



**MATHEUS CAMARGOS DE BRITTO ROSA**

**EFEITOS FISIOPATOLÓGICOS DA INGESTÃO DE NOZ DA  
ÍNDIA (*ALEURITES MOLUCCANA*) EM RATOS WISTAR  
OBESOS E NÃO OBESOS**

**Lavras-MG**

**2018**

**MATHEUS CAMARGOS DE BRITTO ROSA**

**EFEITOS FISIOPATOLÓGICOS DA INGESTÃO DE NOZ DA ÍNDIA (*ALEURITES  
MOLUCCANA*) EM RATOS WISTAR OBESOS E NÃO OBESOS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras,  
como parte das exigências do Programa de Pós-  
Graduação em Ciências Veterinárias, área de concentração  
em Ciências Veterinárias, para obtenção do título de  
Mestre.

Orientador

Prof. Dr. Luciano José Pereira

Coorientador

Prof<sup>(a)</sup>Dr<sup>(a)</sup>Josilene Nascimento Seixas

**LAVRAS - MG**

**2018**

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da Biblioteca  
Universitária da UFLA, com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

Rosa, Matheus Camargos de Britto.

Efeitos fisiopatológicos da ingestão de Noz da Índia (*Aleurites moluccana*) em ratos Wistar obesos e não obesos / Matheus Camargos de Britto Rosa. - 2018.

82 p. : il.

Orientador(a): Luciano José Pereira.

Coorientador(a): Josilene Nascimento Seixas.

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Lavras, 2018.

Bibliografia.

1. Metabolismo lipídico. 2. Obesidade. 3. Noz da Índia. I. Pereira, Luciano José. II. Seixas, Josilene Nascimento. III. Título.

**MATHEUS CAMARGOS DE BRITTO ROSA**

**EFEITOS FISIOPATOLÓGICOS DA INGESTÃO DE NOZ DA ÍNDIA (*ALEURITES MOLUCCANA*) EM RATOS WISTAR OBESOS E NÃO OBESOS**

**PATHOPHYSIOLOGICAL EFFECTS OF INGESTION OF NUTS OF ÍNDIA (*ALEURITES MOLUCCANA*) ON OBESE AND NON-OBESE WISTAR RATS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, área de concentração em Ciências Veterinárias, para obtenção do título de Mestre.

APROVADA em 26 de fevereiro de 2018

Prof<sup>(a)</sup>Dr<sup>(a)</sup> Isabela Coelho de Castro UFLA

Prof<sup>(a)</sup>Dr<sup>(a)</sup> Josilene Nascimento Seixas UFLA

Prof.Dr. Eric Francelino Andrade FACTU

Orientador

Prof. Dr. Luciano José Pereira

Coorientador

Prof<sup>(a)</sup>Dr<sup>(a)</sup> Josilene Nascimento Seixas

**LAVRAS - MG**

**2018**

*À minha mãe Rejane Maria Maciel de Carvalho que sempre me apoiou e esteve ao meu lado  
com todo seu amor, dedicando sua a vida aos filhos.*

***DEDICO***

## AGRADECIMENTOS

Nesse momento de conclusão de mais uma etapa da minha vida eu só tenho a agradecer, pois foram imensas as ajudas recebidas e sem elas eu não teria conseguido. Assim meus sinceros agradecimentos...

À Deus, pelo dom da vida e pelo imenso aprendizado adquirido por meio das dificuldades superadas até aqui.

À minha mãe Rejane, pelo amor, amizade e por estar sempre batalhando pelo bem da nossa família.

Aos meus irmãos Ariel e Nayza, por sempre me apoiarem nos momentos de dificuldades.

Ao meu pai José Antônio, por sempre me incentivar a seguir estudando.

À minha namorada Paula, pelo amor, amizade, companheirismo e cumplicidade, me apoiando em diferentes etapas do experimento, sendo fundamental na confecção do trabalho.

Ao meu amigo e irmão de coração Silvão, sempre ao meu lado com uma palavra amiga e disposto a me ajudar.

Aos amigos Eduardo, João e David, que me deram suporte em diferentes etapas do experimento.

A Viviam, sempre disposta a ajudar e que me auxiliou nas análises bioquímicas.

Agradeço ao Juan, Larissa, Ingrid, Lauana, Natália, Andressa, Marina, Diana e Débora, por estarem me auxiliando diariamente durante o período experimental.

Ao meu amigo Tácio, pela ajuda nas análises estatísticas.

Ao meu orientador Luciano José Pereira, pela ajuda, conselhos, paciência e por ter me ajudado a crescer como pesquisador.

À minha coorientadora Josilene Nascimento Seixas, pelo apoio nas análises histopatológicas.

Aos professores José Rafael Miranda, Juliano Vogas Peixoto, Raimundo Vicente de Sousa, Márcio Gilberto Zangeronimo, Leonardo Augusto Lopes Muzzi e Michel Cardoso de Angelis Pereira, que de diferentes formas me ajudaram.

Aos residentes do Hospital Veterinário e ao Cássio, que me socorreram em alguns momentos.

À Fernanda, por ter auxiliado na confecção das lâminas.

Aos técnicos Willian, Sô Marcos, Marquinhos, Joelson e Aparício, pela amizade, resenhas tomando um cafezinho e por estarem sempre dispostos a me ajudar.

Ao Fidélis, por todo auxílio no manejo dos animais.

Aos animais, pois sem eles nada disso seria possível.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), por ter me auxiliado com a bolsa de estudos.

À Coordenação do Programa de Pós-graduação, representada pela professora Christiane Maria Barcellos Magalhães Rocha e pela secretária Fátima.

Enfim, a construção da minha dissertação teve o suporte de dezenas de pessoas e o meu sentimento é de GRATIDÃO por todos vocês e que Deus abençoe a vida de todos...

*“Três verbos existem que, bem conjugados, serão lâmpadas luminosas em nosso caminho:*

*Aprender, Servir e Cooperar.*

*Três atitudes exigem muita atenção: Analisar, Reprovar e Reclamar.*

*De três normas de conduta jamais nos arreponderemos: Auxiliar com a intenção do bem,*

*Silenciar e Pronunciar frases de bondade e estímulo.*

*Três diretrizes manter-nos-ão, invariavelmente, em rumo certo: Ajudar sem distinção,*

*Esquecer todo mal e Trabalhar sempre.*

*Três posições devemos evitar em todas as circunstâncias: Maldizer, Condenar e Destruir.*

*Possuímos três valores que, depois de perdidos, jamais serão recuperados: A hora que passa,*

*A oportunidade e A palavra falada.*

*Três programas sublimes se desdobram à nossa frente, revelando-nos a glória da Vida*

*Superior: Amor, Humildade e Bom ânimo.*

*Que o Senhor nos ajude, pois, em nossas necessidades, a seguir sempre três abençoadas*

*regras de salvação: Corrigir em nós o que nos desagrada em outras pessoas, Amparar-nos*

*mutuamente, Amar-nos uns aos outros.”*

Francisco Cândido Xavier



## RESUMO GERAL

A *Aleurites moluccana* é uma planta medicinal utilizada popularmente para o tratamento de gastrite, febre, dores, diarreia, asma e inflamações, podendo ainda apresentar efeitos antibacterianos e antivirais. No Brasil, a planta também é conhecida por “Nogueira de Iguapé” ou “Nogueira da Índia”. Sua semente, denominada Noz da Índia (NI), vem sendo utilizada, com finalidades estéticas e de emagrecimento rápido, devido às suas supostas propriedades laxativas e diuréticas. Assim, objetivou-se com este estudo avaliar os efeitos fisiopatológicos do consumo da Noz da Índia por ratos Wistar. Esta dissertação está dividida em dois capítulos. No primeiro, realizou-se uma revisão sistemática em que se investigou os efeitos medicinais gerais da *Aleurites moluccana*. Foram selecionados 13 artigos por meio de uma pesquisa eletrônica nas bases de dados Pubmed, Scopus, Science Direct e Bireme, utilizando as palavras-chave *Aleurites moluccana*, *function* e *effects*. Verificou-se que a planta apresenta efeitos analgésicos, anti-inflamatórios, cicatrizantes e lipolíticos. A maior parte dos resultados foram provenientes de modelos experimentais com animais, sendo ainda a evidência científica insuficiente para indicação terapêutica específica para cada condição patológica. No segundo capítulo, são apresentados os resultados de ensaio experimental com 30 ratos machos Wistar que foram divididos em esquema fatorial 2x3 [(obeso ou não obeso e três tratamentos: sem NI, utilização da NI em esquema terapêutico popular (8 dias administração oral de 0,2 mg/kg seguidos de 20 dias com doses orais de 0,4 mg/kg), e utilização do dobro da dose do esquema terapêutico popular da NI (8 dias administração oral de 0,4 mg/kg seguidos de 20 dias com doses orais de 0,8 mg/kg - 2NI)]. O período experimental foi de 28 dias, sendo que a indução da obesidade foi realizada por meio de dieta de cafeteria durante 30 dias antes do início da terapia. Os animais que ingeriram Noz da Índia apresentaram quantidades menores de gordura visceral quando comparados aos controles. O percentual de gordura na carcaça também diminuiu à medida que se aumentou as concentrações de NI. Os níveis séricos de colesterol total, LDL-c, HDL-c, VLDL-c e triacilgliceróis tiveram seus valores reduzidos nos grupos que receberam NI e 2NI ( $p < 0,05$ ), bem como redução da glicemia ( $p < 0,05$ ). As concentrações plasmáticas de aspartato aminotransferase (AST) e gama glutamiltransferase (GGT) reduziram com a ingestão de NI e se elevaram no tratamento 2NI ( $p < 0,05$ ). Já os níveis plasmáticos da alanina aminotransferase (ALT) e os parâmetros relativos ao índice aterogênico não apresentaram diferença significativa entre os tratamentos ( $p > 0,05$ ). Concluiu-se que a Noz da Índia foi capaz de reduzir parâmetros relacionados à gordura corporal e lipídeos plasmáticos em ambas as doses empregadas, além de diminuir o grau de vaculização hepática em animais obesos. Porém, a utilização da dose 2NI causou aparecimento de infiltrado monocuclear no tecido hepático e aumentou os valores de AST e GGT, sugerindo sobrecarga hepática.

**Palavras-chave:** Metabolismo lipídico. Plantas medicinais. Dieta de cafeteria. Obesidade.

## GENERAL ABSTRACT

*Aleurites moluccana* is a medicinal plant popularly used for the treatment of gastritis, fever, pain, diarrhea, asthma and inflammations, and it may have antibacterial and antiviral effects. In Brazil, the plant is also known as “Nogueira de Iguapé”; or “Nogueira da India”. Its seed, called Nuts of India, has been used for aesthetic and rapid weight loss purpose due to its supposed laxative and diuretic properties. Thus, the objective of this study was to evaluate the pathophysiological effects of Nut of India consumption on Wistar rats. This dissertation is divided into two chapters. In the first, a systematic review was carried out investigating the general medicinal effects of *Aleurites moluccana*. Thirteen articles were selected by means of an electronic search in the databases Pubmed, Scopus, Science Direct and Bireme, using the keywords *Aleurites moluccana*, function and effects. It has been found that the plant has analgesic, anti-inflammatory, healing and lipolytic effects. Most of the results came from experimental models with animals, and the scientific evidence is insufficient for specific therapeutic indications for each pathological condition. In the second chapter, we present the results of the experiment test with 30 male Wistar rats that were divided into a 2x3 factorial scheme [(obese or non-obese and three treatments: without NI, use of NI according to popular therapeutic scheme (8 days of oral administration of 0,2 mg/kg followed by 20 days with oral dosage of 0,4 mg/kg), and use of NI folded dosage of the popular therapeutic scheme (8 days of oral administration of 0,4 mg/kg followed by 20 days of oral dosage of 0,8 mg/kg – 2NI). The experimental period was 28 days and obesity was induced through a cafeteria diet for 30 days prior to initiation of therapy. Animals that ingested Nut of India had less visceral fat when compared to the control groups. The percentage of fat in the carcass also decreased as the concentrations of Nut of India increased. The serum levels of total cholesterol, LDL-c, HDL-c, VLDL-c and triacylglycerols were reduced in the groups that received NI and 2NI ( $p < 0.05$ ), as well as glycemia ( $p < 0.05$ ). Plasma concentration of aspartate aminotransferase (AST) and gamma glutamyltransferase (GGT) decreased with NI intake and increased in 2NI treatment ( $p < 0.05$ ). Plasma levels of alanine aminotransferase (ALT) and the parameters related to the atherogenic index did not present significant difference among treatments ( $p > 0,05$ ). It has been concluded that the Nut of India was able to reduce parameters related to body fat and plasma lipids in both dosages used, in addition to decreasing the degree of hepatocyte vacuolation in obese animals. However, the use of 2NI dosage caused the appearance of mononuclear cell infiltration in the hepatic tissue and increased plasma levels of AST and GGT, suggesting hepatic overload.

**Key-words:** Lipid metabolism. Medicinal plants. Cafeteria diet. Obesity.

## LISTA DE FIGURAS

### PRIMEIRA PARTE

#### REFERENCIAL TEÓRICO

Figura 1. *Aleurites moluccana*.....18

### SEGUNDA PARTE

#### ARTIGO 1

Figura 1. Seleção dos artigos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos.....33

### TERCEIRA PARTE

#### ARTIGO 2

Figura 1. Representação esquemática do delineamento experimental ao longo do tempo para os animais que receberam dieta de cafeteria (A) e dieta padrão (B).....52

Figura 2. Parâmetros relativos ao Índice de Lee de ratos Wistar, em que os grupos G1 a G3 receberam dieta padrão e G4 a G6 receberam dieta de cafeteria. Os grupos G1 e G4 não receberam NI; G2 e G5 receberam a dosagem NI (0,2mg/kg/dia por 8 dias e 0,4mg/kg/dia nos 20 dias subsequentes); G3 e G6 receberam a dosagem 2NI (0,4mg/kg/dia por 8 dias e 0,8mg/kg/dia nos 20 dias subsequentes). Médias seguidas por diferentes letras maiúsculas diferem entre si em relação aos grupos. Médias seguidas por diferentes letras minúsculas diferem entre si em relação aos tempos dentro de um mesmo grupo, pelo teste de Tukey ( $p < 0,05$ ).....56

Figura 3. A - parâmetros relativos à variação média do ganho de peso dos ratos Wistar e B - parâmetros relativos ao consumo alimentar dos ratos Wistar. Os grupos G1 a G3 receberam dieta padrão e G4 a G6 receberam dieta de cafeteria. Os grupos G1 e G4 não receberam NI; G2 e G5 receberam a dosagem NI (0,2mg/kg/dia por 8 dias e 0,4mg/kg/dia nos 20 dias subsequentes); G3 e G6 receberam a dosagem 2NI (0,4mg/kg/dia por 8 dias e 0,8mg/kg/dia nos 20 dias subsequentes). Médias seguidas por diferentes letras diferem entre si em relação ao ganho de peso (A) e ao consumo alimentar (B) pelo teste Tukey ( $p < 0,05$ ).....56

Figura 4. Parâmetros relativos às lipoproteínas plasmáticas de ratos Wistar. A - Parâmetros relativos a níveis séricos de colesterol total (mg/dl); B - Parâmetros relativos a níveis séricos de triacilgliceróis (mg/dl); C - Parâmetros relativos a níveis séricos de HDL-c (mg/dl); D - Parâmetros relativos a níveis séricos de VLDL-c (mg/dl); Parâmetros relativos a níveis séricos de LDL-c (mg/dl). Os grupos G1 a G3 receberam dieta padrão e G4 a G6

receberam dieta de cafeteria. Os grupos G1 e G4 não receberam NI; G2 e G5 receberam a dosagem NI (0,2mg/kg/dia por 8 dias e 0,4mg/kg/dia nos 20 dias subsequentes); G3 e G6 receberam a dosagem 2NI (0,4mg/kg/dia por 8 dias e 0,8mg/kg/dia nos 20 dias subsequentes). Médias seguidas por diferentes letras entre as dietas (maiúscula) e os tratamentos (minúscula) diferem entre si, pelo teste de Tukey ( $p < 0,05$ ).....58

Figura 5. Parâmetros relativos glicose e enzimas plasmáticas de ratos Wistar. A - Parâmetros relativos à glicemia (mg/dl); B - Parâmetros relativos às concentrações enzimáticas de AST (U/L); C - ALT (mg/dL) e D - GGT (U/L); E - Parâmetros relativos ao Índice Aterogênico. Os grupos G1 a G3 receberam dieta padrão e G4 a G6 receberam dieta de cafeteria. Os grupos G1 e G4 não receberam NI; G2 e G5 receberam a dosagem NI (0,2mg/kg/dia por 8 dias e 0,4mg/kg/dia nos 20 dias subsequentes); G3 e G6 receberam a dosagem 2NI (0,4mg/kg/dia por 8 dias e 0,8mg/kg/dia nos 20 dias subsequentes). Médias seguidas por diferentes letras entre as dietas (maiúsculas) e os tratamentos (minúsculas) diferem entre si, pelo teste de Tukey ( $p < 0,05$ ).....60

Figura 6: Fotomicrografia (aumento de 20x) do parênquima hepático de ratos Wistar. Os grupos G1 a G3 receberam dieta padrão e G4 a G6 receberam dieta de cafeteria. Os grupos G1 e G4 não receberam NI; G2 e G5 receberam a dosagem NI (0,2mg/kg/dia por 8 dias e 0,4mg/kg/dia nos 20 dias subsequentes); G3 e G6 receberam a dosagem 2NI (0,4mg/kg/dia por 8 dias e 0,8mg/kg/dia nos 20 dias subsequentes). A - G1. Observa-se parênquima hepático normal (HE). B - G2. Observa-se um discreto infiltrado mononuclear no espaço porta (seta), sem lesões em hepatócitos de carácter degenerativo ou necrótico (HE). C - G3. Observa-se hepatócitos normais (HE). D - G4. Observa-se hepatócitos com moderada vacuolização citoplasmática difusa [setas (HE)]. E - G5. Observa-se alguns hepatócitos com vacuolização citoplasmática discreta [setas (HE)]. F - G6. Observa-se um discreto infiltrado mononuclear (seta) e raros hepatócitos com vacuolização citoplasmática (HE),,61

## LISTA DE TABELAS

### PRIMEIRA PARTE

#### REFERENCIAL TEÓRICO

Tabela. Lista de substâncias encontradas na Noz da Índia.....	20
---	----

### SEGUNDA PARTE

#### ARTIGO 1

Tabela 1. Principais características dos estudos selecionados.....	34
--	----

Tabela 2. Pontuação dos artigos de acordo com critérios de avaliação.....	38
---	----

### TERCEIRA PARTE

#### ARTIGO 2

Tabela 1. Grupos utilizados no experimento com suas respectivas dietas. NI: dosagem de Noz da Índia recomendada popularmente. 2NI: dosagem de Noz da Índia recomendada popularmente em dobro.....	51
---	----

Tabela 2. Valores médios (%) determinados para a composição tecidual da carcaça de ratos Wistar alimentados com ração padrão ou dieta de cafeteria. Os grupos G1 e G4 não receberam NI; G2 e G5 receberam a dosagem NI (0,2mg/kg/dia por 8 dias e 0,4mg/kg/dia nos 20 dias subsequentes); G3 e G6 receberam a dosagem 2NI (0,4mg/kg/dia por 8 dias e 0,8mg/kg/dia nos 20 dias subsequentes). Médias seguidas por diferentes letras entre as dietas (maiúsculas) e os tratamentos (minúsculas) diferem entre si, pelo teste de Tukey ( $p < 0,05$ ). EPM: erro padrão médio.....	57
---	----

## SUMÁRIO

### PRIMEIRA PARTE

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>16</b>
<b>2.1</b>	<b>Plantas medicinais.....</b>	<b>16</b>
<b>2.2</b>	<b>Noz da Índia.....</b>	<b>17</b>
<b>3</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>21</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>22</b>
<b>4.1</b>	<b>Objetivo Geral.....</b>	<b>22</b>
<b>4.2</b>	<b>Objetivos Específicos.....</b>	<b>22</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>23</b>

### SEGUNDA PARTE

<b>ARTIGO 1.....</b>	<b>28</b>
<b>Propriedades terapêuticas da <i>Aleurites moluccana</i> – Revisão Sistemática.....</b>	<b>29</b>

### TERCEIRA PARTE

<b>ARTIGO 2.....</b>	<b>46</b>
<b>Noz da Índia (<i>Aleurites moluccana</i>) promove perda de peso e efeitos hipocolesterolêmicos com presença de infiltrado inflamatório mononuclear dose-dependente hepático em ratos Wistar obesos e não obesos.....</b>	<b>47</b>
<b>ANEXO A - Aprovação da comissão de ética no uso de animais (CEUA) da universidade federal de Lavras.....</b>	<b>71</b>
<b>ANEXO B – Tabelas de Análise de Variância.....</b>	<b>72</b>

## PRIMEIRA PARTE

### 1INTRODUÇÃO

O “mundo moderno” vem produzindo um estilo de vida onde há elevada ingestão de açúcares, menor ingestão de fibras, vitaminas e minerais, além de sedentarismo e estresse exacerbados (VANDEVIJVERE et al., 2015). Tudo isso, aliado à predisposição genética, faz com que o número de pessoas obesas cresça ano após ano em nível mundial (REIS, 2018). A obesidade é uma enfermidade multifatorial, caracterizada pelo acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal, podendo alcançar níveis prejudiciais à saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Em 1975 havia cerca de 100 milhões (69 milhões de mulheres, 31 milhões de homens) de adultos obesos no mundo, sendo que em 2016 estes valores subiram para 671 milhões (390 milhões de mulheres, 281 milhões de homens) (EZZATI, 2017). Ademais, projeções indicam que em 2025 haverá cerca de 2,3 bilhões de adultos com sobrepeso no mundo (ABESO, 2018). Já no Brasil a prevalência da obesidade na população aumentou de 11,8% em 2006 para 18,9% em 2016. Além disso, o crescimento do número de obesos contribui significativamente para o aumento dos casos de doenças crônicas não transmissíveis, como a diabetes e a hipertensão, cujos valores subiram de 5,5% em 2006 para 8,9% em 2016 e, no mesmo período, de 22,5% para 25,7%, respectivamente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Buscando a redução da obesidade e de todos os prejuízos provenientes dela, inúmeros estudos vêm sendo feitos na tentativa de prevenir, amenizar e/ou tratar a doença (ARANCETA; PÉREZ-RODRIGO, 2012; CHANDRA et al., 2014; WING et al., 2015; MERONE; MCDERMOTT, 2017; CENTEIO et al., 2018; HINTZE et al., 2018). Estudos envolvendo animais de laboratório são empregados frequentemente na avaliação da obesidade, devido à facilidade de manipulação e rapidez na obtenção dos resultados (ROSINI et al., 2012). Nesse contexto, o uso da dieta de cafeteria é um modelo experimental capaz de provocar obesidade semelhante à humana, pois ela é induzida por alimentos altamente palatáveis, usados rotineiramente na composição alimentar ocidental. Esta dieta é composta por alimentos com grau elevado de carboidratos e/ou lipídeos, fornecida concomitantemente com concentrado padrão de biotério (KRETSCHMER et al., 2005).

