



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

**AVALIAÇÃO EM RATOS DO POTENCIAL ANTI-OBESIDADE DE  
EXTRATOS BRUTOS DAS FOLHAS E CASCAS DO CAULE DE  
*Cinnamomum zeylanicum* (CANELA)**

**JOICY KELLY ALVES DA SILVA**

**RECIFE – PE  
2017**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

**AVALIAÇÃO EM RATOS DO POTENCIAL ANTI-OBESIDADE DE  
EXTRATOS BRUTOS DAS FOLHAS E CASCAS DO CAULE DE  
*Cinnamomum zeylanicum* (CANELA)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Patologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de Mestre em Patologia.

Linha de pesquisa: Modelos morfofisiológicos e imunológicos das doenças.

Projeto de pesquisa: Avaliação biológica de fitofármacos e fitomedicamentos aplicados a modelos morfofisiológicos de doenças.

**Orientador: Luiz Alberto Lira Soares**

**Coorientador (a): Manuela Figueiroa Lyra de Freitas**

**RECIFE – PE  
2017**

Catálogo na fonte:  
Bibliotecário: Aécio Oberdam, CRB4 -1895

S586a Silva, Joicy Kelly Alves da.  
Avaliação em ratos do potencial antiobesidade de extratos brutos das folhas e cascas do caule do *Cinnamomum zeylanicum* (canela) / Joicy Kelly Alves da Silva. – Recife: o autor, 2017.  
107 f.: il.; 30 cm.

Orientador: Luiz Alberto Lira Soares.  
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Patologia. Recife, 2017.  
Inclui referências e apêndices.

1. Obesidade. 2. *Cinnamomum zeylanicum*.. 3. Extratos. 4. Toxicidade. 5. Ratos. I. Soares, Luiz Alberto Lira (Orientador). II. Título.

616.07 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2018-08)



## **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

Centro de Ciências da Saúde - UFPE

Av. Prof. Moraes Rego 1235 - Cidade Universitária - CEP: 50670-901 - Recife - PE

Prédio da Pós-graduação do Centro de Ciências da Saúde (CCS) - térreo

Fone/Fax: (81) 2126.8529

<http://www.ppgpatologiaufpe.com>

---

### **DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM PATOLOGIA.**

AUTORA: Joicy Kelly Alves da Silva

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Patologia

NOME DA DISSERTAÇÃO: Avaliação em ratos do potencial antiobesidade de extratos brutos das folhas e cascas do caule de *Cinnamomum zeylanicum* (canela).

ORIENTADOR: Prof. Dr. Luiz Alberto Lira Soares

DATA DA DEFESA E APROVAÇÃO: 15 de dezembro de 2017

#### **BANCA EXAMINADORA:**

---

**Profa. Dra. Liriane Baratella Evêncio**

---

**Profa. Dra. Dayane Aparecida Gomes**

---

**Prof. Dr. Valdemiro Amaro da Silva Júnior**

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus sobre todas as coisas...

À minha família (mãe, irmãos, tia, namorado e avós), que mesmo não entendendo muito bem o que faço, sempre me apoiaram e incentivaram a buscar meus sonhos e desejos. O apoio e carinho de vocês são essenciais em minha vida. Amo vocês!

À Universidade Federal de Pernambuco e ao Programa de Pós-graduação em Patologia pela contribuição na minha formação e por todo o suporte ao longo desses anos.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de estudo. A FACEPE por acreditar e apoiar financeiramente esse trabalho.

À todos os professores pelos ensinamentos, assistência e confiança.

Ao professor Dr. Luiz Alberto Lira Soares, pela contribuição no desenvolvimento desse trabalho.

À minha orientadora Dra. Manuela Figueiroa Lyra de Freitas, não saberia como agradecer por toda sua disponibilidade, orientações e cobranças durante o desenvolvimento desse trabalho.

À querida professora Dra. Ivone Antônia de Souza, por ter me recebido tão bem no Laboratório de Farmacologia e Cancerologia Experimental. Agradeço muito pelas orientações e pela amizade.

Às meninas que estiveram comigo na etapa mais trabalhosa dessa pesquisa. Muito obrigada pelo incentivo, pela ajuda e pelo aprendizado, sim, nós aprendemos muitas coisas juntas. Eu não teria dado conta sem vocês, Alessandra, Talita e Ana Clara.

Enfim, agradeço a todos, que de alguma forma estiverem envolvidos para que eu chegasse até aqui. Muito obrigada por fazerem parte da minha trajetória!

*“Não é o mais forte que sobrevive, nem o mais inteligente, mas o que melhor se adapta às mudanças”*

**Charles Darwin**

## RESUMO

A obesidade é uma das doenças mais estudadas no mundo, tendo em vista seu crescente aumento e envolvimento em várias comorbidades. Neste contexto, o presente trabalho visa avaliar os extratos brutos de folhas e cascas de *Cinnamomum zeylanicum* no emagrecimento de ratos após indução de obesidade com dieta ocidentalizada, assim como, avaliar o perfil fitoquímico e a toxicidade dos extratos em ratos. O estudo foi realizado através de método experimental, desenvolvido no Laboratório de Farmacologia e Cancerologia Experimental do Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco. O material vegetal foi coletado no campus da UFPE e os espécimes foram depositados no herbário do IPA. Os extratos foram obtidos por turbólise, e como solvente foi utilizado acetona:água (7:3, v/v) na proporção 10% (p/v). Foi realizada a prospecção fitoquímica através da CCD e avaliação da toxicidade aguda *in vivo* pelo método da OECD 423. Para a avaliação da atividade antiobesidade dos extratos brutos foram utilizados 48 ratos machos, que foram divididos, inicialmente, em dois grandes grupos: Normonutridos (23 ratos) e Obesos (25 ratos). Os animais dos grupos normonutridos receberam dieta padrão para roedores da marca Presence® e os animais dos grupos obesos foram alimentados com a dieta hipercalórica (dieta ocidentalizada), do 21º ao 120º dia de vida. Após 74 dias de desmame, já estabelecido o quadro de obesidade, os ratos foram divididos em 6 subgrupos e receberam adição de tratamento por gavagem durante 21 dias na dose de 200 mg/kg. Ao final do tratamento, os animais foram anestesiados e sacrificados. Foi avaliado o peso corporal, consumo de água e ração, análises bioquímicas, hematológicas e histopatológicas. Os resultados obtidos mostraram que os animais dos grupos obesos apresentaram importante queda no consumo alimentar e peso corporal. O estudo fitoquímico identificou a presença de taninos hidrolisáveis, taninos condensados, flavonoides, terpenos, esteroides, saponinas e açúcares redutores nos extratos. O estudo mostrou que os extratos de canela apresentam baixa toxicidade aguda oral, possui propriedades emagrecedoras, e ainda com a vantagem de prevenir, ou talvez até o reverter a esteatose hepática favorecida pela dieta ocidentalizada.

**Palavras-chave:** Obesidade. *Cinnamomum zeylanicum*. Extratos. Toxicidade. Ratos.

## ABSTRACT

Obesity is one of the most studied diseases in the world, due to its increasing increase and involvement in several comorbidities. In this context, the present work aims to evaluate the raw extracts of leaves and barks of *Cinnamomum zeylanicum* on the weight loss of rats after induction of obesity with westernized diet, as well as to evaluate the phytochemical profile and the toxicity of extracts in rats. The study was carried out through an experimental method, developed in the Laboratory of Pharmacology and Experimental Cancerology of the Department of Antibiotics of the Federal University of Pernambuco. The plant material was collected on the UFPE campus and the specimens were deposited in the IPA herbarium. The extracts were obtained by turbolysis, and acetone: water (7:3, v/v) in the proportion 10% (w/v) was used as the solvent. In order to evaluate the antiobesity activity of the crude extracts, 48 male rats were used, which were initially divided into two groups: Normonutrient (23 rats) and Obese (25 rats). The animals from the normonutrient groups received a standard rodents feed (Presence®) and the animals from the obese groups were fed the hypercaloric diet (westernized diet) from the 21st to the 120th day of life. After 74 days of weaning, once the obesity was established, the rats were divided into 6 subgroups and received addition treatment by gavage for 21 days at a dose of 200 mg/kg. At the end of the treatment, the animals were anesthetized and sacrificed. Body weight, water and feed intake, biochemical, hematological and histopathological analyzes were evaluated. The results showed that the animals of the obese groups had an important decrease in food consumption and body weight. The phytochemical study identified the presence of hydrolyzable tannins, condensed tannins, flavonoids, terpenes, steroids, saponins and reducing sugars in the extracts. The study showed that the extracts of cinnamon present low acute oral toxicity, have function related to weight loss, and still have the advantage of preventing or even treating the hepatic steatosis produced by the westernized diet.

**Keywords:** Obesity. *Cinnamomum zeylanicum*. Extracts. Toxicity. Rats.

## LISTA DE FIGURAS

### Referencial Teórico

- Figura 1- Aspecto geral das cascas e das folhas de *Cinnamomum zeylanicum*.....27
- Figura 2- Estrutura base dos flavonoides.....28
- Figura 3- Estrutura química aldeído cinâmico e eugenol.....29

### Manuscrito 1 - Avaliação da toxicidade aguda de dois extratos brutos de *Cinnamomum zeylanicum* (canela) em ratos *Wistar*: aspectos fitoquímicos, clínico-comportamentais e histológicos.

- Figura 1- Fígado e rins de ratos submetidos ao teste de toxicidade aguda por dose única (2000 mg/kg) de extrato bruto de folhas e cascas de *Cinnamomum zeylanicum*. Coloração hematoxilina-eosina.....54

### Manuscrito 2 - Avaliação em ratos do potencial antiobesidade dos extratos brutos das folhas e cascas do caule de *Cinnamomum zeylanicum* (canela).

- Figura 1- Fígado de ratos normonutridos e obesos tratados durante 21 dias com dose de 200 mg/kg de extrato bruto de folhas e cascas de *Cinnamomum zeylanicum*. Coloração (a) hematoxilina-eosina, (b) tricômico de Masson.....79
- Figura 2- Rins de ratos normonutridos e obesos tratados durante 21 dias com dose 200 mg/kg de extrato bruto de folhas e cascas de *Cinnamomum zeylanicum*.....80

## LISTA DE TABELAS

### **Materiais e Métodos**

Tabela 1- Sistemas, reveladores e padrões utilizados na prospecção fitoquímica por CCD.....33

### **Manuscrito 1 - Avaliação da toxicidade aguda de dois extratos brutos de *Cinnamomum zeylanicum* (canela) em ratos *Wistar*: aspectos fitoquímicos, clínico-comportamentais e histológicos.**

Tabela 1- Sistemas, reveladores e padrões utilizados na prospecção fitoquímica por CCD.....47

Tabela 2- Evolução ponderal e avaliação do consumo de água e ração por ratos *Wistar* machos durante o teste de toxicidade aguda (14 dias) com extratos de folhas e cascas *Cinnamomum zeylanicum* e com água filtrada (grupo controle) através de gavagem (v.o) dose única.....51

Tabela 3- Massa relativa dos órgãos (fígado e rins), após eutanásia de ratos machos tratados com extratos da casca e das folhas da canela em dose única de 2000 mg/kg. O controle recebeu água filtrada.....51

Tabela 4- Sinais clínicos observados em ratos na primeira hora após administração oral em dose única de 2000 mg/kg de extratos de cascas e folhas de *Cinnamomum zeylanicum*.....52

Tabela 5- Efeito dos extratos da casca e das folhas de *Cinnamomum zeylanicum* em ratos *Wistar* nos parâmetros bioquímicos após o teste de toxicidade aguda com dose de 2000 mg/kg.....53

Tabela 6- Efeito nos parâmetros hematológicos dos extratos da casca e das folhas de *Cinnamomum zeylanicum* em ratos *Wistar* após o teste de toxicidade aguda com dose de 2000 mg/kg.....53

### **Manuscrito 2 - Avaliação em ratos do potencial antiobesidade dos extratos brutos das folhas e cascas do caule de *Cinnamomum zeylanicum* (canela).**

Tabela 1- Evolução ponderal, avaliação do consumo de água e ração por ratos *Wistar* machos pós desmament.....75

Tabela 2- Evolução ponderal, avaliação do consumo de água e ração por ratos *Wistar* machos normonutridos tratados durante 21 dias com extratos brutos das folhas e das cascas de *Cinnamomum zeylanicum*.....75

Tabela 3- Evolução ponderal, avaliação do consumo de água e ração por ratos *Wistar* machos obesos tratados durante 21 dias com extratos brutos das folhas e das cascas de *Cinnamomum zeylanicum*.....76

Tabela 4- Valores bioquímicos de ratos normonutridos após 21 dias consecutivos de tratamento com extratos de folhas e cascas da canela na dose de 200 mg/kg/dia.....76

Tabela 5- Valores hematológicos de ratos normonutridos após 21 dias consecutivos de tratamento com extratos de folhas e cascas da canela na dose de 200 mg/kg/dia.....77

Tabela 6- Valores bioquímicos de ratos obesos após 21 dias consecutivos de tratamento com extratos de folhas e cascas da canela na dose de 200 mg/kg/dia.....78

Tabela 7- Valores hematológicos de ratos obesos após 21 dias consecutivos de tratamento com extratos de folhas e cascas da canela na dose de 200 mg/kg/dia.....78

## SUMÁRIO

<b>1 APRESENTAÇÃO</b> .....	13
1.1 Caracterização do problema.....	13
1.2 Justificativa.....	15
1.3 Objetivos.....	16
1.3.1 Objetivo Geral.....	16
1.3.2 Objetivos Específicos.....	16
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	17
2.1 Obesidade.....	17
2.2 Etiologia da Obesidade.....	17
2.3 Epidemiologia da Obesidade.....	19
2.4 Obesidade e suas Classificações.....	20
2.5 Doenças Associadas a Obesidade.....	21
2.6 Terapêutica da Obesidade.....	22
2.7 Plantas Medicinais.....	25
2.8 <i>Cinnamomum zeylanicum</i> .....	26
2.9 Aspectos Gerais sobre a <i>Cinnamomum zeylanicum</i> .....	26
2.10 Composição Química.....	28
2.11 Propriedades Terapêuticas da <i>Cinnamomum zeylanicum</i> .....	29
2.12 Efeitos Adversos.....	30
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	31
3.1 Local de estudo.....	31
3.2 Período de realização.....	31
3.3 Desenho e tipo de Estudo.....	31
3.4 Obtenção e tratamento do material vegetal.....	31
3.5 Obtenção dos extratos brutos.....	32
3.6 Prospecção fitoquímica por cromatografia em camada delgada.....	32
3.7 Ensaio <i>in vivo</i> .....	33
3.8 Ensaio biológicos.....	35
3.9 Parâmetros avaliados.....	36
3.10 Análise estatística.....	40
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	41

4.1 Manuscrito 1 - Avaliação da toxicidade aguda de dois extratos brutos de <i>Cinnamomum zeylanicum</i> (canela) em ratos <i>Wistar</i> : aspectos fitoquímicos, clínico-comportamentais e histológicos.....	42
4.2 Manuscrito 2 - Avaliação em ratos do potencial antiobesidade de extratos brutos das folhas e cascas do caule de <i>Cinnamomum zeylanicum</i> (canela).....	65
<b>5 CONCLUSÕES.....</b>	<b>93</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>94</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>95</b>
<b>ANEXO A</b> - Ficha de identificação Botânica.....	103
<b>ANEXO B</b> - Parecer da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE.....	104
<b>ANEXO C</b> - Dieta Presence®: tabela nutricional.....	105
<b>ANEXO D</b> - Dietas Ocidentalizadas de crescimento e manutenção elaboradas pelo Departamento de Nutrição da UFPE.....	106

# 1 APRESENTAÇÃO

## 1.1 Caracterização do problema

A prevalência de sobrepeso e obesidade vem aumentando rapidamente no mundo, e têm-se verificado uma mudança acentuada no índice de massa corporal (IMC) da população, resultando em redução da desnutrição e aumento da obesidade (POPKIN, 2008).

A obesidade pode ser conceituada como o excesso de gordura corporal sob a forma de tecido adiposo, gerada pelo balanço energético positivo, ou seja, a quantidade de energia ingerida é maior que a energia gasta nas funções vitais e atividades em geral (ENES et al., 2010). Ela é considerada, em países desenvolvidos, um importante problema de saúde pública e atinge grande parte da população mundial (IBGE, 2009).

A etiologia da obesidade é multifatorial, não podendo ser explicada facilmente, pois um conjunto de fatores biológicos, psicológicos, econômicos, sociais, comportamentais e ambientais se inter-relacionam, causando o excesso de gordura corporal (MENDONÇA et al., 2010; SANTOS et al., 2011).

De acordo com a organização mundial da saúde - WHO, em 2014 mais de 1,9 bilhões de adultos estavam acima do peso, e mais de 600 milhões obesos (WHO, 2015). No Brasil, uma pesquisa realizada pelo Ministério da Saúde em 2009 revelou que a obesidade aumentou entre os brasileiros, sendo o índice maior entre as mulheres do que entre os homens (MS, 2009).

A obesidade está associada a outras doenças como síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias e hipertensão arterial sistêmica, que influenciam a qualidade de vida do indivíduo (PARK et al., 2013). Além disso, a obesidade pode levar a distúrbios psicossociais, depressão, transtornos de ansiedade e alteração de imagem corporal. Todos esses fatores confirmam que o acúmulo de gordura corporal é grave problema mundial, levando ao aumento substancial dos recursos de saúde e elevados custos econômicos (SILVA et al., 2013).

Existem inúmeros métodos de tratamento para a obesidade. Sendo que a mudança do

estilo de vida com dietas que envolvem restrição calórica é a mais consagrada. Além disso, em qualquer terapia a prática de exercícios físicos devem estar presentes. O método farmacológico que atualmente está em maior evidência é a Sibutramina, uma vez que as anfetaminas foram proibidas de serem comercializadas no Brasil em outubro de 2011 (MOURA, 2011). As técnicas cirúrgicas devem ser consideradas como último recurso, ou seja, em estágio de obesidade mórbida (ABESO, 2010). A escolha do tratamento deve basear-se na gravidade do problema e na presença de complicações associadas.

A busca de terapêuticas complementares no tratamento da obesidade inclui o uso de plantas medicinais, amplamente comercializadas em farmácias na forma de fitoterápicos. No entanto, apesar da ampla oferta destes produtos, é escassa a literatura científica sobre os efeitos destas plantas em seres humanos e sua validação no tratamento da doença (NEWALL et al., 2002; FONTENELE et al., 2013). Grande parte dos estudos realizados com fitoterápicos cita a *Camelia sinensis* (Chá verde), *Cynara scolymus* (Alcachofra) e *Phaseolus vulgaris* (feijão branco) como sendo eficazes no tratamento da obesidade e na perda de peso (NEWALL et al., 2002; MOREIRA et al., 2009; ABESO, 2013).

Estudo em animais e humanos, envolvendo indivíduos com a Síndrome Metabólica, Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 e síndrome dos ovários policísticos, demonstram efeitos benéficos utilizando canela (*Cinnamomum sp.*) relacionados à glicose, insulina, lipídios e antioxidantes; também, podem ocorrer efeitos na massa corporal magra e composição corporal e resposta inflamatória (ANDERSON, 2008).

Neste contexto, diante da necessidade de opções alternativas no tratamento da obesidade, o presente trabalho propõe-se a analisar a ação dos extratos brutos de *Cinnamomum zeylanicum* em ratos obesos. Podendo esta planta ser uma alternativa viável para o desenvolvimento futuro de um fitoterápico eficaz e seguro.

## 1.2 Justificativa

A obesidade é um problema de saúde pública, sendo um fator de risco para patologias graves, como o diabetes, doenças cardiovasculares e alguns tipos de cânceres. Atualmente o percentual de pessoas obesas igualou e/ou superou o percentual de pessoas subnutridas, fato que ocorreu pela primeira vez na história da humanidade. Dentre as várias causas da obesidade, o consumo de alimentos industrializados e o sedentarismo ainda são as principais.

A organização mundial da saúde já considera a obesidade uma epidemia global do século XXI. Ela atinge homens e mulheres de todas as idades, etnias e classes sociais, reduz a qualidade de vida e tem elevadas taxas de morbidade e mortalidade. No entanto, os avanços ocorridos nos conhecimentos sobre a obesidade, não foram acompanhados de grandes progressos no que se refere ao seu tratamento.

A utilização de plantas para fins medicinais é uma prática antiga, porém nos últimos anos o uso de medicamentos fitoterápicos tem sido largamente difundido no tratamento de várias doenças, inclusive no tratamento da obesidade. Dentre a grande variedade de plantas medicinais está a *Cinnamomum zeylanicum*, conhecida como “canela-da-índia” ou “canela-do-ceilão”. Ela é eficaz no tratamento de vários problemas de saúde e apresenta muitas propriedades biológicas, como antioxidante, antimicrobiana e hipoglicemiante.

Assim, afim de verificar a eficácia dessa planta em atenuar ou tratar as repercussões trazidas pela obesidade, um estudo com os extratos brutos de *Cinnamomum zeylanicum* foi desenvolvido para uma melhor compreensão da sua atividade antiobesidade, assim como também, para verificar a toxicidade dos extratos em ratos e avaliar o perfil fitoquímico.

## 1.3 Objetivos

### 1.3.1 Objetivo Geral

- Avaliar em ratos o potencial antiobesidade de extratos brutos de folhas e cascas do caule de *Cinnamomum zeylanicum* (canela).

### 1.3.2 Objetivos Específicos

- Coletar, identificar e tratar as folhas e cascas do caule de *C. zeylanicum*;
- Preparar e caracterizar os extratos brutos (EB) a partir das folhas e cascas do caule de *C. zeylanicum*;
- Avaliar a toxicidade aguda em dose única de EB de folhas e cascas de *C. zeylanicum*;
- Induzir a obesidade em ratos;
- Verificar o possível efeito antiobesidade dos extratos brutos de *C. zeylanicum* através de parâmetros morfológicos, bioquímicos, hematológicos e histológicos.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Obesidade

### 2.2 Etiologia da Obesidade

A obesidade, talvez seja a enfermidade mais antiga que se conhece. Pinturas e estátuas em pedras já apresentavam mulheres obesas (REPETTO, 1993). Hipócrates, na medicina greco-romana, já alertava, no entanto, sobre os malefícios da obesidade para a saúde humana ao afirmar que a morte súbita era mais comum em indivíduos com excesso de gordura corporal. No Império Romano, o corpo belo era o corpo magro e esbelto, o que obrigava as damas a fazerem prolongados jejuns. Essa mudança no padrão de beleza, também é possível ser verificada por meio da História da Arte, uma vez que, as obras do século XIII a XX retratam poucas figuras mitológicas ou pessoas obesas (CUNHA et al., 2006).

