

A EVOLUÇÃO DOS FITOTERÁPICOS NO TRATAMENTO DA OBESIDADE

THE EVOLUTION OF PHYTOTERAPICS IN THE TREATMENT OF OBESITY

MARTA SANTOS RODRIGUES¹, RENAN ALMEIDA DE JESUS², FRANCIELE DA SILVA QUEMEL³, GIULIANA ZARDETO-SABEC^{4*}

1. Farmacêutica (UFBA), Especialista em Farmácia Magistral Alopática (RACINE), Pós-graduanda em Farmacologia e Dispensação Farmacêutica do Instituto Brasil de Pós-Graduação Capacitação e Assessoria (I-BRAS); 2. Farmacêutico (UNIPAR), Especialista em Farmácia Homeopática (ABFH), Especialista em Farmacologia Aplicada à Clínica e Terapêutica (UNIPAR), Mestrando em biotecnologia aplicada à agricultura (UNIPAR); 3. Farmacêutica (UNIPAR), Mestranda em biotecnologia aplicada à agricultura (UNIPAR); 4. Farmacêutica (UNIPAR), Especialista em Análises Clínicas (UNINGÁ), Especialista em Farmacologia e interações medicamentosas (UNINTER), Mestre em Ciências Farmacêuticas (UEM), Doutoranda em Biotecnologia Aplicada à Agricultura (UNIPAR) e professora orientadora de trabalhos de conclusão de curso (TCC) do Instituto Brasil de Pós-Graduação, Capacitação e Assessoria (I-BRAS).

* Rua Fernando de Noronha, 78, Residencial Ipanema, Cianorte, Paraná, Brasil. CEP: 87204-036. giu_zardeto@hotmail.com.

Recebido em 06/01/2018. Aceito para publicação em 29/01/2018

RESUMO

A obesidade é um problema de saúde mundial. O Ministério da Saúde através de estudos indica que a população brasileira está acima do peso. A obesidade traz consigo diversas complicações sendo assim um desafio à prevenção e o tratamento. Existem tratamentos farmacológicos, não farmacológicos e cirúrgicos, em casos mais graves. Os produtos fitoterápicos surgem no mercado com uma opção no tratamento, já que, estudos realizados demonstram que o *Opuntia ficus-indica* e o *Citrus sinensis* (L.) Osbeck possuem contribuições significativas na redução do peso, redução dos níveis de colesterol total e triglicerídeos, da circunferência do quadril, aumento da diurese e aumento da sensibilidade à insulina. O objetivo desse trabalho é conhecer um pouco mais sobre os fitoterápicos disponíveis no mercado e como eles contribuem no tratamento da obesidade. A análise dos estudos indicou que a mudança de peso atribuída ao tratamento com *Opuntia ficus-indica* e *Citrus sinensis* (L.) Osbeck, apresenta resultados, porém sendo influenciada por fatores como o tempo de uso, alimentação, prática de exercícios físicos, estudos com poder limitado, entre outros. Assim, estudos com maior poder, tendo como foco a ação os fitoterápicos em estudo nas alterações do peso corporal em pacientes obesos, ainda são necessários.

PALAVRAS-CHAVE: Fitoterápicos, obesidade, *Opuntia ficus-indica* e *Citrus sinensis* (L.) Osbeck.

ABSTRACT

Obesity is a global health problem. The Ministry of Health through studies indicates that the Brazilian population is overweight. Obesity brings with it several complications and is thus a challenge to prevention and treatment. There are pharmacological, non-pharmacological and surgical treatments in more severe cases. Phytotherapeutic products appear on the market with a treatment option, as studies have shown that *Opuntia ficus-indica* and *Citrus sinensis* (L.) Osbeck have significant

contributions in weight reduction, total cholesterol and triglyceride levels, Of hip circumference, increased diuresis, and increased insulin sensitivity. The objective of this work is to know a little more about the phytotherapeutics available in the market and how they contribute in the treatment of obesity. Analysis of the studies indicated that weight change attributed to treatment with *Opuntia ficus-indica* and *Citrus sinensis* (L.) Osbeck. Presents results, but being influenced by factors such as time of use, feeding, physical exercise, studies with limited power, among others. Thus, studies with greater power, focusing on the action phytotherapeutics under study on body weight changes in obese patients, are still necessary.

