir a massa corporal, a massa gorda e os triglicerídeos/colesterol plasmáticos em modelos in vitro e in vivo (RUFINO *et al.*, 2020).

O impacto dos flavonoides na obesidade pode ser observado por diferentes mecanismos: redução da ingestão alimentar e da absorção de gordura, aumento do gasto energético, modulação do metabolismo lipídico, e regulação do perfil da microbiota intestinal. Os flavonoides têm sido estudados por sua capacidade de atuar na alteração da massa e da composição corporal, no entanto, mais pesquisas são necessárias para entender completamente seus mecanismos de ação e como eles podem ser utilizados para melhorar a saúde e o bem-estar. Os resultados de pesquisas sugerem que uma das maneiras pelas quais os flavonoides podem influenciar a massa e a composição corporal é através da regulação do metabolismo lipídico. Estudos mostraram que alguns flavonoides, como a quercetina e a catequina, podem inibir a síntese e o acúmulo de células de gordura no corpo, bem como reduzir a absorção e a síntese de ácidos graxos (HWANG *et al.*, 2005).

Outra maneira pela qual os flavonoides podem influenciar a massa e a composição corporal é aumentando a termogênese, ou a produção de calor no corpo. A termogênese aumentada pode ajudar a queimar calorias e reduzir a gordura corporal (SEO *et al.*, 2015). Além disso, os flavonoides também podem influenciar o apetite e a ingestão de alimentos, aumentando a saciedade e reduzindo a fome. Isso pode ajudar a controlar a ingestão de alimentos e reduzir o risco de ingestão alimentar em excesso (MOSQUEDA-SOLIS *et al.*, 2017).

Uma melhor compreensão dos mecanismos antiobesidade conhecidos dos flavonoides permitirá seu uso potencial para tratar esta condição de saúde.

2. OBJETIVO

O presente trabalho tem como objetivo explorar a literatura já publicada em revistas científicas nos últimos 5 anos a fim de explorar a influência dos flavonoides na composição corporal, seus mecanismos de ação e sua possível utilização como estratégia no tratamento da obesidade.

3. METODOLOGIA

Este trabalho consiste em uma revisão da literatura sobre a influência de flavonoides na massa e na composição corporal como um agente antiobesidade. Para isto, utilizaram-se as principais bases de dados na área de saúde: PubMed, SciELO, Web Of Science. Para a pesquisa foram utilizadas as palavras-chave: “obesity”, “flavonoids”, “body weight” e “body composition”. Para o levantamento bibliográfico da influência dos flavonoides na obesidade, as palavras-chave foram pesquisadas juntas e não separadamente.

Não foram estabelecidas quaisquer restrições relativas ao idioma ou ano de publicação, apesar de terem sido priorizados os artigos dos últimos 5 anos.

4. OBESIDADE

De acordo com as diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2008), sobrepeso e obesidade é o excesso de gordura corporal, em quantidade que determine prejuízos à saúde. Adultos com sobrepeso são definidos como índice de massa corporal (IMC) de 25–29,9kg/m², e uma pessoa é considerada obesa quando seu IMC é maior ou igual a 30 kg/m². Nas últimas três décadas, a prevalência de sobrepeso e obesidade aumentou em todos os grupos etários, gêneros, raças e geografia (AKHLAGHI *et al.*, 2018; WILLIAMS *et al.*, 2015). A alta prevalência de obesidade resulta em morbidade e mortalidade generalizadas e resulta em uma preocupação econômica aos países afetados (AKHLAGHI *et al.*, 2018).

Além das doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2 também são associadas a obesidade as doenças reumáticas e complicações, doença inflamatória intestinal, distúrbios neurológicos e ao desenvolvimento de alguns tipos de câncer. A obesidade tem múltiplas etiologias envolvendo aspectos genéticos e hormonais, baixo nível de atividade física, sedentarismo e consumo de alimentos altamente calóricos (BABOOTA *et al.*, 2013). A obesidade está relacionada à fatores genéticos e metabólicos, além do estilo de vida e dieta e, nesse contexto, os flavonoides têm surgido como promissores agentes para o tratamento de diversas DCNTs, dislipidemias, aterosclerose e obesidade (BOURET *et al.*, 2015).

A composição corporal é um conceito importante para compreensão da obesidade e seu diagnóstico, e está relacionada à distribuição e à quantidade dos componentes da massa total do corpo. Ela representa o acúmulo de nutrientes e de outros substratos adquiridos do ambiente e retidos pelo corpo, e assim permite caracterizar a saúde de um indivíduo, sendo um importante indicador do estado nutricional (HEYMSFIELD *et al.*, 2005)

A composição corporal é determinada com base em modelos que permitem identificar e estimar os vários compartimentos que constituem o corpo humano (PINTO *et al.*, 2005; SILVA *et al.*, 2011). Existem cinco modelos descritos na literatura, cada um com especificidades individuais, divididos em modelos de 2 compartimentos, 3 compartimentos e 4 compartimentos. O modelo de 4 compartimentos pode ser subdividido em dois modelos: o modelo químico – dividido em massa gorda (MG), massa proteica, massa mineral e água corporal total; e o modelo anatômico – dividido em MG, massa muscular não esquelética, massa muscular esquelética e massa óssea. Este é o padrão ouro, ou seja, utilizado como referência, para comparação de todos os outros modelos (ARAGON *et al.*, 2017; PINTO *et al.*, 2005; SILVA *et al.*, 2013). Existem diversas técnicas para avaliar a composição corporal que quantificam a gordura, a água total, os minerais (ósseo e dos tecidos moles), e o conteúdo protéico corporal para determinação da composição corporal.

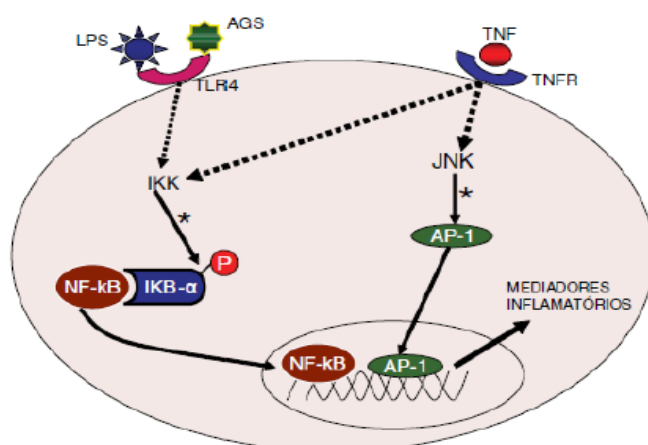
A avaliação da composição corporal é utilizada pela nutrição, medicina e pelo esporte com diversos objetivos, como: a) identificar riscos de saúde associados a níveis excessivamente altos ou baixos de gordura corporal total; b) monitorar a composição corporal associada a doenças; c) avaliar a eficiência das intervenções nutricionais e da atividade física na alteração da composição corporal; d) monitorar a composição corporal associada ao crescimento e desenvolvimento (GONÇALVES *et al.*, 2005). A composição corporal é importante para o diagnóstico da obesidade, sendo o primeiro passo para identificar a doença, visto que uma elevada proporção de massa gorda é um dos seus indicativos.

É sabido que os adipócitos se expandem para armazenar o excesso de triglicerídeos de uma dieta hipercalórica, estimulando a maturação dos pré-adipócitos localizados no tecido adiposo e contribuindo para o armazenamento de energia. No entanto, avanços nas últimas duas décadas identificaram o tecido adiposo como uma mistura heterogênea de adipócitos, pré-adipócitos estromais, células imunes e células endoteliais. Funciona como um órgão endócrino complexo com muitos papéis

diferentes. As células de gordura podem responder a sinais aferentes do sistema hormonal tradicional, do sistema nervoso central e até do microbioma intestinal, mas também podem expressar e secretar várias moléculas sinalizadoras com funções endócrinas (HALBERG *et al.*, 2008).

Essas moléculas sinalizadoras são conhecidas como adipocinas, incluindo leptina, adiponectina, interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), outras citocinas, componentes do sistema complemento, inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1), proteínas do sistema renina-angiotensina e resistina. Essas moléculas podem atuar no próprio tecido adiposo e em outros tecidos e regular a ingestão alimentar, equilíbrio e sensibilidade à insulina (KERSHAW *et al.*, 2004).

O principal mecanismo molecular responsável pela produção desses mediadores inflamatórios é a via de sinalização do fator de transcrição nuclear kappa B (NF- κ B), que aumenta a expressão de genes que codificam proteínas envolvidas na resposta inflamatória (Figura 1).



* Pontos de regulação de compostos bioativos dos alimentos.

I κ B α : inibidor do κ B; IKK: I κ B quinase; TNF- α : fator de necrose tumoral- α ; AGS: ácidos graxos saturados; JNK: Jun N-terminal quinase; TNFR: receptor do TNF- α ; TLR-4: receptor do tipo Toll-4.

