

UNIVERSIDADE LUTERANA DO BRASIL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E TOXICOLOGIA
APLICADA



**AVALIAÇÃO DO EFEITO DE *CYNARA SCOLYMUS* NO GANHO E REDUÇÃO
DE PESO EM RATOS SUBMETIDOS À DIETA PADRÃO E HIPERCALÓRICA**

Dissertação para obtenção do Título de
Mestre em Genética e Toxicologia
Aplicada

KARLA CRISTINA FIANCO

Orientadora: Dra. Lucimar Filot da Silva Brum

CANOAS

2013

LOCAL DA PESQUISA

Laboratório de Farmacologia e Toxicologia (404 - prédio 19)
Universidade Luterana do Brasil – ULBRA Canoas



Nós somos o tamanho dos nossos sonhos...

AGRADECIMENTOS

Agradecer é admitir que houve um momento em que se precisou de alguém, é reconhecer que o homem jamais poderá lograr para si o dom de ser auto-suficiente. Ninguém e nada crescem sozinhos, sempre é preciso um olhar, um apoio, uma palavra de incentivo, um gesto de compreensão, uma atitude de amor.

Augusto Cury

Agradeço a Deus, pois se não fosse o seu grande amor e misericórdia não teria chegado à realização deste sonho.

Agradeço aos meus pais Tania e Altair, que foram meus exemplos desde a minha infância, modelos a serem seguidos. Os quais sonharam juntamente comigo, e deixaram muitos de seus sonhos para que eu realizasse os meus.

Agradeço a minha irmã e melhor amiga Michelle, pelo apoio e companheirismo durante esses 2 anos de mestrado. Quem um dia diria que seríamos colegas de classe?? Foram dias de muito aprendizado e nossa ligação aumentou ainda mais.

Agradeço a minha orientadora Dra. Lucimar Filot da Silva Brum, pela paciência, incentivo, cooperação em toda a trajetória dos 2 anos de mestrado, e, por ser uma grande orientadora mesmo a distância.

Agradeço as minhas colegas e hoje amigas de mestrado: Franciele Carniel, Samanta Ribeiro, Karine Nogueira e Michelle Fianco, pelo companheirismo na sala de aula, nos momentos de seminários, trabalhos e nos muitos momentos de risadas e de café do Patrique, nos verões e invernos.

Agradeço a professora Mariângela da Costa Allgayer pela disponibilidade para realizar as análises bioquímicas no Hospital Veterinário da ULBRA.

Agradeço a Franciele Farberowski ao cuidado na preparação diária dos extratos da *Cynara scolymus*, sem o teu apoio e ajuda meus experimentos se tornariam mais difíceis.

Agradeço a minha segunda família que o mestrado proporcionou, a família Apart Hotel da ULBRA que me apoiou durante todas as etapas do mestrado, como também nos meus quase 4 meses de experimentos. Tarsila você é mais

que uma gerente, você é uma amiga para o resto da vida. Mariana, Patrícia, Maurício, Kléber, Rodrigo, Filipe e todas as tias da limpeza. Vocês fizeram de longos dias fora de casa com que eu me sentisse em casa.

Agradeço aos amigos Hélio, Thiago e Fred que foram muito prestativos e parceiros na finalização dos meus experimentos.

Agradeço ao Jaime, que me apoiou os 70 dias de experimentos no biotério. A Lúcia que nos momentos de limpeza do biotério tornavam minhas longas horas de trabalho em momentos mais agradáveis.

Agradeço aos meus queridos ratinhos que foram essenciais para que meus experimentos fossem realizados, eles foram por muitos dias meus únicos companheiros e meus ouvintes. Foi muito doloroso o dia da despedida.

ÍNDICE

RESUMO.....	8
ABSTRACT.....	9
1 INTRODUÇÃO.....	10
1.1 OBESIDADE.....	10
1.2 TRATAMENTO DA OBESIDADE.....	12
1.3 PLANTAS MEDICINAIS NO TRATAMENTO DA OBESIDADE.....	15
1.3.1 <i>Cynara scolymus</i>.....	16
1.4 MODELOS DE INDUÇÃO DA OBESIDADE EM RATOS.....	19
2 OBJETIVOS.....	21
2.1 OBJETIVO GERAL.....	21
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	22
3.1 ANIMAIS.....	22
3.2 MATERIAL VEGETAL	23
3.3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	23
3.3.1 Avaliação do extrato de <i>Cynara scolymus</i> no ganho de peso.....	23
3.3.2 Avaliação do extrato de <i>Cynara scolymus</i> na redução de peso.....	24
3.3.3 Massa corporal.....	25
3.3.4 Parâmetros bioquímicos.....	25
3.3.5 Aspectos éticos.....	26
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	27
4.1 AVALIAÇÃO DO EXTRATO DE <i>CYNARA SCOLYMUS</i> NO GANHO DE PESO.....	27
4.2 AVALIAÇÃO DO EXTRATO DE <i>CYNARA SCOLYMUS</i> NA REDUÇÃO DE PESO.....	29
4.4 PARÂMETROS BIOQUÍMICOS.....	31
4.3.1 Albumina.....	31
4.3.2 Alanina transaminase (ALT).....	34
4.3.3 Fosfatase alcalina.....	37
4.3.4 Glicose.....	40

4.3.5 Ureia.....	43
4.3.6 Creatinina.....	46
4.3.7 Colesterol.....	48
4.3.8 Triglicerídeos.....	51
CONCLUSÃO.....	55
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57

RESUMO

Devido a ampla prevalência de obesidade, considerada um problema de saúde pública, existe uma grande demanda para o desenvolvimento de novas drogas anti-obesidade através de fontes naturais, em especial plantas medicinais, na tentativa de obtenção de fármacos mais eficazes bem como minimizar os efeitos colaterais associados com as atuais drogas sintéticas. Atualmente o FDA aprova somente o orlistat como fármaco anti-obesidade. A espécie *Cynara scolymus*, popularmente conhecida como alcachofra, possui utilização medicinal antiga, principalmente na forma de chá como diurético, estimulador da circulação, antibacteriana, antifúngica, antioxidante, diminuição de inchaço, diminuidor do apetite no tratamento de obesidade, além de auxiliar na diminuição dos níveis de colesterol total e triglicerídeos. Poucos estudos relatam a eficácia e segurança no uso dessa planta. Esse estudo teve como objetivo verificar os efeitos do extrato da *Cynara scolymus* em ratos submetidos à dieta padrão (PD) e hipercalórica (DC) sob parâmetros antropométricos e bioquímicos. Os animais foram submetidos ao processo de ganho de peso através das duas dietas, quando foram tratados com três doses de *Cynara scolymus* (500, 1000 e 1500 mg/kg) por 40 dias. Outro grupo foi submetido às dietas por 40 dias e recebeu tratamento com as mesmas doses da substância teste por mais 30 dias, para verificação da interferência da *Cynara scolymus* na redução de peso. Os resultados demonstraram no processo de ganho de peso, somente as doses de 1000 e 1500 mg/kg interferiram no ganho de peso dos animais submetidos a DP quando comparado ao grupo controle. No processo de redução de peso, os resultados demonstram nos animais submetidos à DP e DC, as doses de 1000 mg/kg e 1500 mg/kg apresentaram redução no percentual de redução de peso. Nos parâmetros bioquímicos, os achados para albumina e fosfatase alcalina encontraram-se aumentados, sugerindo possíveis danos hepáticos, para ALT, ureia, creatinina, glicose, colesterol e triglicerídeos os valores encontrados se enquadram no perfil de roedores saudáveis.

Palavras Chave: *Cynara scolymus*, obesidade, redução de peso.

ABSTRACT

Because of the wide prevalence of obesity, considered a public health problem, there's a great demand for the development of new anti-obesity drugs through natural sources, in particular medicinal plants, in an attempt to obtain more effective drugs and minimize side effects associated with current synthetic drugs. Currently, the only FDA approves orlistat as anti-obesity drug. The sort *Cynara scolymus*, popular known as artichoke, I possessed old medicinal utilization, mainly in the form of tea like diuretic, estimulador of the circulation, antibacterial, antifungal, antioxidant, diminution of swelling, diminuidor of the appetite in the handling of obesity, beyond help in the diminution of the levels of total cholesterol and triglicerídeos. Few studies have reported the efficacy and safety in the use of this plant. This study aimed to determine the effects of the extract of *Cynara scolymus* in rats with standard diet (DP) and hypercaloric (DC) on anthropometric and biochemical. The animals were submitted to the process of weight gain through both diets, when they were treated with three doses of *Cynara scolymus* (500, 1000 and 1500 mg/kg) for 40 days. Another group was subjected to diets for 40 days and received treatment with the same doses of the test for another 30 days to verify the interference of *Cynara scolymus* in weight reduction. The results showed in the weight profit trial, only the doses of 1000 and 1500 mg/kg interfered in the profit of weight of the animals submitted to DP when compared to the group control. In the weight reduction trial, the results show us animal submitted to the DP and DC, the doses of 1000 mg/kg and 1500 mg/kg presented reduction in the weight reduction percentage. In the biochemical parameters, the finds for albumin and fosfatase alkaline found been increased, suggesting possible mischief hepáticos, for ALT, urea, creatinina, glucose, cholesterol and triglicerídeos the values found fit in the profile of healthy rodents.

Keywords: *Cynara scolymus*, obesity, reduction of weight.

1. INTRODUÇÃO

1.1 OBESIDADE

A obesidade é caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura no tecido adiposo e em outros órgãos (FONSECA-ALANIZ *et al.*, 2006). Devido a sua caracterização e etiologia multifatorial, é uma condição que tem merecido atenção e estudos de diversas áreas de especialidades (VASQUES *et al.*, 2004; GIUGLIANO; CARNEIRO, 2004; AHIMA, 2011).

A obesidade não é um fenômeno recente. Sabe-se da existência de indivíduos obesos já no período paleolítico, há mais de 25.000 anos atrás. A sua prevalência, no entanto, nunca atingiu proporções epidêmicas como as atuais e vem aumentando em praticamente todos os países, desenvolvidos e em desenvolvimento (HALPERN, 1999; AHIMA, 2011; FINUCANE *et al.*, 2011).

Dados epidemiológicos indicam que a ingestão crônica de dietas ricas em gorduras, o alto consumo de frutose e o frequente consumo de alimentos do gênero *fast food* aumentam o risco de obesidade (NEWBOLD, 2010; AHIMA, 2011).

De fato, observa-se que nas últimas décadas ocorreu um drástico aumento da ingestão total de calorias, tanto em países ricos desenvolvidos, como países pobres e subdesenvolvidos, onde coexiste uma situação de desnutrição (NEWBOLD, 2010; AHIMA, 2011). As principais regiões mundiais com acréscimo da população obesa incluem países de baixa e média renda, particularmente em áreas urbanas na Oceania, América Latina e norte da África (AHIMA, 2011).

O índice de massa corporal (IMC), calculado como peso em kilogramas (kg) dividido pela altura em metros ao quadrado (m^2), é usado como método de avaliação em estudos clínicos e epidemiológicos. A Organização Mundial de Saúde (OMS) define excesso de peso como o resultado do IMC igual ou maior do que 25 kg/m^2 e obesidade como o resultado do IMC igual ou maior do que 30 kg/m^2 (NEWBOLD, 2010; AHIMA, 2011).

A obesidade pode iniciar em qualquer idade, desencadeada por fatores como o desmame precoce, introdução inadequada de alimentos, distúrbios do comportamento alimentar e da relação familiar, especialmente nos períodos de aceleração do crescimento (FILHO, 2004). Nesse contexto, faz-se necessária a identificação precoce do sobrepeso, já que a presença da obesidade na infância é um fator que dobra o risco do desenvolvimento dessa patologia na fase adulta (FISBERG, 1995; GIUGLIANO; CARNEIRO, 2004;).

Hábitos e o estilo de vida dos adolescentes estão entre os fatores que influenciam um possível desenvolvimento de acúmulo de tecido adiposo. A falta de atividade física associada ao consumo de alimentos ricos em calorias provavelmente seja a principal forma de desencadear o processo de acúmulo de gordura (FONSECA; SICHIERI; VEIGA, 1998). Por esse motivo, a interferência dos pais no estabelecimento de uma dieta adequada é muito importante, criando hábitos alimentares adequados a fim de evitar o sobrepeso.

Com relação à etiologia, sabe-se que tanto a deposição de gordura quanto a tendência da prática espontânea de atividade física estão associadas a características genéticas (PATAKY, BOBBIONI-HARSCH, GOLAY, 2010), e que a prática da má alimentação e falta de exercício, mesmo que esteja relacionada ao período infantil ou a adolescência, com frequência pode resultar em sobrepeso ou obesidade na idade adulta (KUMAR, BANJI, HARANI, 2011). Estudos relatam que o perfil genético influencia tanto na maneira em que ocorre a distribuição regional da gordura quanto na adaptação de uma ingesta energética excessiva (KATCH; MCARLDE, 1996; GIUGLIANO; CARNEIRO, 2004).

Existem ainda outros importantes fatores etiológicos na obesidade, como por exemplo, os de origem neuroendócrina, onde se observa que problemas nas glândulas produtoras de hormônios, seja devido a fatores genéticos e/ou ambiental sendo a causa mais frequente do hipotireoidismo; origem iatrogênica, causada por medicamentos (ex. psicotrópicos, corticosteróides) ou lesões hipotalâmicas; e a obesidade genética, com doenças genéticas raras com características disfórmicas (SOARES; PETROSKI, 2003).

No Brasil, a prevalência de obesidade é de 14%, mas estudos prospectivos mostram que, em 2025, o Brasil será o 5º país do mundo a apresentar problemas

de obesidade em sua população (WANG; MONTEIRO; POPKIN, 2002; ROMERO; ZANESCO, 2006). Além disso, importante ressaltar que o aumento da obesidade tem se tornado um fator de preocupação para a saúde pública uma vez que suas complicações incluem doença cardiovascular, hipertensão, dislipidemia, diabetes melito tipo 2, entre outros (GARAULET; ORDOVAS; MADRID, 2010).

1.2 TRATAMENTO DA OBESIDADE

O tratamento da obesidade e sobrepeso obrigatoriamente inclui mudanças no estilo de vida do indivíduo, envolvendo principalmente alteração da composição da dieta e exercício físico. Entretanto, sozinhas essas mudanças tendem a promover um limitado impacto em curto prazo, e a redução e manutenção de peso exige um esforço longo e sustentado. Intervenções cirúrgicas tem se mostrado efetivas para obesidade, mas tem custo elevado e detém as complicações de procedimentos invasivos. Nesse âmbito, a farmacoterapia se apresenta importante no papel adjuvante à mudança de estilo de vida (CARTER *et al.*, 2012; CHARAKIDA; FINER, 2012).

O manejo farmacológico da obesidade é uma área de bruscas mudanças e desenvolvimento de novos produtos e propostas e por muito tempo foi visto como uma opção terapêutica controversa e sujeita a inúmeras críticas.

Tal fato se deve a vários fatores. Entre eles, erros no uso racional dos agentes disponíveis, generalização da prescrição de medicamentos, abusos na comercialização de cápsulas manipuladas, desvalorização da orientação do tratamento clássico (orientação dietética hipocalórica, aumento de atividade física programada, técnicas de modificação comportamental) (MANCINI; HALPERN, 2002). Essa opção terapêutica também está sofrendo uma reavaliação, principalmente no que diz respeito ao conceito emergente de uso em longo prazo de medicações anti-obesidade como adjunto a outras terapias para perda de peso, ou, ainda mais importantes, no sentido de ajudar a manter o peso corporal ao longo do tempo (CARTER *et al.*, 2012).

Portanto, é necessário cautela na prescrição de medicações para o tratamento da obesidade. Arterburn e Noël (2001) afirmam que medicamentos,

quando utilizados isoladamente, promovem modesta perda de peso em indivíduos obesos. Ainda é comum o paciente adquirir peso em períodos de até 3 anos após supressão do tratamento. Em geral, os fármacos objetivam a redução do aporte energético (anorexígenos ou sacietógenos) ou elevam o gasto energético (termogênicos) (HALPERN; MANCINI, 1996).

Mecanismo útil para fármacos usados no tratamento da obesidade deve possuir as seguintes características: 1) demonstrar efeito em reduzir o peso corporal e levar à melhora das doenças dependentes do excesso de peso; 2) ter efeitos colaterais toleráveis e/ou transitórios; 3) não ter propriedades de adição; 4) apresentar eficácia e segurança mantidas a longo prazo; 5) possuir mecanismo de ação conhecido; 6) idealmente ter um custo razoável (MANCINI; HALPERN, 2002).

O Quadro 1 ilustra os fármacos utilizados para manejo da obesidade em relação a sua introdução no mercado, mecanismo de ação e seu atual status.

Quadro 1: Farmacoterapia aprovada inicialmente e seu status atual.

Fármaco	Introdução no mercado	Mecanismo de ação	Status
Dinitrofenol	1930s	Aumenta a taxa metabólica	Retirado pelo risco de catarata e neuropatia
Anfetaminas: dexanfetamina e metanfetamina	1936	Supressão do apetite	Uso desencorajado pelo risco potencial de abuso e dependência, efeitos adversos cardiovasculares
Análogos de anfetaminas: Fentermina, dietilpropiona, fenilpropanolamina	1959 nos EUA	Supressão do apetite	Fentermina e dietilpropiona: disponíveis para tratamento em curto prazo (≤ 12 semanas) Fenilpropanolamina: retirado em alguns países em 2000 (Reino Unido) por aumento do risco de AVC hemorrágico
Aminorex	1965	Supressão do apetite	Retirado pelo risco de hipertensão pulmonar em 1968
Mazindol	1970s	Supressão do apetite	Uso descontinuado na Austrália em 1993.
Fenfluramina	1963 na Europa; 1973 nos EUA	Supressão do apetite	Retirado em 1997 pelo risco de doença valvular cardíaca e hipertensão pulmonar
Dexfenfluramina	1985 na Europa; 1996 nos EUA	Supressão do apetite	Retirado em 1997 pelo risco de doença valvular cardíaca e hipertensão pulmonar
Orlistat	1998 na Europa e EUA	Reduz absorção de gordura	Disponível sem receita em alguns países
Sibutramina	1997 nos EUA; 2001 na Europa	Supressão do apetite	Temporariamente retirado da Itália por preocupações relacionadas ao aumento do risco de ataque cardíacos e AVC; Aumento nas contraindicações nos EUA e Austrália em 2010; Suspensão da comercialização em 2010 nos EUA.
Rimonabant	2006 na Europa	-	Retirado em 2009 por apresentar sérias desordens psiquiátricas

Fonte: Adaptado de Carter *et al.* (2012).

Os medicamentos anti-obesidade atuais podem ser categorizados de acordo com o modo de ação: inibidores da absorção de gordura; inibidores do sistema endocanabinóide; modificadores da neurotransmissão de dopamina, norepinefrina e serotonina (CARTER *et al.*, 2012).

A anfetamina foi um dos primeiros anorexígenos utilizados no manejo da obesidade. A seguir, inúmeros derivados ou congêneres foram desenvolvidos. Essas medicações promovem apenas eficácia aguda (em até 20 semanas), já que o indivíduo desenvolve tolerância ao efeito pretendido. Além disso, os efeitos adversos (ex. estimulação central e efeitos simpáticos periféricos) limitam o uso terapêutico (WANNMACHER, 2004).