KEYWORDS: Phytotherapics, obesity, *Opuntia ficus-indica* and *Citrus sinensis* (L.) Osbeck.

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é um problema de saúde mundial e segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de 700 milhões de adultos podem estar obesos em 2025¹ (Abeso, 2016). Definida como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal, pode atingir graus capazes de afetar a saúde, trazendo outras doenças associadas e sérias consequências econômicas e sociais².

Estudos feitos pelo Ministério da Saúde (MS) indicam que no Brasil, em 2006, 42,7% da população estava acima do peso³. Em 2011, o índice era 48,5% e, em 2014, chegou a 52,5%, sendo 17,9% de obesos⁴.

Segundo o Vigitel (2016)³ na última década houve um crescimento de 26,3% no excesso de peso da população. Já a obesidade cresceu 60%. Doenças como diabetes e hipertensão que, geralmente, estão associadas à obesidade cresceram nesses dez anos, sendo 61,8% e 14,2% respectivamente.

Estudos mostram que a obesidade materna pode trazer

consequências como diabetes e hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia e malformações para o bebê como por exemplo, espinha bífida ou problemas cardíacos⁵.

A obesidade infantil é outra realidade, frequentemente, causada por uma alimentação calórica, sedentarismo, obesidade dos genitores (Abeso, 2016)¹. No mundo, em 2010, mais de 40 milhões de crianças com menos de 5 anos estavam com excesso de peso⁶.

Os medicamentos utilizados contra a obesidade podem ser divididos em os que atuam no sistema nervoso central (SNC), aqueles que diminuem a absorção de gorduras no sistema gastrointestinal e os termogênicos. Dentre os medicamentos não farmacológicos, estão a terapia comportamental, tratamento dietético e a atividade física⁷.

Sendo o tratamento da obesidade um grande desafio, a fitoterapia tem sido utilizada como alternativa complementar, principalmente, quando em 2011 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) proibiu o uso das anfetaminas através da Resolução - RDC nº 52, de 6 de outubro de 2011. Liberando apenas a sibutramina com restrições quanto à prescrição e dispensação⁸.

O uso de produtos naturais, especialmente, os de origem vegetal, é uma das práticas mais antigas no tratamento e na cura das enfermidades, uma vez que as plantas foram um dos primeiros recursos terapêuticos utilizados pela humanidade⁹.

As pesquisas do uso de novos fitoterápicos, como por exemplo, o *Opuntia fitus-indica* e o *Citrus sinensis* (L.) Osbeck no tratamento da obesidade, vêm evoluindo e os recentes lançamentos trazem contribuições significativas como a redução do peso, a redução dos níveis de colesterol total e triglicerídeos, da circunferência do quadril, aumento da diurese e o aumento da sensibilidade à insulina^{10,11,12}.

A busca por uma saúde melhor, a cultura da magreza e a discriminação sofrida por muitos obesos, têm levado cada vez mais consumidores a procura de fórmulas para emagrecer contribuindo para o aumento na procura por medicamentos fitoterápicos nas farmácias magistrais. Por outro lado, o mercado tem sido inundado por ativos que prometem auxiliar na perda de peso, tornando o papel dos fitoterápicos ainda mais relevantes. Neste contexto, o objetivo desse trabalho é conhecer um pouco mais sobre os fitoterápicos disponíveis no mercado e como eles contribuem para esses tratamentos, acompanhando o surgimento de novas opções e com isso sendo um diferencial para os profissionais que atuam na área.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Procedeu-se de uma revisão bibliográfica narrativa e exploratória, com uma pesquisa qualitativa sobre a evolução dos fitoterápicos no tratamento da obesidade.