Figura 1. Vias de sinalização do fator de transcrição NF- κ B e proteína ativadora-1 (AP-1). A presença de lipopolissacarídeos (LPS) e de ácidos graxos saturados (AGS) estimula a via de sinalização do NF- κ B, enquanto a presença de TNF- α estimula tanto a via de sinalização do NF- κ B quanto da AP-1. A ativação dessas vias resulta no aumento da expressão de genes que codificam para proteínas envolvidas na produção de citocinas e resposta inflamatória (BASTOS *et al.*, 2009).

Vários fatores, incluindo fatores genéticos, de desenvolvimento, hormonais, ambientais e comportamentais, podem desempenhar papéis-chave na massa corporal e na obesidade. Portanto, algumas vias importantes do metabolismo lipídico devem ser brevemente mencionadas. Existem dois tipos de tecido adiposo no corpo

humano: tecido adiposo marrom (TAM), que corresponde à termogênese e termorregulação, e tecido adiposo branco (TAB), que é o mais abundante e importante fonte de armazenamento de energia que armazena triglicerídeos (TG) (GORAN *et al.*, 2000). Embora as reservas de TAM em humanos adultos não sejam consideradas muito expressivas, esse tecido pode responder por 1% do gasto energético diário (CYPESS *et al.*, 2009). O TAM é rico em mitocôndrias e é um tecido altamente vascularizado. As propriedades termogênicas do TAM dependem da expressão de proteína de desacoplamento 1 (UCP-1) nas membranas internas das mitocôndrias promovendo a quebra de energia na forma de calor (CANNON *et al.*, 2004).

Os próprios adipócitos são fundamentais no estabelecimento da obesidade, com base em sua capacidade de armazenar gordura, bem como sua capacidade de participar da regulação da homeostase metabólica. A hipertrofia dos adipócitos (aumento do tamanho dos adipócitos), hiperplasia dos adipócitos (formação de novos adipócitos através da diferenciação de pré-adipócitos), ou ambos, contribuem para o crescimento do tecido adiposo (GHABEN *et al.*, 2019). Tanto a expansão do tecido adiposo (hipertrofia) quanto o aumento da diferenciação (hiperplasia), ocorrem por um processo conhecido como adipogênese. A adipogênese é o processo durante o qual pré-adipócitos semelhantes a fibroblastos se desenvolvem em adipócitos maduros, capazes de armazenar quantidades maiores de TGs. Pode ser considerada consequência de dois eventos: proliferação de pré-adipócitos e diferenciação de adipócitos, sendo um passo regulatório importante na deposição de gordura nos tecidos adiposos, onde uma cascata de eventos leva da proliferação à diferenciação (GREGOIRE *et al.*, 1998).

A obesidade leve reflete principalmente aumento do tamanho das células adiposas (obesidade hipertrófica), enquanto a obesidade mais grave geralmente envolve tamanho aumentado e número (obesidade hipertrófica/hiperplásica). Essas diferenças são importantes, já que os adipócitos são geralmente considerados inofensivos e adaptativos, pois mantêm sua função metabólica e responsiva, enquanto os adipócitos hipertrofiados estão associados ao armazenamento de gordura não saudável (SPIEGELMAN *et al.*, 1996).

Adipócitos hipertrofiados maiores estão sob estresse mecânico e hipóxico causado pela diminuição do espaço entre as células, aumento da lipólise e inflamação com secreção de citocinas, como TNF- α , IL-6 e leptina, e a secreção reduzida de adipocinas anti inflamatórias como adiponectina (GHABEN *et al.*, 2019). A leptina é

um hormônio liberado essencialmente pelos adipócitos localizado no TAB e envia sinais ao hipotálamo para ajustar a ingestão de alimentos e regular o apetite e o gasto de energia (KELESIDIS *et al.*, 2010). Os níveis de leptina tendem a aumentar à medida que a massa corporal aumenta. No entanto, na obesidade, em vez de diminuir o apetite ou aumentar o gasto energético, ocorre um processo de resistência à leptina, o que contribui ainda mais à obesidade (LIU *et al.*, 2018).

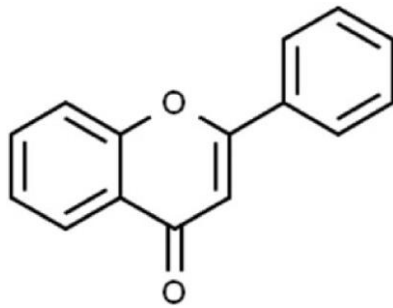
Como a leptina, a adiponectina é uma adipocina produzida principalmente nos adipócitos, mas também é produzida nos músculos e no cérebro. Está envolvida na regulação dos níveis de glicose e na quebra de ácidos graxos. No entanto, ao contrário da leptina, os níveis circulantes de adiponectina diminuem na obesidade. A adiponectina desempenha papel protetor contra inflamação e pode modular o sistema endócrino aumentando a sensibilidade à insulina nos músculos e no fígado (SALTIEL *et al.*, 2017).

Embora a obesidade seja geralmente descrita como um desequilíbrio entre ingestão e consumo de energia e lipogênese/lipólise, diferentes componentes da doença podem contribuir para o seu desenvolvimento e progressão. Por isso, uma abordagem mais ampla deve ser considerada na busca de alvos no seu tratamento.

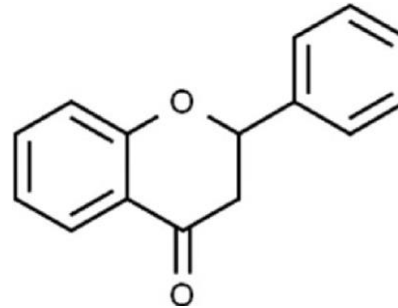
5. ESTRUTURA E MECANISMOS DE AÇÃO DOS FLAVONOIDES

Os flavonoides são uma classe de compostos polifenólicos amplamente distribuídos na natureza, sintetizados por rotas bioquímicas à partir do aminoácido fenilalanina, sendo os responsáveis pela pigmentação de plantas, frutos e flores, apresentando diversos efeitos sobre a saúde (HAVSTEEN *et al.*, 2002).

Flavonoides são formados por um esqueleto de dois anéis aromáticos, designados como A e B, conectados por um anel pirona (anel C) no caso das flavonas, ou por um anel dihidropirona, como é o caso das flavanonas (Figura 2).



Esqueleto flavona



Esqueleto flavanona

Figura 2: Estruturas químicas de duas classes de flavonoides.

Mais conhecidos por sua atividade antioxidante, os flavonoides apresentam diversas outras atividades, incluindo ação antiinflamatória, vasorelaxante, anticoagulante, cardioprotetor, antidiabético, quimioprotetor, neuroprotetor, além de propriedades antidepressivas e têm sido objeto de estudos sobre seu potencial no tratamento da obesidade (RUFINO *et al.*, 2020).

Um estudo piloto duplo-cego, randomizado e paralelo, demonstrou que o alto consumo de flavonoides, incluindo flavonóis, flavan-3-ols, antocianinas e polímeros flavonoides, têm menor probabilidade de serem obesos (CASES *et al.*, 2015).

Há diferentes mecanismos de ação que podem explicar os efeitos antiobesidade dos flavonoides. Conforme sintetizado por Rufino *et al.* (2020), dentre os mecanismos propostos para explicar esse efeito, estão:

- A. Controle do apetite e redução da ingestão alimentar
- B. Impacto na disbiose da microbiota intestinal induzida pela obesidade
- C. Diminuição da absorção intestinal de lipídeos e carboidratos
- D. Gasto energético estimulado pela indução da termogênese
- E. Modulação da diferenciação de adipócitos, adipogênese, lipólise, β -oxidação e apoptose

5.1 Flavonoides e o controle do apetite e redução da ingestão alimentar

A ingestão de alimentos e a regulação do apetite são dois importantes mecanismos envolvidos na regulação da massa corporal. Embora os seres humanos possam regular a ingestão de alimentos por vontade própria, existem sistemas dentro do sistema nervoso central (SNC) que regulam o desejo, a ingestão de alimentos e o

gasto de energia (PAOLI *et al.*, 2015). Evidências sugerem que neuropeptídeos, pró-opiomelanocortina (POMC) e transcrito regulado pela cocaína e anfetaminas (CART), atuam como inibidores da alimentação e são produzidos por neurônios hipotalâmicos envolvidos no comportamento alimentar (GERMANO *et al.*, 2007; MILLINGTON *et al.*, 2007; VALASSI *et al.*, 2008). Da mesma forma, no hipotálamo, outros neurônios produzem neuropeptídeo Y (NPY) e proteína relacionada a Agouti (AgRP), que aumentam o apetite e cuja inibição poderia ser uma abordagem para regular a ingestão de alimentos (GROPP *et al.*, 2005).