Agonistas adrenérgicos como a efedrina e a fenilpropanolamina estimulam o aumento do gasto energético, efeito este que é potencializado pela adição de metilxantinas e/ou aspirina (HALPERN; MANCINI, 1996; RASCOVISKI *et al.*, 2000).

Os hormônios tireoidianos elevam a taxa metabólica basal, entretanto tendem a promover o catabolismo protéico e risco cardiovascular aumentados, devendo o seu uso ser restrito a pacientes com hipotireoidismo (HALPERN; MANCINI, 1996; RASCOVISKI *et al.*, 2000). O hormônio de crescimento promove a redução de massa gordurosa, com aumento da sensibilidade lipolítica às catecolaminas e várias drogas anoréticas também levam ao estímulo da termogênese (HALPERN; MANCINI, 1996).

Quanto às metilxantinas como cafeína, teofilina, aminofilina, teobromina, e/ou aspirina quando combinadas com efedrina, provocam uma potencialização da termogênese, resultando em manutenção da perda de peso e permitindo o uso de doses menores de efedrina. O mecanismo de potencialização da ação da efedrina pela aspirina e cafeína parece ser o aumento da duração da atividade da noradrenalina. A efedrina estimula a secreção de noradrenalina pelas terminações nervosas simpáticas, enquanto a atividade da noradrenalina é diminuída por adenosina e prostaglandinas, cujos efeitos são inibidos, respectivamente, pela cafeína e aspirina. Além disso, a cafeína inibe a fosfodiesterase, responsável pela metabolização do AMP cíclico, aumentando ainda mais a ação da noradrenalina (HORTON; GEISLER, 1997; RASCOVISKI *et al.*, 2000).

O cloridrato de sibutramina tem demonstrado eficácia no tratamento da obesidade em adultos. Trata-se de um inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina. Sua habilidade em reduzir o peso corporal, diminuindo a ingestão de alimentos, parece dever-se principalmente à sua ação sobre a saciedade (CORRÊA *et al.*, 2005). A sibutramina foi aprovada como droga antiobesidade nos Estados Unidos em 1997 e na União Europeia em 1999, mas seguiu recentemente o exemplo de um outro medicamento antiobesidade denominado rimonabant, que foi removido do mercado da União Europeia. Foi concluído que os riscos de complicações cardiovasculares provocados pela sibutramina foram maiores do que seus benefícios, em torno de 16% no aumento de risco de doenças cardiovasculares (GUPTA *et al.*, 2012; WASZKIEWICZ *et al.*, 2012).

Nesse cenário devido a ampla prevalência de obesidade e a tentativa de obtenção de fármacos mais eficazes bem como minimizar os efeitos colaterais associados com as atuais drogas sintéticas, existe uma grande demanda para o desenvolvimento de novas drogas anti-obesidade através fontes naturais, em especial plantas medicinais (RANI; SHARMA; VASUDEVA, 2012).

1.3 PLANTAS MEDICINAIS NO TRATAMENTO DA OBESIDADE

Uma grande quantidade dessa biodiversidade tem sido utilizada há séculos pela população como recurso medicinal, e também como matérias-primas na indústria farmacêutica, para produção de fitofármacos (CARVALHO *et al.*, 2009). Sabe-se que o Brasil mantém a flora mais rica do mundo, distribuída entre a Mata Atlântica, Floresta Amazônica, Cerrado, as terras secas da Caatinga, Pantanal, e nas planícies do sul. As estimativas quanto ao número de espécies descritas variam de 60.700 a 70.210 abrangendo plantas e fungos, entretanto os dados mais recentes estimam 56.108 espécies de árvores, com 12.400 dessas endêmicas (ARAÚJO; CASTRO; ALBUQUERQUE, 2007; GIAM *et al.*, 2010; FORZZA *et al.*, 2012).

O relatório da OMS indicou que aproximadamente 70 a 80% da população mundial fazem uso contínuo de medicamentos não convencionais (ABHILASH; SINGH, 2008; CARVALHO *et al.*, 2010). O aumento significativo na utilização de

plantas medicinais nos últimos anos pode ser atribuído ao conhecimento popular, o custo de drogas sintéticas e o ressurgimento do interesse no desenvolvimento de novos medicamentos (CARVALHO *et al.*, 2010).

Estudo realizado nos Estados Unidos comprovou que um entre três americanos já trocou o tratamento médico por um tratamento alternativo, sendo que o uso mais comum é o de produtos naturais e suplementos alimentares. Tradicionalmente, as ervas e produtos à base de plantas têm sido consideradas não tóxicas e mesmo inofensivas, principalmente por causa de sua origem "natural". A crença de que o produto natural é seguro é errônea, visto que a maioria desses produtos não tem nenhum estudo científico (CARVALHO *et al.*, 2010).

1.3.1 *Cynara scolymus*

Cynara scolymus (alcachofra) pertence ao gênero *Cynara* da família Asteraceae. É uma planta vivaz, com folhas compostas pinatífidas e espinhosas, sendo as superiores bem menores que as da base. Provavelmente originária do Mediterrâneo, é uma hortaliça herbácea e considerada perene, pois soltam rebentos que substituem a planta velha (GUIMARÃES, 2007).

É uma planta cultivada como alimento em regiões onde o clima é temperado. Foi introduzida no Brasil na segunda década do século passado pelos italianos se adaptando a climas amenos, porém não tolera o frio intenso nem solos muito úmidos. Comumente cultivada em regiões serranas com altitude acima de 700 m e temperaturas entre 14 e 25 graus (ISECHIK *et al.*, 1998).

Constitui-se de flores púrpuras reunidas em um grande capítulo envolvido por grandes brácteas que são a parte comestível da inflorescência. Caule estriado ou sulcado. Folhas alternas, de cor prateada, carnosas, com 5 a 9 cm de comprimento, elíptica, de base estreita, com espinhos curtos. Formam um tufo e ao centro brotam hastes retas que sustentam um tipo de botão floral comestível. Podem atingir em média 1,2 m de altura (JOLY, 1985).

C. scolymus é rica em vitaminas A e do complexo B e em sais minerais como ferro, cálcio, magnésio, fósforo. A alcachofra é usada como planta medicinal

no tratamento de distúrbios hepáticos, controle de diarreia e diurético. A cabeça ou receptáculo da alcachofra pode ser consumido quando conservada no vinagre ou azeite, cozida ou mesmo crua. Depois de cozida, a alcachofra altera-se muito e produz toxinas devendo ser consumida logo após o cozimento (LOW et al., 1999).

Suas folhas têm sido usadas em forma de chá desde tempos remotos, pelo seu efeito terapêutico incluindo o melhor fluxo sanguíneo, mobilização de reservas energéticas, indução da quebra do colesterol, inibição da biossíntese do colesterol e oxidação do lipoproteína de baixa densidade (LDL), além de possuir ação antibacteriana, antifúngica e antioxidante, tendo efeitos hepatoprotetores (LLORACH et al., 2002).

Em um estudo realizado em Porto Alegre – RS, com vendedores de plantas medicinais, estabeleceu uma correlação entre o uso popular e os efeitos biológicos de várias plantas citadas pelos pesquisados, dentre elas a *C. scolymus* aparece com o efeito esperado de perda de peso. No entanto, dados científicos disponíveis não são suficientes para garantir a eficácia e segurança desta planta para o tratamento da obesidade. No entanto, apresentam atividades que podem ser úteis para o tratamento de co-morbidades da obesidade, merecendo mais estudos (DICKEL, RATES & RITTER, 2007).

Uso de *C. scolymus* como planta medicinal é indicada para tratar afecções hepatobiliares, eliminar uréia e colesterol e também aliviar os distúrbios gástricos e renais. É utilizada como coadjuvante nos regimes de emagrecimento, sendo empregada também em casos de hipertensão (GUIMARÃES, 2007). O uso da alcachofra é recomendado em diferentes tratamentos como anemia, nefrite, diabetes, bronquite asmática, hemorróidas, prostatite, uretrite, quadros de debilidade cardíaca, hepatite, colecistite, arteriosclerose, além do seu efeito diurético (SCHNEIDER, 1984). Recomenda-se evitar o consumo de alcachofra durante a amamentação, em casos de fermentação intestinal e para alérgicos a alcachofra (MACCHIA et al., 2004).

A *Cynara scolymus* vem sendo utilizada na medicina européia desde o século XVIII com variados efeitos estando associada com o tratamento da

dispepsia, redução dos níveis de lipídios plasmáticos e com um forte efeito antioxidante (HOROSZKIEWICZ et al., 2012).

Estudos focam nas propriedades antioxidantes da alcachofra devido à composição de polifenóis compreendendo os ácidos mono e dicafeoilquínicos e os flavonóides. Estas propriedades consistem nestes compostos fenólicos agirem como antioxidantes ou substratos oxidativos de reações com muito ferro (LATTANZIO et al., 1994; SPERONI et al., 2003). Uysal et al. (2008) demonstra em seu estudo a ação antioxidante da alcachofra, podendo ser útil para a prevenção da hepatotoxicidade induzida pelo stress oxidativo.

Análise cromatográfica realizada por HPLC (cromatografia líquida de alta performance) em coluna de fase reversa dos compostos fenólicos de alcachofra revelou a presença de ácidos hidroxicinâmicos como o ácido clorogênico, ácido p-cumárico e ácido ferúlico, assim como também a presença de cinarina (ácido 1,3-dicafeoilquinico), flavonóides apigenina e luteolina. Os ácidos hidroxicinâmicos se mostraram mais concentrados no receptáculo e nas brácteas interiores (FRATIANNI et al., 2007).

Ensaio farmacológico realizado em ratos, usando os extratos da alcachofra por via oral, confirmando a ação hepatoprotetora desta planta. Ensaio clínico efetuado em humanos com o suco de suas folhas e os botões florais, ambos contendo cinarina, provocaram redução acentuada dos níveis de colesterol total, colesterol LDL e triglicerídeos (PITTLER et al., 1998).

Com relação à toxicidade, poucos são os estudos demonstrando os efeitos deletérios do extrato de *Cynara scolymus*. Estudo realizado por Noldin e colaboradores (2003) demonstrou que o extrato metanólico bruto das folhas da *Cynara scolymus* e a fração hexânica causaram significativa mortalidade de microcrustáceos *Artemia salina*. O triterpeno lupeol, isolado da fração hexânica, foi confirmado como sendo o responsável pelos efeitos citotóxicos no estudo realizado. Por outro lado a lactona sesquiterpenica, cinaropicrina esta presente em grande quantidade na alcachofra cultivada no Brasil e mesmo não tendo apresentado ação citotóxica no modelo *A. salina*, é considerada neurotóxica (NOLDIN et al., 2003). E em estudos realizados com extrato do receptáculo não

demonstrou nenhum sinal de toxicidade, mutagenicidade e genotoxicidade com dose de 2000 mg/Kg (ZAN, 2008).

Alguns estudos têm relatados casos de dermatite de contato alérgica induzido pela alcachofra. Essa ação é atribuída à presença de lactonas sesquiterpênicas como a cinaropicrina (MEDING, 1983; QUIRCE et al., 1996; PIPILI, CHOLONGITAS E IOANNIDOU, 2009).

Estudo realizado em humanos para avaliar a eficácia e segurança do extrato seco da alcachofra no tratamento da hiperlipoproteinemia demonstrou boa tolerabilidade e não foram observados efeitos colaterais nos 143 pacientes com hipercolesterolemia, tratados com placebo e com uma dose de 1.800 mg/dia de extrato seco de alcachofra por 6 semanas (ENGLISCH et al., 2000).

1.4 MODELOS DE INDUÇÃO DA OBESIDADE EM RATOS

A etiologia multifatorial da obesidade permite o desenvolvimento de diversas opções de indução de obesidade. O modelo que melhor se adapta as características do estudo deve ser escolhida para promover o aumento de peso dos animais, sejam eles ambientais ou genéticos (VON DIEMEN; TRINDADE; TRINDADE, 2006).

Para realização de experimentos envolvendo substâncias teste anti-obesidade, é comum a utilização de ratos da linhagem *Wistar*. Os animais com cerca de 90 a 120 dias de vida são considerados adultos jovens, ainda sob crescimento corporal, apesar das taxas menos acentuadas relativamente à fase precedente de maturação (TOMANARI; PINE; SILVA, 2003).

A dieta hipercalórica é o modelo mais simples de indução de obesidade, e possivelmente um dos que mais se assemelha a realidade da obesidade em humanos. Existem diversos tipos de dietas com esse propósito que provaram ser eficazes (VON DIEMEN; TRINDADE; TRINDADE, 2006).

O modelo que mais se assemelha a grande parte da obesidade humana é o modelo de obesidade exógena, onde é oferecido ao animal um maior aporte calórico, através de uma sobrecarga de carboidratos ou de gordura, isoladamente ou em associação. Esta dieta é denominada dieta “ocidentalizada”, de *fast-food*

ou ainda dieta cafeteria. Neste modelo experimental, acrescenta-se, ou associa-se, à ração padrão substâncias altamente calóricas que variam de acordo com os diferentes grupos de pesquisa, como bacon ou banha, castanhas, leite condensado, refrigerantes, chocolate, amendoim, guloseimas (CESARETTI; KOHLMANN JR, 2006).

Esta dieta produz um incremento de peso corporal total de aproximadamente 30–40% ao final de 12 semanas de estudo, além de produzir aumento significativo na quantidade de gordura visceral. A manutenção de dieta de alto conteúdo calórico por um longo período faz com que os animais venham a desenvolver, além da obesidade visceral, elevação da pressão arterial (CESARETTI; KOHLMANN JR, 2006).

Berraondo *et al.* (2000), Margareto *et al.* (2000), Milagro, Campion e Martinez (2006), Garcia-Diaz *et al.* (2007) e Garcia-Diaz *et al.* (2009) propuseram dieta composta por uma mistura de patê, bacon, chips, biscoitos, chocolate e ração padrão na proporção respectiva de 2 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1, ofertada diariamente, observando aumento de peso dos animais.

Kamalakkanna *et al.* (2010) utilizaram uma versão modificada da proposta por Haris (1993), com alto teor de gordura. A dieta consistiu de três variantes: (a) leite condensado + pão + amendoim; (b) chocolate + bolachas secas de coco; (c) queijo + batatas cozidas com gordura bovina. Todos os cardápios foram adicionados à ração padrão. As variantes foram apresentadas em dias alternados ao longo do tratamento.

Jindal *et al.* (2011) utilizaram uma dieta de cafeteria que consistiu em três variantes: (a) 25 g de pão + 25 g de batata; (b) 25 g de leite condensado + 25 g de biscoitos; (c) 25 g de batata chips + 25 g de arroz. Essa dieta foi dieta adicionada à ração padrão durante um período de seis semanas.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Verificar os efeitos do extrato seco da *Cynara scolymus* no ganho e redução de peso em ratos submetidos à dieta padrão e hipercalórica.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Verificar a interferência do extrato seco de *Cynara scolymus* no ganho de peso de ratos submetidos à dieta padrão e à dieta hipercalórica.

Verificar a interferência do extrato seco de *Cynara scolymus* na redução de peso de ratos submetidos à dieta padrão e à dieta hipercalórica.

Analisar o efeito nos parâmetros bioquímicos no ganho de peso e na redução de peso: albumina, alanina transferase (ALT), fosfatase alcalina, glicose, ureia, creatinina, colesterol e triglicerídeos em ratos submetidos à dieta padrão e à dieta hipercalórica.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 ANIMAIS

Para a realização do presente estudo foram utilizados animais adultos jovens da espécie *Wistar (Rattus Norvegicus albinus)* machos, com cerca de 8 a 10 semanas de idade, com peso médio de 100 a 250 g, adquiridos e criados no biotério da Faculdade UNISUL – Campus Tubarão - SC, em ambiente restrito, com temperatura controlada (25°C) e ciclo de 12 horas de claro e escuro.

Para avaliação do efeito do extrato de *Cynara scolymus* no ganho e redução de peso os animais foram alimentados com duas dietas, a dieta padrão (DP) – administração exclusiva de ração, e a dieta de cafeteria (DC) – dieta hipercalórica.

A ração em pellets foi a base da alimentação dos grupos da dieta padrão. A ração Nuvital® (Nutrientes S.A.) é composta de milho integral moído, farelo de soja, farelo de trigo, carbonato de cálcio, fosfato bicálcico, cloreto de sódio, gordura vegetal, premix vitamínico mineral aminoácido, contendo 293 kcal em 100 g. A composição da ração utilizada inclui proteína bruta (22 a 22,5%), lipídeos (4,4%) e carboidratos (53 a 55%). Os animais receberam a DP de forma irrestrita e água *ad libitum*.

A DC proposta inclui a suplementação com alimentos hipercalóricos à ração. Essa dieta foi utilizada previamente por Jindal *et al.* (2011). A composição energética média da DC foi de 9% de proteína, 31,5% de carboidratos e 60% de lipídeos, somando 340 kcal em 100 g. O cardápio da dieta de cafeteria consistiu em três variantes: (a) 25 g de pão + 25 g de leite condensado; (b) 25 g de batata frita + 25 g de biscoito de chocolate; (c) 25 g de batata chips + 25 g de arroz. A DC foi complementada por ração padrão e água *ad libitum*. A dieta foi ofertada em sequência (a), (b) e (c) por três dias. No quarto dia novamente a sequência foi repetida, iniciando pela dieta (a) até o final do experimento.

Ao final de todo o período experimental, os animais foram anestesiados, receberam por via intraperitoneal, diazepam (2 mg/kg) seguido de pentobarbital

(30 mg/kg), e depois sacrificados pelo método de deslocamento cervical/guilhotina.

3.2 MATERIAL VEGETAL

O extrato seco de *Cynara scolymus* foi obtido através de um distribuidor de matérias-primas do Rio Grande do Sul (Fagron), sem aditivos. A substância teste foi adquirida em embalagem de 500 g, fechada, com selo de certificação e garantia de qualidade. O certificado de análise magistral do lote SALCA0004F/11, com resultado aprovado possui número de análise 605191 28/02/2012. A análise fitoquímica identificou alcalóides presentes no extrato seco da planta.

Para o experimento, a substância teste foi homogeneizada em água deionizada.

3.3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

3.3.1 Avaliação do extrato de *Cynara scolymus* no ganho de peso

Para avaliação do efeito da *Cynara scolymus* no ganho de peso, os animais foram alimentados por 40 dias com a DP e a DC em conjunto com a diária administração por gavagem da substância teste em três diferentes doses (500 mg/kg, 1000 mg/kg e 1500 mg/kg).