Dentro desse cenário, os produtos naturais e medicamentos fitoterápicos baseados em plantas medicinais vêm sendo utilizados como alternativas de emagrecimento pela população mundial (CERCATO et al., 2015). Sendo assim, a Noz da Índia (*Aleurites moluccana*), uma semente de origem asiática, cultivada em território brasileiro principalmente no Estado de Santa Catarina (DUKE, 2002), vem sendo utilizada pela população como um emagrecedor, porém não foram encontrados na literatura estudos científicos que comprovassem sua eficiência e segurança.

AANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) proibiu em fevereiro de 2017a comercialização, distribuição e importaçãoda Noz da Índiabaseada em ocorrências de toxicidade e de três casos de óbito no Brasil supostamente associados ao consumo da mesma (ANVISA, 2017). Em dois casos, foram consumidas quantidades excessivas da semente, sendo que em um deles o consumo foi por aproximadamente 90 dias. Em outro caso, houve o consumo do chá da semente durante 30 dias. Foram relatados sinais clínicos de “falta de ar, inchaço, cansaço, fraqueza no corpo, queda de pressão, desmaios, diarreia, vômito, dores abdominais e febre” (OLIVEIRA, 2016; G1, 2017; GAZETA, 2017). Com isso, estudosinvestigando os efeitos da noz de forma padronizadasão necessários, de modo a buscar melhores evidências do impacto sobre o organismo, especialmente em decorrência dos relatos de mortes envolvendo o consumo dessa semente. Até o momento, poucos estudos abordaram tal questão.



## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Plantas medicinais

São denominadas plantas medicinais aquelas que possuem um princípio ativo com capacidade terapêutica (CERCATO et al., 2015). A utilização de produtos naturais e medicamentos fitoterápicos baseados em plantas medicinais vem aumentando gradativamente com o passar dos anos, com intuito de tratar doenças e melhorar a saúde populacional. Além disso, há relatos de utilização dessas plantas que coincidem com o surgimento da humanidade, sendo que no Brasil o seu uso começou com os indígenas (GRANDI et al., 1989).

Os primeiros registros encontrados indicam que em 5000 a.c. os chineses listavam as drogas provenientes de plantas. Um chinês, conhecido como Sheu-ing, em 3000 a.c. cultivava plantas medicinais. Ademais, o imperador Cho-Chin-Kei era dono da maior obra da farmacognosia da China Antiga, em que era dito que todas as enfermidades podiam ser curadas pela raiz de ginseng, além de citar as propriedades terapêuticas do ruibarbo, da cânfora e do acônito (MARTINS et al., 2000).

Boa parte das plantas medicinais do Brasil tem origem europeia e são cultivadas em hortas domésticas, adaptando-se muito bem ao clima brasileiro, sendo inclusive encontradas como pragas em terrenos baldios e em plantações. Outras foram trazidas pelos negros, não somente com função medicinal, mas também como parte de rituais, acreditando-se possuírem “poderes mágicos” (GRANDI et al., 1989).

A Organização Mundial da Saúde reconhece a utilização de plantas medicinais por vários países em desenvolvimento como parte de seus cuidados básicos de saúde. O Brasil é uma dessas nações e por isso foram estabelecidas diretrizes da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, aprovada através do Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006, em que são estabelecidas normas para garantir o acesso seguro da população ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos (LAMEIRA; PINTO, 2008).

As ações medicamentosas das plantas são causadas por moléculas denominadas fitofármacos. Estes podem ser utilizados diretamente na preparação de medicamentos quando são extraídos e purificados das plantas. O processo para obtenção do produto

finalcostuma ser muito caro, sendo feito por grandes empresas farmacêuticas estrangeiras na maioria das vezes (BRANDÃO; MONTEMOR, 2008).

A segurança dessas plantas é um grande desafio encontrado, pois sua utilização muitas vezes não possui regulamentação por instituições de saúde e em boa parte dos casos as indicações são feitas por indivíduos que possuem o conhecimento popular. Outro problema é a omissão de pacientes que usam esses compostos e da falta de conhecimento dos profissionais da área de saúde sobre possíveis interações da planta medicinal com fármacos. Assim, o diagnóstico e o tratamento de doenças podem ser retardados (WEGENER et al., 2015).

O desenvolvimento de estudos seguros com produtos naturais é difícil. De maneira geral os produtos naturais são associados pelas pessoas como algo inofensivo, não levando em consideração possíveis efeitos colaterais. Os danos causados pelas plantas medicinais podem ser provenientes dos próprios componentes presentes no vegetal e/ou da contaminação do produto após a colheita (NEERGHEEN-BHUJUN, 2013).

## **2.2Noz da Índia**

A família *Euphorbiaceae* é formada por uma grande variedade de gêneros e espécies de plantas (MEYRE-SILVA et al., 1997), incluindo em sua maioria espécies tropicais, embora esteja bem distribuída em zonas temperadas. Entre os gêneros, os mais importantes em termos econômicos são *Aleurites*, *Euphorbia*, *Ricinus*, *Croton*, *Sapium*, *Jatropha* e *Phyllanthus* (VILLALOBOS; CASTELLANOS, 1992).

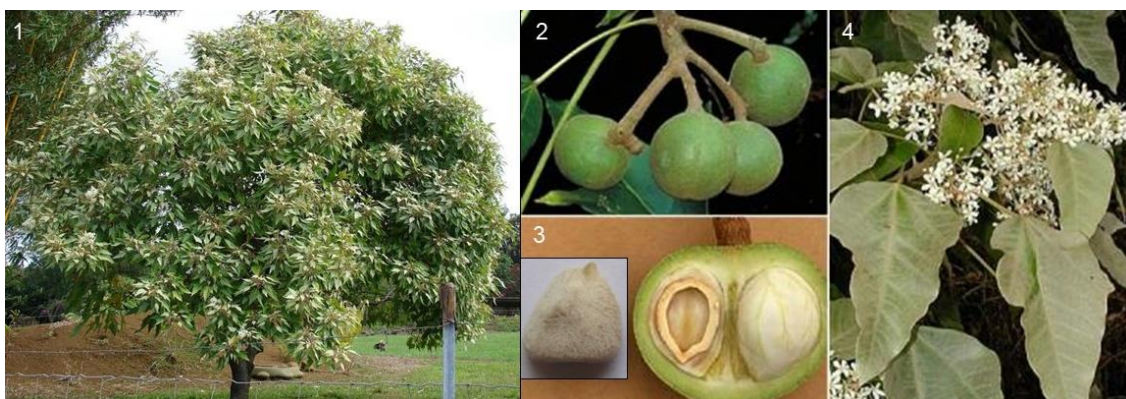
Algumas espécies de plantas dentro dessa família são tóxicas aos seres humanos (CAMPOS et al., 2016). A *Jatropha multifida* é capaz de causar vômitos, diarreia, insuficiência renal e hepática, podendo levar a morte (SILVA, 2015). Já a *Manihot esculenta* pode dar origem a sinais de cólicas abdominais, vômitos, diarreia, asfixia com bradipnéia, apnéia, cianose e coma (VALLE et al., 2004). Outros exemplos são a *Euphorbia tirucalli*, cujo efeito tóxico se baseia em lesões relacionadas a dermatites de contato (VARRICCHIO et al., 2008), a *Ricinus communis*, causadora de náusea, vômito, dor abdominal, hipotermia, taquicardia, sonolência, coma e óbito (FENNER et al., 2006), além da *Codiaeum variegatum*, que possui latex formador de eczemas após repetidas exposições (MFOTIE et al., 2014).

O gênero *Aleurites* é subdividido em *Aleurites montana*, *Aleurites trisperma*, *Aleurites cordata*, *Aleurites fordii* e *Aleurites moluccana*. Diferentes compostos utilizados pelo homem já foram isolados dessas plantas, tais como afriedelina,  $\beta$ -sitosterol, ácido betulínico e o ácido aleuritólico (*A. Montana*). Já da *A. fordii*, foram obtidos o óleo de tungue para a fabricação de vernizes, além de cumarinas, taninos com aleurininas A, B e C, corilagina, gerânica e ácido chebulagico (FOZDAR et al., 1989).

A *Aleurites moluccana* (L.) Willd (Figura 1) é uma árvore exótica nativa da Ásia tropical, Índia, Indonésia e Malásia, que vêm sendo cultivada principalmente no Estado de Santa Catarina. Possui porte moderadamente grande, com suas folhas tendo características longo-pecioladas, revestimento estrelado-tomentoso curto, farinoso-ferrugíneo e, posteriormente, glabras, além de serem simples ou 3-5-7-lobuladas, com até 20 cm de comprimento, pecíolo e nervuras com indumento persistente. Suas flores são na maioria das vezes monóicas (hermafroditas), raramente dióicas (apresentam órgãos reprodutores de apenas um dos sexos), sendo alvas (coloração branca), pequenas e numerosas, com pétalas nas flores masculinas lânceo-ovaladas e nas femininas linguiformes, em ambas com 7 a 9 mm de comprimento, florescendo no Estado de Santa Catarina de abril a novembro. Por fim, seus frutos são carnosos, glabros (sem pelos) e de ápice aguçado, com 5 a 6 cm de diâmetro, contendo de 1 a 2 sementes,

Figura 1: *Aleurites moluccana*

globulares e comprimidas (DUKE, 2002).



Legenda:Imagens da *Aleurites moluccana* (1) onde é possível observar seus frutos (2), sementes (3) e flores (4). Fonte: Indiamart (2017).

*AA. moluccana* é uma planta medicinal cujas cascas e folhas são utilizadas popularmente para o tratamento de gastrite, febre, dores, diarreia, asma e inflamações de uma maneira geral (YOUNG et al., 2005; NIAZI et al., 2010; QUINTÃO et al., 2012; HOEPERS et al., 2015), podendo ainda apresentar efeitos antibacterianos (LOCHER et al., 1995) e antivirais (LOCHER et al., 1996). No Brasil, a planta também é conhecida por “Nogueira de Iguapé” ou “Nogueira da Índia”, sendo que sua semente, denominada Noz da Índia, vem sendo utilizada por pessoas em busca de um emagrecimento rápido devido suas propriedades laxativas e diuréticas. O mecanismo pelo qual esses efeitos ocorrem ainda não foram esclarecidos, porém o suposto emagrecimento causado pela semente deve-se provavelmente a perda de líquidos e eletrólitos em diarreias, que podem desencadear quadros de desidratação (STUART, RIVERA, 2017).

A Noz da Índia possui em sua composição ácidos graxos palmítico (C<sub>16</sub>), esteárico (C<sub>18</sub>), oleico (C<sub>18:1</sub>), linoleico (C<sub>18:2</sub>) e  $\alpha$ -linolênico (C<sub>18:3</sub>) (NORULAINÉ et al., 2004; SIDDIQUE et al., 2011), além de diversas outras substâncias (Tabela 1). Ademais, as análises danos mostram que a semente integral possui 22,1% de proteínas e a semente após a extração do óleo contém 33,2%, enquanto que a quantidade de fibras encontradas foi de 3,9% e de cinzas de 8,9%. Foi constatada ainda a presença de antioxidantes no óleo equivalentes a um antioxidante sintético, o hidroxitolueno butilado (BHT), quando na concentração de 35mg/mL. Assim, o tocoferol e outros compostos fenólicos encontrados na semente podem explicar sua ação antioxidante (SIDDIQUE et al., 2011).

Tabela 1: Lista de substâncias encontradas na Noz da Índia.

Substâncias		
Ácido hexanoico	Hexadecano, 7,9-dimetil-	Ácido 9,12,15-octadecatrienóico, éster metílico
1-deceno	Ácido dodecanoico	Ácido 11-eicosanoico, éster metílico
2,4-Heptadienal, (E) (E)-	7-hexadeceno (Z)	Ácido eicosanoico, éster metílico
1H-undeceno	Ácido 1,2-benzenodicarboxílico, éster dietílico	Dibenzoato de dietileno glicol
Undecano	Metil 8 (2-furil) octanoato	Ácido docosanoico, éster metílico
Nonanal	Ciclo-octasiloxano, hexadecametil-	Ácido 1,2-benzenodicarboxílico, éster mono (2-etilhexil)
Ácido octanóico, éster metílico	1-heptadeceno	Heptadecano
Ácido caprílico	Metil 12 oxo-9-dodecenoato	Docosano
5-tetradeceno	Ácido tetradecanoico, éster metílico	Ácido tetracosanoico, éster metílico
Eicosano	Ácido tetradecanoico	2,6,10,14,18,22-Tetracosahexaene, 2,6,10,15,19, 23, hexametil
Tridecano	Ciclononasiloxano, octadecametil	Nonacosano
2,4 decadienal	Ácido 7,10-hexadecadienóico, éster metílico	Triacotano
Ácido decanóico	Ácido hexadecanoico, éster metílico	Gama tocoferol
Ácido nonanóico, 9-oxo, éster metílico	Ácido 9-hexadecenóico, éster metílico (Z)	Octacosane
Pentadecano	Ácido hexadecanoico	Ácido 10-octadecenoico, éster metílico
Fenol, 2,4-bis (1,1-dimetiletil) -	Ácido heptadecanoico, éster metílico	Ácido undecanoico, 10-metil-, éster metílico

Fonte: Adaptado de Siddique et al. (2011).

### **3 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O uso da Noz da Índia como meio de emagrecimento vem sendo feito pela população. Seu potencial emagrecedor pode estar associado a diarreias e desidratação, podendo afetar a saúde do indivíduo. Devido à escassez de dados sobre seus efeitos no organismo, um estudo detalhado foi feito para entender melhores mecanismos fisiopatológicos envolvidos e potenciais riscos de lesão de órgãos.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo geral**

Avaliar alguns efeitos fisiopatológicos da ingestão da Noz da Índia em ratos Wistar obesos e não obesos.

### **4.2 Objetivos específicos**

- Avaliar os efeitos da ingestão da Noz da Índia sobre o ganho de peso, índice de Lee e quantidade de gordura na carcaça de ratos Wistarobesos e não obesos;
- Avaliar os efeitos da ingestão da Noz da Índia sobre os níveis séricos de colesterol total, lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c), lipoproteínas de alta densidade (HDL-c), lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL-c), triacilgliceróis e glicose, além das concentrações plasmáticas das enzimas ALT (alanina aminotransferase), AST (aspartato aminotransferase), GGT (gama glutamiltransferase) em ratos Wistarobesos e não obesos;
- Realizar análises histopatológicas no fígado de ratos Wistar após a ingestão de ingestão da Noz da Índia.

## REFERÊNCIAS

ABESO. Mapa da obesidade. **Associação Brasileira Para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica**. Disponível em: <<http://www.abeso.org.br/atitude-saudavel/mapa-obesidade>>. Acesso em: 08 abr. 2018.

ANVISA. Noz da Índia está proibida no Brasil. **Produtos sem Registro**. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset\\_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/noz-da-india-esta-proibida-no-brasil/219201/pop\\_up?\\_101\\_INSTANCE\\_FXrpx9qY7FbU\\_viewMode=print&\\_101\\_INSTANCE\\_FXrpx9qY7FbU\\_languageId=pt\\_BR](http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/noz-da-india-esta-proibida-no-brasil/219201/pop_up?_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_viewMode=print&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_languageId=pt_BR)>. Acesso em: 18 mai. 2017.

ARANCETA, J.; PÉREZ-RODRIGO, C. Recommended dietary reference intakes, nutritional goals and dietary guidelines for fat and fatty acids: a systematic review. **British Journal of Nutrition**, v. 107, n. 2, p. 8-22, 2012.

BRANDÃO, M. G. L.; MONTEMOR, R. L. M. Sabedoria antiga em risco. **Ciência Hoje**, v. 42, p. 77-79, 2008.

CAMPOS, S. C.; SILVA, C. G.; CAMPANA, P. R. V.; ALMEIDA, V. L. Toxicidade em espécies vegetais. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 18, n. 1, p. 373-382, 2016.

CENTEIO, E. E.; MCCAUGHTRY, N.; MOORE, E. W. G.; KULIK, N.; GARN, A.; MARTIN, J.; SHEN, B.; SOMERS, C. L.; FAHLMAN, M. Building healthy communities: A comprehensive school health program to prevent obesity in elementary schools. **Preventive Medicine**, v. 13, n. 111, p. 210-215, 2018.

CERCATO, L. M.; WHITE, P. A. S.; NAMPO, F. K.; SANTOS, M. R. V.; CAMARGO, E. A. A systematic review of medicinal plants used for weight loss in Brazil: Is there potential for obesity treatment? **Journal of Ethnopharmacology**, v. 176, p. 286–296, 2015.

CHANDRA, A.; BIERSMITH, M.; TOLOUIAN, R. Obesity and kidney protection. **Journal of nephropatology**, v. 3, n. 3, p: 91-97, 2014.

DUKE, J. A. **Handbook of medicinal herbs**. 2 ed., U.S.A.: CRC Press, 896p., 2002.

EZZATI, M. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement



studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. **The Lancet**, v. 6736, n. 17, p. 1-16, 2017.

FENNER, R.; BETTI, A. H.; MENTZ, L. A. RATES, S. M. K. Plantas utilizadas na medicina popular brasileira com potencial atividade antifúngica. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 3, p. 369-394, 2006.

FOZDAR, B. I.; KHAN, S. A.; SHAMSUDDIN, T.; SHAMSUDDIN, K. M. AND KINTZINGER, J. P. Aleuritin, a coumarinolignoid, and a coumarin fcom Aleurites fordii. **Phytochemistry**, v. 28, n. 9, p. 2459-2461, 1989.

G1. Após morte, Vigilância Sanitária proíbe venda de Noz da Índia no MA. **Globo.com**. 2017. Disponível em: <<http://g1.globo.com/ma/maranhao/noticia/2017/01/apos-morte-vigilancia-sanitaria-proibe-venda-de-noz-da-india-no-ma.html>>. Acesso em: 16 jan. 2018.

GAZETA. Mulher morre intoxicada em Vitória após consumir noz-da-índia. **Gazeta online**. 2017. Disponível em:<<https://www.gazetaonline.com.br/noticias/cidades/2017/02/mulher-morre-intoxicada-em-vitoria-apos-consumir-noz-da-india-1014019772.html>>. Acesso em: 16 jan. 2018.

GRANDI, T. S. M.; TRINDADE, J. A.; PINTO, M. J. F.; FERREIRA, L. L.; CATELLA, A. C. Plantas medicinais de Minas Gerais, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, v. 3, n. 2, p. 185-224, 1989.

HINTZE, L. J.; MESSIER, V.; LAVOIE, M. È.; BROCHU, M.; LAVOIE, J. M.; PRUD'HOMME, D.; RABASA-LHORET, R.; DOUCET, É. A one-year resistance training program following weight loss has no significant impact on body composition and energy expenditure in postmenopausal women living with overweight and obesity. **Physiology & Behavior**, v. 15, n. 189, p. 99-106, 2018.

HOEPERS, S. M.; SOUZA, H. G. M. T.; QUINTÃO, N. L. M.; SANTIN, J. R.; CECHINEL FILHO, V.; SILVA, R. M. L.; COUTO, A. G.; SILVA, K. A. B. S. Topical anti-inflammatory activity of semisolid containing standardized Aleurites moluccana L. Willd (Euphorbiaceae) leaves extract. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 173, p. 251–255, 2015.

KRETSCHMER, B. D.; SCHELLING, P.; BEIER, N.; LIEBXCHER, C.; TREUTEL, S.; KRUGER, N.; SCHOLZ, H.; HAUS, A. Modulatory role of foold, feeding regime

and physical exercise on body weight and insulin resistance. **Life Sciences**, v. 76, n. 14, p. 1553-1573, 2005.

LAMEIRA, O. A.; PINTO, J. E. B. P. Plantas Mediciniais: do cultivo, manipulação e uso à recomendação popular. **EMBRAPA**, 2008. Disponível em: <[http://livraria.sct.embrapa.br/liv\\_resumos/pdf/00083138.pdf](http://livraria.sct.embrapa.br/liv_resumos/pdf/00083138.pdf)>. Acesso em: 22 mai. 2017.