Além disso, a complexa rede do hipotálamo que controla a fome/saciedade oferece uma ampla gama de alvos para efeitos antiobesidade, pois recebe informações do tecido adiposo, trato gastrointestinal e circulação sanguínea, bem como receptores sensoriais periféricos (PAOLI *et al.*, 2015). É influenciado por nutrientes, hormônios e outras moléculas de sinalização, incluindo leptina, colecistoquinina, serotonina, histamina e dopamina (FUJITANI *et al.*, 2015). A leptina é o hormônio derivado do tecido adiposo mais importante e desempenha um papel crucial, regulando a ingestão e gasto de energia, via regulação do apetite e do metabolismo (KLOK *et al.*, 2007).

Alguns estudos relacionam os flavonoides com o apetite, como demonstra Mosqueda-Solis *et al.* (2017), a apigenina, um flavonoide do subgrupo das flavonas, demonstrou efeitos inibitórios na ingestão de alimentos e ganho de peso corporal em camundongos C57BL/6. Este efeito foi mediado através da ativação de neuropeptídeos (POMC e CART) em células neuronais. Da mesma forma, a genisteína, uma isoflavona presente em derivados de soja, e a cianidina, um flavonoide do subgrupo das antocianidinas, reduziu a ingestão alimentar em camundongos. Embora os mecanismos subjacentes não tenham sido esclarecidos, a diminuição da ingestão de alimentos, e conseqüentemente, a perda de peso corporal induzida por apigenina, genisteína e cianidina parece ser, pelo menos em parte, atribuída à diminuição da secreção de leptina (KIM *et al.*, 2006; LIM *et al.*, 2019).

5.2 Impacto da disbiose da microbiota intestinal na obesidade

A influência da disbiose da microbiota intestinal na obesidade tem mostrado haver uma relação de causa-consequência. A ingestão alimentar parece ser um importante regulador da estrutura e função da microbiota intestinal e a disbiose da microbiota intestinal parece contribuir para o desenvolvimento da obesidade (WU *et*

al., 2011). Evidências suportam que o desequilíbrio da microbiota pode representar uma causa em vez de uma consequência da obesidade e uma dieta rica em gordura induz alteração na população de microrganismos e metabólitos intestinais (SUN *et al.*, 2018).

Associações entre obesidade e composição da microbiota, ou a diversidade de microrganismos, têm sido amplamente discutidas na última década (DAVIS *et al.*, 2016). Além disso, a diversidade da microbiota intestinal é reduzida em indivíduos com sobrepeso/obesos, o que foi associado à aumento de adipócitos e dislipidemia; a homeostase da glicose pode ser prejudicada e pode haver resistência à insulina, além de, em menor grau, inflamação crônica (LE CHATELIER *et al.*, 2013). A microbiota intestinal está envolvida na regulação da adipogênese e no armazenamento de gordura no fígado, assim como em funções reguladoras do sistema nervoso central sobre o metabolismo da gordura ou ingestão de alimentos. Os mecanismos envolvidos na obesidade e na microbiota intestinal ainda estão sendo investigados (SUN *et al.*, 2018).

Compostos bioativos, como os flavonoides, que possuem propriedades antioxidantes e antiinflamatórias, têm sido apontados para reverter ou prevenir a inflamação associada à obesidade, agindo na microbiota intestinal. A atividade da maioria desses compostos dependem da microbiota intestinal, que influencia na absorção e biodisponibilidade (KAWABATA *et al.*, 2019). Em estudo de Liu *et al.* (2020), vários flavonoides melhoraram a disbiose intestinal induzida por dieta rica em gordura. Em camundongos alimentados sob essa dieta e usando diferentes posologias e duração dos tratamentos, a quercetina, rutina, catequina, procianidina, epigallocatequina-galato e derivados, alteraram a composição da microbiota intestinal, principalmente diminuindo a relação *Firmicutes:Bacteroidetes* (principais filos presentes no intestino, em que indivíduos obesos apresentam mais *firmicutes* que *bacteroidetes*). As mudanças observadas refletem, em geral, efeitos antiobesidade como redução da massa corporal e da inflamação, bem como a modulação do metabolismo lipídico (LIU *et al.*, 2020).

O grupo de pesquisa de Most *et al.* (2017), avaliou a influência da suplementação de flavonoides na microbiota intestinal em humanos. Homens e mulheres com sobrepeso ou obesos que receberam uma combinação de epigallocatequina-galato e resveratrol, mostraram que há diferenças de resposta ao tratamento de acordo com o gênero. No início do estudo, a presença de *Bacteroidetes*

nas fezes foi maior nos homens quando comparada com as mulheres, além de induzir maior oxidação de gordura em homens, com a composição da microbiota intestinal como um preditor da alteração.

5.3 Diminuição da absorção intestinal de lipídeos e carboidratos

Uma dieta rica em gordura animal e carboidratos, é considerada um dos fatores mais importantes que contribuem para a obesidade. Reduzir a absorção de carboidratos e gorduras é um passo primordial na estratégia de tratamento da obesidade. A inibição de enzimas digestivas envolvidas no metabolismo de carboidratos e lipídios podem reduzir diretamente sua digestão e absorção e contribuir para a diminuição da obesidade (PAN *et al.*, 2018). Lipases do trato gastrointestinal, como a lipase pancreática, são enzimas chave na digestão e absorção de gordura alimentar. A lipase pancreática está presente no suco pancreático e é responsável pelo catabolismo de TGs a AGLs e monoglicerídeos no lúmen intestinal (Figura 3). Os flavonoides podem desempenhar um papel importante durante este estágio e a maioria das estratégias para drogas antiobesidade visam um efeito de ação inibitória sobre a lipase pancreática.

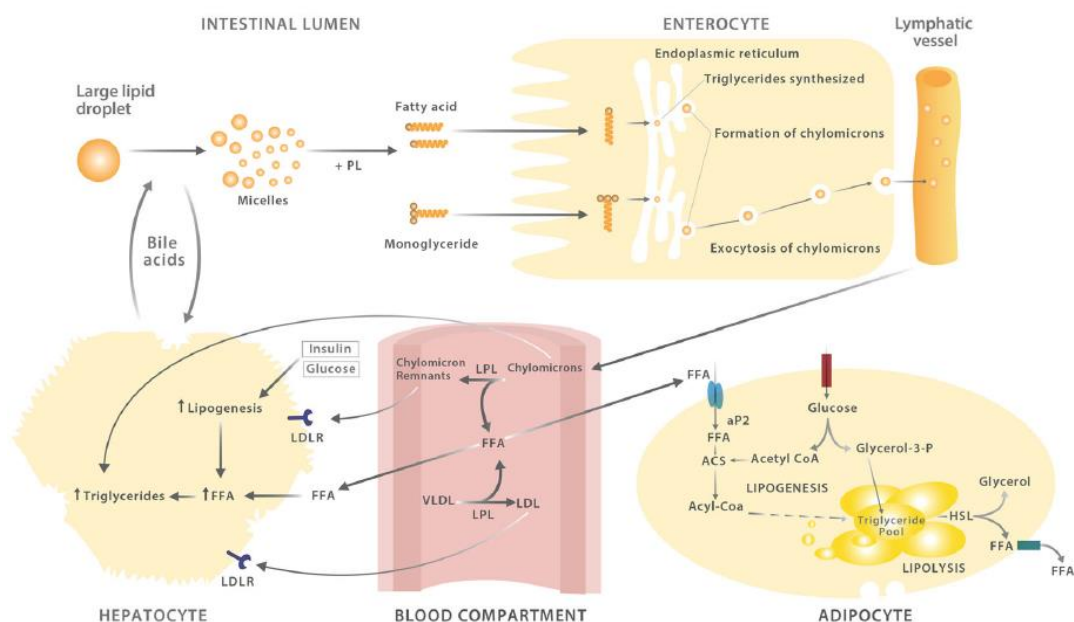


Figura 3. Representação esquemática do metabolismo dos lipídios e do colesterol. A gordura dietética e o colesterol atingem o intestino na forma de gotículas de gordura. Os sais biliares emulsificam e quebram essas gotículas em gotículas menores, que podem ser digeridos pelas lipases pancreáticas (LPs) em ácidos graxos livres (AGLs) e monoglicerídeos, capturados no enterócito. Os AGLs são armazenados no tecido adiposo como triglicerídeos ou podem ser oxidados por tecidos não hepáticos (RUFINO *et al.*, 2020).

