



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA

CENTRO DE BIOTECNOLOGIA

PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

RAQUEL LIMA BOLCONTE

**ÁCIDO FERÚLICO COMO POTENCIAL TERAPÊUTICO NO TRATAMENTO DA
OBESIDADE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

JOÃO PESSOA

2022

RAQUEL LIMA BOLCONTE

**ÁCIDO FERÚLICO COMO POTENCIAL TERAPÊUTICO NO TRATAMENTO DA
OBESIDADE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Biotecnologia - Mestrado da
Universidade Federal da Paraíba - UFPB, como
requisito parcial para obtenção do Título de
Mestre em Biotecnologia.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª Giciane Carvalho Vieira

JOÃO PESSOA

2022

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

B687á Bolconte, Raquel Lima.

Ácido ferúlico como potencial terapêutico no
tratamento da obesidade : uma revisão integrativa /
Raquel Lima Bolconte. - João Pessoa, 2022.
67 f. : il.

Orientação: Giciane Carvalho Vieira.
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CBIOTEC.

1. Obesidade. 2. Síndrome metabólica. 3. Colesterol.
4. Triglicerídeos. 5. Adipócitos. I. Vieira, Giciane
Carvalho. II. Título.

UFPB/BC

CDU 616-056.8(043)



Ata da 36ª (trigésima sexta) Dissertação de Mestrado da aluna do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia **RAQUEL LIMA BOLCONTE** candidata ao Título de "Mestre" em Biotecnologia, na área de concentração Biotecnologia Aplicada aos Recursos Renováveis.

Às quatorze horas (14h00) do dia 29 de setembro do ano de dois mil e vinte e dois (29/09/2022), na sala 10 do Bloco administrativo do CBIOTEC/UFPB, reuniram-se em caráter de Solenidade Pública os membros da Comissão designada para examinar a aluna **Raquel Lima Bolconte** candidata ao Título de "MESTRE" em Biotecnologia. Foram componentes da Banca Examinadora os professores doutores Giciane Carvalho Vieira (Orientadora) (Universidade Federal da Paraíba); Adna Cristina Barbosa de Sousa (Examinador Interno)) (Universidade Federal da Paraíba) e Caliandra Maria Bezerra Luna Lima (Examinador Externo) (Universidade Federal da Paraíba). Dando início aos trabalhos, a Presidente da Banca professora Giciane Carvalho Vieira, após declarar os objetivos da reunião, apresentou a candidata **Raquel Lima Bolconte**, a quem concedeu a palavra para que dissertasse oral e sucintamente sobre o tema apresentado e intitulado "Ácido Ferúlico como Potencial Terapêutico no Tratamento da Obesidade: uma Revisão Integrativa". Após discorrer sobre o referido tema, a candidata foi arguida pelos examinadores na forma Regimental. Em seguida, passou a Comissão em caráter secreto, a proceder à avaliação e julgamento do trabalho, concluindo por atribuir-lhe o conceito APROVADO. Em face da aprovação, declarou a presidente achar-se a examinada **Raquel Lima Bolconte** legalmente habilitada a receber o Título de "MESTRE" em Biotecnologia, na área de concentração Biotecnologia Aplicada aos Recursos Renováveis, cabendo a Universidade Federal da Paraíba, providências, como de direito a expedição do Diploma que a mesma faz jus. Nada mais havendo a tratar, eu, Tânia Maria Alves de Araújo, na qualidade de secretária, lavrei a presente Ata que submeto a aprovação da Comissão Examinadora.

Tânia Maria Alves de Araújo (Secretária)

Profa. Dra. Giciane Carvalho Vieira (Orientadora)

Profa. Dra. Adna Cristina Barbosa de Sousa (Examinador Interno)

Profa. Dra. Caliandra Maria Bezerra Luna Lima (Examinador Externo)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por tudo, que sempre esteve ao meu lado, me dando forças para continuar.

Aos meus pais, por me incentivarem, me dando suporte e motivação para eu continuar investindo na minha educação. Obrigada pela força nos momentos difíceis e me ensinarem a não desistir, para que eu alcance os meus objetivos. Agradeço por todo amor e carinho.

Ao meu irmão Arthur e minha irmã Júlia, por estarem ao meu lado diariamente, deixando a trajetória mais leve, sempre tentando me alegrar. Agradeço pelos momentos de lazer e distração.

Aos colegas do mestrado, que durante a pandemia trabalhamos em equipes obtendo experiências ao longo das disciplinas online; principalmente a Monike, por sempre me apoiar no dia a dia, obrigada por cada palavra de incentivo.

Aos professores da Pós-graduação de Biotecnologia, pelos seus ensinamentos de excelência e contribuições para minha formação acadêmica.

À minha orientadora Giciane Vieira, pelos seus ensinamentos. Mesmo com os contratempos ocasionados pela pandemia, sou grata pela confiança para realização desta pesquisa.

Ao coordenador da Pós e professor Ian Amaral, por ser prestativo, sempre me ajudando com minhas dúvidas, agradeço pelo apoio.

À professora Sildivane, por me orientar no estágio à docência na Disciplina de Introdução à Biotecnologia. Agradeço pela sua disponibilidade, ensinamentos e paciência ao longo do estágio.

À FAPESQ pela concessão de bolsa durante o mestrado.

À Universidade Federal da Paraíba, por possibilitar a realização do meu Mestrado em Biotecnologia.

Agradeço a todos que contribuíram de alguma maneira na minha formação, e que participaram desta caminhada. Muito obrigada!

RESUMO

O sobrepeso e a obesidade são definidos pela Organização Mundial de Saúde como o acúmulo excessivo de gordura que apresenta risco à saúde, sendo responsável por milhões de mortes por ano; não se limita a um gênero ou idade, tornando-se uma das mais importantes preocupações para saúde pública mundial do século XXI. A obesidade representa importante fator de risco para o desenvolvimento de outras doenças crônicas tais como: diabetes, síndrome metabólica, doenças cardiovasculares, esteatose hepática não alcoólica, doenças degenerativas e mais recentemente a Covid-19. Alguns fármacos já são utilizados no tratamento medicamentoso da obesidade, porém a longo prazo estes apresentam diversos efeitos colaterais. Dessa forma, é de importância a busca por novos medicamentos que sejam eficientes no tratamento da obesidade. O ácido ferúlico tem se mostrado como um potencial agente terapêutico, já sendo relatado anteriormente por apresentar diversas atividades benéficas à saúde humana, incluindo atividades antioxidante, anti-inflamatória, além de diminuir o colesterol, o que o torna interessante objeto de estudo no tratamento da obesidade. Sendo assim, essa pesquisa tem como objetivo desenvolver uma revisão integrativa da literatura sobre estudos da ação do ácido ferúlico no controle da obesidade. Inicialmente foi realizada uma pesquisa através da busca em três bancos de dados: science direct, scielo e pubmed, no período de 2021. Para seleção dos artigos foram adotados os critérios de inclusão: artigos de pesquisa experimental com textos completos, no idioma inglês, entre os anos 2015 e 2020. Além disso, os artigos deveriam apresentar roedores como modelo animal, e exibir no seu título os descritores: “ferulic acid obesity” e “ferulic acid fat”. A busca foi realizada utilizando o operador booleano “AND” para associar os descritores nas três bases de dados. Já os critérios de exclusão foram baseados na plataforma scupira para avaliar as revistas indexadas publicadas pelas bases de dados; sendo escolhidos artigos com Qualis entre A1 a B2, da área de biotecnologia. Além disso, foram excluídos artigos que não apresentavam no decorrer do texto a dose de ácido ferúlico utilizada. Através da pesquisa nos bancos de dados foi possível encontrar 2.285 artigos, porém após um refinamento dos estudos, foram selecionados apenas 11 artigos. As principais informações dos artigos foram extraídas e incluídas em uma síntese qualitativa apresentando informações e os principais resultados dos artigos. Foi observado que a suplementação oral de ácido ferúlico em ratos, pode reverter quase todas as alterações deletérias em animais estudados; através da sensibilização da insulina, com auxílio da supressão do TNF α e redução da fosforilação da serina de IRS-1, PKC ϵ , PTP1B, melhorando o perfil lipídico, reduzindo os níveis de colesterol e triglicerídeos. Além disso, animais diabéticos tratados com o ácido ferúlico apresentaram uma diminuição da glicose e insulina. O tratamento com ácido ferúlico inibe a diferenciação nas células de adipócitos da linhagem 3T3-L1; reduz significativamente o ganho de peso corporal, o nível de lipídios e a massa de tecido adiposo em camundongos alimentados com uma dieta hipercalórica; através da regulação negativa, dos níveis de PPAR γ 2, C/EBP- α e SREBP-1c. Além disso, o ácido ferúlico aumenta a liberação de glicerol nos adipócitos diferenciados; ao ativar a lipólise. Dessa forma, esses resultados sugerem que o ácido ferúlico apresenta atividade antiobesidade, sendo considerado um potencial terapêutico no tratamento da obesidade e suas complicações.

Palavras-chave: Síndrome Metabólica, Colesterol, Triglicerídeos, Adipócitos, TNF- α .

ABSTRACT

Overweight and obesity are responsible by the World Health Organization as the excessive accumulation of fat that presents to health, being for millions of deaths per year, is not limited to gender or age, becoming one of the most important concerns for global public health in the 21st century. Obesity represents an important risk factor for the development of other chronic diseases such as: diabetes, metabolic syndrome, cardiovascular diseases, unhealthy liver steatosis, degenerative diseases and more recently Covid-19. Some drugs are already used in the drug treatment of obesity, but in the long term they have several side effects. Thus, it is important to search for new drugs that are efficient in the treatment of obesity. Ferulic acid has been shown to be a potential therapeutic agent, having been previously reported for having several beneficial activities to human health, including antioxidant and anti-inflammatory activities, in addition to lowering cholesterol, which makes it an interesting object of study in the treatment of obesity. Therefore, this research aims to develop an integrative review of studies with ferulic acid in obesity. Initially, a research was carried out through a search in three databases: science direct, scielo and pubmed, in the period of 2021. For the selection of articles, the following inclusion criteria were adopted: experimental research articles with full texts, in English, between the years 2015 and 2020. In addition, the articles should present rodents as an animal model, and display in their title the descriptors: “ferulic acid obesity” and “ferulic acid fat”. The search was performed using the Boolean operator “AND” to associate the descriptors in the three databases. The exclusion criteria were based on the scupira platform to evaluate the indexed journals published by the databases; articles with Qualis between A1 to B2, in the area of biotechnology, were chosen. In addition, articles that did not present the dose of ferulic acid used in the text were excluded. Through the search in the databases, it was possible to find 2,285 articles, but after a refinement of the studies, only 11 articles were selected. The main information of the articles was extracted and included in a qualitative synthesis presenting information and the main results of the articles. It was observed that oral supplementation of ferulic acid in rats can reverse almost all deleterious changes in animals studied; through insulin sensitization, with the aid of TNF α suppression and reduction of serine phosphorylation of IRS-1, PKC ϵ , PTP1B, improving the lipid profile, reducing cholesterol and triglyceride levels. In addition, diabetic animals treated with ferulic acid showed increased glucose and insulin. Treatment with ferulic acid inhibits cell differentiation of adipocytes of the 3T3-L1 lineage; significantly reduces body weight gain, lipid level and adipose tissue mass in mice fed a hypercaloric diet; through downregulation of PPAR γ 2, C/EBP- α and SREBP-1c levels. In addition, ferulic acid increases glycerol release from differentiated adipocytes; by activating lipolysis. Thus, these results suggest that ferulic acid has anti-obesity activity, being considered a therapeutic potential in the treatment of obesity and its complications.

Keywords: Metabolic Syndrome, Cholesterol, Triglycerides, Adipocytes, TNF- α .

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura molecular do ácido ferúlico (AF).

Figura 2: Via simplificada do chiquimato.

Figura 3: Fluxograma dos artigos selecionados para revisão integrativa.

Figura 4: Efeito do tratamento com ácido ferúlico no peso corporal e parâmetros bioquímicos em diferentes grupos experimentais.

Figura 5: Peso corporal nos diferentes grupos experimentais. Grupo controle; obesos induzidos por dieta hipercalórica; tratados com sibutramina; obesos induzidos por dieta hipercalórica + ácido ferúlico.

Figura 6: Efeito do ácido ferúlico em ratos *Wistar* alimentados com dieta rica em gordura, exibindo colesterol total, triglicerídeos, níveis de glicose e insulina nos diferentes grupos experimentais.

Figura 7: Efeito do ácido ferúlico analisado por *Western blot*, como inibidor da expressão de SREBP-1c e FASN no fígado, em diferentes grupos experimentais.

Figura 8: Efeitos do ácido ferúlico nos níveis de expressão de proteínas adipogênicas e lipogênicas, analisadas por *Western blot*.

Figura 9: Análise histológica do efeito do ácido ferúlico no tecido adiposo epididimal de camundongos em diferentes grupos experimentais: grupo controle; obesos; e obesos tratados com ácido ferúlico 50mg/kg.

Figura 10: Análise histológica do efeito do ácido ferúlico no tecido adiposo epididimal de camundongos em diferentes grupos experimentais: grupo controle alimentados com ração padrão; controle + ácido ferúlico (5g/kg); obesos induzidos por dieta rica em gordura; e obesos tratados com ácido ferúlico 50mg/kg. A escala representa 200 µm.

Figura 11: Análise histológica do tecido adiposo abdominal em grupos experimentais tratados com ácido ferúlico (2g/kg). Os adipócitos foram corados com hematoxilina e eosina. As imagens aumentadas 40 vezes. A escala representa 34 µm.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Prevalência de excesso de peso e de obesidade nos adolescentes de 15 a 17 anos de idade, de acordo com o sexo, analisados em 2019 no Brasil.

Gráfico 2: Ano de publicações dos artigos sobre o ácido ferúlico na obesidade em modelo animal.

Gráfico 3: Países das publicações.

Gráfico 4: Modelos animais analisados na revisão integrativa.

Gráfico 5: Linhagens dos modelos animais utilizados nos estudos.

Gráfico 6: Números de artigos publicados que apresentaram redução dos parâmetros bioquímicos analisados.

Gráfico 7: Efeito do ácido ferúlico no fator de transcrição 1 de ligação ao elemento regulador de esterol 1c (SREBP1c) em diferentes grupos experimentais.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação da obesidade segundo o IMC

Tabela 2: Prevalência de *déficit* de peso, excesso de peso, obesidade e totais estimados na população com 18 anos ou mais de idade, de acordo com o sexo, conforme os grupos de idade.

Tabela 3: Resumo dos artigos incluídos na revisão integrativa.

Tabela 4: Efeitos do ácido ferúlico e sibutramina nos parâmetros bioquímicos, em diferentes grupos experimentais.

Tabela 5: Efeito do ácido ferúlico em ratos com síndrome metabólica alimentados com dieta rica em gordura, exibindo as citocinas inflamatórias, incluindo o TNF α nos diferentes grupos experimentais.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

°C - Grau Celsius

ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica

ADMSCs - Células tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo

AF - Ácido Ferúlico

AHR - Receptor de hidrocarboneto aril

ApoE^{-/-} - Apolipoproteína E

C/EBP- α - Proteínas de ligação do potenciador alfa

C/EBP- δ - Proteínas de ligação do potenciador delta

C-LDL - Colesterol de Lipoproteína de Baixa Densidade

CT - Colesterol Total

DCNT - Doenças Crônicas Não Transmissíveis

DL50 - Dose letal mediana

ESCs - Células tronco embrionárias

FASN - Sintase de ácido graxo

FoxO1 - Proteína O1 da caixa forkhead

G1/S - Interfase para fase de síntese

GLUTs - Transportador de Glicose

GLUT2 - Transportador de glicose tipo 2

HDL - Lipoproteína de alta densidade

HFD - Dieta rica em gordura

HSL - Lipase sensível a hormônios

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IL-6 - Interleucina 6

IL-8 - Interleucina 8

IMC - Índice de Massa Corporal

IR - Receptor de Insulina

IRS-1 e IRS-2 - Substratos do receptor de insulina 1 e 2

LDL - Lipoproteína de Baixa Densidade

LEPR - Gene do receptor de leptina

NF- κ B - Fator Nuclear Kappa B

NO - Óxido Nítrico

ob/ob - Camundongos obesos

OMS - Organização Mundial de Saúde

PCRq - Cadeia de Polimerase em Tempo Real

pH - Potencial Hidrogeniônico

PI3K - Fosfatidilinositol-3-quinase

PKC ϵ - Proteína quinase tipo C épsilon

PNS - Pesquisa Nacional de Saúde

PPAR- γ - Receptores ativados por proliferador de peroxissomo gama

PTP1B - Proteína Tirosina Fosfatase 1B

SciELO - Scientific Electronic Library Online

SM - Síndrome metabólica

SREBP-1c - Fator de transcrição 1 de ligação ao elemento regulador de esterol

TG - Triglicerídeos

TNF α - Fator de Necrose Tumoral-alpha

UV - Ultravioleta

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	14
2.	REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1	OBESIDADE: CAUSAS E CONSEQUÊNCIAS.....	16
2.1.1	Prevalência da Obesidade.....	20
2.2	SÍNDROME METABÓLICA.....	23
2.3	TRATAMENTOS.....	24
2.4	ÁCIDO FERÚLICO.....	26
2.4.1	Características químicas da molécula.....	26
2.4.2	Atividades Biológicas.....	28
2.5	REVISÃO INTEGRATIVA.....	31
3.	OBJETIVOS.....	33
3.1	OBJETIVO GERAL.....	33
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	33
4.	METODOLOGIA.....	34
5.	RESULTADOS.....	35
6.	DISCUSSÃO.....	48
7.	CONCLUSÕES.....	57
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	58

1. INTRODUÇÃO

O ácido ferúlico é um composto fenólico extremamente abundante no reino vegetal, que pode ser encontrado principalmente em grãos como o arroz, trigo e cevada. É considerado um produto natural com propriedades terapêuticas, apresenta fácil disponibilidade comercial, baixo custo e efeitos colaterais mínimos. Além disso, este ácido apresenta diversas evidências científicas publicadas na literatura, exibindo suas atividades biológicas benéficas à saúde humana, incluindo atividade antioxidante, anti-inflamatória e anticolesterolêmica; sendo interessante objeto de estudo no tratamento da obesidade (PAIVA *et al.*, 2013).

A obesidade é uma doença inflamatória crônica, responsável por milhões de mortes por ano. Atualmente é uma das mais importantes preocupações para saúde pública mundial do século XXI; pois, ela não se limita a uma localidade, etnia, status socioeconômico, gênero ou idade, afetando todas faixas etárias (WAHL *et al.*, 2017; WHO, 2017).

Estatísticas recentes indicaram que mais de 1,9 bilhões de adultos se encontram acima do peso, e destes cerca de 650 milhões estejam obesos. Conforme dados de 2015, a obesidade e suas complicações foram responsáveis por 4 milhões de mortes no mundo. Estima-se que possivelmente até 2030 quase metade da população mundial adulta apresentará sobrepeso ou obesidade (TREMMELE *et al.*; WHO, 2017).

A busca por explicações sobre o rápido crescimento da obesidade tem se destacado na modernização das sociedades. Ao longo dos anos, com o decorrer dos avanços tecnológicos e suas facilidades, as pessoas se tornaram cada vez mais sedentárias, deixando de se exercitarem (SILVA, 2018).

O estilo de vida de indivíduos sedentários, com alimentação inadequada que não praticam atividades físicas regulares, contribuem para o surgimento da obesidade; assim como de outras doenças que compõem a síndrome metabólica, tais como, diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e problemas cardiovasculares (RONKAINEN *et al.*, 2015; WONG, 2016).