LOCHER, C. P.; BURCH, M. T.; MOWER, H. F.; BERESTECKY, J.; DAVIS, H.; VAN POEL, B.; LASURE, A.; VANDEN BERGHE, D. A.; VLIETINCK, A. J. Anti-microbial activity and anticomplement activity of extracts obtained from selected hawaiian medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 49, p. 23–32, 1995.

LOCHER, C. P.; WITVROUW, M.; BÉTHUNE, M. P.; BURCH, M. T.; MOWER, H. F.; DAVIS, H.; LASURE, A.; PAUWELS, R.; CLERCQ, E.; VLIETINCK, A. J. Antiviral activity of Hawaiian medicinal plants against human immunodeficiency Virus Type-1 (HIV-1). **Phytomedicine**, v. 2, n. 1, p. 259-264, 1996.

MARTINS, E. R.; CASTRO, D. M. de; CASTELLANI, D. C.; DIAS, J. E. **Plantas Mediciniais**. Viçosa: Editora UFV: Universidade Federal de Viçosa, 220p., 2000.

MERONE, L.; MCDERMOTT, R. Nutritional anti-inflammatories in the treatment and prevention of type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome. **Diabetes Reaserch and Clinical Practice**, v. 127, p. 238-253, 2017.

MEYRE-SILVA, C. M.; MORA, T. C.; SANTOS, A. R. S.; DAL MAGRO, J.; YUNES, R. A.; DELLE MONACHE, F.; CECHINEL FILHO, V. A triterpene and a flavonoid C-glycoside from *Aleurites moluccana* L. (Willd.)(Euphorbiaceae). **Acta Farmacêutica Bonaerense**, v. 16, n. 3, p. 169-72, 1997.

MFOTIE, N.E.; MOUNDIPA, P. F.; STOPPER, H. In vitro genotoxic and mutagenic evaluation of the aqueous extract of *Codiaeum variegatum* and its amoebicidal sub-fraction. **Journal of Ethnopharmacology**, v.155, n.1, p.823-829, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Obesidade cresce 60% em dez anos no Brasil. **Saúde**. Disponível em:<<http://www.brasil.gov.br/saude/2017/04/obesidade-cresce-60-em-dez-anos-no-brasil>>. Acesso em: 06 dez. 2017.

NIAZI, J.; GUPTA, V.; CHAKARBORTY, P.; KUMAR, P.. Anti-inflammatory and

antipyretic activity of *Aleuritis moluccana* leaves. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 3, n. 1, p. 35–37, 2010.

NORULAINI, N. N. A.; BUDI, R. S.; ANUAR, O.; ZAIDUL, M. D. L. S.; OMAR, M. A. K. Major chemical constituents of candle nut oil extract using supercritical carbon dioxide. **Malaysian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 2, n. 1, p. 61–72, 2004.

OLIVEIRA, V. Nove meses após morte de cantora, Noz da Índia é proibida em MS. **Campo Grande News**. 2016. Disponível em: <<https://www.campograndenews.com.br/cidades/nove-meses-apos-morte-de-cantora-noz-da-india-e-proibida-em-ms>>. Acesso em: 16 jan. 2018.

QUINTÃO, N. L. M.; ANTONIALI, C. S.; SILVA, G. F.; ROCHA, L. W.; SOUZA, M. M.; MALHEIROS, A.; MEYRE-SILVA, C.; LUCINDA-SIVA, R. M.; BRESOLIN, T. M. B.; CECHINEL FILHO, V. Aleurites moluccana and its main active ingredient, the flavonoid 2"-O-rhamnosylswertisin, have promising antinociceptive effects in experimental models of hypersensitivity in mice. **Pharmacology, Biochemistry, and Behavior**, v. 102, n. 2, p. 302–11, 2012.

REIS, F. G. Identificada evidência entre genética e obesidade. **Associação brasileira para o estudo da obesidade e da síndrome metabólica (ABESO)**. Disponível em: <<http://www.abeso.org.br/noticia/identificada-evidencia-entre-genetica-e-obesidade>>. Acesso em: 08 abr. 2018.

ROSINI, T. C.; SILVA, A. S. R.; MORAES, C. Diet-induced obesity: rodent model for the study of obesity-related disorders. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, n. 3, p. 383-387, 2012.

SIDDIQUE, B. M.; AHMAD, A.; ALKHARKI, A. F. M.; IBRAHIM, M. H.; A.K, M. O. Chemical composition and antioxidant properties of candlenut oil extracted by supercritical CO<sub>2</sub>. **Journal of Food Science**, v. 76, n. 4, p. 535–542, 2011.

SILVA, A. F. Flor-de-coral. EPAMIG. **CircularTécnica**, n. 214, p. 1-5, 2015. Disponível em: <[http://www.epamig.br/index.php?option=com\\_docman&task=cat\\_view&gid=68&dir=DESC&order=date&limit=10&limitstart=10](http://www.epamig.br/index.php?option=com_docman&task=cat_view&gid=68&dir=DESC&order=date&limit=10&limitstart=10)>. Acesso em: 07 dez. 2017.

- STUART, A. E. G.; RIVERA, J. O. Toxicity of Candlenut Seed (*Aleurites moluccanus*), A Purported Herbal Weight Loss Supplement. **Pharmacologia**, v. 8, n. 1, p. 25-31, 2017.
- VANDEVIJVERE, S.; CHOW, C. C.; HALL, K. D.; UMALI, E.; SWINBURN, B. A. Increased food energy supply as a major driver of the obesity epidemic: a global analysis. **Research**, v. 93, n. 7, p. 446–456, 2015.
- VALLE, T. L.; CARVALHO, C. R. L.; RAMOS, M. T. B.; MUHLEN, G. S.; VILLELA, O. V. Conteúdo cianogênico em progênies de mandioca originadas do cruzamento de variedades mansas e bravas. **Bragantia**, v. 63, n. 2, p. 221-6, 2004.
- VARRICCHIO, M. C. B. N.; ORMELEZ, E. G.; SILVA, S.; SATO, A.; HENRIQUES, A. B.; LAGE, C. L. S. *Euphorbia tirucalli*: análise qualitativa do desenvolvimento vegetal durante o cultivo in vitro. **Revista de Biologia e Farmácia**, v. 3, n. 1, p. 53-65, 2008.
- VILLALOBOS, M. J. P.; CASTELLANOS, E. C. La familia Euphorbiaceae como fuente de aceites vegetales para la industria tecnoquímica. **Grasas y Aceites**, v. 43, n. 1, p. 39-44, 1992.
- WEGENER, T.; DEITELHOFF, B.; SILBER-MANKOWSKY, A. Drug safety aspects of herbal medicinal products. **Wiener Medizinische Wochenschrift**, v. 165, n. 11-12, p. 243–250, 2015.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity. **Health Topics**. Disponível em: <<http://www.who.int/topics/obesity/en/>>. Acesso em: 06dez. 2017.
- WING, R. R.; TATE, D.; LAROSE, J. G.; GORIN, A. A.; ERICKSON, K.; ROBICHAUD, E. F.; PERDUE, L.; BAHNSON, J.; ESPELAND, M. A. Frequent self-weighing as part of a constellation of healthy weight control practices in young adults. **Obesity (Silver Spring)**, v. 23, n. 5, p. 943-949, 2015.
- YOUNG, R. A. K.; CRUZ, L. G.; BROWN, A. C. Indigenous Hawaiian nonmedical and medical use of the kukui tree. **Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 11, n. 3, p. 397–400, 2005.

## SEGUNDA PARTE

### **Artigo 1 Propriedades terapêuticas da *Aleuritesmoluccana* – Revisão Sistemática**

Este artigo foi redigido segundo as normas para submissão na revista *Evidence-Based  
Complementary and Alternative Medicine*

## Propriedades terapêuticas da *Aleurites moluccana* – Revisão Sistemática

Matheus Camargos de Britto Rosa<sup>1</sup>; Paula Reis Ribeiro<sup>2</sup>; Fernanda Rezende Souza<sup>3</sup>;  
Michel Cardoso de Angelis Pereira<sup>4</sup>; Raimundo Vicente de Sousa<sup>5</sup>; Josilene Nascimento  
Seixas<sup>6</sup>; Luciano José Pereira<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Médico Veterinário, mestrando em Ciências Veterinárias, sub-área Fisiologia e Metabolismo Animal, Universidade Federal de Lavras – UFLA

<sup>2</sup> Aluna de graduação em Medicina Veterinária, bolsista de Iniciação Científica Pibic/FAPEMIG, setor de Patologia Animal, Universidade Federal de Lavras – UFLA

<sup>3</sup> Médica Veterinária Residente em Patologia Animal, Universidade Federal de Lavras – UFLA

<sup>4</sup> Professor, Departamento de Nutrição, Universidade Federal de Lavras – UFLA

<sup>5</sup> Professor, Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Lavras – UFLA

<sup>6</sup> Professora, Departamento de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Lavras - UFLA

<sup>7</sup> Professor, Departamento de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Lavras – UFLA

## Resumo

As plantas medicinais possuem princípios ativos que podem auxiliar no tratamento de doenças. Dentre as com potencial terapêutico, destaca-se a *Aleurites moluccana* (AM), que vem sendo utilizada popularmente para o tratamento de gastrite, febre, dores, diarreia, asma e inflamações. Além disso, aparenta ter efeitos antibacterianos, antivirais e emagrecedores. Com o objetivo de avaliar as propriedades funcionais da AM encontrar respostas sobre seu potencial terapêutico, uma pesquisa foi realizada seguindo a metodologia de revisão sistemática. Assim, uma pesquisa eletrônica nas bases de dados Pubmed, Scopus, Science Direct e Bireme foi conduzida, utilizando as seguintes combinações: “*Aleurites moluccana*” or “*candlenut*” and “function” or “effects”. Foram encontradas 283 referências, sendo que 270 foram excluídas (por se tratarem de artigos de revisão, anais de congresso, editoriais, teses, dissertações, notas e capítulos de livros) e 13 foram selecionadas de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos (ensaios experimentais e/ou clínicos que avaliaram as funções e/ou efeitos da AM). Observou-se que a AM pode reduzir a dor e a inflamação. Além disso, pode diminuir a nocicepção mecânica, inibindo a sensibilização provocada por lesão nervosa ou inflamatória. Ainda melhorou o processo de cicatrização, reduzindo o desenvolvimento bacteriano e viral, além de atuar no metabolismo lipídico. Conclui-se que as características funcionais e os efeitos demonstrados pela AM indicam o seu potencial medicinal. Porém, mais estudos são necessários de forma a fornecer melhor evidência científica de seus efeitos terapêuticos e potenciais efeitos colaterais.

**Palavras - chave:** Dor; Cicatrização; Inflamação; Obesidade; Nogueira de Iguapé; Nogueira da Índia

## 1.Introdução

Plantas medicinais são aquelas que possuem pelo menos um princípio ativo com potencial terapêutico e/ou preventivo. O uso de produtos naturais e medicamentos fitoterápicos baseados em plantas medicinais vêm crescendo nos últimos anos, buscando tratar doenças e melhorar a saúde de uma maneira geral [1]. Contudo, a segurança dessas plantas é um grande desafio encontrado, pois sua utilização muitas vezes não possui regulamentação por instituições de saúde e em boa parte dos casos as indicações são feitas por indivíduos que possuem somente o conhecimento popular [2].

Dentro deste contexto, encontra-se a *Aleuritesmoluccana* (L.) Willd (AM), denominada popularmente no Brasil por “Nogueira da Índia” ou “Nogueira de Iguapé” e conhecida por nomes como Kukui no Havaí, Candlenut nos EUA e Tuitui nas Ilhas Cook [3]. Ela é uma planta medicinal pertencente à família *Euphorbiaceae*, proveniente da Ásia tropical, Índia, Indonésia e Malásia, utilizada pela medicina popular para o tratamento de gastrite, febre, dores, diarreia, asma e inflamações [4, 5, 6, 7], podendo ainda apresentar efeitos antibacterianos [8] e antivirais [9]. Ademais, sua semente vem sendo utilizada para fins de emagrecimento rápido devido as suas propriedades laxativas e diuréticas [10], havendo relatos de intoxicação e morte associados ao uso inapropriado da mesma [11].

Nesse sentido, pesquisas relacionadas à elucidação das propriedades funcionais da AM mostram-se pertinentes, uma vez que alguns estudos relataram características contraditórias importantes da mesma. Revisões sistemáticas fornecem evidências consistentes para dar suporte a questões relacionadas à saúde e são ferramentas essenciais na tomada de decisões profissionais [12, 13, 14]. Desta forma, a presente revisão sistemática tem como objetivo avaliar as propriedades funcionais da AM e investigar seu potencial terapêutico.

## 2.Material e Método

*2.1 Estratégia de pesquisa.* Em julho de 2017 foi conduzida uma pesquisa eletrônica nas bases de dados Pubmed, Scopus, Science Direct e Bireme, utilizando as seguintes combinações: “*Aleurites moluccana*” and “function” or “effects”.



2.2 *Seleção dos estudos.* Três indivíduos conduziram as buscas separadamente para a seleção dos artigos de acordo com os critérios de inclusão. Como critérios de inclusão, foram selecionados todos os estudos em que foram avaliadas funções e/ou efeitos da AM. A partir da busca inicial foram verificados os títulos e resumos dos artigos das bases de dados consultadas. Os casos de divergência foram analisados e discutidos por todos os pesquisadores em conjunto. Não houve restrição pelo idioma e data de publicação. Foram incluídos tanto estudos *in vitro* quanto *in vivo* com diversas dosagens. Foram excluídos artigos de revisão, anais de congresso, editoriais, teses, dissertações, notas e capítulos de livros (Figura 1).

Após a seleção inicial, foi realizada uma reunião de consenso e posteriormente os pesquisadores avaliaram os artigos selecionados na íntegra e nova discussão foi realizada para determinar a permanência ou exclusão dos artigos de acordo com os critérios pré-definidos.

2.3 *Critério de Qualidade.* Os critérios de qualidade foram adaptados de outras revisões sistemáticas [12, 13, 14]. Os artigos foram classificados com a pontuação variando de 1 a 3 de acordo com os itens descritos a seguir.

Para estudos realizados *in vitro*, os trabalhos receberam pontuação 1 e os *in vivo* pontuação 2. Em relação ao número de repetições, foi estabelecido que os artigos que apresentaram seis ou mais animais por grupo experimental receberiam pontuação com valor 2, enquanto aqueles que possuíram menos do que 6 animais por grupo ou não especificaram esta variável ou fizeram estudos *in vitro* receberiam valor 1.

Para o critério características dos animais, que engloba espécie e gênero, foram classificados com pontuação 1 artigos em que não houve uso de animais ou não foram relatados, 2 quando relatou-se a espécie ou gênero e 3 quando as duas variáveis foram citadas. Os critérios peso e idade dos animais foram avaliados com pontuação 3 quando relatados em conjunto, valor 2 quando informado apenas um dos parâmetros e pontuação 1 quando não apresentados pelo artigo ou não foram usados animais.

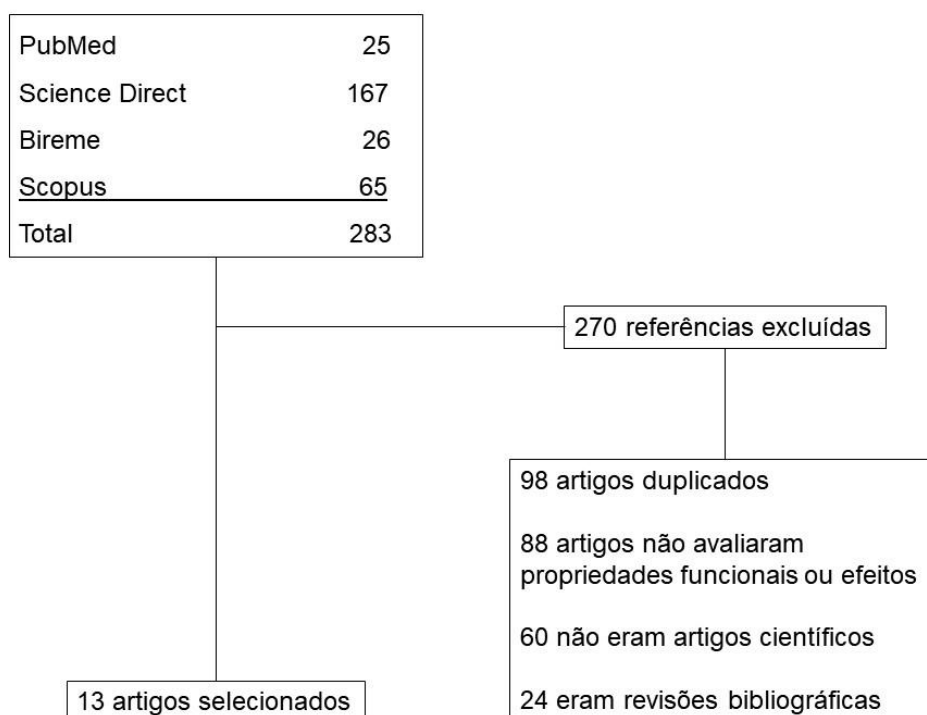
Também foram classificados os grupos experimentais sendo que a ausência de grupo controle recebeu pontuação 1, a presença de grupo controle recebeu pontuação 2 e a presença de grupos além do controle e experimentais obteve pontuação 3. Além

disso, quando o estudo foi randomizado recebeu pontuação 2 e quando não, pontuação 1.

Por fim, foram calculados os escores de cada artigo, indicando uma classificação de qualidade e confiabilidade dos estudos incluídos nesta revisão sistemática (Tabela 2).

### 3.Resultados

Por meio da busca na literatura, combinando as palavras chave nas diferentes bases de dados, foram encontradas 283 referências, sendo que 270 foram excluídas e 13 foram selecionadas de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos (Figura1).



**Figura 1.** Seleção dos artigos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos.

Na tabela 1 são apresentados detalhes relacionados aos 13 artigos científicos selecionados e na tabela 2 a pontuação dos trabalhos de acordo com os critérios de avaliação. Dos artigos incluídos nessa revisão foram observados que a AM é capaz de reduzir a dor [3, 15, 16, 17] e a inflamação [3, 5, 7, 17, 18, 19]. Ainda foi observado benéfico processo de cicatrização [3, 18], reduzindo desenvolvimento bacteriano [8] e viral [9], além de atuar no metabolismo lipídico podendo auxiliar na redução de peso [20, 21].

**Tabela 1:** Principais características dos estudos selecionados

Autor e ano de publicação	Objetivos	Características dos grupos	Método	Avaliação dos efeitos da <i>Aleuritesmoluccana</i> (AM)
Ado et al., 2013 [21]	Avaliar as atividades anti e pró- lipase e indentificar o composto anti-lipase de 98 partes de plantas medicinais da Malásia.	Análise das sementes, frutos, folhas, hastes, flores e raízes de diferentes espécies de plantas.	Isolamento do composto inibidor de lipase usando os métodos <i>Bio-Assay Guided Isolation Protocol</i> e cromatografia, para avaliar seu efeito sobre a lipase pancreática porcina.	Extratos das folhas inibiram completamente a atividade da lipase pancreática porcina, expresso como equivalentes de Orlistat.
Cesca et al., 2012 [3]	Produção de um extrato seco com base em semi-sólidos tópicos estáveis de AM, a validação da aplicação MSPD (Dispersão da matriz em fase sólida) para análise qualitativa e quantitativa do produto fitofarmacêutico e a avaliação da nova fitomedicina tópica em dor inflamatória, pós-operatória e cicatrização de feridas em modelos animais.	Utilização de camundongos machos Swiss e ratos machos Wistar, divididos em diferentes modelos experimentais: edema de orelha induzido por óleo de Croton; modelo de ferimento excisional e modelo de dor pós-operatória.	Isolamento de marcadores de 2"-O-rhamnosylswertisina, a partir de folhas de AM, através de análises HPLC-UV com nível de pureza >95%. Foram aplicados spray contendo AM nas concentrações de 0,5 e 1% no edema de orelha para avaliar efeitos anti-inflamatórios, nas feridas do pescoço para avaliar a cicatrização e na ferida da pata para avaliar a dor.	O spray nas concentrações de 0,5% ou 1% de extrato seco de AM reduziu significativamente o edema de orelha induzido pelo óleo de cróton, foi capaz de acelerar o processo de cicatrização e impediu o desenvolvimento de sensibilização mecânica após a incisão.
Locher et al., 1995 [9]	Avaliar plantas medicinais havaianas utilizadas no tratamento de infecções devido as suas atividades antimicrobiana, antiviral e antifúngica.	Um total de 73 extratos de 16 plantas foram examinados.	Foram realizados três tipos de ensaios: ensaio antiviral avaliando-se a atividade biológica contra <i>Herpes Simplex-1</i> e <i>2</i> , <i>Semliki Forest Virus</i> , <i>Vesicular Stomatitis</i> , <i>PolioVirus</i> e <i>Coxsackie B3</i> , por meio da técnica de titulação de ponto final de 50% (EPTT); ensaio antibacteriano avaliando as concentrações mínimas de inibição (MIC) para <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonasaeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiellapneumoniae</i> , <i>Bacilluscereus</i> , <i>Mycobacterium fortuitum</i> , <i>Salmonellatyphimurium</i> , <i>Proteus vulgaris</i> and <i>Streptococcuspyogenes</i> , através do método de difusão em agar; ensaio antifúngico avaliando o MIC de <i>Microsporium canis</i> , <i>Epidermophytonfloccosume</i> <i>Trichophyton rubrum</i> , usando agar Sabouraud ou caldo de soja tríptico para <i>Candidaalbicans</i> .	Os extratos do caule e da casca de AM continham substâncias tóxicas para <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Pseudomonasaeruginosa</i> .