Em estudo, Lee *et al.* (2010), demonstrou efeito inibitório do flavonoide cítrico luteolina e que este efeito é significativamente maior quando um grupo C-glicosil é adicionado ao anel A da luteolina. Da mesma forma, enquanto flavan-3-óis não esterificados, como catequina, epicatequina, galocatequina e epigalocatequina, mostraram-se ausentes e/ou baixas atividades contra lipase pancreática, flavan-3-ol digalato ésteres, como epigalocatequina-3,5-digalato, revelaram maior efeito inibitório. Outros flavonoides, incluindo flavonóis (kaempferol, miricetina e quercetina), exibiram uma atividade inibitória da lipase pancreática comparável à da luteolina (SHIMURA *et al.*, 1994). O uso de produtos naturais como os flavonoides para inibição da lipase pancreática, não elimina os possíveis efeitos adversos resultantes da inibição das enzimas digestivas, incluindo distensão abdominal ou flatulência. Por isso, mais dados sobre a segurança e eficácia dos flavonoides como inibidores naturais da lipase pancreática e como agentes antiobesidade via a modulação da absorção lipídica devem ser realizados (RUFINO *et al.*, 2020).

Os carboidratos estão entre os macronutrientes que fornecem energia e podem contribuir para o ganho de peso. No corpo humano, o excesso de carboidratos é regularmente catabolizado para formar acetil-CoA, que é um substrato para a via de síntese de ácidos graxos. De maneira geral, os carboidratos em excesso são convertidos em AGLs, que, por sua vez, são armazenados no corpo na forma de TGs (RUFINO *et al.*, 2020). A α -amilase e a α -glicosidase são as enzimas mais importantes na digestão de carboidratos, responsáveis pela quebra da amilose em dextrina, maltose ou maltotriose e dissacarídeos em glicose, respectivamente. Os inibidores da α -glicosidase podem retardar a decomposição e a absorção dos carboidratos da dieta por restringir a quebra de oligossacarídeos para produzir glicose, evitando assim que seja absorvido (PROENÇA *et al.*, 2019).

Os flavonoides são moduladores promissores da atividade dessas enzimas, conforme demonstrado por Proença *et al.* (2017), em estudo com painéis de cerca de 40 flavonoides, que mostraram que flavonoides com dois grupos de catecol nos anéis A e B, e um grupo 3-OH no anel C, inibiu a α -glucosidase, com uma concentração inibitória média (IC50) muito inferior ao observado para o inibidor mais amplamente prescrito, a acarbose. Já em relação à α -amilase, em estudo de 2019, Proença *et al.* (2017) demonstrou que flavona com um íon -Cl na posição 3 do anel C, um grupo 5-

OH nas posições 3 e 4 do anel B e nas posições 5 e 7 do anel A, e a dupla ligação C2=C3, foi o flavonoide mais ativo contra a atividade da α -amilase.

5.4 Gasto energético estimulado pela indução da termogênese sem tremores

O tecido adiposo é dinâmico e responde a estímulos ambientais e também dependentes da ingestão alimentar (ROSENWALD *et al.*, 2014). O tecido adiposo marrom (TAM), cuja função é a produção de calor por termogênese sem tremores (ocorre por aumento da produção metabólica de calor e do consumo de oxigênio, sem aumento do trabalho muscular), contém numerosas gotículas lipídicas menores e um número muito maior de mitocôndrias do que o tecido adiposo branco (TAB). No entanto, a plasticidade e versatilidades dos adipócitos do TAB permite que eles se transformem em adipócitos bege (“brown-like”) em um processo de diferenciação chamado *browning*. Os adipócitos bege são fenotipicamente semelhantes aos adipócitos marrons do TAM, apresentando várias mitocôndrias, gotículas lipídicas multiloculares e expressando UCP-1 em quantidades comparáveis às dos adipócitos marrons, sugerindo que eles podem possuir capacidades termogênicas semelhantes (BALAZOVA *et al.*, 2018). A termogênese é regulada principalmente pela liberação de prótons na fosforilação oxidativa, contornando a geração de ATP e ativando não só UCP-1, mas também UCP-3, que libera a energia na forma de calor (ROSENWALD *et al.*, 2014). Esse processo é regulado de várias maneiras, incluindo pela ativação do receptor β -adrenérgico e pela leptina e adiponectina, esta última tendo um papel fundamental na prevenção da diminuição da biogênese mitocondrial induzida por lipídios modulando a via de sinalização da AMPK (GAN *et al.*, 2015).

Evidências sugerem que humanos adultos carregam quantidades pequenas, mas metabolicamente ativas, de TAM, portanto, aumentar o gasto de energia por meio da ativação do TAM, ou aumentar o processo de *browning* do TAB, ou mesmo a modulação da função mitocondrial, podem ser abordagens interessantes para tratar a obesidade (SEALE *et al.*, 2009).

Flavonoides, como quercetina, luteolina, naringenina e rutina são ativadores da termogênese e do processo de *browning*, prevenindo o excesso de peso induzido por dieta altamente calórica em camundongos (RUFINO *et al.*, 2020). Esses efeitos parecem ser mediados pela sinalização das vias de AMPK e/ou sirtuína-1 (Sirt-1), que agem a fim de atingir equilíbrio energético. Por exemplo, a rutina aumentou a expressão de genes responsáveis pelo gasto energético no TAM e aumentou a

biogênese mitocondrial muscular por meio da ativação de AMPK (SEO *et al.*, 2015). Outro exemplo, é a genisteína que modulou a termogênese e mecanismos da função mitocondrial aumentando o processo de *browning* em pré-adipócitos humanos. Essas ações parecem ocorrer também por meio de mecanismos envolvendo as vias de sinalização da AMPK (adenosina monofosfato), que garantem uma função mitocondrial normal da mesma maneira que a adiponectina (GROSSINI *et al.*, 2018).

Na obesidade, os níveis de leptina são geralmente aumentados e, com o passar do tempo, leva à uma resistência no organismo, estimulando a fome e a ingestão inadequada de alimentos e desequilíbrio na regulação do gasto de energia, acarretando sua diminuição. Flavonoides como apigenina, daidzeína, genisteína, miricetina, e rutina, foram capazes de reduzir os níveis de leptina e, conseqüentemente, aumentar o gasto de energia em camundongos HFD-C57BL/6J e, portanto, são um grupo de flavonoides que demonstram potenciais efeitos antiobesidade (RUFINO *et al.*, 2020).

5.5 Modulação dos flavonoides na diferenciação de adipócitos, adipogênese, lipólise, β -oxidação e apoptose

O anabolismo e o catabolismo do tecido adiposo ocorre através de processos como lipogênese e lipólise, respectivamente, que incluem vias complexas que são controladas através da integração de múltiplos sinais bioquímicos. A interrupção desse equilíbrio pode levar ao desenvolvimento de obesidade e patologias associadas (BLUHER *et al.*, 2019). Isso é confirmado pelo aumento da adipogênese, responsável pelo maior número e tamanho dos adipócitos, e pela redução da lipólise estimulada por β -adrenérgicos, características da obesidade (MOSETI *et al.*, 2016). A modulação do anabolismo e catabolismo dos adipócitos, levantam a possibilidade de abordagens terapêuticas relevantes e possíveis que possam prevenir ou tratar o acúmulo de tecido adiposo na obesidade.

Os flavonoides podem atuar na diminuição do teor de TGs e acúmulo de colesterol, na redução do tamanho dos adipócitos, diminuição da diferenciação de adipócitos, inibição da adipogênese, aumento da lipólise e apoptose e aumento da β -oxidação de ácidos graxos. Na maioria dos casos, diferentes mecanismos antiobesidade podem ser atribuídos a um mesmo flavonoide. Como no tratamento de diversas outras doenças, uma combinação de terapias ou múltiplos mecanismos de

ação podem resultar na otimização do tratamento para uma patologia tão complexa quanto a obesidade (WILDING *et al.*, 2017).

O gatilho decisivo para a transição de pré-adipócitos em adipócitos maduros funcionais, através da adipogênese, permanece incerto. No entanto, segundo Mathis *et al.* (2013), há evidências de que o acúmulo no tecido adiposo, que ocorre na obesidade, contribui com o processo. A adipogênese é controlada por genes específicos de adipócitos. A interdependência regulatória entre PPAR γ e C/EBP α os tornam reguladores-chave desse processo de diferenciação, e a maioria dos mecanismos reguladores envolvidos no metabolismo lipídico ocorrem através desta ativação (ROSEN *et al.*, 2002). A família de proteínas de ligação a elementos reguladores de esteróis (SREBPs) também desempenha um papel importante.

Estudos demonstraram que alguns flavonoides, como genisteína, hesperidina, rutina e kaempferol, isoladamente ou em combinação, suprimem a diferenciação de adipócitos e a adipogênese através de mecanismos envolvendo a redução da transcrição de PPAR γ , C/EBP α , C/EBP β e SREBP-1c, bem como vias relacionadas, indicando que essas moléculas naturais são promissoras no tratamento da obesidade (RUFINO *et al.*, 2020).