Para tal, realizou-se um levantamento bibliográfico por meio de consulta eletrônica, utilizando-se as bases de dados da SCIELO (*Scientific Eletronic Library Online*),

Google acadêmico e PubMed.

Para a busca dos artigos foram utilizadas as seguintes combinações de palavras e descritores dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): fitoterápicos, obesidade, plantas medicinais, fitoterapia obesidade, *Opuntia fitus-indica*, *Citrus sinensis*.

Os critérios de inclusão das amostras foram à abordagem da temática em questão, pois possui textos completos disponibilizados on-line em português e inglês e publicados entre os anos de 2005 e 2017. Foram utilizados 34 artigos, como se trata de uma revisão narrativa e exploratória, não foi feita uma avaliação da qualidade científica dos artigos encontrados.

3. DESENVOLVIMENTO

A obesidade é uma síndrome complexa e multifatorial, em que os fatores genéticos, metabólicos, emocionais, ambientais e estilos de vida se interligam gerando um balanço energético positivo¹³. De forma simples, a obesidade é um acúmulo excessivo de gordura corporal que causa prejuízos à saúde do indivíduo e que uma vez instalada, tende a evoluir a cronicidade².

Fatores como o sedentarismo, a ingesta de alimentos calóricos, o sabor agradável, o baixo poder de saciedade, de fácil acesso, absorção e digestão contribuem para o desequilíbrio energético¹. Acredita-se que os fatores genéticos podem estar relacionados à eficiência no aproveitamento, armazenamento, mobilização dos nutrientes ingeridos, no gasto energético, em especial, à taxa metabólica basal (TMB), no controle do apetite e no comportamento alimentar².

O Índice de Massa Corporal (IMC) é utilizado como ferramenta para calcular a adiposidade corporal. Sua fórmula é a divisão do peso em kg pela altura em metros elevada ao quadrado, kg/h^2 (m). Possui a vantagem de ser simples, sem custo, prático e não invasivo^{1,13}. A OMS (2005) caracteriza uma pessoa com sobrepeso o IMC de 25 a 29,9 kg/m^2 e obesa quando o IMC for maior ou igual a 30 kg/m^2 (Abeso, 2016).

A Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel), em 2014¹⁴, entrevistou 40.853 adultos maiores de 18 anos por telefone e constatou que: 52,5% dos brasileiros estavam acima do peso e que 17,9% da população estavam obesas¹⁴. Os dados de 2016 mostram que o excesso de peso cresceu passando de 42,6% (2006) para 53,8% (2016) e que a obesidade 60% em dez anos³.

A obesidade aumenta o risco de doenças crônicas como diabetes, hipertensão, neoplasias, doenças cardiovasculares, entre outras. A síndrome metabólica tem como base a obesidade associada ao aumento dos níveis de glicemia, pressão arterial, triglicerídeos, entre outros (Abeso, 2016)¹. Em 2014, 72% dos óbitos no País estavam relacionadas às doenças crônicas¹⁴.

A obesidade pode levar a alguns problemas, sejam eles

relacionados à saúde, como por exemplo, baixo estima, aposentadoria precoce, exames laboratoriais alterados, perda de produtividade, cansaço, ou até mesmo problemas sociais, como o bullying. Segundo estudos feitos pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro, os gastos com as assistências ambulatorial e hospitalar foram de R\$ 1,2 bilhões e R\$ 2,4 bilhões respectivamente, totalizando cerca de R\$ 3,6 bilhões com custos médicos¹⁵.