Locher et al., 1996 [8]	Avaliar a atividade antiviral das plantas medicinais havaianas contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV-1).	Foram testados 61 extratos de 17 plantas.	O rastreamento antiviral foi determinado pela avaliação da morte celular causada pela toxicidade dos extratos da planta e pelo efeito citopático viral.	O extrato da casca de AM feito com acetonitrilo/diclorometano inibiu o desenvolvimento do HIV-1, com índice de seletividade maior ou igual a 10 (EC50 15.6 µg/ml índice de seletividade igual a 10).
Mendes-Hoepers et al., 2015 [7]	Melhorar o conhecimento sobre os mecanismos anti-inflamatórios tópicos do extrato seco de AM.	Utilização de camundongos machos Swiss no modelo experimental de edema de orelha induzido por óleo de Croton.	A espessura da orelha foi mensurada com auxílio de um micrômetro; os níveis de interleucina IL-1 $\beta$ , fator de necrose tumoral (TNF) e quimiocina CXCL1/KC foram determinados em tecidos da orelha coletados seis horas após a aplicação do óleo de croton através de ensaio imunossorvente; 30 minutos antes da aplicação de óleo de croton foram coletadas amostras das orelhas para avaliação dos níveis de mieloperoxidase.	O spray de AM na concentração de 1% reduziu significativamente o edema na orelha e as concentrações de CXCL1/KC, IL-1 $\beta$ e TNF.
Meyre-Silva, 1998 [15]	Analisar os efeitos analgésicos da AM.	Uso de camundongos machos Swiss no modelo experimental resposta de constrição abdominal causada por injeção intraperitoneal de ácido acético diluído.	O número de contrações abdominais foi mensurado nos animais pré-tratados com extratos de AM por injeção intraperitoneal (1-30mg/kg) 30 minutos antes da injeção de ácido acético.	O extrato da folha de AM injetado por via intraperitoneal apresentou efeito antinociceptivo potente e dependente da dose contra a resposta de contração induzida pelo ácido acético em camundongos, sendo os possíveis responsáveis por esse efeito osn-hentriacontano, fitoesteróis e triterpenos.
Niazi et al., 2010 [5]	Analisar as propriedades anti-inflamatórias e antipiréticas do extrato das folhas de AM.	Uso de ratos Wistar machos e fêmeas divididos em 5 grupos no modelo experimental de edema induzido pela administração de carragenina e a pirexia induzida por Brewer's.	Cinco grupos: animais que receberam dimetilsulfóxido, diclofenaco, e AM nas doses de 100, 200 e 300 mg/Kg por via oral. O grau de edema foi avaliado usando um pletismômetro e a febre com termômetro digital.	O extrato das folhas de AM reduziu significativamente o edema induzido pelo carragenina5 na dose de 300 mg/kg, além de reduzir a temperatura retal.
Pedrosa et al., 2002 [20]	Avaliar a influência do extrato das folhas de AM nos níveis lipídicos séricos em ratos obesos.	Utilização de ratos Wistar machos, divididos em quatro grupos: I e II em dieta hiperlipídica, III e IV em dieta padrão normal; I e IV receberam extratos da folha de AM por gavagem.	A obesidade foi induzida por dieta rica em lipídios. Foram coletadas amostras sanguíneas para análises de colesterol total, HDL-c, triacilgliceróis e glicose por métodos colorimétricos e enzimáticos. O LDL-c foi estimado pela fórmula de Friedewald.	Após 15 dias do tratamento houve uma redução significativa nos níveis de colesterol total, triacilgliceróis e LDL-c (54%, 43% e 34%, respectivamente). Após 30 dias, o extrato da planta teve efeitos mais acentuados sobre os níveis de LDL-c com redução de 46%. Além disso, HDL-c aumentou significativamente. A administração de AM causou uma diminuição significativa no peso corporal, sem redução no consumo de alimentos e mostrou atividade hipoglicêmica.

Quintão et al., 2011 [19]	Obter um extrato de AM padronizado em relação ao marcador químico, 2"-O-rhamnosylswertisina e avaliar o efeito antinociceptivo do produto.	Utilização de camundongos fêmeas Swiss divididos em diferentes modelos experimentais: hipernocicepção mecânica induzida por carragenina; hipernocicepção mecânica induzida por CFA (Completo Adjuvante de Freund); hipernocicepção mecânica induzida por PGE <sub>2</sub> .	Isolamento de marcadores 2"-O-rhamnosylswertisina a partir de folhas de AM, através de cromatografia e do sistema HPLC-UV. Os animais receberam por via oral diferentes concentrações dos extratos de AM e tiveram a dor mensurada pelo filamento de Von Frey.	O tratamento oral com AM foi capaz de reduzir a hipernocicepção mecânica induzida por injeção de carragenina, CFA e PGE <sub>2</sub> , além de 2"-O-rhamnosylswertisina reduzir a resposta hipernociceptiva.
Quintão et al., 2012 [6]	Investigar o efeito antinociceptivo do extrato seco de AM utilizando diferentes modelos experimentais de dor inflamatória e neuropática de longa duração em camundongos.	Foi utilizado camundongos fêmeas Swiss e C57/BL6, divididos em diferentes modelos experimentais: hipernocicepção mecânica induzida por carragenina; hipernocicepção mecânica induzida por CFA; hipernocicepção mecânica induzida por ligadura parcial do nervo ciático (PLSN).	Isolamento de marcadores de 2"-O-rhamnosylswertisina a partir de folhas de AM, através de cromatografia e do sistema HPLC-UV. Os animais receberam por via oral diferentes concentrações 2"-O-rhamnosylswertisina e tiveram a dor mensurada pelo filamento de Von Frey. O mecanismo de ação do composto foi avaliado pela administração de diferentes fármacos (prazosina, ioimbina, atropina, haloperidol, faclofeno, bicuculina, naloxona e L-arginina).	O tratamento oral com 2"-O-rhamnosylswertisina foi capaz de reduzir a hipernocicepção mecânica induzida por injeção de carragenina, CFA e por PLSN. Naloxona, haloperidol e L-arginina reverteram significativamente os efeitos antinociceptivos dos extratos de AM, enquanto que atropina, prazosina, ioimbina não interferiram nos efeitos.
Quintão et al., 2014 [17]	Avaliar os efeitos antiinflamatórios e antihipersensibilidade da $\alpha,\beta$ -amirenonas utilizando diferentes modelos de inflamação e hipersensibilidade em camundongos.	Utilizaram-se camundongos machos e fêmeas Swiss divididos em diferentes modelos experimentais: hipersensibilidade mecânica induzida por carragenina; edema da pata induzida por carragenina; artrite induzida por CFA; indução da pleuríase.	Para formação do extrato da folha de AM foram realizadas diferentes formas de cromatografia (em coluna e gasosa). Os animais receberam por via oral diferentes concentrações de $\alpha,\beta$ -amirenonase tiveram a dor mensurada pelo filamento de Von Frey. O recrutamento de neutrófilos foi indiretamente avaliado pela medição da atividade da mieloperoxidase nos tecidos.	O tratamento sistêmico $\alpha,\beta$ -amirenonas foi capaz de reduzir significativamente a hipersensibilidade, inibir a formação de edema, diminuir a migração de leucócitos para a cavidade pleural e inibir significativamente a atividade da mieloperoxidase.
Said et al., 2007 [18]	Avaliar a toxicidade <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> de quatro óleos vegetais para validar seu uso como veículos lipofílicos de drogas oculares.	Os óleos de milho, ricino, camelina e AM tiveram seus efeitos testados em células oculares <i>in vitro</i> e olhos de coelhos machos da Nova Zelândia.	As células epiteliais conjuntivais humanas foram cultivadas no meio mínimo essencial de Dulbecco; a integridade da membrana foi avaliada por detecção fluorométrica; o teste azul de Alamar foi usado para medir as variações do <i>status redox</i> ; a proliferação celular foi avaliada pela incorporação de BrdU em DNA durante a replicação; o grau de apoptose foi avaliado pelo teste YO-PRO-1; a produção de espécies de oxigênio reativo intracelular foi detectada pelo DCFH-DA; foram avaliadas a incorporação de ácidos graxos na membrana. A avaliação invasiva de	O óleo da folha de AM não induziu necrose celular, não ativou receptores de morte celular, não alterou o estado redox intracelular, aumentou significativamente a taxa de incorporação de ácido linoleico nas membranas e não causou irritação nos olhos dos coelhos.

---

			irritação ocular nos coelhos foi feita pelo Teste de Draize.	
Said et al., 2009 [27]	Comparar várias soluções de enxaguamento e tratamento de cura de referência Euronac, com óleos vegetais que possuem propriedades biológicas promissoras.	Os óleos das folhas de AM e <i>Calophyllum inophyllum</i> , tiveram seus efeitos testados em células oculares in vitro e olhos de coelhos machos da Nova Zelândia e comparados com Euronac 5%.	A linha celular ocular humana (WKD, ECACC 93120839), foi cultivada em condições padrão no meio mínimo essencial de Dulbecco; foi realizada queimadura química nos olhos dos coelhos e foram aplicados os óleos duas vezes ao dia durante 8 dias. A irritação ocular foi avaliada por um teste de Draize modificado. Um microscópio confocal de varredura a laser foi utilizado para examinar <i>in vivo</i> a córnea e a conjuntiva e foram feitas análises histopatológicas dos olhos após a eutanásia dos animais.	A solução com óleo da folha de AM obteve melhor cicatrização da córnea e melhor regeneração do epitélio corneano com infiltração no estroma.

---

**Tabela 2.** Pontuação dos artigos de acordo com critérios de avaliação estabelecidos.

Artigos	A	B	C	D	E	F	G
Quintão et al., 2012 [6]	2	2	3	3	3	2	15
Pedrosa et al., 2002 [20]	2	2	3	3	3	2	15
Mendes-Hoepers et al., 2015 [7]	2	2	3	2	3	2	14
Quintão et al., 2014 [17]	2	2	3	2	3	2	14
Cesca et al., 2012 [3]	2	2	3	2	3	2	14
Quintão et al., 2011 [19]	2	2	3	2	3	2	14
Niazi et al., 2010 [5]	2	2	2	2	3	2	13
Said et al., 2009 [27]	1	2	3	2	1	1	10
Said et al., 2007 [18]	1	2	3	2	1	1	10
Meyre-Silva, 1998 [15]	1	2	3	2	2	2	10
Ado et al., 2013 [21]	1	1	1	1	3	1	8
Locher et al., 1996 [8]	1	1	1	1	3	1	8
Locher et al., 1995 [9]	1	1	1	1	3	1	8

(A) Utilização ou não de animais: uso de animais = 2 pontos, *in vitro* = 1 ponto (B) Número de animais no experimento:  $\geq 6$ /grupo = 2 pontos,  $< 6$ /grupo ou não informado (NI) ou *in vitro* = 1 ponto; (C) Características dos animais (espécie e gênero): espécie e gênero especificados = 3 pontos, somente espécie ou gênero = 2 pontos, *in vitro* = 1 ponto; (D) Peso e idade dos animais: especificados em conjunto = 3 pontos, especificado um ou outro = 2 pontos, não especificado ou *in vitro* = 1 ponto; (E) Grupo experimental: presença de grupo controle + experimental + outros = 3 pontos, presença de grupo controle = 2 pontos, ausência de grupo controle = 1 ponto; (F) Estudo randomizado: randomizado = 2 pontos, não randomizado = 1 ponto; (G) Pontuação total.

## 4. Discussão

Os resultados do presente estudo indicaram potencial analgésico, anti-inflamatório, cicatrizante, antibacteriano, antiviral e emagrecedor da planta medicinal AM. As folhas de AM possuem propriedades analgésicas, reduzindo a percepção e transmissão de estímulos que causam dor [3, 15, 16, 17, 19]. Sugere-se que ela é capaz de inibir os canais de cálcio voltagem-dependentes, resultando na diminuição dos níveis de AMPc e bloqueando a liberação de neurotransmissores relacionados à dor, como glutamato, substância P e CGRP, gerando analgesia[16].

O flavonoide 2"-O-rhamnosylswertisina presente nos extratos da planta, parece estar relacionado aos efeitos analgésicos devido a uma possível atividade nas vias periféricas e centrais da dor [16]. Além disso, o composto pode estar associado a redução da hipernocicepção na dor inflamatória crônica, pois o mesmo inibe a ativação das vias de sinalização, como a PKC[19], que participa na sensibilização nociceptora por meio dos mediadores adrenalina, endotelina e bradicinina [22]. De tudo, extratos das folhas foram capazes de diminuir as contorções abdominais de camundongos que receberam ácido acético por via intraperitoneal, efeito analgésico atribuído a presença de n-hentriacontano, fitoesteróis e triterpenos[15].

Ademais, os triterpenos conhecidos como  $\alpha,\beta$ -amirenona são capazes de inibir a migração leucocitária, principalmente de neutrófilos. Assim, eles reduzem a inflamação por meio de seus efeitos antioxidantes demonstrados pela diminuição da atividade da mieloperoxidase[17, 23]. É possível também que o efeito anti-inflamatório da AM, tenha origem na presença de flavonóides na composição da planta[3]. Sendo assim, a AM foi capaz de reduzir significativamente os níveis de quimiocinas CXCL1/KC, interleucinas IL-1 $\beta$  e fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) em camundongos com inflamação auricular induzida pelo óleo [7]. Em resumo, os compostos  $\alpha,\beta$ -amirenona,  $\alpha$ -amirina, glutinol,  $\beta$ -amirina, friedelenol, friedelenone e 2"-O-rhamnosylswertisina que compõem quimicamente a AM, parecem ser os responsáveis pelas propriedades anti-inflamatórias e antinociceptivas da planta [17].

A folha de AM atuou de maneira eficiente na cicatrização de feridas [3], sendo isso atribuído a sua atividade antimicrobiana [8] e anti-inflamatória [3, 5]. Ela possui atividade seletiva contra as bactérias *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*,



podendo ser útil sua aplicação tópica para auxiliar o processo de cicatrização [8], uma vez que a inibição do desenvolvimento bacteriano é um fator essencial para proporcionar um ambiente ótimo para contração da ferida [3]. Ademais, soluções preparadas a partir da casca da planta parecem ter atividades antivirais sobre o vírus da imunodeficiência humana, com a seiva da planta podendo ser utilizada para o tratamento contra o herpesvírus [9].

A aplicação tópica de muitos fármacos pode ser também benéfica no tratamento de doenças oculares, gerando níveis locais mais elevados do mesmo quando comparado com a administração sistêmica [24]. Para tanto, é de fundamental importância à utilização de um veículo inerte para não interferir na eficácia do fármaco [25]. Assim, veículos com características lipofílicas aumentam a solubilidade e os efeitos da droga [18]. A AM foi demonstrada como sendo uma fonte rica de ácidos graxos ômega-3, que podem ser incorporados rapidamente aos fosfolípidos de membranas celulares [26], o que pode facilitar a fluidez de fármacos através das membranas celulares. Portanto, o óleo de AM demonstrou potencial para ser um veículo lipofílico alternativo em formulações de colírios, uma vez que ele não apresentou alteração na produção a nível intracelular de formas reativas de oxigênio, não provocando necrose e apoptose celular, além de exercer funções anti-inflamatórias [18]. Além disso, soluções apresentando óleos da planta foram relatadas como passíveis de utilização no tratamento de queimaduras oculares, pois melhoraram a regeneração do epitélio corneano e diminuíram o número de células inflamatórias [27].

Ainda, a AM parece auxiliar na redução de peso por meio da inibição das lipases pancreáticas no intestino, enzimas estas responsáveis pela hidrólise dos triacilgliceróis ingeridos [21]. Assim, o controle do metabolismo lipídico por inibição direta da lipase pancreática, pode ser utilizado na redução da absorção de gordura através de mecanismos gastrointestinais, contribuindo no controle da obesidade [28]. Adicionalmente, houve redução significativa nos níveis séricos de colesterol, triacilgliceróis e LDL-colesterol de ratos obesos tratados com extratos das folhas de AM, além de aumentar os valores de HDL-colesterol e provocar hipoglicemia e redução do peso corporal sem haver diminuição do consumo alimentar. Sendo assim, estes efeitos aparentemente advêm de mecanismos que inibem a absorção intestinal de lipídeos e outros nutrientes, bem como interferência na biossíntese de colesterol hepático [20].

Esta revisão sistemática fornece informações sobre os mais diversos efeitos da AM, subsidiando estudos futuros em diferentes espécies, para que essa planta possa ser utilizada com finalidades terapêuticas de forma segura. Infelizmente, os estudos ainda são escassos e em sua maioria *in vitro* ou pré-clínicos, utilizando diferentes partes da planta, diferentes formas farmacêuticas e de aplicação bem como indicação para tratamento de moléstias diversas, inviabilizando definição neste momento de protocolos terapêuticos para utilização clínica. Pelos critérios de qualidade empregados, os estudos mais consistentes envolvem os efeitos antinociceptivos, anti-inflamatórios [3, 6, 7, 17, 19] e hipocolesterolêmico [20].

## 5. Conclusão

As características funcionais e os efeitos demonstrados pela *Aleurites moluccana* sugerem potencial medicinal, um fato que estimula maiores investigações, uma vez que a planta apresenta importantes propriedades analgésicas, anti-inflamatórias, antibacterianas, antivirais, além de atuar no metabolismo lipídico. É importante salientar que os artigos utilizados nessa revisão não relataram efeitos adversos da planta, sendo que os estudos foram realizados em camundongos, ratos, coelhos e *in vitro*. As informações levantadas demonstram que a AM pode ser uma ferramenta promissora para o controle de diferentes enfermidades, porém ainda persiste devido a escassez de trabalhos a dúvida com relação a sua toxicidade e potenciais riscos a saúde humana, que culminaram com sua proibição de comercialização do Brasil. Sendo assim, novos estudos experimentais envolvendo a folha, casca e/ou semente da planta em diferentes espécies animais, podem ajudar a elucidar ainda mais suas propriedades em condições controladas.

## 6.Referências

- [1] L. M. Cercato, P. A. S. White, F. K. Nampo, M. R. V. Santos, and E. A. Camargo. “A systematic review of medicinal plants used for weight loss in Brazil: Is there potential for obesity treatment?,” *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 176, pp. 286–296, 2015.
- [2] T. Wegener, B. Deitelhoff, and A. Silber-Mankowsky. “Drug safety aspects of herbal medicinal products,” *Wiener Medizinische Wochenschrift*, vol. 165, no. 11-12, pp. 243–250, 2015.
- [3] T. G. Cesca, L. G. Faqueti, L. W. Rocha, N. A. Meira, C. Meyre-Silva, M. M. Souza, N. L. M. Quintão, R. M. L. Silva, V. Cechinel Filho, and T. M. B. Bresolin, “Antinociceptive, anti-inflammatory and wound healing features in animal models treated with a semisolid herbal medicine based on *Aleurites moluccana* L. Willd. Euforbiaceae standardized leaf extract Semisolid Herbal,” *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 143, pp. 355–362, 2012.
- [4] R. A. K. Young, L. G. Cruz, and A. C. Brown. “Indigenous Hawaiian nonmedical and medical use of the kukui tree,” *Journal of alternative and complementary medicine*, vol. 11, no. 3, pp. 397–400, 2005.
- [5] J. Niazi, V. Gupta, P. Chakarborty, and P. Kumar. “Anti-inflammatory and antipyretic activity of *aleurites moluccana* leaves,” *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, vol. 3, no. 1, pp. 35–37, 2010.
- [6] N. L. M. Quintão, C. S. Antonialli, G. F. Silva, L. W. Rocha, M. M. Souza, A. Malheiros, C. Meyre-Silva, R. M. Lucinda-Silva, T. M. B. Bresolin, and V. Cechinel Filho. “*Aleurites moluccana* and its main active ingredient, the flavonoid 2"-O-rhamnosylswertisin, have promising antinociceptive effects in experimental models of hypersensitivity in mice,” *Pharmacology, biochemistry and behavior*, vol. 102, no. 2, pp. 302–11, 2012.
- [7] S. M. Hoepers, H. G. M. T. Souza, N. L. M. Quintão, J. R. Santin, V. Cechinel Filho, R. M. L. Silva, A. G. Couto, and K. A. B. S. Silva. “Topical anti-inflammatory activity of semisolid containing standardized *Aleurites moluccana* L. Willd

(Euphorbiaceae) leaves extract,”*Journal of Ethnopharmacology*, vol. 173, pp. 251–255, 2015.

[8] C. P.Locher, M. T.Burch, H. F.Mower, J.Berestecky, H. Davis, B. Van Poel, A. Lasure,D. A.Vanden Berghe, andA. J. Vlietinck.“Anti-microbial activity and anticomplement activity of extracts obtained from selected hawaiian medicinal plants,”*Journal of Ethnopharmacology*, vol. 49, pp. 23–32, 1995.

[9] C. P.Locher, M.Witvrouw, M. P.Béthune, M. T.Burch, H. F.Mower, H. DAVIS, A. Lasure, R. Pauwels, E. Clercq, and A. J.Vlietinck.“Antiviral activity of Hawaiian medicinal plants against human immunodeficiency Virus Type-1 (HIV-1),”*Phytomedicine*, vol. 2, no. 1, pp. 259-264, 1996.

[10] B. M.Siddique, A.Ahmad,A. F. M. Alkharki, M. H.Ibrahim, and M. O. A.K. “Chemical composition and antioxidant properties of candlenut oil extracted by supercritical CO<sub>2</sub>,”*Journal of Food Science*, vol. 76, no. 4, pp. 535–542, 2011.