Dentre as vias de sinalização, a da proteína quinase ativada por AMPK, que induz a inibição da fosforilação do fator de transcrição SREBP-1c, comprometendo a diferenciação de adipócitos, revela um alvo interessante na busca de agentes antiobesidade (LI *et al.*, 2011). A Apigenina, naringina, quercetina e genisteína podem induzir a regulação positiva dos níveis de AMPK fosforilada, sendo que apigenina e quercetina ativaram a AMPK de maneira dose-dependente, o que resultou na diminuição da expressão de genes adipogênicos e lipolíticos. A genisteína estimulou a formação de espécies reativas de oxigênio intracelular, que ativaram rapidamente a AMPK, que por sua vez inibiu a diferenciação dos adipócitos (HWANG *et al.*, 2005).

Estudos anteriores revelaram que os níveis plasmáticos de lipídios e colesterol têm uma forte relação com o adipócito hipertrófico (YU *et al.*, 2010). Por outro lado, a LPL tem um importante papel na hidrólise de TGs presentes em lipoproteínas circulantes e a expressão de mRNA de LPL tem sido considerada como um sinal precoce de diferenciação de adipócitos (GREGOIRE *et al.*, 1998).

Flavonoides como eriodictiol, genisteína, miricetina, rutina, nobiletina e naringenina apresentaram impactos sobre o metabolismo dos lipídeos, melhorando os níveis de lipídios plasmáticos e diminuindo os níveis de colesterol, em modelos in

vivo. Em roedores alimentados com uma dieta altamente calórica, a suplementação com eriodictiol, rutina e genisteína reduziu significativamente o colesterol total plasmático, TGs e AGLs. Da mesma forma, a miricetina atenuou a dislipidemia em camundongos db/db obesos, diminuindo significativamente os níveis plasmáticos de quilomícrons e LDL, bem como aumentou os níveis de HDL. A nobiletina e a naringenina foram capazes de diminuir TGs, principalmente diminuindo VLDL e LDL, sem induzir qualquer alteração nos níveis de colesterol HDL (RUFINO *et al.*, 2020).

A lipólise do tecido adiposo, processo pelo qual os adipócitos liberam ácidos graxos e glicerol na circulação, ocorre em resposta a diversos estímulos. Envolve duas enzimas principais, lipase de triacilglicerol do adipócito (ATGL) e lipase hormônio-sensível (HSL). A ATGL cliva TGs, enquanto HSL é o principal responsável pela degradação de diglicerídeos (SCHWEIGER *et al.*, 2006). Em condições normais, tanto o ATGL quanto o HSL aumentam durante a diferenciação dos adipócitos em um processo mediada pelo PPAR γ . A ativação de ATGL por PKA, AMPK e leptina, contribuíram para o controle da lipólise, predominantemente aumentando a lipólise (ALAM *et al.*, 2014).

Estudos apresentados por Gomez-Zorita *et al.* (2017), e Torres-Villareal *et al.* (2019), sugerem que apigenina, hesperidina e kaempferol reduzem o conteúdo de TGs em adipócitos humanos maduros, afetando, pelo menos em parte, a lipólise. Além disso, Szkudelska *et al.* (2000), demonstrou que a genisteína aumentou significativamente a lipólise basal em adipócitos isolados de ratos. O efeito observado parece estar relacionado a um efeito indireto na ativação do cAMP, ou diretamente através do aumento das atividades de PKA ou HSL. Assim, ativadores da lipólise se apresentam como uma interessante abordagem farmacológica, especialmente se a mesma molécula, ou uma combinação, estimula a oxidação de ácidos graxos e o gasto energético. No entanto, cuidados devem ser tomados, visto que embora a lipólise pareça ser benéfica para a obesidade, a liberação resultante de AGLs na corrente sanguínea pode acarretar resistência à insulina e a hiperlipidemia (ARNER *et al.*, 2002).

Uma vez que os ácidos graxos são liberados na primeira etapa da lipólise, eles devem sofrer β -oxidação de ácidos graxos, que consiste em várias reações, onde os ácidos graxos são oxidados e degradados. A β -oxidação ocorre em peroxissomos e mitocôndrias e é uma importante fonte de suprimento de energia para diversos órgãos. As longas cadeias de ácidos graxos, convertidas em acil-CoA nos peroxissomos,

requerem um sistema de transporte para chegar à membrana mitocondrial que é mediado pela carnitina palmitoiltransferase-1 (CPT-1) (RUPASINGHE *et al.*, 2016). Evidências indicam que indivíduos obesos têm a atividade de CPT-1 reduzida, o que prejudica o fluxo de transferência de ácidos graxos para as mitocôndrias e, assim, há uma redução da β -oxidação. Nesse processo, a ativação da AMPK desempenha um papel importante, pois o aumento de sua atividade nos músculos estimula a produção de CPT-1, aumentando a oxidação de ácidos graxos (ROGGE *et al.*, 2009).

Diversos flavonoides têm apresentado ação na queima de gordura pela β -oxidação. A suplementação de genisteína aumentou os níveis de CPT-1 e modulou genes associados a PPAR α , bem como foram observados aumento dos níveis de O-octanoiltransferase, acelerando a oxidação de ácidos graxos (YANG *et al.*, 2006). Da mesma forma, a miricetina aparentemente suprimiu o ganho de peso corporal e o acúmulo de gordura corporal aumentando a oxidação de ácidos graxos, o que provavelmente foi mediado pela regulação positiva de PPAR α no fígado de ratos em dieta altamente calórica (CHANG *et al.*, 2012). Em outros estudos in vivo, a suplementação dietética com naringina, nobiletina ou flavona O-polimetoxilada em animais alimentados em dieta altamente calórica, aumentaram a β -oxidação de ácidos graxos por aumento da expressão/atividade de CPT-1 α (MULVIHILL *et al.*, 2016). Diversos outros mecanismos pelos quais os flavonoides exercem influência sobre a β -oxidação foram relatados (RUFINO *et al.*, 2020).

Outro alvo para o controle da obesidade é a apoptose, pois o número de adipócitos é reduzido por apoptose de pré-adipócitos e adipócitos. No entanto, esta abordagem é controversa, pois estudo de Alkhoury *et al.* (2010) sugerem que a apoptose dos adipócitos é um evento inicial chave que contribui para a infiltração de macrófagos no tecido adiposo, resistência à insulina e esteatose hepática associada à obesidade em camundongos e humanos. No entanto, foi observado que os efeitos antiobesidade da quercetina e da genisteína são baseados, pelo menos parcialmente, em indução de apoptose. Em camundongos fêmeas ovariectomizadas, o tratamento oral com genisteína reduziu a massa corporal, mobilizou a gordura corporal e induziu a apoptose do tecido adiposo, o que é consistente com os resultados de Yang *et al.* (2006), onde a genisteína induziu apoptose e diminuição do acúmulo de lipídios nos adipócitos 3T3-L1. Da mesma forma, Ahn *et al.* (2008), mostraram que a quercetina induziu apoptose em adipócitos maduros através da supressão da fosforilação de ERK1/2 e JNK.

6. APLICAÇÃO FARMACÊUTICA DE FLAVONOIDES

A utilização de flavonoides pela indústria farmacêutica tem ganhado força nos últimos anos como tentativa de obter os resultados terapêuticos desejáveis, mas com eventos adversos reduzidos, em comparação com outros agentes. A descoberta e produção de nutracêuticos é bem vista em produtos farmacêuticos e empresas de biotecnologia (NELSON *et al.*, 1999; WHITMAN *et al.*, 2001).

Estudos mostraram atuação terapêutica dos flavonoides para diversas doenças crônicas, como diabetes mellitus, osteoporose, doenças cardiovasculares (MORAES *et al.*, 2022), além da asma e discrasias plasmocitárias, como o mieloma múltiplo (SHAH *et al.*, 2023; YANG *et al.*, 2013).

Quanto à aplicação de flavonoides em medicamentos fitoterápicos mais comercializados no Brasil, foi feito um levantamento por Correa (2008) e Cerqueira *et al.* (2011), que demonstraram uma maior utilização para o tratamento ou prevenção das doenças crônicas não transmissíveis, sendo que a maior indicação é para o tratamento da obesidade, seguido da hipertensão e diabetes. Os mais prescritos foram chá verde (*Camellia sinensis*), cassiolamina (*Cassia nomame*), garcinia (*Garcinia cambogia*) e *Citrus aurantium L.* (possui efeitos adrenérgicos) (FUGH-BERMAN; MYERS, 2004). No entanto, é importante abordar a aplicação farmacêutica de flavonoides para outras indicações terapêuticas, a fim de entender como o flavonoide pode ser utilizado para o desenvolvimento de estratégias anti-obesidade. Adiante nesta revisão, vamos citar a influência dos flavonoides no tratamento de doença respiratória, vascular e oncológica.