Para tratamento da obesidade, inicialmente é indicado que o paciente mude o estilo de vida, com dieta balanceada e práticas de atividades físicas regulares, porém, as mudanças no estilo de vida não são consideradas fáceis de se executar por dependerem dos pacientes e seus familiares. Sendo assim, o tratamento medicamentoso pode ser adotado; alguns fármacos conhecidos já são utilizados, no entanto, a longo prazo apresentam diversos efeitos colaterais, gerando outras complicações (BISCHOFF *et al.*, 2020).

Portanto, é de grande importância a busca por novos medicamentos que sejam eficientes no tratamento da obesidade, sem apresentar efeitos colaterais ou complicações em decorrência do seu uso. Dessa forma, esta pesquisa tem como objetivo avaliar o potencial terapêutico do ácido ferúlico no tratamento da obesidade experimental pré-clínica através de uma revisão integrativa da literatura.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 OBESIDADE: CAUSAS E CONSEQUÊNCIAS

A obesidade é uma doença inflamatória crônica, progressiva e reincidente, caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, decorrente da hiperplasia ou hipertrofia dos adipócitos e consequentes complicações metabólicas. Com uma etiologia bastante complexa e multifatorial, observa-se que sua prevalência cresceu consideravelmente neste início de século, representando um dos principais desafios de saúde pública no mundo. Além disso, está intimamente relacionada ao desenvolvimento de outras doenças crônicas, bem como a um pior prognóstico da COVID-19 (SCHEJA; HEEREN, 2019; CAI *et al.*, 2021).

O desenvolvimento da obesidade está relacionado a doenças genéticas e endócrino metabólicas, fatores socioeconômicos e culturais associados a alterações nutricionais com um fenótipo complexo que raramente pode ser explicado por um único fator. A obesidade é uma doença causada principalmente pelo desequilíbrio entre o consumo calórico em excesso e baixo gasto energético. Essa doença é decorrente normalmente da alimentação inadequada ou excessiva de alimentos ricos em gorduras, açúcares e carboidratos; que ocasionam um saldo energético positivo, com acumulação de gordura no tecido adiposo (HILL *et al.*, 2012).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) para classificar a obesidade utiliza o Índice de Massa Corporal (IMC), uma medida internacional, recomendada para identificar e classificar a obesidade e seus graus, assim como as condições de sobrepeso. Esse índice é considerado um método não invasivo, barato e de simples utilização para avaliar o peso, principalmente em grandes amostras comunitárias (DIAS *et al.*, 2017; WHO, 2017). Além disso, o IMC, obtido pelo cálculo do peso (em quilogramas) dividido pela altura ao quadrado (em metros), pode calcular se o indivíduo está dentro da sua faixa ideal de peso, abaixo ou acima do desejado (TAVARES; NUNES; SANTOS, 2010).

A classificação da obesidade ocorre em indivíduos com IMC maior ou igual a 30 kg/m². Indivíduos que possuem o IMC entre 18,5 a 24,9 são classificados dentro do peso normal. Já as pessoas com IMC entre 25 a 29,9 possuem sobrepeso, e também podem apresentar prejuízos em decorrência do excesso de gordura (ABESO, 2016).

A gravidade da obesidade é definida em: grau I (moderado excesso de peso, com IMC entre 30 e 34,9 kg/m²); obesidade grau II (obesidade moderada, quando o IMC está entre

35 e 39,9 kg/m²); e por última obesidade de grau III (obesidade mórbida, com IMC maior que 40 kg/m²) (Tabela 1) (ABESO, 2016).

Tabela 1: Classificação da obesidade segundo o IMC

CLASSIFICAÇÃO	IMC
Abaixo do Peso	Abaixo 18,5
Peso Normal	18,5 - 24,9
Sobrepeso	25 - 29,9
Obesidade Grau I	30 - 34,9
Obesidade Grau II	35 - 39,9
Obesidade Grau III ou Mórbida	Maior ou Igual 40

(Fonte: <https://www.passeidireto.com/arquivo/105016843/tabela-imc>)

Contudo, o IMC apresenta uma limitação, pois não inclui em seu cálculo a distribuição da gordura corporal, que é importante para o prognóstico de risco à saúde quando associado a obesidade (SAMPAIO *et al.*, 2012).

A obesidade reflete, de modo quantitativo e qualitativo, a proporção de tecido adiposo no corpo do indivíduo. Mesmo que pessoas obesas apresentem diferenças na quantidade de gordura e distribuição corporal, algumas doenças podem estar associadas ao modo que a gordura corporal está distribuída (PI-SUNYER, 2000).

Neste contexto, de acordo com características morfológicas, existem dois tipos de obesidades relacionados a distribuição da gordura corporal: obesidade ginoide (tipo pera) com gordura corporal distribuída principalmente na parte inferior do corpo nas nádegas e coxas, sendo uma característica mais observada no sexo feminino, além de estar mais relacionada a alterações hormonais e circulatórias; e a obesidade androide (tipo maçã), com gordura corporal mais acumulada no abdome, sendo presente principalmente no sexo masculino, normalmente associada a distúrbios metabólicos, como diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão arterial e doenças cardiovasculares (DINIZ *et al.*, 2003; ABESO, 2016; TREMMEL, 2017).

Os fatores genéticos possuem um papel importante para determinar a suscetibilidade do indivíduo apresentar excesso de peso e obesidade, através da hereditariedade; porém esta

relação depende do histórico familiar, na qual indivíduos com progenitores obesos possuem maiores chances de desenvolver obesidade também. Entretanto, é complexo afirmar como os fatores genéticos interagem para aumentar a probabilidade de obesidade no indivíduo, pois não demonstram, de maneira isolada, o aumento da prevalência da obesidade (CHUNG; LEIBEL, 2008; RONKAINEN *et al.*, 2015).

De acordo com estudos recentes foi relatado a identificação de alguns casos de obesidade associados a mutações genéticas, que influenciam no desenvolvimento da obesidade (TURCOT *et al.*, 2017; LOOS, 2018; SILJEE *et al.*, 2018). Segundo Kleinendorst *et al.* (2020) foram identificadas mutações de perda de função em genes que codificam a leptina e seus receptores; sendo de interesse o estudo por fatores genéticos e suas possíveis mutações, que ocasionam o distúrbio metabólico.

A leptina é um hormônio peptídico constituído por 167 aminoácidos, secretado principalmente pelo tecido adiposo. Ela regula funções neuroendócrinas, atua no sistema nervoso central, em células neuronais do hipotálamo, proporcionando nos mamíferos, a redução da ingestão alimentar, assim como o aumento do gasto energético (OBRADOVIC *et al.*, 2021).

Este hormônio reduz o apetite através da ativação de receptores hipotalâmicos, inibindo a secreção do neuropeptídeo Y. Sendo assim, quando os níveis de leptina estão altos, ocorre uma redução da ingestão alimentar; já quando os níveis de leptina se encontram baixos, é induzido a hiperfagia, ingestão excessiva de alimentos. Porém, este mecanismo é complexo, pois alguns indivíduos obesos, apresentam altos níveis de leptina, aproximadamente 5 vezes mais que indivíduos magros. Isto levanta a hipótese de resistência à ação da leptina (KERSHAW; FLIER, 2004; OBRADOVIC *et al.*, 2021).

A resistência à leptina encontrada em indivíduos obesos, é chamada de hiperleptinemia e pode ser desencadeada por modificações do receptor de leptina ou uma deficiência no sistema de transporte na barreira hemato-encefálica (OBRADOVIC *et al.*, 2021). Recentemente, um estudo observou que 88 pacientes apresentavam mutações no gene do receptor de leptina (LEPR), na qual 100% dos pacientes possuíam obesidade precoce, com menos de 5 anos, e 96% apresentavam hiperfagia (KLEINENDORST *et al.*, 2020).

Entretanto, outros fatores ambientais e comportamentais também devem ser analisados, como o estilo de vida sedentário e o consumo em excesso de alimentos calóricos, que podem influenciar no desenvolvimento da obesidade (SILVA, 2018).

Entretanto, outros fatores ambientais, comportamentais e físicos também devem ser analisados, como o estilo de vida sedentário e o consumo em excesso de alimentos calóricos, que podem influenciar no desenvolvimento do sobrepeso e obesidade (SILVA, 2018).

De acordo com algumas pesquisas, existe uma associação entre a ausência ou diminuição de atividades físicas e o aumento da obesidade, pelo fato da obesidade ser caracterizada principalmente por estilos de vida sedentários relacionados a poucas atividades físicas (WANDERLEY; FERREIRA, 2010).

Contudo, a busca por explicações sobre o rápido crescimento da obesidade tem se destacado na modernização da sociedade. Ao longo dos anos, com o decorrer dos avanços tecnológicos, surgiram mudanças nos hábitos da sociedade, visto que, através da evolução tecnológica e suas facilidades, as pessoas se tornaram cada vez mais sedentárias, deixando principalmente de se exercitarem. Além disso, são incentivados a uma maior oferta de alimentos, assim como melhorias em diversas formas de trabalho devido à automação de muitas atividades (SILVA, 2018).

As mudanças sociocomportamentais da população também envolvem questões sobre a ingestão alimentar. Estudos mostram associações entre dietas inadequadas, com alimentos de alto teor energético e pobres em nutrientes, relacionadas ao aumento do peso corporal. Estas dietas são mais frequentes entre jovens que diminuem o número de refeições realizadas em casa, aumentando a ingestão de comidas de *fast food*, por ser algo considerado mais fácil e prático. Contudo, essas refeições estão relacionadas à ingestão de grandes quantidades de açúcares, gorduras e bebidas com gás, contribuindo também para o aumento da prevalência da obesidade (ABESO, 2016).

Além da alimentação inadequada, estudos revelaram que o tempo (em horas) que crianças assistem a aparelhos eletrônicos, como televisão, celular ou computador, podem estar relacionadas à obesidade. Pois as crianças passam a trocar a prática de atividades físicas por um estilo de vida mais sedentário, consumindo também mais alimentos calóricos, como biscoitos, chocolates, refrigerantes, muitas vezes através da influência da publicidade na televisão ou em redes sociais (ABESO, 2016).

2.1.1 Prevalência da Obesidade

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a obesidade tornou-se uma das mais importantes preocupações para saúde pública mundial do século XXI (WHO, 2017). Ela não se limita a uma localidade, etnia, *status* socioeconômico, gênero ou idade, afetando todas faixas etárias (WAHL *et al.*, 2017).

Estatísticas recentes indicaram que a proporção do sobrepeso e obesidade em adultos e crianças triplicou desde 1975 em países desenvolvidos e em desenvolvimento (OSBORN; OLEFSKY, 2012). Dados de 2016 apontaram que mais de 1,9 bilhões de adultos se encontram acima do peso, e destes cerca de 650 milhões estejam obesos (WHO, 2017).

Aproximadamente 39 milhões de crianças com menos de 5 anos estavam acima do peso ou obesas em 2020; e quase metade destas crianças viviam na Ásia. Além disso, mais de 340 milhões de crianças e adolescentes com idades entre 5 a 19 anos estavam com sobrepeso ou obesos em 2016 (WHO, 2021).

Antigamente a obesidade ou o sobrepeso eram considerados um problema de países desenvolvidos, porém atualmente este índice vem aumentando em países com baixa e média renda também, principalmente em áreas urbanas. Conforme dados de 2015, a obesidade e suas complicações foram responsáveis por 4 milhões de mortes no mundo. Estima-se que possivelmente até 2030 quase metade da população mundial adulta apresentará sobrepeso ou obesidade (TREMMELE *et al.*, 2017; WHO, 2017).

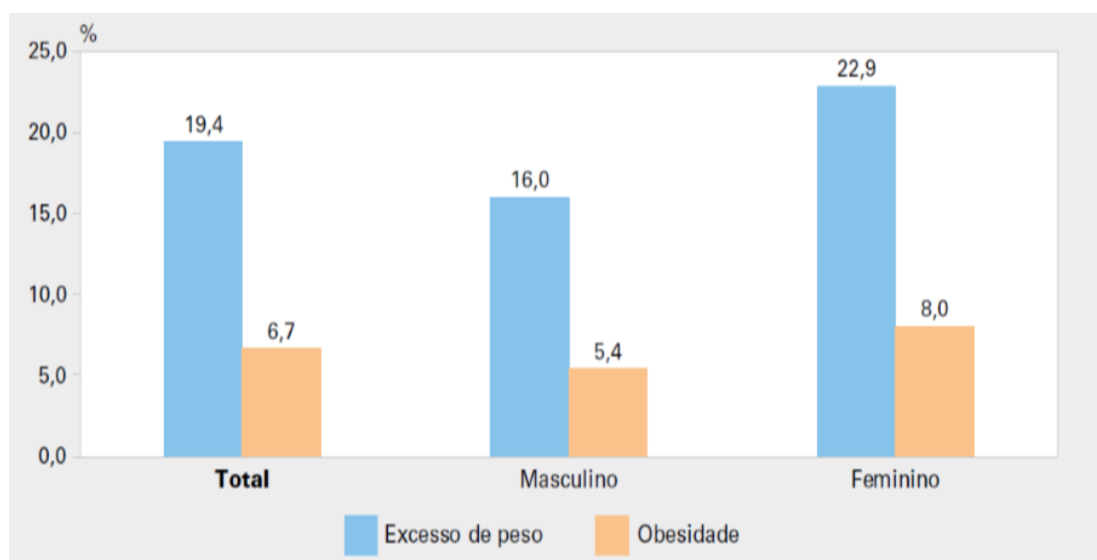
De acordo com os dados divulgados na Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em parceria com o Ministério da Saúde, a prevalência da obesidade da população brasileira aumentou em 16 anos de 12,2% em 2003 para 26,8% em 2019. Atualmente o sobrepeso e obesidade atingem cerca de 6 em cada 10 brasileiros, sendo este um indicativo para o aumento de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT), como diabetes, hipertensão, entre outras (BRASIL, 2019).

Medidas antropométricas de peso e altura adquiridas pelo IBGE durante a pesquisa em domicílio de maneira aleatória, resultaram em dados de 2 grupos, de acordo com a faixa etária, para adolescentes e adultos; sendo utilizado nesta pesquisa do PNS como parâmetro o Índice de Massa Corporal (IBGE, 2020).

A prevalência de excesso de peso e de obesidade em adolescentes foi estimada pela Pesquisa Nacional de Saúde em 2019, representada pelo gráfico 1. Adolescentes com idades

entre 15 a 17 anos apresentaram 19,4% de excesso de peso e 6,7% de obesidade, correspondendo a 1,8 milhões de adolescentes brasileiros obesos (IBGE, 2020).

Gráfico 1: Prevalência de excesso de peso e de obesidade nos adolescentes de 15 a 17 anos de idade, de acordo com o sexo, analisados em 2019 no Brasil.



(Fonte: IBGE, 2020)

A prevalência do excesso de peso em adolescentes do sexo feminino foi mais elevada, representando 22,9%, já o sexo masculino apresentou apenas 16%. Em relação a obesidade, a maior prevalência também foi no sexo feminino, com 8%, e no sexo masculino esse valor foi de 5,4% (IBGE, 2020).

Com relação ao excesso de peso em adultos brasileiros (Tabela 2), estima-se que cerca de 60,3% das pessoas se encontram nesta situação, ou seja, 96 milhões de pessoas com IMC acima de 25 kg/m². Além disso, a maior prevalência de excesso de peso é em adultos do sexo feminino (62,6%), quando comparado ao sexo masculino (57,5%) (IBGE, 2020).

Tabela 2: Prevalência de déficit de peso, excesso de peso, obesidade e totais estimados na população com 18 anos ou mais de idade, de acordo com o sexo, conforme os grupos de idade.

Grupos de idade	Total		Sexo			
			Homem		Mulher	
	Absoluto (1 000 pessoas)	Prevalência	Absoluto (1 000 pessoas)	Prevalência	Absoluto (1 000 pessoas)	Prevalência
Déficit de peso						
Total (1)	2 215	1,6	1 104	1,7	1 112	1,5
18 a 24 anos (2)	-	-	-	-	-	-
25 a 39 anos	876	1,9	541	2,4	335	1,4
40 a 59 anos	441	0,8	230	0,9	212	0,7
60 anos e mais	898	2,6	333	2,2	565	2,9
Excesso de peso						
Total	95 901	60,3	42 899	57,5	53 002	62,6
18 a 24 anos	7 434	33,7	2 850	25,7	4 585	41,7
25 a 39 anos	26 817	57,6	13 087	58,3	13 730	57,0
40 a 59 anos	39 497	70,3	17 533	67,1	21 964	73,1
60 anos e mais	22 153	64,4	9 429	63,3	12 724	65,3
Obesidade						
Total	41 230	25,9	16 252	21,8	24 978	29,5
18 a 24 anos	2 366	10,7	876	7,9	1 490	13,5
25 a 39 anos	11 038	23,7	4 333	19,3	6 705	27,9
40 a 59 anos	19 305	34,4	7 889	30,2	11 415	38,0
60 anos e mais	8 521	24,8	3 153	21,2	5 368	27,5

(Fonte: IBGE, 2020).

Já em relação aos adultos obesos com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, foi verificado que 41 milhões de brasileiros já são considerados obesos; o que corresponde a 25,9% da população. Sendo constatada a obesidade em 21,8% dos homens e 29,5% das mulheres (IBGE, 2020).

2.2 SÍNDROME METABÓLICA

A síndrome metabólica (SM), também conhecida como síndrome X, foi descrita em 1988. Ela é decorrente do acúmulo de dois ou mais distúrbios, que compreendem a obesidade, diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão arterial sistêmica, resistência à insulina, dislipidemia; e também pode estar relacionada a problemas cardiovasculares como a aterosclerose (MCCRACKEN; MONAGHAN; SREENIVASAN, 2018).

Segundo a OMS a síndrome metabólica pode ser definida pela presença de resistência à insulina, com glicose em jejum acima de 110 mg/dl; juntamente com outros fatores: colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) inferior a 35 mg/dl em homens ou inferior a 40 mg/dl em mulheres; triglicerídeos acima de 150 mg/dl; circunferência da cintura acima de 100 cm em homens e 88cm em mulheres; e pressão arterial sistólica acima de 140mmHg e diastólica 90mmHg (SAKLAYEN, 2018).

A prevalência global da síndrome metabólica pode depender da região geográfica do indivíduo, status socioeconômico, inatividade física, consumo de álcool em excesso, entre outros fatores. Segundo dados do Exame Nacional de Saúde e Nutrição realizado com adultos dos Estados Unidos, revelou que cerca de 35% dos adultos possuem síndrome metabólica, o que corresponde a um terço dos adultos do país; e dentre esses, as mulheres com descendência mexicana apresentam a maior prevalência da SM (MCCRACKEN; MONAGHAN; SREENIVASAN, 2018).

Já a prevalência da síndrome metabólica na Europa, observada pela Federação Internacional de Diabetes, estimou que 41% dos homens e 38% das mulheres possuem a SM. Contudo, dados da China, revelam que acima dos 60 anos de idade, a prevalência da SM corresponde a 58,1% (MCCRACKEN; MONAGHAN; SREENIVASAN, 2018).

2.3 TRATAMENTOS

Estudos relatam tratamentos para redução da obesidade, indicando que podem ser através da alimentação saudável, prática de exercícios físicos, medicamentos ou cirurgia bariátrica. Portanto, inicialmente alguns parâmetros devem ser analisados sobre o estilo de vida do indivíduo obeso, excesso de peso, sedentarismo e alimentação inadequada (HILL *et al.*, 2012; WAGNER *et al.*, 2012).