[11] A. E. G. Stuart, J. O. Rivera. “Toxicity of Candlenut Seed (*Aleurites moluccanus*), A Purported Herbal Weight Loss Supplement,” *Pharmacologia*, vol. 8, no. 1, pp. 25-31, 2017.

[12] V. O Silva, R. C. Foureaux, T. S. Araujo, A. P. Peconick, M. G. Zangeronimo, andL. J. Pereira. “Effect of Probiotic Administration on the Immune Response: A Systematic Review of Experimental Models in Rats,”*Brazilian archives of biology and technology*, vol. 55, no. 5, pp. 685 – 694, 2012.

[13] E. F. Andrade, R. V. Lobato, T. V. Araújo, M. G. Zangerônimo, R. V. Sousa, and L. J. Pereira. “Effect of beta-glucans in the control of blood glucose levels of diabetic patients: a systematic review,”*Nutricion Hospitalaria*, vol. 31, no. 1, pp. 170–177, 2014.

[14] V. O. Silva, E. Lopes, E. F. Andrade, R. V. Sousa, M. G. Zangeronimo, andL. J. Pereira. “Use of biodiesel co-products (Glycerol) as alternative sources of energy in animal nutrition: a systematic review,” *Archivos de Medicina Veterinaria*, vol. 46, pp. 111–120, 2014.

- [15] C. Meyre-Silva, T. C. Mora, M. W. Biavatti, A. R. S. Santos, J. Dal-Magro, R. A. Yunes, and V. Cechinel-Filho. "Preliminary phytochemical and pharmacological studies of *Aleurites moluccana* leaves [L.] Willd.," *Phytomedicine*, vol. 5, no. 2, pp.109-113, 1998.
- [16] N. L. M. Quintão, C. S. Antonialli, G. F. Silva, L. W. Rocha, M. M. Souza, A. Malheiros, C. Meyre-Silva, R. M. Lucinda-Silva, T. M. B. Bresolin, and V. Cechinel Filho. "Aleurites moluccana and its main active ingredient, the flavonoid 2''-O-rhamnosylswertisin, have promising antinociceptive effects in experimental models of hypersensitivity in mice," *Pharmacology, biochemistry and behavior*, vol. 102, no. 2, pp. 302–11, 2012.
- [17] N. L. M. Quintão, L. W. Rocha, G. F. Silva, S. Reichert, V. D. Claudino, R. M. L. Silva, A. Malheiros, M. M. Souza, V. Cechinel-Filho, T. M. B. Bresolin, M. S. Machado, T. M. Wagner, and C. Meyre-Silva. "Contribution of  $\alpha,\beta$ -Amyrenone to the Anti-Inflammatory and Anti hypersensitivity Effects of *Aleurites moluccana* (L.) Willd.," *BioMed Research International*, vol. 2014, pp. 01-11, 2014.
- [18] T.Said, M.Dutot, R.Christon, J. L.Beaudeau, C.Martin, J. M.Warnet, and P. Rat. "Benefits and Side Effects of Different Vegetable Oil Vectors on Apoptosis, Oxidative Stress, and P2X7 Cell Death Receptor Activation," *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 48, no. 11, pp. 5000-5006, 2007.
- [19] N. L. M. Quintão, C. Meyre-Silva, G. F. Silva, C. S. Antonialli, L. W. Rocha, R. M. Lucinda-Silva, A. Malheiros, M. M. Souza, V. Cechinel-Filho, and T. M. B. Bresolin. "Aleurites moluccana (L.) Willd. Leaves: Mechanical Antinociceptive Properties of a Standardized Dried Extract and its Chemical Markers," *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2011, pp. 1155–1165, 2011.
- [20] R. C. Pedrosa, C. Meyre-Silva, V. Cechinel-Filho, J. C. Benassi, S. Oliveira, V. Zancanaro, J. Dal Magro, and R. A. Yunes. "Hypolipidaemic activity of methanol extract of *Aleurites moluccana*," *Phytotherapy research*, vol. 16, no. 8, pp. 765–8, 2002.
- [21] M. A. Ado, F. Abas, A. S. Mohammed, and H. M. Ghazali, "Anti- and pro-lipase activity of selected medicinal, herbal and aquatic plants, and structure elucidation of an anti-lipase compound," *Molecules*, vol. 18, pp. 14651–14669, 2013.

- [22] C. A. L. Kassuya, J.Ferreira, R.F.Claudino, and J. B. Calixto. "Intraplantar PGE causes nociceptive behaviour and mechanical allodynia: the role of prostanoid receptors and protein kinases," *British Journal of Pharmacology*, vol. 150, no. 6, pp. 727–737, 2007.
- [23] L. A.Chibli, K. C.Rodrigues, C. M.Gasparetto, N. C.Pinto, R. L.Fabri, E.Scio, M. S.Alves, G.Del-Vechio-Vieira, and O.V.Souza. "Anti-inflammatory effects of *Bryophyllum pinnatum* (Lam.) Oken ethanol extract in acute and chronic cutaneous inflammation," *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 154, pp. 330–338, 2014.
- [24] F. Lallemand, O. Felt-Baeyens, K.Besseghir, F.Behar-Cohen, and R. Gurny. "Cyclosporine A delivery to the eye: a pharmaceutical challenge," *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 56, pp. 307–318, 2003.
- [25] Y.Ozsoy, S.Gungor, and E.Cevher. "Vehicle effects on in vitro release of tiaprofenic acid from different topical formulations," *Il Farmaco*, vol. 59, pp. 563–566, 2004.
- [26] Q.Jia, Y.Shi, M. B. Bennink, and J. J. Pestka. "Docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid, but not alpha-linolenic acid, suppress deoxynivalenol-induced experimental IgA nephropathy in mice," *The Journal of Nutrition*, vol. 134, pp. 1353–1361, 2004.
- [27] T.Said, M.Dutot, A.Labbé, J. M.Warnet, and P. Rat. "Ocular Burn: Rinsing and Healing with Ionic Marine Solutions and Vegetable Oils," *Ophthalmologica*, vol. 223, pp. 52–59, 2009.
- [28] N. A.Lunagariya, N. K.Patel, S. C.Jagtap, and K. K. Bhutani. "Inhibitors of pancreatic lipase: state of the art clinical perspectives," *Excli Journal*, vol. 13, pp. 897–921, 2014.

## TERCEIRA PARTE

**Artigo 2** Noz da Índia (*Aleurites moluccana*) promove perda de peso e efeitos hipocolesterolêmicos com presença de infiltrado inflamatório mononuclear dose-dependente hepático em ratos Wistar obesos e não obesos

Este artigo foi redigido segundo as normas para submissão na revista *Phytotherapy Research*

**Noz da Índia (*Aleurites moluccana*) promove perda de peso e efeitos hipocolesterolêmicos com presença de infiltrado inflamatório mononuclear dose-dependente hepático em ratos Wistar obesos e não obesos**

Matheus Camargos de Britto Rosa<sup>1</sup>; Paula Reis Ribeiro<sup>2</sup>; Viviam de Oliveira Silva<sup>3</sup>;  
Eduardo Alves Lima<sup>4</sup>; Tácio Peres da Silva<sup>5</sup>; Josilene Nascimento Seixas<sup>6</sup>; Luciano  
José Pereira<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Médico Veterinário, mestrando em Ciências Veterinárias, sub-área Fisiologia e Metabolismo Animal, Universidade Federal de Lavras – UFLA

<sup>2</sup> Aluna de graduação em Medicina Veterinária, bolsista de Iniciação Científica Pibic/FAPEMIG, setor de Patologia Animal, Universidade Federal de Lavras – UFLA

<sup>3</sup>Bióloga, bolsista Pós-Doutoral CAPES PNPd, Universidade Federal de Lavras – UFLA

<sup>4</sup>Médico Veterinário, mestrando em Ciências Veterinárias, sub-área Reprodução Animal, Universidade Federal de Lavras – UFLA

<sup>5</sup>Engenheiro Agrônomo, Doutorando em Fitotecnia, Universidade Federal de Lavras – UFLA

<sup>6</sup>Professora, Departamento de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Lavras - UFLA

<sup>7</sup>Professor, Departamento de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Lavras – UFLA



## Resumo

A *Aleuritesmoluccana* possui uma semente conhecida popularmente como Noz da Índia (NI) que vem sendo utilizada pela população como agente emagrecedor, sem haver estudos assegurando este efeito, o que torna discutível a existência de efeitos colaterais. Inclusive, seu uso vem sendo proibido em alguns países, por associação de seus efeitos adversos a desidratação e em alguns casos até óbito. A presente pesquisa teve como objetivo avaliar os efeitos fisiológicos e histopatológicos da NI em ratos Wistar obesos e não-obesos. Foram utilizados 30 ratos machos Wistar, divididos em esquema fatorial 2x3 [(obeso ou não obeso e três tratamentos: sem NI, utilização da NI em esquema terapêutico popular (8 dias administração oral de 0,2 mg/kg seguidos de 20 dias com doses orais de 0,4 mg/kg), e utilização do dobro da dose do esquema terapêutico popular (8 dias administração oral de 0,4 mg/kg seguidos de 20 dias com doses orais de 0,8 mg/kg –denominado de 2NI)]. A indução da obesidade nos animais foi realizada por meio de dieta de cafeteria durante 30 dias antes do início da terapia, seguido de período experimental de 28 dias. Os animais que ingeriram Noz da Índia apresentaram quantidades menores de gordura visceral quando comparados aos controles. O percentual de gordura na carcaça também diminuiu à medida que se aumentou as concentrações da semente. Os níveis séricos de colesterol total, LDL-c, HDL-c, VLDL-c e triacilgliceróis tiveram seus valores reduzidos nos grupos que receberam NI e 2NI ( $p < 0,05$ ), bem como redução da glicemia ( $p < 0,05$ ). As concentrações plasmáticas de aspartato aminotransferase (AST) e gama glutamiltransferase (GGT) reduziram com a dose NI ( $p < 0,05$ ) e se elevaram no tratamento 2NI porém para valores ainda similares ao grupo controle. Já os níveis plasmáticos da alanina aminotransferase (ALT) e os parâmetros relativos ao índice aterogênico não apresentaram diferença significativa entre os tratamentos ( $p > 0,05$ ). Concluiu-se que a Noz da Índia foi capaz de reduzir parâmetros relacionados à gordura corporal e lipoproteínas plasmáticas em ambas as doses empregadas, além de diminuir o grau de vaculolização hepática em animais obesos. Porém, a utilização da dose 2NI causou aparecimento de infiltrado monocuclear no tecido hepático e redução de HDL.

**Palavras-chave:** Nogueira da Índia; Candlenut; Semente; Emagrecimento; Ratos; Efeitos; Lesões.

## INTRODUÇÃO

A obesidade é um problema de saúde pública de origem multifatorial, em que é possível observar um acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal, que pode elevar-se a níveis prejudiciais à saúde (World Health Organization, 2017). Essa enfermidade vem gradativamente crescendo na população mundial devido à elevada ingestão de açúcares, menor ingestão de fibras, vitaminas e minerais, aliados a fatores genéticos, ao sedentarismo e ao alto grau de estresse do cotidiano (Vandevijvere et al., 2015).

A população mundial obesa aumentou de cerca de 100 milhões de pessoas no ano de 1975 para mais de 671 milhões em 2016. Além disso, atualmente existem por volta de 390 milhões de mulheres e 281 milhões de homens obesos no mundo (Ezzati, 2017). A principal causa do acúmulo de gordura advém do desequilíbrio entre a quantidade de calorias ingeridas e gastas (Hagman et al., 2017). Como agravante, a obesidade contribui para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, síndrome metabólica, resistência insulínica, *diabetes mellitus* tipo 2, dislipidemia, esteatose hepática (World Health Organization, 2017), desordens músculo-esqueléticas e inflamatórias, além de favorecer o surgimento de câncer de próstata, cólon e mama (Okeyo-Owuor, 2017).

Nesse contexto, produtos naturais e medicamentos fitoterápicos baseados em plantas medicinais vêm sendo utilizados indiscriminadamente como alternativas de emagrecimento pela população mundial (Cercato et al., 2015). Porém, em muitos casos estudos comprovando cientificamente os efeitos e possíveis danos à saúde de alguns produtos naturais ainda são incipientes (Neergheen-Bhujju, 2013).

A *Aleuritesmoluccana* (L.) Willd (AM), denominada popularmente no Brasil por “Nogueira da Índia” ou “Nogueira de Iguapé”, conhecida também por nomes como Kukui no Havaí, Candlenut nos EUA e Tuitui nas Ilhas Cook (Cesca et al., 2012), possui uma semente chamada Noz da Índia (NI) que está sendo utilizada pela população como um emagrecedor. Porém, estudos consistentes comprovando sua segurança e eficiência são raros. Além disso, já foram relatados casos de óbitos associados à ingestão dessa semente em diferentes partes do mundo (STUART, RIVERA, 2017).

Devido à escassez de dados sobre as consequências da NI no organismo, o presente estudo teve como objetivo realizar uma análise dos efeitos fisiopatológicos da ingestão dessa semente em ratos Wistar obesos e não obesos.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **Animais**

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Lavras (Protocolo número 067/16). Todos os procedimentos foram conduzidos de acordo com as normas da Sociedade Brasileira em Ciência de Animais de Laboratório (SBCAL)

Foram utilizados 30 ratos machos adultos (*Rattus norvegicus albinus*) da linhagem Wistar, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Lavras (UFLA). Os animais estavam em estado hígido, com 90 dias de idade e peso inicial de  $350\text{g} \pm 28,7\text{g}$ , sendo que no momento da distribuição aleatória dos animais não havia diferença de peso entre os grupos ( $p > 0,05$ ).

## Indução da obesidade

Os animais foram submetidos a um período de aclimação de sete dias em condições ideais de temperatura ( $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ ), umidade ( $45 \pm 15\%$ ) e foto-período (ciclos claro/escuro de 12/12 horas). Foram fornecidas ração comercial e água *ad libitum* durante todo o período de aclimação. Os animais ficaram em caixas coletivas de polipropileno (5 animais/caixa) com 5cm de maravalha.

Após aclimação os animais foram divididos aleatoriamente em seis grupos (Tabela 1).

**Tabela 1:** Grupos utilizados no experimento com suas respectivas dietas. NI: dosagem de Noz da Índia recomendada popularmente. 2NI: dosagem de Noz da Índia recomendada popularmente em dobro.

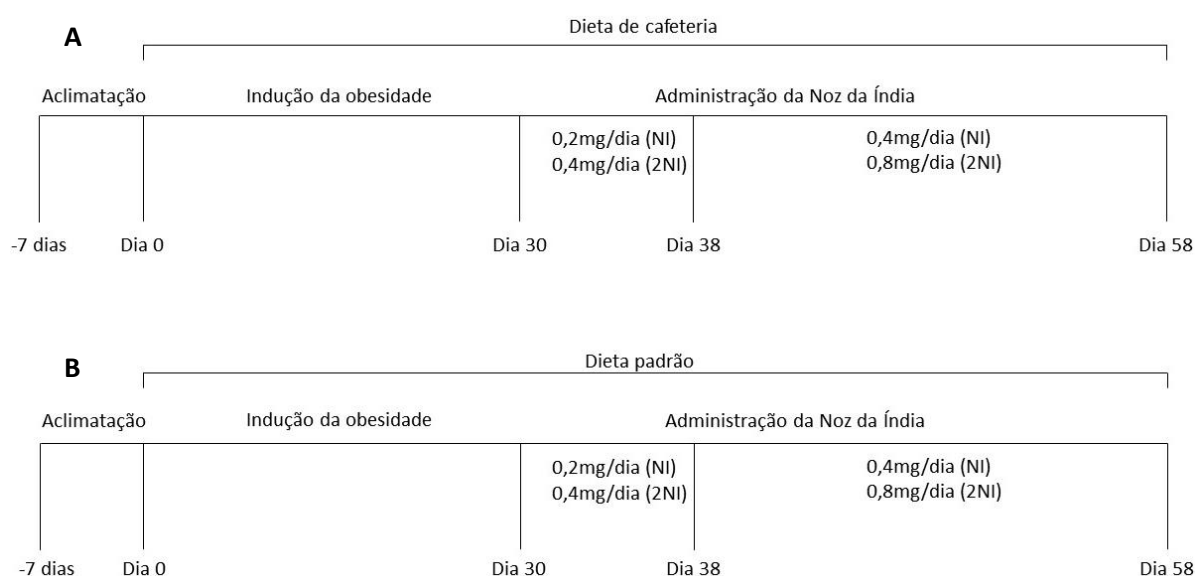
Grupos	Dietas
G1	Ração padrão + propilenoglicol
G2	Ração padrão + propilenoglicol + NI
G3	Ração padrão + propilenoglicol + 2NI
G4	Dieta de cafeteria + propilenoglicol
G5	Dieta de cafeteria + propilenoglicol + NI
G6	Dieta de cafeteria + propilenoglicol + 2NI

A dieta de cafeteria consistiu em uma ração hipercalórica utilizada por Oliveira et al. (2011). Esta foi formada por ração comercial (37%), amendoim torrado (25%), chocolate ao leite (25%) e biscoito maisena (13%) na proporção de 3:2:2:1. Estes ingredientes foram moídos, misturados e oferecidos na forma de pellets. Além da ração modificada, os animais receberam alimentos adicionais como bolos, biscoitos e bacon.

O período de indução da obesidade ocorreu por 30 dias por meio da oferta *ad libitum* da dieta de cafeteria, previamente ao início do tratamento com Noz da Índia. Nos 28 dias seguintes, durante a administração da NI, os animais dos grupos G4, G5 e

G6 continuaram recebendo a dieta de cafeteria. A representação esquemática do delineamento experimental ao longo do tempo se encontra na Figura 1.

A classificação de obesidade foi feita pelo índice de Lee proposto por Bernardis& Patterson (1968), calculado pela fórmula [raiz cúbica do peso corporal (gramas)/comprimento naso-anal (centímetros) x 1000], onde valores iguais ou inferiores a 0,3 caracterizam animais não obesos e valores acima de 0,3 indicam obesidade. Esses valores foram aferidos nos dias 0, 30 e 58 do período experimental.



**Figura 1:** Representação esquemática do delineamento experimental ao longo do tempo para os animais que receberam dieta de cafeteria (A) e dieta padrão (B).

### Administração da Noz da Índia

A administração das soluções foi realizada através de gavagem, utilizando-se agulha endoscópica acoplada a uma seringa de 1 mililitro (ml), em uma solução final de volume de 0,1ml por animal.

As sementes passaram por um processo de maceração e homogeneização em propilenoglicol, que foi utilizado como veículo. Foi usada somente a semente *in*

*naturana* solução. Os grupos que não ingeriram a semente receberam apenas propilenoglicol (placebo).

A dosagem inicial administrada foi calculada de forma proporcional ao peso corporal dos animais tendo como referência o uso popular de uma pessoa de 100 quilograma (kg). Para o tratamento humano NI, essa dosagem representaria 1/8 da semente nos primeiros oito dias de tratamento, passando para 1/4 da semente nos 20 dias restantes, totalizando 28 dias de tratamento. Para os ratos, essa dosagem proporcional correspondeu a 0,2 miligrama (mg)/dia e 0,4 mg/dia respectivamente. Em relação ao tratamento 2NI, os grupos receberam 0,4 mg/dia nos primeiros 8 dias e 0,8 mg/dia nos demais dias.

### **Coletas e análises sanguíneas**

Durante o período experimental o consumo de alimentos foi mensurado diariamente e os ratos foram pesados a cada sete dias. Ao final do período experimental os animais foram induzidos a jejum de oito horas e eutanasiados por punção cardíaca sob anestesia (Tiopental sódico 50 mg/kg i.p.). As amostras de sangue foram coletadas em seringas contendo anticoagulante EDTA e o plasma foi utilizado para determinação das concentrações plasmáticas de colesterol total, lipoproteínas de alta densidade (HDL-c), triacilgliceróis, glicose, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e gama glutamiltransferase (GGT), por meio de kits comerciais colorimétricos/enzimáticos (Labtest Diagnóstica S/A®, Lagoa Santa, MG, Brasil). Os níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) foram calculados por meio da fórmula de Friedewald (Spósito, 2007), onde:  $LDL-c = \text{Colesterol Total} - HDL-c - \text{Triacilgliceróis}/5$ . Já os valores das lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL-c) foram mensurados pela seguinte equação (Spósito, 2007):  $VLDL-c = \text{Triacilgliceróis}/5$ .

### **Coleta de tecido para análises histopatológicas**

Após a punção cardíaca, os animais foram submetidos à abertura ampla da cavidade abdominal até a exposição dos órgãos internos. O fígado foi coletado e fixado em formaldeído a 10% tamponado e, posteriormente, foi desidratado em uma série crescente de soluções de álcool, diafanizados em xilol, incluídos em parafina para obtenção de cortes com 5µm de espessura, sendo então corados com Hematoxilina-Eosina e analisado em microscopia óptica, às cegas, por uma Patologista Veterinária.

As lesões microscópicas do fígado foram classificadas quanto à natureza do processo patológico, distribuição e intensidade das alterações. Quanto à natureza, observou-se a presença de vacuolização citoplasmática, infiltração de células inflamatórias, necrose e congestão de vasos. Quanto à distribuição, as lesões foram classificadas em incipiente, quando havia lesões em células individualizadas; em focal, quando ocorria em um único ponto; multifocal, quando ocorria em vários pontos esparsamente; focalmente extensa, quando uma considerável área do parênquima foi atingida e difusa, quando todo parênquima foi atingido.

Os cortes histológicos foram observados e fotografados sob um microscópio óptico (Olympus CX31, Japão) acoplado a uma câmera digital colorida (Olympus SC30, Japão), utilizando o software AnalySISgetIT (Olympus Image).