No tratamento de IVC (insuficiência venosa crônica), quatro grupos de drogas foram avaliados em estudo, incluindo cumarinas (-benzopironas), flavonoides (-benzopironas), saponosídeos (extratos de castanha da índia), e outros extratos vegetais. Essas drogas têm ação venotônica e são amplamente utilizadas na Europa, mas não são aprovadas para uso nos Estados Unidos. O princípio para o uso de drogas venotônicas na IVC é melhorar o tônus venoso e permeabilidade capilar, embora um mecanismo preciso de ação dessas drogas não seja conhecido (EBERHARDT *et al.*, 2005). Os flavonoides afetam os leucócitos e o endotélio, modificando o grau de inflamação e reduzindo o edema. A fração flavonóica purificada

micronizada, Daflon® (900mg diosmina + 100mg hesperidina), tem demonstrado reduzir os sintomas relacionados com o edema como tratamento primário ou em conjunto com terapia cirúrgica (COLLETTA *et al.*, 2003). Outra exemplo, é um estudo com 231 pacientes com IVC, em que foi utilizado cumarina e troxerrutina (um flavonoide semissintético) em combinação com roupas de compressão durante 12 semanas, resultando em menos edema e dor em comparação ao placebo (NICOLAIDES *et al.*, 2003).

No tratamento da asma, um estudo de uma intervenção fitoterápica anti-asma (ASHMI), contendo *Glycyrrhiza uralensis* na fórmula, demonstrou melhorar a função pulmonar e reduzir hiperreatividade brônquica (HRB) na asma. *Glycyrrhiza uralensis* é composto pelos flavonoides liquiritigenina, isoliquiritigenin e 7,4'-dihidroflavona (7,4'-DHF), sendo este último, o mais potente, que foi capaz de inibir respostas de Th2 em células *in vitro*, que é o mecanismo chave da asma. 7,4'-DHF reduziu a produção de IL-4, IL-5 e proliferação celular sem alterar a viabilidade celular. Este composto também suprimiu a produção de GATA-3, um fator chave de transcrição de células Th2 (YANG *et al.*, 2013).

Além de serem utilizados na composição de medicamentos, os flavonoides também apresentam uma estratégia complementar à tratamentos farmacológicos, tanto pelos seus efeitos próprios quanto pela interação com fármacos, é o que demonstra Shah *et al.* (2023), ao evidenciar a relação entre dieta e microbioma no tratamento do mieloma múltiplo, um câncer hematológico. Dietas à base de plantas são ricas em fibras solúveis com níveis mais altos de bactérias de *Bacteroidetes*, *Lactobacilli*, *Bifidobacterium* e *Clostridium* clusters XIVa e IV (NAGPAL *et al.*, 2019). Os últimos grupos contêm *Eubacterium*, *Roseburia*, *Faecalibacterium*, que degradam fibras e produzem ácido graxo de cadeia curta (AGCC), como butirato, acetato, e propionato (VERNOCCHI *et al.*, 2020). Os AGCCs têm papéis importantes na resposta imune, prevenindo doenças inflamatórias, e estão associados aos melhores resultados no tratamento do mieloma múltiplo (MM) (SHAH *et al.*, 2022). Diversos estudos que descrevem o microbioma de pacientes com MM não tratados sugerem uma associação entre risco reduzido de desenvolvimento de gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) e progressão de MGUS para MM e maior consumo de vegetais, especialmente vegetais crucíferos e tomates. Um possível mecanismo poderia ser o impacto nas bactérias produtoras de butirato. Em pacientes com MM em manutenção com o medicamento lenalidomida, o índice dietético de

diversidade de flavonoide (variedade de fitoquímicos) foi associado com concentração de butirato ($P = 0,008$) e diversidade do microbioma intestinal ($P=0,03$), que correlaciona com uma resposta sustentada ao tratamento, atingindo doença residual mínima (DRM) negativa (Shah *et al.*, 2022), um dos objetivos do tratamento do MM.

7. FLAVONOIDES E PRINCIPAIS EFEITOS ANTI-OBESIDADE

Como observado pelos estudos citados ao longo deste trabalho, diferentes mecanismos de ação podem ser atribuídos a um mesmo flavonoide, resultando em diversos efeitos anti-obesidade (Quadro 1).

Quadro 1 - Flavonoides e efeito anti-obesidade relacionado

Flavonoide	Efeito anti-obesidade
Apigenina	efeitos inibitórios na ingestão de alimentos e redução da adipogênese
Genisteína	efeitos inibitórios na ingestão de alimentos, redução da adipogênese e indução da apoptose de adipócitos
Cianidina	efeitos inibitórios na ingestão de alimentos
Quercetina	redução da massa corporal e da inflamação, ação inibitória sobre a lipase pancreática, redução da adipogênese e indução da apoptose de adipócitos
Rutina	redução da massa corporal e da inflamação, aumento do gasto energético e redução da adipogênese
Catequina	redução da massa corporal e da inflamação, bem como a modulação do metabolismo lipídico
Procianidina	redução da massa corporal e da inflamação, bem como a modulação do metabolismo lipídico
Epigallocatequina-galato	redução da massa corporal e da inflamação, bem como a modulação do metabolismo lipídico
Luteolina	Redução da absorção de carboidratos e gorduras
Kaempferol	Redução da absorção de carboidratos e gorduras e redução da adipogênese
Miricetina	Redução da absorção de carboidratos e gorduras
Naringenina	Aumento do gasto energético e redução da adipogênese
Daidzeína	efeitos inibitórios na ingestão de alimentos
Hesperidina	Redução da adipogênese
Eriodictiol	Redução de adipócitos hipertróficos
Nobiletina	Redução de adipócitos hipertróficos

Fonte: Rufino *et al.* (2020).

Os flavonoides genisteína, quercetina, rutina, catequina e naringenina demonstraram ser, possivelmente, os agentes antiobesidade mais promissores, pois apresentam múltiplo mecanismo de ação, agindo em diferentes alvos (RUFINO *et al.*, 2020). Assim como observado em outras patologias, a combinação de terapias para

o tratamento da obesidade pode ser uma interessante estratégia a ser explorada e estudada, seja pela sinergia entre diferentes flavonoides ou mesmo com outras alternativas terapêuticas (WILDING *et al.*, 2017).

8. CONCLUSÃO

O presente trabalho discute os efeitos regulatórios dos flavonoides na fisiopatologia da obesidade, bem como seus potenciais mecanismos de ação. Os estudos sugerem que os flavonoides têm um efeito pronunciado sobre a obesidade, conforme demonstrado por sua capacidade de reduzir a massa corporal, a massa gorda e os TGs, tanto *in vitro* quanto em modelos murinos, através do aumento do gasto de energia, absorção de gordura e modulação do metabolismo lipídico. Embora os resultados sejam promissores, é importante ressaltar que a perda de peso saudável e sustentada requer uma abordagem integrada, que inclua uma dieta equilibrada, atividade física regular e mudanças no estilo de vida. Os flavonoides podem ser considerados como uma adição complementar a essas medidas, potencializando os efeitos positivos.

Em suma, os flavonoides apresentam um potencial significativo como uma alternativa no tratamento da obesidade. No entanto, mais investigações são cruciais para elucidar a eficácia dos flavonoides, isoladamente ou em combinação, para prevenir ou tratar a obesidade em ambientes clínicos, bem como avaliar sua segurança e estabelecer diretrizes claras sobre dosagem e duração da suplementação, para fornecer novos caminhos no tratamento do sobrepeso e da obesidade ajudando a melhorar a qualidade de vida das pessoas afetadas por essa condição.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHN, J. *et al.* The anti-obesity effect of quercetin is mediated by the AMPK and MAPK signaling pathways. **Biochem Biophys Res Commun**, New York, v. 373, n. 4, p. 545-549, 2008.

AKHLAGHI, M. *et al.* Flavanols are potential anti-obesity agents, a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, [Heidelberg], v. 28, n. 7, p. 675-690, 2018.

ALAM, M. A. *et al.* Effect of citrus flavonoids, naringin and naringenin, on metabolic syndrome and their mechanisms of action. **Adv Nutr**, [s. l.], v. 5, n. 4, p. 404-417, 2014.

ALAM, M. A.; KAUTER, K.; BROWN, L. Naringin improves diet-induced cardiovascular dysfunction and obesity in high carbohydrate, high fat diet-fed rats. **Nutrients**, [s. l.], v. 5, n. 3, p. 637-650, 2013.

ALKHOURI, N.; GORNICKA, A.; BERK, M. P. Adipocyte apoptosis, a link between obesity, insulin resistance, and hepatic steatosis. **J Biol Chem**, [s. l.], v. 285, n. 5, p. 3428-3438, 2010.

ARAGON, A. A. *et al.* International society of sports nutrition position stand: diets and body composition. **J Int Soc Sports Nutr**, [s. l.], v. 14, p. 16, 2017.

ARNER, P. Insulin resistance in type 2 diabetes: role of fatty acids. **Diabetes Metab Res Rev**, [s. l.], v. 18, suppl. 2, p. S5-S9, 2002.

BABOOTAA, R. K. *et al.* Functional food ingredients for the management of obesity and associated co-morbidities – A review. **Journal of Functional Food**, [s. l.], v. 5, p. 997-1012, 2013.