Ao longo do tempo, por conta do surgimento de novas necessidades humanas, os padrões de beleza e a composição corporal dos homens foram se modificando. A partir de meados da década de 1990, a obesidade tornou-se preocupação mundial; desde então sua prevalência vem aumentando de maneira alarmante em praticamente todos os países. São apontados como causas a diminuição da atividade física e o maior consumo de alimentos pobres em nutrientes e em fibras e de alta densidade energética (OPAS, 2009). Aliado a isso, a inovação tecnológica tem corroborado com o aumento da obesidade, como: os automóveis, que promovem menor deslocamento e menor gasto energético; os aparelhos eletrônicos, televisão, computador e vídeo game, que proporcionam diversas formas de lazer que não propiciam o gasto energético adequado das calorias ingeridas (ESCOBAR et al., 2007; FARIAS et al., 2009).

Há evidências, também, que fatores genéticos podem influenciar no desenvolvimento da obesidade. Sabe-se que os fatores hormonais e neurais, que influenciam os sinais de curto e

longo prazo relacionados à saciedade e à regulação do peso corporal normal, são determinados geneticamente. Alguns estudos têm mostrado a ação do hormônio leptina no desenvolvimento da obesidade, visto que a leptina atua na redução do consumo alimentar e no aumento do gasto energético. Apesar de pessoas obesas apresentarem níveis elevados de leptina, a falha pode estar em seu receptor ou ocorrer por diminuição na sensibilidade do organismo aos efeitos da leptina (FERREIRA et al., 2006).

Alguns autores salientam os fatores sócio-econômicos como determinantes para essa problemática. O padrão alimentar vem sendo modificado ao longo da história em função de vários aspectos, como por exemplo, o maior poder aquisitivo da sociedade moderna (CAVALCANTI et al., 2008). De acordo com Campos e colaboradores, em países em desenvolvimento, como o Brasil, a obesidade está associada ao maior nível socioeconômico. Isso porque existe uma maior disponibilidade de alimentos com maior densidade energética e pela redução da atividade física nesses estratos sociais (CAMPOS et al., 2006). Nos países desenvolvidos, a obesidade tende a ser mais frequente nas camadas da população com menor renda. Devido a tendência da população de um modo geral, em substituir as principais refeições por lanches rápidos, conhecidos como *fast-food* (LOPES et al., 2010).

Também se destacam os fatores de ordem psicológica e psíquica, sendo estes, na maioria das vezes, ligados a questões comportamentais que resultam, por fim, na falta de adaptação social do sujeito e, conseqüente, desenvolvimento de transtornos psicológicos. Dentre estes fatores psicológicos apontados como relacionados com o desenvolvimento de obesidade, podemos citar: a baixa auto-estima, a ansiedade e a depressão (CHAVES et al., 2008; DALCASTAGNÉ et al., 2008).

Por isso, torna-se relevante combater ou lançar mão de mecanismos que evitem ou limitem a obesidade, conhecer os principais hábitos alimentares e comportamental dessas

peessoas para obter informações que possam fundamentar as intervenções terapêuticas e preventivas nestas condições.

### 2.3 Epidemiologia da Obesidade

A obesidade é uma condição corporal caracterizada pelo excesso de tecido adiposo no organismo. Já é de consenso na literatura que a obesidade se trata de uma doença resultante de um desequilíbrio nutricional provocado por um balanço energético positivo que se dá, por sua vez, na medida em que o sujeito ingere mais energia do que é capaz de gastar. Assim, tem-se um acúmulo de energia que, por ação do hormônio insulina, é convertida a gordura (LIBERATORE JÚNIOR et al., 2006; BARBIERI et al., 2010).

O excesso de peso (incluindo as condições de sobrepeso e de obesidade) constitui o quinto fator de risco mais importante para a carga global de doenças, além de serem responsáveis pelo aumento no desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis, como o diabetes mellitus (WHO, 2009). De acordo com o relatório da Global Health Burden, ligado à Organização Mundial de Saúde, cerca de 3 milhões de pessoas foram vítimas de obesidade mórbida em 2010. O número é três vezes maior que o de mortos por desnutrição (WHO, 2011). Estimativas para 2020 apontam cerca de cinco milhões de óbitos atribuídos ao excesso de peso (WHO, 2003; 2011).

Os números mundiais da prevalência de obesidade quase dobraram desde 1980. Em 2008, mais de 1,4 bilhão de adultos estavam acima do peso. Destes, mais de 200 milhões de homens e quase 300 milhões de mulheres eram obesos (WHO, 2011).

Em 2014, cerca de 2 bilhões de adultos estavam acima do peso, e mais de 600 milhões de adultos eram obesos (WHO, 2015). Estima-se que, a nível mundial, existem aproximadamente 150 milhões de escolares com excesso de peso, e quase 45 milhões destes são obesos (IOTF, 2013).

O Relatório Mundial de Saúde da OMS com dados de 2008 revela que os maiores índices de obesidade em adultos (acima de 20 anos) se concentram nos continentes americano (23,5% em homens e 29,7% em mulheres) e europeu (20,4% em homens e 23,1% em mulheres), enquanto os menores índices se concentram nos continentes asiático (1,7% de homens obesos e 3,7% de mulheres obesas) e Oceania (5,1% de homens obesos e 6,8% de mulheres obesas). Baseado em dados de 194 países, o Departamento de Estatísticas da OMS afirma que em todas as regiões do mundo a obesidade duplicou entre 1980 e 2008 (WHO, 2008). No Brasil, de acordo com o Ministério da Saúde, aproximadamente 52,5% da população apresenta excesso de peso, e 17,9% obesidade (MS, 2015).

O sobrepeso e a obesidade são encontrados com grande frequência a partir dos cinco anos de idade, em todos os grupos de renda e em todas as regiões do país (IBGE, 2009). Na faixa etária compreendida entre os 5 e 9 anos, uma em cada três crianças encontram-se com sobrepeso/obesidade. Essa patologia tem atingido 20% dos adolescentes de 10 a 19 anos no Brasil, de forma contínua. Nos últimos 34 anos passou de 3,7% para 21,7%, sendo mais frequente em adolescentes de áreas urbanas do que em rurais. A prevalência também variou de acordo com o gênero, no sexo masculino foi seis vezes maior do que no sexo feminino (IBGE, 2009).

Projeções baseadas em pesquisas nacionais realizadas nas últimas décadas mostram que a obesidade atingirá em 2025 40% da população nos Estados Unidos, 30% na Inglaterra e 20% das pessoas no Brasil (CONDE et al., 2011).

## 2.4 Obesidade e suas Classificações

A obesidade é definida como um excesso de gordura corporal relacionado à massa magra, e o sobrepeso como uma proporção relativa de peso maior que a desejável para a altura (BERNADINI et al., 2010).

A fim de padronizar a avaliação do estado nutricional, a OMS sugeriu, em 1995, a utilização do Índice de Massa Corpórea para determinar o sobrepeso e a obesidade, por se correlacionar bem à gordura corporal, ser de fácil obtenção e ser uma medida custo-efetiva (CLEMENTE et al., 2011). O valor do IMC é obtido a partir do cálculo do peso em quilogramas dividido pela altura ao quadrado. Em adultos, um IMC igual ou superior a 25 é caracterizado como sobrepeso, e igual ou superior a 30 configura obesidade (WHO, 2006).

A OMS define a gravidade da obesidade em: grau I (moderado excesso de peso) quando o IMC situa-se entre 30 e 34,9 kg/m<sup>2</sup>; a obesidade grau II (obesidade leve ou moderada) com IMC entre 35 e 39,9 kg/m<sup>2</sup> e, por fim, obesidade grau III (obesidade mórbida) na qual IMC ultrapassa 40 kg/m<sup>2</sup> (WHO, 1998; SEGAL et al., 2002).

A distribuição da gordura corporal considera a sua localização. Há a obesidade central (androide), em que o tecido adiposo localiza-se principalmente na parte superior do corpo, e a periférica (ginecoide), predominantemente na parte inferior do corpo, quadril, nádega e coxa (ASHWELL et al., 1982).

O risco de doenças é maior para as pessoas que acumulam gorduras na região abdominal (central), ao redor das vísceras. Principalmente quando IMC está acima de 27 e a circunferência da cintura for maior que 100 cm para homens e maior que 90 cm em mulheres, caracterizando obesidade central e aumento do risco de doenças cardiovasculares, diabetes e vários tipos de câncer (NAHÁS, 2001).

## 2.5 Doenças Associadas a Obesidade

A obesidade tornou-se uma doença universal de prevalência crescente e que vem adquirindo proporções alarmantes, principalmente porque atinge um elevado número de pessoas e predispõe o organismo a várias doenças e morte prematura (BARBIERI, 2011; NAHAS, 2003).

Vários distúrbios fisiopatológicos são causados pela obesidade, principalmente nas pessoas com IMC acima de 30 kg/m<sup>2</sup>. Podem ser citados os distúrbios cardiovasculares (hipertensão arterial sistêmica, hipertrofia ventricular esquerda com ou sem insuficiência cardíaca, doença cérebro-vascular, trombose venosa profunda, entre outros), distúrbios endócrinos (diabetes mellitus tipo II, dislipidemia, hipotireoidismo, infertilidade e outros), distúrbios respiratórios (apneia obstrutiva do sono, síndrome da hipoventilação, doença pulmonar restritiva) (MANCINI, 2010).

A obesidade ainda pode gerar disfunções gastrointestinais, como hérnia de hiato e colecistite; distúrbios dermatológicos, como estrias e papilomas; distúrbios geniturinários, como anovulação e problemas gestacionais; distúrbios músculos-esqueléticos, como osteoartrose e defeitos posturais; neoplasias, como câncer de mama ou próstata (COUTINHO et al., 2006).

Quanto ao aspecto psicológico, a obesidade tem sido apontada como um dos fatores contribuintes para distúrbios psicossociais, como sentimento de inferioridade, isolamento social, depressão, etc; e outras implicações, como o aumento do risco cirúrgico e anestésico e também a diminuição da agilidade física (COUTINHO et al., 2006).

Muitos estudos advogam que a redução de gordura corporal leva a uma grande melhora na qualidade de vida, pois possibilita redução das morbidades. Para conseguir tal redução, faz-se necessário manter o balanço energético negativo, evitando, assim, estoques de gorduras no organismo (FRANCISCHI et al., 2000).

## 2.6 Terapêutica da Obesidade

A obesidade constitui-se uma condição médica crônica de etiologia multifatorial, o que requer tratamento de múltipla abordagem (SEGAL, 2002). A abordagem terapêutica para a obesidade consiste em tratamento não farmacológico, farmacológico e cirúrgico.

A primeira abordagem é a principal e deve estar presente em qualquer tipo de tratamento. Consiste em reeducação alimentar, mudança de comportamento e atividade física regular, ou intensificada, quando se deseja maior perda de peso. O tratamento farmacológico é utilizado nos pacientes com IMC igual ou maior que 30 ou acima de 27, quando o sobrepeso é associado a comorbidades, como hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes mellitus tipo 2 ou osteoartrite de joelho. Contudo, reeducação alimentar, exercício físico e mudanças de comportamento devem estar sempre presentes (PADWAL et al., 2008).

No Brasil, atualmente, há cinco medicamentos registrados para o tratamento da obesidade: anfepramona (dietilpropiona), femproporex, mazindol, sibutramina e orlistate (ABESO, 2009).

Os fármacos prescritos para perda de peso podem ser divididos em duas categorias: inibidores da lipase pancreática (absorção intestinal de gorduras) e supressores do apetite; estes últimos podem ser subdivididos com base nos neurotransmissores afetados (LI et al., 2005; NADVORNY et al., 2006).

A anfepramona (dietilpropiona) é o mais antigo agente catecolaminérgico aprovado e comercializado no Brasil para o tratamento da obesidade. Age no sistema nervoso central (SNC) aumentando a liberação de noradrenalina dentro da fenda sináptica dos neurônios hipotalâmicos, estimulando os receptores noradrenérgicos e inibindo a fome (COLMAN, 2005).

O femproporex é um inibidor do apetite de ação catecolaminérgica, que atua no SNC, sendo utilizado na terapêutica da obesidade desde a década de 70. Existem poucos estudos controlados publicados sobre o seu uso, com variações das doses utilizadas e dos critérios de avaliação da perda de peso (WAREMBOURG et al., 1968; CAMPOS, 1970; MORTES, 1973; ZARAGOZA et al., 2005)

O mazindol é um derivado tricíclico, não anfetamínico, que tem ação no SNC, bloqueando a recaptação de noradrenalina nas terminações pré-sinápticas. Foi aprovado como droga anorexígena em 1973. É um fármaco bem tolerado, não foram evidenciados efeitos colaterais graves nos pacientes tratados com o medicamento. Seu uso pode ser indicado em adultos sem doença cardiovascular ou doenças psiquiátricas associadas (INOUE et al., 1992; BRAY et al., 1999)

A sibutramina é uma amina terciária que age inibindo a recaptação de serotonina e noradrenalina e, em menor grau, de dopamina. É usualmente utilizada em doses de 10 a 15 mg/dia. Atua diminuindo a ingestão alimentar e deve elevar a termogênese em alguns indivíduos (ARONNE, 2003). Estudos mostram que 66% daqueles que completam um ano de tratamento perdem mais de 5% de seu peso comparados a apenas 29% do grupo placebo. Cerca de 39% dos pacientes perderam mais que 10% do peso comparados com 6% do controle (BRAY, 1999). A sibutramina foi inicialmente desenvolvida para uso antidepressivo (ARONNE, 2003) e, embora seja descrita alguma ação em quadros de depressão maior, não deve ser utilizada para esta finalidade. Além disso, atenção especial deve ser dada ao uso em indivíduos cuja ação de maior disponibilidade de neurotransmissores deva ser evitada, como os portadores de transtorno afetivo bipolar. Efeitos colaterais como irritabilidade e inquietação podem ocorrer.

O orlistat é um agente farmacológico que inibe a lipase pancreática, diminuindo a absorção de gordura no trato gastrointestinal e promovendo a perda de peso. O uso dessa medicação implica uma dieta orientada, e sua associação com exercícios físicos potencializa os resultados. Contudo, não apresenta efeito supressor de episódios de compulsão alimentar, já que não há ação central. Além disso, por sua ação exclusivamente gastrointestinal e por não promover alterações na absorção de drogas usualmente utilizadas em psiquiatria como os

antidepressivos, pode ser a droga de escolha em indivíduos obesos em tratamento psiquiátrico (HVIZDOS, 1999).

Drogas como a fluoxetina e sertralina não foram aprovadas para tratamento da obesidade. Ganho de peso costuma ocorrer após seis meses do início do tratamento. Essas drogas, contudo, podem ser benéficas em casos de comorbidades, como o transtorno da compulsão alimentar periódica (ARONNE, 2003).

Para pacientes com obesidade mórbida, o tratamento cirúrgico é a melhor opção para a perda de peso e sua manutenção a longo prazo (NIH, 1992). Considera-se como padrão ouro em cirurgias bariátricas, a gastroplastia redutora com derivação gastrojejunal em Y-de-Roux (GRGYR), devido à sua baixa morbimortalidade e alto grau de eficácia (SZEGO et al., 2002).

## 2.7 Plantas Medicinais

Desde a antiguidade, o homem utiliza plantas para a cura de doenças, para o controle de insetos e para a conservação de corpos, descobertas que ocorreram por acaso e que, atualmente, estão sendo comprovadas pela ciência (LIMA, 2006; FREIRE, 2008). Na etiologia da palavra, fitoterapia significa "tratamento pelas plantas", e na prática, as plantas medicinais são usufruídas de diferentes formas farmacêuticas (infuso, decocto, tintura, alcoolatura, pó, dentre outros), a depender da estrutura da planta a ser utilizada. Várias partes podem ser utilizadas, tanto folhas e caule, como flores, raízes e frutos, que possuem efeitos tanto farmacológicos e medicinais, quanto alimentícios, coadjuvantes técnicos ou cosméticos (NEWALL et al., 2002; FONTENELE et al., 2013; ANVISA, 2014).

Nos países em desenvolvimento as doenças estão relacionadas com a falta de saneamento básico, desnutrição e dificuldade de acesso aos medicamentos (MORESCHI et al. 2005). A Organização Mundial de Saúde considera fundamental que se realizem investigações experimentais acerca das plantas utilizadas para fins medicinais e de seus princípios ativos, para

garantir sua eficácia e segurança terapêutica, tendo em vista que 80% da população mundial utilizam essas plantas ou preparações destas no tratamento de diversos problemas de saúde (SANTOS et al., 2008).

Nas duas últimas décadas, pesquisadores têm dedicado significativos esforços na compreensão dos mecanismos fisiológicos envolvidos no controle do apetite, da fome e da saciedade, e na obtenção de produtos efetivos para o tratamento e controle da obesidade, incluindo os de origem natural. Diversas plantas medicinais têm sido estudadas e utilizadas com o objetivo de redução de peso, principalmente aquelas com ação inibidora de lipases, contendo propriedades termogênica, ou que suprimem o apetite (KURIAN et al, 2007).

Devido aos efeitos colaterais, ineficácia e elevado custo dos medicamentos tradicionalmente utilizados no tratamento da obesidade, a utilização de plantas medicinais está sendo amplamente explorada; Tanto pela população, devido ao fácil acesso, baixo custo, não exigência de prescrição médica e crença de ausência de efeitos tóxicos, como pela indústria farmacêutica que vê nessas plantas uma alternativa viável para o desenvolvimento futuro de medicamentos que induzam a redução de peso de forma eficaz e segura (PARK; LEE; SUNG, 2005; MAYER et al., 2009).

## 2.8 *Cinnamomum zeylanicum*

### 2.9 Aspectos Gerais sobre a *Cinnamomum zeylanicum*

A canela ocupa um lugar especial no mundo das especiarias, seu nome científico *Cinnamomum* possuiu origem da indonésia, *kayu manis*, que significa “madeira doce”. Conhecida desde 2.500 anos a.C. pelos chineses possuía mais valor do que o ouro. Na Arábia, era considerada uma mercadoria preciosa; os egípcios utilizavam-na para embalsamar seus mortos, junto com outros condimentos. Em 1498, com a descoberta do caminho para as Índias, os portugueses alcançaram o Ceilão, onde a canela era produzida em abundância. Os mesmos

tiveram o monopólio do condimento até serem suplantados. No século XVII pelos espanhóis, que a comercializaram exclusivamente por um longo tempo; no século XVIII, por volta de 1776, o cultivo da canela começou a se espalhar pelo mundo (NEGRAES, 2003).

Nativa da Ásia, pertencente à família Lauraceae, a *Cinnamomum zeylanicum* (sinônimo *Cinnamomum verum*) (Figura 1) é uma árvore perene, com aproximadamente 12-17 m de altura. É encontrada e conhecida no Brasil como canela-da-índia e canela-do-ceilão. As folhas de coloração verde-escuras possuem um formato oval-longo com 7-18 cm de comprimento. As flores são amarelas e pequenas, transformando-se em uma fruta arroxeada, com aproximadamente 1cm, produzindo uma única semente (KOKETSU et al., 1997; LIMA et al., 2005).



Figura 1- Aspecto geral das cascas e das folhas de *Cinnamomum zeylanicum*. Fonte: próprio autor

A parte interna da casca do tronco e dos ramos constitui a canela do comércio, com vasto uso mundial na perfumaria e na culinária, devido suas propriedades aromáticas e condimentares além de ser, popularmente, utilizada como estimulante, tônica, carminativa e antiespasmódica. A canela e o seu óleo essencial são empregados como corretivos do odor e do sabor na preparação de alguns medicamentos (LIMA, 2005).

Das mais 300 variedades de canela existentes, a Canela Cassia ou Canela Chinesa (*Cinnamomum aromaticum*) também se destaca. Esta pode ter várias origens, sendo cultivada principalmente no sul da China, Birmânia, Vietnam e Indonésia. Apresenta algumas diferenças

relativamente à canela do Ceilão. Além de ser mais escura e apresentar um sabor menos doce, é mais picante, mais barata e mais fácil de encontrar (WOEHLIN, 2010; BLAHOVÁ, 2012; RANASINGHE et al., 2012).

## 2.10 Composição Química

De acordo com a literatura, a *Cinnamomum zeylanicum* apresenta como composição química as seguintes substâncias: ácido cinâmico, açúcares, aldeído benzênico, aldeído cinâmico, aldeído cumínico, benzonato de benzil, cimeno, cineol, eugenol, felandreno, furol, linalol, metilacetona, mucilagem, oxalato de cálcio, pineno, resina, tanino e vanilina (BALMÉ, 1978; SCHIPER, 1999).

Os componentes bioativos mais importantes presentes na canela são os compostos fenólicos pertencentes ao grupo dos flavonoides (Figura 2). Estes são de baixo peso molecular e caracterizam-se por possuírem um esqueleto básico comum C6–C3–C6, sendo a estrutura base constituída por anéis aromáticos ligados por um anel pirano (GONÇALVES, 2007).

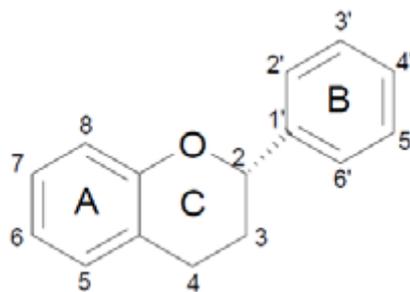


Figura 2- Estrutura base dos flavonoides (GONÇALVES, 2007).

O óleo de *Cinnamomum zeylanicum* possui uma grande diversidade na composição química. Pode ser obtido tanto das cascas como das folhas, mas a composição dos dois é completamente distinta. O óleo obtido da casca é utilizado na aromatização de alimentos, ao passo que o das folhas na cosmética e na aromaterapia (GROSSMAN, 2005).

Koketsu et al. (1997), encontraram no óleo essencial da casca a presença do aldeído cinâmico (55%), seguido do eugenol (12%) (Figura 3). Ao analisar as folhas da canela,

encontraram o eugenol (94%) como composto majoritário e traços de aldeído cinâmico (1%). Freire (2008) encontrou, no óleo essencial da casca, aldeído cinâmico na proporção de 87,70%, seguido de  $\beta$  e  $\alpha$ -pineno.

