

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**DIETA VEGETARIANA E SAÚDE: FOCO NA INGESTÃO DE
COMPOSTOS FITOQUÍMICOS BIOATIVOS**

Camila Carneiro Lambertucci

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientador:

Prof. Dr. Jarlei Fiamoncini

São Paulo

2021

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas	3
RESUMO	7
1. INTRODUÇÃO.....	8
1.1. OBESIDADE, DIABETES, DOENÇAS CARDIOVASCULARES E A SÍNDROME METABÓLICA.....	9
1.2. COMPOSTOS FITOQUÍMICOS BIOATIVOS.....	11
2. OBJETIVOS.....	12
3. METODOLOGIA.....	13
3.1. CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	13
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	13
4.1. COMPOSTOS FITOQUÍMICOS BIOATIVOS.....	13
4.1.1. FLAVONOIDES.....	13
4.1.1.1. ESTUDOS CLÍNICOS.....	13
4.1.1.2. ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS.....	16
4.1.2. CAROTENOIDES.....	27
4.1.2.1. ESTUDOS CLÍNICOS.....	27
4.1.2.2. ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS.....	28
4.1.3. ISOTIOCIANATOS.....	28
4.1.3.1. ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS.....	29
5. CONCLUSÃO.....	35
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS

SVB	Sociedade Vegetariana Brasileira
OMS	Organização Mundial da Saúde
SM	Síndrome metabólica
HDL	Lipoproteína de alta densidade
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DMT2	Diabetes Mellitus tipo 2
DCV	Doenças cardiovasculares
CFB	Compostos fitoquímicos bioativos
PA	Pressão arterial
F&V	Frutas e vegetais
PCR	Proteína C reativa
VCAM	Moléculas de adesão vascular
NO	Óxido nítrico
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
HbA1c	Hemoglobina glicada
IMC	Índice de massa corporal
TG	Triglicerídeos
NF-kB	Fator Nuclear kappa B

TNF α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
IL-6	Interleucina 6
Nrf2	Fator nuclear derivado de eritroide 2
HO-1	Heme oxigenase-1
CYP2E1	Citocromo P450 2E1
LPO	Lipoperoxidação
CPT1	Carnitina palmitoiltransferase 1
LXR	Receptores X do fígado
SREBP-1(c)	Proteína de ligação ao elemento responsivo a esteróis-1
FAS	Ácido graxo sintase
FABP1	Proteína ligadora de ácidos graxos-1
FAT/CD36	Ácido graxo translocase
AGL	Ácidos graxos livres
RE	Retículo endoplasmático
GPR78	Receptor acoplado à proteína G 78
CHOP	Proteína homóloga de C/EBP
LPS	Lipopolissacarídeo
TLR-4	Receptor do tipo <i>toll</i> 4
AGCC	Ácidos graxos de cadeia curta

ZO-1	Zonula occludens-1/ <i>Tight junction protein-1</i>
CCL19	Ligante 19 de quimiocina CC
MCP-1	Proteína quimiotática de monócitos-1
IL-1 β	Interleucina 1 β
SAA3	Proteína amiloide A sérica
AST	Aspartato aminotransferase
ALT	Alanina aminotransferase
MDA	Malondialdeído
PPAR γ	Proliferadores de peroxissomos gama
ACC	Acil-CoA carboxilase
<i>Irs2</i>	Substrato 2 do receptor de insulina
PEPCK	Fosfoenolpiruvato carboxiquinase
G6Pase	Glicose 6-fosfatase
GLUT4	Transportador de glicose 4
CoQ10	Coenzima Q10
FASN/FAS	Ácido graxo sintase
ACOX	Acil-CoA oxidase
PPAR α	Proliferadores de peroxissomos alfa
CCL5	Ligante 5 de quimiocina CC

CXCL10	Ligante 10 de quimiocina CXC
IL-10	Interleucina 10
TGF- β	Fator de crescimento transformante beta
AITC	Alil isotiocianato
BITC	Isotiocianato de benzila
PEITC	Isotiocianato de fenetila
SCD-1	Esteroil CoA dessaturase-1
PGC1- α	Coativador-1 alfa do receptor ativado por PPAR γ
FFAR3	Receptor 3 de ácido graxo livre
FABP4	Proteína ligadora de ácidos graxos-4
LPL	Lipoproteína lipase

RESUMO

LAMBERTUCCI, C.C. **Dieta vegetariana e saúde: foco na ingestão de compostos fitoquímicos bioativos**. 2021. no. f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Palavras-chave: compostos fitoquímicos bioativos; doenças metabólicas; dieta vegetariana

INTRODUÇÃO: Paralelo ao consumo de uma dieta rica em gorduras e carboidratos lipogênicos, observa-se maior risco de desenvolvimento de doenças metabólicas como a obesidade, diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) e doenças cardiovasculares (DCV). Uma dieta vegetariana, caracterizada pelo consumo de compostos fitoquímicos bioativos (CFB), tem sido atrelada à redução destes riscos e a prevenção de doenças. **OBJETIVO:** Compreender e discutir através do levantamento de dados presentes na literatura, os mecanismos pelos quais uma dieta vegetariana, caracterizada pelo consumo de maiores quantidades de flavonoides, carotenoides e isotiocianatos, promove efeitos benéficos para a saúde, em particular na prevenção e diminuição de riscos relacionados ao desenvolvimento de DCV, DMT2 e obesidade. **MATERIAIS E MÉTODOS:** A pesquisa na literatura para seleção de artigos foi realizada na base de dados de revistas científicas indexadas *Web of Knowledge*, utilizando a combinação dos termos: Flavonoid* AND carotenoid* AND isothiocyanate*, intake OR diet, cardiovascular OR obesity OR diabetes OR microbiota. Foram considerados estudos clínicos e pré-clínicos. **RESULTADOS:** Os estudos discutidos apontaram que os CFB possuem efeitos complementares e sobrepostos na prevenção e melhora da obesidade e suas complicações relacionadas, como o DMT2, DCV e doença hepática gordurosa não alcoólica, refletidos na melhora do metabolismo e perfil lipídico, sensibilidade à insulina, tolerância à glicose, inflamação e estresse oxidativo. Os efeitos benéficos observados foram atingidos, principalmente, através da modulação da expressão de genes e conteúdo de proteínas, da composição da microbiota intestinal, da interação entre o metabolismo lipídico e a homeostase da glicose, do eixo fígado-intestino e da relação entre fígado e tecido adiposo. **CONCLUSÃO:** A análise conduzida no presente estudo atingiu o objetivo estipulado de discutir os efeitos benéficos do consumo de flavonoides, carotenoides e isotiocianatos na prevenção e melhora das doenças metabólicas, bem como dos mecanismos envolvidos, evidenciando os benefícios dos CFB, presentes em grandes quantidades na dieta vegetariana. A análise da literatura aponta algumas limitações dos estudos, que necessitam ser exploradas no futuro, principalmente através de estudos clínicos. Deve-se observar se as doses utilizadas nos estudos pré-clínicos são possíveis de serem consumidas por um humano através da dieta e quanto tempo de consumo seria necessário para obtenção dos efeitos benéficos observados. Além disso, deve-se considerar a composição da dieta entre os indivíduos vegetarianos, para que seja possível estimar de maneira satisfatória a ingestão de CFB, bem como as variabilidades interindividuais, uma vez que diferentes perfis de metabólitos gerados em diferentes indivíduos podem ocasionar respostas fisiológicas distintas.

1. INTRODUÇÃO

A dieta vegetariana vem contando com um crescente número de adeptos ao longo dos últimos anos. Em uma pesquisa de opinião pública encomendada pela Sociedade Vegetariana Brasileira (SVB) e conduzida pela IBOPE Inteligência em 2018, 14% dos brasileiros se declararam vegetarianos, o que corresponde a quase 30 milhões de indivíduos. Nas metrópoles, como São Paulo, Rio de Janeiro, Curitiba e Recife, o percentual sobe para 16% (IBOPE, 2018; SVB, 2018). Ao comparar os resultados de 2018 com os obtidos através de uma mesma pesquisa realizada em 2012, quando apenas 8% da população nas regiões metropolitanas anteriormente mencionadas se declarava adepta a uma dieta vegetariana, observa-se um crescimento de 75% na estatística (SVB, 2018).

O número crescente de adeptos, com valores estatísticos quase dobrados em um intervalo de apenas seis anos, reflete a busca por parte da população por uma alimentação mais saudável, além das demais questões (éticas e sustentabilidade) envolvidas na decisão. As evidências científicas que respaldam essas estatísticas têm adquirido uma magnitude cada vez maior, culminando no pronunciamento pela Organização Mundial da Saúde (OMS) quanto ao consumo de carne vermelha e processada e seu impacto negativo na saúde do consumidor, devido a compostos cancerígenos presentes no produto (WHO, 2015). Outras doenças, como as cardiovasculares, também estão atreladas ao alto consumo de carne vermelha: estudos feitos com o nutriente L-carnitina, presente de forma abundante na carne, relacionaram o metabolismo do mesmo pela microbiota intestinal, com a produção de N-óxido de trimetilamina (TMAO), um composto pró-aterogênico, que acelera o processo de aterosclerose (KOETH et al., 2013). Em contrapartida, ao passo que é reportado o impacto negativo do consumo de carne, são também estudadas as vantagens que uma dieta vegetariana oferece para a saúde daqueles que a consomem, como, por exemplo, a redução a longo prazo da mortalidade, da incidência de doenças cardiovasculares e do risco de doenças crônicas. As dietas vegetarianas são tipicamente mais ricas em frutas, vegetais, legumes, soja, grãos inteiros, nozes e sementes e caracterizadas pelo menor consumo de produtos de origem animal (BURKHOLDER-COOLEY et al., 2016).