BALAZOVA, L.; WOLFRUM, C.; BALAZ, M. Weight loss and adipose tissue browning in humans: the chicken or the egg? **Trends Endocrinol Metab**, [s. l.], v. 29, n. 7, p. 450-452, 2018.

BASTOS, D. H. M.; ROGERO, M. M.; ARÊAS, J. A. Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 53, n. 5, p. 646-656, 2009.

BLUHER, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. **Nat Rev Endocrinol**, [s. l.], v. 15, n. 5, p. 288-298, 2019.

BOURET, S.; LEVIN, B. E.; OZANNE, S. E. Gene-environment interactions controlling energy and glucose homeostasis and the developmental origins of obesity. **Physiol Rev**, [s. l.], v. 95, n. 1, p. 47-82, 2015.

CANNON, B.; NEDERGAARD, J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. **Physiol Rev**, [s. l.], v. 84, n. 1, p. 277-359, 2004.

CASES, J. *et al.* Regular consumption of Fiit-ns, a polyphenol extract from fruit and vegetables frequently consumed within the Mediterranean diet, improves metabolic ageing of obese volunteers: a randomized, double-blind, parallel trial. **Int J Food Sci Nutr**, [s. l.], v. 66, n. 1, p. 120-125, 2015.

CERQUEIRA, F. *et al.* Flavonoides em medicamentos fitoterápicos comercializados em santo antônio de jesus, recôncavo da bahia. **Enciclopedia Biosfera**, Jandaia, v. 7, n. 13, 2011. Disponível em:

<https://conhecer.org.br/ojs/index.php/biosfera/article/view/4232>. Acesso em: 24 jun. 2023.

CHANG, C. J. *et al.* Myricetin increases hepatic peroxisome proliferator-activated receptor alpha protein expression and decreases plasma lipids and adiposity in rats. **Evid Based Complement Alternat Med**, [s. l.], v. 2012, p. 787152, 2012.

COLLETTA, V. *et al.* A trial to assess the efficacy and tolerability of Hyalofill-F in non-healing venous leg ulcers. **J Wound Care**, [s. l.], v. 12, p. 357-360, 2003.

CORREA, A. R. **Estudo dos principais fitoterápicos à base de flavonoides produzidos no município de Conselheiro Lafaiete - MG**. 2008. 104 f. Monografia (Graduação em Nutrição) – Faculdade Santa Rita, Conselheiro Lafaiete, 2008.

CYPESS, A. M.; LEHMAN, S.; WILLIAMS, G. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. **N Engl J Med**, Boston, v. 360, n. 15, p. 1509-1517, 2009.

DAVIS, C. D. *et al.* The gut microbiome and its role in obesity. **Nutr Today**, [s. l.], v. 51, n. 4, p. 167-174, 2016.

DINDA, B. *et al.* Dietary plant flavonoids in prevention of obesity and diabetes. **Adv Protein Chem Struct Biol**, [s. l.], v. 120, p. 159-235, 2020.

EBERHARDT, R. T.; RAFFETTO, J. D. Chronic venous insufficiency. **Circulation**, Dallas, v. 130, n. 4, p. 333-346, 2014.

FUGH-BERMAN, A.; MYERS, A. Citrus aurantium, an ingredient of dietary supplements marketed for weight loss: current status of clinical and basic research. **Experimental Biology and Medicine**, [s. l.], v. 229, n. 8, p. 698-704, 2004.

FUJITANI, M. *et al.* The daidzein- and estradiol-induced anorectic action in CCK or leptin receptor deficiency rats. **Biosci Biotechnol Biochem**, [s. l.], v. 79, n. 7, p. 1164-1171, 2015.

GAN, L. *et al.* Adiponectin prevents reduction of lipid-induced mitochondrial biogenesis via AMPK/ACC2 pathway in chicken adipocyte. **J Cell Biochem**, [s. l.], v. 116, n. 6, p. 1090-1100, 2015.

GERMANO, C. M. R.; CASTRO, M.; RORATO, R. Time course effects of adrenalectomy and food intake on cocaine- and amphetamine-regulated transcript expression in the hypothalamus. **Brain Res**, [s. l.], v. 1166, p. 55-64, 2007.

GHABEN, A. L.; SCHERER, P. E. Adipogenesis and metabolic health. **Nat Rev Mol Cell Biol**, [s. l.], v. 20, n. 4, p. 242-258, 2019.

GONÇALVES, F.; MOURÃO, P. Avaliação da composição corporal: a medição de pregas adiposas como técnica para a avaliação da composição corporal. **Motricidade**, Vila Real, v. 4, p. 14-22, 2008.

- GORAN, M. I. *et al.* Energy metabolism and obesity. **Med Clin N Am**, [s. l.], v. 84, n. 2, p. 347-362, 2000.
- GREGOIRE, F. M.; SMAS, C. M.; SUL, H. S. Understanding adipocyte differentiation. **Physiol Rev**, [s. l.], v. 78, n. 3, p. 783-809, 1998.
- GROPP, E.; SHANABROUGH, M.; BOROK, E. Agouti-related peptide-expressing neurons are mandatory for feeding. **Nat Neurosci**, [s. l.], v. 8, n. 10, p. 1289-1291, 2005.
- GROSSINI, E. *et al.* Effects of genistein on differentiation and viability of human visceral adipocytes. **Nutrients**, [s. l.], v. 10, n. 8, p. 978, 2018.
- HALBERG, N.; WERNSTEDT-ASTERHOLM, I.; SCHERER, P. E. The adipocyte as an endocrine cell. **Endocrinol Metab Clin N Am**, Philadelphia, v. 37, n. 3, p. 753-768, 2008.
- HAVSTEEN, B. H. *et al.* The biochemistry and medical significance of the flavonoids. **Pharmacology & Therapeutics**, [s. l.], v. 96, p. 67-202, 2002.
- HEYMSFIELD, S. B. *et al.* **Human body composition**. Champaign: Human Kinetics, 2005.
- HWANG, J. T.; PARK, I. J.; SHIN, J. I. Genistein, EGCG, and capsaicin inhibit adipocyte differentiation process via activating AMP-activated protein kinase. **Biochem Biophys Res Commun**, [s. l.], v. 338, n. 2, p. 694-699, 2005.
- KAWABATA, K.; YOSHIOKA, Y.; TERAOKA, J. Role of intestinal microbiota in the bioavailability and physiological functions of dietary polyphenols. **Molecules**, [s. l.], v. 24, n. 2, p. 370, 2019.
- KELESIDIS, T. *et al.* Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. **Ann Intern Med**, [s. l.], v. 152, n. 2, p. 93-100, 2010.
- KERSHAW, E. E.; FLIER, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. **J Clin Endocrinol Metab**, [s. l.], v. 89, n. 6, p. 2548-2556, 2004.
- KIM, H. K.; NELSON-DOOLEY, C.; DELLA-FERA, M. A. Genistein decreases food intake, body weight, and fat pad weight and causes adipose tissue apoptosis in ovariectomized female mice. **J Nutr**, [s. l.], v. 136, n. 2, p. 409-414, 2006.
- KLOK, M. D.; JAKOBSDOTTIR, S.; DRENT, M. L. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. **Obes Rev**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 21-34, 2007.
- LE CHATELIER, E.; NIELSEN, T.; QIN, J. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. **Nature**, London, v. 500, n. 7464, p. 541-546, 2013.

LEE, E. M.; LEE, S. S.; CHUNG, B. Y. Pancreatic lipase inhibition by C-glycosidic flavones Isolated from *Eremochloa ophiuroides*. **Molecules**, [s. l.], v. 15, n. 11, p. 8251-8259, 2010.

LI, Y.; XU, S.; MIHAYLOVA, M. M. AMPK phosphorylates and inhibits SREBP activity to attenuate hepatic steatosis and atherosclerosis in diet-induced insulin-resistant mice. **Cell Metab**, [s. l.], v. 13, n. 4, p. 376-388, 2011.

LIM, S. M.; LEE, H. S.; JUNG, J. I. Cyanidin-3-O-galactoside-enriched *Aronia melanocarpa* extract attenuates weight gain and adipogenic pathways in high-fat diet-induced obese C57BL/6 mice. **Nutrients**, [s. l.], v. 11, n. 5, p. 1190, 2019.

LIU, J. *et al.* Beneficial effects of dietary polyphenols on high-fat diet-induced obesity linking with modulation of gut microbiota. **J Agric Food Chem**, [s. l.], v. 68, n. 1, p. 33-47, 2020.

LIU, J. *et al.* The leptin resistance. **Adv Exp Med Biol**, [s. l.], v. 1090, p. 145-163, 2018.

MATHIS, D. *et al.* Immunological goings-on in visceral adipose tissue. **Cell Metab**, [s. l.], v. 17, n. 6, p. 851-859, 2013.