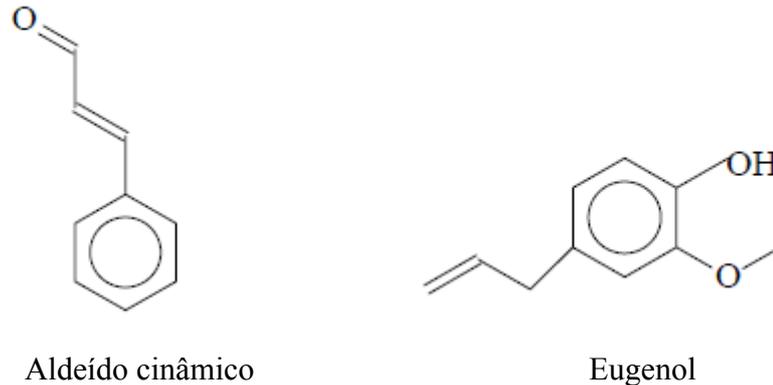


Figura 3- Estrutura química aldeído cinâmico e eugenol (FREIRE, 2008)

## 2.11 Propriedades Terapêuticas da *Cinnamomum zeylanicum*

A literatura tem reportado que os óleos essenciais extraídos das folhas e cascas de algumas espécies de *Cinnamomum* apresentam muitas propriedades biológicas. Têm sido estudado e atribuído à canela atividades como antioxidantes (JAYAPRAKASHA et al., 2003; MATHEW & ABRAHAM, 2006), antimicrobianas (CHAO et al., 2000; JHAM et al., 2005; MATAN et al., 2006; SINGH et al., 2007; FREIRE, 2008), anti-hipertensiva (AGRA et al., 2007) e muitos estudos passaram a relatar o possível efeito hipoglicemiante dos compostos fenólicos dessa planta (CAO et al., 2007; SUBASH BABUA et al., 2007). Atribui-se também a canela ação antiespasmódicos, antiinflamatório, antipirético, carminativo, larvicida, mio-relaxante, sedante e inseticida (GROSSMAN, 2005).

Devido a seu elevado teor de polifenóis, parece reduzir os níveis de stress oxidativo frequentemente subjacentes à resistência à insulina. Além disso, estes compostos antioxidantes sugerem a possibilidade de este poder exercer um efeito protetor na oxidação lipídica (SILVA

et al., 2007; HASLAM, 2008). Estudos anteriores em animais comprovaram que os níveis de polifenóis presentes nesta especiaria parecem melhorar a função dos receptores de insulina e dos transportadores de glucose nos adipócitos (EL-SISSI et al., 1967; NTEZURUBANZA et al., 1987).

A insulina tem uma função essencial no sistema nervoso central para incitar a saciedade, aumentar o gasto energético e regular a ação da leptina, que é um hormônio também relacionado à saciedade. Os níveis de insulina aumentam proporcionalmente com o grau de obesidade. Com isso, muitas pessoas obesas demonstram resistência à insulina, diabetes e outras doenças associadas (SCHWARTZ, 2000). A canela potencializa a ação da insulina na corrente sanguínea aumentando a captação e metabolização de glicose pelas células e tecidos, ao invés de guardá-la na forma de gordura. Como resultado do nível normal da glicose no sangue, o corpo acumula menos gordura e conseqüentemente há uma diminuição no peso (KAHN et al, 2006; SHOELSON et al, 2007; HLEBOWICZ et al, 2009; QIN, 2010).

Logo, devido à melhora na função dos receptores de insulina, ao efeito termogênico e a existência de crenças populares sobre a possível eficácia da canela em reduzir o peso corporal, torna-se relevante pesquisas aprofundadas sobre a *Cinnamomum zeylanicum*.

## 2.12 Efeitos Adversos

A ingestão de canela tem demonstrado ser segura quando ingerida, até 6 semanas, em doses inferiores a 6g (ULBRICHT et al., 2011). O *Food and Drug Administration* (FDA) reconheceu esta especiaria como um aditivo alimentar seguro (ULBRICHT et al., 2011).

No entanto, existem alguns cuidados a ter com a ingestão de canela, especialmente no caso de indivíduos que estejam tomando anticoagulantes dado que, segundo um estudo *in vitro*, a canela pode contribuir para a redução do número de plaquetas e aumentar o risco de hemorragias (ONDEROGLU et al., 1999; ULBRICHT et al., 2011). A ingestão de canela em

concomitância com anti-lipidêmicos deve ser ponderada uma vez que pode interferir com os níveis totais de colesterol e triglicéridos, segundo estudos *in vitro* (SUBASH BABU, 2007). A ingestão de canela deve também ser evitada em indivíduos que apresentem alergia ou hipersensibilidade a esta especiaria. As cumarinas, compostos presentes na componente lipídica da canela, podem conduzir a uma toxicidade hepática (WOEHLIN, 2010; BLAHOVÁ, 2012).

### **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1 Local do Estudo**

A pesquisa foi realizada no Biotério do departamento de Antibióticos, no Laboratório de Histotecnologia e Microscopia do Programa de Pós-Graduação em Patologia e no Laboratório de Farmacognosia, todos localizados na Universidade Federal de Pernambuco.

#### **3.2 Período de Realização**

O estudo foi realizado no período de junho de 2016 a maio de 2017. O tempo proposto foi de cinco meses para obtenção do modelo de obesidade acrescido do tempo de uso da substância testada, coleta e processamento do material e análises.

#### **3.3 Desenho e Tipo de Estudo**

Estudo do tipo experimental em ratos da linhagem *Wistar*.

#### **3.4 Obtenção e tratamento do material vegetal**

O material vegetal constituído das folhas e das cascas do caule de *Cinnamomum zeylanicum* foi coletado no departamento de Farmácia da Universidade Federal de Pernambuco e os espécimes foram depositados no herbário Dárdaro de Andrade-Lima no instituto

agronômico de Pernambuco com o n. de Tombo 91609. O material foi submetido à secagem em estufa de ar circulante durante 7 dias sob temperatura de 45 °C (LUCA-82-480, Lucadema<sup>®</sup>). Posteriormente, os materiais secos foram pulverizados usando um moinho de faca (TE-680, Tecnal<sup>®</sup>).

### 3.5 Obtenção dos extratos brutos

Os extratos das folhas e cascas de canela foram obtidos por turbólise com o auxílio de um liquidificador industrial (Metvisa<sup>®</sup>) durante 20 minutos, com intervalos de 30 segundos cada ciclo extrativo de 5 minutos. Para cada 40 g de droga vegetal, seca e moída, foram empregados 400 mL da mistura acetona:água (7:3, v/v) líquido extrator, com proporção droga vegetal/solvente de 10% (p/v). Os extratos foram filtrados em algodão com auxílio de vácuo e posteriormente foram concentrados em evaporador rotatório sob pressão reduzida (40 °C) para eliminação do solvente orgânico. Por fim, os extratos foram congelados em freezer (T = -80 °C), durante 3 dias e liofilizados (L101, Liotop<sup>®</sup>), obtendo-se assim os extratos brutos (EB).

### 3.6 Prospecção fitoquímica por Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

Os perfis fitoquímicos (impressões digitais) qualitativos e/ou quantitativos, foram estabelecidos com o auxílio de cromatografia delgada. As amostras e os padrões foram aplicados de forma manual em placas cromatográficas de sílica gel 60 - F<sub>254</sub> (Macherey-Nagel<sup>®</sup>). As bandas foram aplicadas com largura de 0,5 cm e com uma distância entre elas e das bordas das placas de 0,5 cm. O tamanho da largura e do comprimento das placas cromatográficas foi de 5 cm. As amostras foram aplicadas a 0,5 cm da origem e com término 0,5 cm do final da placa. As placas foram desenvolvidas em cubas após saturação durante 15 minutos com a fase móvel (Tabela 1), à temperatura ambiente. Após a eluição das placas, as mesmas foram secas à temperatura ambiente, observadas sob luz ultravioleta de 254 e 365 nm

e luz visível, e em seguida foram digitalizadas. Na sequência foram reveladas com reagentes específicos para cada metabólito (Tabela 1). Ao final, os dados observados foram documentados quanto ao número, posição e coloração das bandas e estas foram comparadas às bandas dos padrões correspondentes.

Tabela 1 - Sistemas, reveladores e padrões utilizados na prospecção fitoquímica por CCD.

Classe de Metabólito	Sistema	Revelador	Padrão
Polifenóis (Taninos Hidrolisáveis)	90:5:5	NEU + PEG	Ác. gálico e Ác. elágico
Flavonoides			Quercetina e Rutina
Derivados Cinâmicos			Ác. Cafeico e Ác. Clorogênico
Taninos condensados		Vanilina clorídrica	Catequina
Terpenos e Esteroides	70:30	Lieberman-Burchard	$\beta$ -Sitosterol
Saponinas	100:11:11:26	+ $\Delta$	Escina
Cumarinas	50:50:50	KOH 10%+ $\Delta$	Cumarina
Açúcares redutores	50:20:10:10	Timol + H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 10% + $\Delta$	D-frutose
Alcaloides	50:6,75:5	Dragendorf	Nitrato de Pilocarpina
Antraquinonas		HNO <sub>3</sub> + KOH 10%	Antraquinona

90:5:5 – Acetato de etila: ácido fórmico: água; 70:30 – Tolueno: acetato; 50:50:50 – Éter etílico: acetato de etila: ácido acético 10% (saturação); 100:11:11:26 - Acetato de etila: ácido acético: ácido fórmico: água; 50:20:10:10 - Acetato de etila: ácido acético: ácido fórmico: água; 50:6,75:5 - Acetato de etila: metanol: água; NEU: Neu's reagent. PEG: polyethyleneglycol; KOH - Hidróxido de potássio;  $\Delta$  – aquecimento; H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: ácido sulfúrico; HNO<sub>3</sub>: ácido nítrico.

### 3.7 Ensaios *in vivo*

- Animais experimentais

O uso dos animais do presente trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco (CEUA/CCB/UFPE) através do processo: 23076.041253/2016-21 (Anexo A), de acordo com as normas sugeridas pelo Colégio Brasileiro para Experimentação Animal (COBEA) e Conselho Nacional de Experimentação Animal (CONCEA). Foram utilizados 57 ratos albinos machos da linhagem *Wistar (Rattus norvegicus)* procedentes do biotério de criação do

Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco.

- Dietas experimentais

A dieta padrão utilizada no experimento, consistia de ração comercial desenvolvida para roedores da marca Presence<sup>®</sup>, composta de: farelo de milho, farelo de trigo, farelo de soja, carbonato de cálcio, fosfato, bicálcico, cloreto de sódio, aminoácido e premix mineral vitamínico. Possui em média 24,3g% de proteína, 56g% de carboidrato, 3,2g% de lipídios e 5,0g% de fibras com fornecimento calórico de 3,3kcal/g (ANEXO B). A dieta hipercalórica (dieta ocidentalizada) utilizada possui ingredientes purificados/semipurificados industrializados (laboratório Rhoster Indústria e Comércio) e alimentos naturais. Foi preparada no Departamento de Nutrição da UFPE, produzida para as fases de crescimento e manutenção do rato com uso conforme a idade do animal, apresentando variações de seus componentes palatáveis para cada uma delas, mas com preservação dos teores nutricionais. As versões da dieta ocidentalizada, crescimento e manutenção foram baseadas em Cavalcante et al., 2013. Na fase de crescimento, esta teve seus valores de proteínas em torno de 18g%, lipídios 17g%, carboidratos 44g% e fibras 5,2% com fornecimento médio de 4,0Kcal/g; A dieta de manutenção situou-se em torno de 14% de proteínas, 18% de lipídios e 47% de carboidratos e 5,2% de fibras com fornecimento médio de 4,0Kcal/g (ANEXO C).

- Obtenção dos grupos experimentais

Os grupos experimentais para o efeito antiobesidade foram formados por 48 ratos machos (pós-desmame) divididos nos seguintes grupos: normonutridos (n=23) que receberam ração comercial padrão de biotério Presence<sup>®</sup> e obesos (n=25) que receberam ração hipercalórica (ocidentalizada).

### 3.8 Ensaios biológicos

- Análise da toxicidade aguda oral (dose única)

Para avaliar os possíveis efeitos tóxicos dos extratos brutos (EB) da folha e da casca da canela (*C. zeylanicum*), a toxicidade aguda oral em dose única foi avaliada em ratos albinos da linhagem *Wistar* machos com 60 dias de idade e peso variável entre (200 - 250g) de acordo com o guia para testes químicos da OECD-423 (OECD, 2001) empregando a dose de 2000 mg/kg e com três animais por grupo, totalizando 9 animais. Durante todo experimento, os animais foram mantidos em condições padrão de biotério (temperatura de  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ) recebendo ração e água ad libitum, segundo recomendação ética do CONCEA (Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal). Antes da administração das substâncias testes, os animais foram submetidos a jejum nutricional por 12h (período noturno), sendo mantido acesso livre a água. Após esta etapa, os animais foram pesados individualmente e após os cálculos para determinar as doses, as substâncias foram diluídas em água filtrada e administradas aos animais por gavagem (via oral) em dose única. O grupo controle recebeu água filtrada; o grupo folha recebeu uma dose de 2000 mg/kg de extrato das folhas da canela; e o grupo casca recebeu uma dose de 2000 mg/kg de extrato da casca da canela.

Os animais foram observados após a administração, por cerca de 30 minutos, e periodicamente em 1, 2, 4, 8, 12 e 24 horas, (com atenção especial durante as primeiras 4h), e diariamente depois disso, num total de 14 dias. Os animais foram examinados quanto aos parâmetros: Estado de consciência e disposição (aparência geral, frêmito vocal, agressividade); Coordenação (atividade geral, resposta ao toque, resposta ao aperto da cauda, andar contorcido, reflexo de endireitamento); Tônus muscular (tônus das pernas, do corpo, da força para agarrar, ataxia); Reflexos (córnea e cóclear); Atividade do sistema nervoso central (tremores finos, convulsões, sialorréia, fenômeno de “Straub”, sedação, hipnose, anestesia); Atividade do sistema nervoso autônomo (lacrimejamento, ptose, excreção fecal, diurese, piloereção,

hipotermia, respiração); e alterações no peso corporal (ingestão de água e alimentos, produção fecal).

No 15º dia, os animais foram anestesiados com Ketamina intramuscular em membro inferior (45 mg/kg), associada com o relaxante muscular Xilazina (5 mg/kg). Em seguida foi feita a coleta de amostra de sangue por punção cardíaca e foram eutanasiados por guilhotina. A avaliação das funções hepáticas e renais, foram determinadas pelos níveis séricos das enzimas AST (aspartato aminotransferase), ALT (alanina aminotransferase), ureia, creatinina, ALP (fosfatase alcalina) (LABTEST®).

Foram coletados para análise histológica e morfológica, o fígado e os rins. Depois de pesados e avaliados macroscopicamente quanto ao aspecto, coloração, tamanho e consistência, foram segmentados e fixados em formaldeído a 10% tamponado em PBS e processados para inclusão em parafina. Posteriormente, foram realizados cortes histológicos de 5µm de espessura. Para cada amostra de tecido foram confeccionadas lâminas histológicas, coradas pelas técnicas de hematoxilina-eosina (HE), tricômico de Masson e prata. Após este procedimento foi avaliado por microscopia óptica se houve dano histológico nos órgãos dos animais, comparando-se os grupos.

### 3.9. Parâmetros avaliados

- Análise da evolução ponderal – Durante a indução da obesidade

A análise do peso corporal dos animais foi realizada três vezes por semana até o 120º dia de vida. Para as medidas foi utilizada balança digital da marca Kmach®, com capacidade máxima 700g e mínima 1g.

- Análise da ingestão alimentar e consumo de água – Durante a indução da obesidade

A análise da ingestão de água e alimentos foi realizada três vezes por semana do 21° ao 120° dia de vida. Neste período os animais foram divididos dois grupos experimentais: **Normonutridos** (n=23) que receberam ração comercial padrão de biotério Presence® e **Obesos** (n=25) que receberam ração hipercalórica (ocidentalizada). Três dias foram utilizados para a adaptação às gaiolas e à dieta. Para as medidas da ingestão alimentar será utilizada balança eletrônica com capacidade para 4 Kg e sensibilidade 0,1g (Marte, modelo S-4000 ®).

- Análise da ingestão alimentar e consumo de água durante o tratamento antiobesidade por extratos de Canela (*C. zeylanicum*)

A análise da ingestão alimentar e consumo de água durante o período do tratamento antiobesidade foi realizado durante 21 dias. O alimento era removido e pesado para obtenção do consumo por diferença entre a quantidade oferecida e a rejeitada.

Neste período os animais dos grupos **Normonutridos** (n=23) e **Obesos** (n=25) foram divididos em seis subgrupos: **Normonutridos Controle** (n=06) que receberam ração comercial padrão de biotério Presence® e administração diária por via intra-gástrica (gavagem) de água filtrada; **Normonutridos Extrato Bruto Folha da Canela** (n=08) que receberam ração comercial padrão de biotério Presence® e administração diária por via intra-gástrica (gavagem) de dose do extrato bruto da folha da canela (*C. zeylanicum*); **Normonutridos Extrato Bruto Casca da Canela** (n=09) que receberam ração comercial padrão de biotério Presence® e administração diária por via intra-gástrica (gavagem) de dose do extrato bruto da casca da canela (*C. zeylanicum*); **Obesos Controle** (n=08) que receberam ração hipercalórica (dieta ocidentalizada) e administração diária por via intra-gástrica (gavagem) de água filtrada; **Obesos Extrato Bruto Folha da Canela** (n=08) que receberam ração hipercalórica (dieta ocidentalizada) e administração diária por via intra-gástrica (gavagem) de dose do extrato bruto da folha da canela (*C. zeylanicum*); **Obesos Extrato Bruto Casca da Canela** (n=09) que

receberam ração hipercalórica (dieta ocidentalizada) e administração diária por via intragástrica (gavagem) de dose do extrato bruto da casca da canela (*C. zeylanicum*);

As doses terapêuticas de segurança utilizadas para o tratamento antiobesidade pelos extratos de Canela (*C. zeylanicum*) foram determinadas após testes de toxicidade aguda oral, realizados antes do início dos experimentos.

- Coleta de amostras para realização de estudos hematológicos e bioquímicos.

Aos 120° dia de vida, os animais dos respectivos grupos experimentais, foram submetidos a um jejum de 12h e anestesiados com Ketamina e Xilazina (45 mg/kg) intramuscular, em seguida foi feita a coleta de amostra de sangue por punção cardíaca. O sangue foi acondicionado em dois tipos de tubo: um com anticoagulante HB (Laborlab®) para determinação dos parâmetros hematológicos, e o outro, em tubos Vacutainer® sem anticoagulante, para obtenção do soro para avaliação dos parâmetros bioquímicos. Em seguida a punção cardíaca diferentes órgãos foram retirados para análise histológica e os encéfalos foram também obtidos depois de retirada da cabeça com guilhotina. Os encéfalos foram acondicionados em criotubos mantidos em caixas isotérmicas contendo gelo seco e em seguida foram estocados em freezer -80°C para estudos posteriores.

- Análise do perfil hematológico

Os valores para eritrócitos, leucócitos, plaquetas, hemoglobina, hematócrito e os índices hematimétricos volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) foram determinados imediatamente após a coleta por meio do analisador automático de células hematológicas Advia 120/hematology (Siemens) do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas (HC).

A contagem diferencial de leucócitos foi realizada em extensões coradas com May-Grünwald-Giemsa. Em cada ensaio, 100 células foram analisadas e contadas.

- **Análise do perfil bioquímico**

Para análise do perfil bioquímico, o material coletado foi centrifugado a 3500 rpm durante 10 minutos e, em seguida, foram determinados os parâmetros de ureia, creatinina, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina (ALP). Os ensaios foram realizados no Laboratório de Doenças Carenciais e Metabólicas - UFRPE, através do aparelho AU680 Chemistry Analyzer, analisador de dosagens bioquímicas que utiliza sistema analítico químico totalmente automatizado. Todos os kits foram utilizados de acordo com as especificações do fabricante.

- **Análise do perfil histológico**

Esta análise teve como objetivo avaliar o padrão morfológico e patológico dos órgãos. Foram analisados: fígados e rins, quanto à presença de lesão, hipertrofia e acúmulo de gordura, após a fixação prévia das amostras em solução de formol a 10% por 24 horas. Em seguida foram feitos cortes do tecido, inseridos nos cassetes histológicos e dispostos para processamento em um aparelho Histotécnico automatizado OMA modelo CM 69, onde o material foi submetido a uma série de graduação de etanol à 70%, 85%, 95% e três sequências de etanol a 100% (100%1, 100%2, 100%3), por sessenta minutos, xilol 1 e 2 por sessenta minutos em cada, e parafina 1 e 2 aquecida a 56°C por sessenta minutos cada. Após este processo, o material foi emblocado em parafina.

Para a realização dos cortes na espessura de 5µm foi utilizado o micrótomo marca LEITZ modelo 1512. Todos os tecidos foram corados usando a técnica de hematoxilina-eosina para observação dos aspectos histomorfológicos do tecido. O preparo das lâminas obedeceu aos

seguintes passos: os cortes foram desparafinizados em duas passagens pelo xilol (5 minutos cada), hidratados em duas passagens por álcool 100%, seguidos por álcool 90% por 3 minutos cada, lavados em água por 5 minutos e corados por 2 minutos com hematoxilina de Harris (responsável pela coloração do núcleo da célula). Em seguida foram lavados novamente com água corrente por 5 minutos e corados pela eosina (responsável pela coloração do citoplasma e tecido conjuntivo) por 1 minuto; na sequência desidratados na bateria de desidratação por duas vezes de 3 minutos cada, passando por sequência de álcool sendo 70%, 95%, 100%, após foram lavados com xilol 2 vezes de 3 minutos cada, secados e fixados com lamínula de vidro. Também foram feitas lâminas com a coloração de tricômico de Masson e Prata. Após este procedimento, as amostras foram encaminhadas para a leitura histológica, onde foi avaliado por microscopia óptica se houve dano histológico nos órgãos dos animais, comparando-se os grupos.

### 3.10 Análise Estatística

Os dados foram registrados em planilhas do Excel para análise dos dados paramétricos: média e desvio padrão. Para verificar diferenças nos valores médios e entre os grupos, foi utilizado o teste estatístico *one-way* ou *two-way* (ANOVA), complementado pelo teste de comparação múltipla de Bonferroni. Para processamento de dados, foi utilizado o programa estatístico Graphpad Prism 6.0 (GraphPad Software inc., La Jolla, CA, USA). Todos os resultados foram considerados significantes com  $p < 0,05$ .

## **4 RESULTADOS E DISCUSSÕES**

4.1 MANUSCRITO 1 - Avaliação da toxicidade aguda de dois extratos brutos de *Cinnamomum zeylanicum* (canela) em ratos *Wistar*: aspectos fitoquímicos, clínico-comportamentais e histológicos.