Para tal, os animais foram divididos em grupos experimentais (n = 6) (Figura 1):

- a) Grupo 1: Controle dieta padrão (CDP)
- b) Grupo 2: Controle dieta cafeteria (CDC)
- c) Grupo 3: DP + 500 mg/kg
- d) Grupo 4: DP + 1000 mg/kg
- e) Grupo 5: DP + 1500 mg/kg
- f) Grupo 6: DC + 500 mg/kg
- g) Grupo 7: DC + 1000 mg/kg
- h) Grupo 8: DC + 1500 mg/kg

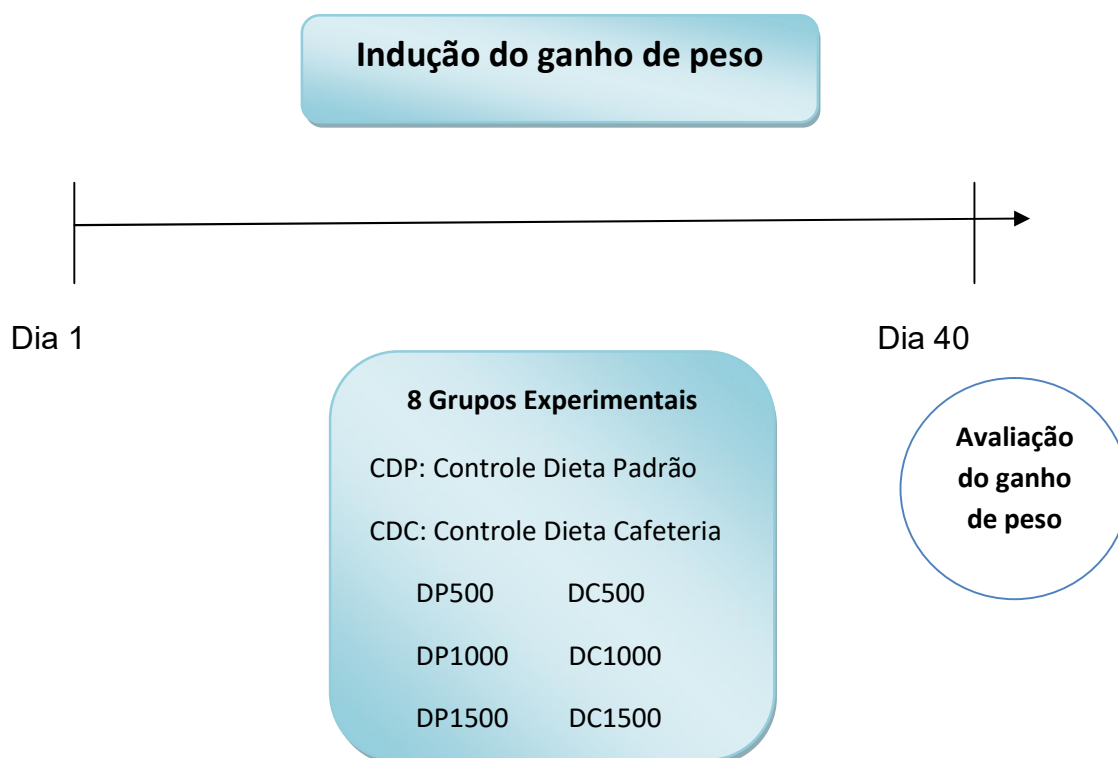


Figura 1: Diagrama da metodologia da avaliação no ganho de peso

3.3.2 Avaliação do extrato de *Cynara scolymus* na redução de peso

Para avaliação do efeito da *Cynara scolymus* na redução do peso utilizou-se animais previamente submetidos por 40 dias a DP e DC sem a administração da substância teste. Os grupos então mantiveram sua dieta por mais 30 dias (41 a 70 dia) e receberam tratamento diário da substância teste em três diferentes dosagens (500 mg/kg, 1000 mg/kg e 1500 mg/kg). Dessa forma, os grupos para avaliação da interferência da *Cynara scolymus* na redução de peso permaneceram em experimento por 70 dias.

Para tal, os animais foram divididos em grupos experimentais (n = 6) (Figura 2):

- a) Grupo 9: Controle dieta padrão (CDP)
- b) Grupo 10: Controle dieta cafeteria (CDC)
- c) Grupo 11: DP + 500 mg/kg
- d) Grupo 12: DP + 1000 mg/kg

- e) Grupo 13: DP + 1500 mg/kg
- f) Grupo 14: DC + 500 mg/kg
- g) Grupo 15: DC + 1000 mg/kg
- h) Grupo 16: DC + 1500 mg/kg

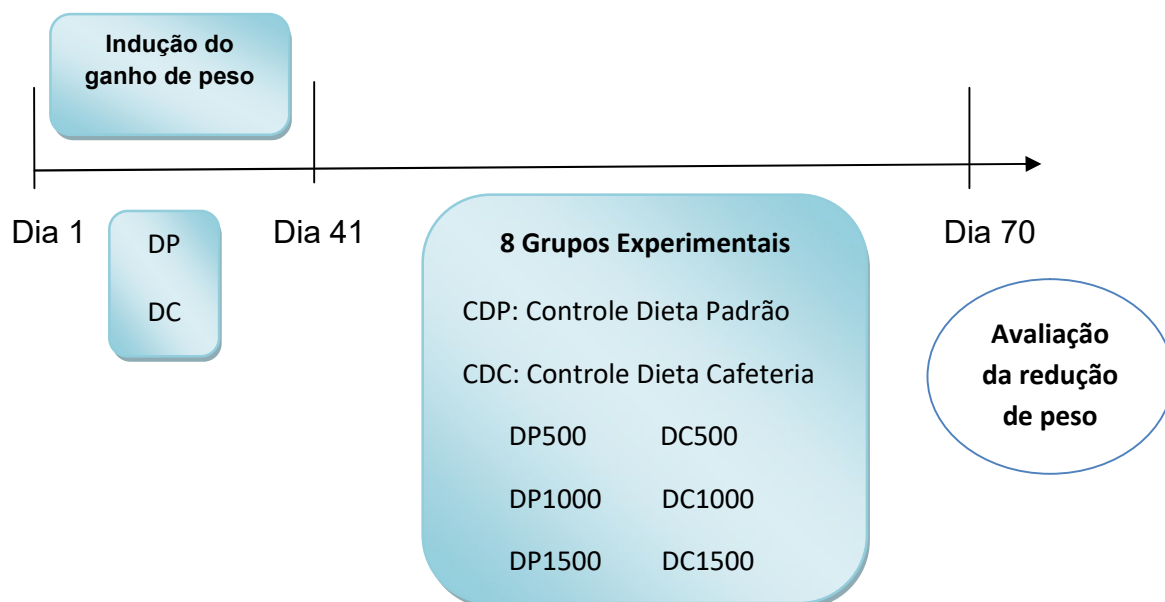


Figura 2: Diagrama da metodologia da avaliação na redução de peso

3.3.3 Massa corporal

Durante todo o período experimental, os animais foram pesados diariamente para avaliação da variação de massa. Os resultados estão expressos com percentual (média $\pm$ desvio padrão). Os dados oriundos das mensurações corporais foram avaliados com os testes *Kolmogorov-Smirnov*, *Kruskal-Wallis* e *ANOVA*.

3.3.4 Parâmetros bioquímicos

Os parâmetros utilizados nesse experimento incluíram perfil lipídico, provas de função renal e hepática.

A coleta de 10 mL de sangue total foi realizada no momento do sacrifício dos animais, sendo 5 mL armazenado em tubo Vacutainer® com EDTA e 5mL em tubo Vacutainer® siliconizado, mantidos refrigerado até a chegada no laboratório.

As amostras com EDTA foram encaminhadas para o Laboratório de Análises Clínicas da ULBRA para realização da distensão do sangue para avaliação da morfologia celular.

As amostras armazenadas em tubo sem anticoagulante foram centrifugadas a 5.000 rpm durante 10 minutos. O soro obtido foi separado e armazenado em tubos para a realização das provas bioquímicas determinando o perfil hepático (albumina, ALT, fosfatase alcalina, glicose) perfil renal (ureia e creatinina) e perfil lipídico (colesterol, triglicerídeos). As amostras foram congeladas para análise posterior.

Para análise estatística utilizou-se os testes *Kolmogorov-Smirnov*, *Kruskal-Wallis* e ANOVA.

3.4 Procedimentos Éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Luterana do Brasil pelo Protocolo no: 2011-49P.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A utilização de medicamentos para o controle do peso corporal, seja para fins estéticos ou para o tratamento de transtornos alimentares, tem sido cada vez mais freqüente.

O uso de plantas com fins terapêuticos na medicina não é o de substituir medicamentos, mas de propiciar uma opção terapêutica segura. Investigando o potencial farmacológico de espécies vegetais, levando ao possível desenvolvimento de novos fármacos mais eficazes e com menos efeitos adversos que os já existem no mercado. Apesar da sua popularidade na medicina popular brasileira há deficiência em relação a pesquisas sobre a real eficácia e segurança da *Cynara scolymus*.

Nesse contexto, o presente trabalho avaliou os efeitos do extrato seco da *Cynara scolymus* em ratos submetidos à dieta padrão e hipercalórica sob parâmetros antropométricos e bioquímicos.

4.1 AVALIAÇÃO DO EXTRATO DE *CYNARA SCOLYMUS* NO GANHO DE PESO

Os resultados demonstram que ambas as dietas promoveram aumento do peso nos animais, quando comparado o 1º e 40º dia de tratamento, onde se observou que os animais controle da dieta padrão (CDP) e da dieta de cafeteria (CDC) obtiveram respectivamente um percentual de aumento médio de $52,2 \pm 6,4$ (CDP) e de $54,0 \pm 6,6$ (CDC).

Tais dados corroboram com dados da literatura que demonstram que animais submetidos à dieta irrestrita aumentam de peso significativamente (TOMARAI; PINE; SILVA, 2003; CESARETTI; KOHLMANN JR, 2006). Nos primeiros meses de vida esse ganho de peso tende a ser mais acelerado, e no decorrer do tempo desacelera-se gradativamente tendendo a uma estabilidade assintótica. Essa é a tendência conhecida na evolução ponderal de ratos (TOMANARI; PINE; SILVA, 2003).

Quando comparado a influência do tipo de dieta (padrão ou hipercalórica) no ganho de peso, verifica-se que o aumento de peso do grupo CDC está em

consonância com dados de Cesaretti e Kohlmann Jr (2006) que relatam que em geral, a dieta de cafeteria teoricamente aumenta em cerca de 30 a 40% o peso dos animais em 12 semanas. Porém, observou-se que o consumo de uma dieta com nível energético maior apesar de ter promovido um aumento significativo no peso corporal, o mesmo não foi estatisticamente significativo quando comparado aos animais submetidos à dieta padrão (CDP).

Quando analisado o efeito das diferentes doses de *Cynara scolymus* (500, 1000 e 1500 mg/kg) no ganho de peso observa-se que as mesmas não interferiram no ganho de peso dos animais submetidos a dieta padrão ou dieta de cafeteria quando comparado aos seus respectivos grupos controle (Tabela 1).

Tabela 1. Efeito do extrato seco de *Cynara scolymus* no ganho de peso de animais submetidos à dieta padrão e dieta de cafeteria.

Grupo	Dieta Padrão				Dieta de Cafeteria			
	N	Média	DP	p	n	Média	DP	P
Controle	6	52,2	6,4	0,193 ^{ns}	6	54,0 ^A	6,6	0,008**
500 mg/kg	6	61,4	26,8		6	70,6 ^{AB}	9,1	
1000 mg/kg	6	43,0	9,6		6	110,3 ^B	48,2	
1500 mg/kg	6	46,7	5,8		6	74,8 ^{AB}	9,7	

DP – desvio-padrão; ns – não significativo; ** significativo $p \leq 0,01$

Médias seguidas de mesma letra não diferem entre si

Através dos resultados da Análise de Variância (ANOVA) verificou-se que nos animais submetidos à dieta de cafeteria, apesar de ter havido aumento de peso em todos os grupos tratados com *Cynara scolymus*, apenas para o grupo tratado com 1000 mg/kg o ganho percentual de peso foi significativamente superior ao grupo controle ($p=0,008$) (Tabela 1; Figura 3).

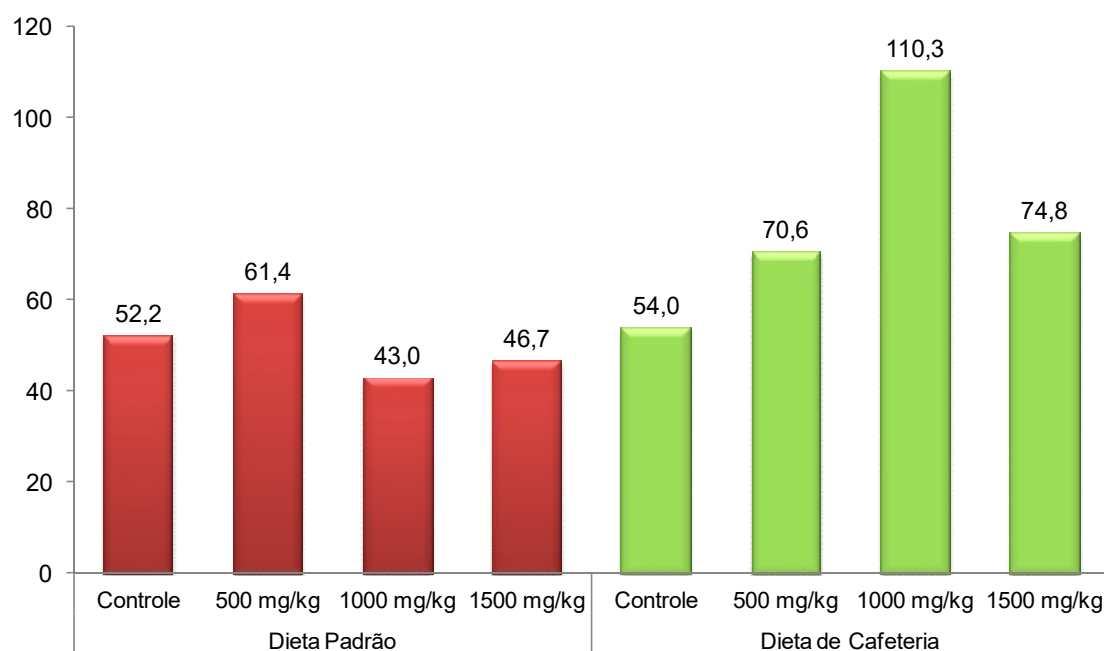


Figura 3. Efeito do extrato seco de *Cynara scolymus* no percentual médio de ganho de peso (%) de animais submetidos à dieta padrão e dieta de cafeteria.

4.2 AVALIAÇÃO DO EXTRATO DE *CYNARA SCOLYMUS* NA REDUÇÃO DE PESO

Para avaliar se a *Cynara scolymus* promove redução de peso, primeiramente os animais foram tratados por 40 dias com DP e DC e somente a partir do 41º dia os animais passaram a receber as diferentes doses de extrato de *Cynara scolymus* (500, 1000 e 1500 mg/kg).

Quando comparado o peso do animal no início do tratamento (41º dia) em relação ao peso no término do tratamento (70º dia) de tratamento com as diferentes doses de *Cynara scolymus*, observou-se que em ambas as dietas houve aumento do peso nos animais. Não houve diferença estatística no ganho de peso dos animais entre as duas dietas (Tabela 2; Figura 4).

Quando analisado o efeito da *Cynara scolymus* na redução de peso nos animais submetidos à DP, os resultados demonstram que as doses de 1000 mg/kg ($5,9 \pm 1,4$) e 1500 mg/kg ($6,4 \pm 1,5$) apresentaram redução no percentual de redução de peso, mas não foram relevantes estatisticamente quando comparados ao grupo controle ($6,9 \pm 2,9$).

Em relação a o efeito da *Cynara scolymus* na redução de peso nos animais submetidos à DC, observamos que houve redução de peso das doses de 1000 mg/kg ($9,2 \pm 1,9$) e 1500 mg/kg ($11,8 \pm 6,6$) quando comparadas ao grupo controle, mas não foram relevantes estatisticamente quando comparados ao grupo controle ($12,0 \pm 3,7$).

Tabela 2. Efeito do extrato seco de *Cynara scolymus* na redução de peso (%) de animais submetidos à dieta padrão e dieta de cafeteria.

Grupo	Dieta Padrão				Dieta de Cafeteria			
	N	Média	DP	p	n	Média	DP	P
Controle	6	6,9	2,9	0,745 ^{ns}	6	12,0	3,7	0,386 ^{ns}
500 mg/kg	6	7,3	2,8		6	13,3	2,7	
1000 mg/kg	6	5,9	1,4		6	9,2	1,9	
1500 mg/kg	6	6,4	1,5		6	11,8	6,6	

DP – desvio-padrão; ns – não significativo

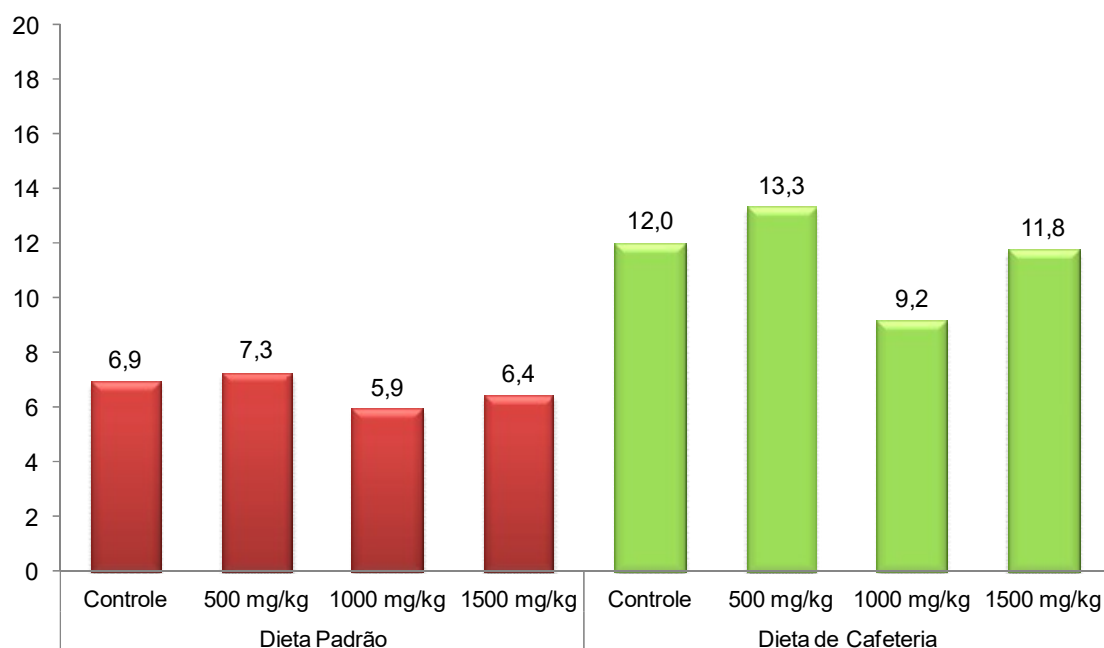


Figura 4. Efeito do extrato seco de *Cynara scolymus* no percentual médio de redução de peso (%) de animais submetidos à dieta padrão e dieta de cafeteria.

4.3 PARÂMETROS BIOQUÍMICOS

4.3.1 Albumina

Em relação à análise do efeito da *Cynara scolymus* sobre a albumina no ganho de peso, observou-se através dos resultados da Análise de Variância (ANOVA) que existe diferença significativa entre os grupos apenas para a Dieta Padrão. Para essa dieta observa-se que a albumina para o grupo 500 mg/kg foi significativamente superior ao grupo Controle ($p=0,030$). Para o restante dos grupos não foram observadas diferenças significativas (Tabela 3; Figura 5).