Mudanças não são consideradas fáceis de se executar, pois dependem da vontade dos pacientes e seus familiares. Dessa forma é indicado que o paciente adote uma mudança no estilo de vida, introduzindo uma dieta balanceada e práticas de atividades físicas regulares. Porém, há grandes dificuldades, como relatado em diversos casos clínicos sobre uma intervenção a médio e longo prazo sem medicamentos (ADAMS *et al.*, 2007).

Sendo assim, geralmente o tratamento da obesidade com medicamentos é indicado quando o paciente apresenta um índice de massa corporal maior que 30kg/m^2 , e quando não se obtém resultados positivos com as medidas de mudanças no estilo de vida; então podem ser administradas drogas como: sibutramina, fluoxetina, orlistat, entre outras (BISCHOFF *et al.*, 2020).

A Sibutramina é um fármaco utilizado como antidepressivo, que funciona como inibidor de recaptação de noradrenalina e serotonina, contudo também é um inibidor de apetite; pois ele atua no sistema nervoso central, promovendo uma sensação de saciedade, sendo utilizado no tratamento da obesidade. Este medicamento é aprovado e utilizado para o tratamento da obesidade no Brasil, porém ele já foi retirado do mercado em diversos países, como Austrália, Estados Unidos e em países da Europa; após estudos clínicos que avaliaram a segurança a longo prazo da sibutramina em pacientes obesos (MOREIRA *et al.*, 2021).

Já o fármaco fluoxetina tem sido prescrito para pacientes com depressão ou obesidade, por apresentar um efeito de diminuição de apetite, através do bloqueio da recaptação de serotonina. Contudo, a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO) não indica o uso do fluoxetina por longos períodos para o tratamento da obesidade, pois este medicamento demonstra um efeito transitório na perda de peso, ocorrendo o reganho de peso após seis meses de uso (ZAROS, 2018).

O medicamento Orlistat é uma lipase gastrointestinal que apresenta como principal efeito a diminuição da absorção de gordura através da inibição das lipases do pâncreas e do

estômago, e por consequência consegue reduzir a ingestão de calorias. Foi aprovado e comercializado inicialmente na Europa e Estados Unidos em 1998 e 1999, respectivamente. Entretanto, todas essas drogas quando utilizadas a longo prazo podem causar diversos efeitos colaterais, gerando outras complicações (KANG; PARK, 2012).

Por exemplo, o tratamento com sibutramina exhibe alguns efeitos colaterais comuns, como boca seca, cefaléia, insônia, aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial (FARAH; FONSECA, 2019). Já os efeitos colaterais da fluoxetina podem estar relacionados a problemas gastrointestinais, sudorese, tremor, amnésia e outros (SILVA et al., 2013). Contudo, os efeitos associados ao orlistat são capazes de causar flatulência, aumento do número de evacuações e fezes oleosas (MANCINI; HALPERN, 2002).

Nesse contexto, pesquisas científicas revelam que os medicamentos utilizados no tratamento da obesidade possuem benefícios transitórios na perda de peso, porém apresentam diversos efeitos colaterais. Além disso, o tratamento medicamentoso apenas trata as consequências da obesidade, e não suas causas psicológicas; sendo este um desafio para indústria farmacêutica, desenvolver medicamentos que sejam seguros e eficazes para o tratamento da obesidade.

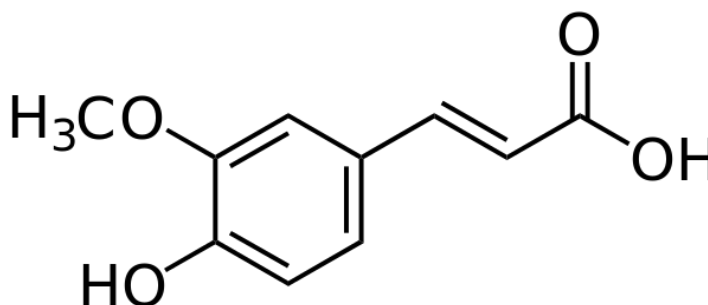
Diante do exposto, a busca por novas alternativas que sejam eficientes no tratamento da obesidade é de grande importância. Sendo assim, o ácido ferúlico tem se mostrado como um potencial agente terapêutico, já sendo relatado anteriormente por apresentar diversas atividades benéficas à saúde humana, incluindo atividades antioxidante, anti-inflamatória, além de diminuir o colesterol, o que o torna interessante objeto de estudo no tratamento da obesidade.

2.4 ÁCIDO FERÚLICO

2.4.1 Características químicas da molécula

O ácido ferúlico (AF), também conhecido como ácido 4-hidroxi-3-metoxi-cinâmico (Figura 1), é um composto fenólico presente em plantas, pertencente à classe dos ácidos hidroxicinâmicos, sendo extremamente abundante no reino vegetal. É considerado um metabólito secundário que pode ser encontrado principalmente em grãos como: arroz, trigo, cevada e aveia. Além disso, o AF foi isolado e extraído inicialmente a partir da planta *Ferula foetida* em 1866, e sintetizado quimicamente apenas em 1925 (GRAF, 1992; PAIVA et al., 2013).

Figura 1: Estrutura molecular do ácido ferúlico (AF).



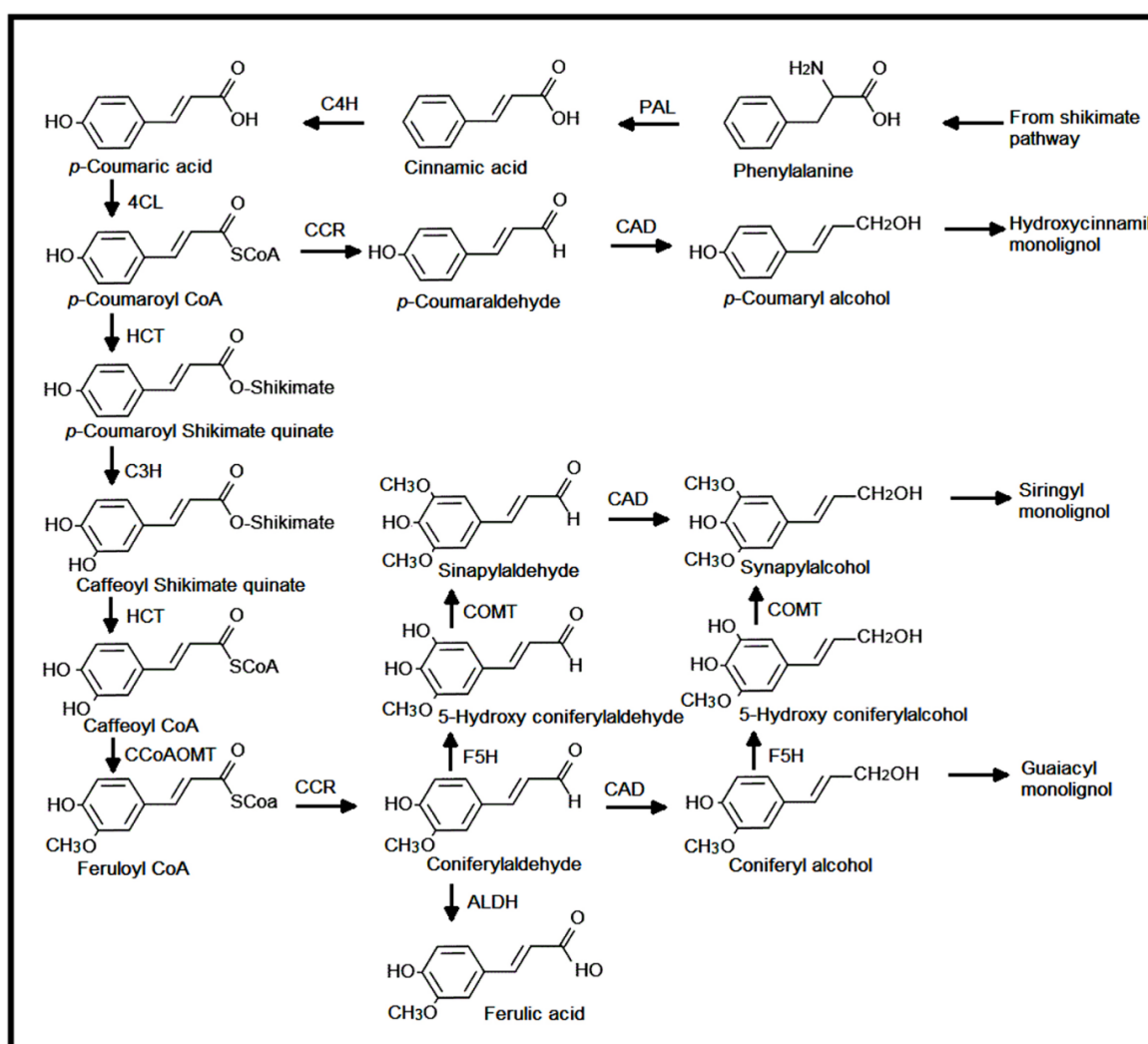
(Fonte: <https://www.tcichemicals.com/BE/fr/p/H0267>)

O ácido ferúlico é um importante componente biológico e estrutural da parede celular vegetal; é possível ser encontrado na forma livre, dimerizado ou esterificado. Além disso, pode ser obtido por vias naturais a partir das paredes celulares vegetais, através da utilização de produtos químicos alcalinos ou com tratamentos biotecnológicos, utilizando esterases produzidas por microrganismos que conseguem hidrolisar ligações de éster formadas entre a parede celular vegetal e o ácido ferúlico; ou por vias sintéticas através da reação de condensação entre vanilina e o ácido malônico, catalisadas por aminas terciárias (FAZARY; JU, 2007).

A molécula do ácido ferúlico apresenta dois isômeros: cis e trans, sendo a isoforma trans mais encontrada na natureza. A maioria das pesquisas utilizam o isômero trans, que é um sólido com formato de cristais (em temperatura ambiente), na qual exibe duas regiões de absorção na radiação ultravioleta (UV): 84 e 317nm; já o cis é um líquido amarelo, com absorção em 316nm (PAIVA et al., 2013) (SILVA; BATISTA, 2017).

Esse composto bioativo é sintetizado pela via do chiquimato, a partir da L-fenilalanina, ou a partir da L-tirosina em gramíneas (Figura 2); além disso, pode ser obtido comercialmente na forma de um pó fino. O ácido ferúlico apresenta as seguintes características físico-químicas e biológicas: fórmula molecular de $C_{10}H_{10}O_4$, com massa molar de 194,18g/mol e possui uma densidade de $1,14g.cm^{-3}$ (PUBCHEM DATABASE, 2022).

Figura 2: Via simplificada do chiquimato.



(Fonte: Santos et al., 2008).

Em relação a solubilidade aquosa, sabe-se que as moléculas dependem do meio e da temperatura que se encontram, dessa forma existem diversos valores de solubilidade do ácido ferúlico. Em água com pH 3 a 25°C, o ácido ferúlico apresenta uma solubilidade de 0,71mg/mL; já em pH 7,2 também a 25°C, a solubilidade é de 6,63mg/mL (SAIJA et al., 2000; PUBCHEM DATABASE, 2022; SIGMA-ALDRICH, 2022). De acordo com a

farmacopeia brasileira, para uma substância ser pouco solúvel ela precisa ter de 1 a 10mg/mL, valores abaixo são considerados praticamente insolúveis (ANVISA, 2010).

Acerca da biodisponibilidade do ácido ferúlico, ainda está sendo estudada; entretanto, sabe-se que atualmente o ácido ferúlico não é degradado pelo estômago. Após a ingestão oral a maior parte do AF é absorvida pelo intestino, mais especificamente na parte do cólon em que apresenta picos de concentração plasmática de 15 a 30 minutos após a administração do AF. Contudo, o ácido ferúlico é excretado principalmente através da urina (PAIVA et al., 2013; MANCUSO; SANTANGELO, 2014).

2.4.2 Atividades Biológicas

De acordo com TADA *et al.* (1999) o ácido ferúlico é um produto natural com propriedades terapêuticas, apresenta fácil disponibilidade comercial, baixo custo e efeitos colaterais mínimos. Além disso, a dose letal de 50% (DL50) oral aguda do ácido ferúlico em ratos machos e fêmeas é de 2445mg/kg e 2133 mg/kg, respectivamente; sendo considerado de baixíssima toxicidade (ZHAO; MOGHADASIAN, 2008; PAIVA et al., 2013).

O ácido ferúlico é amplamente utilizado nas indústrias alimentícias e farmacêuticas, na preparação de géis e filmes comestíveis, e também na produção de cosméticos como agentes para proteção da pele, por exibir propriedades antioxidantes (KUMAR; PRUTHI, 2014; WU et al., 2017).

Existem diversas evidências farmacológicas observadas na literatura sobre o ácido ferúlico, tais como antioxidante, antimicrobiana, anti-inflamatória, hepatoprotetora, antidiabética, antiolesterolêmica, anticarcinogênica e protetora da radiação UV (SILVA; BATISTA, 2017; PANWAR et al., 2016; DOSS et al., 2016; RUKKUMANI et al., 2004; PAIVA et al., 2013; KAWATA et al., 2000; GRAF, 1992).

A atividade antioxidante é conhecida pela sua capacidade de reduzir a formação de radicais livres e ativar uma resposta frente ao estresse celular, inibindo ou reparando danos causados pela oxidação e degradação de outras moléculas (SIES; STAHL, 1995).

A oxidação constitui uma reação promovida por fatores enzimáticos, químicos ou físicos que resultam na perda de elétrons da substância doadora. Como consequência, esta reação pode produzir radicais livres que começam uma cadeia de reações e aceleram a degradação oxidativa das moléculas bioquímicas importantes como proteínas e lipídios (SILVA; BATISTA, 2017).

De acordo com estudos, o ácido ferúlico apresenta uma propriedade antioxidante que se relaciona com outras atividade biológicas no combate de doenças associadas a danos oxidativos, atuando como protetor de doenças cardiovasculares e neurais (ARTS; HOLLMAN, 2005).

Sendo assim, a capacidade antioxidante do ácido ferúlico se destaca por consequência de três características estruturais da molécula que inibem radicais livres. Essa inibição ocorre através da presença de grupamentos doadores de elétrons no anel benzeno; presença de cadeia lateral insaturada, permitindo sítios de ataques aos radicais livres, que evitam lesões à membrana celular; e ao ácido carboxílico, que permite a interação com a bicamada lipídica da membrana plasmática, gerando uma proteção contra peroxidação lipídica. (SIES; STAHL, 1995; SILVA; BATISTA, 2017; VASHISTH et al., 2015).

Segundo Kawata et al. (2000) o ácido ferúlico foi investigado pelo seu efeito protetor no câncer de cólon em ratos; no qual foi possível observar animais que receberam uma dose 500ppm do AF apresentaram uma menor incidência de carcinomas no cólon.

Outro mecanismo antioxidante do ácido ferúlico está relacionado à absorção UV. Como a estrutura química do ácido ferúlico possui insaturações, ele é um potencial absorvedor de luz UV, que pode contribuir para a sua atividade antioxidante contra danos oxidativos às células gerados pelo aumento da radiação da luz UV (GRAF, 1992; SILVA; BATISTA, 2017).

O ácido ferúlico também apresenta atividade anti-inflamatória, que está relacionada à prevenção de efeitos oxidativos. A inflamação crônica e aguda são responsáveis pela superprodução de mediadores inflamatórios e a modulação de agentes pró-inflamatórios, como citocinas, prostaglandinas e óxido nítrico (DOSS et al., 2016).

Estudos revelam que o ácido ferúlico associado a outros antioxidantes, foi capaz de diminuir o nível de alguns mediadores inflamatórios, através da inibição do óxido nítrico e redução do fator nuclear kappa B (NF- κ B); um complexo proteico que controla a transcrição do DNA e está envolvido nas respostas celulares que estimulam estresse, citocinas, radicais livres, radiação ultravioleta, oxidação de lipoproteína de baixa densidade (LDL), e antígenos virais e bacterianos (KIM et al., 2012; DOSS et al., 2016).

Outros mecanismos anti-inflamatórios do ácido ferúlico estão relacionados à diminuição da interleucina IL-6 e IL-8, que são citocinas com atuação na resposta imune inata e adaptativa. Estas citocinas são produzidas por macrófagos, células epiteliais e fibroblastos;

na qual, são conhecidas como importantes marcadores inflamatórios. Normalmente são expressas em baixos níveis, porém durante uma infecção ou fatores estressantes ocorre uma superprodução (LAMPIASI; MONTANA, 2016; SILVA; BATISTA, 2017).

Segundo os estudos de Shanmugarajan *et al.* (2008) realizados em ratos *Wistar* machos, tratados com ácido ferúlico (20mg/kg), foi possível observar que os animais apresentaram uma atividade elevada de enzimas antioxidantes no tecido hepático; inibindo a peroxidação lipídica e diminuindo os níveis de colesterol e triglicerídeos quando comparados ao grupo controle.

A avaliação do efeito hepatoprotetor do ácido ferúlico foi realizada por Rukkumani *et al.* (2004), em que verificaram após o tratamento com AF a diminuição de toxinas associadas à ingestão de álcool, como as enzimas: glutamyl transferase, alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase. Sendo assim, o ácido ferúlico também é considerado um composto com potencial para tratamento de danos ao fígado.

De acordo com a literatura, foi investigado o efeito do ácido ferúlico em camundongos diabéticos, através de análises bioquímicas, atividades enzimáticas e peroxidação lipídica. Foi observado que os camundongos tratados com 10mg AF/kg apresentaram uma diminuição da peroxidação lipídica, e do fator de transcrição nuclear (NF- κ B). Além disso, houve uma maior concentração de antioxidantes no fígado, quando comparados ao grupo de camundongos diabéticos não tratados. Sendo assim, o AF possui atividade antidiabética, reduzindo os danos ao fígado causados pela diabetes mellitus tipo 1 (RAMAR *et al.*, 2012; PAIVA *et al.*, 2013).

Conforme Prabhakae *et al.* (2013) o ácido ferúlico apresenta um efeito hipoglicemiante, reduzindo a glicemia para níveis normais em ratos diabéticos. Este efeito do AF pode ser comparado com medicamentos utilizados em ratos diabéticos, que são tratados com metformina.

Atualmente existem poucos ensaios clínicos avaliando o potencial terapêutico do ácido ferúlico; entretanto alguns estudos já foram publicados na literatura avaliando o ácido ferúlico na demência. Através da avaliação do suplemento alimentar Feru-guard®, composto por uma mistura de *Angelica archangelica* e ácido ferúlico, pesquisadores revelaram que foi possível melhorar os sintomas comportamentais e psicológicos da demência (GIACOMO *et al.*, 2022)..

Contudo, um estudo semelhante também investigou a eficácia do suplemento Feru-guard® no tratamento de sintomas comportamentais e psicológicos na degeneração lobar frontotemporal e na demência com corpos de Lewy; obtendo como resultado a eficácia deste suplemento alimentar (GIACOMO *et al.*, 2022).

Além desses estudos clínicos relacionados à demência, a suplementação do ácido ferúlico também foi avaliada em relação a perfis lipídicos, estresse oxidativo e estado inflamatório em hiperlipidemia. Através de uma pesquisa randomizada, controlada por placebo, pesquisadores concluíram que a suplementação com ácido ferúlico diminuiu estatisticamente o colesterol total, triglicerídeos, lipoproteína de baixa densidade, e aumenta a lipoproteína de alta densidade, quando comparados ao placebo (BUMRUNGPET *et al.*, 2018).