O tratamento da obesidade pode ser farmacológico, não farmacológico e cirúrgico. O farmacológico inclui o uso de medicamentos, o não farmacológico inclui medidas de mudanças de hábitos alimentares, exercícios para gasto de calorias e mudanças comportamentais¹³ e o cirúrgico é indicado ao paciente com obesidade grave, ao qual o tratamento clínico não é efetivo. Em casos cirúrgicos, os requisitos para a cirurgia são: idade, IMC igual ou maior que 45 kg/m² (Abeso, 2016).

O tratamento não farmacológico se baseia em tratamento dietético diminuindo a ingesta de calorias e aumentando o seu gasto, através de uma alimentação saudável, restritiva e equilibrada e, o tratamento comportamental onde a automonitorização, o estabelecimento de metas, o controle de estímulos, as estratégias cognitivas, o apoio social, a prática correta e frequente de atividade física são medidas importantes para o tratamento^{7,13}.

O tratamento farmacológico é recomendado para pacientes com IMC acima 30 kg/m² sem sucesso nos tratamentos não farmacológicos e que apresentam doenças associadas. Os anorexígenos como anfepramona, femproporex, mazindol foram proibidos pela ANVISA em 2011, dados mostram que na Europa os mesmos já estavam suspensos desde 1999⁸. Associados a diuréticos, laxantes, hormônios da tireóide com intuito de perda de peso e com os efeitos adversos de aumento da pressão arterial, ansiedade, insônia e em alguns casos morte súbita^{7,16}.

Os medicamentos sintéticos aprovados no Brasil para o tratamento da obesidade são: a sibutramina, o orlistate, a liraglutida e a lorcaserina¹ (Abeso, 2016). Considerando um inibidor de apetite, com ação no Sistema Nervoso Central (SNC) a sibutramina faz a recaptação dos neurotransmissores: serotonina, dopamina (em menor quantidade) e norepinefrina. As reações adversas mais comuns são: distúrbios cardíacos (aumento da pressão arterial, da frequência cardíaca, do ritmo cardíaco), transtornos psiquiátricos (depressão, mania, tentativa de suicídio), boca seca, insônia, constipação entre outros¹⁷. O orlistate é um inibidor das lipases gastrointestinais fazendo com que os triglicérides não sejam absorvidos devido a hidrólise em ácidos graxos e monoacilgliceróis, e sejam excretados pelas fezes¹⁸. Os efeitos adversos mais comuns são: desconforto abdominal, fezes moles oleosas, flatulências, redução da glicemia. Por diminuir a absorção de gorduras, pacientes que fazem o uso prolongado de orlistate podem apresentar deficiência das vitaminas lipossolúveis (A, D,

E, K)¹ (Abeso, 2016).

A liraglutida é um análogo do peptídeo 1 glucagon (GLP-1) que estimula a secreção de insulina, além de beneficiar a pressão arterial, peso corporal e a hemoglobina glicada. Os efeitos adversos relatados são: hipoglicemia, pancreatite, cefaleia, náuseas e vômitos¹⁹. Aprovado, recentemente, no Brasil, a lorcaserina, um agonista dos receptores serotoninérgicos que ativa a serotonina no hipotálamo suprimindo o apetite. Cefaleia, náuseas, tonturas são as queixas mais relatadas²⁰.

Outra alternativa para o tratamento da obesidade são os fitoterápicos, já que, os ativos prescritos, habitualmente, são de grande custo e com diversos efeitos adversos²¹.

Fitoterapia

A Fitoterapia deriva de dois termos gregos *Phyton* que significa vegetal e *Therapeia* o que significa terapia, originando o termo “tratamento de doenças mediante o uso de plantas”²².

O uso de plantas medicinais é milenar. Os chineses as utilizam e mantêm essa tradição. Sendo a forma de tratamento mais antiga do mundo tendo na Mesopotâmia (2600 a.C.) os primeiros relatos de uso²³.