4.2 MANUSCRITO 2 - Avaliação em ratos do potencial antiobesidade de extratos brutos das folhas e cascas do caule de *Cinnamomum zeylanicum* (canela).

**AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE AGUDA DE DOIS EXTRATOS BRUTOS DE  
*Cinnamomum zeylanicum* (CANELA) EM RATOS WISTAR: ASPECTOS  
FITOQUÍMICOS, CLÍNICO-COMPORTAMENTAIS E HISTOLÓGICOS**

Silva, J.K.A.<sup>1,2</sup>; Freitas, M.F.L.<sup>1</sup> and Soares, L.A.L.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-graduação em Patologia, Universidade Federal de Pernambuco

<sup>2</sup>Laboratório de Farmacologia e Cancerologia experimental – Departamento de antibióticos

<sup>3</sup>Laboratório de Farmacognosia - Departamento de Ciências Farmacêuticas

**Corresponding Author:**

Luiz Alberto Lira Soares

phtech@uol.com.br

Laboratório de Farmacognosia - Departamento de Ciências Farmacêuticas – Universidade  
Federal de Pernambuco

Av. Arthur de Sá, 50740-521. Várzea, Recife, Pernambuco, Brasil

Tel.: +55 81 30764774

## RESUMO

A utilização de produtos naturais cresce de forma significativa, não somente pelo preço acessível, como também pela melhor aceitabilidade cultural. Contudo, a necessidade de estudos de segurança com produtos naturais é imprescindível pois não estão isentos de efeitos tóxicos ou adversos. A *Cinnamomum zeylanicum* (canela) é encontrada e conhecida no Brasil como canela-da-índia e canela-do-ceilão. A parte interna da casca do tronco e dos ramos constitui a canela do comércio, com vasto uso mundial na perfumaria, na culinária e na medicina, devido a suas muitas propriedades biológicas (antioxidante, antimicrobiana, hipoglicemiante, etc.). O objetivo deste estudo foi avaliar a toxicidade aguda oral dos extratos brutos das folhas e das cascas de *Cinnamomum zeylanicum* em ratos machos. O material vegetal constituído das folhas e das cascas do caule de canela foi coletado e submetido a secagem. Os extratos foram obtidos por turbólise, e como solvente foi utilizado acetona:água (7:3, v/v) na proporção 10% (p/v). Foi realizada a prospecção fitoquímica através da CCD. Para o teste de toxicidade aguda oral foram utilizados 9 ratos albinos da linhagem *Wistar*, machos, 60 dias de idade. Uma única dose de 2000 mg/kg de extratos das folhas e cascas de *C. zeylanicum* foi administrada por via oral. Foram avaliadas alterações comportamentais, ganho de peso, consumo de água e ração, análises bioquímicas, hematológicas e histopatológicas. O estudo fitoquímico identificou a presença de taninos hidrolisáveis, taninos condensados, flavonoides, terpenos, esteroides, saponinas e açúcares redutores nos extratos. A administração aguda dos extratos de *C. zeylanicum* não causou mudança no comportamento ou mortalidade. Os ratos não apresentaram perda de peso após a administração dos extratos. O consumo de ração e água foram estatisticamente iguais ao do grupo controle. Os animais apresentaram níveis reduzidos de plaquetas e ureia. A análise histopatológica demonstrou que os extratos não causaram danos ao fígado dos animais, entretanto, lesões renais foram evidenciadas. Dessa forma, conclui-se que os extratos de *Cinnamomum zeylanicum* podem ser classificados de baixa toxicidade, pertencentes a categoria 5, de acordo com o guia da OECD.

**Palavras-chave:** produtos naturais, *Cinnamomum zeylanicum*, toxicidade aguda, extratos, ratos.

## ABSTRACT

The use of natural products grows significantly, not only by the affordable price, but also by the better cultural acceptability. However, the need for safety studies with natural products is essential because they are not exempt from toxic or adverse effects. *Cinnamomum zeylanicum* (cinnamon) is found and known in Brazil as cinnamon-clove and cinnamon-of-ceylon. The inner part of the bark of the trunk and the branches is the cinnamon of commerce, with vast worldwide use in perfumery, cooking and medicine, due to its many biological properties (antioxidant, antimicrobial, hypoglycemic, etc.). The objective of this study was to evaluate the oral acute toxicity of leaves extract and bark extract of *Cinnamomum zeylanicum* in male rats. The vegetal material constituted of the leaves and the barks of the cinnamon stem was collected and submitted to drying. The extracts were obtained by turbolysis. Acetone: water (7:3, v/v) in the proportion 10% (w/v) was used as the solvent. Phytochemical prospecting was carried out through CCD. For the acute oral toxicity testing, 9 male Wistar rats with 60 days old were used. A single dose of 2000 mg/kg of leaves extract and bark extract of *C. zeylanicum* was administered orally. Behavioral changes, weight gain, water and feed consumption, biochemical, hematological and histopathological analyzes were evaluated. The phytochemical study identified the presence of hydrolysable tannins, condensed tannins, flavonoids, terpenes, steroids, saponins and reducing sugars in the extracts. Acute administration of *C. zeylanicum* extracts caused no change in behavior or mortality. The rats did not present weight loss after administration of the extracts. Feed intake and water intake were statistically the same as the control group. The animals had reduced levels of platelets and urea. Histopathological analysis showed that the extracts did not cause damage to the animals' liver, however, renal lesions were evidenced. Thus, it can be concluded that *Cinnamomum zeylanicum* extracts can be classified as low toxicity, belonging to category 5, according to the OECD guide.

**Keywords:** natural products, *Cinnamomum zeylanicum*, acute toxicity, extracts, rats.

## INTRODUÇÃO

O uso dos recursos naturais para tratamento, cura e prevenção de doenças é uma das práticas medicinais mais antigas da humanidade. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) mostram que 80% da população mundial faz uso de plantas na amenização ou cura de doenças (LIMA et al., 2010). A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) regulamentou os fitoterápicos no Brasil como medicamentos convencionais que precisam apresentar critérios de qualidade, segurança e eficácia, através de levantamentos etnofarmacológicos de utilização, documentações tecno-científicas em estudos farmacológicos e toxicológicos pré-clínicos e clínicos (BRASIL, 2009). O uso popular, e até o tradicional, não é suficiente para validar as plantas medicinais como drogas eficazes e seguras. Segundo Raskin et al. (2002) a necessidade de estudos de segurança com produtos naturais é imprescindível, em face, principalmente, de sua ampla utilização, não somente no Brasil, mas em todo o mundo.

A utilização de produtos naturais cresce de forma significativa, não somente pelo preço acessível, como também pela melhor aceitabilidade cultural (PAL; SHUKLA, 2003). Mas assim como qualquer medicamento, para que ocorra a utilização de uma planta medicinal ou do seu extrato, é necessário um processo de validação que inclua prova de atividade farmacológica e possível toxicidade em humanos (LAPA et al., 2008). Tais estudos fornecem uma avaliação da segurança e eficácia, que envolvem várias etapas, dentre as quais destacam-se ensaios biológicos pré-clínicos (LAPA et al., 2008).

A canela ocupa um lugar especial no mundo das especiarias, conhecida desde 2.500 anos a.C. pelos chineses, possuía mais valor do que o ouro (NEGRAES, 2003). Nativa da Ásia, pertencente à família Lauraceae, a *Cinnamomum zeylanicum* (sinônimo *Cinnamomum verum*) é uma árvore perene, com aproximadamente 12-17 m de altura. É encontrada e conhecida no Brasil como canela-da-índia e canela-do-ceilão. As folhas de coloração verde-escuras possuem um formato oval-longo com 7-18 cm de comprimento. As flores são amarelas e pequenas, transformando-se em uma fruta arroxeada, com aproximadamente 1cm, produzindo uma única semente (KOKETSU et al., 1997; LIMA et al., 2005).

A parte interna da casca do tronco e dos ramos constitui a canela do comércio, com vasto uso mundial na perfumaria e na culinária, devido suas propriedades aromáticas e condimentares além de ser, popularmente, utilizada como estimulante, tônica, carminativa e antiespasmódica. A canela e o seu óleo essencial são empregados como corretivos do odor e do sabor na preparação de alguns medicamentos (LIMA, 2005).

Além das suas características organolépticas, a ciência moderna está descobrindo que a canela pode ser eficaz no tratamento de vários problemas de saúde e também é considerada

como promessa para controlar o açúcar no sangue e promover a perda de peso (SHOELSON et al, 2007; VASCONCELOS et al, 2011). Rica em compostos biologicamente ativo, solúvel em água do tipo polímero de um polifenol, a canela demonstrou potencializar a ação da insulina *in vitro*, afetando positivamente a glicose (BARCELOUX, 2009). Além disso, estudos *in vitro* e *in vivo* em animais e seres humanos de diferentes partes do mundo demonstraram numerosos efeitos benéficos para a saúde, tais como propriedades anti-inflamatórias, atividade antimicrobiana, redução de doenças cardiovasculares, aumento da função cognitiva e redução do risco de câncer de colo do útero (FREIRE, 2008; CAO et al., 2009; JAYAPRAKASHA et al., 2012).

Assim, para garantir a segurança do uso de plantas medicinais e remédios derivados delas são necessários estudos que comprovem a baixa toxicidade destas plantas, uma vez que são amplamente utilizadas sem o conhecimento dos riscos associados a intoxicação e efeitos colaterais. Desta forma, o presente estudo visa avaliar a toxicidade aguda oral dos extratos brutos de folhas e cascas do caule de *Cinnamomum zeylanicum* em ratos.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### **Obtenção e tratamento do material vegetal**

O material vegetal constituído das folhas e das cascas do caule de *Cinnamomum zeylanicum* foi coletado no departamento de Farmácia da Universidade Federal de Pernambuco e os espécimes foram depositados no herbário Dárdaro de Andrade-Lima no Instituto Agrônomo de Pernambuco com o n. de Tombo 91609. O material foi submetido à secagem em estufa de ar circulante durante 7 dias sob temperatura de 45 °C (LUCA-82-480, Lucadema<sup>®</sup>). Posteriormente, os materiais secos foram pulverizados usando um moinho de faca (TE-680, Tecnal<sup>®</sup>).

### **Obtenção dos extratos brutos**

Os extratos das folhas e cascas de canela foram obtidos por turbólise com o auxílio de um liquidificador industrial (Metvisa<sup>®</sup>) durante 20 minutos, com intervalos de 30 segundos cada ciclo extrativo de 5 minutos. Para cada 40 g de droga vegetal, seca e moída, foram empregados 400 mL da mistura acetona:água (7:3, v/v) líquido extrator, com proporção droga vegetal/solvente de 10% (p/v). Os extratos foram filtrados em algodão com auxílio de vácuo e posteriormente foram concentrados em evaporador rotatório sob pressão reduzida (40 °C) para

eliminação do solvente orgânico. Por fim, os extratos foram congelados em freezer ( $T = -80$  °C), durante 3 dias e liofilizados (L101, Liotop<sup>®</sup>), obtendo-se assim os dois extratos brutos (EB).

### Prospecção fitoquímica por Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

Os perfis fitoquímicos (impressões digitais) qualitativos e/ou quantitativos, foram estabelecidos com o auxílio de cromatografia delgada. As amostras e os padrões foram aplicados de forma manual em placas cromatográficas de sílica gel 60 - F<sub>254</sub> (Macherey-Nagel<sup>®</sup>). As bandas foram aplicadas com largura de 0,5 cm e com uma distância entre elas e das bordas das placas de 0,5 cm. O tamanho da largura e do comprimento das placas cromatográficas foi de 5 cm. As amostras foram aplicadas a 0,5 cm da origem e com término 0,5 cm do final da placa. As placas foram desenvolvidas em cubas após saturação durante 15 minutos com a fase móvel (Tabela 1), à temperatura ambiente. Após a eluição das placas, as mesmas foram secas à temperatura ambiente, observadas sob luz ultravioleta de 254 e 365 nm e luz visível, e em seguida foram digitalizadas. Na sequência foram reveladas com reagentes específicos para cada metabólito (Tabela 1). Ao final, os dados observados foram documentados quanto ao número, posição e coloração das bandas e estas foram comparadas às bandas dos padrões correspondentes.

TABELA 1 - Sistemas, reveladores e padrões utilizados na prospecção fitoquímica por CCD.

Classe de Metabólito	Sistema	Revelador	Padrão
Polifenóis (Taninos Hidrolisáveis)	90:5:5	NEU + PEG	Ác. gálico e Ác. elágico
Flavonoides			Quercetina e Rutina
Derivados Cinâmicos			Ác. Cafeico e Ác. Clorogênico
Taninos condensados		Vanilina clorídrica	Catequina
Terpenos e Esteroides	70:30	Lieberman-Burchard	$\beta$ -Sitosterol
Saponinas	100:11:11:26	+ $\Delta$	Escina
Cumarinas	50:50:50	KOH 10%+ $\Delta$	Cumarina
Açúcares redutores	50:20:10:10	Timol + H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 10% + $\Delta$	D-frutose
Alcaloides	50:6,75:5	Dragendorf	Nitrato de Pilocarpina

Antraquinonas		HNO <sub>3</sub> + KOH 10%	Antraquinona
---------------	--	----------------------------	--------------

90:5:5 – Acetato de etila: ácido fórmico: água; 70:30 – Tolueno: acetato; 50:50:50 – Éter etílico: acetato de etila: ácido acético 10% (saturação); 100:11:11:26 - Acetato de etila: ácido acético: ácido fórmico: água; 50:20:10:10 - Acetato de etila: ácido acético: ácido fórmico: água; 50:6,75:5 - Acetato de etila: metanol: água; NEU: Neu's reagent. PEG: polyethyleneglycol; KOH - Hidróxido de potássio; Δ – aquecimento; H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: ácido sulfúrico; HNO<sub>3</sub>: ácido nítrico.

## Animais

Foram utilizados 9 ratos albinos da linhagem *Wistar*, machos, com 60 dias de idade e peso variável entre (230 - 330g), todos procedentes do biotério de criação do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco. Durante todo experimento, os animais foram mantidos em condições padrão de biotério (temperatura de 22 ± 2°C) recebendo ração padrão para roedores da marca Presence<sup>®</sup> e água *ad libitum*, segundo recomendação ética do CONCEA (Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal). Antes da administração das substâncias testes, os animais foram submetidos a jejum nutricional por 12h (período noturno), sendo mantido acesso livre a água.

O protocolo experimental foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) sob o número 23076.041253/2016-21. Todos os animais foram tratados em conformidade com os princípios definidos pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), obedecendo, também, aos preceitos da legislação brasileira (Lei Arouca - Lei no 11.794, de 8 de outubro de 2008).

## Desenho experimental

A dose estabelecida para estimar a DL50 (dose letal mediana) está de acordo com *Acute Toxic Class Method* (OECD, 2001) para teste de dose aguda tóxica (*Guideline* 423). Este guia da OECD estabelece 4 níveis de dose (5, 50, 300 e 2000 mg/kg – podendo chegar a 5000 mg/kg). Neste experimento, os ensaios foram iniciados em ratos com a dose de 2000 mg/kg, por serem desconhecidas informações acerca de doses letais para os extratos dessa planta, como preconiza o protocolo de doses fixas nº 420 da OECD (2001). Foram montados 3 grupos com 3 animais cada. O grupo controle recebeu água filtrada; o grupo folha recebeu uma dose de 2000 mg/kg de extrato bruto das folhas da canela; e o grupo casca recebeu uma dose de 2000 mg/kg de extrato bruto das cascas da canela.

Os extratos foram diluídos em água filtrada e administrados por gavagem (v.o) em dose única para todos os grupos tratados, enquanto o grupo controle recebeu apenas água filtrada por gavagem em uma única administração (1mL).

#### Parâmetros avaliados

Os parâmetros avaliados foram: peso corporal, consumo de água e consumo ração que foram avaliados durante todo experimento. O *screening* hipocrático foi feito por meio de observações individuais dos animais nos períodos de 30 min, 1, 2, 4, 8, 12 e 24 h, e a cada 24 h por 14 dias. As seguintes características foram observadas (frêmito vocal, irritabilidade, resposta ao toque, resposta ao aperto da cauda, contorção, posição de trem posterior, reflexo de endireitamento, tônus do corpo, força para agarrar, ataxia, reflexo auricular, tremores, convulsões, anestesia, lacrimação, ptose, micção, defecação, piloereção, hipotermia, frequência respiratória, cianose, hiperemia e morte). As alterações encontradas foram registradas em protocolo impresso com a lista dos sinais investigados. Esta lista e a pesquisa de sinais foram baseadas no modelo proposto por Malone (1977). Ao final, no 15º dia, os animais foram pesados, anestesiados com Xilazina/Ketamina (FLECKNELL, 1996; KOHN, 1997), e feita a coleta de sangue por punção cardíaca para análises bioquímicas e hematológicas. Fígado e rins foram examinados macroscopicamente e separados para exame histológico. Após procedimentos convencionais de fixação, desidratação e diafanização, os tecidos foram processados convencionalmente para estudo em microscopia de luz. Os cortes foram obtidos na espessura de aproximadamente 4 µm, corados pela hematoxilina-eosina e analisados em Microscópio Olympus BX-50. As imagens dos cortes histológicos foram obtidas através da câmera digital do modelo PL 120 14.2MP Samsung® acoplada ao microscópio, com Zoom óptico de 10x e utilização do Software Motic Images Plus 2.0 para captura das imagens.

#### Massa relativa dos órgãos

Após eutanásia dos animais, o fígado e os rins foram retirados e pesados. O cálculo da massa relativa dos órgãos de cada animal foi realizado dividindo-se o peso de cada órgão (g) pelo peso corporal de cada animal no dia da coleta, e multiplicando-se o resultado por 100. O resultado foi expresso em g/100 g de peso vivo (g/100g p.v.).

#### Análise estatística

A análise estatística foi realizada usando GraphPad Prism versão 6.0. Os dados são expressos como médias ± D.P. Todos os resultados foram analisados por ANOVA (*one-way*) e

o teste de Tukey foi utilizado para comparar quaisquer diferenças significativas entre o grupo controle e os grupos testes. As diferenças entre os grupos foram consideradas significativas quando  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

O estudo fitoquímico realizado com os extratos brutos das folhas e das cascas da canela indicou a presença de taninos condensados, flavonoides, terpenos, esteroides, saponinas e açúcares redutores nos extratos brutos.

A avaliação da toxicidade aguda dos dois extratos brutos de *Cinnamomum zeylanicum* não apresentou diferença significativa entre os grupos tratados e controle, ao nível de significância de 5%. Não houve perda de peso em nenhum animal após a administração dos extratos na dose de 2000 mg/kg. O consumo de ração e água foram estatisticamente iguais ao do grupo controle (TABELA 2) e não foi observada nenhuma mudança no comportamento dos animais durante os 14 dias de observação.

A massa relativa dos fígados e rins também não sofreu alteração (TABELA 3). Exames macro e microscópicos dos fígados dos animais não revelaram alterações (FIGURAS 1A, 1B e 1C), porém na análise histopatológica dos rins foi observado glomérulos atróficos, espaço subcapsular reduzido, congestão córtico medular, glomérulo nefrite membranosa, túbulos renais com degeneração hidrópica, dilatação e presença de debri celular nos animais que receberam o extrato das cascas da canela (FIGURA 1E). Nos animais que receberam o extrato das folhas da canela, foi observada atrofia glomerular, espaço subcapsular reduzido, congestão córtico medular, glomérulo nefrite membranosa, túbulos renais com elevada quantidade de debri celular, dilatados e com vacuolização (FIGURA 1F).

Quanto ao *screening* hipocrático, nenhuma alteração sensorial e motora que pudesse indicar toxicidade foi observada no decorrer do experimento (TABELA 4). Os animais apresentaram-se responsivos a todos os estímulos, demonstraram atividade motora adequada, pelos brilhantes, sem secreções nasais, auriculares ou oculares, não apresentaram ptose em nenhum momento do tratamento. Apresentaram-se dóceis à manipulação para as pesagens e troca de gaiolas. Não foram observados óbitos dos animais dos grupos tratados, nem do grupo controle. Em relação a avaliação dos parâmetros bioquímicos e hematológicos, apenas a ureia e as plaquetas tiveram alterações significativas ( $p < 0,05$ ) (TABELA 5) (TABELA 6).

TABELA 2- Evolução ponderal e avaliação do consumo de água e ração por ratos *Wistar* machos durante o teste de toxicidade aguda (14 dias) com extratos de folhas e cascas *Cinnamomum zeylanicum* e com água filtrada (grupo controle) através de gavagem (v.o) dose única.

Dose	Grupos (n=3)	Consumo de água (mL)	Consumo de ração (g)	Peso corpóreo	
				Inicial (g)	Final (g)
2000 mg/kg	Controle	132,88±29,88	65,87±5,16	233,66±60,30	284±58,84
	Casca	150,5±34,22	64±2,39	275,33±21,38	313,33±26,57
	Folha	111,11±18,08	67,25±11,04	311,33±34,93	337,66±24,02

Dados expressos em Média ± DP. N= número de animais (3)

TABELA 3 – Massa relativa dos órgãos (fígado e rins), após eutanásia de ratos machos tratados com extratos da casca e das folhas da canela em dose única de 2000 mg/kg. O controle recebeu água filtrada.

Massa Relativa dos Órgãos			
Dose	Grupo de animais (n=3)	Fígado (g/100g p.v)	Rins (g/100g p.v)
2000 mg/kg	Controle	3,42 ± 0,51	0,85 ± 0,09
	Folha	3,09 ± 0,15	0,74 ± 0,02
	Casca	3,44 ± 0,18	0,73 ± 0

Os valores foram expressos como Média ± D.P. (n= 3 animais em cada grupo).

TABELA 4 - Sinais clínicos observados em ratos na primeira hora após administração oral em dose única de 2000 mg/kg de extratos de cascas e folhas de *Cinnamomum zeylanicum*.

<b>Sinais Clínicos - Avaliação V.O (mg/Kg)</b>		
<b>1. Sistema Nervoso Central</b>	<b>Grupo tratado com extrato da casca da canela (2000 mg/kg)</b>	<b>Grupo tratado com extrato das folhas da canela (2000 mg/kg)</b>
<b>1.1 Sinais estimulantes</b>		
Agressividade	+	+
Tremores finos/grosseiros	-	-
Convulsões	-	-
Piloereção	+	++
Movimento de vibrissas	++	++
Postura em garra	-	-
Salto	-	-
Frêmitos vocais	+	++
Taquicardia	-	-
Agitação	+	+
Ereção de cauda	-	+
Reação de fuga	++	++
<b>1.2 Depressores</b>		
Mov. Pavilhão Auricular	+	+
Prostração	+	+
<b>1.3 Outros comportamentos</b>		
Estereotipia	++	++
Refluxo	+	++
Edema de focinho	-	+
<b>2. Sistema N. Autônomo</b>		
Aumento da frequência respiratória	+	+
Diurese	+	+
Fotofobia	-	++
<b>3. Mortalidade</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

- (sem efeito); + (efeito leve); ++ (efeito moderado); +++ (efeito acentuado).