A suplementação do ácido ferúlico também demonstra a redução estatisticamente significativa na inflamação de marcadores de proteína C reativa e do fator de necrose tumoral α . Sendo assim, esses estudos clínicos revelam o potencial terapêutico do ácido ferúlico relacionados a pacientes com demência e com hiperlipidemia (BUMRUNGPET *et al.*, 2018).

2.5 REVISÃO INTEGRATIVA

A revisão de literatura é fundamental para a escrita científica. É através da revisão que o pesquisador consegue se aprofundar na problemática do estudo e ampliar sua análise interpretativa, além de elaborar suas próprias argumentações. Desta maneira, existem algumas formas de revisão de literatura, como a narrativa, sistemática e integrativa (FIOCRUZ, 2018).

A revisão integrativa apresenta a mais ampla abordagem metodológica, dentre as revisões, ela tem como objetivo principal reunir informações de modo planejado, para identificar, selecionar e sintetizar resultados de pesquisas sobre um tema específico, além de avaliar criticamente e contribuir para o aprofundamento da linha de pesquisa. Este tipo de revisão permite a inclusão de estudos experimentais e não experimentais, e pode proporcionar dados relevantes sobre um determinado tema de estudo, escrito por pesquisadores de diferentes países e em momentos variáveis (FIOCRUZ, 2018).

Para realização de uma revisão integrativa, algumas etapas do processo de elaboração são estabelecidas:

1. Identificação do tema de pesquisa.
2. Elaboração da pergunta norteadora. Esta etapa é a mais importante, pois determina quais estudos serão incluídos, e qual será a metodologia adotada para identificar as informações coletadas dos estudos selecionados.
3. Busca na literatura, geralmente em bases de dados eletrônicas, com informações atualizadas. Nesta etapa, os critérios de inclusão e exclusão são estabelecidos para garantir a representatividade da amostra e obtenção de resultados confiáveis.
4. Coleta de dados. Durante esta etapa, os artigos podem ser selecionados das bases de dados com a utilização de um aplicativo, para minimizar os riscos no momento da seleção dos artigos, além de garantir precisão das informações.
5. Análise crítica dos estudos incluídos. Demanda uma abordagem organizada para avaliar com detalhes as principais características de cada estudo incluído na revisão integrativa.
6. Apresentação dos resultados encontrados. Devem ser detalhados os principais resultados de cada artigo incluído na revisão.
7. Discussão dos resultados. A partir da interpretação e síntese dos principais resultados, pode ocorrer uma análise comparativa com a literatura, além de observar possíveis lacunas sobre o tema de estudo (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2009).

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar o potencial terapêutico do ácido ferúlico no tratamento da obesidade experimental pré-clínica através de uma revisão integrativa da literatura.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Selecionar artigos em bases de dados;
- Analisar criticamente os principais resultados;
- Investigar quais os protocolos experimentais mais utilizados nos estudos;
- Analisar os países e anos das publicações dos artigos;
- Observar os modelos animais e suas linhagens;
- Verificar os mecanismos do ácido ferúlico envolvidos no tratamento da obesidade.

4. METODOLOGIA

Para elaboração desta pesquisa, foi utilizado a metodologia de revisão integrativa da literatura, que apresenta como finalidade reunir informações obtidas a partir de pesquisas, de forma organizada; para identificar, selecionar e sintetizar os resultados sobre um tema específico, além de avaliar criticamente e contribuir para o aprofundamento da linha de pesquisa.

Esta metodologia contém sete etapas para sua produção: 1) Identificação do tema; 2) Elaboração da pergunta norteadora; 3) Busca nas bases de dados; 4) Coleta de dados; 5) Análise crítica dos artigos; 6) Apresentação dos resultados encontrados; e 7) Discussão dos estudos.

Para realização do estudo, inicialmente foi definido o tema: Ácido ferúlico no tratamento da obesidade. Em seguida foi formulada a seguinte pergunta: “O ácido ferúlico pode ser um potencial terapêutico no tratamento da obesidade?”. A partir desta pergunta ocorreu um levantamento de dados, que foi realizado por meio de busca de artigos publicados em periódicos indexados nas bases de dados: *PubMed (Medline)*, *Science Direct* e *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, no período de 2021.

Para seleção dos artigos foram adotados os seguintes critérios de inclusão: artigos de pesquisa experimental com textos completos, publicados no idioma inglês, entre os anos 2015 e 2020. Além disso, os artigos deveriam apresentar apenas estudos experimentais não clínicos, e exibir no seu título os seguintes descritores: “ferulic acid obesity” e “ferulic acid fat”. A estratégia de busca foi realizada através da utilização do operador booleano “AND” para associar os descritores nas três bases de dados.

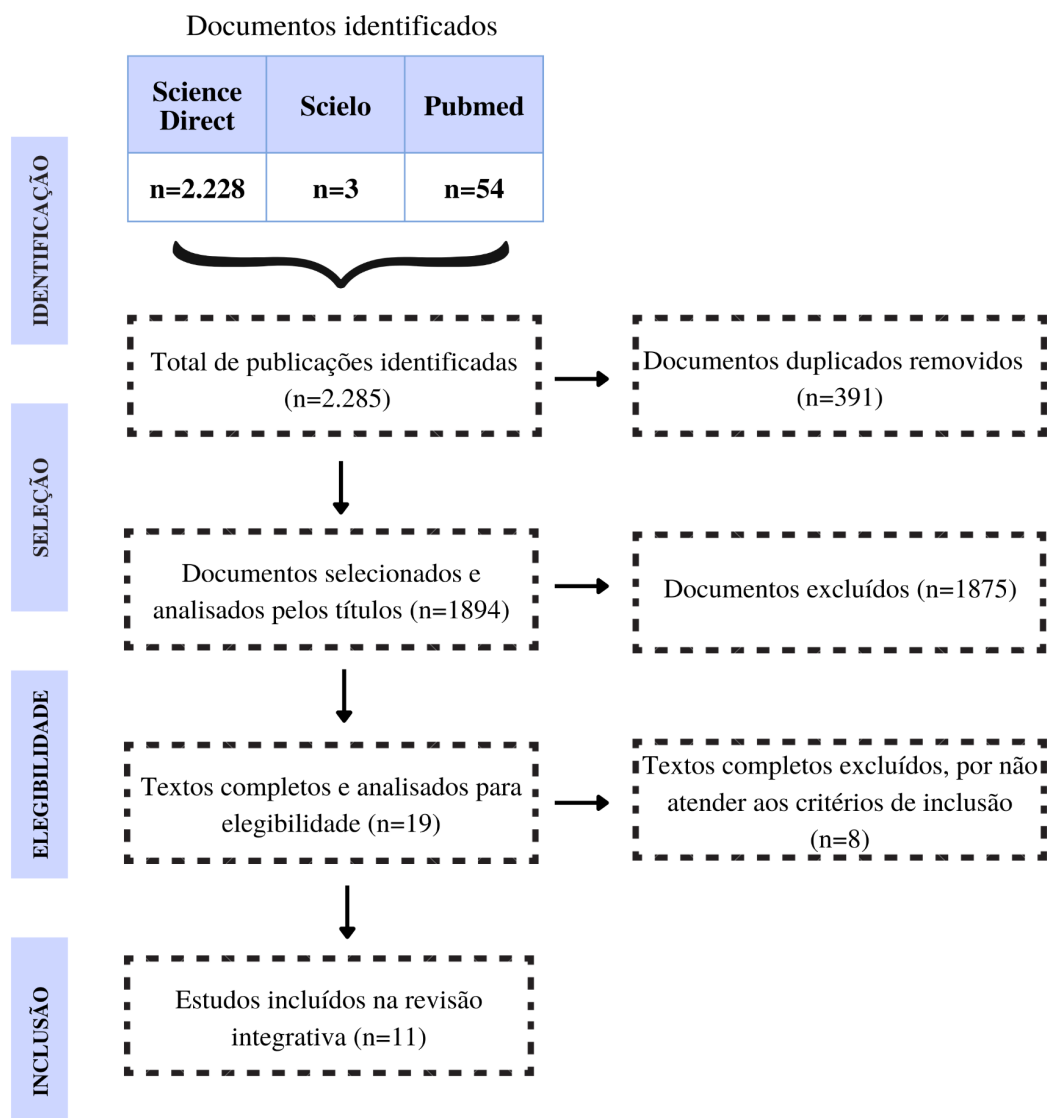
Já os critérios de exclusão foram selecionados baseados pela busca na plataforma scupira para avaliar as revistas indexadas publicadas pelas bases de dados. Em que, foram escolhidos apenas artigos que apresentavam *Qualis* entre A1 a B2, da Área de Biotecnologia. Além disso, foram excluídos artigos que não apresentavam no decorrer do texto a dose de ácido ferúlico utilizada.

5. RESULTADOS

Através da pesquisa nas bases de dados, foram encontrados 2.285 artigos. Estes dados foram aplicados no *EndNote*, um software que gerencia bibliografias de artigos científicos, para importar referências bibliográficas da *Web* e analisar se os artigos estão duplicados nos bancos de dados. Desta forma, 391 artigos estavam duplicados e foram excluídos.

Após analisar 1894 artigos pelo título, 1875 foram excluídos, por não apresentarem as palavras-chave ao longo do seu título. Em seguida, 19 artigos foram avaliados, pois atendiam aos critérios de inclusão e exclusão, sendo considerados potencialmente relevantes. Posteriormente ocorreu um refinamento dos estudos encontrados, em que apenas 11 artigos foram selecionados para análise final (Figura 3).

Figura 3: Fluxograma dos artigos selecionados para revisão integrativa.



(Fonte: Autoria própria, 2022)

Desta forma, as principais informações dos artigos foram extraídas e incluídas na síntese qualitativa (Tabela 3) apresentando: nome do autor, ano de publicação, modelo experimental, dose utilizada, tempo de tratamento e os principais resultados dos artigos.

Tabela 3: Resumo dos artigos incluídos na revisão integrativa.

Autor/Ano	Modelos	Dose do Ácido Ferúlico	Tempo de Tratamento	Resultados
Lee, Cho, Park, 2020	Ratos obesos induzidos por dieta rica em gordura	5 g/kg	8 semanas	Ácido ferúlico ajuda a atenuar a parada da primeira fase da interfase (G1) para fase de síntese (S) em esplenócitos em camundongos obesos induzidos por dieta rica em gordura
Ilavenil et al., 2017	Ratos obesos induzidos por dieta rica em gordura	50mg/kg	90 dias	Ácido ferúlico reduziu os níveis séricos de colesterol total e triglicerídeos em ratos obesos
Narasimhan et al., 2015	Ratos diabéticos	50mg/kg	30 dias	O tratamento com ácido ferúlico reduziu expressão de Transportador de glicose tipo 2 em animais diabéticos
Ma et al., 2019	Ratos obesos induzidos por dieta rica em gordura	30mg/kg	3 meses	Ácido ferúlico diminuiu os níveis séricos de colesterol total, triglicerídeos e colesterol de lipoproteína de baixa densidade
Narasimhan et al., 2015	Ratos diabéticos induzidos por dieta rica em gordura	50mg/kg	30 dias	Ácido ferúlico restaurou a glicose no sangue, a insulina sérica, a tolerância à glicose e a tolerância à insulina para valores normais
Jain; Surana, 2016	Ratos hiperlipidêmicos induzidos	40mg/kg	60 dias	A dieta hipercalórica induziu uma alteração no perfil lipídico (triglicerídeos, colesterol,

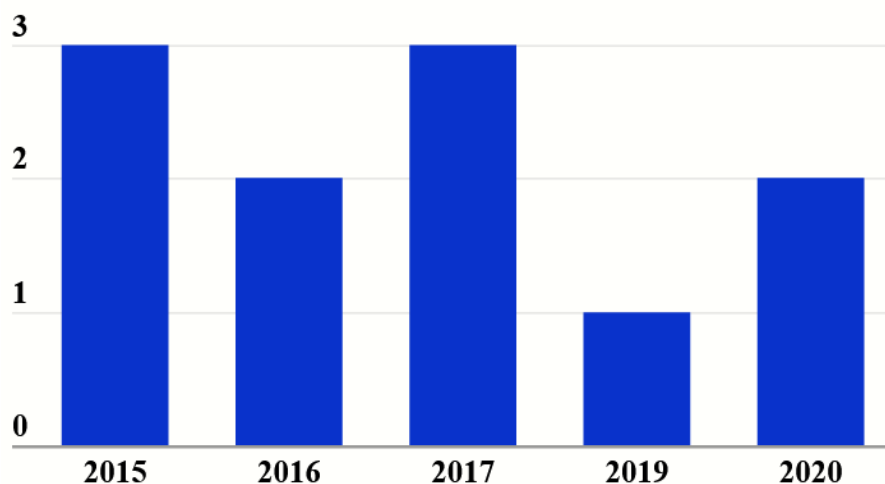
	por dieta rica em gordura			lipoproteína de alta densidade e lipoproteína de baixa densidade), mas foi restaurado pela administração do ácido ferúlico
Senaphan <i>et al.</i>, 2015	Ratos com síndrome metabólica induzidos por dieta rica em carboidratos e gorduras	60mg/kg	6 semanas	Ácido ferúlico melhorou a sensibilidade à insulina e perfis lipídicos, e redução da pressão arterial
López <i>et al.</i>, 2017	Ratos obesos induzidos por dieta rica em gordura	2g/kg	8 semanas	Os ratos alimentados com dieta rica em gordura + ácido ferúlico inibiram significativamente o aumento de lipídios plasmáticos e glicose
Cho; Park, 2020	Ratos obesos induzidos por dieta rica em gordura	5g/kg	8 semanas	O ácido ferúlico apresentou perda de peso e melhora da homeostase da glicose
Melo <i>et al.</i>, 2017	Ratos obesos induzidos por dieta rica em gordura	10mg/kg	15 semanas	O ácido ferúlico pode diminuir a glicose, o acúmulo de gordura, tamanho dos adipócitos e ganho de peso corporal, semelhante à sibutramina
Naowaboot <i>et al.</i>, 2016	Ratos obesos induzidos por dieta rica em gordura	50mg/kg	8 semanas	Ácido ferúlico reduziu significativamente a glicemia, o nível de lipídios, colesterol e triglicerídeos

(Fonte: Autoria própria, 2022).

Os resultados mostraram que o maior número de publicações se concentrou nos anos de 2015 (n=3, 27,3%) e 2017 (n=3, 27,3%), entretanto foi bem variável a quantidade de publicações ao longo do período selecionado (Gráfico 2).

Gráfico 2: Ano de publicações dos artigos sobre o ácido ferúlico na obesidade em modelo animal.

Ano de publicações dos artigos

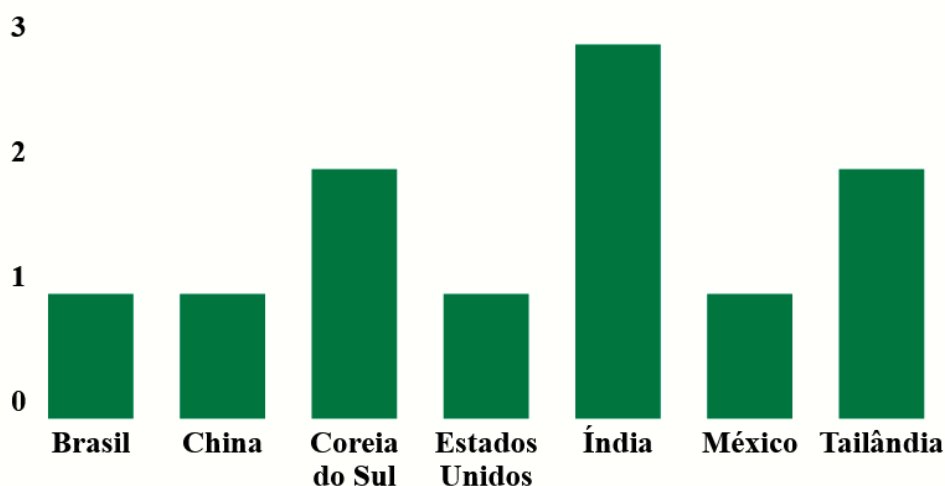


(Fonte: Autoria própria, 2022)

Quanto ao país de publicação (Gráfico 3), a Índia concentrou o maior número de artigos publicados ($n=3$, 27,3%), em seguida a Coreia do Sul ($n=2$, 18,2%), Tailândia ($n=2$, 18,2%); Brasil, China, Estados Unidos e México com apenas um artigo publicado por cada país.

Gráfico 3: Países das publicações.

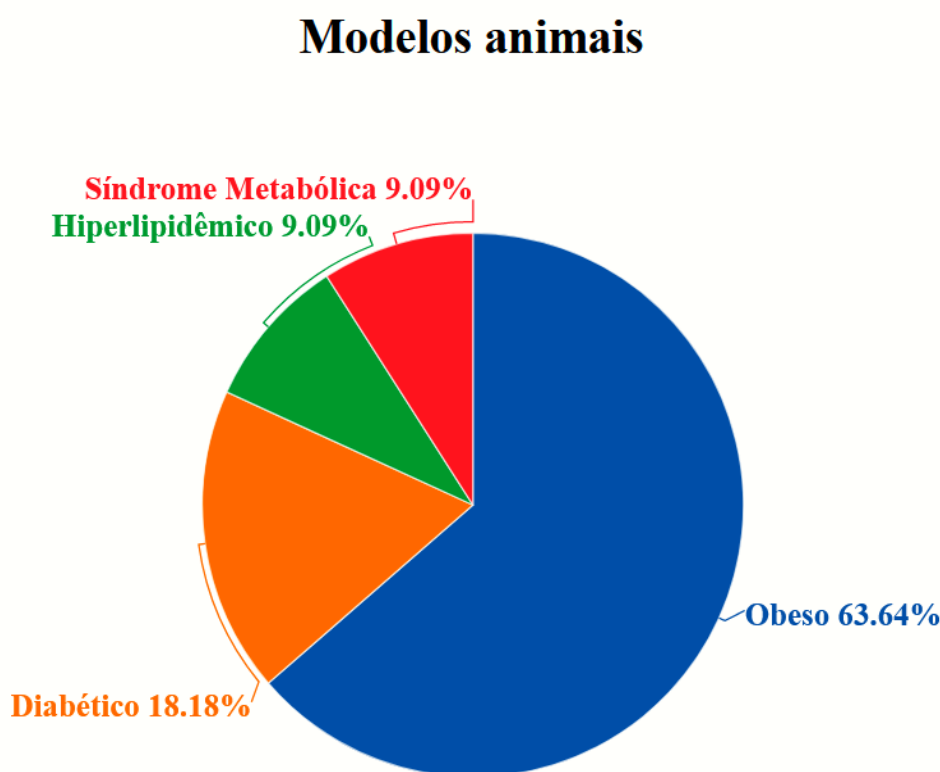
Países das publicações



(Fonte: Autoria própria, 2022)

Em relação ao idioma, todos os artigos estavam escritos na língua inglesa (n=11, 100%). Sobre os modelos animais mais estudados nos artigos selecionados, foi possível observar que o modelo de ratos obesos foi o mais utilizado em aproximadamente 64% (n=7) dos artigos, seguido do modelo de ratos diabéticos em 18% (n=2), hiperlipidêmicos em 9% (n=1) e com síndrome metabólica em 9% (n=1) (Gráfico 4).

Gráfico 4: Modelos animais analisados na revisão integrativa.