Tabela 3. Efeito do extrato seco de *Cynara scolymus* sobre a concentração sérica de albumina no ganho de peso

Grupo	Dieta Padrão				Dieta de Cafeteria			
	N	Média	DP	p	n	Média	DP	P
Controle	5	2,4 ^A	0,4	0,030*	5	2,9	0,7	0,069 ^{ns}
500 mg/kg	6	3,6 ^B	0,8		6	2,7	0,8	
1000 mg/kg	6	2,8 ^{AB}	0,6		6	3,1	0,6	
1500 mg/kg	6	3,3 ^{AB}	0,8		6	2,1	0,1	

DP – desvio-padrão; ns – não significativo; * significativo $p \leq 0,05$; ** significativo $p \leq 0,01$

Médias seguidas de mesma letra não diferem entre si

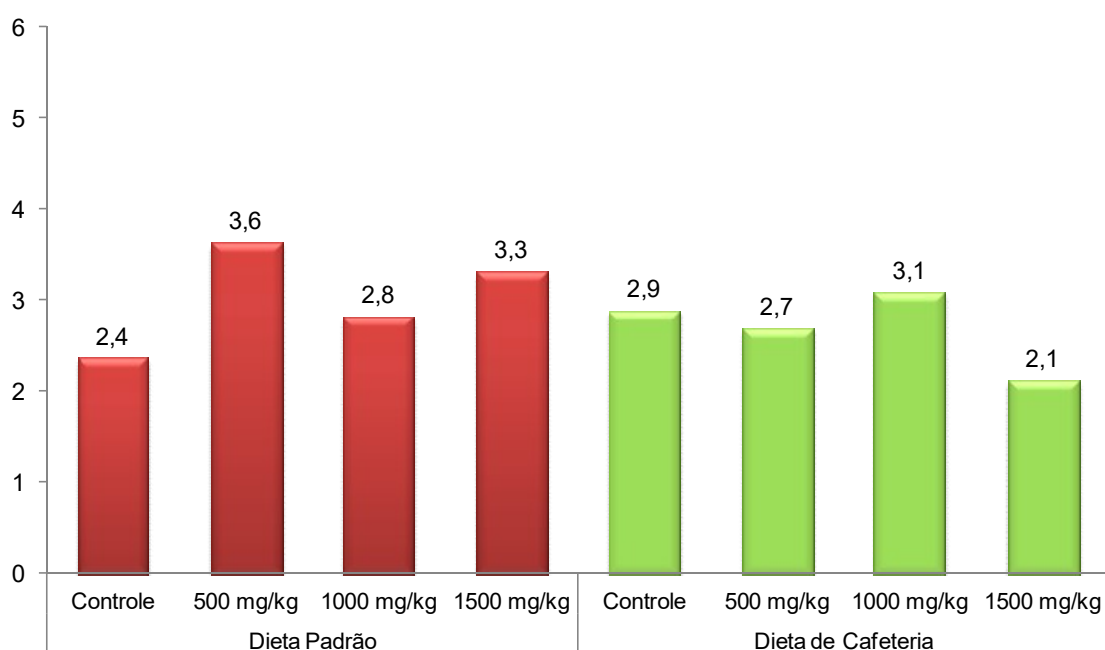


Figura 5. Efeito do extrato seco de *Cynara scolymus* sobre a concentração sérica de albumina no ganho de peso

Em relação à análise do efeito da *Cynara scolymus* sobre a albumina na redução de peso (Tabela 4; Figura 6), observou-se através dos resultados da Análise de Variância (ANOVA) que existe diferença significativa entre os grupos apenas para a Dieta de Cafeteria. Para essa dieta observa-se que a albumina para o grupo Controle foi significativamente superior aos grupos 1000 e 1500 mg/kg ($p=0,001$).

Tabela 4. Efeito do extrato seco de *Cynara scolymus* sobre a concentração sérica de albumina na redução de peso

Grupo	Dieta Padrão				Dieta de Cafeteria			
	N	Média	DP	p	n	Média	DP	P
Controle	6	2,7	0,7	0,175 ^{ns}	6	3,8 ^A	1,1	0,001 ^{**}
500 mg/kg	6	3,8	1,2		6	2,9 ^{AB}	0,2	
1000 mg/kg	6	2,9	1,3		6	1,9 ^B	0,6	
1500 mg/kg	6	2,7	0,4		5	2,3 ^B	0,4	

DP – desvio-padrão; ns – não significativo; * significativo $p \leq 0,05$; ** significativo $p \leq 0,01$

Médias seguidas de mesma letra não diferem entre si

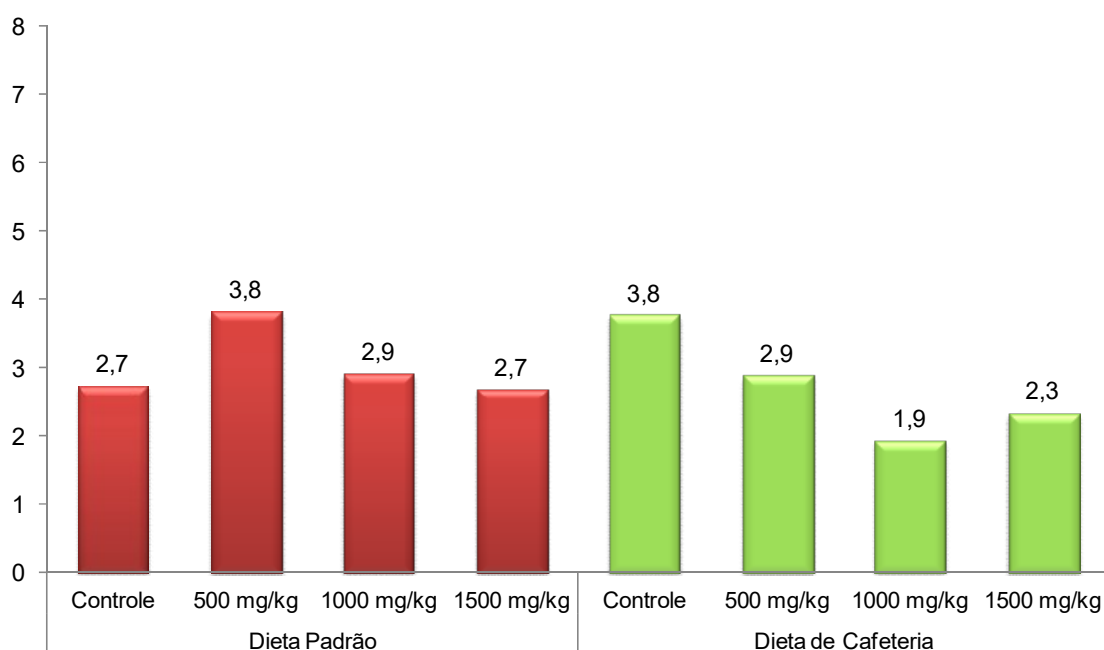


Figura 6. Efeito do extrato seco de *Cynara scolymus* sobre a concentração sérica de albumina na redução de peso

A albumina é a proteína mais abundante no sangue, sintetizada principalmente no fígado. Ela é considerada importante parâmetro bioquímico para avaliação de estado nutricional e de índice prognóstico em várias doenças, principalmente as hepáticas.

A análise da albumina é um parâmetro de fácil acesso, fácil forma de detecção e ainda, exame de baixo custo (CABRAL; CARVALHO; MISZPUTEN, 2001).

Células hepáticas participam de uma variedade de atividades metabólicas, e contém uma série de enzimas. Na lesão hepática, a função de transporte dos hepatócitos está perturbado, resultando no escape através da membrana plasmática. Isso resulta em uma elevação na concentração de suas enzimas séricas (HAMID *et al.*, 2012).

No presente estudo observou-se que os índices de albumina se encontraram acima do controle em todas as doses avaliadas, nas dietas de cafeteria e dieta padrão, no ganho de peso, sendo significativamente estatístico somente para a dose 500 mg/kg. Quando observamos para redução de peso, também houve um aumento em todas as doses da DP, em comparação ao controle; para a DC houve a redução da albumina, sendo estatisticamente significativo para as doses de 1000 mg/kg e 1500 mg/kg.

O presente estudo não contou com o exame de bilirrubina. A alta concentração sérica desse elemento pode ser um indicativo de doenças do fígado, pois é frequentemente observada em várias doenças hepáticas. Esse aumento pode ocorrer devido a uma metabolização hepática deficiente, no nível de conjugação, absorção ou excreção (ANDRITOIU *et al.*, 2011; YOKOOJI *et al.*, 2011). O nível reduzido indica desnutrição ou presença de doenças inflamatórias crônicas (CABRAL; CARVALHO; MISZPUTEN, 2001; ALVAREZ-PEREZ; CASTELO-BRANCO; ALVAREZ-SABIN, 2011).

A análise histológica do fígado é necessária para comprovar dados de lesão hepática pela exposição à *Cynara scolymus*, assim como uma correlação com as outras enzimas avaliadas nessa pesquisa.

4.3.2 Alanina transaminase (ALT)

Em relação à análise do efeito da *Cynara scolymus* sobre a ALT no ganho de peso, observou-se através dos resultados da Análise de Variância (ANOVA) que existe diferença significativa entre os grupos apenas para a Dieta Padrão. Para essa dieta observa-se que ALT para o grupo 500 mg/kg foi significativamente superior ao grupo 1500 mg/kg. ($p=0,021$). Para o restante dos grupos não foram observadas diferenças significativas (Tabela 5; Figura 7).

Tabela 5. Efeito do extrato seco de *Cynara scolymus* sobre a concentração sérica de ALT no ganho de peso

Grupo	Dieta Padrão				Dieta de Cafeteria			
	N	Média	DP	p	n	Média	DP	P
Controle	6	51,4 ^{AB}	16,6	0,021*	6	47,1	11,7	0,087 ^{ns}
500 mg/kg	6	68,6 ^A	10,6		6	58,8	21,8	
1000 mg/kg	6	51,3 ^{AB}	7,0		6	49,2	14,7	
1500 mg/kg	6	44,8 ^B	13,2		6	68,0	7,5	

DP – desvio-padrão; ns – não significativo; * significativo $p \leq 0,05$

Médias seguidas de mesma letra não diferem entre si

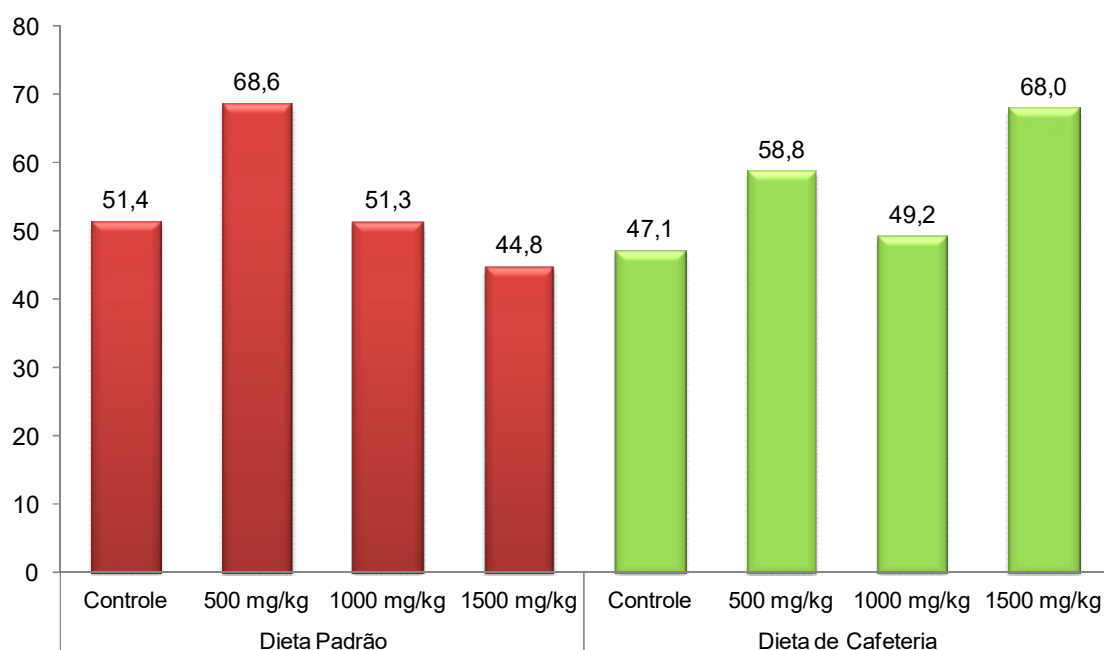


Figura 7. Efeito do extrato seco de *Cynara scolymus* sobre a concentração sérica de ALT no ganho de peso

Na redução de peso, através dos resultados do teste Análise de Variância (ANOVA) verifica-se que não existe diferença significativa entre os grupos para nenhuma das dietas (Tabela 6; Figura 8).

Tabela 6. Efeito do extrato seco de *Cynara scolymus* sobre a concentração sérica de ALT na redução de peso

Grupo	Dieta Padrão				Dieta de Cafeteria			
	N	Média	DP	p	n	Média	DP	P
Controle	6	62,0	17,6	0,369 ^{ns}	6	39,2	7,9	0,223 ^{ns}
500 mg/kg	6	54,0	20,2		6	55,7	14,7	
1000 mg/kg	6	78,4	29,7		6	52,7	28,5	
1500 mg/kg	6	72,7	31,1		5	38,2	4,8	

DP – desvio-padrão; ns – não significativo; * significativo $p \leq 0,05$; ** significativo $p \leq 0,01$

Médias seguidas de mesma letra não diferem entre si

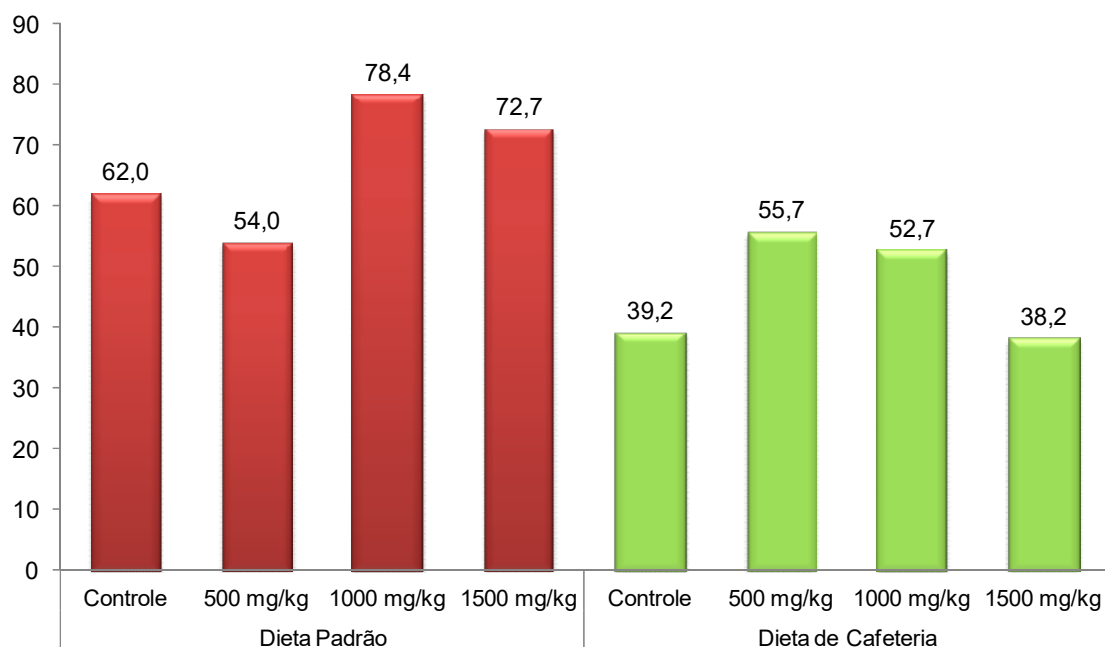


Figura 8. Efeito do extrato seco de *Cynara scolymus* sobre a concentração sérica de ALT na redução de peso

A ALT desempenha no fígado dos mamíferos um papel chave no catabolismo amino-ácido e na gliconeogênese. Pequenas quantidades são encontradas na circulação de alguns tecidos, mas sua elevação sérica é considerada específica para necrose hepatocelular (JACKSON *et al.*, 2008).

Os níveis séricos aumentados das aminotransferases, tanto da ALT quanto a aminotransferase do aspartato (AST), são indicadores sensíveis de lesão hepatocelular (BRISOTTI *et al.*, 2000).

O controle enzimático é importante para verificar alterações na função hepática, mas estão presentes em altas concentrações no músculo, fígado e cérebro. Uma elevação de sua atividade no sangue pode portanto indicar necrose ou moléstia de qualquer um desses tecidos (MESSIAS *et al.*, 2009). Reis *et al.* (2011) afirmam que a ALT é um indicador mais sensível a hepatotoxicidade, pois sabe-se que a AST está presente em diversos tecidos corporais, já a ALT é encontrada primariamente no fígado, e em pequena quantidade no rim e no coração.

Mincis e Mincis (2007) afirmam que há pouca correlação entre intensidade do dano hepático e níveis de transaminases. A causa da elevação sérica de aminotransferases varia consideravelmente, podendo estar relacionada ao consumo de álcool e com patologias não-hepáticas. Além disso, afirmam que não é incomum pacientes sem sintomas apresentarem elevação sérica de ALT.

No presente estudo, não foram encontrados alterações desse índice em comparação aos grupos controles, porém se compararmos os dados com achados em outros estudos realizados, somente os valores da DP 500 mg/kg e DC 1500 mg/kg no grupo ganho de peso e DP 1000 mg/kg e 1500 mg/kg no grupo redução de peso não se enquadram nos valores de referência que são $51 \pm 12,3$ (DANTAS *et al.*, 2006).

4.3.3 Fosfatase alcalina

Em relação à análise do efeito da *Cynara scolymus* sobre a fosfatase alcalina no ganho de peso, através dos resultados da Análise de Variância (ANOVA) verifica-se que existe diferença significativa entre os grupos apenas

para a Dieta Padrão. Para essa dieta observa-se que a fosfatase alcalina para o grupo 1000 mg/kg foi significativamente superior ao grupo Controle ($p=0,034$). Para o restante dos grupos não foram observadas diferenças significativas (Tabela 7; Figura 9).