Através de experiências próprias entre acertos e erros, os povos antigos observaram sua utilização contra doenças²³. Por se manter a tradição do uso da fitoterapia pelo mundo e sendo cada vez mais procuradas pelos profissionais de saúde, novos produtos vem surgindo no mercado para o tratamento de inúmeras patologias, inclusive a obesidade²⁴.

A OMS passa a reconhecer em 1978 o tratamento da obesidade com fitoterápicos²². No Brasil, a ANVISA, através da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 26/2014²⁵ define fitoterápicos como um produto obtido de matéria-prima ativa vegetal, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico, podendo ser simples, quando o ativo é proveniente de uma única espécie vegetal medicinal, ou composto, quando o ativo é proveniente de mais de uma espécie vegetal²⁵.

A prescrição de fitoterápicos por profissionais de saúde, como nutricionistas e fisioterapeutas (Conselho Federal de Nutrição nº 556, de 11 de abril de 2015 e Acórdão nº 611, de 1 de abril de 2017) e, a procura cada vez maior pela população por produtos naturais vêm aumentando o leque de ativos no mercado magistral²².

Os fitoterápicos mais prescritos para o tratamento da obesidade possuem como indicações para a diminuição da absorção de carboidratos e lipídeos, diminuição da lipogênese, aumento do gasto energético, diminuição da diferenciação e proliferação de pré-adipócitos e aumento da lipólise²⁴. Nesse contexto, o *Citrus sinensis* (L.) Osbeck

(Morosil®) e o *Opuntia ficus-indica* Fruit (Cacti-Nea) são os ativos que estão no mercado magistral e são objetos desse artigo.

Morosil® (*Citrus Sinensis* (L.) Osbeck)

O *Citrus sinensis* (L.) Osbeck é uma laranja vermelha da variedade Moro típica da região leste da Sicília¹². A laranja Moro possui a coloração que varia do vermelho ao carmesim e por isso é conhecida como “laranja de sangue”. Essa pigmentação é devido à presença de antocianinas (cianidina-3-glicosídica) que se encontra em frutas cítricas. É rica, também, em outros compostos bioativos como: carotenoides, flavonoides (hesperidina), ácidos hidroxícinnâmicos (ácido ferúlico) e ácido ascórbico²⁶. Este último protege as células do endotélio, do estresse oxidativo intracelular e extracelular diminuindo, assim, o risco de aterosclerose²⁷.

Outros compostos presentes na fruta como pectina, óleos essenciais, potássio e folato demonstraram diminuição da pressão arterial e do colesterol contribuindo para redução de doenças cardiovasculares²⁸.

Estudos demonstraram que essa espécie de laranja reduz o ganho de peso corporal, eleva a sensibilidade à insulina, diminui a taxa de triglicerídeos e colesterol total e, diminui a esteatose hepática. Demonstrou, também, diminuição do IMC e da circunferência da cintura e do quadril¹². Sendo as antocianinas responsáveis pela regulação da expressão do gene adipocitocina, ela age melhorando o metabolismo dos lipídeos por ação molecular específica e melhorando a sensibilidade à insulina²⁹.

Segundo Titta *et al.* (2010)³⁰ em estudos feitos em ratos concluíram, através de exames histológicos, a redução no tamanho das células adiposas e as análises sanguíneas, redução dos níveis plasmáticos de colesterol total, triglicerídeos e LDL. Constatou-se, também, diminuição de peso e aumento da sensibilidade a insulina.

Sabe-se que a hipertrofia dos adipócitos produz hipóxia tecidual levando a inflamação e resistência insulínica sistêmica. O consumo de *Citrus sinensis* (L.) Osbeck leva a um controle desse processo ao reduzir o tamanho do adipócito^{30,31}.

Outros estudos evidenciam possível tratamento da esteatose hepática, pois a ingestão da laranja Moro demonstrou inibição da lipogênese e aumento da lipólise³².

As antocianinas (cianidina-3-glicosídica) e outros componentes dessa fruta, possivelmente, estão ligados aos efeitos do tratamento da obesidade^{26,30}.