### **Análise da composição da carcaça**

Para avaliação de carcaça foi realizada a retirada da pele, cauda, patas, cabeça e vísceras. Assim, a carcaça foi triturada e homogeneizada para determinação da composição química da carne, avaliando as características de umidade, proteína, colágeno, gordura e matéria mineral. Para tanto, foi utilizado espectrometria de reflectância do infravermelho próximo (NIR), por meio do equipamento

FoodScan™ (FOSS, Hillerod, Dinamarca) (Ribeiro et al., 2015). O espectrômetro NIR (*Near Infrared Reflectance*) é um equipamento capaz de realizar análises de amostras orgânicas por meio da radiação eletromagnética na faixa do infravermelho próximo [1100 a 2500 nanômetros (nm)], faixa que identifica ligações covalentes de moléculas orgânicas. Como a quantidade de radiação absorvida é específico para cada tipo de ligação química covalente entre os elementos que compõe a amostra, é possível a identificação e quantificação de moléculas orgânicas do padrão espectral que é absorvido da luz incidente. Parte da luz emitida pelo NIR penetra na amostra sendo absorvida pelas moléculas presentes, com o restante da luz sendo refletida até o detector. Portanto, a luz refletida será aquela que carrega informações sobre o padrão espectral daquela amostra (De Marchi, 2013).

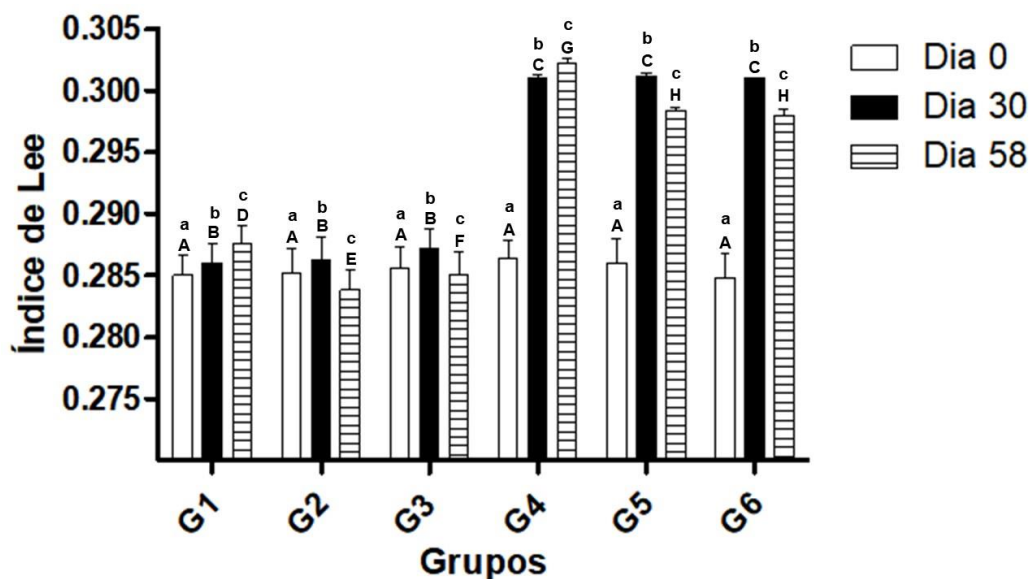
### **Análise estatística**

O delineamento do estudo foi inteiramente casualizado em esquema fatorial 2x3 (obeso ou não obeso e três tratamentos: sem Noz da Índia, NI e 2NI) com cinco repetições, onde cada parcela foi representada por um animal. Os dados foram submetidos à análise de variância (ANOVA) e as médias comparadas pelo teste de Tukey a 5%. As análises foram realizadas através do programa estatístico SAS (1996).

## **RESULTADOS**

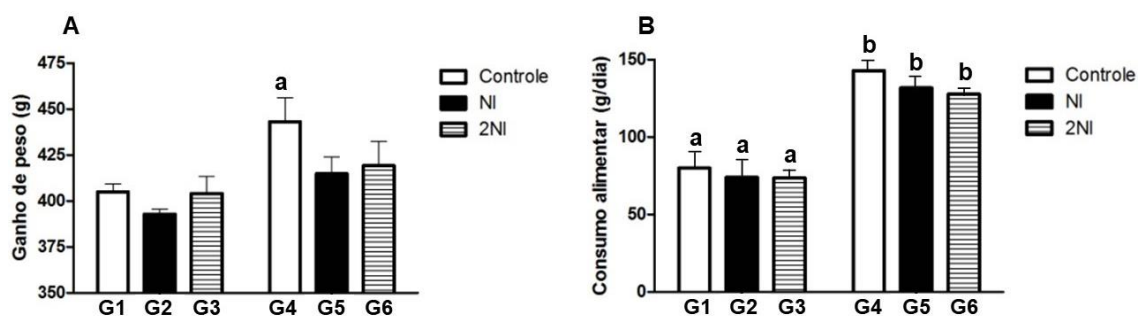
Após os primeiros 30 dias de experimento, todos os animais tratados com dieta de cafeteria apresentaram-se metabolicamente obesos (índice de Lee >0,3). Depois de 28 dias, aqueles animais obesos que receberam a Noz da Índia reduziram seus valores do Índice de Lee (<0,3), passando a serem não obesos (Figura 2).





**Figura 1:** Parâmetros relativos ao Índice de Lee de ratos Wistar, em que os grupos G1 a G3 receberam dieta padrão e G4 a G6 receberam dieta de cafeteria. Os grupos G1 e G4 não receberam NI; G2 e G5 receberam a dosagem NI (0,2mg/kg/dia por 8 dias e 0,4mg/kg/dia nos 20 dias subsequentes); G3 e G6 receberam a dosagem 2NI (0,4mg/kg/dia por 8 dias e 0,8mg/kg/dia nos 20 dias subsequentes). Médias seguidas por diferentes letras maiúsculas diferem entre si em relação aos grupos. Médias seguidas por diferentes letras minúsculas diferem entre si em relação aos tempos dentro de um mesmo grupo, pelo teste de Tukey ( $p < 0,05$ ).

Em relação ao ganho de peso e consumo alimentar, foi possível observar que os animais que receberam dieta de cafeteria ingeriram uma quantidade maior de alimentos ( $p < 0,05$ ). Ademais, o ganho de peso foi maior naqueles animais que não ingeriram a NI e consumiram a dieta de cafeteria ( $p < 0,05$ ).

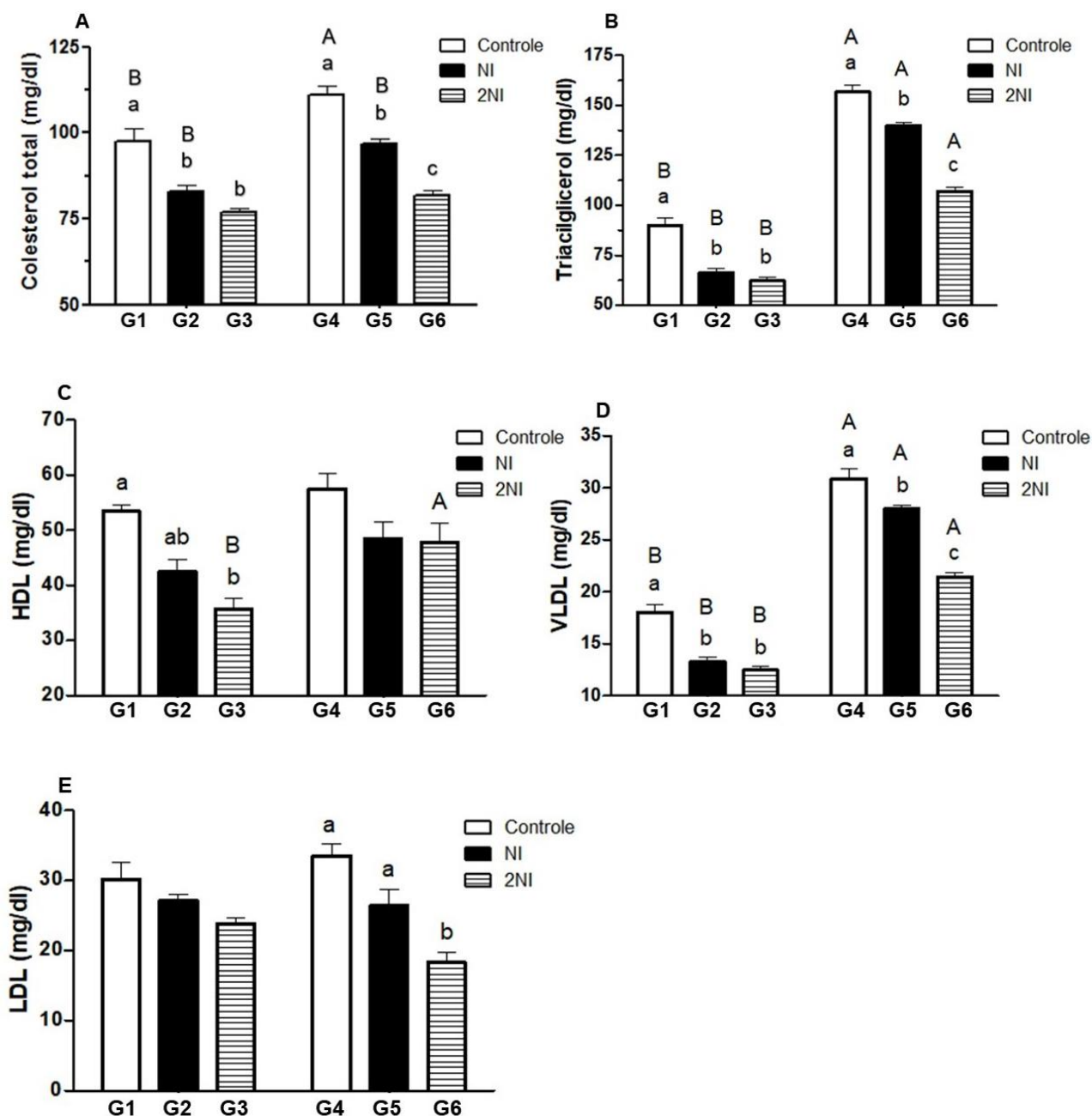


**Figura 2:** A - parâmetros relativos à variação média do ganho de peso dos ratos Wistar e B - parâmetros relativos ao consumo alimentar dos ratos Wistar. Os grupos G1 a G3 receberam dieta padrão e G4 a G6 receberam dieta de cafeteria. Os grupos G1 e G4 não receberam NI; G2 e G5 receberam a dosagem NI (0,2mg/kg/dia por 8 dias e 0,4mg/kg/dia nos 20 dias subsequentes); G3 e G6 receberam a dosagem 2NI (0,4mg/kg/dia por 8 dias e 0,8mg/kg/dia nos 20 dias subsequentes). Médias seguidas por diferentes letras diferem entre si em relação ao ganho de peso (A) e ao consumo alimentar (B) pelo teste Tukey ( $p < 0,05$ ).

Na avaliação da composição centesimal da carcaça dos animais foram observadas algumas diferenças para a porcentagem de colágeno, proteína, umidade e matéria mineral, destacando-se a redução da gordura devido à administração de Noz da Índia, principalmente na dosagem 2NI(Tabela2/ $p<0,05$ ). Além disso, os ratos que consumiram a dieta de cafeteria apresentaram concentrações maiores de gordura na carcaça ( $p<0,05$ ).

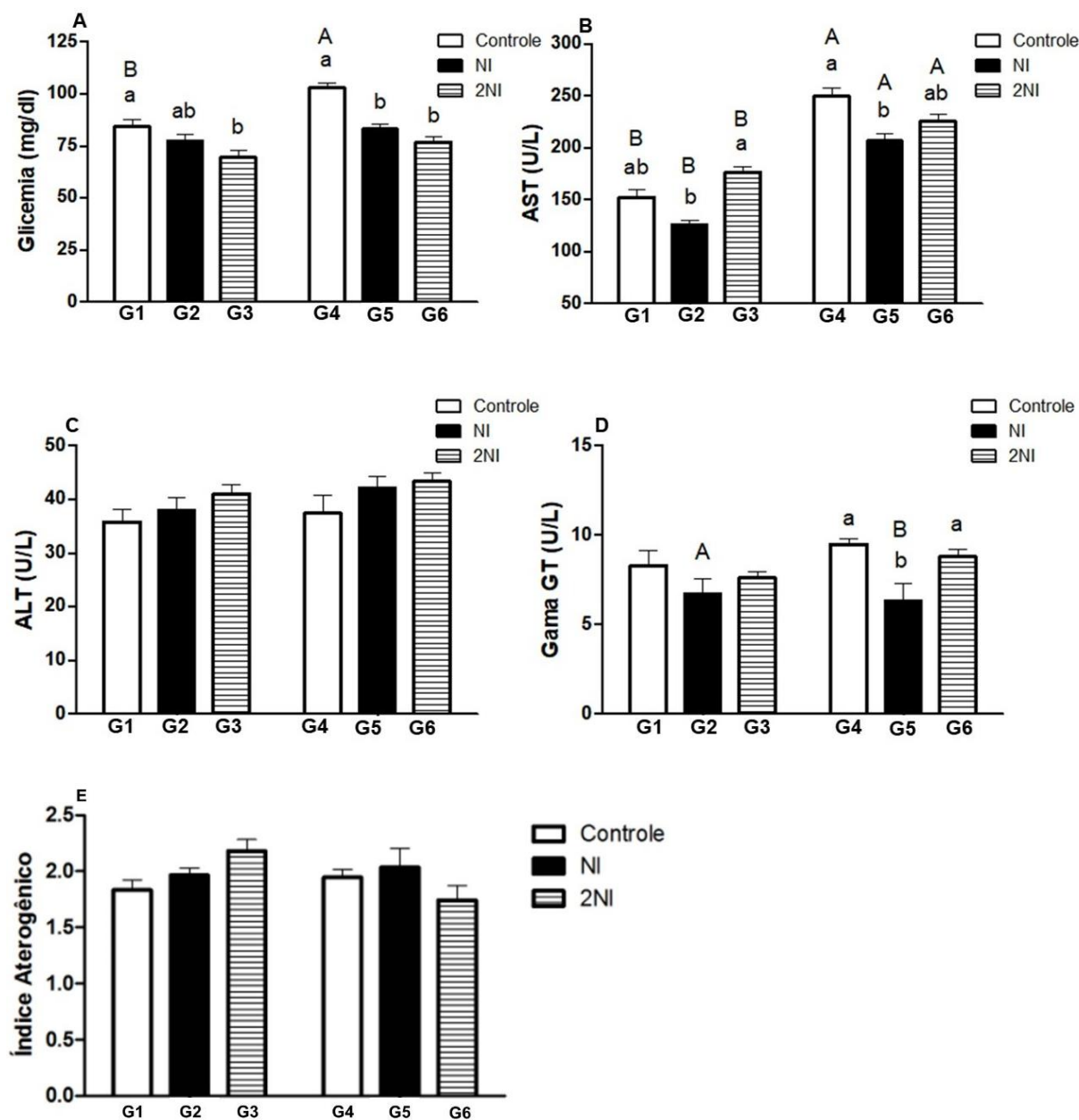
	Dieta padrão			Dieta de cafeteria			P			
<b>Tabela 2:</b> Valores médios (%) determinados para a composição tecidual da carcaça de ratos Wistar alimentados com ração padrão ou dieta de cafeteria. Os grupos G1 e G4 não receberam NI; G2 e G5 receberam a dosagem NI (0,2mg/kg/dia por 8 dias e 0,4mg/kg/dia nos 20 dias subsequentes); G3 e G6 receberam a dosagem 2NI (0,4mg/kg/dia por 8 dias e 0,8mg/kg/dia nos 20 dias subsequentes). Médias seguidas por diferentes letras entre as dietas (maiúsculas) e os tratamentos (minúsculas) diferem entre si, pelo teste de Tukey ( $p<0,05$ ). EPM: erro padrão médio.										
	G1	G2	G3	G4	G5	G6	Dieta	Trat.	DxT	
Colágeno	0,72 <sup>a</sup>	1,07 <sup>b</sup>	1,04 <sup>b</sup>	1,09 <sup>a</sup>	1,44 <sup>b</sup>	1,45 <sup>b</sup>	0,10	<0,001	0,002	0,983
Proteína	21,18 <sup>aB</sup>	21,94 <sup>b</sup>	21,36 <sup>a</sup>	19,11 <sup>aA</sup>	21,06 <sup>b</sup>	20,56 <sup>b</sup>	0,25	<0,001	<0,001	0,054
Gordura	6,15 <sup>bA</sup>	5,00 <sup>b</sup>	3,37 <sup>aA</sup>	12,52 <sup>bB</sup>	8,14 <sup>a</sup>	6,99 <sup>aB</sup>	0,49	<0,001	<0,001	0,010
Umidade	69,63 <sup>aB</sup>	70,50 <sup>abB</sup>	72,79 <sup>bB</sup>	63,87 <sup>aA</sup>	67,91 <sup>bA</sup>	69,83 <sup>bA</sup>	0,51	<0,001	<0,001	0,012
Matéria Mineral	3,03 <sup>bA</sup>	2,57 <sup>b</sup>	2,01 <sup>a</sup>	4,26 <sup>bB</sup>	2,89 <sup>a</sup>	2,62 <sup>a</sup>	0,20	<0,001	<0,001	0,112

Em relação às lipoproteínas plasmáticas, o colesterol total foi inferior nos grupos que receberam NI e 2NI (Figura 4A/ $p<0,05$ ). As frações LDL-c, HDL-c, VLDL-c e triacilgliceróis seguiram o comportamento do colesterol total (Figuras 4B, 4C, 4D e 4E/ $p<0,05$ ).



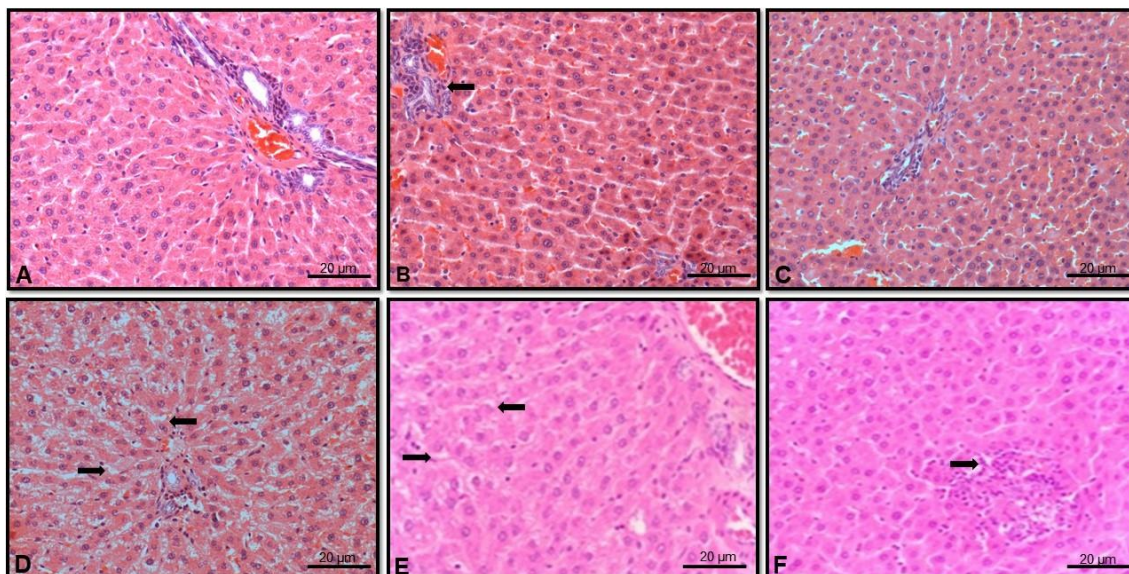
**Figura 4:** Parâmetros relativos às lipoproteínas plasmáticas de ratos Wistar. A - Parâmetros relativos a níveis séricos de colesterol total (mg/dl); B - Parâmetros relativos a níveis séricos de triacilgliceróis (mg/dl); C - Parâmetros relativos a níveis séricos de HDL-c (mg/dl); D - Parâmetros relativos a níveis séricos de VLDL-c (mg/dl); Parâmetros relativos a níveis séricos de LDL-c (mg/dl). Os grupos G1 a G3 receberam dieta padrão e G4 a G6 receberam dieta de cafeteria. Os grupos G1 e G4 não receberam NI; G2 e G5 receberam a dosagem NI (0,2mg/kg/dia por 8 dias e 0,4mg/kg/dia nos 20 dias subsequentes); G3 e G6 receberam a dosagem 2NI (0,4mg/kg/dia por 8 dias e 0,8mg/kg/dia nos 20 dias subsequentes). Médias seguidas por diferentes letras entre as dietas (maiúscula) e os tratamentos (minúscula) diferem entre si, pelo teste de Tukey ( $p < 0,05$ ).

Quanto a glicemia, houve redução para as doses NI e 2NI (Figura 5A/ $p < 0,05$ ). Já no que se refere às enzimas hepáticas, as concentrações enzimáticas de AST e GGT reduziram com o tratamento NI em relação ao controle, contudo seus valores se elevaram no tratamento 2NI (Figuras 5B e 5D/ $p < 0,05$ ). Em relação ao índice aterogênico que avalia o risco de doenças cardiovasculares, não foram encontradas diferenças significativas ( $p > 0,05$ ).