Dada sua composição, pode-se dizer que as dietas vegetarianas são relativamente ricas em compostos fitoquímicos bioativos, como flavonoides e isotiocianatos, que apesar de não nutritivos, podem proporcionar benefícios à saúde (DWYER, 2012). Os flavonoides, por exemplo, são metabólitos secundários produzidos pelas plantas para proteção contra infecções microbianas e exposição à luz UV e como um repelente de herbívoros. Em humanos, a ingestão total de polifenóis é de 1 g/dia, com dois terços sendo flavonóides, incluindo quercetina e rutina (PANCHAL; POUDYAL; BROWN, 2012), apesar de poder diferir bastante em termos de quantidades e classes consumidas, devido aos vários hábitos alimentares de diferentes regiões e culturas, podendo variar entre 20 mg/dia a 1 g/dia. Embora a ingestão total de flavonoides nos países ocidentais seja estimada em apenas 23 mg/dia, os indivíduos que consomem dietas ricas em frutas e vegetais, como a vegetariana, podem ingerir até 1g/dia desses compostos (SAK, 2014). Ainda na região ocidental, a ingestão de isoflavonas, por exemplo, uma classe de flavonoides, é normalmente menor que 2 mg/dia. Por outro lado, a ingestão de isoflavonas foi constatada como maior em vegetarianos (19,4 mg/dia) do que em não vegetarianos (ZAMORA-ROS et al., 2012; ESCOBAR-CÉVOLI et al., 2017), Através de diferentes mecanismos, os compostos anteriormente mencionados aparentam promover variados efeitos benéficos para a saúde (BURKHOLDER-COOLEY et al., 2016).

1.1. OBESIDADE, DIABETES, DOENÇAS CARDIOVASCULARES E A SÍNDROME METABÓLICA

A síndrome metabólica (SM) é caracterizada pela presença simultânea de um conjunto de fatores, como a resistência à insulina, hipertensão, obesidade central, intolerância à glicose e dislipidemia (triglicérides elevados e lipoproteína de alta densidade reduzida [HDL-colesterol] no sangue) (PANCHAL; POUDYAL; BROWN, 2012; TAKAGI et al., 2020). A SM é responsável pelo aumento do risco de diferentes doenças, por exemplo, doença cardiovascular, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e diabetes (PANCHAL; POUDYAL; BROWN, 2012).

Os padrões de consumo alimentar da sociedade ocidental estão diretamente relacionados ao desenvolvimento da obesidade e complicações associadas (PANCHAL; POUDYAL; BROWN, 2012). A dieta ocidental é rica em carboidratos, como frutose ou sacarose e marcada pelo consumo excessivo desses compostos e de gorduras saturadas de origem animal, que causa distúrbios no metabolismo dos ácidos graxos e carboidratos. Além disso, por ser um carboidrato lipogênico, o consumo excessivo da frutose leva ao aumento da síntese de lipídios, acompanhada por redução da oxidação de ácidos graxos e aumento do armazenamento de gordura na região visceral (PANCHAL; POUDYAL; BROWN, 2012).

A obesidade é uma condição crônica que aumenta a morbidade e mortalidade por meio de complicações de saúde, decorrentes da deposição excessiva de gordura no organismo (YOSHIDA et al., 2014). A obesidade e os distúrbios metabólicos relacionados estão associados à disbiose da microbiota intestinal, ruptura da barreira intestinal e inflamação crônica (LU et al., 2020). Na obesidade, o estresse oxidativo e a inflamação induzem a disfunção dos órgãos (PANCHAL; POUDYAL; BROWN, 2012). Um exemplo disso é a DHGNA, que pode ser indiretamente dependente das vias associadas à obesidade induzida pela microbiota por meio de processos inflamatórios (PORRAS et al., 2017). A inflamação crônica no tecido adiposo, por exemplo, é caracterizada pelo aumento da infiltração de macrófagos, que pode levar a doenças relacionadas à obesidade, como diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) e aterosclerose (YOSHIDA et al., 2014).

O DMT2 é caracterizado como uma manifestação de distúrbios metabólicos que podem ser ocasionados pela ingestão excessiva de carboidratos e lipídios, que leva a quadros de hiperglicemia e hiperlipidemia, fatores de risco importantes no desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) e de desordem metabólica (BANSAL et al., 2012). Ao que diz respeito às DCV, como no caso da aterosclerose, um marcador precoce, crítico porém modificável de seu desenvolvimento é a disfunção endotelial. Diversos estudos destacaram a importância prognóstica de medidas de reatividade vascular (das artérias coronárias e periféricas) *in vivo* na previsão de eventos coronarianos futuros. Marcadores de risco de DCV bem reconhecidos, como a hipercolesterolemia e

estresse oxidativo, podem ter impacto no processo aterogênico mediado por seus efeitos na função vascular (MACREADY et al., 2014).

1.2. COMPOSTOS FITOQUÍMICOS BIOATIVOS

Conforme anteriormente mencionado, dada a natureza da dieta, os compostos fitoquímicos bioativos (CFB) são consumidos em grandes quantidades por vegetarianos. Esses compostos podem apresentar mecanismos de ação complementares e sobrepostos, dentre eles a modulação de enzimas de detoxificação, estímulo do sistema imunológico, redução de agregação plaquetária, modulação da síntese de colesterol, redução da pressão arterial (PA) e da incidência de doenças cardiovasculares e câncer, além de efeitos antioxidantes, antibacterianos e antivirais (LAMPE, 1999; KRIS-ETHERTON et al., 2002). Os CFB são encontrados principalmente em frutas e outros vegetais e subdivididos em diferentes classes, sendo alguns deles: flavonoides, carotenoides e isotiocianatos, os quais terão seus mecanismos de ação abordados e discutidos no presente trabalho.

Os flavonoides representam o subgrupo mais expressivo do grupo dos polifenóis, amplamente distribuídos no reino vegetal (SOBRATTEE et al., 2005; WEDICK et al., 2012). São classificados em: flavonóis, flavonas, flavanonas, antocianinas, flavan-3-óis e isoflavonas (WEDICK et al., 2012; GIL-CARDOSO et al., 2016). Assim como as fibras, os flavonoides têm sido apontados em estudos *in vitro* e *in vivo* como detentores de um papel na manutenção da microbiota intestinal e integridade da barreira durante a obesidade induzida por dieta, fatores que, quando em desequilíbrio, podem levar a ativação de vias inflamatórias e aumentar os riscos de desenvolvimento de resistência à insulina e desordens metabólicas, como o DMT2. Existem evidências de que os flavonoides podem exercer um papel protetor contra patologias associadas à obesidade por meio da modulação de eventos celulares relacionados à inflamação no intestino e ou na composição da microbiota. A relação dos flavonoides com a microbiota intestinal pode ser definida como uma “via de mão dupla”: para serem absorvidos, precisam ser hidrolisados, ou por enzimas intestinais, ou pela microflora colônica, ao passo que são também capazes de

modular a comunidade microbiana por seus efeitos antimicrobianos (GIL-CARDOSO et al., 2016). O consumo de determinados flavonoides, como por exemplo antocianinas e flavonóis, estão associados a reduções significativas na incidência de DMT2 (WEDICK et al., 2012; JACQUES et al., 2013). Segundo a literatura, os mecanismos que envolvem uma melhora da patogênese do diabetes e suas complicações através da ingestão de flavonoides estão relacionados com a regulação do metabolismo da glicose, atividades de enzimas hepáticas e do perfil lipídico (AL-ISHAQ et al., 2019). A ingestão de flavanonas e antocianidinas também apresentou papel na redução na mortalidade decorrente de doenças cardiovasculares (MINK et al., 2007).

Além dos flavonoides, outra classe de fitoquímicos ingeridos que confere proteção contra o desenvolvimento de DMT2 e doenças cardiovasculares, relacionados diretamente aos seus efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, são os carotenoides (CICCONE et al., 2013; SLUIJS et al., 2015). A classe dos isotiocianatos, presentes em vegetais crucíferos, também teve seus efeitos reportados em estudos pré-clínicos. Os compostos organossulfurados apresentaram efeitos antioxidantes, antidiabéticos e anti-inflamatórios (SAHIN et al., 2019). Apesar de recentes, os resultados são promissores e fornecem base para novos estudos.

2. OBJETIVOS

Partindo do pressuposto de que uma dieta vegetariana fornece grandes quantidades de CFB, essa poderia induzir os efeitos benéficos associados a esses compostos. Os efeitos promotores da saúde, provenientes da ingestão de CFB, enfatizam o impacto da alimentação na saúde e a importância de se compreender os mecanismos que envolvem as vias bioquímicas, além de evidenciar o papel da multidisciplinaridade no manejo da saúde humana.

O objetivo do estudo é, portanto, compreender e discutir, através do levantamento de dados presentes na literatura, os mecanismos pelos quais uma dieta vegetariana, caracterizada pelo consumo de maiores quantidades de flavonoides, carotenoides e isotiocianatos, promove efeitos benéficos para a

saúde, em particular na prevenção e diminuição de riscos relacionados ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e obesidade.

3. METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em um levantamento e revisão de dados bibliográficos. A pesquisa na literatura para seleção de artigos foi realizada em uma base de dados de revistas científicas indexadas: Web of Knowledge. Para conduzir as buscas, foi utilizada a combinação dos seguintes termos: Flavonoid* AND carotenoid* AND isothiocyanate*, no campo *All Fields*, intake OR diet AND cardiovascular OR obesity OR diabetes OR microbiota no campo *Title*.

3.1. CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram considerados somente estudos clínicos e pré-clínicos. Para os estudos pré-clínicos, foram excluídos artigos que utilizassem partes ou extratos de plantas variadas, incluindo, portanto, somente aqueles que estudaram os compostos purificados, comumente encontrados em frutas e vegetais de consumo tradicional. Quanto à seleção de estudos clínicos, foram incluídos artigos que analisaram o impacto de um maior consumo de CFB comparado a uma dieta com menor consumo, sendo assim excluídos estudos que abordassem dietas, como por exemplo, a Mediterrânea, sem ênfase no papel da variação do teor dos CFB. Seguindo os critérios mencionados, de 271 resultados obtidos através da busca, 18 foram selecionados para compor o presente trabalho. Adicionalmente, 2 estudos foram selecionados a partir de citações presentes em dois dos 18 artigos selecionados após busca no Web of Knowledge, por se tratarem de complementações dos estudos em questão.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. COMPOSTOS FITOQUÍMICOS BIOATIVOS

4.1.1. FLAVONOIDES

4.1.1.1. ESTUDOS CLÍNICOS

Com a finalidade de validar os resultados de estudos epidemiológicos, que reportam de forma consistente que o consumo de frutas e vegetais (F&V) reduz o risco de DCV, um estudo clínico paralelo, randomizado, controlado e dose-dependente foi conduzido em homens e mulheres com risco maior ou igual a 1,5 vezes de DCV. Os participantes receberam F&V ricos em flavonoides, baixo teor de flavonoides ou uma dieta habitual (grupo controle). Apesar dos resultados para o grupo como um todo terem sido inconclusivos, nos homens, a dieta com F&V ricos em flavonoides aumentou a reatividade microvascular dependente do endotélio no grupo que ingeriu 2 porções adicionais por dia de F&V. A melhora na função microvascular observada foi acompanhada de concentrações plasmáticas mais baixas de proteína C reativa (PCR), VCAM e E-selectina, além de concentrações plasmáticas de óxido nítrico (*nitric oxide*; NO) mais elevadas (MACREADY et al., 2014). Na Tabela 1, se encontram alguns dos vegetais e frutas ricos em flavonoides e aqueles com baixas concentrações desses compostos, utilizados para composição das porções empregadas no estudo por Macready e colaboradores (CHONG et al., 2013; MACREADY et al., 2014):

Tabela 1: Frutas e vegetais com alto e baixo teor de flavonoides que foram consumidos no estudo por Macready et al. Adaptado de CHONG et al., 2013; MACREADY et al., 2014.

Frutas e vegetais com alto teor de flavonoides (≥ 15 mg/100 g)	Frutas e vegetais com baixo teor de flavonoides (≤ 15 mg/100 g)
Frutas	Frutas
Maçãs, todas as variedades	Damasco, enlatado
Laranjas/tangerinas, todos os tipos	Avocados/Abacates
Toranja, rosa e vermelha, branca	Kiwi
Uvas, pretas ou vermelhas	Mangas
Ameixa, roxa ou vermelha	Pêssego, enlatado
Morangos	Abacaxi, fresco ou enlatado
Framboesas, vermelhas ou pretas	Pera, enlatada (sem casca)
Cerejas, doce ou azeda	Uvas, branca ou verde
Mirtilos	
Amoras	
Vegetais	Vegetais
Alface, folha roxa	Vagem
Repolho, roxo	Brócolis
Couve	Couve de Bruxelas
Cebola, roxa	Repolho, branco
Pimentão, verde ou amarelo	Cenouras
Rabanete	Couve-flor
Beringela	Milho, doce
Espinafre	Pepino
Agrião	Alho-poró
Tomate cereja	Cogumelos
Cebola, branca	Ervilhas
Aspargo	Ruibarbo

Para avaliar os efeitos a longo prazo (um ano) do consumo de isoflavonas e flavan-3-óis no risco de DCV, foi conduzido um estudo com a finalidade de avaliar os efeitos protetores vasculares destes compostos em mulheres na pós-menopausa com DMT2, além de avaliar se existe um potencial efeito sinérgico desses flavonoides com estatinas (CURTIS et al., 2012). As participantes foram randomizadas para consumir diariamente, duas vezes ao dia (de modo a manter os níveis de metabólitos circulantes), placebo ou 27g de chocolate enriquecido com flavonoides, fornecendo 90 mg de epicatequina (850 mg de flavan-3-óis totais) e 100 mg de isoflavonas (equivalentes de aglicona) (CURTIS et al., 2012). O consumo de chocolate enriquecido com flavonoide ao longo de 1 ano melhorou a sensibilidade à insulina e induziu reduções significativas na razão colesterol total/HDL-colesterol (HDL-C) e LDL-colesterol (LDL-C). O risco estimado de doença coronariana em 10 anos foi atenuado após a intervenção. Por outro lado, nenhum efeito sobre a PA, hemoglobina glicada (HbA1c) ou níveis de glicose foi

observado e o índice de massa corporal (IMC) foi semelhante entre os grupos de intervenção e placebo (CURTIS et al., 2012). De modo geral, os resultados destacaram o benefício da adição dos flavonoides dietéticos à terapia medicamentosa padrão, feita com estatintinas, no controle do risco de DCV em pacientes pós-menopáusicas com DMT2. Mais estudos são necessários para avaliar se os efeitos observados são restritos à população estudada e se a ingestão crônica de flavan-3-óis ou isoflavonas é igualmente eficaz quando consumida de forma independente (CURTIS et al., 2012).

O mesmo grupo conduziu outro estudo para avaliar os efeitos na progressão da aterosclerose e função hemodinâmica dessas pacientes (CURTIS et al., 2013). Nesse caso, o efeito da ingestão do chocolate enriquecido com flavonoides por 1 ano foi avaliado, dessa vez na progressão da aterosclerose e na função hemodinâmica das pacientes. Após 1 ano de intervenção, no grupo como um todo, não foram observados efeitos significativos no aumento da espessura médio-intimal da carótida ou PA média. Entretanto, em um subgrupo de pacientes com dados de rigidez arterial disponíveis, a velocidade da onda de pulso foi significativamente reduzida e essa redução foi ainda mais expressiva nas pacientes produtoras de equol (CURTIS et al., 2013), um metabólito microbiano da isoflavona daidzeína, que tem sua produção exclusivamente dependente da microbiota intestinal (BOLCA et al., 2007). Além disso, nesse mesmo subgrupo, as produtoras de equol também apresentaram maiores concentrações plasmáticas de NO, acompanhado de maiores reduções na PA diastólica e pressão arterial média. Deste modo, os resultados do estudo por Curtis e cols. evidencia os benefícios da ingestão de flavan-3-ol e isoflavona a longo prazo nos marcadores de rigidez arterial em pacientes com DMT2 em uso de estatinas, além de indiretamente ressaltar a importância da microbiota intestinal na potencialização desses efeitos (CURTIS et al., 2013).

4.1.1.2. ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS

Um importante flavonoide dietético comumente consumido, encontrado em cebolas roxas, maçãs, frutas vermelhas e frutas cítricas é a quercetina. Estudos com esse flavonoide foram conduzidos para avaliar seus efeitos na

DHGNA e demais patologias associadas à síndrome metabólica, como a obesidade, doenças cardiovasculares e diabetes, decorrente da resistência à insulina (PANCHAL; POUDYAL; BROWN, 2012; PORRAS et al., 2017).

Em um dos estudos, ratos Wistar machos serviram de modelo de síndrome metabólica, com DHGNA e parâmetros de risco cardiovasculares induzidos por dieta rica em carboidratos e gorduras. Nestes animais, a suplementação com quercetina 0,8 g/kg por 8 semanas não demonstrou efeitos no peso corporal e nas concentrações lipídicas plasmáticas, porém reduziu a deposição de gordura abdominal quando comparado aos animais que consumiram somente a dieta hiperlipídica. Segundo os autores, a dose utilizada nos animais configura uma dose realista para consumo dietético humano, correspondendo a 1 g/dia para um humano de 70 kg (PANCHAL; POUDYAL; BROWN, 2012). Em contrapartida, em outro estudo utilizando camundongos C57BL/6J desafiados com dieta hiperlipídica com ou sem quercetina por 16 semanas, foram demonstrados efeitos positivos na redução do ganho de peso e do conteúdo plasmático de triglicerídeos (TG) decorrentes da administração do flavonoide (PORRAS et al., 2017).