Cactus Pear (*Opuntia Ficus-Indica*) Fruit

O *Opuntia ficus-indica* é um cacto que cresce, largamente, na América, na África do Sul e no Mediterrâneo. O extrato obtido a partir de seus frutos possui coloração vermelho âmbar, é hidrossolúvel, rico em betalaínas (indicaxantina e betaína), sendo que, 65% a 85% desta são de indicaxantina e que estas demonstraram propriedades

antioxidantes e diuréticas¹⁰.

Diversos estudos comprovam que o *Opuntia ficus-indica* tem alto valor nutricional, já que, seu fruto é rico em minerais (cálcio, zinco, selênio, potássio, sódio), vitamina C e E, carotenoides, aminoácidos (cisteína e taurina), flavonoides (quercetina) e os pigmentos (betalaínas)^{33,34}.

O uso do extrato seco do *Opuntia ficus-indica* tem demonstrado, em estudos, seus efeitos na obesidade e síndrome metabólica como, por exemplo, a diminuição da glicemia pós-prandial¹¹; aumento da sensibilidade a insulina, diminuição da esteatose hepática, dos níveis de triglicerídeos e colesterol e aumento dos níveis circulantes de adiponectina³⁵; ação diurética, sem perda dos minerais, contribuindo para o controle da pressão arterial e na retenção hídrica^{10,36} e redução de peso e da gordura abdominal devido ao aumento da oxidação de gordura no tecido adiposo, com diminuição da expressão de enzimas lipogênicas e aumentado as enzimas lipolíticas³⁷.

O estudo duplo-cego realizado por Ko *et al.* (2014)³⁷ demonstrou que o grupo que consumiu o *Opuntia ficus-indica* obteve 3,3kg a menos de peso que o grupo placebo sendo essa perda em relação a massa gorda.

A ação oxidante deste cacto é demonstrada nos estudos de Bisson *et al.* (2010)¹⁰ em que há uma redução no nível oxidativo da lipoproteína de baixa densidade (LDL). Outras pesquisas evidenciam que além da capacidade antioxidante, o aumento da regulação gênica de enzimas envolvidas nas fases desintoxicação (glutathione S transferase e quinonas redutases)^{38,39}.

4. CONCLUSÃO

A obesidade e o sobrepeso podem provocar sérios problemas à saúde. Tanto o *Citrus sinensis* (L.) Osbeck quanto o *Opuntia ficus-indica* Fruit demonstraram efeitos positivos nos processos de perda de peso, diminuição nos níveis de glicemia, de lipídeos e da esteatose hepática.

Nos estudos não foram relatados nenhuma interação medicamentosa. O que não significa que não possa haver, porém mais estudos nessa área deverão ser realizados. Esses novos fitoterápicos trazem consigo novas opções no tratamento do controle e prevenção da obesidade com redução de custos, sem as dificuldades emocionais e físicas que os anorexígenos e os outros medicamentos para o tratamento trazem. Não representam uma solução para o problema, mas que trabalhados com seriedade e acompanhamento de perto por profissionais habilitados que conheçam sua farmacologia e propriedades físico-químicas podem ser um diferencial no tratamento.

REFERÊNCIAS

- [01] Diretrizes Brasileiras da Obesidade (ABESO). Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. 4 edição. São Paulo, 2016. Acesso em: 21/02/2018. Disponível: <http://www.abeso.org.br/uploads/downloads/92/57fccc403e5da.pdf>