Fonte: MALONE; ROBICHAUD (1983).

TABELA 5 - Efeito dos extratos da casca e das folhas de *Cinnamomum zeylanicum* em ratos *Wistar* nos parâmetros bioquímicos após o teste de toxicidade aguda com dose de 2000 mg/kg.

Parâmetros avaliados	Grupos Avaliados		
	Controle	Extrato da Casca 2000 mg/kg	Extrato das Folhas 2000 mg/kg
Ureia (mg/dl)	24.00±2.64	18.33±1.52	16.33±4.1*
Creatinina (mg/dl)	0.56±0.05	0.46±0.15	0.50±0.1
AST (U/L)	15.23±13.05	4.80±0.69	12.16±2.88
ALT (U/L)	16.9±13.45	11.8±9.69	14.5±3.46
FAL (U/L)	24±3.0	26.73±6.90	19±1.73

Nota: AST – aspartato aminotransferase, ALT – alanina aminotransferase, FAL – fosfatase alcalina. U/L – Unidades por litro. Os dados estão expressos em média ± desvio padrão, n=3 por grupo. p-valor do teste de Kruskal-Wallis (se \*p-valor <0,05 a distribuição do fator avaliado difere entre os grupos avaliados).

TABELA 6 - Efeito nos parâmetros hematológicos dos extratos da casca e das folhas de *Cinnamomum zeylanicum* em ratos *Wistar* após o teste de toxicidade aguda com dose de 2000 mg/kg.

Parâmetros avaliados	Grupos Avaliados		
	Controle (água filtrada)	Extrato da Casca 2000 mg/kg	Extrato da Folha 2000 mg/kg
Hemácias ( $10^6/\text{mm}^3$ )	4.97±0.08	5.29±0.23	5.15±0.34
Hemoglobina (g/dL <sup>3</sup> )	14.53±0.50	15.96±0.85	15.3±1.17
Hematócrito (%)	44.66±0.57	48±2.64	46±3.60
VCM (fl)	90.40±0.69	91.33±1.15	91.06±0.11
HCM (pg)	30.06±0.11	30±0	30.06±0.11
CHCM (g/dL)	33.01±0.1	33±0	33.06±0.25
Leucócitos ( $10^3/\text{mm}^3$ )	6.6±1.52	7±1	6±1
Linfócitos ( $10^3/\text{mm}^3$ )	3.47±0.72	3.71±0.53	3.13±0.45
Neutrófilos ( $10^3/\text{mm}^3$ )	2.74±0.68	2.86±0.34	2.5±0.43

Monócitos (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0.37±0.14	0.21±0.09	0.21±0.17
Eosinófilos (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0.22±0.08	0.21±0.09	0.15±0.02
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	173.66±13.20	167.33±10.06*	207±16.82

Os dados estão expressos em média desvio padrão, n=3 por grupo. p-valor do teste de Kruskal-Wallis (se \*p-valor <0,05 a distribuição do fator avaliado difere entre os grupos avaliados). VCM – volume corpuscular médio, HCM – hemoglobina corpuscular média, CHCM – concentração de hemoglobina corpuscular média.

FIGURA 1 - Fígado e rins de ratos submetidos ao teste de toxicidade aguda por dose única (2000 mg/kg) de extrato bruto de folhas e cascas de *Cinnamomum zeylanicum*. Coloração hematoxilina-eosina.

Figura A – Fígado de rato controle. Notar: hepatócitos hipertróficos com núcleo único ou binucleados; algumas destas células estão com núcleo picnótico; estreitamento de sinusoidais e presença de células de Kupffer.

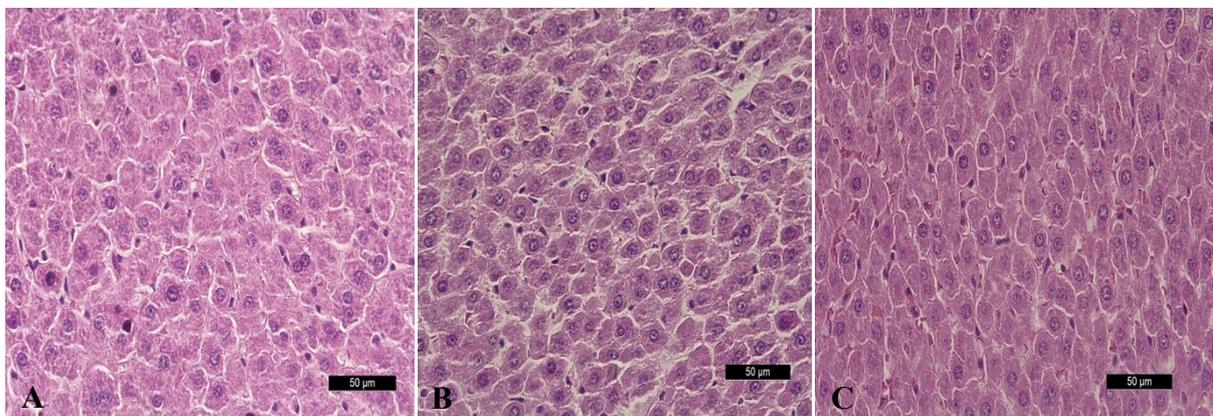
Figura B – Fígado de rato tratado com dose única de extrato da casca da canela. Visualizar: hepatócitos atrofícos com núcleo único ou binucleado; raras células estão com necrose de coagulação; aumento dos sinusoides e presença de células de Kupffer.

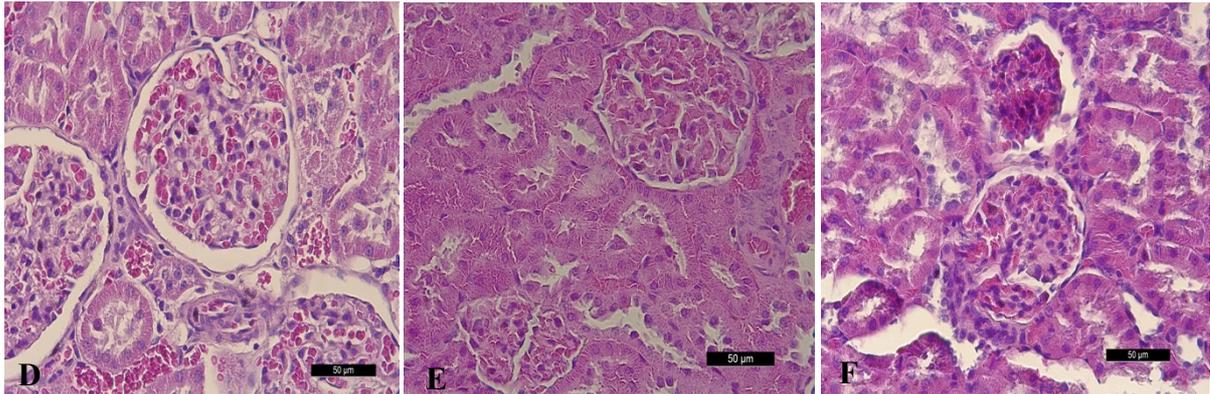
Figura C – Fígado de rato tratado com dose única de extrato da folha da canela. Perceber: hepatócitos hipertróficos com núcleo único ou binucleados; congestão de vasos; estreitamento dos sinusoides e presença de células de Kupffer.

Figura D – Rim de rato controle. Observar: glomérulos de tamanho normal; espaço subcapsular preservado; congestão de vasos; presença de debris celular nos túbulos renais.

Figura E – Rim de rato tratado com dose única de extrato da casca da canela. Verificar: presença de glomérulos atrofícos; espaço subcapsular reduzido; congestão córtico medular e glomérulo nefrite membranosa; túbulos renais com degeneração hidrópica, dilatação e presença de debris celular.

Figura F – Rim de rato tratado com dose única de extrato da folha da canela. Constatar: presença de glomérulos atrofícos; espaço subcapsular reduzido; congestão córtico medular e glomérulo nefrite membranosa; túbulos renais com elevada quantidade de debris celular, dilatados e com vacuolização.





## DISCUSSÃO

A avaliação de toxicidade aguda é uma metodologia amplamente empregada para verificar e classificar substâncias quanto à sua capacidade de provocar danos agudos aos organismos vivos, em altas doses, especialmente injúrias anatomopatológicas e letalidade, e podem oferecer contribuição para estabelecer parâmetros de segurança – juntamente com outros dados de toxicidade – para a saúde humana (VALADARES, 2006; ZATTA et al., 2009). Em relação as plantas, este método é útil para identificar a toxicidade que a mesma possa apresentar e com isto minimizar o equívoco da população em acreditar que produtos naturais são desprovidos de efeitos tóxicos ou adversos (LAPA, 1999; LAPA, 2001; MARLIÉRE et al., 2008; SILVEIRA et al., 2008; CUNHA et al., 2009).

De acordo com a literatura, estudos fitoquímico do extrato da casca de canela revelaram a presença de flavonoides, glicosídeos, cumarinas, alcaloides, antraquinonas, esteroides, taninos e terpenoides (SHIHABUDEEN et al., 2011; HARSHA et al., 2013). Nossos resultados não estão totalmente de acordo com esses achados pois não foram evidenciados alcaloides, cumarinas e antraquinonas nos nossos extratos. Essas variações na composição química estão associadas a diversos fatores como tipo de solvente e metodologia empregada no processo de extração, fisiologia inerentes à planta (fase de desenvolvimento, ciclo de polinização, variações sazonais, condições de estresse da planta), condições ambientais tais como clima, poluição atmosférica, características do solo, luminosidade, temperatura, pluviosidade, nutrição, época e horário de coleta, variações geográficas, interações entre planta/planta, planta/microrganismos e plantas/insetos (GOBBO-NETO et al., 2007; MORAIS, 2009). Estes resultados também podem ser explicados ainda pela diferença de polaridade entre os solventes orgânicos utilizados para preparar os extratos (MORAIS et al., 2014).

Em relação ao *screening* hipocrático, este é um ensaio bastante útil e comumente aplicado na triagem preliminar de plantas para detectar atividades farmacológicas e

toxicológicas (LUCIO et al., 2000). Na avaliação dos parâmetros comportamentais, não foram observados alterações ou sinais de toxicidade nos animais. Os extratos da casca e das folhas da canela não causaram alterações significativas no sistema nervoso central (sinais estimulantes e depressores), sistema nervoso autônomo ou outros comportamentos. Não houve morte durante os 14 dias de teste. Esses resultados estão de acordo com os de Carvalho (2011) que fez uma avaliação da toxicidade aguda do extrato etanólico da casca de *Persea americana* (abacateiro), família Lauraceae – mesma família da canela, presença de metabólitos secundários similar (ASAOLO, 2010), em ratos *Wistar* durante 14 dias. Seus resultados demonstraram que não houve sinais de intoxicação e nem complicações de ordem fisiológicas, motoras e comportamentais nos grupos experimental e controle. Não houve óbito nos grupos experimentais nem no controle.

Quanto a avaliação do consumo de água e de ração, os grupos testes tiveram resultados estatisticamente iguais ao do grupo controle durante os 14 dias de avaliação. Esses resultados corroboram com os de Krishnakumar et al. (2014) onde foi realizado o teste de toxicidade aguda oral com extratos das cascas de *Cinnamomum zeylanicum* contendo 75% e 45% de polifenóis (procynZ-75 e procynZ-45), respectivamente. A administração oral dos extratos por dose única não ocasionou mortalidade, sintomas clínicos ou comportamentais e nenhuma reação adversa durante o período de estudo de 14 dias. O peso corporal e o consumo alimentar dos animais também permaneceram normais, indicando a não toxicidade de procynZ-45 e procynZ-75, ou seja, do extrato bruto das cascas de *Cinnamomum zeylanicum*.

O sangue é um dos principais índices do estado fisiológico e patológico do organismo e as alterações nos parâmetros séricos hematológicos e bioquímicos podem indicar efeitos tóxicos de um composto de teste. A avaliação renal é determinada pela medição da ureia e da creatinina. A ureia é um produto do catabolismo de aminoácidos e proteínas. Produzida no fígado, é a principal fonte de excreção de nitrogênio do organismo, principalmente pela urina, sendo, portanto, também usada para avaliar as funções renais (BURTIS et al, 2008). Em ratos com 49 dias, a média deste metabólito encontrado no soro é de 20,7 mg/dL (RUSYN et al., 2010). A creatinina é derivada do catabolismo da creatina, que existe em grande quantidade nos músculos esqueléticos e cardíaco, fígado e rins, resultando na produção de fosfato inorgânico e creatinina, que normalmente é excretada pelos rins, principalmente por filtração glomerular (GUYTON et al., 2006). Sua dosagem no plasma de ratos com 56 idade tem uma média de 0,28 mg/dL (RIKEN et al., 2008).

A avaliação hepática mede as doses de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e fosfatase alcalina (ALP). ALT é encontrada abundantemente no

figado, em quantidades moderadas no rim e em pequenas quantidades nos músculos cardíaco e esquelético. Sua origem é predominantemente plasmática, fazendo com que ela aumente rapidamente após lesão hepática (SCHUMANN et al., 2002). A AST é encontrada em vários órgãos e tecidos, incluindo coração, figado, músculo esquelético e eritrócitos. Está presente no citoplasma e nas mitocôndrias, portanto sua elevação indica um envolvimento celular mais profundo (SCHUMANN et al., 2002). De acordo com Rusyn & Threadgill (2010), do Jacksons Laboratory, a dosagem média dos parâmetros acima mencionados no soro de ratos com sete semanas de idade é de 41U/L e 152 U/L, respectivamente. A fosfatase alcalina (FAL) é composta por um grupo de isoenzimas associadas à membrana, localizadas em vários tecidos, mas apenas dois são importantes para o diagnóstico, osso e tecido hepatobiliar. Está presente no figado (células epiteliais do ducto biliar), ossos (osteoblastos), intestinos, rins e placenta. Com exceção de animais em crescimento ou pacientes com doença óssea, a elevação da fosfatase alcalina no soro é indicativa do envolvimento hepatobiliar, principalmente devido a colestase e necrose por obstrução biliar intra-hepática (FELDMAN et al., 2000).

Na avaliação dos parâmetros bioquímicos do presente estudo constatou-se diminuição dos níveis de ureia no grupo tratado com extrato das folhas. O grupo que recebeu extrato das cascas não teve alteração. Esse resultado não está em total acordo com os de Krishnakumar et al. (2014) onde foi relatado diminuição dos níveis de ureia e de creatinina ( $p < 0,05$ ) no teste de toxicidade aguda de ratos com extratos das cascas da canela ricos em polifenóis. Esse efeito foi atribuído aos polifenóis presentes nos extratos. Também, deve-se levar em conta que o grupo controle no qual eles fizeram a comparação era diabético. Normalmente os níveis de creatinina e a ureia encontram-se aumentada em pacientes diabético devido à diurese osmótica e à depleção do volume extracelular (MOGENSEN et al., 1985). Neste estudo foi utilizado controles saudáveis e, portanto, foi encontrado redução nos níveis séricos de ureia nos animais que receberam o extrato das folhas. Apesar da concentração sanguínea de ureia ter apresentado uma diminuição, os níveis de creatinina não foram modificados significativamente entre os grupos. Essa diminuição da ureia pode ser atribuída ao incremento da função hepática devido a utilização do extrato.

A creatinina é o principal marcador de nefrotoxicidade. Isso decorre em virtude de a creatinina ser de produção endógena e liberada nos líquidos corporais em taxa constante e seus níveis plasmáticos permanecerem dentro de limites estreitos, assim, sua depuração pode ser indicadora da taxa da filtração glomerular. Quando ocorre a patologia renal, há início da perda progressiva da filtração glomerular e conseqüentemente a elevação da creatinina no plasma. Durante o curso da insuficiência renal ocorrem incrementos discretos, mas constantes de

creatinina plasmáticas (BALBI et al., 2005; HSU; CHERTOW, 2002; KAMEL et al., 2000; PACHECO et al., 2005).

Em relação aos achados hematológicos, em particular dos glóbulos vermelhos, hemoglobina, valores de hematócrito, leucócitos, polimorfonucleares, bem como os índices de RBC (VCM, HCM e CHCM), comportaram-se na faixa normal estabelecida em animais tratados com a planta, exceto as plaquetas que apresentaram diminuição. Krishnakumar et al. (2014) comprovaram que os parâmetros bioquímicos e hematológicos relacionados as funções hepáticas e renais, assim como os glóbulos brancos, glóbulos vermelhos, plaquetas, hemoglobina, níveis de colesterol, lipoproteínas de alta densidade (HDLs), lipoproteínas de baixa densidade (LDLs), lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDLs), triglicerídeos e as contagens diferenciais permanecem inalteradas após o tratamento com extrato de cascas de *Cinnamomum zeylanicum* por 28 dias.

No entanto, neste estudo os animais tratados com o extrato da casca da canela apresentaram uma diminuição significativa das plaquetas. Segundo Sabetghadam et al. (2013), a diminuição dos níveis de plaquetas pode indicar uma deficiência na produção, migração e agregação plaquetária e pode estar relacionada à presença de flavonoides. Porém, como não foram feitos outros exames laboratoriais relacionados as plaquetas, como, o tempo de protombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e o tempo de trombina (TT), para análise da hemostasia, não temos como dizer se essa diminuição de plaquetas teve significância clínica ou não. Seria necessário estudar os fatores da coagulação para determinar se o cinamaldeído, composto encontrado na canela, estaria interferindo no processo coagulativo do animal, ou até mesmo, para identificar a presença de alguma coagulopatia.

Com relação aos órgãos analisados não foi evidenciado alterações macroscópicas anormais e os pesos relativos dos órgãos não tiveram diferença estatística significativa entre os animais tratados e o grupo controle. Na análise histopatológica dos fígados dos animais foram encontrados: fígado com veia central lobular e capilares sinusoidais de aspecto normal, hepatócitos com morfologia normal e núcleos regulares. Esses são achados sugestivos de um órgão saudável (BOGLIOLO, 2006).

Quanto a avaliação renal, os achados histopatológicos não são condizentes com as alterações bioquímicas observadas neste estudo. Ureia e creatinina são importantes marcadores da função renal, quando os rins começam a funcionar de forma inadequada os níveis plasmáticos desses marcadores tende a se elevar (STEVENS, 2005). Essas alterações bioquímicas indicadoras de dano renal não foram evidenciadas nesse estudo. A compreensão dos achados histológicos renais é complexa e, em muitas situações, incompleta. Na literatura

não há estudos que comprovem a relação entre as lesões encontradas nos rins e a utilização dos extratos da canela (pesquisa feita no PubMed com as palavras-chave: kidney and cinnamomun and extract, sem limite de tempo). Estudos de toxicidade não relatam efeitos tóxicos dos extratos de *Cinnamomum zeylanicum* em fígado e rins de ratos (ANAND, 2010; KRISHNAKUMAR et al., 2014).

A doença glomerular é classificada de acordo com o padrão histológico das alterações renais sendo, portanto, o conhecimento da histopatologia necessário para a compreensão da doença. A glomerulonefrite pode ser definida como um processo inflamatório, não purulento bilateral, simétrico (NETTER, 2003) que acomete fundamental ou inicialmente os glomérulos renais (BOTELLA, 2002). Posteriormente podem ser implicadas outras estruturas dos nefrons como os túbulos glomerulares e o interstício (BOTELLA, 2002). Os danos glomerulares podem ocorrer em qualquer dos componentes do glomérulo: no epitélio visceral (podócitos), na membrana basal glomerular, no endotélio capilar ou no mesângio (TIERNEY et al., 2007).

As causas subjacentes às glomerulopatias não são bem conhecidas. Vários fatores têm sido implicados, como: agentes infecciosos, autoimunidade, fármacos, doenças hereditárias e agentes ambientais (BRENNER et al., 2003; HERNANDO, 2003).

O início e o conjunto dos eventos clínicos e bioquímicos, que ocorrem com a insuficiência renal crônica podem variar de acordo com a natureza, gravidade, duração e progressão da doença. A congestão é um processo passivo, resultante de um retorno venoso insuficiente. Este processo pode ser sistêmico, como na insuficiência cardíaca, ou local resultante da obstrução venosa isolada. O tecido apresenta uma coloração vermelho-azulada (cianose), sobretudo à medida que o agravamento da congestão leva ao acúmulo de hemoglobina desoxigenada nos tecidos afetados (ROBBINS et al., 2010).

As análises histopatológicas associadas as análises bioquímica sugerem que os extratos da casca e das folhas da canela não foram hepatotóxicos pois não causaram alterações nas transaminases (AST e ALT), enzimas têm sido utilizadas como marcadores de danos celulares há décadas (HENRY, 1995). As lesões encontradas nos rins não são suficientes para indicar toxicidade, uma vez que os parâmetros bioquímicos relacionados a função desses órgãos permaneceram dentro da normalidade, indicando que as lesões renais encontradas não chegaram a comprometer os rins. Desta forma seria necessário um novo estudo, por um período prolongado, para obter conclusões confiáveis.

## CONCLUSÃO

Estudos para avaliar a segurança de produtos naturais são de extrema necessidade, uma vez que existem na literatura relatos de vários produtos popularmente utilizados que predispõem à nefrotoxicidade e hepatotoxicidade. O presente estudo mostrou que os extratos brutos das folhas e das cascas do caule de *Cinnamomum zeylanicum* apresentaram baixa toxicidade em ratos *Wistar* machos após uma única dose de 2000 mg/kg, portanto, é considerado seguro pela OCDE 423 e classificado como categoria 5. No entanto, outras investigações serão necessárias a fim de expandir o conhecimento sobre o potencial dessa planta, podendo assim, determinar uma dose segura, para proteger a população dos possíveis efeitos tóxicos.

## AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco (FACEPE) pelo financiamento deste estudo (APQ 0729-4.01/15), ao Laboratório de Análises Clínicas do departamento de Farmácia – UFPE, ao Laboratório de Histotecnologia do programa de pós-graduação em patologia (POSPAT) e a CAPES pela concessão da bolsa de estudo.