A dieta com quercetina demonstrou efeitos anti-inflamatórios, através da redução da expressão do fator de transcrição NF- κ B no coração (PANCHAL; POUDYAL; BROWN, 2012) e no fígado (PANCHAL; POUDYAL; BROWN, 2012; PORRAS et al., 2017), com concomitante redução da expressão gênica das citocinas inflamatórias TNF α e IL-6 (PORRAS et al., 2017). Além disso, a expressão hepática e cardíaca do fator de transcrição Nrf2, componente de um dos principais sistemas de defesa contra lesões relacionadas ao estresse, foi positivamente regulada, seguida da maior expressão de heme oxigenase-1 (HO-1), denotando seu efeito antioxidante (PANCHAL; POUDYAL; BROWN, 2012). Porras et al. também relataram a ação antioxidante da quercetina através da regulação da superexpressão de CYP2E1, envolvida na peroxidação lipídica ou lipoperoxidação (LPO) e, portanto, estresse oxidativo (PORRAS et al., 2017).

A quercetina também regulou positivamente a expressão hepática e cardíaca de carnitina palmitoiltransferase 1 (CPT1), um regulador da oxidação de ácidos graxos, bem como a expressão hepática de caspase-3, o que levaria a apoptose de células esteatóticas (PANCHAL; POUDYAL; BROWN, 2012).

Outro mecanismo que os autores associaram à atenuação da esteatose foi a modulação da expressão dos genes envolvidos na lipogênese e captação lipídica hepática, receptores X do fígado (LXR α), proteína de ligação ao elemento responsivo a esteróis-1 (SREBP-1c), ácido graxo sintase (FAS), proteína ligadora de ácidos graxos-1 (FABP1) e ácido graxo translocase (FAT/CD36) (Tabela 2), com consequente redução do acúmulo intrahepático de lipídios (TG e ácidos graxos livres; AGL). É válido ressaltar que o teor de AGL hepáticos podem servir como substrato para a formação de metabólitos lipotóxicos envolvidos na lesão hepática, que podem por sua vez induzir o estresse do retículo endoplasmático (RE), um dos fatores mais importantes para a progressão da DHGNA, através da desregulação de genes lipogênicos, promoção da resistência à insulina e ativação de vias inflamatórias (NF-kB). Os marcadores de estresse do RE GPR78 e CHOP tiveram sua expressão atenuada com quercetina (PORRAS et al., 2017). O flavonoide em questão também atuou em outros parâmetros envolvidos na síndrome metabólica, como a melhora da tolerância à glicose (PANCHAL; POUDYAL; BROWN, 2012; PORRAS et al., 2017) e sensibilidade à insulina (PORRAS et al., 2017), visto que as citocinas TNF α e IL-6 prejudicam a ação da insulina nos tecidos metabólicos (TAKAGI et al., 2020).

Todos os genes anteriormente mencionados atuam na patogênese da DHGNA, que tem como fator chave o estresse oxidativo e a inflamação. Desse modo, pode-se inferir que a administração de quercetina é capaz de atenuar a DHGNA, por meio de ações antioxidantes, anti-inflamatórias e redução do acúmulo de lipídios intrahepático, resultado de um desequilíbrio entre a lipogênese *de novo* ou captação de lipídios e o catabolismo de lipídios por meio da oxidação de ácidos graxos (BARBIER-TORRES et al., 2020), através da modulação do metabolismo lipídico (PANCHAL; POUDYAL; BROWN, 2012; PORRAS et al., 2017).

A regulação da expressão hepática de NF-kB, TNF α e IL-6 observada no estudo por Porras e cols. foi diretamente relacionada à microbiota intestinal e a modulação de sua composição pela dieta com quercetina. Uma dieta hiperlipídica contribui para a instalação de um processo de disbiose, caracterizada por um aumento na proporção de *Firmicutes/Bacteroidetes* e de

bactérias Gram-negativas. A administração de quercetina levou a uma redução na razão *Firmicutes/Bacteroidetes*, demonstrando a capacidade prebiótica desse flavonoide (PORRAS et al., 2017). O mesmo foi observado com a administração de outros flavonoides, como a procianidina (ZHENG et al., 2018) e neohesperidina (LU et al., 2020).

A modulação da microbiota intestinal é importante pois essa atua em simbiose com o corpo humano e é muito importante para regular a aquisição de nutrientes e o peso corporal (LU et al., 2020). O processo de desequilíbrio, a disbiose, é acompanhada por endotoxemia, marcada por um aumento de lipopolissacarídeo (LPS) circulante, disfunção da barreira intestinal e superexpressão de genes pró-inflamatórios. O LPS circulante se liga aos receptores TLR-4 no fígado, ativando a via de sinalização de NF- κ B, levando à indução de uma resposta pró-inflamatória mediada por TNF α e IL-6, que desempenham um papel fundamental na alteração do eixo intestino-fígado associada à disbiose e ao desenvolvimento da DHGNA (PORRAS et al., 2017). A modulação da microbiota pela quercetina foi ainda capaz de restaurar a baixa produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) induzida pela dieta rica em gordura, principalmente acetato, propionato e butirato. O aumento nas concentrações de AGCC promoveram uma melhora na integridade da barreira intestinal, prejudicada pela dieta hiperlipídica, que diminuiu os níveis de expressão das proteínas de junção intestinal claudina 1 e ocludina (PORRAS et al., 2017). Resultados similares foram observados com a ingestão de neohesperidina 50 mg/kg, que acarretou na maior expressão de ocludina e ZO-1, reduzindo significativamente os níveis de endotoxina sérica (LPS), decorrente de uma melhora na integridade da barreira intestinal, com menor permeabilidade. Conseqüentemente, pode-se afirmar que a inflamação sistêmica de baixo grau, característica da obesidade, foi atenuada (LU et al., 2020).

De modo similar ao observado com a quercetina (PANCHAL; POUDYAL; BROWN, 2012; PORRAS et al., 2017), a administração de procianidina 100 mg/kg, um potente flavonoide antioxidante encontrado em muitos vegetais e frutas, como uva e mirtilo, por 12 semanas, também demonstrou seus efeitos na melhora e prevenção da obesidade induzida por dieta hiperlipídica e seus fatores

de risco associados, reduzindo o ganho de peso corporal e diminuindo ligeiramente o peso dos tecidos adiposos abdominais dos camundongos. Assim como observado no estudo por Panchal et al., a procianidina não reduziu as concentrações sanguíneas de TG (PANCHAL; POUDYAL; BROWN, 2012), porém foi capaz de aumentar as concentrações de HDL (ZHENG et al., 2018).

Outro flavonoide com efeito na modulação da microbiota e encontrado de forma abundante em frutas cítricas é a neohesperidina. Sua administração, curiosamente, levou a um aumento da abundância de *Lachnospiraceae*, família relacionada ao desenvolvimento da obesidade e DMT2, enquanto o inverso foi observado no estudo com administração de procianidina (ZHENG et al., 2018; LU et al., 2020). A neohesperidina também demonstrou capacidade de atenuar o ganho de peso corporal, de melhorar a tolerância à glicose e sensibilidade à insulina, assim como observado com a quercetina (PANCHAL; POUDYAL; BROWN, 2012; PORRAS et al., 2017), além de alterar a expressão de genes envolvidos no transporte de lipídios, na lipogênese e genes marcadores de oxidação de ácidos graxos (Tabela 2), melhorando o perfil lipídico, evidenciado pela redução de TG hepático, sérico, LDL sérico e aumento do HDL sérico (LU et al., 2020). Vale ressaltar que a alteração da expressão de genes envolvidos na lipogênese e captação de lipídios pela quercetina representou um dos mecanismos responsáveis pela atenuação da DHGNA e que o estresse do ER é um fator responsável pela desregulação de genes lipogênicos (PORRAS et al., 2017). Os camundongos alimentados com neohesperidina demonstraram menores concentrações séricas de TNF α e MCP-1 e, no fígado e tecido adiposo epididimal, as expressões de TNF α , interleucina 1 β (IL-1 β) e MCP-1 foram significativamente menores (LU et al., 2020).

Importante ressaltar a imprescindibilidade da microbiota no efeito anti-obesidade da neohesperidina, comprovado através de dois testes: 1) a administração de antibiótico, que eliminou os efeitos benéficos da neohesperidina na redução do peso e 2) ensaios de transplante fecal, que constataram que o peso corporal de camundongos alimentados com dieta rica em gordura diminuiu quando os animais receberam microbiota do grupo tratado com neohesperidina, além de uma melhora nos parâmetros anteriormente discutidos (LU et al., 2020).