- [02] Tavares TB, Nunes SM, Santos M de O. Obesidade e qualidade de vida: revisão da literatura. Rev. Medicina Minas Gerais, Minas Gerais. 2010; 3(20):359-366.
- [03] Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Vigitel. 2016. Disponível em: <<https://www.endocrino.org.br/media/uploads/PDFs/vigitel.pdf>> Acesso em: 03 mai. 2017.
- [04] Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Números da obesidade no Brasil. 2014. Disponível em: <<https://www.endocrino.org.br/numeros-da-obesidade-no-brasil/>>. Acesso em: 30 mar. 2017.
- [05] Nogueira CF, *et al.* Excesso de ganho de peso durante a gestação. Rev. Conexão Eletrônica, Três Lagoas. 2017; 14(1):421-429.
- [06] Souza MCC de, *et al.* Factors associated with obesity and overweight in school-aged children. Texto contexto - enferm., Florianópolis. 2014; 23(3):712-719.
- [07] Ferreira JL. Novos avanços no tratamento farmacológico da obesidade. Repositório Digital da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2014. Trabalho final de mestrado integrado em Medicina (Endocrinologia), Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. 2014.
- [08] Marcon C, *et al.* Uso de Anfetaminas e Substâncias Relacionadas na Sociedade Contemporânea. Disciplinarum Scientia, Santa Maria. 2012; 13(2):247-263.
- [09] Sabec GZ. Isolamento de flavonóides das flores de *Tagetes patula* (cravo-de-defunto): atividade citotóxica e oxidante em células de carcinoma cervical humano. 2016. Dissertação de mestrado, Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Maringá. 2016; 84p.
- [10] Bisson JF, *et al.* Diuretic and antioxidant effects of Cacti-Nea®, a dehydrated water extract from prickly pear fruit, in rats. Phytother. Res. 2010; 24(4):587-594.
- [11] Butterweck, V. *et al.* Comparative evaluation of two different *Opuntia ficus-indica* extracts for blood sugar lowering effects in rats. Phytotherapy Research. 2010; 25(1):370-375.
- [12] Cardile V, Graziano ACE, Venditti A. Clinical evaluation of Moro (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) orange juice supplementation for the weight management. Natural Product Research. 2015; 29(23):2256-2260.
- [13] Godinho MJP. Tratamento não farmacológico da obesidade. 2011. 65 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2011.
- [14] Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Vigitel 2015. Disponível em: <<https://www.endocrino.org.br/media/uploads/pdfs/vigitel.pdf>>. Acesso em: 30 mar. 2017.
- [15] Bahia LR, Araújo DV. Impacto Econômico da Obesidade No Brasil. Rev. Hospital Universitário Pedro Ernesto, Rio de Janeiro. 2014; 13(1):13-17.
- [16] Gamma CC, Gil YM de A, Leite DT. Atualidades no tratamento farmacológico da obesidade. Encontro de Atividades Científicas, Seminário de Iniciação Científica, Anais. Universidade Anhanguera de São Paulo (UNOPAR), Londrina, 2014.
- [17] CEBRIM/CFF Nota Técnica nº 012010, 01 de fev de 2010. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/userfiles/file/cebrim/Notas%20T%C3%A9cnicas/NTCe-brim0012010.pdf>>. Acesso em: 27 de abr de 2017.
- [18] Taylor PW, *et al.* Pharmaceutical Quality of Nine Generic Orlistat Products Compared with Xenical®. Obesity Facts. 2010; 3(4):231-237.
- [19] Magalhães ARV. Terapêutica Farmacológica da Obesidade - passado, presente e futuro. 2012. 71 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2012.
- [20] Martins AD. Tratamento Farmacológico da Obesidade: medicamentos atualmente utilizados e novos compostos em desenvolvimento clínico. 2013. 141 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Beira do Interior, Covilhã, 2013.
- [21] Manenti AV. Plantas medicinais utilizadas no tratamento da obesidade – uma revisão. 2010. 89 f. TCC (Graduação) - Curso de Nutrição, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2010.
- [22] Lucas RR, *et al.* Fitoterápicos aplicados a obesidade. Demetra: Alimentação, Nutrição & Saúde. 2016; 11(2):473-492.
- [23] Oliveira IC de, Cordeiro PB de MH. Os Fitoterápicos como Coadjuvantes no Tratamento da Obesidade. Cader-nos UniFOA, Volta Redonda. 2013; 8(1):97-104.
- [24] Lameira MMC. O uso da fitoterapia no tratamento da obesidade. 2016. Monografia (Título Especialista em Fitoterapia). AVM Faculdade Integrada, Rio de Janeiro, 2016.
- [25] Brasil. RDC nº 26, DE 13 DE MAIO DE 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf>. Acesso em: 06 de jun. 2017.
- [26] Grosso G, *et al.* Red Orange: Experimental Models and Epidemiological Evidence of Its Benefits on Human Health. Oxidative Medicine And Cellular Longevity. 2013; 1-11.
- [27] Asgary S, Keshavari M. Effects of *citrus sinensis* juice on blood pressure. Atherosclerose ARYA. 2013; 9(1):98-101.
- [28] Aptekmann NP, Cesar TB. Long-term orange juice consumption is associated with low LDL-cholesterol and apolipoprotein B in normal and moderately hypercholesterolemic subjects. Lipids In Health And Disease. 2013; 12(1):119.
- [29] Tsuda T. Regulation of Adipocyte Function by Anthocyanins; Possibility of Preventing the Metabolic Syndrome. Journal Of Agricultural And Food Chemistry. 2008; 56(3):642-646.
- [30] Titta L, *et al.* Blood orange juice inhibits fat accumulation in mice. International Journal Of Obesity. 2009; 34(3):578-588.
- [31] Trayhurn P. Hypoxia and Adipocyte Physiology: Implications for Adipose Tissue Dysfunction in Obesity. Annual Review Of Nutrition. 2014; 34(1):207-236.
- [32] Salamone F, *et al.* Moro orange juice prevents fatty liver in mice. World J Gastroenterol. 2012; 18(29):3862-3868.