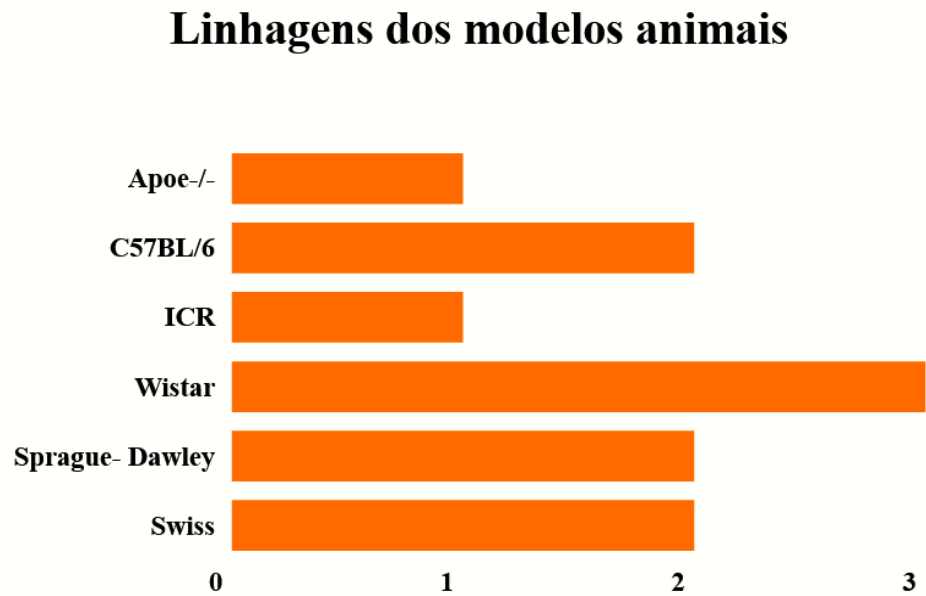


(Fonte: Autoria própria, 2022)

A dose de ácido ferúlico mais utilizada na maioria dos tratamentos foi de 50mg (n=4; 36,4%). Já em relação ao tempo de tratamento, o mais aplicado foi durante o período de oito semanas.

Enquanto ao sexo dos animais utilizados nos experimentos, foi possível observar que em 100% dos artigos foi utilizado apenas animais do sexo masculino. Estes foram detalhados no gráfico 5, quanto ao seu tipo, sendo o modelo Rato *Wistar*, o mais empregado na maioria dos artigos de protocolos experimentais em obesidade (n=3).

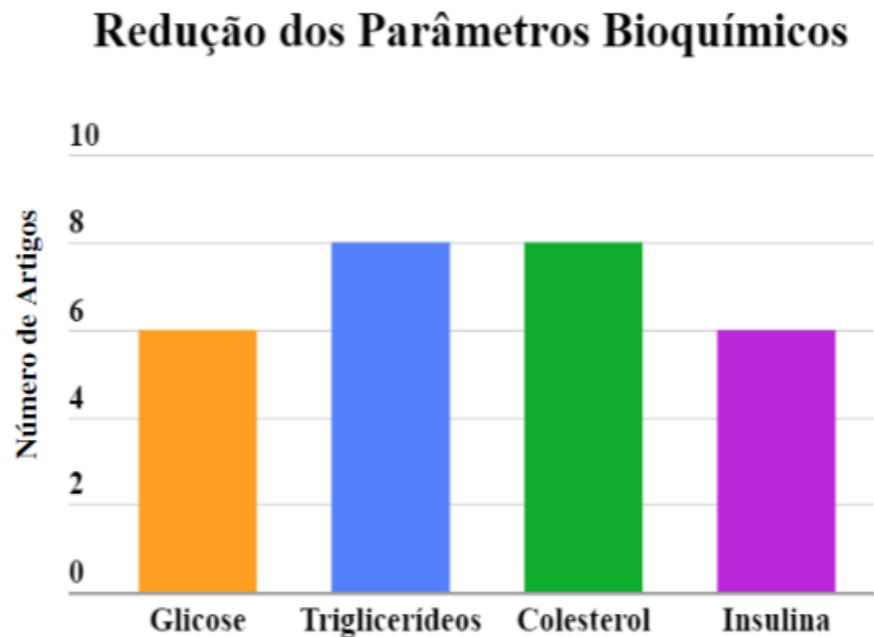
Gráfico 5: Linhagens dos modelos animais utilizados nos estudos.



(Fonte: Autoria própria, 2022)

Através da análise dos artigos incluídos na revisão integrativa, obtivemos como resultado que seis publicações mostraram redução dos parâmetros bioquímicos relacionados à glicose e insulina; e oito artigos exibiram a redução do colesterol total e triglicerídeos em animais que foram tratados com o ácido ferúlico (Gráfico 6).

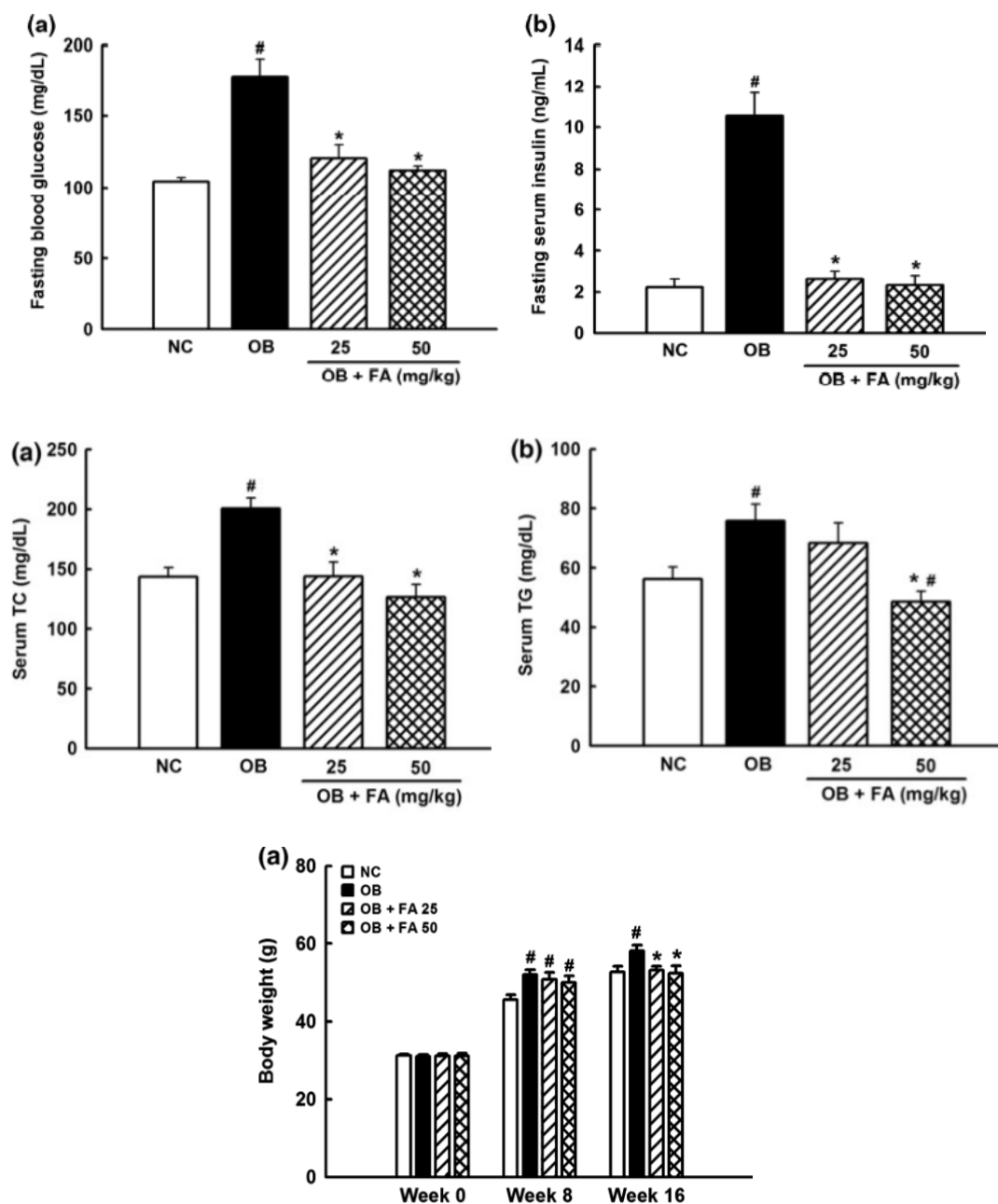
Gráfico 6: Números de artigos publicados que apresentaram redução dos parâmetros bioquímicos analisados.



(Fonte: Autoria própria, 2022)

Sendo assim, a pesquisa realizada por Naowaboot *et al.* (2016) analisou o efeito do ácido ferúlico em camundongos obesos, verificando os parâmetros bioquímicos e o peso corporal entre os grupos experimentais (Figura 4). Na qual, obteve como resultado que o tratamento com ácido ferúlico foi capaz de reduzir significativamente os níveis de glicose, resistência à insulina; e também diminuir os acúmulos de colesterol e triglicerídeos no fígado dos animais obesos.

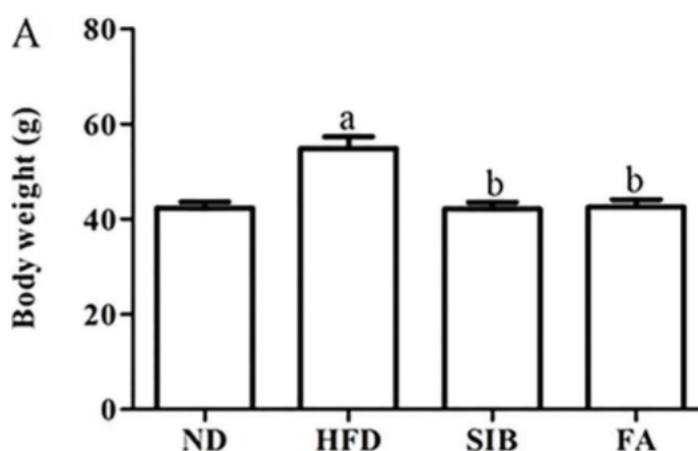
Figura 4: Efeito do tratamento com ácido ferúlico no peso corporal e parâmetros bioquímicos em diferentes grupos experimentais.



(Fonte: Naowaboot *et al.*, 2016)

Já em relação aos resultados publicados por Melo *et al.* (2017), foi possível observar que o ácido ferúlico tem a capacidade de diminuir o acúmulo de gordura, tamanho dos adipócitos e ganho de peso corporal em camundongos *Swiss* obesos, induzidos por dieta hipercalórica (Figura 5). Esses dados experimentais com ácido ferúlico apresentam valores próximos do grupo controle e também podem até ser comparados com o fármaco sibutramina, que já é utilizado no tratamento da obesidade.

Figura 5: Peso corporal nos diferentes grupos experimentais. Grupo controle; obesos induzidos por dieta hipercalórica; tratados com sibutramina; obesos induzidos por dieta hipercalórica + ácido ferúlico.



(Fonte: Melo *et al.*, 2017)

Além desses resultados, também foi revelado os parâmetros bioquímicos entre os grupos experimentais. Sendo assim, foi exposto os níveis de glicose, insulina, colesterol total e triglicerídeos (Tabela 4) em animais do grupo controle, obesos, obesos tratados com ácido ferúlico e obesos tratados com o fármaco sibutramina. Apresentando como resultado após o tratamento com AF uma diminuição dos níveis de glicose e insulina no sangue, e redução dos perfis lipídicos mesmo se alimentando com dieta hipercalórica.

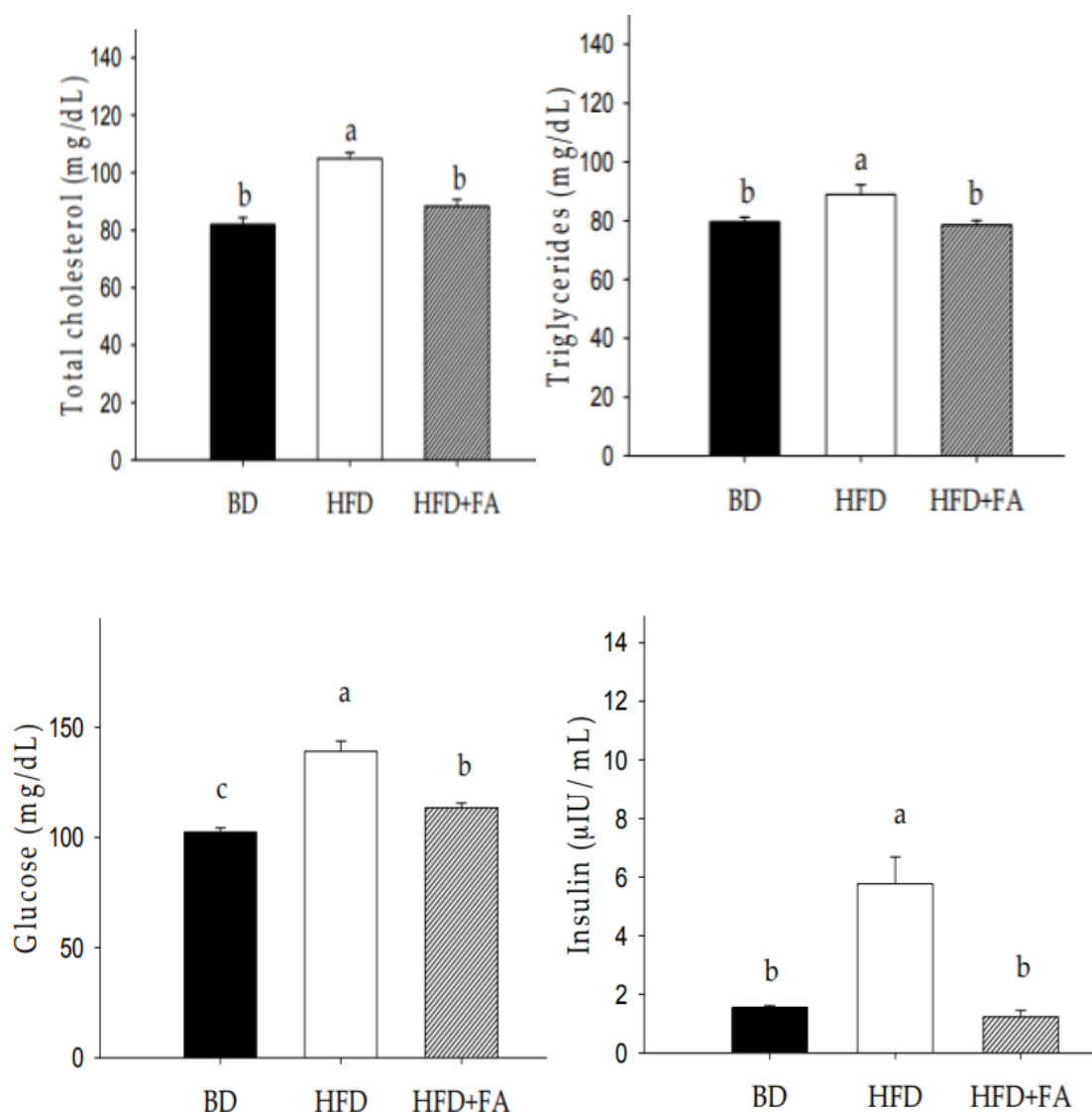
Tabela 4: Efeitos do ácido ferúlico e sibutramina nos parâmetros bioquímicos, em diferentes grupos experimentais.

Parameter	ND	HFD	HFD + FA	HFD + SIB
Glucose (mg/dL)	117.9 ± 8.51	209.8 ± 16.51 ^a	140.0 ± 8.90 ^b	178.6 ± 18.31 ^a
Insulin (ng/mL)	0.112 ± 0.02	0.467 ± 0.09 ^a	0.192 ± 0.03 ^b	0.258 ± 0.05 ^b
Amylase (U/L)	847.70 ± 35.18	1396.55 ± 97.41 ^a	804.86 ± 33.17 ^b	858.50 ± 74.22 ^b
Lipase (U/L)	234.46 ± 10.81	322.03 ± 28.77 ^a	234.15 ± 10.60 ^b	281.19 ± 19.42 ^b
Triglycerides (mg/dL)	99.18 ± 9.99	165.06 ± 12.40 ^a	111.15 ± 13.50 ^b	95.85 ± 6.19 ^b
Total cholesterol (mg/dL)	109.62 ± 3.42	185.94 ± 11.97 ^a	126.90 ± 6.03 ^b	154.26 ± 5.67 ^{a,b}

(Fonte: Melo *et al.*, 2017)

Dessa mesma forma, também podemos verificar o efeito do ácido ferúlico na redução do colesterol total, triglicerídeos, níveis de glicose e insulina na pesquisa experimental realizada por López *et al.* (2017). No qual, ratos *Wistar* alimentados com dieta hipercalórica e tratados com ácido ferúlico inibiram o aumento de lipídios e os níveis de glicose, verificados na imagem abaixo (Figura 6).

Figura 6: Efeito do ácido ferúlico em ratos Wistar alimentados com dieta rica em gordura, exibindo colesterol total, triglicerídeos, níveis de glicose e insulina nos diferentes grupos experimentais.



(Fonte: López *et al.*, 2017)

O efeito do ácido ferúlico também foi investigado em diversas citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral- α (TNF α). Através da determinação da concentração

plasmática do $\text{TNF}\alpha$, foi possível perceber que essa citocina foi reduzida pelo tratamento com AF nos ratos com síndrome metabólica (Tabela 5).

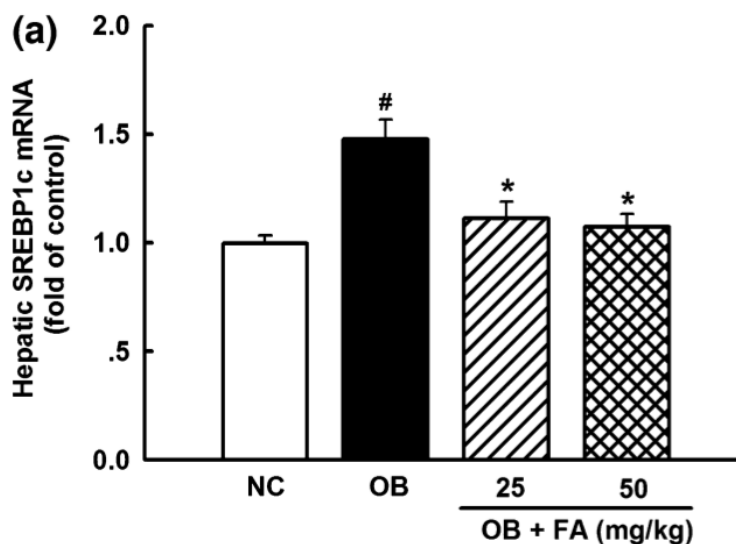
Tabela 5: Efeito do ácido ferúlico em ratos com síndrome metabólica alimentados com dieta rica em gordura, exibindo as citocinas inflamatórias, incluindo o $\text{TNF}\alpha$ nos diferentes grupos experimentais.