A figura 1 abaixo ilustra os mecanismos anteriormente citados com relação à modulação da microbiota pela quercetina, procianidina e neohesperidina, atenuando os efeitos causados pelo consumo de dieta hiperlipídica (PORRAS et al., 2017; ZHENG et al., 2018; LU et al., 2020):

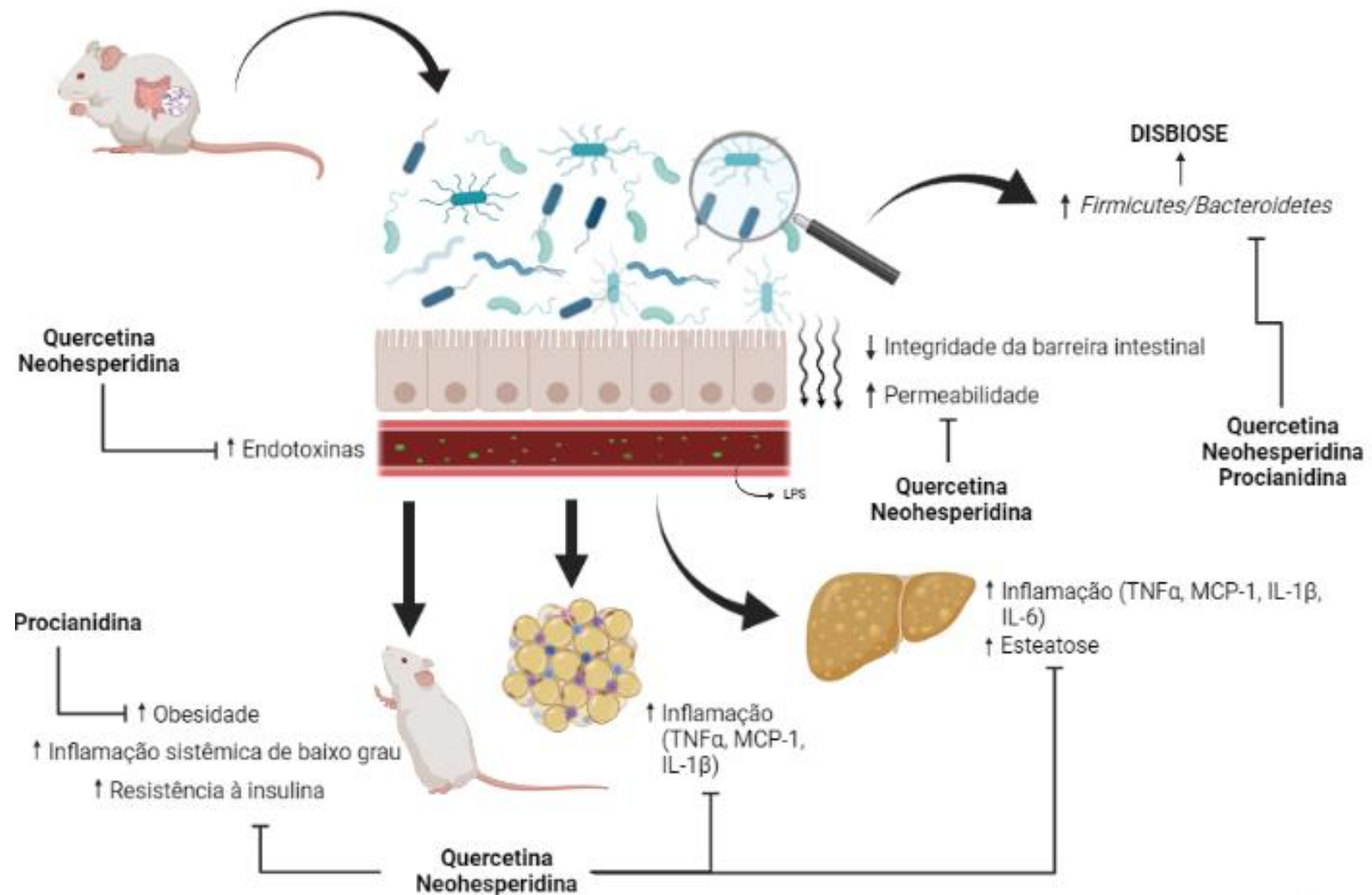


Figura 1: Mecanismos envolvidos na modulação da microbiota intestinal pela quercetina, procianidina e neohesperidina, atenuando os efeitos causados pelo consumo de dieta hiperlipídica.

O principal flavonol do cacau, a epicatequina, também teve seus efeitos na inflamação do tecido adiposo e alterações metabólicas decorrentes estudados. Os camundongos que receberam 200 mg/kg de epicatequina adicionados a uma dieta rica em gordura por 12 semanas não desenvolveram obesidade e, conseqüentemente, a tolerância à insulina e a à glicose foram mantidas normais. A expressão de CCL19 no tecido adiposo, uma quimiocina, bem como suas concentrações séricas se encontraram reduzidas nos animais alimentados com epicatequina. Além disso, genes inflamatórios do tecido adiposo, como TNF α , IL-6, MCP-1 e SAA3 foram regulados positivamente apenas em camundongos alimentados com a dieta hiperlipídica. Efeitos similares na expressão de genes foram observados no fígado, assim como também avaliado no estudo com neohesperidina, com expressões hepáticas e no tecido adiposo epididimal de TNF α e MCP-1 reduzidas (SANO et al., 2017; LU et al., 2020).

Outro flavonoide presente em frutas cítricas, a naringina, quando administrado à uma dieta hiperlipídica na dose de 100 mg/kg/dia (dose realista para consumo humano dietético) por 16 semanas não teve efeitos no peso corporal dos animais quando comparado aos ratos que receberam somente a dieta hiperlipídica, porém levou à diminuição da deposição de gordura abdominal, conforme também foi observado no estudo por Panchal e colaboradores com a administração de quercetina (PANCHAL; POUDYAL; BROWN, 2012; ALAM; KAUTER; BROWN, 2013). O acúmulo de lipídios no fígado foi atenuado tanto pela administração de quercetina (PORRAS et al., 2017) e neohesperidina (LU et al., 2020) quanto de naringina. Além disso, a naringina e neohesperidina normalizaram o aumento na atividade plasmática das enzimas aspartato aminotransferase (AST) e da alanina aminotransferase (ALT), provocado pelo consumo de dieta rica em gordura e que refletem um efeito hepatoprotetor (ALAM; KAUTER; BROWN, 2013; LU et al., 2020). A redução na atividade plasmática de ALT também foi observada com a administração de quercetina (PANCHAL; POUDYAL; BROWN, 2012; PORRAS et al., 2017).

A dieta com naringina também reduziu as concentrações plasmáticas lipídicas, conforme ocorreu com a neohesperidina (LU et al., 2020) e levou à melhora da tolerância à glicose. No âmbito cardiovascular, a naringina e

quercetina reduziram a PA sistólica (PANCHAL; POUDYAL; BROWN, 2012; ALAM; KAUTER; BROWN, 2013) e a naringina ainda exerceu seu efeito cardioprotetor através da redução da infiltração de células inflamatórias no ventrículo esquerdo, da deposição de colágeno e na melhora da reatividade vascular, efeito similar ao da quercetina (PANCHAL; POUDYAL; BROWN, 2012) e ao observado no estudo clínico por Macready e cols., em que o efeito foi obtido através de um aumento do consumo de F&V ricos em flavonoides, no que diz respeito à melhora da reatividade vascular em homens (PANCHAL; POUDYAL; BROWN, 2012; ALAM; KAUTER; BROWN, 2013; MACREADY et al., 2014).

Além disso, a naringina demonstrou ser mais um flavonoide capaz de exercer efeitos antioxidantes, conforme evidenciado pela redução nas concentrações plasmáticas de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico, utilizado para medir os níveis de malondialdeído (MDA), um produto da LPO (ALAM; KAUTER; BROWN, 2013). O aumento de MDA induzido por dieta hiperlipídica nos tecidos do cólon foi neutralizado com a administração de apigenina 10 mg/kg/dia adicionada à dieta rica em gordura em camundongos C57BL/6J. O flavonoide ainda exerceu seus efeitos na inflamação colônica após 8 semanas de intervenção através da neutralização das elevações de IL-1 β e IL-6, além de prevenir alterações metabólicas, como o aumento do peso da gordura corporal e epididimal, bem como a elevação das concentrações plasmáticas de colesterol total, triglicerídeos e glicose (GENTILE et al., 2018).

Outro flavonoide com efeitos cardiovasculares é a rutina, um glicosídeo de quercetina. Quando adicionado a uma dieta rica em gordura e colesterol fornecida a hamsters hipercolesterolêmicos por um período de 12 e 20 semanas, a frequência cardíaca foi significativamente menor do que nos animais alimentados com dieta hiperlipídica. De forma coerente, o mesmo foi observado para a medida de pressão arterial, que se manteve próxima à linha de base. Este efeito foi supostamente atribuído à maior concentração de NO circulante, que conforme estudo por Macready e cols., concentrações plasmáticas mais elevadas de nitrito, um marcador de NO, foram observadas após ingestão de maiores quantidades de F&V ricos em flavonoides (KALGAONKAR et al., 2010; MACREADY et al., 2014). Além disso, após 12 semanas, o acúmulo de colesterol

aórtico, indicador para o desenvolvimento de aterosclerose aórtica, foi significativamente menor no grupo da rotina (KALGAONKAR et al., 2010).

O metabólito colônico da naringina, naringenina (ALAM; KAUTER; BROWN, 2013), também teve seus efeitos na inflamação crônica relacionada à obesidade estudados, mais precisamente, na infiltração de macrófagos no tecido adiposo, que contribui para o desenvolvimento de resistência à insulina, DMT2 e aterosclerose. Apesar de não ter afetado os ganhos de peso corporal e de gordura epididimal induzidos por dieta hiperlipídica, a naringenina (100 mg/kg/dia) exerceu efeitos benéficos em camundongos C57BL/6J alimentados por 14 dias com dieta hiperlipídica ao suprimir a infiltração de macrófagos no tecido adiposo por meio da inibição da produção da proteína quimioatraente de monócitos, MCP-1, tal qual ocorreu com a administração de neohesperidina (LU et al., 2020) e epicatequina (SANO et al., 2017). Os resultados deste estudo demonstram, portanto, que o consumo diário de naringenina pode apresentar efeitos preventivos em patologias associadas à obesidade (YOSHIDA et al., 2014).