- [33] Brahmi D, *et al.* Chemopreventive effect of cactus *Opuntia ficus indica* on oxidative stress and genotoxicity of aflatoxin B1. *Nutrition & Metabolism*. 2011; 8(1):73-88.
- [34] Stintzing FC, Carle R. *Cactus stems (Opuntia spp.): A review on their chemistry, technology, and uses*. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2005; 49(2):175-194.
- [35] Morán-Ramos S, *et al.* *Opuntia ficus indica* (Nopal) Attenuates Hepatic Steatosis and Oxidative Stress in Obese Zucker (fa/fa) Rats. *The Journal Of Nutrition*. Mexico. 2012; 142(11):1956-1963.
- [36] Harris NN, *et al.* Betalain production is possible in anthocyanin-producing plant species given the presence of DOPA-dioxygenase and L-DOPA. *BMC Plant Biology*. 2012; 12(1):34-45.
- [37] Ko BS, *et al.* Supplementing with *Opuntia ficus-indica* Mill and *Dioscorea nipponica* Makino extracts synergistically attenuates menopausal symptoms in estrogen-deficient rats. *Journal Of Ethnopharmacology*. 2014; 155(1):267-276.
- [38] Lee C, *et al.* Betalains, Phase II Enzyme-Inducing Components From Red Beetroot (*Beta vulgaris* L.) Extracts. *Nutrition And Cancer*. 2005; 53(1):91-103.
- [39] Alimi H, *et al.* Evaluation of *Opuntia ficus indica* f. *inermis* fruit juice hepatoprotective effect upon ethanol toxicity in rats. *General Physiology And Biophysics*. 2012; 31(03):335-342.
- [40] ABESO. Mapa da obesidade. Disponível em: <<http://www.abeso.org.br/atitude-saudavel/mapa-obesidade>>. Acesso em: 30 mar.2017.
- [41] Passos DRD, *et al.* Children's eating behavior: comparison between normal and overweight children from a school in Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil. *Rev. Paulista de Pediatria, São Paulo*. 2015; 33(1):42-49.