Variables	C + PG	C + FA60	MS + PG	MS + FA30	MS + FA60
FBG (mg/dL)	86.7 $\pm$ 1.4	87.2 $\pm$ 1.7	117.0 $\pm$ 3.4 *	100.4 $\pm$ 0.9 *#	93.4 $\pm$ 1.2 *#†
AUC (mg/dL/120 min)	14,597 $\pm$ 137	14,455 $\pm$ 433	17,609 $\pm$ 263 *	16,808 $\pm$ 273 *#	15,840 $\pm$ 248.4 *#†
HOMA-IR	1.73 $\pm$ 0.05	1.68 $\pm$ 0.67	17.85 $\pm$ 3.2 *	4.45 $\pm$ 0.44 *#	2.91 $\pm$ 0.26 *#†
Cholesterol (mg/dL)	58.1 $\pm$ 3.2	57.7 $\pm$ 2.2	87.6 $\pm$ 2.0 *	69.9 $\pm$ 1.3 *#	63.5 $\pm$ 4.2 *#
Triglycerides (mg/dL)	38.40 $\pm$ 6.15	36.14 $\pm$ 5.83	78.29 $\pm$ 3.96 *	50.60 $\pm$ 2.91 *#	49 $\pm$ 2.89 *#
HDL-C (mg/dL)	34.32 $\pm$ 1.54	34.33 $\pm$ 0.95	19.07 $\pm$ 1.55 *	33.29 $\pm$ 0.97 *#	33.50 $\pm$ 1.49 *#
Plasma $\text{TNF-}\alpha$ (pg/mL)	27.77 $\pm$ 3.15	25.83 $\pm$ 3.36	173.14 $\pm$ 16.30 *	52.98 $\pm$ 8.90 *#	42.02 $\pm$ 3.84 *#

(Fonte: Senaphan *et al.*, 2015)

Contudo, o ácido ferúlico também conseguiu reduzir a expressão de genes lipogênicos hepáticos, como o fator de transcrição 1 de ligação ao elemento regulador de esterol (SREBP1c) em camundongos obesos (Gráfico 7).

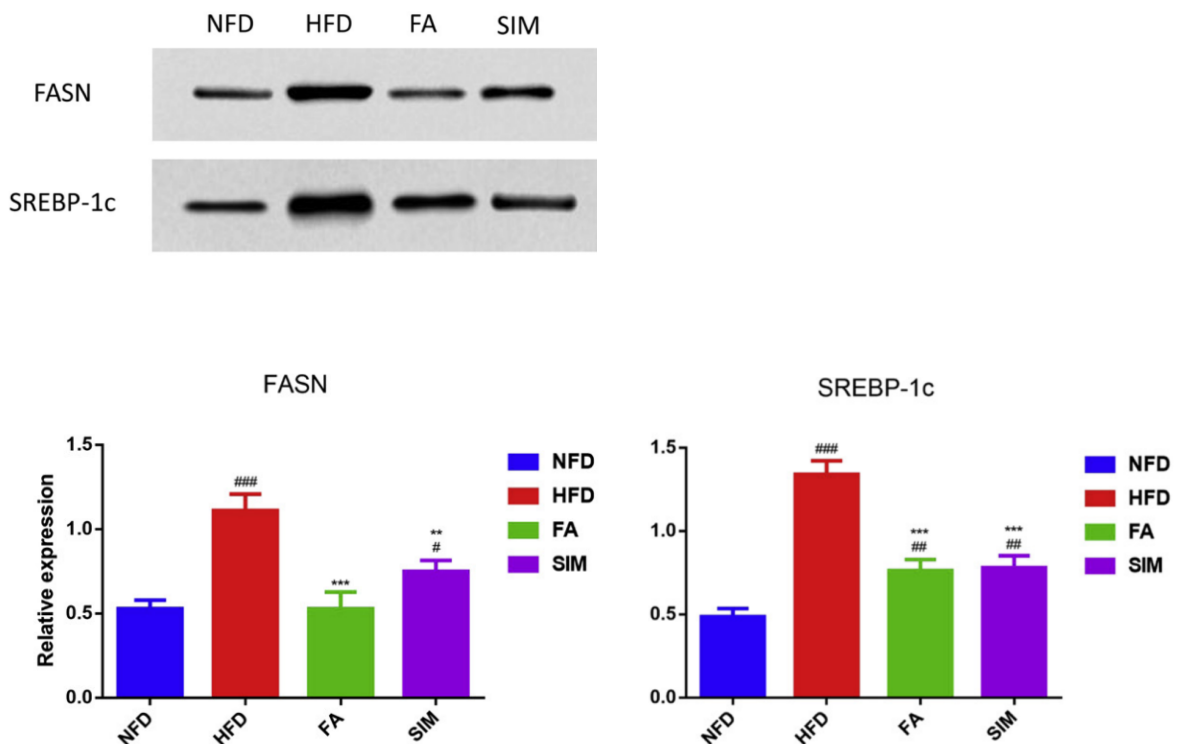
Gráfico 7: Efeito do ácido ferúlico no fator de transcrição 1 de ligação ao elemento regulador de esterol 1c (SREBP1c) em diferentes grupos experimentais.



(Fonte: Naowaboot *et al.*, 2016)

Um resultado de inibição de expressão de genes lipogênicos hepáticos, como SREBP-1c e a sintase de ácido graxo (FASN) também foi observado por Ma *et al.* (2019), em grupos experimentais de camundongos ApoE^{-/-} incluindo grupo controle; alimentados com uma dieta rica em gordura; tratados com ácido ferúlico e tratados com o medicamento sinvastatina (Figura 7).

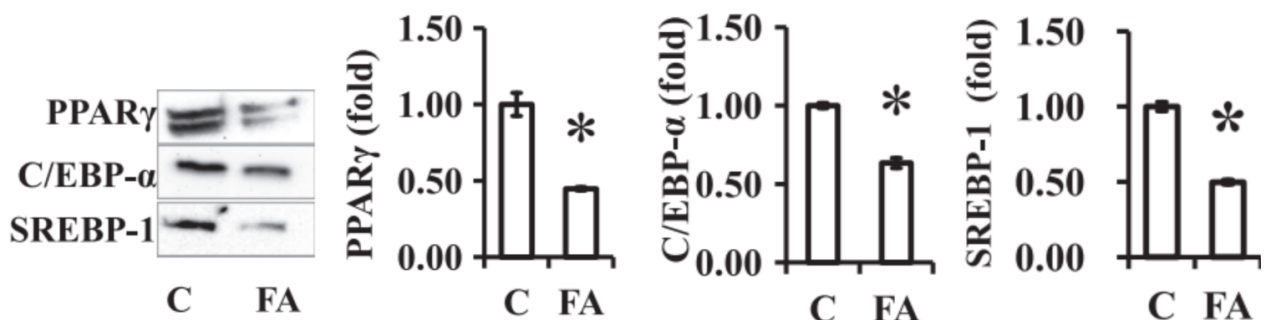
Figura 7: Efeito do ácido ferúlico analisado por Western blot, como inibidor da expressão de SREBP-1c e FASN no fígado, em diferentes grupos experimentais.



(Fonte: Adaptado de Ma *et al.*, 2019)

Além disso, o ácido ferúlico regulou negativamente os níveis de expressão (Figura 8) do receptor gama ativado por proliferadores de peroxissomas (PPAR γ), proteínas de ligação do potenciador α (C/EBP- α) e SREBP-1 em camundongos obesos; observados na pesquisa de Ilavenil *et al.* (2017).

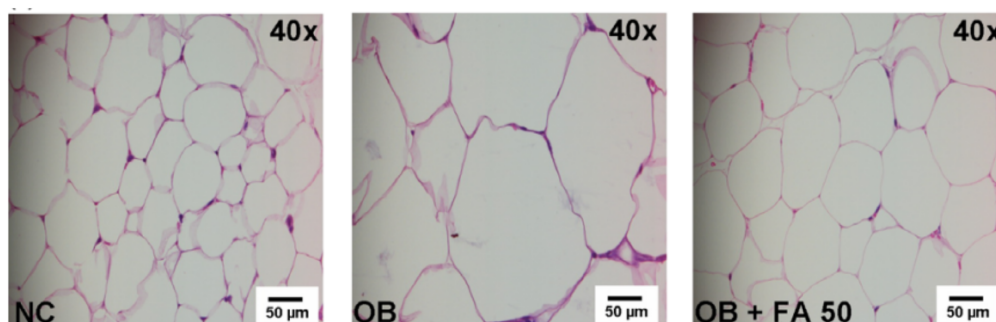
Figura 8: Efeitos do ácido ferúlico nos níveis de expressão de proteínas adipogênicas e lipogênicas, analisadas por Western blot.



(Fonte: Adaptado de Ilavenil *et al.*, 2017).

Também foi observado por Naowaboot *et al.* (2016) o efeito do ácido ferúlico no tecido adiposo epididimal, realizado por uma avaliação histológica (Figura 9), de lâminas com amostras coradas com hematoxilina e eosina, com aumento de 40 vezes no microscópio óptico. Dessa forma, foi possível constatar a diminuição das células de gordura do epidídimo em camundongos obesos, induzidos por dieta rica em gordura e tratados com AF.

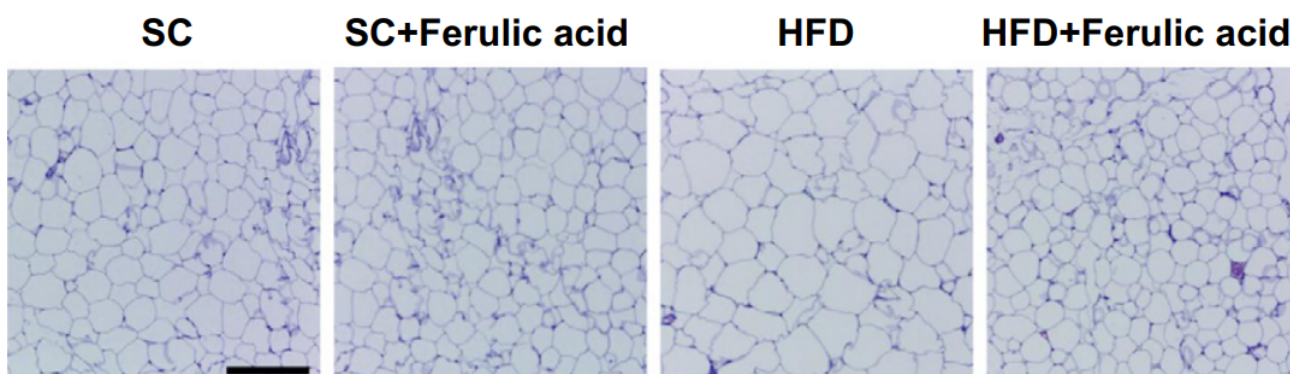
Figura 9: Análise histológica do efeito do ácido ferúlico no tecido adiposo epididimal de camundongos em diferentes grupos experimentais: grupo controle; obesos; e obesos tratados com ácido ferúlico 50mg/kg.



(Fonte: Adaptado de Naowaboot *et al.*, 2016)

Dessa mesma maneira, o ácido ferúlico também foi avaliado por Cho; Park (2020), em que apresentou como resultado uma diminuição das células de gorduras do tecido adiposo do epidídimo (Figura 10) em camundongos obesos tratados com 5g/kg de ácido ferúlico.

Figura 10: Análise histológica do efeito do ácido ferúlico no tecido adiposo epididimal de camundongos em diferentes grupos experimentais: grupo controle alimentados com ração padrão; controle + ácido ferúlico (5g/kg); obesos induzidos por dieta rica em gordura; e obesos tratados com ácido ferúlico 50mg/kg. A escala representa 200 µm.

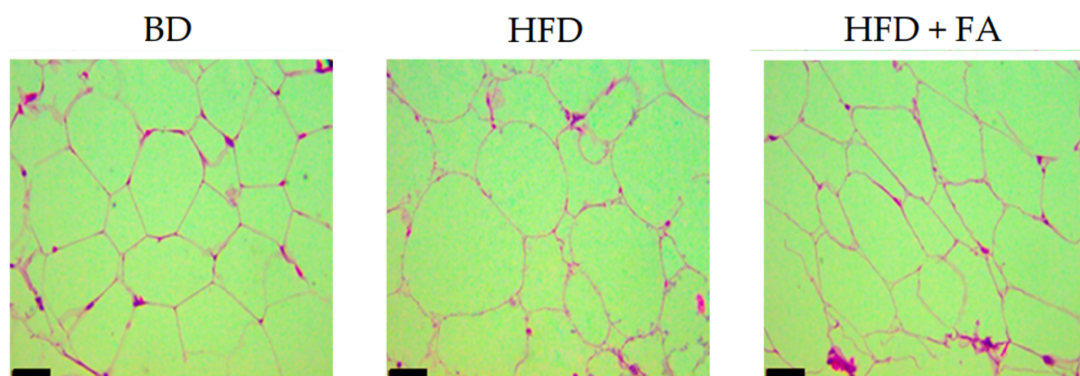


(Fonte: Adaptado de Cho; Park, 2020)

Além desses resultados, López *et al.* (2017) também observou a influência do ácido ferúlico no desenvolvimento dos adipócitos de ratos *Wistar* obesos. Os grupos tratados com

AF apresentaram uma redução de 43% do tamanho das células de gordura (adipócitos) do tecido adiposo abdominal, quando comparados com os ratos obesos sem tratamento (Figura 11).

Figura 11: Análise histológica do tecido adiposo abdominal em grupos experimentais tratados com ácido ferúlico (2g/kg). Os adipócitos foram corados com hematoxilina e eosina. As imagens aumentadas 40 vezes. A escala representa 34 μ m.



(Fonte: Adaptado de López *et al.*, 2017)

Contudo, o efeito do ácido ferúlico também foi investigado em relação às células tronco embrionárias (ESCs) e as células tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo (ADMSCs). No qual, pesquisadores avaliaram a capacidade do ácido ferúlico nas células tronco de camundongos obesos, da linhagem C57BL/6J, que foram induzidos por dieta rica em gordura. Após o tratamento com ácido ferúlico ao longo de 8 semanas, foi possível concluir que normalmente a dieta rica em gordura diminui as células Sca-1+CD45- das ADMSCs; entretanto os camundongos obesos que foram tratados com ácido ferúlico, apresentaram um aumento dessas células Sca-1+CD45-. Além do mais, o ácido ferúlico conseguiu aumentar os níveis do RNA mensageiro do nanog em ADMSCs (Cho; Park, 2020).

Em uma outra pesquisa, o efeito do ácido ferúlico também foi investigado no ciclo celular de esplenócitos; em que pesquisadores coletaram dados de esplenócitos de camundongos machos obesos, da linhagem C57BL/6J, que foram alimentados com uma dieta rica em gordura e suplementados com ácido ferúlico (5g/kg) por um período de 8 semanas de tratamento. Após as pesquisas, concluíram que o ácido ferúlico ajuda a atenuar a parada da fase de interfase G1 para a fase de síntese S nos esplenócitos dos camundongos obesos induzidos por dieta rica em gordura (Lee; Cho; Park, 2020).

6. DISCUSSÃO

O ácido ferúlico vem sendo estudado por apresentar um potencial terapêutico no tratamento da obesidade. Ao longo desta revisão integrativa, foi realizada uma pesquisa em três bases de dados, sendo possível selecionar 11 artigos e obter diversos resultados que corroboram com a atividade antiobesidade do ácido ferúlico.

Podemos verificar que os animais utilizados nos experimentos eram todos roedores machos, a maioria do modelo experimental obeso, induzidos por dieta rica em gordura, e pertencentes a espécie de ratos *Wistar*. Além disso, a principal dose de AF utilizada foi de 50mg/kg, por um período de 8 semanas de tratamento; e o país com o maior número de publicações incluídas na revisão, foi a Índia.

Através dos resultados desta revisão integrativa, constatamos que o tratamento com ácido ferúlico é capaz de reduzir os parâmetros bioquímicos dos experimentos analisados, sendo eficaz na redução da glicose, insulina, colesterol total, triglicerídeos, adipócitos e citocinas dos animais estudados; por meio de diversos mecanismos.

De acordo com Fuchs *et al.* (2018) os modelos animais mais utilizados no estudo de obesidade são os roedores, incluindo os animais geneticamente modificados (monogênicos) e modelos obesos induzidos por dietas. Contudo, camundongos ob/ob apresentam uma mutação que leva à obesidade, com a ausência da leptina. No entanto, a maioria dos humanos obesos, não apresentam obesidade ocasionada pela deficiência na produção da leptina; mostrando que a fisiologia deste modelo, não reflete a fisiologia humana (Wong *et al.*, 2016).

Entretanto, os ratos *Wistar* apresentam o fenótipo obeso precoce, e em estudos de obesidade induzida por dieta compostas por altos níveis de gorduras e carboidratos, semelhantes a dieta moderna dos humanos, eles têm demonstrado desenvolver a obesidade mais facilmente com aumento do peso corporal (Wong *et al.*, 2016; Fuchs *et al.*, 2018). Sendo assim, esses são alguns dos motivos que levam a utilização dos ratos *Wistar* como modelo experimental, na maioria dos resultados desta pesquisa.

Já em relação ao sexo dos animais, todos os roedores incluídos nos estudos foram machos. Isso ocorre por diversas razões, principalmente pelo fato de que as fêmeas apresentam diferenças significativas quando comparadas aos animais machos. Essas diferenças podem estar relacionadas aos níveis de glicose, pois as fêmeas são mais suscetíveis ao rápido desenvolvimento da diabetes, apresentando uma concentração de insulina em jejum de 45% maior (VITAL; LARRIETA; HIRIART, 2006).

Contudo, também existem diferenças no acúmulo de tecido adiposo relacionado ao sexo dos animais. Essas diferenças do acúmulo de tecido adiposo nas fêmeas, pode estar relacionado a proximidade com a parte reprodutiva. Além disso, o percentual de gordura abdominal no estágio de desenvolvimento da puberdade de ratos *Wistar* por exemplo, é mais significativo no sexo feminino, quando comparados aos machos (VITAL; LARRIETA; HIRIART, 2006; GROVE *et al.*, 2010).

Sendo assim, a maioria dos experimentos com modelos animais utilizam apenas roedores machos, como observado ao longo desta revisão. Pois os animais machos, não possuem muitas variáveis em relação a glicose, acúmulo de tecido adiposo, hormônios relacionados à gestação, como os esteroides sexuais, entre outros fatores que possam influenciar nos resultados do tratamento com o ácido ferúlico (GROVE *et al.*, 2010).

Verificamos também um fator interessante sobre o país que mais publicou artigos de pesquisas experimentais utilizando o tratamento com ácido ferúlico. Semelhante a medicina tradicional chinesa, a Índia já tem uma longa história associada a medicina tradicional, através do uso de plantas medicinais com atividades terapêuticas que servem de base para formulação de novos medicamentos (SHI; ZHANG; LI, 2021).

Dessa forma, algumas pesquisas incluídas nesta revisão, que são de origem indiana, podem ter relação com a sua cultura de se basear em plantas medicinais. Além disso, outros países como a Coreia do Sul e Tailândia, que apresentaram duas publicações em cada país, podem ter utilizado o ácido ferúlico por ser um composto fenólico isolado e extraído inicialmente a partir da planta *Ferula foetida*, nativa da Ásia (PAIVA *et al.*, 2013).

No entanto, o ácido ferúlico também foi capaz de reduzir parâmetros bioquímicos nos estudos incluídos na revisão, sendo capaz de reduzir a glicose e insulina nos modelos animais analisados.

A resistência à insulina é considerada uma marca registrada da síndrome metabólica, pode estar associada a obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão arterial. O principal objetivo da insulina é reduzir os níveis elevados de glicose no sangue. Quando a insulina se encontra em níveis elevados, pode resultar diversas alterações no organismo como hiperinsulinemia, distúrbios na liberação de insulina, aterosclerose, levando a complicações cardiovasculares e acidente vascular cerebral isquêmico (FU *et al.*, 2021; SENAPHAN, 2015).

Através do mecanismo de ligação da insulina ao receptor da membrana plasmática ela pode atuar como um sinalizador, provocando cascatas de reações, com objetivo de gerar uma resposta. Atualmente o mecanismo exato de como ocorre a resistência à insulina não é totalmente conhecido, porém pode estar relacionado a alterações moleculares na via de sinalização da insulina (HAEUSLER *et al.*, 2017).