**Figura 5:** Parâmetros relativos glicose e enzimas plasmáticas de ratos Wistar. A - Parâmetros relativos à glicemia (mg/dl); B - Parâmetros relativos às concentrações enzimáticas de AST (U/L); C - ALT (mg/dL) e D - GGT (U/L); E - Parâmetros relativos ao Índice Aterogênico. Os grupos G1 a G3 receberam dieta padrão e G4 a G6 receberam dieta de cafeteria. Os grupos G1 e G4 não receberam NI; G2 e G5 receberam a dosagem NI (0,2mg/kg/dia por 8 dias e 0,4mg/kg/dia nos 20 dias subsequentes); G3 e G6 receberam a dosagem 2NI (0,4mg/kg/dia por 8 dias e 0,8mg/kg/dia nos 20 dias subsequentes). Médias seguidas por diferentes letras entre as dietas (maiúsculas) e os tratamentos (minúsculas) diferem entre si, pelo teste de Tukey ( $p < 0,05$ ).

As avaliações histológicas do fígado mostraram que os ratos que ingeriram a dieta de cafeteria apresentaram vacuolização hepática, sendo que o grau de degeneração diminuiu levemente com os tratamentos NI e 2NI. Porém, foi encontrado infiltrado mononuclear no fígado dos animais que consumiram a Noz da Índia em ambas as dietas (Figuras 6).



**Figura 6:**A - G1. Observa-se parênquima hepático normal (HE). B - G2. Observa-se um discreto infiltrado mononuclear no espaço porta (seta), sem lesões em hepatócitos de carácter degenerativo ou necrótico (HE). C - G3. Observa-se hepatócitos normais (HE). D - G4. Observa-se hepatócitos com moderada vacuolização citoplasmática difusa [setas(HE)]. E - G5. Observa-se alguns hepatócitos com vacuolização citoplasmática discreta [setas(HE)]. F - G6. Observa-se um discreto infiltrado mononuclear (seta) e raros hepatócitos com vacuolização citoplasmática (HE). Fotomicrografia (aumento de 20x) do parênquima hepático de ratos Wistar. Os grupos G1 a G3 receberam dieta padrão e G4 a G6 receberam dieta de cafeteria. Os grupos G1 e G4 não receberam NI; G2 e G5 receberam a dosagem NI (0,2mg/kg/dia por 8 dias e 0,4mg/kg/dia nos 20 dias subsequentes); G3 e G6 receberam a dosagem 2NI (0,4mg/kg/dia por 8 dias e 0,8mg/kg/dia nos 20 dias subsequentes).

## DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo demonstraram redução tanto no ganho de peso quanto em parâmetros bioquímicos sanguíneos de ratos normais e obesos que consumiram da Noz da Índia.

Ao final de 30 dias, após receberem dieta de cafeteria constituída de alimentos com grau elevado de carboidratos e/ou lipídeos foi constatada a indução da obesidade nos ratos por meio do Índice de Lee maior do que 0,3 (Bernardis & Patterson, 1968).O uso dessa dieta em ratos é de fácil manipulação, apresentando resultados em um curto espaço de tempo (Kretschmer et al., 2005).No presente estudo, foi observado que os

animais que ingeriram a dieta de cafeteria consumiram quantidades maiores de alimentos e, conseqüentemente, adquiriram maior peso corporal. A dieta de cafeteria é composta por alimentos mais palatáveis e provocam um comportamento de hiperfagia, observando-se elevação do peso corporal, hiperadiposidade e hiperglicemia (South et al., 2012). Ademais, o consumo elevado de sacarose e gordura estimula a liberação de dopamina, reduzindo o estresse em curto prazo, o que pode também contribuir para o maior consumo alimentar e elevação do peso corporal (Liang et al., 2006).

Constatou-se que os animais que ingeriram a Noz da Índia apresentaram valores do Índice de Lee menores que de 0,3. Isso demonstra que a Noz da Índia, em ratos, é capaz de reduzir a obesidade e controlar o ganho de peso. Propriedades semelhantes foram encontradas em pesquisa realizada por Pedrosa et al., (2002) em extratos das folhas de *Aleurites moluccana*. Os autores relatam uma diminuição significativa do peso corporal dos animais que ingeriram os extratos. Aparentemente, tanto as sementes como as folhas da planta têm a capacidade de interferir na absorção intestinal de nutrientes. Poucos ratos do presente experimento apresentaram diarreia leve, apesar de na literatura existirem relatos em seres humanos que ingeriram a semente apresentando diarreia moderada a grave (Van Wyk; Wink, 2015).

As carcaças dos ratos que consumiram a Noz da Índia apresentaram concentrações menores de gordura, sendo que os animais que ingeriram as dosagens 2NI, tanto na dieta padrão quanto na dieta de cafeteria reduziram mais intensamente estes valores ( $p < 0,05$ ). Além disso, a dosagem NI reduziu mais as concentrações de gordura nos animais que consumiram a dieta de cafeteria ( $p < 0,05$ ). Tais resultados reforçam ainda mais a capacidade da semente em interferir no acúmulo de gordura corporal por ratos. Possivelmente, esses resultados podem estar relacionados aos ácidos graxos que fazem parte da estrutura da Noz da Índia, sendo os principais

os ácidos graxos palmítico (C<sub>16</sub>), esteárico (C<sub>18</sub>), oleico (C<sub>18:1</sub>), linoleico (C<sub>18:2</sub>) e  $\alpha$ -linolênico (18:3) (Norulaine et al., 2004; Siddique et al., 2011). O ácido graxo  $\alpha$ -linolênico atua como sinalizador intracelular induzindo a transcrição de genes envolvidos na oxidação lipídica e inibindo a expressão de genes envolvidos na lipogênese. Por meio de ligações aos receptores nucleares PPAR (receptores ativados por proliferador de peroxissoma) e SREBP (proteína ligadora do elemento regulatório de esterol), esse ácido graxo regula a manifestação de genes relacionados ao metabolismo de glicose e lipídeos (Nakatani et al., 2003). O ácido graxo  $\alpha$ -linolênico eleva a oxidação de ácidos graxos livres ao ativar PPAR- $\alpha$  (Ren et al., 1997), que atua na transcrição de genes responsáveis pela codificação de enzimas regulatórias dessa oxidação (Hashimoto et al., 2013; Gao et al., 2015). Finalmente, o ácido graxo  $\alpha$ -linolênico diminui a lipogênese (XU et al., 1999) e a biossíntese de colesterol ao inibir as ações de SREBP-1 E SREBP-2, respectivamente (Deng et al., 2015).

Os grupos que receberam dieta de cafeteria apresentaram valores de lipidograma maiores quando comparados aos grupos com dieta padrão. A Noz da Índia reduziu os valores de colesterol total, bem como das frações LDL-c, HDL-c, VLDL-c e triacilgliceróis. Ademais, foi possível observar nos ratos obesos que ingeriram a dosagem 2NI redução nos valores de LDL-c ( $p < 0,05$ ), fato não constatado nos valores de HDL-c. A glicemia também foi significativamente reduzida nos grupos que receberam Noz da Índia. Esses resultados corroboram com as pesquisas feitas por Pedrosa et al. (2002) em folhas de *Aleurites moluccana*, onde foi encontrado redução dos valores de LDL-c associado com aumento do HDL-c em ratos que ingeriam extratos das folhas da planta, notando-se que a semente e as folhas possuem algumas propriedades semelhantes. Os diferentes comportamentos dos parâmetros de LDL-c e HDL-c em resposta à Noz da Índia indicam uma variação na distribuição das



lipoproteínas do colesterol, com maior absorção de HDL-c e, talvez, aumento de receptores hepáticos que catabolizam LDL-c (KRAUSE, HARTMAN, 1984). Assim, os resultados demonstram que a Noz da Índia possui propriedades hipocolesterolêmica e hipoglicemiantes. Tal fato pode ser importante pois elevados níveis sanguíneos de LDL-c e reduzidos de HDL-c estão correlacionados a aterosclerose (MCKENNEY, 2007), além da hiperglicemia estar relacionada a elevação dos fatores de risco para doenças como *diabetes mellitus* tipo 2, retinopatia diabética, nefropatia e neuropatia (PIRIE et al., 2013).

Uma ferramenta útil utilizada como indicador de risco de doenças cardiovasculares é o índice aterogênico ou índice de Castelli, calculado pela relação colesterol total/HDL-c (MCKENNEY, 2007). Os valores desse índice não tiveram diferença estatística nos grupos da presente pesquisa ( $p > 0,05$ ), mostrando que mesmo com a redução de HDL-c ( $p < 0,05$ ) provocada pela ingestão de Noz da Índia em ratos com dieta padrão, a semente não favorece o surgimento de doenças cardiovasculares. Uma vez que níveis reduzidos de HDL-c, além de valores elevados de colesterol total e LDL-c são fatores de risco a doenças coronarianas (NUNES et al., 2015), a hipocolesterolemia provocada pela Noz da Índia, sem elevação do índice aterogênico, pode ser benéfica no controle de enfermidades relacionadas a obesidade.

Em relação as enzimas hepáticas AST e GGT, houve uma redução de suas concentrações plasmáticas nos ratos obesos que receberam a dosagem NI ( $p < 0,05$ ), porém na dosagem 2NI os valores de GGT aumentaram ( $p < 0,05$ ). Além disso, os ratos que consumiram dieta de cafeteria apresentaram vacuolização hepática, que reduziu levemente com os tratamentos NI e 2NI, provavelmente devido a redução de gordura corporal provocada pela semente. Contudo, houve aparecimento de infiltrado mononuclear hepático nos animais que ingeriram a semente nas diferentes dosagens e

dietas, indicando início de inflamação hepática. Espécies da família *Euphorbiaceae* são tóxicas e podem causar intoxicações em humanos (OLIVEIRA et al., 2007). A *Ricinus communis*, pertencente a essa família, é capaz de lesionar o fígado, que apresenta necrose individualde hepatócitos, edema dos espaços de Disse e proliferaçãode células dos ductos biliares em bovinos (ALBUQUERQUE et al., 2014), além de congestão hepática com degeneração vacuolar e colestase intracelular em equinos (FERNANDES et al., 2002). Estudos com doses superiores ou por períodos mais prolongados são necessários para verificar o potencial de toxicidade da semente.

A Noz da Índia apresentou resultados benéficos em relação ao controle de peso, gordura corporal, colesterol e glicose. Contudo, é primordial que se atente ao fato que esses efeitos foram alcançados em ratos Wistar, em condições laboratoriais controladas. Em seres humanos é comum a associação de produtos naturais e excesso de atividade física e/ou com outras drogas, cujos efeitos associados são desconhecidos. Além disso, a semente vem sendo utilizada pela população em todo mundo, havendo vários relatos de intoxicação e morte (STUART, RIVERA, 2017). Relata-se que o uso indiscriminado da Noz da Índia, seja por quantidades elevadas ou por tempo prolongado, pode causar sensações de desconforto e náuseas alguns minutos após a ingestão. Esses sintomas podem ser seguidos de vômitos, dor abdominal, diarreia, desidratação e alterações na frequência cardíaca (VAN WYK; WINK, 2015). Cabe destacar ainda que não foram analisados efeitos do consumo da semente sobre a pressão arterial dos animais, pesquisas estas que serão delineadas futuramente. Assim, é essencial que mais estudos sejam realizados, para que sejam explorados os possíveis efeitos da semente, a fim de garantir a segurança de seu uso.

## **Conclusão**

O consumo de Noz da Índia por ratos *Wistar* por 28 dias foi capaz de diminuir o ganho de peso, a gordura na carcaça, as lipoproteínas plasmáticas, a glicemia, o grau de vacuolização hepáticae, em dose menor, as enzimas hepáticas AST e GGT. Ademais, em dosagens mais elevadas aparecimento de infiltrado mononuclear no fígado.

## Referências

Albuquerque S.S.C., Rocha B.P., Albuquerque R.F., Oliveira J. S., Medeiros R. M. T., Riet-Correa F., Evêncio-Neto J., Mendonça F. S. (2014). Spontaneous poisoning by *Ricinus communis* (Euphorbiaceae) in cattle. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 34 (9), 827-831.

Bernardis L.L., &Patterson B.D. (1968). Correlation between 'Lee index' and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. *Journal of Endocrinology*, 40 (4),527-528.

Cercato L.M., White P.A.S., Nampo F.K., Santos M.R.V., Camargo E.A. (2015). A systematic review of medicinal plants used for weight loss in Brazil: Is there potential for obesity treatment? *Journal of Ethnopharmacology*, 176, 286–296.

Cesca T.G., Faqueti L.G., Rocha L.W., Meira N.A., Meyre-Silva C., Souza M.M., Quintão N.L.M., Silva R.M.L., Cechinel Filho V., Bresolin T.M.B. (2012). Antinociceptive, anti-inflammatory and wound healing features in animal models treated with a semisolid herbal medicine based on *Aleurites moluccana* L. Willd. Euforbiaceae standardized leaf extract Semisolid Herbal. *Journal of Ethnopharmacology*, 143, 355–362.

De Marchi M. (2013). On-line prediction of beef quality traits using near infrared spectroscopy. *Meat Science*, 94 (2013), 455–460.

Deng X., Dong Q., Bridges D., Raghov R., Park E. A., Elam M.B. (2015) Docosahexaenoic acid inhibits proteolytic processing of sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c) via activation of AMP-activated kinase. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1851 (12), 1521-1529.

Ezzati M. (2017). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*, 6736(17), 1-16.

Fernandes W.R., Baccarin R.Y.A, Michima L.E.S. (2002). Equine poisoning by *Ricinus communis*: case report. *Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal*, 3 (1): 26-31.

Gao Q., Jia Y., Yang G., Zhang X., Boddu P.C., Petersen B., Narsingam S., Zhu Y.J., Thimmapaya B., Kanwar Y.S., Reddy J.K.(2015). PPAR $\alpha$ -Deficient ob/ob obese

mice become more obese and manifest severe hepatic steatosis due to decreased fatty acid oxidation. *The American Journal of Pathology*, 185 (5), 1396-1408.

Hagman E., Danielsson P., Brandt L., Svensson V., Ekblom A., Marcus C. (2017). Childhood Obesity, Obesity Treatment Outcome, and Achieved Education: A Prospective Cohort Study. *The Journal of adolescent health: official publication of the Society for Adolescent Medicine*, 61 (4), 508-513.

Hashimoto Y., Yamada K., Tsushima H., Miyazawa D., Mori M., Nishio K., Ohkubo T., Hibino H., Ohara N., Okuyama H. (2013). Three dissimilar high fat diets differentially regulate lipid and glucose metabolism in obesity-resistant Slc: Wistar/ST rats. *Lipids*, 48 (8), 803-815.

Krause B. R., Hartman A.D. (1984). Adipose tissue and cholesterol metabolism. *J. Lipid. Res.*, 25, 97-110.

Kretschmer B.D., Schelling P., Beier, N., Liebexcher C., Treutel S., Kruger N., Scholz H., Haus A. (2005). Modulatory role of food, feeding regime and physical exercise on body weight and insulin resistance. *Life Sciences*, 76 (14), 1553-1573.

Liang N.C., Hajnal A., Norgren R. (2006). Sham feeding corn oil increases accumbens dopamine in the rat. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 291 (5), 1236-1239.

Mckenney J.M., & Sica D. (2007). Prescription  $\omega$ -3 fatty acids for the treatment of hypertriglyceridemia. *American Journal Health-System Pharmacy*, 64 (6), 595-605.

Nakatani T., Kim H.J., Kaburagi Y., Yasuda K., Ezaki O. (2003). A low fish oil inhibits SREBP-1 proteolytic cascade, while a high-fish-oil feeding decreases SREBP-1 mRNA in mice liver relationship to anti-obesity. *Journal of Lipid Research*, 44 (2), 369-379.

Neergheen-Bhujun, V.S. (2013). Underestimating the toxicological challenges associated with the use of herbal medicinal products in developing countries. *BioMed research international*, 2013, 1-10.

Norulaini N.N.A., Budi R.S., Anuar O., Zaidul M.D.L.S., Omar M.A.K. (2004). Major chemical constituents of candle nut oil extract using supercritical carbon dioxide. *Malaysian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2 (1), 61-72.

Nunes S.O., Piccoli de Melo L.G, Pizzo de Castro M.R., Barbosa D.S., Vargas H.O., Berk M., Maes M. (2015). Atherogenic index of plasma and atherogenic coefficient are

increased in major depression and bipolar disorder, especially when comorbid with tobacco use disorder. *Journal of Affective Disorders*, 172 (1), 55-62.

Oliveira R.B., Gimenez V.M.M., Godoy S.A.P. (2007). Intoxicações com Espécies da Família Euphorbiaceae, *Revista Brasileira de Biociências*, 5 (1), 69-71.

Okeyo-Owuor T., Benesh E., Bibbey S., Reid M., Halabi J., Sutcliffe S., Moley K. (2017). Exposure to maternal obesogenic diet worsens some but not all pre-cancer phenotypes in a murine genetic model of prostate câncer. *PloS One*, 12 (5), e0175764.

Oliveira T.W.S., Leandro C.G., Deiró T.C.B.J., Perez G.S., Silva D.F., Druzian J.I., Couto R.D., Medeiros J.M.B. (2011). A perinatal palatable high-fat diet increases food intake and promotes hypercholesterolemia in adult rats. *Lipids*, 46 (11),1071-1074.

Pedrosa R.C., Meyre-Silva C., Cechinel-Filho V., Benassi, J.C., Oliveira S., Zancanaro V., Dal Magro J., Yunes, R.A. (2002). Hypolipidaemic activity of methanol extract of *Aleurites moluccana*. *Phytotherapy research*, 16 (8), 765–768.

Pirie F.J., Maharaj S., Esterhuizen T.M., Paruk I.M., Motala A.A. (2001). Retinopathy in subjects with type 2 diabetes at a tertiary diabetes clinic in Durban, South Africa: Clinical, biochemical and genetic factors. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*, 1(1). 9-12.

Ren B., Thelen A.P., Peters J.M., Gonzalez F.J, Jump D.B. (1997). Polyunsaturated fatty acids suppression of hepatic fatty acid synthase and s14 gene expression. Does not require peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *The Journal of Biological Chemistry*, 272 (43), 26827-26832.

Ribeiro FG., Jorge A.M., Francisco C.L., Castilhos A.M., Pariz C.M., Silva M.B. (2015). Simbióticos e monensina sódica no desempenho e na qualidade da carne de novilhas mestiças Angus confinadas. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*, 50 (10), 958-966.

Siddique B.M., Ahmad A., Alkharki A.F.M., Ibrahim M.H.; AK M.O. (2011). Chemical composition and antioxidant properties of candlenut oil extracted by supercritical CO<sub>2</sub>. *Journal of Food Science*, 76 (4), 535–542.

South T., Westbrook F., Morris J.M. (2012). Neurological and stress related effects of shifting obese rats from a palatable diet to chow and lean rats from chow to a palatable diet. *Physiology & Behavior*, 105 (4), 1052–1057.

Spósito A.C., Caramelli B., Fonseca F.A.H., Bertolami M.C.L. (2007). Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 88 (1), 2-19.

Stuart, A.E.G., Rivera, J.O. (2017). Toxicity of Candlenut Seed (*Aleurites moluccanus*), A Purported Herbal Weight Loss Supplement. *Pharmacologia*, 8 (1), 25-31, 2017.

Vandevijvere S., Chow C.C., Hall K.D., Umali E., Swinburn B.A. (2015). Increased food energy supply as a major driver of the obesity epidemic: a global analysis. *Research*, 93 (7), 446–456.

Van Wyk, B.E. & Wink M. (2015). *Phytomedicines, Herbal Drugs and Poisons* (1° edn). University of Chicago Press: Chicago USA.

World Health Organization. Obesity. *Health Topics*, Disponível em: <<http://www.who.int/topics/obesity/en/>>. Acesso em: 06 dez. 2017.

Xu J., Nakamura M.T., Cho H.P., Clarke S.D. (1999). Sterol regulatory element binding protein-1 expression is suppressed by dietary polyunsaturated fatty acids, A mechanism for the coordinate suppression of lipogenic genes by polyunsaturated fats. *The Journal of Biological Chemistry*, 274 (33), 23577-23583.

## ANEXO A

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE LAVRAS  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA**

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

Cx.P.3037 - Lavras – MG – 37200-000 – (35) 3829-5182 cba@nintec.ufla.br

**CERTIFICADO**

Certificamos que a proposta intitulada "Efeitos fisiopatológicos da Noz da Índia (*Aleurites moluccana*) em ratos Wistar obesos", protocolo nº 067/16, sob a responsabilidade de Luciano José Pereira e Matheus Camargos de Britto Rosa, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto homem), para fins de ensino e/ou pesquisa científica, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas edificadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) da Pró-Reitoria de Pesquisa/UFLA, em reunião de 30/11/2016.

Vigência da autorização: de 10/01/2017 a 01/12/2017

Finalidade: ( ) Ensino (x) Pesquisa Científica

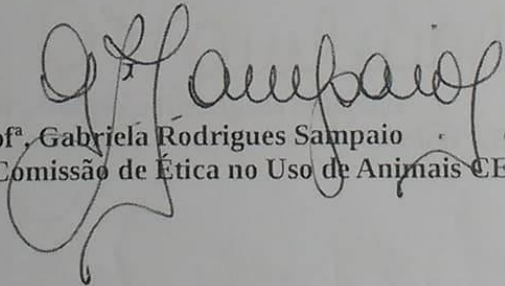
Espécie/linhagem/raça: Rato Heterogêneo / Wistar

Número de animais aprovados: 32

Peso/Idade: 250g / 40 dias

Sexo: macho

Origem dos animais (documento apresentado pelo pesquisador responsável e arquivado pela CEUA): Biotério Central da UFLA. Responsável Técnico: Fidelis Antônio da Silva Júnior.