## REFERÊNCIAS

- ANAND, P; MURALI, K; TANDON, V; MURTHY, PS; CHANDRA, R. Insulinotropic effect of cinnamaldehyde on transcriptional regulation of pyruvate kinase, phosphoenolpyruvate carboxykinase, and GLUT4 translocation in experimental diabetic rats. *Chemico-Biolog Interact.* 2010;186:72–81.
- ASAOLU, M.F.; ASAOLU, S.S.; FAKUNLE, J.B.; EMMAN-OKON, B.O.; AJAYI, E.O.; TOGUN, R. A. Evaluation of in-vitro antioxidant activities of methanol extracts of *Persea americana* and *Cnidoculus aconitifolius*. *Pakistan Journal of Nutrition*, v.9, n.11, p.1074-1077, 2010.
- BALBI, A.L. et al. Mortalidade e prognóstico específico em pacientes com insuficiência renal aguda. *Revista da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v. 51, n. 6, p. 318-322, 2005.
- BARCELOUX, DG. Cinnamon (*Cinnamomum* Species). *Diabetic Medicine*, 55, 327-335. 2009.
- BOGLIOLO, L; BRASILEIRO FILHO, G. *Patologia*. 7ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- BOTELLA, J. *Manual De Nefrologia Clínica*, 1ª ed., Editorial ElsevierMasson, 2002.
- BRENNER, B.M; RECTOR, F.C; LEVINE, S.A. *The Kidney*, 7th ed., Editorial Elsevier Saunders, 2003.

BURTIS, CA; ASHWOOD, ER; BRUNS, DE (Eds) (2008) Tietz Fundamentos de Química Clínica. 6<sup>a</sup> Ed. Rio de Janeiro: Elsevier;

CARVALHO, GHF; ATIVIDADE INSETICIDA DO EXTRA TO BRUTO ETANÓLICO DE *Persea americana* (LAURACEAE) SOBRE LARVAS E PUPAS DE *Aedes aegypti* (DIPTERA, CULICIDAE). 2011. 41f. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical e Saúde Pública). Universidade Federal de Goiás. 2011.

CAO, L; SI, J.Y; LIU, Y; SUN, H; JIN, W; LI, Z; ZHAO, X.H; PAN, R.L. Essential oil composition, antimicrobial and antioxidant properties of *Mosla chinensis* maxim. Food Chemistry, London, v. 115, n. 3, p. 801-805, Aug.2009.

CUNHA, LC; AZEREDO, FS; MENDONÇA, ACV; VIEIRA, MS; PUCCI, LL; VALADARES, MC; FREITAS, HOG; SENA, AAS; LINO JUNIOR, RS. Avaliação da toxicidade aguda e subaguda, em ratos, do extrato etanólico das folhas e do látex de *Synadenium umbellatum* Pax. Rev Bras Farmacogn. 2009;19(2A):403-11.

FELDMAN, BF; ZINKL, JG; JAIN, NC (2000) Schalm's Veterinary Hematology. 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins;

FLECKNELL, P. Laboratory animal anesthesia. New York: Academic Press; 1996.

FREIRE, J. M. Óleos essenciais de canela, manjerona e anis-estrelado: caracterização química e atividade biológica sobre *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Aspergillus flavus* e *Aspergillus parasiticus*. 2008. 68 p. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) - Universidade Federal de Lavras, Lavras.

GOBBO-NETO, L., LOPES, N. P. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. Química Nova, v. 30, n. 2, p. 374- 381, 2007.

GUYTON, SC; Hall JE (2006) Tratado de Fisiologia Médica. 11a ed. Rio de Janeiro: Elsevier;

HARSHA, N; SRIDEVI, V; LAKSHMI, M.V.V.C; RANI, K; VANI, N.D.S. 2013. Phytochemical analysis of some selected spices. Inter. J. Innovative Res. Sci. Eng. Tech. 2(11): 6618-6621.

HENRY, J. B. *Diagnósticos Clínicos de Tratamento por métodos laboratoriais*. 18 ed. São Paulo: Mande, 1995. 261 p.

HERNANDO, L; ALJAMA, P; ARIAS, M; CAMELO, C; EGIDO, J; LAMAS, S. Nefrología clínica, 2<sup>a</sup> ed., Editorial Médica Panamérica, 2003.

HSU, C.; CHERTOW, G.M. Elevations of serum phosphorus and potassium in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Nefrology Dialysis Transplantation*, v.17, n. 8, p. 1419-1425, 2002.

JAYAPRAKASHA, GK; RAO, LJ. Chemistry, biogenesis, and biological activities of cinnamomum zeylanicum. Crit Rev Food Sci Nutr. 2011;51:547-562. doi: 10.1080/10408391003699550.

KAMEL, K. S. *et al.* Disorders of potassium balance. In: BRENNER, B. M. *The kidney*. 6. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000.

KOHN, DF. Anesthesia and analgesia in laboratory animals. New York: Academic Press; 1997.

KOKETSU, M.; GONÇALVES, S. L.; GODOY, R. L. O. The bark and leaf essential oils of cinnamon (Cinnamomum verum Presl) grown at Paraná, Brazil. *Ciência & Tecnologia de Alimentos*, Campinas, v. 17, n. 3, p.281-285, set./dez. 1997.

KRISHNAKUMAR, IM; ABIN, I; JOHANNAH, NM; EAPEN, N; BALU, M; RAMADASSAN, K. Effects of the polyphenol content on the anti-diabetic activity of Cinnamomum zeylanicum extracts. The Royal Society of Chemistry 2014. *Food Funct.*, 2014, 5, 2208.

LAPA, A.J., 2008. Plantas medicinais: métodos de avaliação da atividade farmacológica. Campinas: UNIFESP/EPM.

LAPA, AJ. Farmacologia e toxicologia de produtos naturais. In: Simões CMO. (Ed). *Farmacognosia da planta ao medicamento*. Florianópolis: Editora da Universidade Federal de Santa Catarina; 1999. P. 181-96.

LAPA, AJ, CADEN S, LIMA-LANDMAN MTR, LIMA TCM. Métodos de avaliação da atividade farmacológica de plantas medicinais. Salvador: Sociedade Brasileira de Farmacologia e Terapêutica Experimental (SBFTE); 2001.

LIMA, M.P.; ZOGHBI, M. G. B.; ANDRADE, E. H. A.; SILVA, T. M.D.; FERNANDES, C. S., Volatile constituents from leaves and branches of *Cinnamomum zeylanicum* Blume (Lauraceae). *Acta Amazônica*, v.35 no. 3, 2005.

LIMA, J.F; SILVA, M.P.L; TELES, S; SILVA, F; MARTINS, G.N. Evaluation of different substrates in the physiological quality of caroá melon [*Sicanaodorifera* (Vell.) Naudim] seeds. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, jun. 2010.v. 12, n. 2, p. 163–167.

LUCIO, EMRA; ROSALEN, PL; SHARAPIN, N; SOUZA BRITO, ARM. Avaliação toxicológica aguda e creening hipocrático da epilsopilosina, alcalóide secundário de *Pilocarpus microphyllus* Stapf. *Rev Bras Farmacogn.* 2000;9(10):23-5.

MALONE, MH 1977. “Pharmacological Approaches to Natural Products Screening and Evaluation” Wagner, H.; Wolff, P. (Ed.). In: *New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological, Biological or Therapeutical Activity*, Berlin: Spriger-Verlag, p. 23-53.

MALONE, MH; ROBICHAUD, RC. The pharmacological evaluation of natura products - General and specific approaches to screening ethnopharmaceuticals. *Journal Ethnopharmacol* 8: 127-147, 1983.

MARLIÈRE, LDP; RIBEIRO, AQ; BRANDÃO, MGL; KLEIN, CH; ACURCIO, FA. Utilização de toterápicos por idosos: resultados de um inquérito domiciliar em Belo Horizonte (MG), Brasil. *Rev Bras Farmacogn.* 2008;18(Supl.):754-60.

MINISTÉRIO DA SAÚDE: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 10, de 09 de março, Brasília, 2010.

MOGENSEN, C.E; CHRISTENSEN, C. K. Hypertension, 1985, 7, 1164–1168.

MORAIS, L.A.S. Influência dos fatores abióticos na composição química dos óleos essenciais. Horticultura Brasileira, v. 27, n. 2, p. 4050-4063, 2009.

MORAIS, L. A. S; CATINI, A. L; CASTANHA, R. F. Influência da adubação orgânica na atividade antifúngica dos extratos de alfavaquinha. Horticultura Brasileira, v. 31, n. 2, p. 745-752, 2014.

NEGRAES, P. Guia A-Z de plantas: condimentos. São Paulo: Bei Comunicação, 2003.

NETTER, F.H. Internal Medicine Netter, 1ªed., Editorial Elsevier-Masson, 2003.

Organisation For Economic Cooperation and Development - OECD. Guidelines for the Testing of Chemicals, OECD 423. Acute Oral Toxicity-Acute Toxic Class Method. Paris: Organisation for Economic Cooperation and Development; 2001.

PACHECO, L. R. *et al.* Insuficiência renal aguda associada ao uso de aciclovir endovenoso. *Revista da Associação Médica Brasileira* v. 51, n. 5, p. 275-278, 2005.

PAL, S.K.; SHUKLA, Y. Herbal medicine: current status and the future. *Asian Pacific Journal of Cancer prevention*, Thailand, v. 4, n. 4, p. 281-288, 2003.

RASKIN, I. *et al.* Plants and human health in the twenty-first century. *Trends in Biotechnology*, v.20, n.12, p. 522-531, 2002.

RIKEN *et al.* BioResource Center / Experimental Animal Division (2008) Blood chemistry, hematology, and body size for 33 RBRC wild-derived mouse strains. MPD:37811. Mouse Phenome Database web site, The Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine USA. Disponível em: <http://phenome.jax.org>. Acesso em 10 Jan 2012;

ROBBINS & COTRAN. Patologia: Bases patológicas das doenças. 8ª Edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 1458 p.

RUSYN, I; THREADGILL, DW (2010) Effects of trichloroethylene in males of 17 inbred mouse strains. MPD:Rusyn2. Mouse Phenome Database web site, The Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine USA. Disponível em: <http://phenome.jax.org>. Acesso em 20 Feb 2012;

SABETGHADAM, A *et al.* Subchronic exposure to mitragynine, the principal alkaloid of *Mitragyna speciosa*, in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 146,815–823, 2013.

SCHUMANN, G; BONORA, R; CERIOTTI, F; FÉRARD, G; FERRERO, CA; FRANCK, PF *et al* (2002) IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Part 6. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of gammaglutamyltransferase. *Clin Chem Lab Med.* 40(7): 734-8;

SHIHABUDEEN, MS; PRISCILLA, H; THIRUMURUGAN, K. Cinnamon extract inhibits alfa-glucosidase activity and dampens postprandial glucose excursion in diabetic rats. *Nutr Metab* 2011;8:1-11.

SHOELSON, S.E; HERRLRO, L; NAAZ, A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology*, 132, 2169 – 2180. 2007.

SILVEIRA, PF; BANDEIRA, MAM; ARRAIS, PSD. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e toterápicos: uma realidade. *Rev Bras Farmacogn*. 2008(18):618-26.

STEVENS, LA; LEVEY, AS. Measurement of kidney function. *Med Clin North Am*. 2005 May;89(3):457-73.

TIERNEY, L.M; MCPHEE, S.J; PAPADAKIS, M.A. *Current Medical Diagnosis & Treatment*, 46th ed., Editorial McGraw-Hill, 2007.

VALADARES, MC. Avaliação de Toxicidade Aguda: Estratégias Após a “Era do Teste DL50”. *Rev Eletr Farm*. 2006;3(2):93-8.

VASCONCELOS, CFB; MARANHÃO, HML; BATISTA, TM; CARNEIRO, EM, FERREIRA F; COSTA, J; SOARES, LAL; SÁ, MDC; SOUZA, TP; WANDERLEY, AG. Hypoglycaemic activity and molecular mechanisms of *Caesalpinia ferrea* Martius bark extract on streptozotocin-induced diabetes in Wistar rats. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 137, p. 1533-1541, 2011.

WAGNER, H.; BLADT. S. *Plant drug analysis*. 2.ed. New York: Springer Verlag, 1996.

ZATTA, DT; PIMENTA, FC; TRESVENZOL, LMF; FIUZA, TS; BARA, MTF; CUNHA, LC; PUCCI, LL; GARROTE, CFD; OLIVEIRA, FNM; PAULA, JR. Estudo da Atividade Antibacteriana contra cepas de *Pseudomonas aeruginosa* e da Toxicidade Aguda das folhas da *Jacaranda decurrens*. *Latin Am J Pharm*. 2009;28(4):485-9.

**AVALIAÇÃO EM RATOS DO POTENCIAL ANTI-OBESIDADE DE EXTRATOS BRUTOS DAS FOLHAS E CASCAS DO CAULE DE *Cinnamomum zeylanicum* (CANELA)**

Silva, J.K.A.<sup>1,2</sup>; Freitas, M.F.L.<sup>1</sup>; Soares, L.A.L.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-graduação em Patologia, Universidade Federal de Pernambuco

<sup>2</sup>Laboratório de Farmacologia e Cancerologia Experimental – Departamento de Antibióticos

<sup>3</sup>Laboratório de Farmacognosia - Departamento de Ciências Farmacêuticas

**Corresponding Author:**

Luiz Alberto Lira Soares

phtech@uol.com.br

Laboratório de Farmacognosia - Departamento de Ciências Farmacêuticas – Universidade Federal de Pernambuco

Av. Arthur de Sá, 50740-521. Várzea, Recife, Pernambuco, Brasil

Tel.: +55 81 30764774

## RESUMO

A obesidade, condição corporal caracterizada pelo excesso de tecido adiposo no organismo, constitui o quinto fator de risco mais importante para o desenvolvimento de doenças. Existem diversos tratamentos para a obesidade e, entretanto, por ter um comportamento crônico e recidivante, seu controle permanente se torna muito frágil. Potenciais agentes terapêuticos, especialmente os com baixa toxicidade, poderiam apresentar importante impacto no tratamento e prevenção da obesidade. A *Cinnamomum zeylanicum*, popularmente conhecida como canela, pode apresentar-se como uma opção fitoterápica pois é amplamente utilizada na medicina, devido a suas propriedades biológicas relacionados à glicose, insulina, lipídios, termogênese e antioxidantes, todos estes aspectos relacionados a obesidade. Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar o potencial antiobesidade de extratos brutos das folhas e das cascas de *Cinnamomum zeylanicum* em ratos obesos. O material vegetal constituído das folhas e das cascas do caule de canela foi coletado e submetido a secagem. Os extratos foram obtidos por turbólise, e como solvente foi utilizado acetona:água (7:3, v/v) na proporção 10% (p/v). Para os testes foram utilizados 48 ratos machos. Estes foram divididos, inicialmente, em dois grandes grupos: Normonutridos (23 ratos) e Obesos (25 ratos). Os animais dos grupos normonutridos receberam dieta padrão para roedores da marca Presence® e os animais dos grupos obesos foram alimentados com a dieta hipercalórica (dieta ocidentalizada), do 21º ao 120º dia de vida. Após 74 dias de desmame, já estabelecido o quadro de obesidade, os ratos foram divididos em 6 subgrupos e receberam adição de tratamento por gavagem durante 21 dias. Ao final do tratamento, os animais foram anestesiados e eutanasiados. Foi avaliado o peso corporal, consumo de água e ração, análises bioquímicas, hematológicas e histopatológicas. Os animais normonutridos não tiveram perda de peso, nem redução no consumo alimentar após o tratamento com os extratos. Perda de peso e queda no consumo alimentar foi observada entre os grupos obesos tratados. Não houve variação no consumo de água em nenhum grupo. Não houve alterações bioquímicas, nem hematológicas nos grupos normonutridos. Entretanto, nos grupos obesos foram constatadas alterações bioquímicas e hematológicas. As análises histopatológicas revelaram que uso dos extratos da canela ajudou na prevenção ou talvez até na reversão da esteatose hepática favorecida pela dieta ocidentalizada. Estudos bioquímicos e hematológicos não refletiram toxicidade, apesar de alterações histopatológica terem sido constatadas nos rins e no fígado dos animais tratados. Desta forma conclui-se que a *Cinnamomum zeylanicum* é eficaz no emagrecimento de ratos obesos e apresenta potencial para prevenção e reversão da esteatose hepática não alcoólica. Podendo assim, a canela tornar-se um

fitoterápico antiobesidade para futuro uso na população, devendo-se observar mais aspectos relacionados a dose e duração do tratamento.

**Palavras-chave:** obesidade, *Cinnamomum zeylanicum*, extratos, normonutridos, obesos.

## ABSTRACT

Obesity, a body condition characterized by excess adipose tissue in the body, is the fifth most important risk factor for disease development. There are several treatments for obesity. However, because it has a chronic and relapsing behavior, its permanent control becomes very fragile. Potential therapeutic agents, especially those with low toxicity, could have an important impact in the treatment and prevention of obesity. *Cinnamomum zeylanicum*, popularly known as cinnamon, can be a phytotherapeutic option because it is widely used in medicine because of its biological properties related to glucose, insulin, lipids, thermogenesis and antioxidants. Thus, the objective of this study was to evaluate the anti-obesity potential of raw extracts of leaves and barks of *Cinnamomum zeylanicum* in obese rats. The vegetal material constituted of the leaves and the barks of the cinnamon stem was collected and submitted to drying. The extracts were obtained by turbolysis. Acetone: water (7:3, v/v) in the proportion 10% (w/v) was used as the solvent. For the tests, 48 male rats were used. These were initially divided into two groups: Normonutrient (23 rats) and Obese (25 rats). The animals from the normonutrient groups received a standard rodents feed (Presence®) and the animals from the obese groups were fed the hypercaloric diet (westernized diet) from the 21st to the 120th day of life. After 74 days of weaning, once the obesity was established, the rats were divided into 6 subgroups and received addition treatment by gavage for 21 days. At the end of the treatment, the animals were anesthetized and euthanized. Body weight, water and feed intake, biochemical, hematological and histopathological analyzes were evaluated. Normonutrient animals had no weight loss or reduction in food intake after treatment with the extracts. Weight loss and a sharp fall in the food intake was observed among treated obese groups. There was no change in water consumption in any group. There were no biochemical or hematological changes in the normonutrient groups. However, in the obese groups, biochemical and hematological changes were evidenced. Histopathological analyzes revealed that the use of cinnamon extracts helped to prevent or reverse the hepatic steatosis produced by the Westernized diet. Biochemical and hematological studies did not reflect toxicity, although histopathological changes were observed in the kidneys and liver of treated animals. Thus, it can be concluded that *Cinnamomum zeylanicum* is effective in the weight loss of obese rats and presents potential for prevention and reversal of non-alcoholic hepatic steatosis. Cinnamon may become an anti-obesity herbal remedy for future use in the population, and more aspects related to dose and duration of treatment should be observed.

**Keywords:** obesity, *Cinnamomum zeylanicum*, extracts, normonutrient, obese.

## INTRODUÇÃO

A obesidade, talvez seja a enfermidade mais antiga que se conhece. Pinturas e estátuas em pedras já apresentavam mulheres obesas (REPETTO, 1993). A doença é descrita como uma condição corporal caracterizada pelo excesso de tecido adiposo no organismo. Sua etiologia é multifatorial, não podendo ser explicada facilmente, pois um conjunto de fatores biológicos, psicológicos, econômicos, sociais, comportamentais e ambientais se inter-relacionam, causando o excesso de gordura corporal (MENDONÇA et al., 2010; SANTOS et al., 2011).

O excesso de peso (incluindo as condições de sobrepeso e de obesidade) constitui o quinto fator de risco mais importante para a carga global de doenças, além de serem responsáveis pelo aumento no desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis, como o diabetes mellitus (WHO, 2009). De acordo com o relatório da Global Health Burden, ligado à Organização Mundial de Saúde, cerca de 3 milhões de pessoas foram vítimas de obesidade mórbida em 2010. O número é três vezes maior que o de mortos por desnutrição (WHO, 2011). Estimativas para 2020 apontam cerca de cinco milhões de óbitos atribuídos ao excesso de peso (WHO, 2003; 2011).

Existem diversos tratamentos para a obesidade, e, entretanto, por ter um comportamento crônico e recidivante, com vários fatores associados à sua gênese, seu controle permanente se torna muito frágil (NISSEN et al., 2012). O método farmacológico que atualmente está em maior evidência é a Sibutramina, uma vez que as anfetaminas foram proibidas de serem comercializadas no Brasil em outubro de 2011 devido a preocupantes efeitos colaterais relacionados principalmente ao coração e ao pulmão (MOURA, 2011). Um tratamento muito procurado pelos obesos, em condições extremas de peso, é a cirurgia bariátrica, que, segundo a Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM, 2011), vem se consolidando a cada ano com um número cada vez maior de adeptos, sendo o Brasil o segundo país que mais realiza esse tipo de cirurgia.

Potenciais agentes terapêuticos, especialmente os com baixa toxicidade, poderiam apresentar importante impacto no tratamento e prevenção da obesidade (ALTERIO, 2007). Devido às expectativas para novos tratamentos, a *Cinnamomum zeylanicum* apresenta-se como uma opção fitoterápica. É popularmente conhecida como canela e é uma das especiarias mais conhecidas e usadas na gastronomia portuguesa e em outras partes do mundo, para dar sabor, aroma e cor a alimentos e bebidas (ARORA, 1999).

Estudos realizados com a canela em animais e humanos, envolvendo indivíduos com a Síndrome Metabólica, Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 e Síndrome dos Ovários Policísticos, demonstram efeitos benéficos da utilização da canela por atuar em mecanismos que envolvem

à glicose, insulina, lipídios e antioxidantes, que estão relacionados a efeitos na massa corporal magra, na composição corporal e na resposta inflamatória (ANDERSON, 2008).

Estudos relatam a ação da canela na ativação de receptores para insulina (HLEBOWICZ et al., 2009; QIN, 2010), bem como seu efeito termogênico e emagrecedor (MANENTI, 2010), advindos de crenças populares. Na atualidade, este amplo uso da canela devido ao seu efeito termogênico, denota que estudos científicos devem ser realizados para investigar alterações orgânicas promovidas após uso diário e prolongado. Desta forma, o presente trabalho pretende avaliar a ação antiobesidade de extratos brutos das folhas e das cascas de *Cinnamomum zeylanicum* em ratos obesos, avaliando, também, seus efeitos hematológicos, bioquímicos e histológicos.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### **Obtenção e tratamento do material vegetal**

O material vegetal constituído das folhas e das cascas do caule de *Cinnamomum zeylanicum* foi coletado no departamento de Farmácia da Universidade Federal de Pernambuco e os espécimes foram depositados no herbário Dárdaro de Andrade-Lima no instituto agrônomo de Pernambuco com o n. de Tombo 91609. O material foi submetido à secagem em estufa de ar circulante durante 7 dias sob temperatura de 45 °C (LUCA-82-480, Lucadema<sup>®</sup>). Posteriormente, os materiais secos foram pulverizados, separadamente, usando um moinho de faca (TE-680, Tecnal<sup>®</sup>).