Tabela 7. Efeito do extrato seco de *Cynara scolymus* sobre a concentração sérica da fosfatase alcalina no ganho de peso

Grupo	Dieta Padrão				Dieta de Cafeteria			
	N	Média	DP	p	n	Média	DP	P
Controle	6	157,6 ^A	37,2	0,034*	6	203,9	50,7	0,097 ^{ns}
500 mg/kg	6	249,0 ^{AB}	64,2		5	175,2	62,2	
1000 mg/kg	6	294,5 ^B	122,4		6	138,3	33,1	
1500 mg/kg	6	215,1 ^{AB}	47,7		6	146,0	40,1	

DP – desvio-padrão; ns – não significativo; * significativo $p \leq 0,05$; ** significativo $p \leq 0,01$

Médias seguidas de mesma letra não diferem entre si

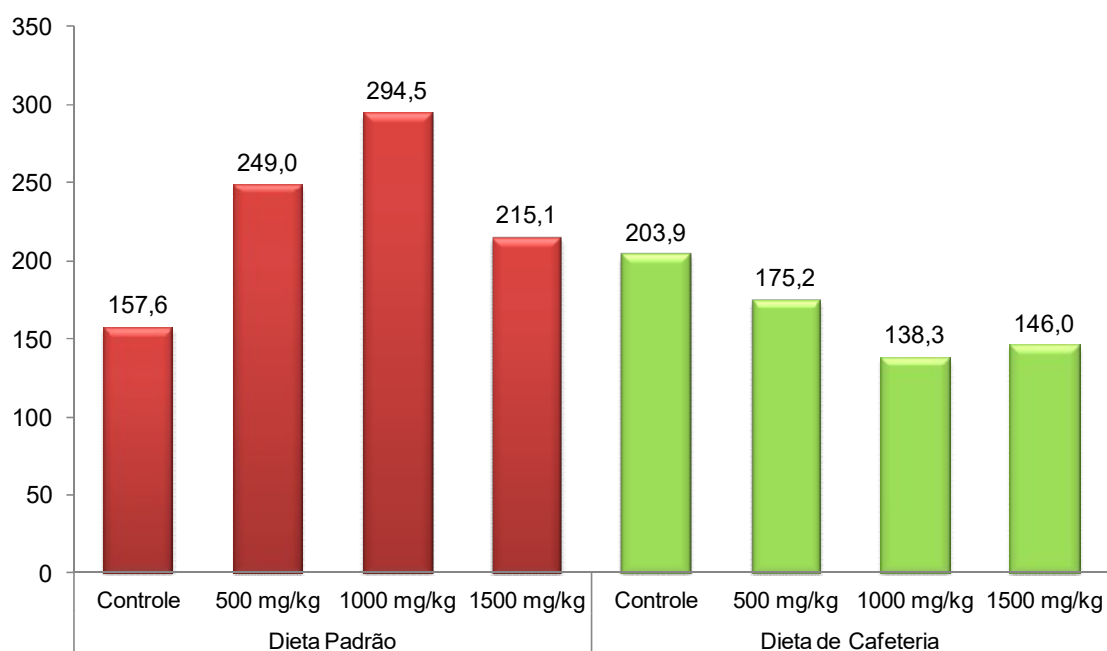


Figura 9. Efeito do extrato seco de *Cynara scolymus* sobre a concentração sérica da fosfatase alcalina no ganho de peso

Através dos resultados da Análise de Variância (ANOVA) verifica-se que existe diferença significativa entre os grupos para ambas as dietas (Tabela 8; Figura 10):

- *Dieta Padrão*: Para essa dieta observa-se que Fosfatase alcalina para o grupo 1500 mg/kg foi significativamente inferior aos grupos Controle e 500 mg/kg ($p=0,006$).

- *Dieta de Cafeteria*: Para essa dieta observa-se que Fosfatase alcalina para o grupo 500 mg/kg foi significativamente superior aos grupos Controle e 1000 mg/kg ($p=0,015$).

Tabela 8. Efeito do extrato seco de *Cynara scolymus* sobre a concentração sérica da fosfatase alcalina na redução de peso

Grupo	Dieta Padrão				n	Dieta de Cafeteria		
	N	Média	DP	p		Média	DP	P
Controle	6	209,5 ^A	49,5	0,006**	6	105,3 ^B	25,1	0,000**
500 mg/kg	6	238,5 ^A	39,0		6	215,9 ^A	21,5	
1000 mg/kg	6	175,6 ^{AB}	66,2		6	108,6 ^B	51,0	
1500 mg/kg	6	126,5 ^B	41,3		4	161,1 ^{AB}	30,9	

DP – desvio-padrão; ns – não significativo; * significativo $p \leq 0,05$; ** significativo $p \leq 0,01$

Médias seguidas de mesma letra não diferem entre si

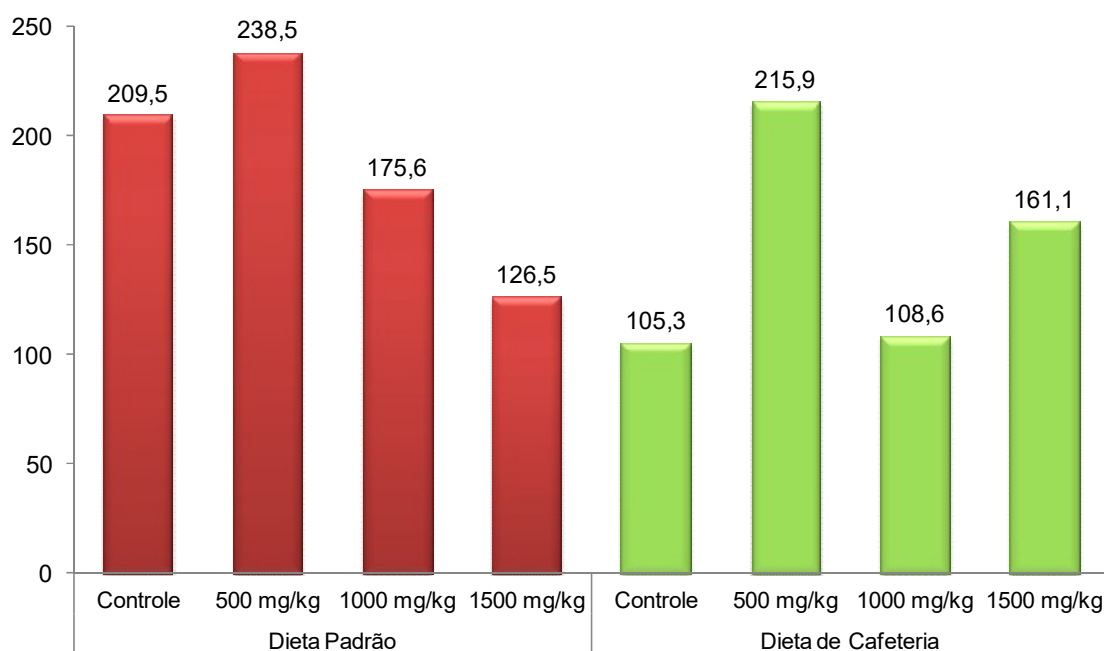


Figura 10. Efeito do extrato seco de *Cynara scolymus* sobre a concentração sérica da fosfatase alcalina na redução de peso

A fosfatase alcalina é excretada normalmente pelo fígado, através da via biliar. Durante o processo de lesão hepática existe um defeito na excreção biliar que se reflete em seus níveis aumentados no soro. O aumento da fosfatase alcalina, portanto, pode indicar lesão hepática (HAMID *et al.*, 2012).

Em um adulto com função hepática normal a fosfatase alcalina da análise do soro é fornecida igualmente pelo fígado e osso. Sendo produzida por osteoblastos no aumento da remodelação óssea, pode estar elevada em patologias como a osteomalácia (SHAHEEN; NOOR; BARAKZAI, 2012).

O aumento sérico dos níveis de fosfatase alcalina se relaciona predominantemente com distúrbios do fígado e ósseo. Para realizar essa diferenciação recomenda-se a avaliação dos níveis das enzimas gamaglutamil transferase, ou 5-nucleotidase, que estão elevadas em conjunto com a fosfatase alcalina nos casos de doenças hepáticas (e não ósseas) (MINCIS; MINCIS, 2007).

Se compararmos os resultados encontrados com o estudo realizado por (DANTAS *et al.*, 2006) que descrevem como valores de referência para fosfatase alcalina $124 \pm 6,1$ somente os valores do grupo redução de peso doses DP 1500

mg/kg e DC controle e 1000 mg/kg estariam dentro dos valores de referência. Os outros valores estariam acima dos valores de referência, podendo sugerir possíveis efeitos hepatotóxicos. Porém mais estudos são necessários para verificação da hepatotoxicidade da *Cynara scolymus*.

4.3.4 Glicose

Em relação à análise da glicose no período de ganho de peso, através dos resultados da Análise de Variância (ANOVA) verifica-se que existe diferença significativa entre os grupos apenas para a Dieta Padrão. Para essa dieta observa-se que a Glicose para o grupo 1500 mg/kg foi significativamente superior ao grupo Controle ($p=0,032$). Para o restante dos grupos não foram observadas diferenças significativas (Tabela 9; Figura 11).

Tabela 9. Efeito do extrato seco de *Cynara scolymus* sobre a concentração sérica da glicose (mg/dL) no ganho de peso

Grupo	Dieta Padrão				Dieta de Cafeteria			
	N	Média	DP	p	n	Média	DP	P
Controle	6	110,2 ^A	51,5	0,032*	6	107,7	11,9	0,126 ^{ns}
500 mg/kg	6	137,0 ^{AB}	23,1		6	156,4	39,9	
1000 mg/kg	6	154,3 ^{AB}	51,1		6	145,0	34,7	
1500 mg/kg	6	197,4 ^B	56,2		6	124,6	47,8	

DP – desvio-padrão; ns – não significativo; * significativo $p \leq 0,05$; ** significativo $p \leq 0,01$

Médias seguidas de mesma letra não diferem entre si

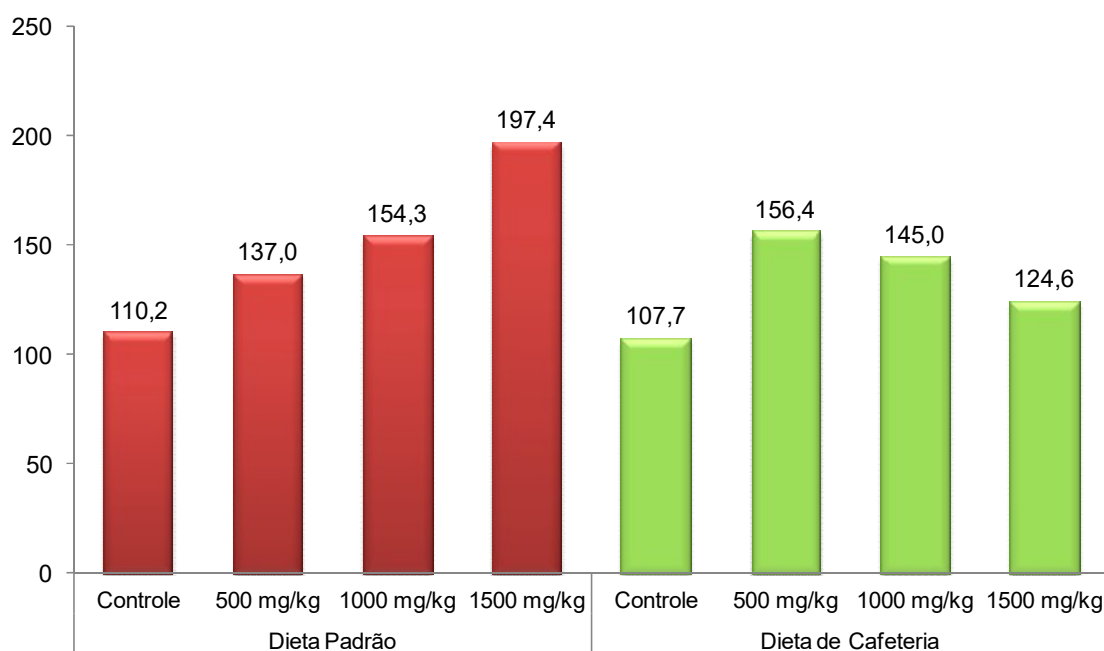


Figura 11. Efeito do extrato seco de *Cynara scolymus* sobre a concentração sérica da glicose (mg/dL) no ganho de peso

Quando analisamos a redução do peso, através dos resultados da Análise de Variância (ANOVA) verifica-se que existe diferença significativa entre os grupos apenas para a Dieta Padrão. Para essa dieta observa-se que a Glicose para o grupo 500 mg/kg foi significativamente superior aos grupos 1000 e 1500 mg/kg ($p=0,011$). Para o restante dos grupos não foram observadas diferenças significativas (Tabela 10; Figura 12).

Tabela 10. Efeito do extrato seco de *Cynara scolymus* sobre a concentração sérica da glicose (mg/dL) na redução de peso

Grupo	Dieta Padrão				Dieta de Cafeteria			
	N	Média	DP	p	n	Média	DP	p
Controle	6	145,4 ^{AB}	47,7	0,011*	6	134,3	21,5	0,355 ^{ns}
500 mg/kg	6	191,0 ^A	9,0		6	118,3	33,1	
1000 mg/kg	6	130,3 ^B	38,3		6	164,2	74,9	
1500 mg/kg	6	122,8 ^B	29,6		5	120,7	42,6	

DP – desvio-padrão; ns – não significativo; * significativo $p \leq 0,05$; ** significativo $p \leq 0,01$

Médias seguidas de mesma letra não diferem entre si

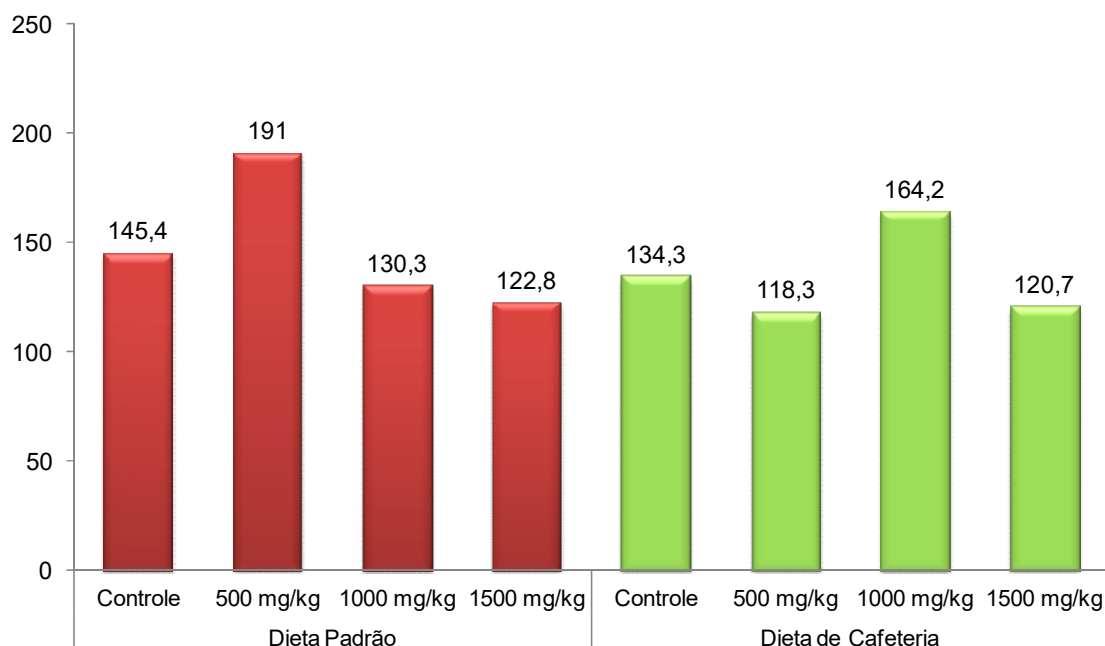


Figura 12. Efeito do extrato seco de *Cynara scolymus* sobre a concentração sérica da glicose (mg/dL) na redução de peso

Ratos adultos jovens com cerca de 250 gr tendem a possuir uma glicemia de $85,0 \pm 22,5$ (SANTOS *et al.*, 2010). Para Dantas *et al.* (2006), os valores médios ficam em torno de $108,0 \pm 17,4$. Guimarães e Mazaro (2004) encontraram valores de $116,1 \pm 9,6$. Harkness e Wagner (1993) encontraram valores entre 50 e 135 para a glicemia.

Contarteze *et al.* (2009) encontraram diferença significativa entre o grupo alimentado em dieta hipercalórica em comparação ao controle na taxa de glicose. Os animais foram avaliados após trinta e sessenta dias de ingesta.

Dietas hipercalóricas promovem nos animais situações semelhantes aos humanos que envolvem a obesidade, como o aumento no peso corporal e a resistência à insulina. Além disso, promovem alterações nas concentrações séricas de glicose, insulina, triglicerídeos, colesterol total, entre outros (CHIDRAWAR *et al.*, 2012).

Em estudos realizados na Itália com o extrato de *Cynara scolymus* resultou numa diminuição significativa da glicemia pós-prandial em ratos da linhagem Zucker. A falta de qualquer teor de fibras neste extrato exclui o envolvimento de

fibras dietéticas na redução da glicemia. Tendo os resultados obtidos a primeira evidência de um efeito hipoglicêmico de uma preparação de alcachofra em roedores de laboratório e confirmam as observações feitas anteriormente em seres humanos (FANTINI, 2011).

Todas as doses no período de ganho de peso apresentaram valores superiores, relacionados aos seus controles. De uma forma geral, os achados para redução de peso, com exceção das doses de 500 mg/kg DP e 1000 mg/kg DC, se enquadram nos valores de glicemia para ratos saudáveis. Entretanto o aumento nos valores da glicemia entre o período do ganho de peso e redução do peso deve ser registrado.

Mais estudos são necessários para conclusões a respeito da interferência da *Cynara scolymus* no ganho e redução de peso.

4.3.5 Ureia

Em relação à análise da ureia no ganho de peso, através dos resultados da Análise de Variância (ANOVA) verifica-se que existe diferença significativa entre os grupos apenas para a Dieta de Cafeteria.

Para essa dieta observa-se que a Uréia para o grupo Controle foi significativamente inferior aos grupos 500 e 1000 mg/kg ($p=0,033$). Para o restante dos grupos não foram observadas diferenças significativas (Tabela 11; Figura 13).

Tabela 11. Efeito do extrato seco de *Cynara scolymus* sobre a concentração sérica da ureia (mg/dL) no ganho de peso

Grupo	Dieta Padrão				Dieta de Cafeteria			
	N	Média	DP	p	n	Média	DP	P
Controle	6	46,8	6,2	0,143 ^{ns}	5	33,8 ^A	6,9	0,033*
500 mg/kg	6	50,1	7,6		6	47,1 ^B	10,4	
1000 mg/kg	5	49,7	6,0		6	47,1 ^B	9,5	
1500 mg/kg	6	55,7	5,5		6	39,3 ^{AB}	3,2	

DP – desvio-padrão; ns – não significativo; * significativo $p \leq 0,05$; ** significativo $p \leq 0,01$

Médias seguidas de mesma letra não diferem entre si.