O receptor da insulina apresenta duas subunidades α e duas subunidades β ; sendo assim, para ocorrer a sinalização, inicialmente a insulina se liga a subunidade α , em seguida ativa a subunidade β gerando um sinal, que fosforila substratos. Alguns desses substratos são conhecidos como o substrato 1 e 2 do receptor de insulina (IRS-1 e IRS-2) (HAEUSLER *et al.*, 2017).

Estudos revelam que ao surgir algum tipo de problema nos receptores, é possível acontecer a resistência à insulina. Dessa forma, quando não se expressa os genes do IRS-1 ocorre resistência à insulina, já quando não se expressa os genes da proteína IRS-2, acontece uma hiperglicemia mais intensa (FU *et al.*, 2021).

A regulação da homeostase no organismo está relacionada também à expressão de genes que codificam proteínas transportadoras de glicose (GLUTs). Quando ocorre alguma alteração na sinalização da insulina, é possível associá-la ao transportador de glicose, que vai da membrana plasmática a tecido alvo como o tecido adiposo e hepático. Além disso, o acúmulo do fator de transcrição 1 de ligação ao elemento regulador de esterol (SREBP-1c) no fígado pode causar a resistência à insulina, pois esta proteína ativa genes que são utilizados na síntese e obtenção de colesterol e triglicerídeos (CHADT; AL-HASANI, 2020; SALMAN *et al.*, 2022).

A suplementação oral de ácido ferúlico em ratos, pode reverter quase todas as alterações deletérias em animais estudados. Além disso, o ácido ferúlico é capaz de sensibilizar a insulina com auxílio da supressão do fator de necrose tumoral- α (TNF α); sem apresentar como resultado um efeito hipoglicemiante em ratos do grupo controle. Este efeito sensibilizador é responsável pela melhora do perfil lipídico, através da redução do colesterol e triglicerídeos (SENAPHAN *et al.*, 2015).

Segundo pesquisadores, o TNF α , possui valores elevados em animais alimentados com frutose, levando à diminuição da fosforilação da tirosina do receptor de insulina (IR) e IRS-1 no fígado. Contudo, o ácido ferúlico apresenta um potencial anti-inflamatório através da redução da fosforilação da serina de IRS-1, reduzindo os níveis da TNF α . Sendo assim, a

desfosforilação de IR e IRS-1 é um dos principais mecanismos que suprimem a via de sinalização da insulina (NARASIMHAN *et al.*, 2015; SAID *et al.*, 2021).

De acordo com Narasimhan *et al.* (2015), animais com diabetes mellitus tipo 2 tratados com o ácido ferúlico apresentaram uma diminuição da glicose e insulina, verificados através dos exames de teste oral de tolerância à glicose e teste de tolerância à insulina. Relatando, desta maneira, que a administração do ácido ferúlico é eficaz na redução da hiperinsulinemia ao melhorar a sensibilidade à insulina nos ratos com diabetes tipo 2, se aproximando até dos valores normais observados no grupo controle. Além disso, este efeito de melhora pode ser comparado com o medicamento padrão utilizado em pacientes diabéticos, a metformina.

Animais diabéticos resistentes à insulina, apresentam uma atividade do glicogênio fosforilase e das enzimas gliconeogênicas elevadas, entretanto o ácido ferúlico é capaz de melhorar o nível do glicogênio hepático através da diminuição do glicogênio sintase e da hiperglicemia. Esta supressão da produção hepática de glicose, ocorre via sinalização que desencadeia várias reações, ativando proteínas como IR, IRS, fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K), proteína 01 da caixa forkhead (FoxO1), entre outros mediadores (HATTING *et al.*, 2017).

Conforme Narasimhan *et al.* (2015) animais diabéticos mostraram uma diminuição da fosforilação das proteínas IR e IRS-1/IRS-2, enquanto houve um aumento no nível da proteína PKC ϵ . Já de acordo com Son *et al.* (2010) o tratamento com ácido ferúlico em camundongos alimentados com uma dieta rica em gordura aumenta a excreção de esterol, apresentando um efeito anti-hiperlipidêmico. Além de reduzir os níveis lipídicos, o ácido ferúlico também diminui a proteína PKC ϵ no fígado, melhorando assim, a fosforilação das proteínas IR e IRS.

A proteína tirosina fosfatase 1B (PTP1B) é considerada importante na regulação da ação da insulina, ela atua como um regulador negativo da sinalização da insulina e leptina. É amplamente expressa em tecidos humanos como o tecido adiposo e hepático; além disso, está associada a obesidade e diabetes mellitus tipo 2. Esta proteína PTP1B é capaz de desfosforilar o substrato do receptor de insulina (IRS-1), sendo assim, reduz a sensibilidade à insulina ou desliga a sinalização. Contudo, o gene que codifica a PTP1B, está localizado em uma região do genoma associada à resistência à insulina, presente em diabéticos e obesos (HATTING *et al.*, 2017).

De acordo com estudos anteriores, a expressão em excesso da proteína PTP1B foi observada em ratos alimentados com dietas de alto teor em frutose; na qual, essa alimentação é capaz de aumentar a expressão da PTP1B de 1,5 a 7 vezes no tecido adiposo e hepático dos ratos. Essa superexpressão da PTP1B coincidiu com o aumento da expressão do TNF α no tecido adiposo, que está envolvido na resistência à insulina (Li *et al.*, 2010). Já em relação a estudos realizados em camundongos que não apresentavam a proteína PTP1B em seu genoma, estes exibiam uma hipersensibilidade à insulina e baixos níveis de glicemia (NARASIMHAN *et al.*, 2015).

Entretanto, foi observado nos estudos de Narasimhan *et al.* (2015) que, a administração do ácido ferúlico diminui o nível da proteína PTP1B em animais diabéticos. Portanto, o ácido ferúlico melhora a sensibilidade à insulina ao diminuir a PKC ϵ , PTP1B e IRS-1.

Outros fatores também estão relacionados à obesidade, como por exemplo, as citocinas. O tecido adiposo libera citocinas pró-inflamatórias, com objetivo de regular a resposta imunológica, e estas podem atuar de forma parácrina, propagando a inflamação no tecido adiposo; e endócrina, induzindo a resistência à insulina, influenciando no desenvolvimento de doenças como a obesidade, diabetes e síndrome metabólica. Nesse contexto, o tecido adiposo secreta diversas citocinas como: leptina, adiponectina, adipsina, resistina, fator- α de necrose tumoral, interleucinas 6 e 8, entre outras (QUEIROZ *et al.*, 2009).

O tecido adiposo apresenta células conhecidas como adipócitos, que armazenam gorduras em forma de triglicerídeos. Este tecido pode aumentar através de dois mecanismos: com o aumento do tamanho (hipertrofia) e aumento do número (hiperplasia) dos adipócitos, resultando no desenvolvimento da obesidade (SCHEJA; HEEREN, 2019).

A formação dos adipócitos está relacionada a um processo complexo denominado adipogênese, que envolve diversas reações de fatores de transcrição e proteínas reguladoras. Neste processo, ocorre a determinação celular e diferenciação com objetivo de formar os adipócitos (SCHEJA; HEEREN, 2019).

O processo de adipogênese tem sido bastante estudado através de modelos celulares. De acordo com Ilavenil *et al.* (2017) o objetivo da sua pesquisa foi determinar os mecanismos moleculares do ácido ferúlico envolvidos na diferenciação de adipócitos e acúmulo de lipídios, em células oriundas de embriões de camundongos *Swiss*, conhecidas como pré-adipócitos da linhagem 3T3-L1.

Sendo assim, os fatores de transcrição são considerados importantes na etapa de diferenciação da adipogênese. Inicialmente as proteínas de ligação do potenciador CCAAT (C/EBP- β e C/EBP- δ) são os primeiros fatores de transcrição induzidos após a diferenciação das células. C/EBP- β e C/EBP- δ são capazes de ativar a expressão do receptor gama ativado por proliferadores de peroxissomas (PPAR γ) e induzir a expressão das proteínas de ligação do potenciador α (C/EBP- α) (QUEIROZ *et al.*, 2009).

Os receptores ativados por proliferadores de peroxissomas e as proteínas de ligação do potenciador regulam inúmeros processos biológicos, como o metabolismo lipídico, homeostase da glicose, além de atuar como regulador central da adipogênese. Esta regulação ocorre através da indução à transcrição de diversos genes específicos associados aos adipócitos, incluindo enzimas e proteínas, transportador de glicose, lipogênese, lipólise, secreção de citocinas, entre outros (JEE *et al.*, 2021).

Dessa maneira, os pré-adipócitos são induzidos a se diferenciar em adipócitos imaturos sob controle do PPAR γ ; no qual, estes receptores precisam ser ativados através de uma cascata transcricional para induzir a expressão de C/EBP α . Logo em seguida, PPAR γ e C/EBP α conseguem converter os adipócitos imaturos em adipócitos maduros (JEE *et al.*, 2021).

Segundo Ilavenil *et al.* (2017) o tratamento com ácido ferúlico não apresenta efeito citotóxico em pré-adipócitos 3T3-L1. Entretanto, ao utilizar concentrações de 0,6mM à 2mM de ácido ferúlico, é possível observar uma pequena redução da viabilidade celular dos pré-adipócitos 3T3-L1 analisados. Contudo, o ácido ferúlico é capaz de reduzir significativamente o acúmulo de lipídios quando comparados ao grupo controle, em testes experimentais. Dessa forma, podemos apontar que o ácido ferúlico inibe a diferenciação de adipócitos em células 3T3-L1, impedindo que estes se tornem adipócitos maduros.

Através de resultados obtidos por Reação em Cadeia de Polimerase em Tempo Real (PCRq) é possível amplificar uma sequência de interesse e gerar resultados quantitativos; verificando assim, que os níveis de expressão dos fatores de transcrição como C/EBP- β , C/EBP- α , PPAR γ 2 e SREBP-1c, são reduzidos nas células de pré-adipócitos tratadas com o ácido ferúlico (QUEIROZ *et al.*, 2009).

Além desses resultados Ilavenil *et al.* (2017) também revelou através da técnica de Western blot que o tratamento com ácido ferúlico inibe a diferenciação e o consequente

acúmulo de lipídios nas células, regulando negativamente, principalmente os níveis de PPAR γ 2, C/EBP- α e SREBP-1c.

O processo de lipólise pode ocorrer durante a falta de nutrientes no organismo, estimulando que os adipócitos ativem as enzimas lipases, para catalisar a hidrólise de triglicerídeos em glicerídeos e ácidos graxos. Entretanto, quando ocorre o contrário (excesso de nutrientes) a insulina abastece as lipases, resultando em um aumento de lipídeos e glicose no organismo (JEE *et al.*, 2021). Sendo assim, o ácido ferúlico é capaz de aumentar a liberação de glicerol nos adipócitos diferenciados; ao ativar a lipólise, via regulação positiva da expressão da proteína lipase sensível a hormônios (HSL) (ILAVENIL *et al.*, 2017).

Dessa maneira, podemos constatar que o ácido ferúlico inibe a diferenciação nas células de adipócitos da linhagem 3T3-L1; reduz significativamente o ganho de peso corporal, o nível de lipídios e a massa de tecido adiposo em camundongos alimentados com uma dieta hipercalórica (ILAVENIL *et al.*, 2017).

Além disso, os camundongos tratados com ácido ferúlico, mesmo se alimentando de dieta hipercalórica apresentam baixos níveis de expressão dos fatores de transcrição de adipócitos, como C/EBP- α , PPAR γ 2 e SREBP-1, quando comparados ao grupo de camundongos obesos, sem tratamento (ILAVENIL *et al.*, 2017). Dessa forma, podemos sugerir que o ácido ferúlico apresenta atividade antiobesidade, podendo ser considerado um potencial fármaco para o tratamento da obesidade.

De acordo com Ma *et al.* (2019), o ácido ferúlico foi investigado na doença hepática gordurosa não alcoólica, em camundongos nocautes para apoliproteína E (ApoE $^{-/-}$) alimentados com uma dieta rica em gorduras. Essa doença é caracterizada pelo acúmulo excessivo de triglicerídeos no fígado; sendo capaz de causar uma esteatose hepática associada a hepatite, fibrose, cirrose entre outras doenças. Além disso, pode ser desenvolvida também a partir da resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2, fatores genéticos, dentre outros.

Um dos mecanismos avaliados pelos pesquisadores foi a expressão hepática do receptor de hidrocarboneto aril (AHR), um fator de transcrição relacionado ao metabolismo lipídico, presente em células inflamatórias. Na qual, esse receptor é capaz de inibir a expressão da sintase de ácido graxo e SREBP-1c, que reduz o colesterol e triglicerídeos no fígado (MA *et al.*, 2019).

Foi observado que a administração oral do ácido ferúlico aumenta a expressão do AHR hepático, e por consequência reduz significativamente a formação da doença hepática

gordurosa não alcoólica. O AF diminui os níveis séricos de colesterol total, triglicerídeos e colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C); assim como a expressão de FASN e SREBP-1c no fígado, reduzindo a deposição de lipídios no fígado (MA *et al.*, 2019).

De acordo com Cho, Park (2020) o tratamento com ácido ferúlico apresenta também uma outra atividade biológica, sendo capaz de induzir a proliferação de células tronco embrionárias em camundongos machos obesos da linhagem C57BL/6J, alimentados com uma dieta rica em gordura.

Atualmente as células tronco embrionárias vêm sendo estudadas pelo seu potencial de tratamento de inúmeras doenças como a obesidade, diabetes, câncer, doenças genéticas, entre outras. Justamente pela sua capacidade de se diferenciar em células com outras funções específicas, incluindo os adipócitos, elaborando diferentes tipos de tecidos, ou reparando tecidos danificados (PAYAB *et al.*, 2018).

Sendo assim, o ácido ferúlico já foi descrito por sua capacidade de regular a auto renovação das células tronco embrionárias em camundongos através do aumento da expressão de RNA mensageiro do gene NanoG; que é um marcador de pluripotência, com capacidade de se diferenciar em diversos tecidos. Além disso, o AF aumenta a expressão dos fatores de crescimento de fibroblastos 2, fibronectinas 1 e do fator de crescimento transformador β 1, nas células-tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo de humanos (Cho; Park, 2020).

Segundo Cho, Park (2020), essa auto renovação das células embrionárias geram cópias idênticas de si mesmas, através de sucessivas mitoses, afetando o metabolismo da obesidade. Inicialmente o ácido ferúlico aumenta a expressão do RNA mensageiro do fator de crescimento transformante β 1, que consegue inibir as células-tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo; dessa forma, o AF inibe a adipogênese.

As células-tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo apresentam nos modelos animais um efeito de perda de peso, e está relacionado à obesidade e suas complicações. Nesse contexto, o ácido ferúlico é capaz de regular as células tronco, através do nanog, assim como outros genes, reduzindo os adipócitos e melhorando a homeostase da glicose e perfis lipídicos de camundongos obesos tratados com ácido ferúlico (PAYAB *et al.*, 2018; Cho; Park, 2020).

De acordo com Lee, Cho, Park (2020) o ácido ferúlico apresenta também um efeito no ciclo dos esplenócitos; que são células produzidas no baço, conhecidas como macrófagos

mononuclear (Glóbulos brancos). Estas células possuem grande importância para o sistema imunológico, pela sua capacidade de defesa ao eliminar partículas estranhas que invadem o organismo.

Pesquisadores coletaram dados de esplenócitos de camundongos machos obesos, da linhagem C57BL/6J, que foram alimentados com uma dieta rica em gordura e suplementados com ácido ferúlico (5g/kg) por um período de 8 semanas de tratamento. Após as pesquisas, concluíram que o ácido ferúlico ajuda a atenuar a parada da fase de interfase G1 para a fase de síntese S nos esplenócitos dos camundongos obesos induzidos por dieta rica em gordura (Lee; Cho; Park, 2020).

Dessa forma, os resultados dos estudos incluídos nesta revisão integrativa são de grande importância para evidenciar a eficácia do ácido ferúlico como um potencial terapêutico no tratamento da obesidade em modelo animal; exibindo de maneira mais completa os diversos mecanismos que permitem a atividade antiobesidade. Além disso, estes resultados têm como objetivo demonstrar que o ácido ferúlico pode ser aplicado como uma alternativa terapêutica para o tratamento da obesidade e suas complicações.

Contudo existe uma necessidade do desenvolvimento de outras pesquisas complementares com delineamentos clínicos que produzam evidências quanto ao tratamento em humanos. Além de um possível melhoramento na composição do ácido ferúlico, testando outras formulações e associações, para comprovar sua eficácia em humanos obesos.

7. CONCLUSÕES

Após realização da pesquisa, conclui-se a importância de estudo sobre novos fármacos com potencial terapêutico para o tratamento da obesidade; incluindo o ácido ferúlico, e suas atividades biológicas. Sendo necessário o desenvolvimento de estratégias inovadoras para o tratamento medicamentoso da obesidade, que não ocasionem efeitos colaterais.

Através da revisão integrativa da literatura, foram obtidos resultados de 11 artigos selecionados na pesquisa. Os anos de 2015 e 2017 apresentaram o maior número de publicações sobre o ácido ferúlico, e a Índia foi o país com o maior número de publicações. Contudo, o modelo animal mais utilizado foi o obeso induzido por dieta rica em gordura, sendo a maioria da linhagem de ratos *Wistar*. A metodologia mais observada nos experimentos pré-clínicos, foi o tratamento de 50mg/kg do ácido ferúlico ao longo de 8 semanas.

Dessa forma, os resultados obtidos no presente estudo indicam que o ácido ferúlico é capaz de restaurar a glicose no sangue e a insulina para os valores normais em ratos obesos. Além disso, o AF é considerado um anti-inflamatório por ser eficaz na redução da hiperinsulinemia, ao melhorar a sensibilidade da insulina, através da supressão do TNF α ; assim como a redução da PKC ϵ , PTP1B e IRS-1, em ratos com diabetes tipo 2.

Contudo o AF também apresenta como efeito a melhora do perfil lipídico, pela redução do colesterol total e triglicerídeos. Além do mais, inibe a diferenciação nas células de adipócitos da linhagem 3T3-L1; regulando negativamente os níveis de PPAR γ 2, C/EBP- α e SREBP-1c, e reduzindo significativamente o ganho de peso corporal, o nível de lipídios e a massa de tecido adiposo em camundongos alimentados com uma dieta hipercalórica.

Sendo assim, estes resultados exibem o ácido ferúlico como um potencial terapêutico para o tratamento da obesidade e suas complicações, já que este apresenta diversas propriedades e atividades biológicas consideradas benéficas à saúde humana.

8. REFERÊNCIAS

Adams, T.D., Gress, R.E., Smith, S.C., Halverson, R.C., Simper, S.C., Rosamond, W.D., Lamonte, M.J., Stroup, A.M., Hunt, S.C., 2007. Longterm mortality after gastric bypass surgery. ¹**N. Engl. J. Med.** 357, 753–761.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. 5. ed. Brasília: Fiocruz, 2010a. 545p. v. 1.

ARTS, Ilja Cw; HOLLMAN, Peter Ch. Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. **The American Journal Of Clinical Nutrition**, [S.L.], v. 81, n. 1, p. 317-325, 1 jan. 2005. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/81.1.317s>.

Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016 / **ABESO** - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. – 4.ed. - São Paulo, SP

BISCHOFF, Stephan C.; SCHWEINLIN, Anna. Obesity therapy. **Clinical Nutrition Espen**, [S.L.], v. 38, p. 9-18, ago. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.04.013>.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica : obesidade** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014

BUMRUNGPET, Akkarach *et al.* Ferulic Acid Supplementation Improves Lipid Profiles, Oxidative Stress, and Inflammatory Status in Hyperlipidemic Subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **Nutrients**, [S.L.], v. 10, n. 6, p. 713, 2 jun. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu10060713>.

CAI, Zixin *et al.* Obesity is associated with severe disease and mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. **Bmc Public Health**, [s. l.], v. 1505, n. 21, p. 1-14, mar. 2021.

CHADT, Alexandra; AL-HASANI, Hadi. Glucose transporters in adipose tissue, liver, and skeletal muscle in metabolic health and disease. **Pflügers Archiv - European Journal Of Physiology**, [S.L.], v. 472, n. 9, p. 1273-1298, 26 jun. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00424-020-02417-x>.

CHO, Jinkyung; PARK, Eunmi. Ferulic acid maintains the self-renewal capacity of embryo stem cells and adipose-derived mesenchymal stem cells in high fat diet-induced obese mice. **The Journal Of Nutritional Biochemistry**, [S.L.], v. 77, p. 108327, mar. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.108327>

CHUNG, Wendy K.; LEIBEL, Rudolph L.. Considerations Regarding the Genetics of Obesity. **Obesity**, [S.L.], v. 16, n. 3, p. 33-11, dez. 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2008.514>.

DIAS, Patricia Camacho *et al.* Obesidade e políticas públicas: concepções e estratégias adotadas pelo governo brasileiro. **Cadernos de Saúde Pública**, Niterói, v. 33, n. 7, p. 1-12, dez. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00006016>.

Diniz MTC, Diniz MFHS, Almeida SR, Rocha ALS, Ferreira JT et al. Tratamento cirúrgico da obesidade mórbida em mulheres do tipo andróide e ginecóide: estudo prospectivo e comparativo. *Arq Bras Cir Dig*. 2003; 16(3):105-10.

DOSS, Hari Madhuri; DEY, Chandrima; SUDANDIRADOSS, C.; RASOOL, Mahaboob Khan. Targeting inflammatory mediators with ferulic acid, a dietary polyphenol, for the suppression of monosodium urate crystal-induced inflammation in rats. **Life Sciences**, [S.L.], v. 148, p. 201-210, mar. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2016.02.004>.

FARAH, Daniela; FONSECA, Marcelo Cunio Machado. Short-term Evidence in Adults of Anorexigenic Drugs Acting in the Central Nervous System: a meta-analysis. **Clinical Therapeutics**, [S.L.], v. 41, n. 9, p. 1798-1815, set. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.06.005>.

FAZARY, A.E.; JU, Y.H. Feruloyl esterases as biotechnological tools: current and future perspectives. **Acta Biochim. Biophys. Sin.**, v.39, n.11, p.811-828, 2007.

FIOCRUZ. **Estudos de Revisão de Literatura**. 2018. Maria de Fátima M. Martins. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/29213/Estudos_revisao.pdf?sequence=2&isAllowed=y. Acesso em: 14 out. 2022.

FU, Jialin *et al.* Insulin's actions on vascular tissues: physiological effects and pathophysiological contributions to vascular complications of diabetes. **Molecular Metabolism**, [S.L.], v. 52, p. 101236, out. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101236>.

FUCHS, Taíse; LOUREIRO, Marcelo de Paula; MACEDO, Lano Emerson; NOCCA, David; NEDELCO, Marius; COSTA-CASAGRANDE, Thaís Andrade. Modelos animais na síndrome metabólica. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, [S.L.], v. 45, n. 5, p. 1-10, 29 out. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0100-6991e-20181975>.

GIACOMO, Silvia di *et al.* Recent Advances in the Neuroprotective Properties of Ferulic Acid in Alzheimer's Disease: a narrative review. **Nutrients**, [S.L.], v. 14, n. 18, p. 3709, 8 set. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu14183709>.

GRAF, E. Antioxidant potential of ferulic acid. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 13, n. 4, p. 435–448, 1992.

GROVE, K L *et al.* A microarray analysis of sexual dimorphism of adipose tissues in high-fat-diet-induced obese mice. **International Journal Of Obesity**, [S.L.], v. 34, n. 6, p. 989-1000, 16 fev. 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2010.12>.

HAEUSLER, Rebecca A. *et al.* Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 31-44, 4 out. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrm.2017.89>.

HATTING, Maximilian; TAVARES, Clint D.J.; SHARABI, Kfir; RINES, Amy K.; PUIGSERVER, Pere. Insulin regulation of gluconeogenesis. **Annals Of The New York Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 1411, n. 1, p. 21-35, 3 set. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/nyas.13435>.

Hill JO, Wyatt HR, Peters JC. **Energy balance and obesity**. *Circulation* 2012;126(1):126e32.

ILAVENIL, Soundharrajan *et al.* Ferulic acid in *Lolium multiflorum* inhibits adipogenesis in 3T3-L1 cells and reduced high-fat-diet-induced obesity in Swiss albino mice via regulating p38MAPK and p44/42 signal pathways. **Journal Of Functional Foods**, [S.L.], v. 37, p. 293-302, out. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2017.08.002>.

JEE, Wona *et al.* Anti-Obesity Effect of Polygalin C Isolated from *Polygala japonica* Hoult. via Suppression of the Adipogenic and Lipogenic Factors in 3T3-L1 Adipocytes. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 22, n. 19, p. 10405, 27 set. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms221910405>.

Kang, J.G. and Park, C.Y. (2012) Anti-obesity drugs: a review about their effects and safety. **Diabetes Metab. J.** 36, 13–25

KERSHAW, Erin E.; FLIER, Jeffrey S.. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 89, n. 6, p. 2548-2556, jun. 2004. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-0395>.

KIM, Eun Ok *et al.* Anti-inflammatory activity of hydroxycinnamic acid derivatives isolated from corn bran in lipopolysaccharide-stimulated Raw 264.7 macrophages. **Food And Chemical Toxicology**, [S.L.], v. 50, n. 5, p. 1309-1316, maio 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2012.02.011>.

KLEINENDORST, Lotte *et al.* Leptin receptor deficiency: a systematic literature review and prevalence estimation based on population genetics. **European Journal Of Endocrinology**, [S.L.], v. 182, n. 1, p. 47-56, jan. 2020. Bioscientifica. <http://dx.doi.org/10.1530/eje-19-0678>.

KUMAR, N.; PRUTHI, V. Potential applications of ferulic acid from natural sources. **Biotechnology Reports**, v. 16, n. 4, p. 86-93, 2014.

LAMPIASI, Nadia; MONTANA, Giovanna. The molecular events behind ferulic acid mediated modulation of IL-6 expression in LPS-activated Raw 264.7 cells. **Immunobiology**, [S.L.], v. 221, n. 3, p. 486-493, mar. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.imbio.2015.11.001>.

LEE, Hyuna; CHO, Jin Ah; PARK, Eunmi. Cell cycle profile data on splenocytes of high fat diet induced obese mice treated with ferulic acid. **Data In Brief**, [S.L.], v. 31, p. 105990, ago. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dib.2020.105990>.

Loos, R. J. (2018). **The genetics of adiposity**. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 50, 86–95. doi: 10.1016/j.gde.2018.02.009

MA, Yunci *et al.* Ferulic acid ameliorates nonalcoholic fatty liver disease and modulates the gut microbiota composition in high-fat diet fed ApoE^{-/-} mice. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 113, p. 108753-1087563, maio 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108753>.

MANCINI, Marcio C.; HALPERN, Alfredo. Tratamento Farmacológico da Obesidade. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 46, n. 5, p. 497-513, out. 2002.

MANCUSO, C.; SANTANGELO, R. Ferulic acid: pharmacological and toxicological aspects. *Food and Chemical Toxicology*, v. 65, n. 1, p. 185-195, 2014.

MCCRACKEN, Emma; MONAGHAN, Monica; SREENIVASAN, Shiva. Pathophysiology of the metabolic syndrome. **Clinics In Dermatology**, [S.L.], v. 36, n. 1, p. 14-20, jan. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.004>.

MOREIRA, Elaine Ferreira *et al.* Quais os riscos-benefícios da sibutramina no tratamento da obesidade/ What are the risk-benefits of sibutramine in the treatment of obesity. **Brazilian Journal Of Development**, [S.L.], v. 7, n. 4, p. 42993-43009, 29 abr. 2021. South Florida Publishing LLC. <http://dx.doi.org/10.34117/bjdv7n4-659>.

NARASIMHAN, Akilavalli; CHINNAIYAN, Mayilvanan; KARUNDEVI, Balasubramanian. Ferulic acid regulates hepatic GLUT2 gene expression in high fat and fructose-induced type-2 diabetic adult male rat. **European Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 761, p. 391-397, ago. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.04.043>.

OBRADOVIC, Milan *et al.* Leptin and Obesity: role and clinical implication. **Frontiers In Endocrinology**, [S.L.], v. 12, n. 585887, p. 1-14, 18 maio 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.585887>.

Osborn, O., Olefsky, J.M., 2012. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. **Nat. Med.** 18, 363–374.

PAIVA, L. B. D. et al. Ferulic acid and derivatives: molecules with potential application in the pharmaceutical field. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, São Paulo, v. 49, n. 3, p. 395-411, set. /2013

Panwar, R., Sharma, A.K., Kaloti, M. *et al.* Characterization and anticancer potential of ferulic acid-loaded chitosan nanoparticles against ME-180 human cervical cancer cell lines. **Appl Nanosci** 6, 803–813 (2016).

PAYAB, Moloud *et al.* Stem Cell and Obesity: current state and future perspective. **Advances In Experimental Medicine And Biology**, [S.L.], p. 1-22, 2018. Springer International Publishing. http://dx.doi.org/10.1007/5584_2018_227.

Pesquisa nacional de saúde : 2019 : **atenção primária à saúde e informações antropométricas** : Brasil / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. - Rio de Janeiro : IBGE, 2020.

PI-SUNYER, F. Xavier. Obesity: criteria and classification. **Proceedings Of The Nutrition Society**, [S.L.], v. 59, n. 4, p. 505-509, nov. 2000. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s0029665100000732>.

Prabhakar PK, Prasad R, Ali S, Doble M. Synergistic interaction of ferulic acid with commercial hypoglycemic drugs in streptozotocin induced diabetic rats. **Phytomedicine**. 2013 Apr 15;20(6):488-94. doi: 10.1016/j.phymed.2012.12.004. Epub 2013 Mar 13.

PUBCHEM (Estados Unidos). **Ferulic acid (compound)**. 2022. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ferulic-acid#section=LC-MS>. Acesso em: 02 maio 2021.

QUEIROZ, Jean César Farias de; ALONSO-VALE, Maria Isabel Cardoso; CURI, Rui; LIMA, Fabio Bessa. Controle da adipogênese por ácidos graxos. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 5, n. 53, p. 582-594, jun. 2009.

RAMAR, M. *et al.* Protective effect of ferulic acid and resveratrol against alloxan-induced diabetes in mice. **Eur. J. Pharmacol.**, v.690, n.1-3, p.226-235, 2012.

Ronkainen, J., *et al.*, 2015. **Fat mass- and obesity-associated gene Fto affects the dietary response in mouse white adipose tissue**. Sci. Rep. 5, 1–8. <https://doi.org/10.1038/srep09233>.

RONKAINEN, Justiina *et al.* Fat mass- and obesity-associated gene Fto affects the dietary response in mouse white adipose tissue. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 1-8, 18 mar. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/srep09233>.

RUKKUMANI, R.; ARUNA, K.; VARMA, P.S.; MENON, V.P. Influence of ferulic acid on circulatory prooxidant/antioxidant status during alcohol and PUFA induced toxicity. *J. Physiol. Pharmacol.*, v.55, n.3, p.551-561, 2004.

SAID, Mona A. *et al.* Spexin alleviates hypertension, hyperuricaemia, dyslipidemia and insulin resistance in high fructose diet induced metabolic syndrome in rats via enhancing PPAR- γ and AMPK and inhibiting IL-6 and TNF- α . **Archives Of Physiology And Biochemistry**, [S.L.], p. 1-6, 15 mar. 2021. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/13813455.2021.1899242>.

SAIJA, A. *et al.* In vitro and in vivo evaluation of caffeic and ferulic acid as topical photoprotective agents. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 199, n. 1, p. 39-47, 2000.

SAKLAYEN, Mohammad G.. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. **Current Hypertension Reports**, [S.L.], v. 20, n. 2, p. 1-8, fev. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>.

SALMAN, Muthana *et al.* The regulation of HBP1, SIRT1, and SREBP-1c genes and the related microRNAs in non-alcoholic fatty liver rats: the association with the folic acid anti-steatosis. **Plos One**, [S.L.], v. 17, n. 4, p. 0265455, 13 abr. 2022. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0265455>.

SAMPAIO, LÍlian Ramos *et al.*, Antropometria. **Avaliação Nutricional**, [S.L.], p. 73-87, 2012. EDUFBA. <http://dx.doi.org/10.7476/9788523218744.0006>.

SCHEJA, Ludger; HEEREN, Joerg. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. **Nature reviews endocrinology**, v. 15, n. 9, p. 507-524, 2019.

SCHEJA, Ludger; HEEREN, Joerg. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. **Nature reviews endocrinology**, v. 15, n. 9, p. 507-524, 2019.

SENAPHAN, Ketmanee *et al.* Ferulic Acid Alleviates Changes in a Rat Model of Metabolic Syndrome Induced by High-Carbohydrate, High-Fat Diet. **Nutrients**, [S.L.], v. 7, n. 8, p. 6446-6464, 4 ago. 2015. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu7085283>.

SHANMUGARAJAN, T.S. *et al.* Salutory effect of ferulic acid against D-galactosamine challenged liver damage. **J. Biol. Sci.**, v.8, n.8, p.1271- 1279, 2008.

SHI, Yu; ZHANG, Chao; LI, Xiaodong. Traditional medicine in India. **Journal Of Traditional Chinese Medical Sciences**, [S.L.], v. 8, p. 51-55, nov. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcms.2020.06.007>.

SIES, H.; STAHL, W. Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids as antioxidants. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.62, n.6, p.1315-1321, 1995.

SILJEE, Jacqueline E. *et al.* Subcellular localization of MC4R with ADCY3 at neuronal primary cilia underlies a common pathway for genetic predisposition to obesity. **Nature Genetics**, [S.L.], v. 50, n. 2, p. 180-185, 8 jan. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41588-017-0020-9>.

SILVA, E. O.; BATISTA, R. Ferulic acid and naturally occurring compounds bearing a feruloyl moiety: a review on their structures, occurrence, and potential health benefits. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 16, n. 1. p. 580-616, 2017.

SILVA, Fernanda Maria Oliveira da. **FATORES AMBIENTAIS E INDIVIDUAIS ASSOCIADOS À OBESIDADE EM POPULAÇÃO ADULTA DO MUNICÍPIO DE VIÇOSA-MG**. 2018. 113 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais, 2018.

SILVA, Samara Kelly de Paiva; PIRES, Leonardo Doro; DANTAS, Marcel Lima Ribeiro; DANTAS, Sílvia Lima Ribeiro. ANÁLISE DAS PRESCRIÇÕES DE FLUOXETINA AVIADAS EM UMA FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO DO MUNICÍPIO DE NATAL. **Revista Científica da Escola da Saúde**, Natal, v. 1, n. 3, p. 1-7, jul. 2013.

Son, M.J., Rico, C.W., Nam, S.H., Kang, M.Y. 2011. Effect of oryzanol and ferulic acid on 585 the glucose metabolism of mice fed with a high-fat diet. *J. Food. Sci.*76:H7-H10. PMID: 586 21535685.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, São Paulo, v. 1, n. 8, p. 102-106, jun. 2009.

Tada Y, Tayama K and Aoki N, **Acute oral toxicity of ferulic acid, natural food additive, in rats**. Ann Rep Tokyo Metr Lab PH 50:311–313 (1999).

TAVARES, Telma Braga; NUNES, Simone Machado; SANTOS, Mariana de Oliveira. Obesidade e qualidade de vida: revisão da literatura. **Revista Medicina Minas Gerais**, [s. l.], v. 3, n. 20, p. 359-366, 18 ago. 2010.

Tremmel, M., et al., 2017. Economic burden of obesity: a systematic literature review. Int. J. Environ. Res. **Public Health**

TURCOT, Valérie *et al.* Protein-altering variants associated with body mass index implicate pathways that control energy intake and expenditure in obesity. **Nature Genetics**, [S.L.], v. 50, n. 1, p. 26-41, 22 dez. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41588-017-0011-x>.

VASHISTH, Priya; KUMAR, Naresh; SHARMA, Mohit; PRUTHI, Vikas. Biomedical applications of ferulic acid encapsulated electrospun nanofibers. **Biotechnology Reports**, [S.L.], v. 8, p. 36-44, dez. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.btre.2015.08.008>.

VITAL, Paz; LARRIETA, Elena; HIRIART, Marcia. Sexual dimorphism in insulin sensitivity and susceptibility to develop diabetes in rats. **Journal Of Endocrinology**, [S.L.], v. 190, n. 2, p. 425-432, ago. 2006. Bioscientifica. <http://dx.doi.org/10.1677/joe.1.06596>.

Wagner A, Dallongeville J, Haas B, Ruidavets JB, Amouyel P, Ferrieres J, et al. Sedentary behaviour, physical activity and dietary patterns are independently associated with the metabolic syndrome. **Diabetes Metab.** 2012;38:428–35.

Wahl, S., Drong, A., Lehne, B., Loh, M., 2017. Epigenome-wide association study of body mass index, and the adverse outcomes of adiposity. **Nature** 541 (7635), 81–86.

WANDERLEY, Emanuela Nogueira; FERREIRA, Vanessa Alves. Obesidade: uma perspectiva plural. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 185-194, jan. 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1413-81232010000100024>.

WONG, Sok Kuan *et al.* Animal models of metabolic syndrome: a review: a review. **Nutrition & Metabolism**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 1-12, 4 out. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12986-016-0123-9>.

WONG, Sok Kuan *et al.* Animal models of metabolic syndrome: a review: a review. **Nutrition & Metabolism**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 1-12, 4 out. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12986-016-0123-9>.

World Health Organization. **Obesity and overweight**. 2017. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 15 jun. 2020.

World Health Organization (org.). **Joint child malnutrition estimates**. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/joint-child-malnutrition-estimates-unicef-who-wb?id=402>. Acesso em: 16 jul. 2021.

WU, H. et al. High efficiency co-production of ferulic acid and xylooligosaccharides from wheat bran by recombinant xylanase and feruloyl esterase. **Biochemical Engineering Journal**, v. 120, n. 1, p. 41-48, 2017.

YANAI, Hidekatsu. Metabolic Syndrome and COVID-19. **Cardiology Research**, [S.L.], v. 11, n. 6, p. 360-365, 2020. Elmer Press, Inc.. <http://dx.doi.org/10.14740/cr1181>.

ZAROS, Karin Juliana Bitencourt. O USO OFF LABEL DE MEDICAMENTOS PARA OBESIDADE. **Conselho Regional de Farmácia do Estado do Paraná**, Paraná, v. , n. 02, p. 1-8, jun. 2018.

Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M. *et al.* Positional cloning of the mouse *obese* gene and its human homologue. *Nature* **372**, 425–432 (1994). <https://doi.org/10.1038/372425a0>

ZHAO, Z.; MOGHADASIAN, M. H. Chemistry, natural sources, dietary intake and pharmacokinetic properties of ferulic acid: a review. **Food Chemistry**, v. 109, n. 4, p. 691-702, 2008.