### **Produção dos extratos brutos da canela**

Os extratos das folhas e cascas de canela foram obtidos, separadamente, por turbólise com o auxílio de um liquidificador industrial (Metvisa<sup>®</sup>) durante 20 minutos, com intervalos de 30 segundos cada ciclo extrativo de 5 minutos. Para cada 40 g de droga vegetal, seca e moída, foram empregados 400 mL da mistura acetona:água (7:3, v/v) líquido extrator, com proporção droga vegetal/solvente de 10% (p/v). Os extratos foram filtrados em algodão com auxílio de vácuo e posteriormente foram concentrados em evaporador rotatório sob pressão reduzida (40 °C) para eliminação do solvente orgânico. Por fim, os dois tipos extratos brutos foram congelados em freezer (T = -80 °C), durante 3 dias e liofilizados (L101, Liotop<sup>®</sup>), obtendo-se assim os extratos brutos (EB) das folhas e das cascas do caule da canela.

### **Animais e desenho experimental**

Foram utilizados 48 ratos albinos da linhagem *Wistar*, machos, com 21 dias de idade (pós desmame) e peso variável entre (60 - 75g), todos procedentes do biotério de criação do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco, obtidos após aprovação pela Comissão de Ética no Uso de Animais do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco (CEUA/CCB/UFPE) através do processo: 23076.041253/2016-21. Durante todo experimento, os animais foram mantidos em condições padrão de biotério (temperatura de  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ) recebendo suas dietas sem restrição e água *ad libitum*, segundo recomendação ética do CONCEA (Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal).

Os animais foram separados em gaiolas formando dois grandes grupos, assim estabelecidos: **Grupos Normonutridos** (23 animais) e **Grupos Obesos** (25 animais). Os animais dos grupos normonutridos após o desmame receberam a dieta padrão para roedores da marca Presence®, do 21º ao 120º dia de vida. Os animais dos grupos obesos após o desmame foram alimentados com a dieta hipercalórica (dieta ocidentalizada), do 21º ao 120º dia de vida.

Após 74 dias de desmame, já estabelecido o quadro de obesidade (animais entre 15-20% a mais de peso do que os animais controles normonutridos), os ratos foram divididos em subgrupos e receberam adição de tratamento por gavagem durante 21 dias, da seguinte forma: **Grupo Normonutrido Controle** (n=06) - administração diária por via intra-gástrica (gavagem) de água filtrada; **Normonutridos Extrato Bruto Folha da Canela** (n=08) - administração diária por via intra-gástrica (gavagem) de dose do extrato bruto da folha da canela (*C. zeylanicum*); **Normonutridos Extrato Bruto Casca da Canela** (n=09) - administração diária por via intra-gástrica (gavagem) de dose do extrato bruto da casca da canela (*C. zeylanicum*); **Obesos Controle** (n=08) - administração diária por via intra-gástrica (gavagem) de água filtrada; **Obesos Extrato Bruto Folha da Canela** (n=08) - administração diária por via intra-gástrica (gavagem) de dose do extrato bruto da folha da canela (*C. zeylanicum*); **Obesos Extrato Bruto Casca da Canela** (n=09) - administração diária por via intra-gástrica (gavagem) de dose do extrato bruto da casca da canela (*C. zeylanicum*); A dose utilizada no estudo foi de 200mg/kg/dia estabelecida após o teste de toxicidade aguda oral em ratos com os extratos brutos das folhas e das cascas da canela de acordo com o guia da OECD 423.

#### Dietas utilizadas

A dieta padrão utilizada no experimento, consistia de ração comercial desenvolvida para ratos de laboratório da marca Presence®, composta de: farelo de milho, farelo de trigo, farelo

de soja, carbonato de cálcio, fosfato, bicálcico, cloreto de sódio, aminoácido e premix mineral vitamínico. Possui em média 24,3g% de proteína, 56,0g% de carboidrato, 3,2g% de lipídios e 5,0g% de fibras com fornecimento calórico de 3,3 kcal/g.

A dieta hipercalórica (dieta ocidentalizada) utilizada possui ingredientes purificados/semipurificados industrializados (laboratório Rhoster Indústria e Comércio) e alimentos naturais. Foi preparada no Departamento de Nutrição da UFPE, produzida para as fases de crescimento e manutenção dos ratos com uso conforme a idade do animal, apresentando variações de seus componentes palatáveis para cada uma delas, mas com preservação dos teores nutricionais. As versões da dieta ocidentalizada, crescimento e manutenção foram baseadas em Cavalcante et al., 2013. Na fase de crescimento, a dieta teve seus valores de proteínas em torno de 18g%, lipídios 17g%, carboidratos 44g% e fibras 5,2g% com fornecimento médio de 4,0 Kcal/g; A dieta de manutenção apresentou composição em torno de 14% de proteínas, 18% de lipídios, 47% de carboidratos e 5,2% de fibras com fornecimento médio de 4,0 Kcal/g.

Análises foram realizadas no Laboratório de Experimentação e Análises de Alimentos/Universidade Federal de Pernambuco (LEAAL/UFPE) com base nas informações fornecidas pelo fabricante dos ingredientes da dieta Ocidentalizada para crescimento/manutenção (Rhoster indústria e Comércio) e da dieta padrão de biotério (Presence® Ratos e Camundongos - Purina do Brasil S/A).

#### Parâmetros avaliados

**Peso dos animais** - A mensuração do peso corporal foi iniciada logo após o desmame e feita até o final do experimento. Os pesos dos ratos eram aferidos três vezes na semana, sendo utilizada balança digital da marca Kmach®, com capacidade máxima 700g e mínima 1g.

**Consumo alimentar** - A mensuração do consumo alimentar foi iniciada logo após o desmame e feita até o final do estudo. As medidas dos alimentos e as medidas de líquidos, foram realizadas três vezes na semana. Avaliados: Consumo de dieta Presence®, dieta ocidentalizada e água potável. Seus cálculos foram obtidos através da subtração das cotas de água e dieta oferecidas anteriormente dos valores após o período de oferta aos animais.

**Estudo morfológico** - Ao final do tratamento e após 12 horas de jejum, os animais foram anestesiados com Ketamina (45mg/kg), associada com Xilazina (5mg/kg) por via intramuscular e foi feita a coleta de sangue por punção cardíaca para análises bioquímicas e hematológicas. Após isso, esses animais foram levados para laparotomia mediana onde foram retirados fígado, rins, coração, baço, estômago, gordura gonadal e encéfalo. Fígados e rins foram separados,

pesados e analisados macroscopicamente. Em seguida, procedimentos convencionais de fixação, desidratação e diafanização foram realizados para que os tecidos fossem processados convencionalmente para estudo em microscopia de luz. Os cortes foram obtidos na espessura de aproximadamente 5µm, corados por hematoxilina-eosina, tricômico de Masson e prata e analisados em Microscópio Olympus BX-50.

Dosagens bioquímicas – Foram realizados exames bioquímicos após a eutanásia, com dosagem no soro de: ureia, TGO, TGP, creatinina, fosfatase alcalina (FAL). Esses exames foram realizados no Laboratório de Doenças Carenciais e Metabólicas - UFRPE, através do aparelho AU680 Chemistry Analyzer, analisador de dosagens bioquímicas que utiliza sistema analítico químico totalmente automatizado.

Dosagens hematológicas - Os valores para eritrócitos, leucócitos, plaquetas, hemoglobina, hematócrito e os índices hematimétricos volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) foram determinados imediatamente após a coleta por meio do analisador automático de células hematológicas Advia 120/hematology (Siemens) do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas (HC). A contagem diferencial de leucócitos foi realizada em extensões coradas com May-Grünwald-Giemsa. Em cada ensaio, 100 células foram analisadas e contadas.

Análise estatística - Os dados foram registrados em planilhas do Excel para análise dos dados paramétricos: média e desvio padrão. Para verificar diferenças nos valores médios e entre os grupos, foi utilizado o teste estatístico *one-way* ou *two-way* (ANOVA), complementado pelo teste de comparação múltipla de Bonferroni. Para processamento de dados, foi utilizado o programa estatístico Graphpad Prism 6.0 (GraphPad Software inc., La Jolla, CA, USA). Todos os resultados foram considerados significantes com  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Após avaliação ponderal dos animais pós desmame verificou-se que os grupos que receberam a dieta ocidentalizada, a partir da 9ª semana tiveram o quadro de obesidade estabelecido. Diferença significativa de peso entre os grupos obeso e o normonutrido foi observada ( $p < 0,05$ ) (TABELA 1). A análise do peso dos animais normonutridos após o tratamento de 21 dias com extratos brutos de folhas e cascas da canela mostrou que não houve perda de peso, porém foi constatado que os animais normonutridos que receberam os extratos ganharam menos peso do que os animais do grupo controle, que não receberam extrato (TABELA 2). Perda de peso foi observada entre os grupos obesos tratados em relação ao grupo controle obeso e aos grupos normonutridos ( $p < 0,05$ ). Porém com relação aos dois tipos de

extratos brutos utilizados, não se observou diferença significativa entre os dois grupos obesos tratados (TABELA 3).

Em relação ao consumo de dieta durante o período pós desmame, observa-se nitidamente que os animais do grupo normonutrido ingeriram uma maior quantidade de alimentos do que os animais do grupo obeso, entretanto os animais do grupo obeso ganharam mais peso (TABELA 1). Durante o período de tratamento, ocorreu queda acentuada no consumo alimentar dos animais dos grupos obesos que fizeram uso dos dois extratos em relação ao grupo controle obeso e aos grupos normonutridos ( $p < 0,05$ ) (TABELA 2). Não houve mudança no consumo alimentar dos animais dos grupos normonutridos (TABELA 3). Cálculos de variação do consumo de água antes e depois do tratamento com os extratos não mostraram diferenças percentuais significativas entre os grupos normonutridos e obesos (TABELAS 1, 2, 3).

Exames laboratoriais dos animais foram expressos em tabelas (TABELAS 4, 5, 6, 7). Observa-se que não houve alterações bioquímicas (TABELA 4), nem hematológicas nos grupos normonutridos (TABELA 5). Porém, nos grupos obesos foram constatadas diminuição da concentração séricas de ureia (TABELA 6), diminuição do número de hemácias e do hematócrito dos grupos tratados com os extratos das folhas e das cascas. Foi observado também diminuição da hemoglobina e dos eosinófilos do grupo obeso tratado com extrato das folhas da canela (TABELA 7).

Com relação ao estudo histológico do fígado e dos rins dos ratos normonutridos controle observou-se, respectivamente: hepatócitos hipertróficos com núcleo único ou binucleado, estreitamento de sinusóides e presença de células de Kupffer; glomérulos e túbulos renais conservados, espaço subcapsular preservado e congestão de vasos (FIGURAS 1A e 2A). Nos animais do grupo normonutrido tratado com extrato das cascas da canela foi observado no fígado e nos rins: hepatócitos atróficos com núcleo único ou binucleado, atrofia de sinusóides e presença de Kupffer; atrofia glomerular, glomérulo nefrite, fibrose de membrana basal (FIGURAS 1B e 2B). No grupo normonutrido tratado com extrato das folhas da canela notou-se: hepatócitos hipertróficos com núcleo único ou binucleado, atrofia dos sinusóides e presença de células de Kupffer; glomérulo nefrite, atrofia glomerular, hidropsia, congestão córtico medular e vacuolização (FIGURAS 1C e 2C). Nos animais do grupo obeso controle observou-se: esteatose difusa (moderada – intensa), esteatose macro e microvesicular; presença de células de Kupffer e de hepatócitos no núcleo único ou binucleado; glomérulo nefrite proliferativa e debri celular nos túbulos contorcido, nefrose e congestão córtico medular (FIGURAS 1D e 2D). No grupo obeso tratado com extrato das cascas da canela observou-se: esteatose difusa (leve a

moderada) quando comparado aos animais obesos controle (não tomaram o extrato), presença de células de Kupffer e de hepatócitos com núcleo único ou binucleado; glomérulo nefrite membranosa, atrofia glomerular, hidropsia, congestão, debri celular e nefrose (FIGURAS 1E e 2E). No grupo obeso tratado com extrato das folhas da canela constatou-se: esteatose difusa leve quando comparada aos fígados dos animais obesos controle, presença de células de Kupffer e de hepatócitos com núcleo único ou binucleado; glomérulo nefrite, atrofia glomerular e congestão córtico-medular, hidropsia, debri celular e fibrose de membrana basal (FIGURAS 1F e 2F).

TABELA 1- Evolução ponderal, avaliação do consumo de água e ração por ratos *Wistar* machos pós desmame.

Grupos	Consumo de água (mL)	Consumo de ração (g)	Peso corpóreo	
			Inicial (g)	Final (g)
Normonutridos (n=23)	298,52±21,04	139,29±13,66	67,33±5,74	326,68±12,77
Obesos (n=25)	275,32±6,37	109,76±11,71*	68,27±5,06	408,63±7,48*

O período de avaliação foi de 74 dias, tempo necessário para a constatação do quadro de obesidade. Dados expressos em Média ± DP. N= número de animais. Teste *one way* ANOVA seguida pelo pós-teste de Bonferroni (\*p<0,05).

Fonte: Dados da pesquisa

TABELA 2- Evolução ponderal, avaliação do consumo de água e ração por ratos *Wistar* machos normonutridos tratados durante 21 dias com extratos brutos das folhas e das cascas de *Cinnamomum zeylanicum*.

Grupos Normonutridos	Consumo de água (mL)	Consumo de ração (g)	Peso corpóreo	
			Inicial (g)	Final (g)
Controle (n=6)	263,31±40,46	118,02±13,74	331,83±41,60	357,5±45,34
Casca (n=9)	316,41±43,98	151,57±24,42	310,88±20,05	316,88±36,16
Folha (n=8)	297,35±41,21	144,01±25,74	340±21,52	347,12±28,15

Os animais foram tratados com a dose de 200 mg/kg/dia. O controle recebeu água filtrada.

Dados expressos em Média  $\pm$  DP. N= número de animais. Teste *two way* ANOVA seguida pelo pós-teste de Bonferroni (\* $p < 0,05$ ). Fonte: Dados da pesquisa

TABELA 3- Evolução ponderal, avaliação do consumo de água e ração por ratos *Wistar* machos obesos tratados durante 21 dias com extratos brutos das folhas e das cascas de *Cinnamomum zeylanicum*.

Grupos Obesos	Consumo de água (mL)	Consumo de ração (g)	Peso corpóreo	
			Inicial (g)	Final (g)
Controle (n=8)	311,64 $\pm$ 43,48	134,15 $\pm$ 13,45	424,87 $\pm$ 43,32	468,62 $\pm$ 53,08
Casca (n=9)	287,35 $\pm$ 29,29	101,85 $\pm$ 19,53*	403,77 $\pm$ 33,70	388,11 $\pm$ 42,44*
Folha (n=8)	260,68 $\pm$ 37,13	97,74 $\pm$ 16,78*	381,5 $\pm$ 56,93	372 $\pm$ 66,17*

Os animais foram tratados com a dose de 200 mg/kg/dia. O controle recebeu água filtrada. Dados expressos em Média  $\pm$  DP. N= número de animais. Teste *two way* ANOVA seguida pelo pós-teste de Bonferroni (\* $p < 0,05$ ).

Fonte: Dados da pesquisa

TABELA 4 - Valores bioquímicos de ratos normonutridos após 21 dias consecutivos de tratamento com extratos de folhas e cascas da canela na dose de 200 mg/kg/dia.

Dose	Grupos Normonutridos	Parâmetros avaliados				
		Ureia (mg/dl)	Creatinina (mg/dl)	AST (U/L)	ALT (U/L)	FAL (U/L)
200 mg/kg	Controle	37,93 $\pm$ 3,50	0,28 $\pm$ 0,13	169,94 $\pm$ 37,04	66,39 $\pm$ 22,23	202,42 $\pm$ 64,96
	Casca	39,03 $\pm$ 7,06	0,19 $\pm$ 0,05	156,78 $\pm$ 37,17	52,07 $\pm$ 6,70	283,77 $\pm$ 93,67
	Folha	36,72 $\pm$ 5,50	0,19 $\pm$ 0,09	172,28 $\pm$ 40,67	61,03 $\pm$ 18,37	294,18 $\pm$ 67,92

Dados expressos em Média  $\pm$  DP. Teste *two-way* ANOVA seguida pelo pós-teste de Bonferroni (\* $p < 0,05$ ).

Fonte: Dados da pesquisa

Nota: AST – aspartato aminotransferase, ALT – alanina aminotransferase, FAL – fosfatase alcalina. U/L – Unidades por litro. Os dados estão expressos em média  $\pm$  desvio padrão, n= 6, 9, 8 animais por grupo, respectivamente.

TABELA 5 - Valores hematológicos de ratos normonutridos após 21 dias consecutivos de tratamento com extratos de folhas e cascas da canela na dose de 200 mg/kg/dia.

Parâmetros avaliados	Grupos Normonutridos		
	Controle (água filtrada)	Extrato da Casca 200 mg/kg	Extrato da Folha 200 mg/kg
Hemácias ( $10^6/\text{mm}^3$ )	8.61±0.81	7.70±0.5	7.31±1.13
Hemoglobina ( $\text{g/dL}^3$ )	16.44±1.15	14.90±0.97	14.83±1.96
Hematócrito (%)	46.05±4.28	41.22±2.71	41.02±5.78
VCM (fl)	53.48±0.79	54.75±2.14	55.41±1.76
HCM (pg)	19.66±0.53	21.42±5.62	20.02±0.33
CHCM ( $\text{g/dL}$ )	36.63±0.45	35.74±0.88	36.16±1.16
Leucócitos ( $10^3/\text{mm}^3$ )	6.30±1.83	6.18±2.53	4.44±2.06
Linfócitos ( $10^3/\text{mm}^3$ )	4.25±1.52	3.41±1.40	2.52±1.38
Neutrófilos ( $10^3/\text{mm}^3$ )	1.68±0.25	2.34±1.10	1.65±0.65
Monócitos ( $10^3/\text{mm}^3$ )	0.02±0.13	0.01±0.008	0.01±0.005
Eosinófilos ( $10^3/\text{mm}^3$ )	0.32±0.21	0.36±0.24	0.17±0.14
Plaquetas ( $10^3/\text{mm}^3$ )	809.66±151.77	702.66±126.04	766±74.63

Dados expressos em Média ± DP. Teste two-way ANOVA seguida pelo pós-teste de Bonferroni (\* $p < 0,05$ ). Fonte: Dados da pesquisa. Nota: VCM – volume corpuscular médio, HCM – hemoglobina corpuscular média, CHCM – concentração de hemoglobina corpuscular média.

TABELA 6 - Valores bioquímicos de ratos obesos após 21 dias consecutivos de tratamento com extratos de folhas e cascas da canela na dose de 200 mg/kg/dia.

Dose	Grupos Obesos	Parâmetros avaliados				
		Ureia (mg/dl)	Creatinina (mg/dl)	AST (U/L)	ALT (U/L)	FAL (U/L)
200 mg/kg	Controle	37,22±5,28	0,15±0,08	242,04±120	50,44±11,52	454,47±174,14
	Casca	<b>30,04±5,17*</b>	0,22±0,12	185±71,68	42,36±26,14	340,95±194,19
	Folha	<b>28,15±2,34*</b>	0,18±0,10	178,48±43,69	47,07±22,37	355,29±87,95

Dados expressos em Média ± DP. Teste two-way ANOVA seguida pelo pós-teste de Bonferroni (\*p<0,05).

Fonte: Dados da pesquisa

Nota: AST – aspartato aminotransferase, ALT – alanina aminotransferase, FAL – fosfatase alcalina. U/L – Unidades por litro. Os dados estão expressos em média ± desvio padrão, n= 6, 9, 8 animais por grupo, respectivamente.

TABELA 7 - Valores hematológicos de ratos obesos após 21 dias consecutivos de tratamento com extratos de folhas e cascas da canela na dose de 200 mg/kg/dia.

Parâmetros avaliados	Grupos Obesos		
	Controle (água filtrada)	Extrato da Casca 200 mg/kg	Extrato da Folha 200 mg/kg
Hemácias ( $10^6/\text{mm}^3$ )	9.81±1.18	<b>7.96±1.01*</b>	<b>6.94±0.94*</b>
Hemoglobina (g/dL <sup>3</sup> )	15.65±1.36	15.38±0.81	<b>12.85±1.61*</b>
Hematócrito (%)	46.8±3.63	<b>41.5±3.81*</b>	<b>36.33±4.70*</b>
VCM (fl)	54.27±1.28	54.85±2.30	52.35±1.07
HCM (pg)	18.8±0.40	18.3±1.41	18.53±0.82
CHCM (g/dL)	34.46±0.15	34.95±1.48	35.42±1.15
Leucócitos ( $10^3/\text{mm}^3$ )	6.55±1.75	5.04±1.86	5.23±1.48
Linfócitos ( $10^3/\text{mm}^3$ )	3.77±1.12	2.75±1.41	2.67±1.14
Neutrófilos ( $10^3/\text{mm}^3$ )	2.12±0.74	1.94±0.43	2.29±1.13
Monócitos ( $10^3/\text{mm}^3$ )	0.05±0.04	0.03±0.04	0.01±0.005
Eosinófilos ( $10^3/\text{mm}^3$ )	0.54±0.19	0.30±0.31	<b>0.21±0.16*</b>
Plaquetas ( $10^3/\text{mm}^3$ )	778±119,44	808.25±53.78	650±262.90

Dados expressos em Média  $\pm$  DP. Teste two-way ANOVA seguida pelo pós-teste de Bonferroni (\* $p < 0,05$ ). Fonte: Dados da pesquisa. Nota: VCM – volume corpuscular médio, HCM – hemoglobina corpuscular média, CHCM – concentração de hemoglobina corpuscular média.

FIGURA 1 - Fígado de ratos normonutridos e obesos tratados durante 21 dias com dose de 200 mg/kg de extrato bruto de folhas e cascas de *Cinnamomum zeylanicum*. Coloração (a) hematoxilina-eosina, (b) tricômico de Masson.

Figura A – Notar: hepatócitos hipertróficos com núcleo único ou binucleados; estreitamento de sinusoidais e presença de células de Kupffer.

Figura B – Hepatócitos atróficos com núcleo único ou binucleado; atrofia dos sinusoides e presença de células de Kupffer.