Os efeitos da luteolina, um membro crucial das flavonas amplamente encontrado em vegetais e frutas, foram avaliados por 16 semanas em relação a obesidade e suas complicações metabólicas em camundongos C57BL/6J, através da interação entre o fígado e o tecido adiposo. A dieta com luteolina reduziu o peso corporal e dos tecidos de deposição de gordura em comparação com camundongos alimentados somente com dieta hiperlipídica. Assim como observado nos estudos com neohesperidina (LU et al., 2020) e quercetina (PORRAS et al., 2017), a luteolina suprimiu a lipogênese hepática, ao reduzir a expressão de proteínas envolvidas na síntese lipídica (Tabela 2), reduzindo o conteúdo hepático de ácidos graxos e TG, evitando assim o acúmulo de gordura e esteatose e, eventualmente, melhorando a resistência à insulina, conforme mecanismo discutido no parágrafo seguinte. Em contrapartida, no tecido adiposo, as expressões do receptor ativado por proliferadores de peroxissomos gama (PPAR γ), proteína de ligação ao elemento responsivo a esteróis-1 (SREBP1) e acil-CoA carboxilase (ACC) foram significativamente aumentadas. Ainda no tecido adiposo, houve aumento na expressão de genes envolvidos na lipólise, na oxidação de AGL e um aumento no ciclo do ácido cítrico, que

ocorrerem antes da formação de gotículas lipídicas, reduzindo assim a adiposidade. Os resultados em conjunto sugerem que a luteolina promoveu uma melhora da esteatose hepática e da lipotoxicidade através da supressão da lipogênese hepática e um aumento na lipogênese e captação de AGL circulantes pelos adipócitos, reduzindo também as concentrações plasmáticas de AGL e TG (KWON et al., 2015).

A luteolina ainda melhorou a sensibilidade à insulina hepática nos camundongos suplementados, ao suprimir a expressão de SREBP1, uma proteína lipogênica, que modula a expressão de *Irs2*. Em estados normais, a ligação da insulina ao receptor resulta na inibição de enzimas envolvidas na gliconeogênese pela diminuição das atividades hepáticas de G6Pase e PEPCK. Nos camundongos obesos, não suplementados com luteolina, a expressão de SREBP1 estava aumentada, levando a diminuição da expressão de *Irs2*, que pode levar à resistência hepática à insulina. Em casos de resistência, as atividades hepáticas de PEPCK e G6Pase se encontram aumentadas, tal qual foi observado nos camundongos alimentados somente com dieta hiperlipídica, demonstrando que em tais situações a insulina não é, portanto, capaz de inibir a gliconeogênese, refletindo em maiores níveis de glicose e insulina de jejum. Portanto, com a supressão da expressão de SREBP1, a administração de luteolina promoveu uma melhora nos parâmetros anteriormente citados, suprimindo as atividades hepáticas de PEPCK e G6Pase através de um aumento na expressão de *Irs2*, levando a uma melhora na sensibilidade à insulina e demonstrando a interligação da regulação do metabolismo lipídico e da homeostase da glicose (KWON et al., 2015).

Em outro estudo com este flavonoide, em que camundongos foram alimentados com luteolina adicionada à uma dieta hiperlipídica, observou-se uma melhora significativa na tolerância à glicose e na sensibilidade à insulina, assim como observado com outros flavonoides citados (PANCHAL; POUDYAL; BROWN, 2012; PORRAS et al., 2017; LU et al., 2020), visto que a dieta rica em gordura reduziu a translocação do transportador de glicose GLUT4 para a membrana plasmática no tecido adiposo epididimal, o que foi normalizado com a suplementação dietética de luteolina, sugerindo uma melhora na captação de glicose pelo tecido adiposo (XU et al., 2014). Conforme observado nos animais

do estudo por Xu et al., na obesidade e no diabetes tipo 2, o GLUT4 é regulado negativamente no tecido adiposo, tecido este que desempenha um papel importante na homeostase da glicose e afeta a sensibilidade à insulina em outros tecidos (CARVALHO et al., 2005). Além disso, animais alimentados com luteolina apresentaram menor peso corporal e do tecido adiposo do que animais alimentados exclusivamente com dieta hiperlídica (XU et al., 2014).

4.1.2. CAROTENOIDES

4.1.2.1. ESTUDOS CLÍNICOS

Um carotenoide comum na alimentação, o licopeno, é responsável pela cor vermelha em várias frutas e vegetais, como tomate, melancia, goiaba e toranjas, bem conhecido por suas propriedades antioxidantes. Em humanos, o licopeno é armazenado principalmente no tecido adiposo, onde representa mais da metade da concentração total de carotenoides (FENNI et al., 2017). Para avaliar o impacto do consumo de vegetais ricos em carotenoides (dentre eles o licopeno), na síndrome metabólica, homens obesos foram recrutados em um estudo clínico de 8 semanas de duração, onde receberam dietas que variavam no teor de cada carotenoide. A ingestão diária de bebidas preparadas a partir de cenoura e couve diminuiu significativamente o nível de gordura visceral e levou à redução da taxa de oxidação de coenzima Q10 (CoQ10) em todos os grupos, indicando uma redução do estresse oxidativo. Entretanto, não foram observadas melhoras significativas no perfil lipídico (TG séricos, colesterol total, HDL, LDL), na glicemia de jejum e na expressão das citocinas inflamatórias TNF α e IL-6 (TAKAGI et al., 2020). Os efeitos positivos observados no estudo por Takagi e cols., como a redução da gordura visceral e da taxa de oxidação de CoQ10, não foram observados em um estudo que avaliou se o consumo de produtos à base de tomate (equivalente a 32-50 mg de licopeno/dia) ou suplementos de licopeno (10 mg/dia) afetaria biomarcadores de risco de DCV em indivíduos saudáveis. Nesse caso, a hipótese levantada para ausência de efeitos foi o estado de saúde dos indivíduos, que poderiam ser “muito saudáveis” para que qualquer efeito cardiovascular fosse notado (THIES et al., 2012).

4.1.2.2. ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS

Assim como avaliado em estudos clínicos, estudos pré-clínicos também investigaram os efeitos do licopeno na obesidade induzida por dieta rica em gordura e patologias relacionadas. Em um estudo com camundongos, o licopeno adicionado à dieta rica em gordura por 12 semanas não promoveu efeitos na redução do peso corporal, porém levou à melhora nos parâmetros lipídicos (TG e AGL) e na glicemia de jejum, insulinemia e HOMA-IR. Seus efeitos também foram observados na melhora da esteatose hepática e metabolismo lipídico, evidenciado pela redução da lipogênese, com forte regulação negativa da expressão de SREBP-1C e ácido graxo sintase (FASN) e regulação positiva de genes envolvidos na β -oxidação de ácidos graxos, como CPT-1, acil-CoA oxidase (ACOX) e PPAR α , resultando na diminuição do acúmulo de lipídios intrahepático (FENNI et al., 2017).

O impacto da suplementação de licopeno no estado inflamatório do tecido adiposo também foi avaliado, revelando uma regulação negativa de genes que codificam marcadores pró-inflamatórios, como citocinas (IL-6, TNF α), adipocinas (resistina, visfatina, leptina), quimiocinas (CCL5, MCP-1, CXCL10) e uma regulação positiva de genes que codificam proteínas anti-inflamatórias, como IL-10 e TGF- β . Além disso, os níveis de fosforilação de p65 e I κ B, envolvidos na via de sinalização do NF- κ B, foram fortemente reduzidos com a administração de licopeno, demonstrando o mecanismo molecular envolvido na redução da inflamação no tecido adiposo (FENNI et al., 2017).

4.1.3. ISOTIOCIANATO

Os isotiocianatos são compostos fitoquímicos bioativos presentes em vegetais crucíferos. Em estudos pré-clínicos, os compostos organossulfurados apresentaram efeitos antioxidantes, antidiabéticos e anti-inflamatórios (SAHIN et al., 2019). Diferente dos compostos anteriormente mencionados, não foram localizados estudos clínicos que avaliaram o efeito dos isotiocianatos nos parâmetros estudados neste trabalho. Porém, apesar de recentes e com aplicação somente em animais, os resultados são promissores e fornecem base para o desenvolvimento de novos estudos.

4.1.3.1. ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS

Os efeitos do alil isotiocianato (AITC), um fitoquímico dietético encontrado em vegetais crucíferos, foram investigados em um modelo de ratos com DMT2 induzida por dieta rica em gordura/estrepozotocina, tratados com doses de 100 mg/kg de AITC por 12 semanas. No estudo, ratos diabéticos tratados com AITC apresentaram redução significativa dos níveis de creatinina, uréia e glicose, bem como atividades de ALT e AST, indicando menor dano hepático. Além disso, as concentrações séricas de MDA, bem como as concentrações de MDA no fígado, foram menores com a administração de AITC aos ratos diabéticos, revelando sua propriedade antioxidante e de inibir a peroxidação lipídica. Por fim, os animais diabéticos tratados com AITC exibiram uma diminuição significativa no nível de expressão da proteína NF- κ B, acompanhado de um aumento de Nrf2 no fígado e rim. De modo geral, pode-se dizer que o AITC apresentou efeitos antidiabéticos (diminuindo a concentração de glicose no sangue e melhorando a concentração de insulina), anti-inflamatórios e antioxidantes no DMT2 (SAHIN et al., 2019).