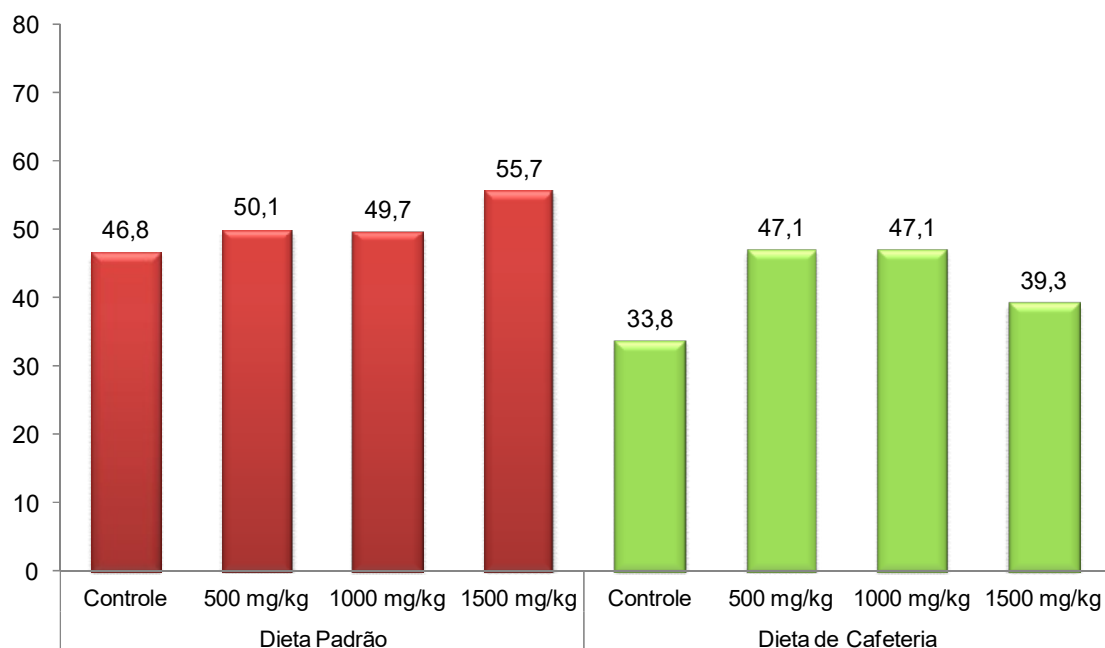


Figura 13. Efeito do extrato seco de *Cynara scolymus* sobre a concentração sérica da ureia (mg/dL) no ganho de peso

Tabela 12. Efeito do extrato seco de *Cynara scolymus* sobre a concentração sérica da ureia (mg/dL) na redução de peso

Grupo	Dieta Padrão				Dieta de Cafeteria			
	N	Média	DP	p	n	Média	DP	p
Controle	6	48,2	7,4	0,075 ^{ns}	6	43,3	5,3	0,052 ^{ns}
500 mg/kg	6	42,2	11,0		6	53,7	5,5	
1000 mg/kg	6	44,1	11,8		6	42,8	2,5	
1500 mg/kg	6	56,4	6,6		5	47,5	12,5	

DP – desvio-padrão; ns – não significativo

Para os grupos de redução de peso, através dos resultados do teste Análise de Variância (ANOVA) verifica-se que não existe diferença significativa entre os grupos para nenhuma das dietas (Tabela 12; Figura 14).

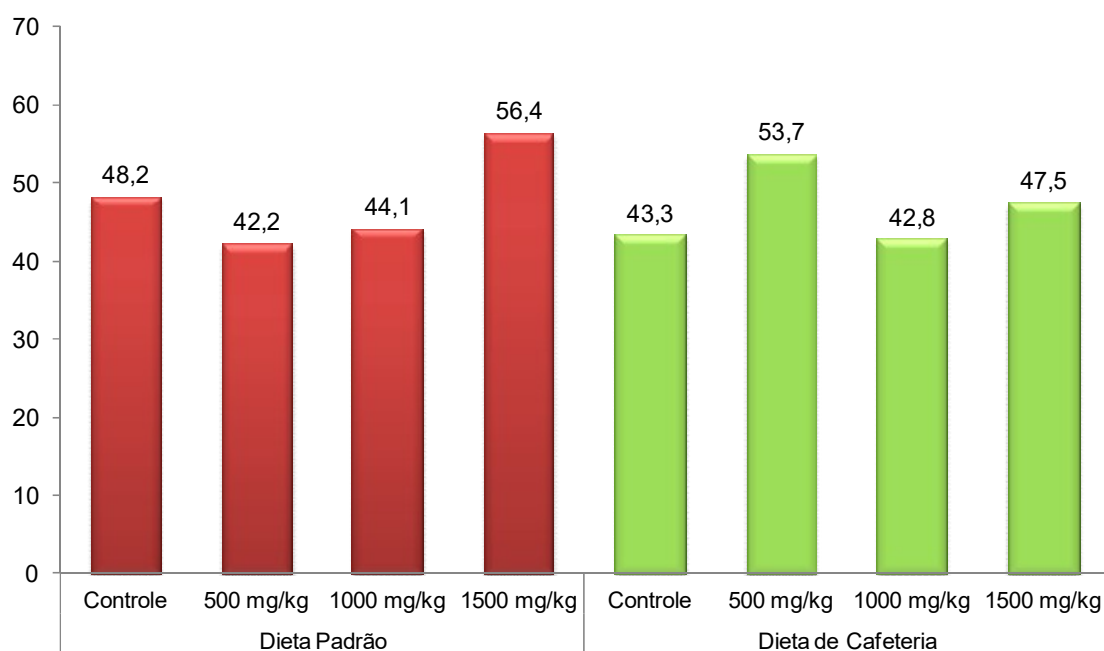


Figura 14. Efeito do extrato seco de *Cynara scolymus* sobre a concentração sérica da ureia (mg/dL) na redução de peso

A ureia é o principal produto de degradação do catabolismo protéico em mamíferos. Sabe-se atualmente que a ureia possui papel importante na osmorregulação e nutrição. A ureia produzida no fígado entra na corrente sanguínea e passa, com auxílio dos transportadores específicos, para o trato gastrointestinal (COLLINS *et al.*, 2011).

Segundo Abd-Algadir *et al.* (2010) um aumento na ureia plasmática indica comprometimento da função renal. Na doença renal, a ureia sérica acumula porque a taxa de produção de ureia no soro excede a taxa de *clearance*. A elevação dos níveis de ureia, assim como de creatinina no soro é considerado como o índice de nefrotoxicidade (KANNAN *et al.*, 2011).

Outros estudos avaliaram a ureia em ratos adultos. Santos *et al.* (2010) encontraram valores de $35,2 \pm 1,3$. Para Dantas *et al.* (2006), os valores médios ficam em torno de $48,0 \pm 7,6$. Harkness e Vagner (1993) observaram valores entre 15 e 21 na análise de ureia. Choudhary *et al.* (2012) encontraram valores de $40,28 \pm 1,90$ para a mesma análise.

Os valores do ganho de peso e redução de peso corroboram com os autores citados em relação ao valor para a ureia.

4.3.6 Creatinina

Em relação à análise da creatinina no ganho de peso, através dos resultados do teste não-paramétrico Kruskal-Wallis verifica-se que não existe diferença significativa entre os grupos para nenhuma das dietas (Tabela 13; Figura 15).

Tabela 13. Efeito do extrato seco de *Cynara scolymus* sobre a concentração sérica da creatinina (mg/dL) no ganho de peso

Grupo	Dieta Padrão				n	Dieta de Cafeteria		
	N	Média	DP	P		Média	DP	P
Controle	5	1,5	1,9	0,216 ^{ns}	5	0,7	0,2	0,064 ^{ns}
500 mg/kg	6	0,8	0,1		6	0,6	0,2	
1000 mg/kg	5	0,7	0,0		6	0,8	0,1	
1500 mg/kg	6	0,6	0,1		6	0,8	0,1	

DP – desvio-padrão; ns – não significativo

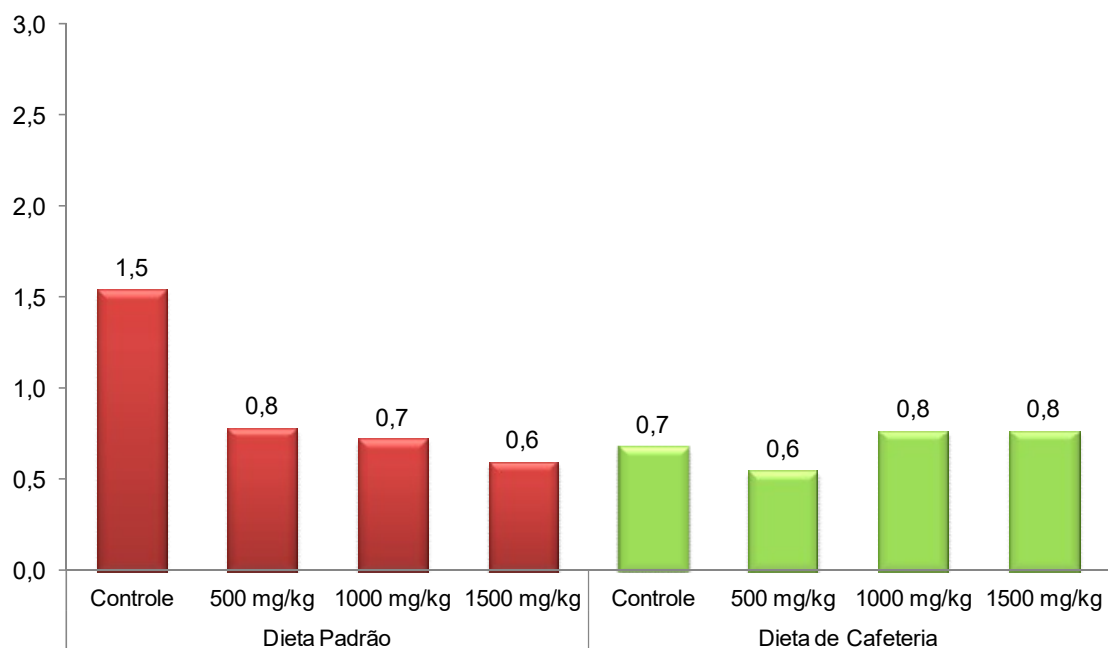


Figura 15. Efeito do extrato seco de *Cynara scolymus* sobre a concentração sérica da creatinina (mg/dL) no ganho de peso

Tabela 14. Efeito do extrato seco de *Cynara scolymus* sobre a concentração sérica da creatinina (mg/dL) na redução de peso

Grupo	Dieta Padrão				Dieta de Cafeteria			
	N	Média	DP	P	n	Média	DP	p
Controle	6	0,7	0,1	0,067 ^{ns}	6	0,8 ^A	0,1	0,004**
500 mg/kg	6	0,9	0,1		6	0,7 ^{AB}	0,1	
1000 mg/kg	6	0,8	0,3		6	0,5 ^B	0,1	
1500 mg/kg	6	0,6	0,1		5	0,6 ^B	0,2	

DP – desvio-padrão; ns – não significativo

Através dos resultados da Análise de Variância (ANOVA) verifica-se para o grupo redução de peso (Tabela 14; Figura 16), que existe diferença significativa entre os grupos apenas para a Dieta de Cafeteria. Para essa dieta observa-se que a Creatinina para o grupo Controle foi significativamente superior aos grupos 1000 e 1500 mg/kg ($p=0,004$). Para o restante dos grupos não foram observadas diferenças significativas.

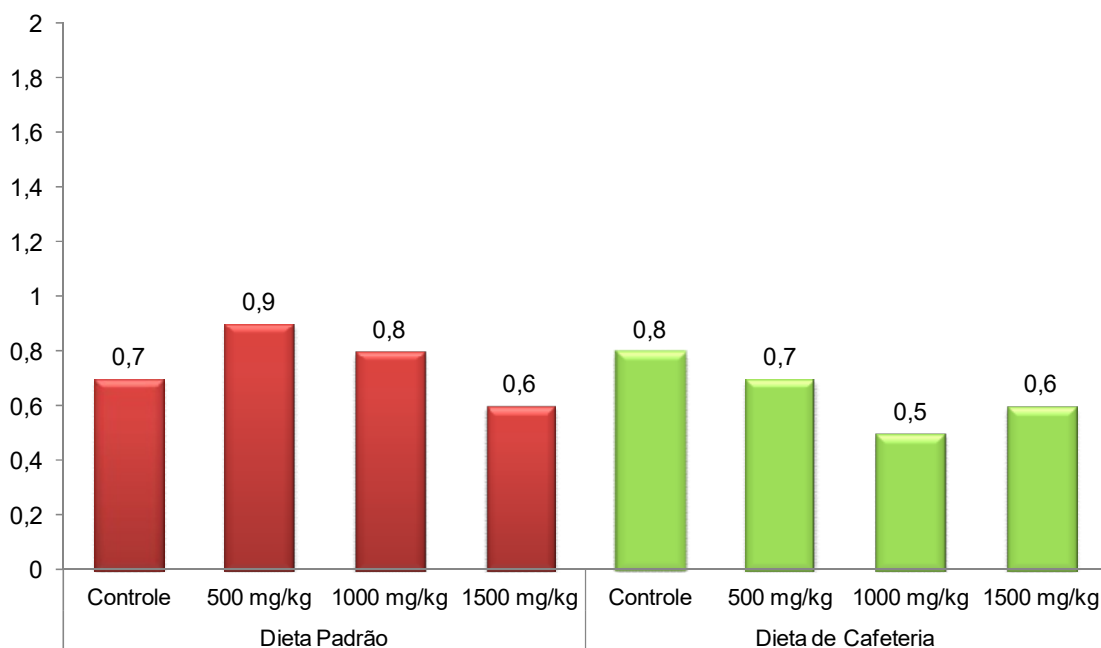


Figura 16. Efeito do extrato seco de *Cynara scolymus* sobre a concentração sérica da creatinina (mg/dL) na redução de peso

A análise de creatinina é comumente utilizada para avaliação da função renal (KEPPLER *et al.*, 2007). Taxas elevadas de creatinina sanguínea são comumente associadas à insuficiência renal, pois se os rins estão com dificuldade de filtrar esses resíduos, assim como a ureia, seus índices aparecem elevados no soro (SAKA *et al.*, 2012).

Ratos adultos jovens com cerca de 250 gr tendem a possuir taxa de creatinina de $0,6 \pm 0,02$ (SANTOS *et al.*, 2010). Para Dantas *et al.* (2006), os valores médios ficam em torno de $0,5 \pm 0,07$. Harkness e Vagner (1993) encontraram valores entre 0,2 e 0,8 para a creatinina.

Os resultados do presente estudo corroboram com achados em outras pesquisas, com valores entre 0,4 e 1,1 mg/dL.

4.3.7 Colesterol

Os resultados da análise do colesterol no ganho de peso (Tabela 15; Figura 17) demonstram através dos resultados do teste Análise de Variância (ANOVA) que não existe diferença significativa entre os grupos para nenhuma das dietas.

Tabela 15. Efeito do extrato seco de *Cynara scolymus* sobre a concentração sérica de colesterol (mg/dL) no ganho de peso

Grupo	Dieta Padrão				Dieta de Cafeteria			
	N	Média	DP	p	n	Média	DP	P
Controle	6	128,2	53,0	0,125 ^{ns}	6	78,3	26,5	0,762 ^{ns}
500 mg/kg	6	71,5	17,5		6	74,0	8,4	
1000 mg/kg	6	92,0	18,0		6	87,3	31,1	
1500 mg/kg	6	109,2	55,4		6	75,5	21,5	

DP – desvio-padrão; ns – não significativo

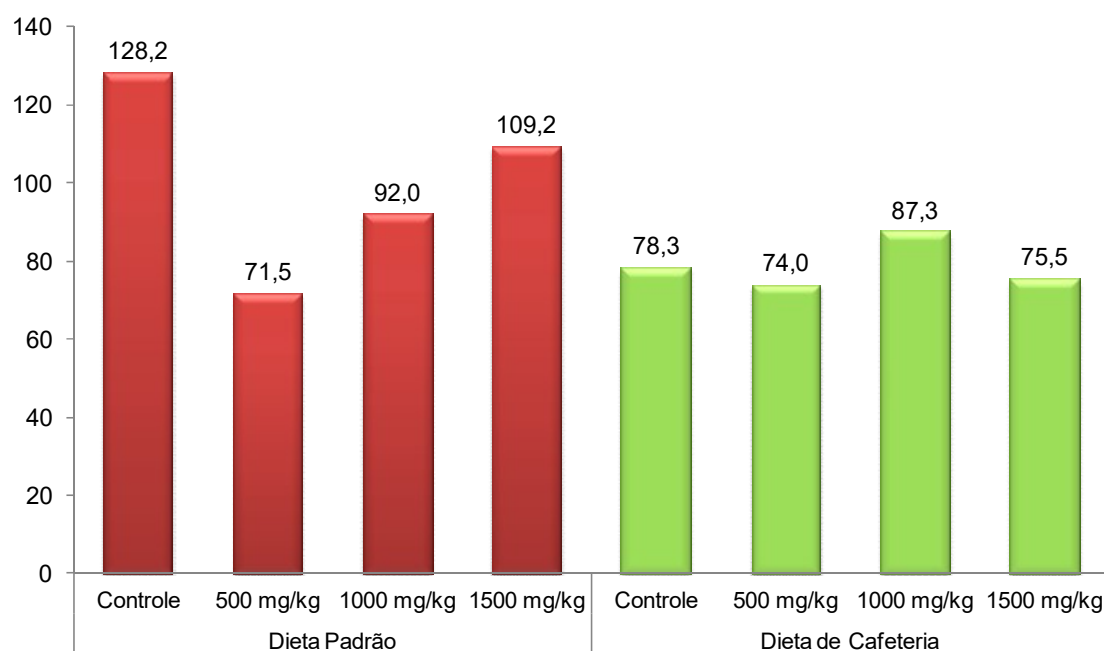


Figura 17. Efeito do extrato seco de *Cynara scolymus* sobre a concentração sérica de colesterol (mg/dL) no ganho de peso

Tabela 16. Efeito do extrato seco de *Cynara scolymus* sobre a concentração sérica de colesterol (mg/dL) na redução de peso

Grupo	Dieta Padrão				Dieta de Cafeteria			
	N	Média	DP	p	n	Média	DP	p
Controle	6	82,0 ^A	17,9	0,016*	6	69,4 ^A	16,5	0,022*
500 mg/kg	6	133,1 ^B	48,0		6	96,1 ^{AB}	20,0	
1000 mg/kg	6	127,8 ^{AB}	29,3		6	114,6 ^B	37,5	
1500 mg/kg	6	88,3 ^{AB}	17,5		5	70,7 ^{AB}	24,8	

DP – desvio-padrão; ns – não significativo; * significativo $p \leq 0,05$; ** significativo $p \leq 0,01$

Médias seguidas de mesma letra não diferem entre si

Através dos resultados da Análise de Variância (ANOVA) verifica-se que existe diferença significativa entre os grupos para ambas as dietas quando avaliamos a redução do peso (Tabela 16; Figura 18):

- *Dieta Padrão*: Para essa dieta observa-se que Colesterol para o grupo Controle foi significativamente inferior ao grupo 500 mg/kg ($p=0,016$).

- *Dieta de Cafeteria*: Para essa dieta observa-se que Colesterol para o grupo Controle foi significativamente inferior ao grupo 1000 mg/kg ($p=0,022$).