**Prof. Gabriela Rodrigues Sampaio**  
Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais CEUA

Universidade Federal de Lavras  
Pró-Reitoria de Pesquisa /Comissões Permanentes  
Campus Universitário -  
Caixa Postal 3037 / CEP 37200 000 – Lavras, MG - Brasil  
Tel.: +55 (35) 3829 5182  
cba@nintec.ufla.br - www.prp.ufla.br



## ANEXO B–Tabelas de Análise de Variância

**Tabela 1:** Análise de Variância para o Índice de Lee de ratos tratados ou não com Noz da Índia e alimentados ou não com dieta de cafeteria.

FV	GL	SQ	QM	Fc	Pr>FC
Dia	2	0.000251	0.000125	1.0E+000.9	0.0000
Grupos	5	0.000451	0.000090	1.0E+000.9	0.0000
Dia*Grupos	10	0.000193	0.000019	1.0E+000.9	0.0000
erro	0	0.000000000E+0000	0.00000000E+0000		
Total Corrigido	17	0.000894			
CV (%) =	0.00				
Média Geral	0.2903889	Número de observações:		18	

**Tabela 2:** Análise de Variância para o Consumo Alimentar Médio e Peso de ratos tratados ou não com Noz da Índia e alimentados ou não com dieta de cafeteria.

FV	GL	SQ	QM	Fc	Pr>FC
Grupo	5	13462.183704	2692.436741	3.313	0.0119
Peso	8	31268.223704	3908.527963	4.809	0.0002
CAM	5	13462.183704	2692.436741	3.313	0.0119
Grupo*Peso	40	7742.629630	193.565741	0.238	1.0000
Peso*CAM	40	7742.629630	193.565741	0.238	1.0000
Grupo*CAM	5	13462.183704	2692.436741	3.313	0.0119
erro	48	39010.853333	812.726111		
Total Corrigido	53	52473.037037			
CV (%) =	6.90				
Média Geral	413.207 4074	Número de observações:		54	

**Tabela 3:** Análise de Variância para os níveis plasmáticos de Colesterol Total de ratos tratados ou não com Noz da Índia e alimentados ou não com dieta de cafeteria.

Table Analyzed	Colesterol total	
Two-way ANOVA		
Source of Variation	% of total variation	P value
Interaction	2,55	0,0987
Tratamento	67,15	< 0,0001
Dieta	18,32	< 0,0001
Source of Variation	P value summary	Significant?
Interaction	ns	No
Tratamento	***	Yes

Dieta	***	Yes		
Source of Variation	Df	Sum-of-squares	Mean square	F
Interaction	2	120,7	60,35	2,555
Tratamento	2	3178	1589	67,26
Dieta	1	867,3	867,3	36,71
Residual	24	567,0	23,62	
Number of missing values	0			
Tukey posttests				
Controle vs NI				
Dieta	Controle	NI	Difference	95% CI of diff,
Ração comercial	97,62	82,86	-14,76	-23,59 to -5,917
Dieta cafeteria	111,1	96,61	-14,44	-23,28 to -5,607
Dieta	Difference	t	P value	Summary
Ração comercial	-14,76	4,800	P<0,001	***
Dieta cafeteria	-14,44	4,699	P<0,001	***
Controle vs 2NI				
Dieta	Controle	2NI	Difference	95% CI of diff,
Ração comercial	97,62	76,69	-20,92	-29,76 to -12,09
Dieta cafeteria	111,1	81,77	-29,28	-38,11 to -20,44
Dieta	Difference	t	P value	Summary
Ração comercial	-20,92	6,807	P<0,001	***
Dieta cafeteria	-29,28	9,523	P<0,001	***
NI vs 2NI				
Dieta	NI	2NI	Difference	95% CI of diff,
Ração comercial	82,86	76,69	-6,169	-15,01 to 2,669
Dieta cafeteria	96,61	81,77	-14,83	-23,67 to -5,992
Dieta	Difference	t	P value	Summary
Ração comercial	-6,169	2,007	P > 0,05	ns
Dieta cafeteria	-14,83	4,824	P<0,001	***

**Tabela 3:** Análise de Variância para os níveis plasmáticos de HDL de ratos tratados ou não com Noz da Índia e alimentados ou não com dieta de cafeteria.

Table Analyzed		HDL		
Two-way ANOVA				
Source of Variation	% of total variation	P value		
Interaction	3,95	0,2723		
Tratamento	43,62	< 0,0001		
Dieta	17,96	0,0017		
Source of Variation	P value summary	Significant?		
Interaction	ns	No		
Tratamento	***	Yes		
Dieta	**	Yes		
Source of Variation	Df	Sum-of-squares	Mean square	F
Interaction	2	91,39	45,69	1,374
Tratamento	2	1010	505,0	15,19
Dieta	1	415,7	415,7	12,50
Residual	24	798,1	33,25	
Number of missing values	0			
Tukey posttests				
Controle vs NI				
Dieta	Controle	NI	Difference	95% CI of diff,
Ração comercial	53,44	42,49	-10,95	-21,44 to -0,4675
Dieta cafeteria	57,53	48,47	-9,065	-19,55 to 1,421
Dieta	Difference	t	P value	Summary
Ração comercial	-10,95	3,003	P < 0,05	*
Dieta cafeteria	-9,065	2,486	P < 0,05	*
Controle vs 2NI				
Dieta	Controle	2NI	Difference	95% CI of diff,
Ração comercial	53,44	35,61	-17,83	-28,31 to -7,340
Dieta cafeteria	57,53	47,87	-9,660	-20,15 to 0,8260
Dieta	Difference	t	P value	Summary
Ração comercial	-17,83	4,888	P < 0,001	***
Dieta cafeteria	-9,660	2,649	P < 0,05	*
NI vs 2NI				
Dieta	NI	2NI	Difference	95% CI of diff,
Ração comercial	42,49	35,61	-6,873	-17,36 to 3,613
Dieta cafeteria	48,47	47,87	-0,5948	-11,08 to 9,891
Dieta	Difference	t	P value	Summary
Ração comercial	-6,873	1,884	P > 0,05	ns
Dieta cafeteria	-0,5948	0,1631	P > 0,05	ns

**Tabela 4:** Análise de Variância para os níveis plasmáticos de LDL de ratos tratados ou não com Noz da Índia e alimentados ou não com dieta de cafeteria.

Table Analyzed		LDL		
Two-way ANOVA				
Source of Variation	% of total variation	P value		
Interaction	9,49	0,0536		
Tratamento	55,51	< 0,0001		
Dieta	0,65	0,5081		
Source of Variation	P value summary	Significant?		
Interaction	ns	No		
Tratamento	***	Yes		
Dieta	ns	No		
Source of Variation	Df	Sum-of-squares	Mean square	F
Interaction	2	100,2	50,09	3,313
Tratamento	2	586,2	293,1	19,39
Dieta	1	6,825	6,825	0,4514
Residual	24	362,8	15,12	
Number of missing values	0			
Tukey posttests				
Controle vs NI				
Dieta	Controle	NI	Difference	95% CI of diff,
Ração comercial	30,17	27,09	-3,082	-9,722 to 3,558
Dieta cafeteria	33,56	26,38	-7,187	-13,83 to -0,5471
Dieta	Difference	t	P value	Summary
Ração comercial	-3,082	1,253	P > 0,05	ns
Dieta cafeteria	-7,187	2,923	P < 0,05	*
Controle vs 2NI				
Dieta	Controle	2NI	Difference	95% CI of diff,
Ração comercial	30,17	23,82	-6,352	-12,99 to 0,2886
Dieta cafeteria	33,56	18,27	-15,29	-21,93 to -8,653
Dieta	Difference	t	P value	Summary
Ração comercial	-6,352	2,583	P < 0,05	*
Dieta cafeteria	-15,29	6,219	P<0,001	***

**Tabela 5:** Análise de Variância para os níveis plasmáticos de Triacilgliceróis de ratos tratados ou não com Noz da Índia e alimentados ou não com dieta de cafeteria.

Table Analyzed		Triacilgliceróis		
Two-way ANOVA				
Source of Variation	% of total variation	P value		
Interaction	2,93	< 0,0001		
Tratamento	19,70	< 0,0001		
Dieta	75,05	< 0,0001		
Source of Variation	P value summary	Significant?		
Interaction	***	Yes		
Tratamento	***	Yes		
Dieta	***	Yes		
Source of Variation	Df	Sum-of-squares	Mean square	F
Interaction	2	1112	556,2	15,15
Tratamento	2	7480	3740	101,9
Dieta	1	28496	28496	776,1
Residual	24	881,2	36,72	
Number of missing values	0			
Tukey posttests				
Controle vs NI				
Dieta	Controle	NI	Difference	95% CI of diff,
Ração comercial	90,05	66,45	-23,60	-34,62 to -12,58
Dieta cafeteria	156,8	139,8	-16,94	-27,96 to -5,925
Dieta	Difference	t	P value	Summary
Ração comercial	-23,60	6,159	P<0,001	***
Dieta cafeteria	-16,94	4,421	P<0,001	***
Controle vs 2NI				
Dieta	Controle	2NI	Difference	95% CI of diff,
Ração comercial	90,05	62,31	-27,74	-38,75 to -16,72
Dieta cafeteria	156,8	107,2	-49,59	-60,61 to -38,57
Dieta	Difference	t	P value	Summary
Ração comercial	-27,74	7,237	P<0,001	***
Dieta cafeteria	-49,59	12,94	P<0,001	***
NI vs 2NI				
Dieta	NI	2NI	Difference	95% CI of diff,
Ração comercial	66,45	62,31	-4,134	-15,15 to 6,884
Dieta cafeteria	139,8	107,2	-32,65	-43,66 to -21,63
Dieta	Difference	t	P value	Summary
Ração comercial	-4,134	1,079	P > 0,05	ns
Dieta cafeteria	-32,65	8,519	P<0,001	***

**Tabela 6:** Análise de Variância para os níveis plasmáticos de VLDL de ratos tratados ou não com Noz da Índia e alimentados ou não com dieta de cafeteria.

Table Analyzed		VLDL		
Two-way ANOVA				
Source of Variation	% of total variation	P value		
Interaction	2,87	0,0003		
Tratamento	19,05	< 0,0001		
Dieta	75,11	< 0,0001		
Source of Variation	P value summary	Significant?		
Interaction	***	Yes		
Tratamento	***	Yes		
Dieta	***	Yes		
Source of Variation	Df	Sum-of-squares	Mean square	F
Interaction	2	42,58	21,29	11,63
Tratamento	2	282,2	141,1	77,06
Dieta	1	1113	1113	607,8
Residual	24	43,94	1,831	
Number of missing values	0			
Tukey posttests				
Controle vs NI				
Dieta	Controle	NI	Difference	95% CI of diff,
Ração comercial	18,01	13,29	-4,720	-7,181 to -2,260
Dieta cafeteria	30,91	27,96	-2,948	-5,408 to -0,4871
Dieta	Difference	t	P value	Summary
Ração comercial	-4,720	5,516	P<0,001	***
Dieta cafeteria	-2,948	3,444	P<0,01	**
Controle vs 2NI				
Dieta	Controle	2NI	Difference	95% CI of diff,
Ração comercial	18,01	12,46	-5,547	-8,008 to -3,087
Dieta cafeteria	30,91	21,43	-9,477	-11,94 to -7,016
Dieta	Difference	t	P value	Summary
Ração comercial	-5,547	6,482	P<0,001	***
Dieta cafeteria	-9,477	11,07	P<0,001	***
NI vs 2NI				
Dieta	NI	2NI	Difference	95% CI of diff,
Ração comercial	13,29	12,46	-0,8268	-3,287 to 1,634
Dieta cafeteria	27,96	21,43	-6,529	-8,990 to -4,069
Dieta	Difference	t	P value	Summary
Ração comercial	-0,8268	0,9662	P > 0,05	ns
Dieta cafeteria	-6,529	7,630	P<0,001	***

**Tabela 7:** Análise de Variância para os níveis plasmáticos de Glicemia de ratos tratados ou não com Noz da Índia e alimentados ou não com dieta de cafeteria.

Table Analyzed		Glicemia		
Two-way ANOVA				
Source of Variation	% of total variation	P value		
Interaction	5,62	0,0899		
tratamento	49,41	< 0,0001		
dieta	19,70	0,0002		
Source of Variation	P value summary	Significant?		
Interaction	ns	No		
tratamento	***	Yes		
dieta	***	Yes		
Source of Variation	Df	Sum-of-squares	Mean square	F
Interaction	2	246,5	123,2	2,668
tratamento	2	2167	1084	23,47
dieta	1	864,0	864,0	18,71
Residual	24	1108	46,18	
Number of missing values	0			
Tukey posttests				
Controle vs NI				
dieta	Controle	NI	Difference	95% CI of diff,
Ração comercial	84,20	77,20	-7,000	-19,36 to 5,357
Dieta cafeteria	103,0	83,20	-19,80	-32,16 to -7,443
dieta	Difference	t	P value	Summary
Ração comercial	-7,000	1,629	P > 0,05	ns
Dieta cafeteria	-19,80	4,607	P < 0,001	***
Controle vs 2NI				
dieta	Controle	2NI	Difference	95% CI of diff,
Ração comercial	84,20	69,40	-14,80	-27,16 to -2,443
Dieta cafeteria	103,0	76,80	-26,20	-38,56 to -13,84
dieta	Difference	t	P value	Summary
Ração comercial	-14,80	3,443	P < 0,01	**
Dieta cafeteria	-26,20	6,096	P < 0,001	***
NI vs 2NI				
dieta	NI	2NI	Difference	95% CI of diff,
Ração comercial	77,20	69,40	-7,800	-20,16 to 4,557
Dieta cafeteria	83,20	76,80	-6,400	-18,76 to 5,957
dieta	Difference	t	P value	Summary
Ração comercial	-7,800	1,815	P > 0,05	ns
Dieta cafeteria	-6,400	1,489	P > 0,05	ns

**Tabela 8:** Análise de Variância para os níveis plasmáticos de ALT de ratos tratados ou não com Noz da Índia e alimentados ou não com dieta de cafeteria.

Two-way ANOVA		ALT		
Source of Variation	% of total variation	P value		
Interaction	1,12	0,8349		
tratamento	18,17	0,0723		
Dieta	6,46	0,1614		
Source of Variation	P value summary	Significant?		
Interaction	ns	No		
tratamento	ns	No		
Dieta	ns	No		
Source of Variation	Df	Sum-of-squares	Mean square	F
Interaction	2	9,880	4,940	0,1818
tratamento	2	159,6	79,81	2,937
Dieta	1	56,75	56,75	2,088
Residual	24	652,3	27,18	
Number of missing values	0			
Tukey posttests				
Controle vs NI				
Dieta	Controle	NI	Difference	95% CI of diff,
Ração comercial	35,84	37,88	2,040	-7,440 to 11,52
Dieta cafeteria	37,44	42,20	4,760	-4,720 to 14,24
Dieta	Difference	t	P value	Summary
Ração comercial	2,040	0,6187	P > 0,05	ns
Dieta cafeteria	4,760	1,444	P > 0,05	ns
Controle vs 2NI				
Dieta	Controle	2NI	Difference	95% CI of diff,
Ração comercial	35,84	41,08	5,236	-4,244 to 14,72
Dieta cafeteria	37,44	43,42	5,980	-3,500 to 15,46
Dieta	Difference	t	P value	Summary
Ração comercial	5,236	1,588	P > 0,05	ns
Dieta cafeteria	5,980	1,814	P > 0,05	ns
NI vs 2NI				
Dieta	NI	2NI	Difference	95% CI of diff,
Ração comercial	37,88	41,08	3,196	-6,284 to 12,68
Dieta cafeteria	42,20	43,42	1,220	-8,260 to 10,70
Dieta	Difference	t	P value	Summary
Ração comercial	3,196	0,9693	P > 0,05	ns
Dieta cafeteria	1,220	0,3700	P > 0,05	ns



**Tabela 9:** Análise de Variância para os níveis plasmáticos de AST de ratos tratados ou não com Noz da Índia e alimentados ou não com dieta de cafeteria.

Two-way ANOVA		AST		
Source of Variation	% of total variation	P value		
Interaction	5,10	0,0021		
tratamento	13,78	< 0,0001		
dieta	73,56	< 0,0001		
Source of Variation	P value summary	Significant?		
Interaction	**	Yes		
tratamento	***	Yes		
dieta	***	Yes		
Source of Variation	Df	Sum-of-squares	Mean square	F
Interaction	2	2991	1496	8,092
tratamento	2	8089	4045	21,88
dieta	1	43180	43180	233,6
Residual	24	4436	184,8	
Number of missing values	0			
Tukey posttests				
Controle vs NI				
dieta	Controle	NI	Difference	95% CI of diff,
Ração comercial	152,7	126,3	-26,34	-51,06 to -1,615
Dieta cafeteria	250,4	206,8	-43,59	-68,32 to -18,87
dieta	Difference	t	P value	Summary
Ração comercial	-26,34	3,063	P < 0,05	*
Dieta cafeteria	-43,59	5,070	P < 0,001	***
Controle vs 2NI				
dieta	Controle	2NI	Difference	95% CI of diff,
Ração comercial	152,7	176,5	23,87	-0,8510 to 48,59
Dieta cafeteria	250,4	226,0	-24,40	-49,12 to 0,3204
dieta	Difference	t	P value	Summary
Ração comercial	23,87	2,776	P < 0,05	*
Dieta cafeteria	-24,40	2,838	P < 0,05	*
NI vs 2NI				
dieta	NI	2NI	Difference	95% CI of diff,
Ração comercial	126,3	176,5	50,21	25,49 to 74,93
Dieta cafeteria	206,8	226,0	19,19	-5,528 to 43,91
dieta	Difference	t	P value	Summary
Ração comercial	50,21	5,839	P < 0,001	***
Dieta cafeteria	19,19	2,232	P > 0,05	ns

**Tabela 10:** Análise de Variância para os níveis plasmáticos de Gama GT de ratos tratados ou não com Noz da Índia e alimentados ou não com dieta de cafeteria.

Table Analyzed		Gama GT		
Two-way ANOVA				
Source of Variation	% of total variation	P value		
Interaction	4,35	0,4338		
tratamento	31,61	0,0064		
dieta	3,63	0,2413		
Source of Variation	P value summary	Significant?		
Interaction	ns	No		
tratamento	**	Yes		
dieta	ns	No		
Source of Variation	Df	Sum-of-squares	Mean square	F
Interaction	2	4,114	2,057	0,8650
tratamento	2	29,87	14,93	6,280
dieta	1	3,433	3,433	1,443
Residual	24	57,07	2,378	
Number of missing values	0			
Tukey posttests				
Controle vs NI				
dieta	Controle	NI	Difference	95% CI of diff,
Ração comercial	8,302	6,708	-1,594	-4,398 to 1,210
Dieta cafeteria	9,492	6,337	-3,155	-5,959 to -0,3511
dieta	Difference	t	P value	Summary
Ração comercial	-1,594	1,634	P > 0,05	ns
Dieta cafeteria	-3,155	3,235	P < 0,01	**
Controle vs 2NI				
dieta	Controle	2NI	Difference	95% CI of diff,
Ração comercial	8,302	7,606	-0,6960	-3,500 to 2,108
Dieta cafeteria	9,492	8,816	-0,6764	-3,481 to 2,128
dieta	Difference	t	P value	Summary
Ração comercial	-0,6960	0,7136	P > 0,05	ns
Dieta cafeteria	-0,6764	0,6935	P > 0,05	ns
NI vs 2NI				
dieta	NI	2NI	Difference	95% CI of diff,
Ração comercial	6,708	7,606	0,8980	-1,906 to 3,702
Dieta cafeteria	6,337	8,816	2,479	-0,3253 to 5,283
dieta	Difference	t	P value	Summary
Ração comercial	0,8980	0,9207	P > 0,05	ns
Dieta cafeteria	2,479	2,542	P < 0,05	*

**Tabela 2:** Análise de Variância para índice aterogênico de ratos tratados ou não com Noz da Índia e alimentados ou não com dieta de cafeteria.

Table Analyzed	Índice aterogênico			
Two-way ANOVA				
Source of Variation	% of total variation	P value		
Interaction	22,85	0,0358		
tratamento	3,10	0,6007		
dieta	2,59	0,3599		
Source of Variation	P value summary	Significant?		
Interaction	*	Yes		
tratamento	ns	No		
dieta	ns	No		
Source of Variation	Df	Sum-of-squares	Mean square	F
Interaction	2	0,4654	0,2327	3,838
tratamento	2	0,06315	0,03158	0,5207
dieta	1	0,05284	0,05284	0,8713
Residual	24	1,455	0,06064	
Number of missing values	0			
Bonferroni posttests				
Controle vs NI				
dieta	Controle	NI	Difference	95% CI of diff,
DP	1,832	1,964	0,1318	-0,3160 to 0,5796
DC	1,945	2,034	0,08980	-0,3580 to 0,5376
dieta	Difference	t	P value	Summary
DP	0,1318	0,8462	P > 0,05	ns
DC	0,08980	0,5766	P > 0,05	ns
Controle vs 2NI				
dieta	Controle	2NI	Difference	95% CI of diff,
DP	1,832	2,178	0,3458	-0,1020 to 0,7936
DC	1,945	1,742	-0,2024	-0,6502 to 0,2454
dieta	Difference	t	P value	Summary
DP	0,3458	2,220	P > 0,05	ns
DC	-0,2024	1,300	P > 0,05	ns
NI vs 2NI				
dieta	NI	2NI	Difference	95% CI of diff,
DP	1,964	2,178	0,2140	-0,2338 to 0,6618
DC	2,034	1,742	-0,2922	-0,7400 to 0,1556
dieta	Difference	t	P value	Summary
DP	0,2140	1,374	P > 0,05	ns
DC	-0,2922	1,876	P > 0,05	ns