Em outro estudo, os efeitos do isotiocianato de benzila (BITC) e isotiocianato de fenetila (PEITC), compostos fitoquímicos organossulfurados ricos em vegetais crucíferos, foram investigados quanto as suas atividades antiobesidade e anti-hepatosteatose em um modelo de camundongo da linhagem C57BL/6J com obesidade induzida por dieta rica em gordura. O aumento da expressão gênica hepática e do conteúdo proteico de SREBP1c, LXR α , estearoil CoA dessaturase-1 (SCD-1), bem como a expressão de FAS e ACC, enzimas lipogênicas, foi atenuada em camundongos administrados com BITC e PEITC. Foi observado uma diminuição no peso corporal, no peso do tecido adiposo perinéfrico e epididimal e no tamanho dos adipócitos induzidos por alimentação com dieta rica em gordura. Além disso, os conteúdos plasmáticos de AGL, glicose e HOMA-IR diminuíram, melhorando a hiperglicemia induzida por dieta rica em gordura e a resistência à insulina (CHUANG et al., 2019).

A Tabela 2, formulada a partir dos dados dos estudos pré-clínicos selecionados, reúne as principais modificações induzidas na expressão gênica e/ou do conteúdo proteico de proteínas envolvidas no metabolismo lipídico, vias

inflamatórias, estresse oxidativo e permeabilidade intestinal, ocasionadas pelos CFB anteriormente discutidos. Para melhor visualização, as células indicando modulações positivas foram coloridas de verde e as negativas, de vermelho.

Tabela 2: Principais modulações, positivas ou negativas, na expressão gênica e/ou do conteúdo proteico de proteínas envolvidas no metabolismo lipídico, vias inflamatórias, estresse oxidativo e permeabilidade intestinal, ocasionadas pelos CFB anteriormente discutidos. As setas para cima (↑) indicam aumento da expressão e as setas para baixo (↓), redução.

Estudo, Classe, CFB, Tecido Genes/Proteínas	Panchal et	Panchal et	Porras et al	Porras et al	Lu et al	Lu et al	Lu et al	Sano et al	Sano et al
	Flavonoide	Flavonoide	Flavonoide	Flavonoide	Flavonoide	Flavonoide	Flavonoide	Flavonoide	Flavonoide
	Quercetina	Quercetina	Quercetina	Quercetina	Neohesperidina	Neohesperidina	Neohesperidina	Epicatequina	Epicatequina
	Fígado e coração	Fígado	Fígado	Intestino	Intestino	Fígado	Tecido adiposo	Fígado e tecido adiposo	Tecido adiposo
Nrf2	↑	-	-	-	-	-	-	-	-
HO-1	↑	-	-	-	-	-	-	-	-
CPT-1	↑	-	-	-	-	-	-	-	-
NF-κB	↓	-	↓	-	-	-	-	-	-
Caspase-3	-	↓	-	-	-	-	-	-	-
FABP-1	-	-	↑	-	-	-	-	-	-
TNFα	-	-	↓	-	-	↓	↓	-	↓
IL-6	-	-	↓	-	-	-	-	-	↓
CYP2E1	-	-	↓	-	-	-	-	-	-
LXR	-	-	↓	-	-	-	-	-	-
FAS/FASN	-	-	↓	-	-	↓	↓	-	-
SREBP-1(c)	-	-	↓	-	-	↓	-	-	-
FAT/CD36	-	-	↓	-	-	-	↓	-	-
GPR78	-	-	↓	-	-	-	-	-	-
CHOP	-	-	↓	-	-	-	-	-	-
TLR-4	-	-	↓	-	-	-	-	-	-
Claudina-1	-	-	-	↑	-	-	-	-	-
Ocludina	-	-	-	↑	↑	-	-	-	-
ZO-1	-	-	-	-	↑	-	-	-	-
PPARα	-	-	-	-	-	-	↑	-	-
PGC1-α	-	-	-	-	-	-	↑	-	-
IL-1β	-	-	-	-	-	↓	↓	-	-
MCP-1	-	-	-	-	-	↓	↓	-	↓
CCL19	-	-	-	-	-	-	-	↓	-

SAA3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↓
PPARγ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ACC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FFAR3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FABP4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LPL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IL-10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TGF-β	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CCL5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CXCL10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabela 2: Continuação.

Estudo, Classe, CFB, Tecido Genes/Proteínas	Yoshida et al	Kwon et al	Kwon et al	Fenni et al	Fenni et al	Sahin et al	Chuang et al
	Flavonoide	Flavonoide	Flavonoide	Carotenoide	Carotenoide	Isotiocianato	Isotiocianato
	Naringenina	Luteolina	Luteolina	Licopeno	Licopeno	Alil isotiocianato	BITC e PEITC
	Tecido adiposo	Fígado	Tecido adiposo	Fígado	Tecido adiposo	Fígado	Fígado
Nrf2	-	-	-	-	-	↑	-
HO-1	-	-	-	-	-	-	-
CPT-1	-	-	-	↑	-	-	-
NF-κB	-	-	-	-	-	↓	-
Caspase-3	-	-	-	-	-	-	-
FABP-1	-	-	-	-	-	-	-
TNF α	-	-	-	-	↓	-	-
IL-6	-	-	-	-	↓	-	-
CYP2E1	-	-	-	-	-	-	-
LXR	-	-	-	-	-	-	↓
FAS/FASN	-	-	-	↓	-	-	↓
SREBP-1(c)	-	↓	↑	↓	-	-	↓
FAT/CD36	-	-	↑	-	-	-	-
GPR78	-	-	-	-	-	-	-
CHOP	-	-	-	-	-	-	-
TLR-4	-	-	-	-	-	-	-
Claudina-1	-	-	-	-	-	-	-
Ocludina	-	-	-	-	-	-	-
ZO-1	-	-	-	-	-	-	-
PPAR α	-	-	-	↑	-	-	-
PGC1- α	-	-	-	-	-	-	-
IL-1 β	-	-	-	-	-	-	-
MCP-1	↓	-	-	-	↓	-	-
CCL19	-	-	-	-	-	-	-

SAA3	-	-	-	-	-	-	-
PPARγ	-	↓	↑	-	-	-	-
ACC	-	↓	↑	-	-	-	↓
FFAR3	-	-	↑	-	-	-	-
FABP4	-	-	↑	-	-	-	-
LPL	-	-	↑	-	-	-	-
IL-10	-	-	-	-	↑	-	-
TGF-β	-	-	-	-	↑	-	-
CCL5	-	-	-	-	↓	-	-
CXCL10	-	-	-	-	↓	-	-

5. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos através da revisão de dados disponíveis em literatura demonstram os benefícios de diferentes CFB. Esses compostos, dada a composição de uma dieta vegetariana, são consumidos em quantidades mais expressivas por vegetarianos. Conforme objetivo, discutiu-se os efeitos, muitas vezes complementares e sobrepostos, do consumo de flavonoides, carotenoides e isotiocianatos, aos quais se atribuem efeitos preventivos e terapêuticos da obesidade e suas complicações relacionadas. Há evidências de efeitos promissores no tratamento ou prevenção do DMT2, DCV e DHGNA, refletidos na melhora do metabolismo e perfil lipídico, sensibilidade à insulina, tolerância à glicose, inflamação e estresse oxidativo.

Os mecanismos envolvidos nos efeitos benéficos observados nos estudos pré-clínicos incluem a modulação da expressão de genes e do conteúdo de proteínas, da composição da microbiota intestinal, da interação entre o metabolismo lipídico e a homeostase da glicose, do eixo fígado-intestino e da relação entre fígado e tecido adiposo. Em alguns estudos com animais, entretanto, efeitos na redução do ganho de peso corporal ou na melhora das concentrações plasmáticas de lipídios não foram observados, sendo assim aspectos que necessitam ser mais extensivamente estudados. Nos estudos clínicos, observou-se uma diferença de efeito entre classes de CFB; enquanto flavonoides atuaram na melhora do perfil lipídico dos participantes, tal efeito não foi observado em estudo com carotenoides, que, por outro lado, demonstraram efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios.

A análise da literatura aponta algumas limitações dos estudos, que deverão ser consideradas no futuro para melhor compreender os efeitos dos CFB. Deve-se observar se as doses utilizadas nos estudos pré-clínicos são possíveis de serem consumidas por um humano através da dieta e quanto tempo de consumo seria necessário para obtenção dos efeitos benéficos observados. Além disso, deve-se considerar a composição da dieta entre os indivíduos vegetarianos, para que seja possível estimar de maneira satisfatória a ingestão de CFB e de macro e micronutrientes que também podem afetar o metabolismo. Finalmente, a variabilidade interindividual no metabolismo dos CFB precisa ser

considerada, uma vez que diferentes perfis de metabólitos gerados em diferentes indivíduos podem ocasionar respostas fisiológicas distintas.