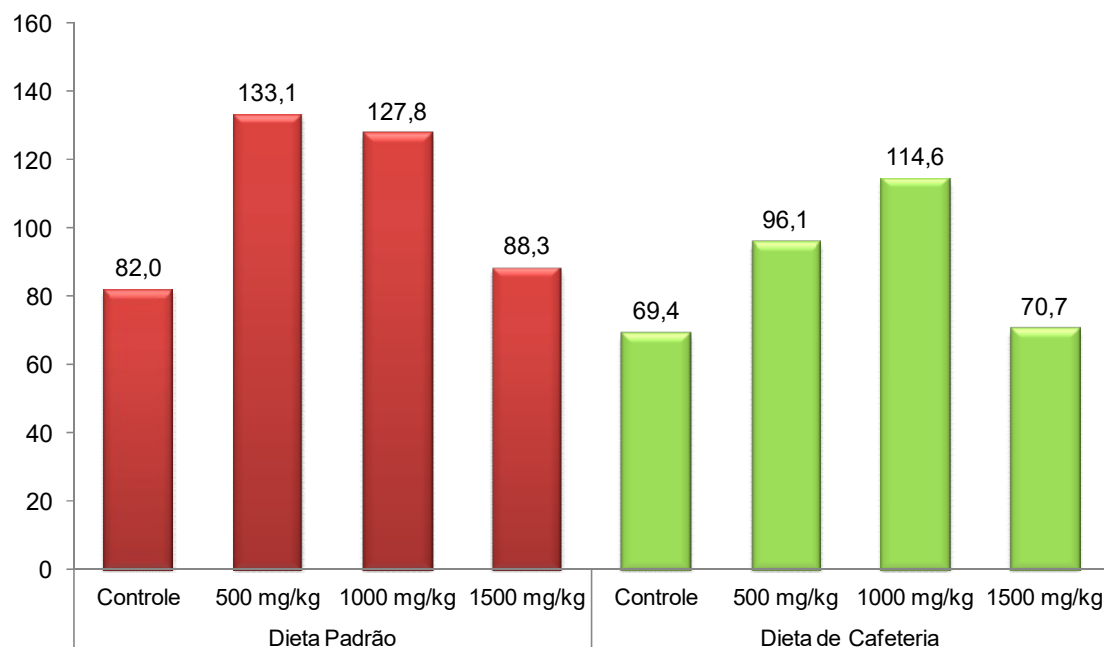


Figura 18. Efeito do extrato seco de *Cynara scolymus* sobre a concentração sérica de colesterol (mg/dL) na redução de peso

Outros estudos avaliaram a taxa de colesterol em ratos adultos. Santos *et al.* (2010) encontraram valores de $75,0 \pm 10,3$. Para Dantas *et al.* (2006), os valores médios ficam em torno de $87,0 \pm 18,1$. Harkness e Vagner (1993) encontraram valores entre 40 e 130 na análise de colesterol. Guimarães e Mazaro (2004) observaram valores de $62,8 \pm 13$ para a mesma análise.

Nossos resultados foram diferentes dos encontrados por outros autores onde demonstram ação do extrato de *Cynara scolymus* na diminuição do colesterol (KÜÇÜKGERGIN *et al.*, 2010; KRIZKOVA *et al.*, 2004).

Alguns dados de ensaios clínicos que avaliaram o extrato de *Cynara scolymus* para tratar hipercolesterolemia tem uma indicação com potencial na redução dos níveis de colesterol, sendo esta evidência, no entanto, ainda não convincente. Os dados limitados sobre segurança sugerem apenas redução transitória em ratos para o uso em curto prazo (WIDER *et al.*, 2009). A concentração elevada de colesterol está diretamente relacionada com doença

cardíaca coronária. Portanto a manutenção de níveis adequados promove uma prevenção ao risco cardiovascular (HAIM *et al.*, 2012; WANG, 2012).

4.3.8 Triglicerídeos

Em relação à análise de triglicerídeos no ganho de peso, através dos resultados da Análise de Variância (ANOVA) verifica-se que existe diferença significativa entre os grupos para ambas as dietas (Tabela 17; Figura 19):

- *Dieta Padrão*: Para essa dieta observa-se que Triglicerídeos para o grupo 1500 mg/kg foi significativamente superior aos grupos Controle e 500 mg/kg ($p=0,011$).
- *Dieta de Cafeteria*: Para essa dieta observa-se que Triglicerídeos para o grupo 1000 mg/kg foi significativamente superior ao grupo 1500 mg/kg ($p=0,015$).

Tabela 17. Efeito do extrato seco de *Cynara scolymus* sobre a concentração sérica de triglicerídeos (mg/dL) no ganho de peso

Grupo	Dieta Padrão				Dieta de Cafeteria			
	n	Média	DP	p	n	Média	DP	P
Controle	6	42,6 ^A	22,2	0,011*	6	55,8 ^{AB}	9,1	0,015*
500 mg/kg	6	41,3 ^A	8,5		6	80,6 ^{AB}	23,5	
1000 mg/kg	6	61,6 ^{AB}	18,9		6	114,7 ^A	76,7	
1500 mg/kg	6	69,8 ^B	8,3		6	29,7 ^B	23,4	

DP – desvio-padrão; ns – não significativo; * significativo $p \leq 0,05$; ** significativo $p \leq 0,01$

Médias seguidas de mesma letra não diferem entre si

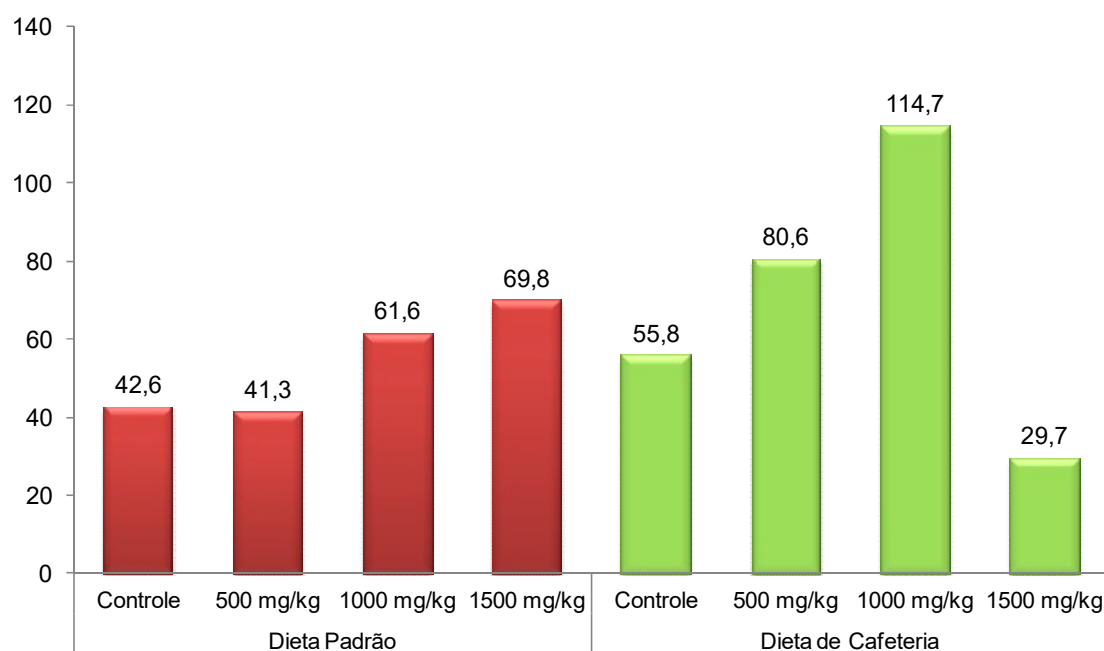


Figura 19. Efeito do extrato seco de *Cynara scolymus* sobre a concentração sérica de triglicerídeos (mg/dL) no ganho de peso

Tabela 18. Efeito do extrato seco de *Cynara scolymus* sobre a concentração sérica de triglicerídeos (mg/dL) na redução de peso

Grupo	Dieta Padrão				Dieta de Cafeteria			
	n	Média	DP	p	n	Média	DP	P
Controle	6	53,2	23,8	0,089 ^{ns}	6	96,4 ^A	16,5	0,018*
500 mg/kg	6	130,1	89,8		6	95,5 ^A	6,5	
1000 mg/kg	6	82,9	35,5		6	83,4 ^{AB}	23,4	
1500 mg/kg	6	76,1	12,5		5	60,6 ^B	23,6	

DP – desvio-padrão; ns – não significativo; * significativo $p \leq 0,05$; ** significativo $p \leq 0,01$

Médias seguidas de mesma letra não diferem entre si

Através dos resultados da Análise de Variância (ANOVA) verifica-se na redução de peso, que existe diferença significativa entre os grupos apenas para a Dieta de Cafeteria. Para essa dieta observa-se que os Triglicerídeos para o grupo 1500 mg/kg foi significativamente inferior aos grupos Controle e 500 mg/kg ($p=0,018$). Para o restante dos grupos não foram observadas diferenças significativas (Tabela 18; Figura 20).

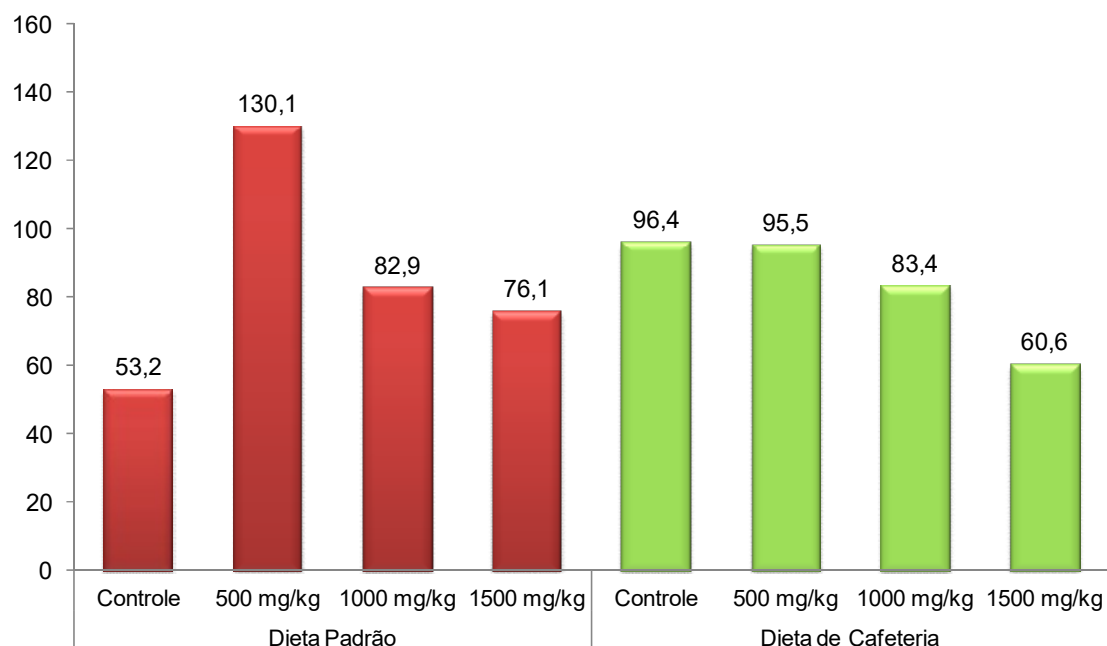


Figura 20. Efeito do extrato seco de *Cynara scolymus* sobre a concentração sérica de triglicerídeos (mg/dL) na redução de peso

Ratos adultos jovens com cerca de 250 gr tendem a possuir taxa de triglicerídeos de $47,6 \pm 8,4$ (SANTOS *et al.*, 2010). Para Dantas *et al.* (2006), os valores médios ficam em torno de $82,0 \pm 24,7$. Harkness e Vagner (1993) encontraram valores entre 26 e 145 para triglicerídeos.

O aumento de dietas ricas em gordura e principalmente em sacarose foram descritas anteriormente como responsáveis pelo aumento de triglicerídeos em testes com roedores e com humanos. No entanto o mecanismo pelo qual isso ocorre não foi bem elucidado. Foram relacionados ao aumento da secreção hepática e diminuição da remoção de triglicerídeos (KANAZAWA *et al.*, 2003).

Na presente pesquisa os resultados são compatíveis a taxa de triglicerídeos esperada, mesmo nos valores mais altos, principalmente devido aos achados de Harkness e Vagner (1993).

O presente estudo não pode confirmar os achados de UYSAL *et al.* (2008) e (PITTLER *et al.*, 1998) que confirmam o uso da *Cynara scolymus* para redução de colesterol total.

Em estudos com o objetivo de avaliar o efeito do extrato de folhas de alcachofra sobre os níveis de lipídios plasmáticos e bem-estar geral em adultos saudáveis com hipercolesterolemia leve a moderada, concluíram que, o consumo do extrato resultou em uma diferença estatisticamente significativamente favorável nos níveis de colesterol total após 12 semanas. Em comparação com um estudo anterior, sugere-se que o estado de saúde positiva da população do estudo podem ter contribuído para os efeitos de redução da resposta observada (BUNDY et al., 2008).

CONCLUSÃO

Conclui-se nesse estudo que:

- a) Ambas as dietas promoveram aumento de peso dos animais no período de 40 dias;
- b) No processo de ganho de peso, somente as doses de 1000 mg/kg e 1500 mg/kg interferiram no ganho de peso dos animais submetidos a dieta padrão quando comparado ao grupo controle;
- c) No processo de redução de peso, os resultados demonstram nos animais submetidos à DP, as doses de 1000 mg/kg e 1500 mg/kg apresentaram redução no percentual de redução de peso, mas não foram relevantes estatisticamente quando comparados ao grupo controle. Entretanto a dose 500 mg/kg não apresentou redução no percentual médio de peso inicial, quando comparado ao seu controle.
- d) Em relação a DC, observamos que houve redução de peso das doses de 1000 mg/kg e 1500 mg/kg quando comparadas ao grupo controle, só que não houve significância estatística. Para a dose de 500 mg/kg houve um acréscimo ao peso, quando comparado ao grupo controle.
- e) Os índices de albumina se encontraram acima do controle em todas as doses avaliadas, nas dietas de cafeteria e dieta padrão, no ganho de peso, sendo significativamente estatístico somente para a dose 500 mg/kg. Quando observamos para redução de peso, também houve um aumento em todas as doses da DP, em comparação ao controle; para a DC houve a redução da albumina, sendo estatisticamente significativo para as doses de 1000 mg/kg e 1500 mg/kg;
- f) Na análise alanina transferase (ALT) não foram encontrados alterações deste índice em comparação aos grupos controles para ambas as dietas para ganho de peso e redução de peso;
- g) Para a fosfatase alcalina somente os valores do grupo redução de peso doses DP 1500 mg/kg e DC controle e 1000 mg/kg estariam dentro dos valores de referência. Os outros valores estariam acima dos valores de referência, podendo sugerir possíveis efeitos hepatotóxicos;

- h) Tanto para glicose, ureia e creatinina, os valores encontrados se enquadram no perfil de roedores saudáveis de autores pesquisados;
- i) Na análise de colesterol e triglicerídeos os valores são compatíveis com a literatura pesquisada, estando dentro dos padrões de normalidade para roedores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABD-ALGADIR, M. I.; IDRIS, O. F.; HASSAN, M. M.; ELKHIER, M. K. S. Effect of Citric Acid as Food Additive on the Renal Function of Experimental Rats. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*, v.4, n. 12, p. 6470-6472, 2010.
- ABHILASH, P. C.; SINGH, N. Distribution of hexachlorocyclohexane isomers in soil samples from a small scale industrial area of Lucknow, North India, associated with lindane production. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, v. 81, n. 604, p. 1011-1015, 2008.
- AHIMA, R. S. Digging deeper into obesity. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 121, n. 6, p. 2076-2079, 2011.
- ALVAREZ-PEREZ, F. J.; CASTELO-BRANCO, M.; ALVAREZ-SABIN, J. Albumin Level and Stroke. Potential Association Between Lower Albumin Level and Cardioembolic Aetiology. *International Journal of Neuroscience*, v.121, p. 25–32, 2011.
- ANDRITOIU, C. V.; ANDRITOIU, V.; PRISACARU, A. I.; PETREUS, T.; COTRUTZ, C.; POPA, I. M. Researches on the influence of apidiet on bilirubin in wistar rats suffering from experimentally ccl4 induced liver disease. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, v. 16, p. 212-215, 2011.
- ARAÚJO, E. L.; CASTRO, C. C.; ALBUQUERQUE, U. P. Dynamics of Brazilian Caatinga – A review concerning the plants, environment and people. *Functional Ecosystems and Communities*, v.1, p.15–28, 2007.
- ARTERBURN, D; NÖEL, P. H. Clinical evidence: obesity. *British Medical Journal*, v. 322, p. 1406-9, 2001.
- BERRAONDO, B.; MARTI, A.; DUNCAN, J.; TRAYHURN, P.; MARTINEZ, J. Upregulation of muscle UCP2 gene expression by a new beta3-adrenoceptor agonist, trectadrine, in obese (cafeteria) rodents, but down-regulation in lean animals. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, v. 24, p. 156–63, 2000.
- BRISOTTI, J. L.; PICINATO, M. A. N. C.; FRANCO, C. F. F.; GOMES, M. C. J.; SOUZA, M. E. J.; BARION, A. P.; SILVA JR, O. C. Efeito da deferroxamina na isquemia e reperfusão do fígado remanescente após ressecção hepática parcial. *Acta Cirúrgica Brasileira*, v.15, p.133-140, 2000.
- CABRAL, V. L. R.; CARVALHO, L.; MISZPUTEN, S. J. Importância da albumina sérica na avaliação nutricional e de atividade inflamatória em pacientes com doença de crohn+. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 38, n. 2 ,p. 104-108, 2001.

CARTER, R.; MOURALIDARANE, A.; RAY, S.; SOEDA, J.; OBEN, J. Recent advancements in drug treatment of obesity. *Clinical Medicine*, v. 12, n. 5, p. 456–460, 2012.

CARVALHO *et al.* Determination of six pesticides in the medicinal herb *Cordia salicifolia*. *Journal of AOAC International*, v. 92, n. 4, p. 1184-9, 2009.

CARVALHO, P. H. V.; JESUS, A. M. D. de; PRATA, V. M.; BEZERRA, D. S. S.; ROMÃO, L. P. C.; NAVICKIENE, S. Tropical peat as a versatile material for solid-phase extraction of pesticides from medicinal plant *Cordia salicifolia*. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 21, n. 4, p.659-64, 2010.

CESARETTI, M. L. C.; KOHLMANN JR, O. Modelos experimentais de resistência à insulina e obesidade: lições aprendidas. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 50, n. 2, 2006.

CHARAKIDA, M.; FINER, N. Drug Treatment of Obesity in Cardiovascular Disease. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, v. 12, n. 2, p. 93-104, 2012.

CHIDRAWAR, V. R.; PATEL, K. N.; BOTHRA, S. B.; SHIROMWAR, S. S.; KOLI, A. R.; KALYANKAR, G. G. Anti-obesity effect of *Stellaria media* methanolic extract in the murine model of cafeteria diet induced obesity. *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases*, v 2, p. 121-131, 2012.

CHOUDHARY, Y. K.; BOMMU, P.; MING, Y. K.; ZULKAWI, N. B. Acute, sub acute and subchronic 90-days toxicity of *Eurycoma longifolia* aqueous extract (physta) in wistar rats. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, v 4, p. 232-238, 2012.

COLLINS, D; WALPOLE, C.; RYAN, E.; WINTER, D.; BAIRD, A.; STEWART, G. UT-B1 Mediates Transepithelial Urea Flux in the Rat Gastrointestinal Tract. *Journal of Membrane Biology*, v. 239, p. 123–130, 2011.

CONTARTEZE, R. V. L.; MOTA, C. S. A.; OLIVEIRA, C. A. M.; LEME, J. A. C. A.; BOTTCHEER, L. B.; MELLO, M. A. R.; LUCIANO, E. Exercise test and glucose homeostasis in rats treated with alloxan during the neonatal period or fed a high calorie diet. *Journal of Diabetes*, v. 1, p. 65–72, 2009.