MILLINGTON, G. W. *et al.* The role of proopiomelanocortin (POMC) neurons in feeding behaviour. **Nutr Metab**, London, v. 4, p. 18, 2007.

MORAES, G. V. *et al.* Antioxidant potential of flavonoids and therapeutic applications. **Research, Society and Development**, [s. l.], v. 11, n. 14, p. e238111436225, 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/36225>. Acesso em: 24 maio 2023.

MOSETI, D.; REGASSA, A.; KIM, W. K. Molecular regulation of adipogenesis and potential anti-adipogenic bioactive molecules. **Int J Mol Sci**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 124, 2016.

MOSQUEDA-SOLIS, A. *et al.* Screening of potential anti-adipogenic effects of phenolic compounds showing different chemical structure in 3T3-L1 preadipocytes. **Food Funct**, [s. l.], v. 8, n. 10, p. 3576-3586, 2017.

MOST, J. *et al.* Gut microbiota composition in relation to the metabolic response to 12-week combined polyphenol supplementation in overweight men and women. **Eur J Clin Nutr**, [s. l.], v. 71, n. 9, p. 1040-1045, 2017.

MULVIHILL, E. E.; BURKE, A. C.; HUFF, M. W. Citrus flavonoids as regulators of lipoprotein metabolism and atherosclerosis: a review. **Annual Review of Nutrition**, [s. l.], v. 36, p. 275-299, 2016.

NAGPAL, R. *et al.* Gut microbiome-Mediterranean diet interactions in improving host health. **F1000Res**, [s. l.], v. 8, p. 699, 2019.

NELSON, N. J. *et al.* Purple carrots, margarine laced with wood pulp? Nutraceuticals move into the supermarket. **J Natl Cancer Inst**, [s. l.], v. 91, p. 755-757, 1999.

NICOLAIDES, A. N. *et al.* From symptoms to leg edema: efficacy of Daflon 500 mg. **Angiology**, [s. l.], v. 54, p. S33-S44, 2003.

PAN, M. H. *et al.* Antiobesity molecular mechanisms of action: resveratrol and pterostilbene. **Biofactors**, [s. l.], v. 44, n. 1, p. 50-60, 2018.

PAOLI, A. *et al.* Ketosis, ketogenic diet and food intake control: a complex relationship. **Front Psychol**, [s. l.], v. 6, p. 27, 2015.

PEREZ-VIZCAINO, F.; FRAGA, C. G. Research trends in flavonoids and health. **Arch Biochem Biophys**, [s. l.], v. 646, p. 107-112, 2018.

PINTO, E. O.; ALENCASTRE, H.; LOPES, C. Avaliação da composição corporal na criança por métodos não invasivos. **Arqui Med**, [s. l.], v. 19, p. 47-54, 2005.

PROENÇA, C.; FREITAS, M.; RIBEIRO, D. Alpha-glucosidase inhibition by flavonoids: an in vitro and in silico structure–activity relationship study. **J Enzyme Inhib Med Chem**, [s. l.], v. 32, n. 1, p. 1216-1228, 2017.

PROENÇA, C.; FREITAS, M.; RIBEIRO, D. Evaluation of a flavonoids library for inhibition of pancreatic alpha-amylase towards a structure–activity relationship. **J Enzyme Inhib Med Chem**, [s. l.], v. 34, n. 1, p. 577-588, 2019.

ROGGE, M. M. *et al.* The role of impaired mitochondrial lipid oxidation in obesity. **Biol Res Nurs**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 356-373, 2009.

ROSEN, E. D.; HSU, C. H.; WANG, X. C/EBPalpha induces adipogenesis through PPARgamma: a unified pathway. **Genes Dev**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 22-26, 2002.

ROSENWALD, M.; WOLFRUM, C. The origin and definition of brite versus white and classical brown adipocytes. **Adipocyte**, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 4-9, 2014.

RUFINO, A. T. *et al.* Flavonoids as antiobesity agents: A review. **Med Res Rev**, [s. l.], v. 41, n. 1, p. 556-585, 2021.

RUPASINGHE, H. P. *et al.* Phytochemicals in regulating fatty acid beta-oxidation: potential underlying mechanisms and their involvement in obesity and weight loss. **Pharmacol Ther**, [s. l.], v. 165, p. 153-163, 2016.

SALTIEL, A. R.; OLEFSKY, J. M. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. **J Clin Invest**, [s. l.], v. 127, n. 1, p. 1-4, 2017.

SCHWEIGER, M.; SCHREIBER, R.; HAEMMERLE, G. Adipose triglyceride lipase and hormone-sensitive lipase are the major enzymes in adipose tissue triacylglycerol catabolism. **J Biol Chem**, [s. l.], v. 281, n. 52, p. 40236-40241, 2006.

SEALE, P.; LAZAR, M. A. Brown fat in humans: turning up the heat on obesity. **Diabetes**, [s. l.], v. 58, n. 7, p. 1482-1484, 2009.

SEO, S.; LEE, M. S.; CHANG, E. Rutin increases muscle mitochondrial biogenesis with AMPK activation in high-fat diet-induced obese rats. **Nutrients**, [s. l.], v. 7, n. 9, p. 8152-8169, 2015.

SHAH, U. A.; PARIKH, R.; CASTRO, F. Dietary and microbiome evidence in multiple myeloma and other plasma cell disorders. **Leukemia**, [s. l.], v. 37, p. 964-980, 2023.

SHIMURA, S. I. Y. *et al.* Inhibitory effects of flavonoids on lipase. **Nippon Shokuhin Kogyo Gakkai Shi**, [s. l.], v. 41, p. 847-850, 1994.

SILVA, D. R.; RIBEIRO, A. S.; PAVAO, F. H. Validity of the methods to assess body fat in children and adolescents using multi-compartment models as the reference method: a systematic review. **Rev Assoc Med Bras**, São Paulo, v. 59, p. 475-486, 2013.

SILVA, M. *et al.* **Avaliação nutricional e composição corporal**. 2. ed. [S. l.: s. n.], 2011.

SONG, D. *et al.* The modulatory effect and the mechanism of flavonoids on obesity. **J Food Biochem**, [s. l.], v. 43, n. 8, p. e12954, 2019.

SPIEGELMAN, B. M.; FLIER, J. S. Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture. **Cell**, [s. l.], v. 87, n. 3, p. 377-389, 1996.

SUN, L. *et al.* Insights into the role of gut microbiota in obesity: pathogenesis, mechanisms, and therapeutic perspectives. **Protein Cell**, [s. l.], v. 9, n. 5, p. 397-403, 2018.

SZKUDELSKA, K.; NOGOWSKI, L.; SZKUDELSKI, T. Genistein affects lipogenesis and lipolysis in isolated rat adipocytes. **J Steroid Biochem Mol Biol**, [s. l.], v. 75, n. 4/5, p. 265-271, 2000.

TORRES-VILLARREAL, D. *et al.* Anti-obesity effects of kaempferol by inhibiting adipogenesis and increasing lipolysis in 3T3-L1 cells. **J Physiol Biochem**, [s. l.], v. 75, n. 1, p. 83-88, 2019.

VALASSI, E.; SCACCHI, M.; CAVAGNINI, F. Neuroendocrine control of food intake. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. 158-168, 2008.

VERNOCCHI, P.; DEL CHIERICO, F.; PUTIGNANI, L. Gut microbiota metabolism and interaction with food components. **Int J Mol Sci**, [s. l.], v. 21, 2020.

WHITMAN, M. *et al.* Understanding the perceived need for complementary and alternative nutraceuticals: lifestyle issues. **Clin J Oncol Nurs**, [s. l.], v. 5, p. 190-194, 2001.

WILDING, J. P. *et al.* Combination therapy for obesity. **J Psychopharmacol**, [s. l.], v. 31, n. 11, p. 1503-1508, 2017.

WILLIAMS, E. P. *et al.* Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. **Curr Obes Rep**, [s. l.], v. 4, n. 3, p. 363-370, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Obesity**. Geneve: WHO, 2008.
Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Acesso em: 21 mar. 2023.

WU, G. D.; CHEN, J.; HOFFMANN, C. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. **Science**, [s. l.], v. 334, n. 6052, p. 105-108, 2011.

YANG, J. Y. *et al.* Effect of genistein with carnitine administration on lipid parameters and obesity in C57Bl/6J mice fed a high-fat diet. **J Med Food**, [s. l.], v. 9, n. 4, p. 459-467, 2006.

YANG, N. *et al.* Glycyrrhiza uralensis flavonoids present in anti-asthma formula, ASHMI™, inhibit memory Th2 responses in vitro and in vivo. **Phytother Res**, [s. l.], v. 27, n. 9, p. 1381-1391, 2013.

YU, B. L.; ZHAO, S. P.; HU, J. R. Cholesterol imbalance in adipocytes: a possible mechanism of adipocytes dysfunction in obesity. **Obes Rev**, Oxford, v. 11, n. 8, p. 560-567, 2010.