De modo geral, os resultados apontam para efeitos promissores no tratamento ou prevenção de doenças metabólicas, decorrentes do maior consumo de CFB, compostos que podem ter um emprego terapêutico, por serem naturalmente encontrados em alimentos, economicamente viáveis e sem, necessariamente, efeitos colaterais. Mais estudos clínicos são necessários para efetivamente afirmar que os CFB consumidos por humanos através da dieta são capazes de exercer os efeitos observados nos estudos pré-clínicos, levando em consideração a quantidade de CFB a ser consumida e o tempo de consumo. Seria interessante também a condução de estudos que avaliassem os efeitos do consumo de CFB entre vegetarianos e não-vegetarianos, de modo a comprovar o observado em estudos pré-clínicos presentes.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-ISHAQ, R. K. et al. Flavonoids and their anti-diabetic effects: Cellular mechanisms and effects to improve blood sugar levels. **Biomolecules**, v. 9, n. 9, 2019.

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

BANSAL, P. et al. Antidiabetic, antihyperlipidemic and antioxidant effects of the flavonoid rich fraction of *Pilea microphylla* (L.) in high fat diet/streptozotocin-induced diabetes in mice. **Experimental and Toxicologic Pathology**, v. 64, n. 6, p. 651–658, 2012.

BARBIER-TORRES, L. et al. Silencing hepatic MCJ attenuates non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) by increasing mitochondrial fatty acid oxidation. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, 2020.

BOLCA, S. et al. Microbial and dietary factors are associated with the equol producer phenotype in healthy postmenopausal women. **Journal of Nutrition**, v. 137, n. 10, 2007.

BURKHOLDER-COOLEY, N. et al. Comparison of polyphenol intakes according to distinct dietary patterns and food sources in the Adventist Health Study-2 cohort. **British Journal of Nutrition**, v. 115, n. 12, 2016.

CARVALHO, E. et al. Adipose-specific overexpression of GLUT4 reverses insulin resistance and diabetes in mice lacking GLUT4 selectively in muscle. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 289, n. 4 52-4, 2005.

CHONG, M. F. et al. Impact of the quantity and flavonoid content of fruits and vegetables on markers of intake in adults with an increased risk of cardiovascular disease: The FLAVURS trial. **European Journal of Nutrition**, v. 52, n. 1, 2013.

CHUANG, W. T. et al. Benzyl Isothiocyanate and Phenethyl Isothiocyanate Inhibit Adipogenesis and Hepatosteatosis in Mice with Obesity Induced by a High-Fat Diet. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2019.

CICCONE, M. M. et al. Dietary intake of carotenoids and their antioxidant and anti-inflammatory effects in cardiovascular care. **Mediators of Inflammation**, v. 2013, 2013.

CURTIS, P. J. et al. Chronic ingestion of flavan-3-ols and isoflavones improves insulin sensitivity and lipoprotein status and attenuates estimated 10-year CVD risk in medicated postmenopausal women with type 2 diabetes: A 1-year, double-blind, randomized, controlled trial. **Diabetes Care**, v. 35, n. 2, 2012.

CURTIS, P. J. et al. Vascular function and atherosclerosis progression after 1 year of flavonoid intake in statin-treated postmenopausal women with type 2 diabetes: A double-blind randomized controlled trial. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 97, n. 5, 2013.

DWYER, J. Vegetarian Diets. In: **Encyclopedia of Human Nutrition**. [s.l: s.n.]4–4.

ESCOBAR-CÉVOLI, R. et al. An Overview of Global Flavonoid Intake and its Food Sources. In: **Flavonoids - From Biosynthesis to Human Health**. [s.l: s.n.]

FENNI, S. et al. Lycopene and tomato powder supplementation similarly inhibit high-fat diet induced obesity, inflammatory response, and associated metabolic disorders. **Molecular Nutrition and Food Research**, v. 61, n. 9, 2017.

GENTILE, D. et al. The flavonoid compound apigenin prevents colonic inflammation and motor dysfunctions associated with high fat diet-induced obesity. **PLoS ONE**, v. 13, n. 4, 2018.

GIL-CARDOSO, K. et al. Effects of flavonoids on intestinal inflammation, barrier integrity and changes in gut microbiota during diet-induced obesity. **Nutrition Research Reviews**, v. 29, n. 2, p. 234–248, 2016.

IBOPE. **Pesquisa de opinião pública sobre vegetarianismo**. Disponível em: <https://www.svb.org.br/images/Documentos/JOB_0416_VEGETARIANISMO.pdf>.

JACQUES, P. F. et al. Higher dietary flavonol intake is associated with lower incidence of type 2 diabetes. **Journal of Nutrition**, v. 143, n. 9, p. 1474–1480, 2013.

KALGAONKAR, S. et al. Effects of a flavonol-rich diet on select cardiovascular parameters in a Golden Syrian hamster model. **Journal of Medicinal Food**, v. 13, n. 1, 2010.

KOETH, R. A. et al. Intestinal microbiota metabolism of l-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. **Nature Medicine**, v. 19, n. 5, p. 576–585, 2013.

KRIS-ETHERTON, P. M. et al. Bioactive compounds in foods: Their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. **American Journal of Medicine**, v. 113, n. 9 SUPPL. 2, p. 71–88, 2002.

KWON, E. Y. et al. Luteolin attenuates hepatic steatosis and insulin resistance through the interplay between the liver and adipose tissue in mice with diet-induced obesity. **Diabetes**, v. 64, n. 5, 2015.

LAMPE, J. W. Health effects of vegetables and fruit: Assessing mechanisms of action in human experimental studies. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 70, n. 3 SUPPL., 1999.

LU, J. F. et al. Neohesperidin attenuates obesity by altering the composition of the gut microbiota in high-fat diet-fed mice. **FASEB Journal**, v. 34, n. 9, 2020.

MACREADY, A. L. et al. Flavonoid-rich fruit and vegetables improve microvascular reactivity and inflammatory status in men at risk of cardiovascular disease-FLAVURS: A randomized controlled trial. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 99, n. 3, 2014.

MINK, P. J. et al. Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality: A prospective study in postmenopausal women. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 85, n. 3, p. 895–909, 2007.

PANCHAL, S. K.; POUDYAL, H.; BROWN, L. Quercetin ameliorates cardiovascular, hepatic, and metabolic changes in diet-induced metabolic syndrome in rats. **Journal of Nutrition**, v. 142, n. 6, 2012.

PORRAS, D. et al. Protective effect of quercetin on high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice is mediated by modulating intestinal microbiota imbalance and related gut-liver axis activation. **Free Radical Biology**

and Medicine, v. 102, 2017.

SAHIN, N. et al. Effects of allyl isothiocyanate on insulin resistance, oxidative stress status, and transcription factors in high-fat diet/streptozotocin-induced type 2 diabetes mellitus in rats. **Journal of biochemical and molecular toxicology**, v. 33, n. 7, 2019.

SAK, K. Cytotoxicity of dietary flavonoids on different human cancer types. **Pharmacognosy reviews**, v. 8, n. 16, p. 122, 2014.

SANO, T. et al. Epicatechin downregulates adipose tissue CCL19 expression and thereby ameliorates diet-induced obesity and insulin resistance. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 27, n. 3, 2017.

SLUIJS, I. et al. Dietary intake of carotenoids and risk of type 2 diabetes. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 25, n. 4, p. 376–381, 2015.

SOBRATTEE, M. A. et al. Phenolics as potential antioxidant therapeutic agents: Mechanism and actions. **Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 579, n. 1–2, p. 200–213, 2005.

SVB. **Pesquisa do IBOPE aponta crescimento histórico no número de vegetarianos no Brasil**. Disponível em: <<https://www.svb.org.br/2469-pesquisa-do-ibope-aponta-crescimento-historico-no-numero-de-vegetarianos-no-brasil>>.

TAKAGI, T. et al. Dietary intake of carotenoid-rich vegetables reduces visceral adiposity in obese Japanese men—A randomized, double-blind trial. **Nutrients**, v. 12, n. 8, 2020.

THIES, F. et al. Effect of a tomato-rich diet on markers of cardiovascular disease risk in moderately overweight, disease-free, middle-aged adults: A randomized controlled trial. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 95, n. 5, 2012.

WEDICK, N. M. et al. Dietary flavonoid intakes and risk of type 2 diabetes in US men and women. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 95, n. 4, p. 925–933, 2012.

WHO. **Cancer: Carcinogenicity of the consumption of red meat and**

processed meat. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/q-a-detail/cancer-carcinogenicity-of-the-consumption-of-red-meat-and-processed-meat>>.

XU, N. et al. Low-dose diet supplement of a natural flavonoid, luteolin, ameliorates diet-induced obesity and insulin resistance in mice. **Molecular Nutrition and Food Research**, v. 58, n. 6, 2014.

YOSHIDA, H. et al. Naringenin suppresses macrophage infiltration into adipose tissue in an early phase of high-fat diet-induced obesity. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 454, n. 1, 2014.

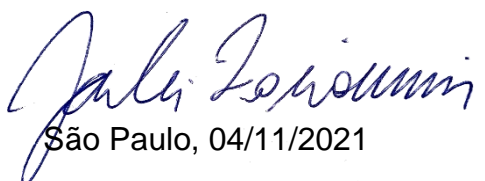
ZAMORA-ROS, R. et al. Dietary intakes and food sources of phytoestrogens in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) 24-hour dietary recall cohort. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 66, n. 8, 2012.

ZHENG, S. et al. Procyanidin attenuates weight gain and modifies the gut microbiota in high fat diet induced obese mice. **Journal of Functional Foods**, v. 49, 2018.



São Paulo, 04/11/2021

Data e assinatura da estudante



São Paulo, 04/11/2021

Data e assinatura do orientador