CORREA, L.L. *et al.* Avaliação do efeito da sibutramina sobre a saciedade por escala visual analógica em adolescentes obesos. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 49, n. 2, 2005.

DANTAS, E. H. M.; CARVALHO, A. M. G.; PINHEIRO, J. C. Fatmax: uma nova opção para o treinamento aeróbico que vise o emagrecimento? *Corpus et Scientia*. v. 1, n. 1, p. 17-29, 2005.

DANTAS, J.A.; AMBIEL, C.R.; CUMAN, R.K.N.; BARONI, S.; BERSANI-AMADO, C.A. Valores de referência de alguns parâmetros fisiológicos de ratos do Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá, Estado do Paraná. *Acta Scientiarum. Health Science*, v. 28, n. 2, p. 165-170, 2006.

DICKEL, M. L., RATES, S. M., RITTER, M. R. Plants popularly used for loosing weight purposes in Porto Alegre, South Brazil. *Journal Ethnopharmacol*, v. 109, p. 60-71, 2007.

ENGLISCH, W.; BECKERS, C.; UNKAUF, M.; RUEPPZINSERLING, V. Efficacy of artichoke dry extract in patients with hyperlipoproteinemia. *Arzneimittelforschung*, v. 50, p. 260-265. 2000.

FANTINI, C., GIORI, R., MORAZZONI, P., BOMBARDELLI, E., CARAI, M. A. Evidence of glycemia-lowering effect by a *Cynara scolymus* L. extract in normal and obese rats. *Phytotherapy Research*, v.25, p. 463-466, 2011.

FILHO, A. A. B. Um quebra-cabeça chamado obesidade. *Jornal de Pediatria*, v. 80, n. 1, p. 1-3, 2004.

FINUCANE, M. M.; STEVENS, G. A.; COWAN, M. J.; DANAEI, G.; LIN, J. K.; PACIOREK, C. J.; SINGH, G. M.; GUTIERREZ, H. R.; LU, Y.; BAHALIM, A. N.; FARZADFAR, F.; RILEY, L. M.; EZZATI, M. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*, v. 377, n. 9765, p. 557-567, 2011.

FISBERG, M. *Obesidade na infância e adolescência*. São Paulo: Fundo Editorial BYK, 1995.

FONSECA, V. M.; SICHIERI, R.; VEIGA, G. V. Fatores associados à obesidade em adolescentes. *Revista Saúde Pública*, v. 32, n. 6, p. 541-9, 1998.

FONSECA-ALANIZ, M.; TAKADA, J.; ALONSO-VALE, M. I. C.; LIMA, F. B. O Tecido Adiposo Como Centro Regulador do Metabolismo. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 50, n. 2, p. 216-229, 2006.

FORZZA, R. C. *et al.* New Brazilian floristic list highlights conservation challenges. *BioScience*, v. 62, n.1, p. 39-45, 2012.

FRATIANNI, F., TUCCI, M., DE PALMA, M., PEPE, R., NAZZARO, F. Polyphenolic composition in different parts of some cultivars of globe artichoke. *Food Chemistry*, 2007.

GARCIA-DIAZ, D.; CAMPION, J.; MILAGRO, F. I.; LOMBA, A.; MARZO, F.; MARTINEZ, J. A. Chronic mild stress induces variations in locomotive behavior and metabolic rates in high fat fed rats. *Journal of Physiology and Biochemistry*, v. 63, p. 337–46, 2007a.

GARCIA-DIAZ, D.; CAMPION, J.; MILAGRO, F. I.; MARTINEZ, J. A. Adiposity dependent apelin gene expression: relationships with oxidative and inflammation markers. *Molecular and Cellular Biochemistry*, v. 305, p. 87–94, 2007b.

GARAULET, M.; ORDOVA, J. M.; MADRID, J. A. The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. *International Journal of Obesity*, v. 34, p. 1667–1683, 2010.

GIAM, X.; BRADSHAW, C. J. A.; TAN, H. T. W.; SODHI, N. S. Future habitat loss and the conservation of plant biodiversity. *Biological Conservation*, v. 143, p. 1594-1602, 2010.

GIUGLIANO, R.; CARNEIRO, E. C. Fatores associados à obesidade em escolares. *Jornal Pediatria (Rio J)*, v. 80, n. 1, p. 17-22, 2004.

GUIMARÃES, M. A.; MAZÁRO, R. Princípios éticos e Práticos do uso de Animais de Experimentação. São Paulo: UNIFESP, 2004.

GUIMARÃES, E. C. B. T. *Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para controle químico da qualidade de fitoterápicos à base de extrato seco de alcachofra*. 2007. 87f. Dissertação (Mestrado em Vigilância Sanitária) – Fiocruz, Rio de Janeiro. 2007.

GUPTA, A. K. ; BADYAL, D. K.; MATREJA, P. S.; KHOSLA, P. P.; JOHN, M. Efficacy of low dose sibutramine in obese type-2 diabetes mellitus (T2DM) Indian patients. *Middle East Journal of Family Medicine*, v. 10, n. 3, p.29-35, 2012.

HAIM, D.; VALENZUELA, A.; BRAÑES, M. C.; FUENZALIDA, M.; VIDELA, L. A. The oleic acid esterification of policosanol increases its bioavailability and hypocholesterolemic action in rats. *Grasas y aceites*, v. 63, n. 4, p. 345-354, 2012.

HALPERN, A.; MANCINI, M.C. Tratamento farmacológico da obesidade: drogas termogênicas. *Arquivos brasileiros endocrinologia metabologia*, v. 40, n. 4, p. 224-7, 1996.

HALPERN, A. A epidemia de obesidade. *Arquivos brasileiros endocrinologia metabologia*, v. 43, n.3, p. 175-176, 1999.

HAMID, K.; URMI, K. F.; KABIR, M. S.; ULLAH, M. O.; CHOUDHURI, M. S. K. Toxicological studies of Astavarga Kvatha Curma, an Ayurvedic formulation, on liver function parameters of rat plasma. *Biology and Medicine*, v.4, n. 1, p. 27-31, 2012.

HARKNESS, J. E.; WAGNER, J. E. *Biologia e clínica de coelhos e roedores*. 3 ed, São Paulo: Roca, 1993.

HORTON, T. J.; GEISSLER, C.A. Post-prandial thermogenesis with ephedrine, caffeine and aspirin in lean pre-disposed obese and obese women. *Int J Obes*, v.20, p. 91-7, 1996.

HOROSZKIEWICZ, M., KULZA, M., MALINOWSKA, K., WOŹNIAK, A., SEŃCZUK-PRZYBYŁOWSKA, M., WACHOWIAK, A., FLOREK, E. Artichoke-untapped potencial of herbal medicine in the treatment of atherosclerosis and liver diseases. *Przegl Lek.*, v. 69, p. 1129-1131, 2012.

ISECHI, K., PAIVA, L.C., MALUF, W.R. Como plantar alcachofra. Lavras:Grupo de Estudos de Olericultura, 1998.

JACKSON, E. R.; KILROY, C.; JOSLIN, D. L.; SCHOMAKER, S. L.; PRUIMBOOM-BREES, I.; AMACHER, D. E. The Early Effects of Short-Term Dexamethasone Administration on Hepatic and Serum Alanine Aminotransferase in the Rat. *Drug and Chemical Toxicology*, v.31, p.427–445, 2008.

JINDAL, V.; DHINGRA, D.; SHARMA, S.; PARLE, M.; HARNA, R. K. Hypolipidemic and weight reducing activity of the ethanolic extract of *Tamarindus indica* fruit pulp in cafeteria diet- and sulpiride-induced obese rats. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, v. 2, p. 80-84, 2011.

JOLY, A.B. Botânica: Introdução à taxionomia vegetal. São Paulo, p.777, 1985.

KAMALAKKANNAN, S.; RAJENDRAN, R.; VENKATESH, R. V.; CLAYTON, P.; AKBARSHA, M. A. Antiobesogenic and Antiatherosclerotic Properties of *Caralluma fimbriata* Extract. *Journal of Nutrition and Metabolism*. v. 2010, p. 1-6, 2010.

KANAZAWA, M.; XUE, C. Y.; KAGEYAMA, H.; SUZUKI, E.; ITO, R.; NAMBA, Y.; OSAKA, T.; KIMURA, S.; INOUE, S. Effects of a High-sucrose Diet on Body Weight, Plasma Triglycerides, and Stress Tolerance. *Nutrition Reviews*, v. 61, n. 5, p. S27–S33, 2003.

KANNAN, N. R.; SUDHA, A.; MANIMARAN, A.; SARAVANAN, D.; NATARAJAN, E. Beneficial effect of *bacopa monnieri* extract on gentamicin induced nephrotoxicity and oxidative stress in albino rats. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, v 3, p. 144-148, 2011.

KATCH, F. I.; MCARLDE, W. D. *Nutrição, Exercício e Saúde*. 4. ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 1996.

KEPPLER, A.; GRETZ, N.; SCHMIDT, R.; KLOETZER, H. M.; GROENE, H. J.; LELONGT, B.; MEYER, M.; SADICK, M.; PILL, P. Plasma creatinine determination in mice and rats: An enzymatic method compares favorably with a high-

performance liquid chromatography assay. *Kidney International*, v. 71, p. 74–78, 2007.

KUMAR, S.; BANJI, D.; HARANI, A. A medicinal plants survey for treatment of obesity. *Journal of Pharmacy Research*, v.4, n. 3, p. 597-600, 2011.

KÜÇÜKGİRGİN, C., AYDIN, A. F., ÖZDEMİRLER-ERATA, G., MEHMETÇİK, G., KOÇAK-TOKER, N., UYSAL, M. Effect of artichoke leaf extract on hepatic and cardiac oxidative stress in rats fed on high cholesterol diet. *Biological Trace Element Research*, v. 135, p. 264-274, 2010.

LATTANZIO, V., CARDINALI, A., DI VENERE, D., LINSALATA, V., PALMIERI, S. Browning phenomena in stored artichoke (*Cynara scolymus* L.) heads: enzymic or chemical reaction? *Food Chemistry*, v.50, p. 1-7, 1994.

LLORACH, R., ESPIN, J. C., TOMAS-BARMERAN, F. A., FERRERES, F. Artichoke (*C. scolymus* L.) by products as a potential source of health-promoting antioxidant phenolics. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v.50, p. 3458–3464, 2002.

LOW, T., ROOD, T., BERESFORD, R. Segredos e virtudes das plantas medicinais. Rio de Janeiro, p. 198-207, 1999.

MACCHIA, L., PASSARO, S.B., DI GIOIA, R., KOURTIS, G., CAIAFFA, M.F., TURSI, A. Allergy to artichoke: a case report. *Revue Française D'Allergologie et d'immunologie clinique*, v.44, p.646-648, 2004.

MANCINI, M. C.; HALPERN, A. Pharmacological treatment of obesity. *Arquivos brasileiros endocrinologia metabologia*, v. 46, n. 5, p. 497-513, 2002.

MARGARETO, J.; AGUADO, M.; OSES-PRIETO, J.; RIVERO, I.; MONGE, A.; ALDANA, I.; MARTI, A.; MARTINEZ, J. A. A new NPY antagonist strongly stimulates apoptosis and lipolysis on white adipocytes in an obesity model. *Life Sci*, v. 68, p. 99–107, 2000.

MEDING, B. Allergic contact dermatitis from artichoke, *Cynara scolymus*. *Contact Dermatitis*, v. 9, n. 4, p. 314, 1983.

MESSIAS, J. B.; CARACIOLO, M. C. M.; OLIVEIRA, I. M.; MONTARROYOS, U. R.; BASTOS, I. V. G. A.; GUERRA, M. O.; SOUZA, I. A. Avaliação dos parâmetros hematológicos e bioquímicos de ratas no segundo terço da gestação submetidas à ação do extrato metanólico de *Cereus jamacaru* DC. Cactaceae. *Brazilian Journal of Pharmacognosy* v. 20, n. 4, p. 478-483, 2010.

MILAGRO, F.I.; CAMPION, J.; MARTINEZ, J. A. Weight gain induced by high fat feeding involves increased liver oxidative stress. *Journal Obesity Research*, v.14, p. 1118–23, 2006.

MINCIS, M.; MINCIS, R. Enzimas hepáticas: por que são importantes para o estudo de doenças do fígado. *Prática hospitalar*, n. 51, p. 44-48. 2007.

NEWBOLD, R. Impact of environmental endocrine disrupting chemicals on the development of obesity. *Hormones*, v. 9, n. 3, p. 206-217, 2010.

NOLDIN, V.F.; CECHINEL, V.; MONACHE, F.D.; BENASSI, J.C.; CHRISTMANN, I.L.; PEDROZA, R.C.; YUNES, R.A. Composicao quimica e atividades biológicas das folhas de *C. scolymus* L. (Alcachofra) cultivada no Brasil. *Quimica Nova*, v.26, p. 331-334, 2003.

PATAKI, Z.; BOBBIONI-HARSCH, E.; GOLAY, A. Open questions about metabolically normal obesity. *International Journal of Obesity*, v. 34, p. S18–S23, 2010.

PIPILI, C.; CHOLONGITAS, E.; IOANNIDOU, D. Phytocontact dermatitis caused by artichoke: an exceptionally rare case. *Clinical and Experimental Dermatology*, v. 34, n. 4, p. 534-35, 2009.

PITTLER, M.H. Artichoke leaf extract for serum cholesterol reduction. *Perfusion*, v.11, p.338-340, 1998.

QUIRCE, S.; TABAR, A.I.; OLAQUIBEL, J.M.; CUEVAS, M. Occupational contact urticaria syndrome caused by globe artichoke (*Cynara scolymus*). *Journal Allergy Clinical Immunology*, v. 97, n.2, p.710-11, 1996.

RANI, N.; VASUDEVA, N.; SHARMA, S. K. Quality assessment and anti-obesity activity of *Stellaria media* (Linn.) Vill. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, v. 12, n. 145, p. 1-8, 2012.

RASCOVSKI, A.; MILLNER, T. H.; BATALHA, L.; REIS, C.; MANCINI, M. C.; HALPERN, A. Eficácia e tolerabilidade das substâncias calorigênicas: ioimbina, triiodotironina aminofilina combinada a efedrina e fenilpropanolamina no tratamento da obesidade a curto prazo. *Arquivos Brasileiros Endocrinologia Metabologia*, v. 44, n. 1, p. 95-102, 2000.

REIS, T. A.; GOULART, P. F. P.; OLIVEIRA, R. M. E.; OLIVEIRA, L.; ABREU, P. S.; AZEVEDO, A. O. Metabolic parameters of wistar rats subjected to diet supplemented with stevia and sugar. *Seminário: Ciências Agrárias*, v. 32, n. 4, p. 1477-1488, 2011.

ROMERO, C. E. M.; ZANESCO, A. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade *Revista Nutrição*, Campinas, v. 19, n. 1, p. 85-91, 2006.

SAKA, W. A.; AKHIGBE, R. E.; POPOOLA, O. T.; OYEKUNLE, O. S. Changes in Serum Electrolytes, Urea, and Creatinine in *Aloe Vera*-treated Rats. *Journal of Young Pharmacists*, v. 4, n. 2, p. 78-81, 2012.

SANTOS, M. R. V.; SOUZA, V. H.; MENEZES, I. A. C.; BITENCURT, J. L.; REZENDE-NETO, J. M.; BARRETO, A. S.; CUNHA, F. A.; MARÇAL, R. M.; TEIXEIRA-SILVA, F.; QUÍNTANS-JÚNIOR, L. J.; BARBOSA, A. P. O. Parâmetros bioquímicos, fisiológicos e morfológicos de ratos (*Rattus norvegicus* linhagem

Wistar) produzidos pelo Biotério Central da Universidade Federal de Sergipe. *Scientia Plena*, v. 6, p. 1-6, 2010.

SHAHEEN, S.; NOOR, S. S.; BARAKZAI, Q. Serum Alkaline Phosphatase Screening for Vitamin D Deficiency States. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, v. 22, n 7, p. 424-427, 2012.

SCHNEIDER, E. A Cura e a Saúde pelos Alimentos. 2a ed. Casa publicadora brasileira. São Paulo, p. 507, 1984.

SPERONI et al. Efficacy of different *Cynara scolymus* preparations on liver complaints. *Journal of Ethnopharmacol*, v. 86, p. 2-3, 2003.

SOARES, L. S.; PETROSKI, E. L. Prevalência, fatores etiológicos e tratamento da obesidade infantil. *Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano*, v. 5, n. 1, p. 63-74, 2003.

TOMANARI, G. Y; PINE, A. S; SILVA, M. T. A. Ratos Wistar sob regimes rotineiros de restrição hídrica e alimentar. *Revista Brasileira de Terapia Comportamental Cognitivo*, v. 5, n. 1, p. 57-71, 2003.

UYSAL, MEHMETÇIK , OZDEMIRLER , KOÇAK-TOKER, CEVIKBAŞ. Effect of pretreatment with artichoke extract on carbon tetrachloride-induced live injury and oxidative stress. *Experimental and Toxicologic Pathology*, v. 60, p. 475-480, 2008.

VASQUES, F.; MARTINS, C. M.; DE AZEVEDO, A. P. Aspectos Psiquiátricos do Tratamento da Obesidade. *Revista Psiquiatria Clínica*, v. 31, n. 4, p. 195-8, 2004.

VON DIEMEN, V.; TRINDADE, E. N.; TRINDADE, M. R. M. Experimental model to induce obesity in rats. *Acta Cirúrgica Brasileira*, v. 21, n. 6, p. 425-9, 2006.

ZAN, M. A. *Avaliação da genotoxicidade induzida pelo extrato aquoso de alcachofra (Cynara scolymus) em camundongos*. 2008. 86 f. Dissertação (Mestrado em Genética e Toxicologia Aplicada) - Ulbra, Canoas. 2008.

WANG, Y.; MONTEIRO, C.; POPKIN, B.M. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China and Russia. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 75, n. 6, p. 971-7, 2002.

WANG, J.; ZHANG, H.; CHEN, X.; CHEN, Y.; MENGHEBILIGE; BAO, Q. Selection of potential probiotic lactobacilli for cholesterol-lowering properties and their effect on cholesterol metabolism in rats fed a high-lipid diet. *Journal of Dairy Science*, v. 95, n. 4, p. 1645-1654, 2012.

WANNMACHER, L. Obesidade: evidências e fantasias. In: Uso racional de medicamentos: temas selecionados. *Organização Mundial de Saúde*, v.1, n.3, p. 1-6, 2004.

WASZKIEWICZ, N.; ZALEWSKA-SZAJDA, B.; SZAJDA, S.D.; SIMONIENKO, K.; ZALEWSKA, A.; SZULC, A.; ŁADNY, J. R.; ZWIERZ, K. Sibutramine-induced mania as the first manifestation of bipolar disorder. *BMC Psychiatry*, v. 12, n. 43, p. 1-4, 2012.

WIDER, PITTTLER, THOMPSON-COON, ERNST. Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2009.

YOKOOJI, T.; MORI, N.; MURAKAMI, T. Modulated pharmacokinetics and increased small intestinal toxicity of methotrexate in bilirubin-treated rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* , v.63, p. 206–213, 2011.