Figura C – Hepatócitos hipertróficos com núcleo único ou binucleado; atrofia dos sinusoides e presença de células de Kupffer.

Figura D – Esteatose difusa (moderada – intensa), macro e microvesicular; presença de células de Kupffer e de hepatócitos com núcleo único ou binucleado.

Figura E – Esteatose difusa (leve a moderada), microvesicular; presença de células de Kupffer e de hepatócitos com núcleo único ou binucleado.

Figura F – Esteatose difusa leve, microvesicular; presença de células de Kupffer e de hepatócitos com núcleo único ou binucleado e outros com núcleo picnótico.

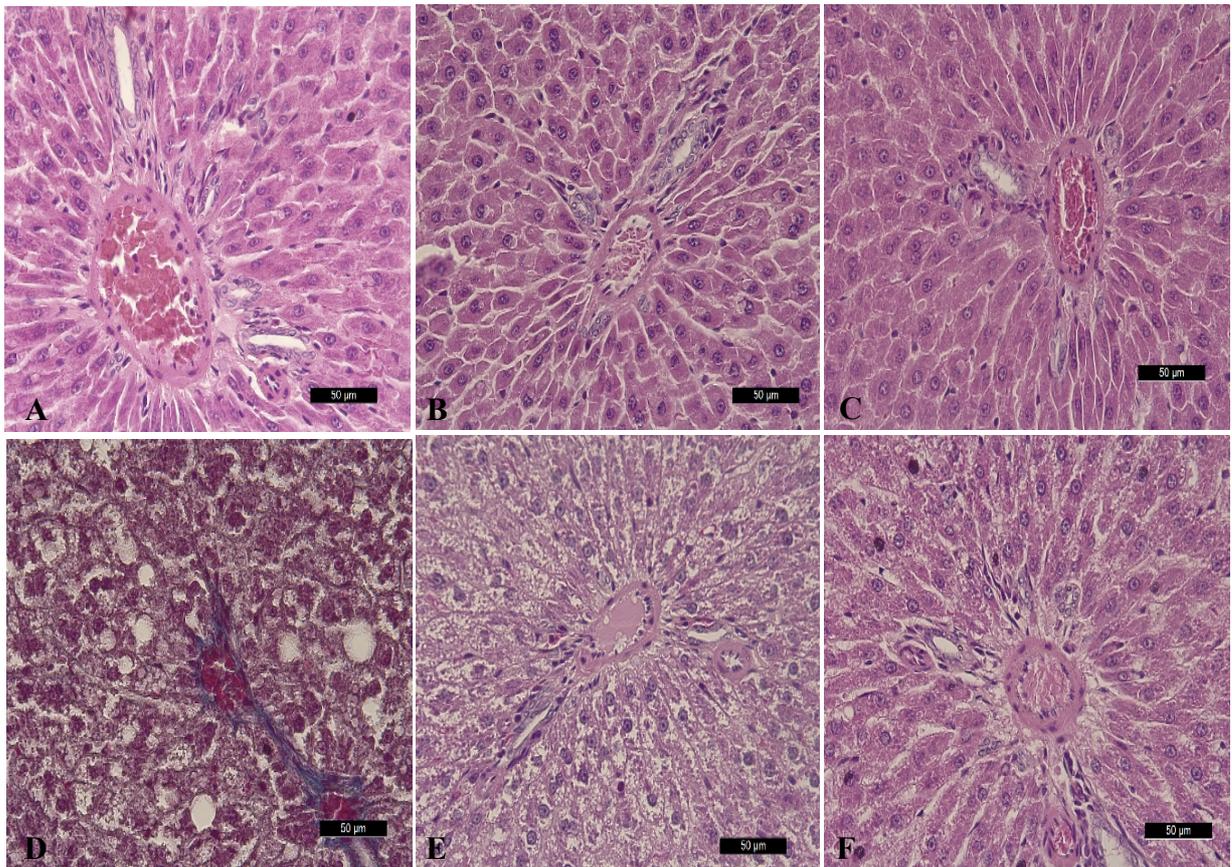


FIGURA 2 - Rins de ratos normonutridos e obesos tratados durante 21 dias com dose 200 mg/kg de extrato bruto de folhas e cascas de *Cinnamomum zeylanicum*.

Figura A – Rim de rato normonutrido controle. Notar: glomérulos de tamanho normal; espaço subcapsular preservado; congestão de vasos.

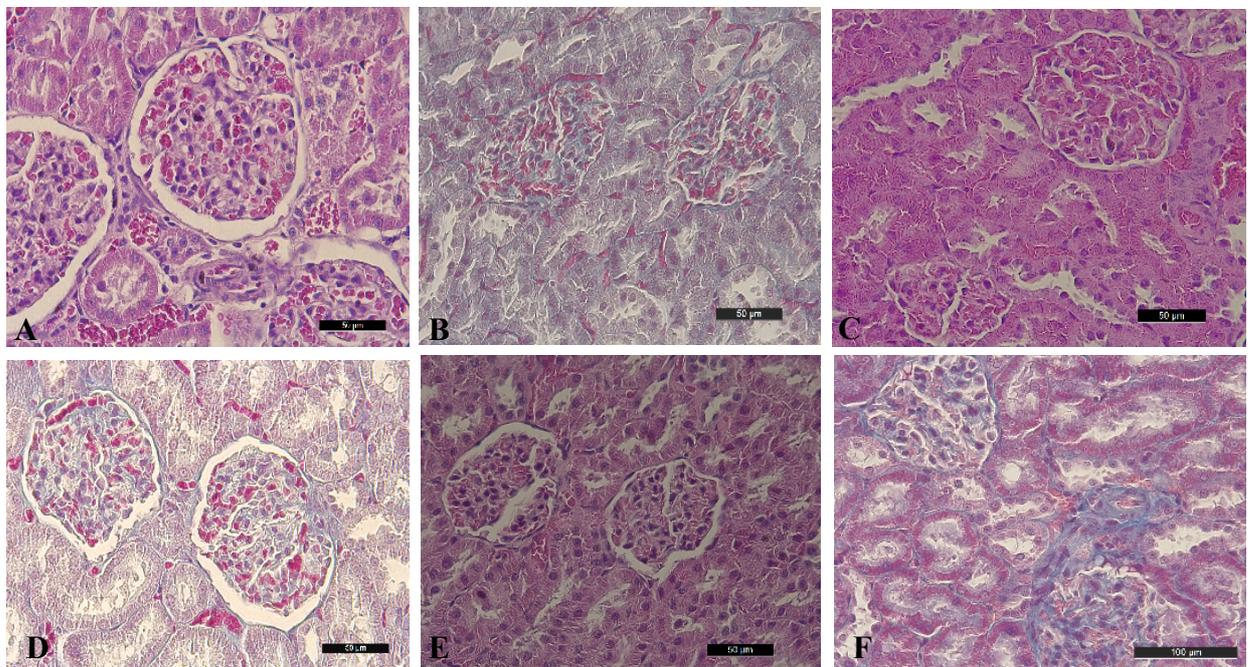
Figura B – Rim de rato normonutrido tratado com extrato da casca da canela. Visualizar: atrofia glomerular; glomérulo nefrite e fibrose da membrana basal.

Figura C – Rim de rato normonutrido tratado com extrato da folha da canela. Perceber: atrofia glomerular.

Figura D – Rim de rato obeso controle. Observar: glomérulo nefrite proliferativa e debri celular no túbulo contorcido.

Figura E – Rim de rato obeso tratado com extrato da casca da canela. Verificar: atrofia glomerular.

Figura F – Rim de rato obeso tratado com extrato da folha da canela. Constatar: atrofia glomerular e fibrose de membrana basal.



## DISCUSSÃO

A obesidade é um importante problema de saúde que é caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura no corpo, resultante de um desequilíbrio na ingestão e no gasto de energia (SHEHZAD et al., 2011). Sabe-se que é um fator de risco para numerosas doenças metabólicas, como diabetes, aterosclerose, hiperlipidemia e câncer (SON et al., 2013; SU et al., 2016). O consumo de dieta rica em gordura é a principal causa de obesidade e de suas complicações (LI et al., 2010; SHEARN et al., 2014).

Neste estudo, o acompanhamento da evolução ponderal demonstrou que, após o desmame, ocorreu ganho de peso nos ratos com as duas dietas. Nos grupos que receberam a dieta ocidentalizada (grupos obesos: controle, casca e folha), observou-se que o ganho de peso

em relação aos grupos normonutridos foi significativamente maior a partir da 9ª semana, constituindo assim, o modelo de obesidade desejado. No entanto, aumento do peso corporal não foi associado a uma maior ingestão de alimento ou mesmo ao valor energético da dieta, mas sim, à proporção dos nutrientes presentes da dieta ocidentalizada. Sabe-se que, independentemente do valor energético, a qualidade nutritiva da dieta é importante (HOWIE et al., 2009).

Dietas ocidentalizadas têm sido comumente utilizadas em ensaios experimentais de obesidade, visando mimetizar efeitos orgânicos associados à adiposidade (BOUSTANY et al., 2005; DU TOIT, et al., 2005; CARROLL, et al., 2006). Em grande parte dos trabalhos, a dieta ocidentalizada, por seu alto teor de gordura com balanceamento de proteínas tem proporcionado ganhos de peso diferenciados (CAVALCANTE, 2013), enfatizando a importância do tipo de alimentação no período pós-desmame sobre a composição e distribuição corporal dos depósitos adiposos (OZANNE et al, 2004). Os animais da linhagem *Wistar* são comumente utilizados em estudos em que a obesidade é induzida por dietas. Ratos *Wistar* tratados com dieta hipercalórica e hiperlipídica durante três meses aumentaram aproximadamente 1,4 vez a massa corporal quando comparados com animais-controle (DA SILVA, 2010).

Após o uso dos extratos das folhas e cascas da canela por um período de 21 dias, foi observado que houve considerável perda de peso nos animais dos grupos obesos, quando comparados ao grupo controle (obeso), e aos grupos normonutridos, que também receberam os extratos. Estudo de Tuzcu et al. (2017) mostraram resultados semelhantes com uso de extrato de polifenol de canela durante 12 semanas em ratos alimentados com dieta hipercalórica. Eles constaram que o tratamento na dose de 100 mg/kg diminuiu o peso corporal, a gordura visceral e o peso do fígado em 8,4%, 36,6% e 17,7% nos ratos alimentados com a dieta hipercalórica.

Boqué et al. (2013) testaram diferentes extratos de plantas polifenólicas em animais obesos induzidos por dieta rica em açúcar (high sugar - HFS) e selecionou aqueles que poderiam exibir algumas propriedades promissoras contra a obesidade. Dentre os extratos testados, o da canela obteve destaque, pois impediu o aumento de peso corporal de ratos induzidos a obesidade pela dieta HFS, e também reduziu a eficiência alimentar, tais achados são considerados importantes para a identificação de potenciais extratos de plantas polifenólicas com ação antiobesidade.

Em relação aos possíveis mecanismos implicados nos efeitos anti-obesogênicos dos polifenóis, estudos *in vitro* demonstraram que eles poderiam atuar como inibidores da diferenciação de adipócitos (WOLFRAM et al., 2005; KIM et al., 2011), lipogênese (MERCADER et al., 2011), lipólise (OGASAWARA et al., 2010), ou absorção lipídica

intestinal (UCHIYAMA et al., 2011), bem como indutores de oxidação de ácidos graxos (MERCADER et al., 2011) ou antagonistas em receptores canabinoides (SEELY et al., 2009). Além disso, os efeitos dos polifenóis na lipogênese, absorção de lipídios e homeostasia de energia foram validados *in vivo* (BOSE et al., 2008; YANG et al., 2010; BELTRAN-DEBON et al., 2011; PENG et al., 2011). Outro mecanismo que poderia explicar suas propriedades antiobesidade é a atenuação de alterações inflamatórias, evidenciadas em co-cultura de adipócitos e macrófagos (OVERMAN et al., 2010; SAKURAI et al., 2010).

Por outro lado, Shen et al. (2010) comprovam através do seu estudo que o extrato aquoso das cascas de *Cinnamomum zeylanicum* não tem efeito sobre o crescimento corporal de ratos saudáveis (livres de qualquer tipo de doença). O peso corporal dos ratos saudáveis que receberam o extrato (30 mg/kg) por 22 dias aumentou a uma taxa semelhante à dos ratos saudáveis livres do extrato por 22 dias, ou seja, ambos os grupos tiveram ganho de peso corporal independente do consumo de extrato ou não. Nossos resultados corroboram com esse estudo, entretanto, notamos que os animais normonutridos que receberam os extratos tiveram um ganho de peso menor em comparação ao grupo controle normonutrido.

Quanto ao consumo alimentar dos ratos, durante o uso dos extratos, o presente estudo mostrou que, durante os 21 dias, ocorreu redução significativa do consumo nos grupos obesos de ratos que receberam os extratos das folhas e das cascas. Esses resultados não estão de acordo com o que foi encontrado na literatura. Tuzcu et al. (2017) comprovaram que não houve diferença significativa na ingestão de ração entre ratos controle alimentados com dieta hipercalórica e os ratos alimentados com dieta hipercalórica tratados com extrato de polifenol de canela (100 mg/kg) ( $p > 0,05$ ).

Sartorius et al. (2014) também avaliou o peso corporal e a ingestão alimentar de ratos induzidos a obesidade com uma dieta rica em gordura. Os animais durante as 6 semanas do experimento receberam água potável suplementada com 4,5 ml/kg de peso corporal (equivalente a 0,8 g/kg de peso corporal) de extrato das cascas da canela (*Cinnamomum zeylanicum*). Nenhum efeito na ingestão de alimento foi detectado, tanto no grupo controle alimentado com a dieta rica em gordura, quanto nos ratos obesos tratados.

Nos estudos citados observou-se que a dose utilizada e a via de administração diferem do que foi utilizado neste estudo. A administração de drogas dissolvidas em água tem uma grande limitação devido a falta de controle da ingestão (GOODMAN, 2012). Por isso, a via de administração adotada no nosso estudo foi a gavagem, reduzindo possíveis diferenças nas concentrações ingeridas por cada animal e evitando perdas dos extratos. Outro fator importante, é a dose administrada. Nos estudos mencionados as doses utilizadas foram menores do que a

nossa, talvez por isso não houve diminuição da ingestão alimentar, doses maiores seriam necessárias para que se atinja o mesmo efeito.

Estudos com extratos das folhas da canela não foi encontrado até o presente momento. Acredita-se que seu efeito na redução de peso e na diminuição do consumo, deve-se a presença de fitoconstituintes, como: flavonoides, terpenos, taninos, esteroides e saponinas. Estes mesmo fitoconstituintes são encontrados nos extratos das cascas da canela (SHIHABUDEEN et al., 2011), onde numerosos estudos sugerem que os flavonoides inibem a catecol-O-metiltransferase (COMT), enzima responsável pela degradação da noradrenalina – neurotransmissor envolvido na termogênese e na oxidação de gorduras. Quanto menor a inibição de noradrenalina, maior é sua influência na ativação da termogênese, aumentando, assim, a oxidação de gorduras e o gasto energético (MANENTI, 2010).

Quanto às dosagens bioquímicas realizadas *post mortem*, não houve alterações bioquímicas, nem hematológicas nos grupos normonutridos. Entretanto, foi observado diminuição da concentração sérica de ureia nos grupos obesos tratados com os extratos das folhas e das cascas. Esses achados estão de acordo com a literatura, Krishnakumar et al. (2014) relataram a diminuição dos níveis de ureia e creatinina ( $p < 0,05$ ) em ratos diabéticos tratados com extratos das cascas da canela ricos em polifenóis. Normalmente os níveis de creatinina e a ureia encontram-se aumentada em pacientes diabético devido à diurese osmótica e à depleção do volume extracelular (MOGENSEN et al., 1985). No presente estudo a diminuição de ureia pode ser atribuída não apenas ao que foi relatado anteriormente, mas também ao incremento da função hepática devido a utilização dos extratos, pois no estudo histopatológico dos fígados houve uma diminuição da esteatose, em relação aqueles não tratados, além da presença de hepatócitos com dois núcleos, indicando maior atividade do órgão. Maior atividade que pode aumentar a capacidade de metabolização da ureia pelo fígado.

A creatinina não sofreu alterações porque as lesões renais não chegaram a comprometer os rins, uma vez que a creatinina é livremente filtrada e não sofre reabsorção. Ela é o principal marcador de nefrotoxicidade. Isso decorre em virtude de a creatinina ser de produção endógena e liberada nos líquidos corporais em taxa constante e seus níveis plasmáticos permanecerem dentro de limites estreitos, assim, sua depuração pode ser indicadora da taxa da filtração glomerular. Quando ocorre a patologia renal, há início da perda progressiva da filtração glomerular e conseqüentemente a elevação da creatinina no plasma. Durante o curso da insuficiência renal ocorrem incrementos discretos, mas constantes de creatinina plasmáticas (KAMEL et al., 2000; CHERTOW, 2002; BALBI et al., 2005; PACHECO et al., 2005).

Em relação aos parâmetros hematológicos avaliados, houve diminuição do número de

hemácias e do hematócrito dos grupos obesos tratados com os extratos das folhas e das cascas. Também foi observado diminuição da hemoglobina e dos eosinófilos do grupo obeso tratado com extrato das folhas. Esses resultados foram divergentes da literatura, Krishnakumar et al. (2014) que não observaram mudanças significativas nos parâmetros hematológicos em ratos diabéticos tratados durante 30 dias com extrato das cascas da canela. Seria necessária a quantificação do total de polifenóis presentes nos extratos das folhas e das cascas da canela para determinarmos se esses achados têm alguma relação com a quantidade de polifenóis ou até mesmo com os tipos de polifenóis presentes nos extratos. Krishnakumar et al. (2014) utilizaram extratos ricos em polifenóis porém eles não relatam quais polifenóis foram utilizados.

Neste estudo os animais obesos apresentaram parâmetros condizentes com um quadro anêmico, definido pela análise dos valores de hemácias, concentração de hemoglobina e hematócrito. Além disso, o volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM) e a concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), parâmetros utilizados para avaliar morfológicamente os tipos de anemia, apresentaram-se normais (LOPES et al., 2007). Desta forma, podemos afirmar que se trata de uma anemia normocítica normocrômica. Anemias normocítica normocrômica são comuns em situações patológicas como: doenças renais, hemorragia aguda, inflamação, anemia hemolítica adquirida, anemia falciforme e fase inicial da deficiência de ferro (COUTO, 2010; HOFFBRAND, 2013; RIBEIRO-ALVES, 2014).

Os eosinófilos são células inflamatórias, que representam 1% a 3% dos polimorfonucleares. Reconhece-se que os eosinófilos desempenham papel importante na defesa contra helmintos e em reações inflamatórias na asma e na alergia (RIOS, 1995; BOURÉE, 2006). Porém um baixo nível de eosinófilos pode indicar que o sistema imunológico está comprometido, seja pelo consumo da dieta hipercalórica, ou/e pelo uso contínuo dos extratos da canela (LACY, 2004; ABBAS, 2012).

O estado nutricional tem uma importante influência sobre o sistema imune e sua função é muito sensível a alterações nutricionais. Tanto a desnutrição quanto a obesidade são conhecidas por alterar a imunocompetência. Embora ligeiro excesso de vários nutrientes, especialmente nas populações com deficiências nutricionais, pode estimular o sistema imunitário, a ingestão excessiva de lipídeos e muitos micronutrientes é conhecida por ter consequências negativas sobre vários componentes do sistema imunológico (SAMARTÍN et al., 2001).

Em relação aos achados histopatológico do fígado e dos rins dos ratos normonutridos e obesos foi constatado várias lesões renais e pequenas alterações hepáticas em todos os grupos analisados, exceto nos animais normonutridos controles (não submetidos a tratamento), que

apresentaram órgãos sem alterações.

Nas análises histopatológicas dos fígados dos animais obesos foi constatado um dos achados mais importantes desta pesquisa. Foi observado um padrão pouco evidente de esteatose nos grupos obesos que foram tratados com os extratos da canela, contrastando com os achados hepáticos dos animais obesos controle, onde foi verificado esteatose difusa (moderada – intensa), esteatose macro e microvesicular e necrose hepatocitária focal. Os extratos da canela podem ter promovido redução de danos hepáticos, decorrente do acúmulo de gordura, pelo seu poder antioxidativo, ou mesmo ter impedido o acúmulo dos mesmos. Nossos achados corroboram com os de Eidi et al., (2012) que demonstram os efeitos hepatoprotetores, curativos e antioxidantes do extrato da canela contra a lesão hepática induzida por tetracloreto de carbono (CCl<sub>4</sub>) em ratos.

Dietas hipercalóricas ricas em gordura saturada e açúcar é uma das principais causas de esteatose não alcoólica. Quando a associado a doenças, como a obesidade, pode ocasionar danos ao fígado e desencadear um processo inflamatório com possível evolução para fibrose (SCHAFFER et al., 1979). Estudos comprovam que o estilo de vida é considerado um fator significativo no desenvolvimento de esteatose. A inatividade física e hábitos alimentares pouco saudáveis, são fatores que estão diretamente associados ao desenvolvimento da síndrome metabólica, favorecendo o aumento de peso.

Em relação aos achados renais dos animais obesos, são diversos os fatores que poderiam determinar a lesão glomerular nesse modelo experimental. Trabalhos de Hall et al., (2003) propõem que a deposição de gordura visceral poderia determinar compressão da cápsula renal, determinando retenção hidrossalina por ativação do sistema renina angiotensina aldosterona, além do aumento da atividade adrenérgica. Esses dois mecanismos poderiam determinar alteração na hemodinâmica glomerular, promovendo lesão glomerular.

Sabe-se que a obesidade provoca um aumento da inflamação no tecido renal e lesão renal (KIM et al., 2013) e uma das causas desta inflamação é o estresse oxidativo (MARIC-BILKAN, 2013). Os níveis elevados de colesterol podem estimular a produção de superóxido que, por sua vez, contribuem para a disfunção renal observada em pacientes obesos (CERIELLO et al., 2004). Pessoas obesas com doença renal crônica têm maior velocidade de declínio na taxa de filtração glomerular e têm progressão mais rápida da doença renal (ISEKI et al., 2004).

No que diz respeito a utilização dos extratos da canela e sua possível relação com as lesões encontradas nos órgãos dos animais normonutridos e dos animais obesos, não foi encontrado na literatura estudos que comprovem essa ligação. Ranasinghe et al. (2012) não

evidenciaram dano renal ou hepático em ratos diabéticos tratados com extrato da casca da canela durante 30 dias com dose de 120 mg/kg (para um rato de 200g). As lesões encontradas no nosso estudo podem estar relacionadas a dose utilizada (200 mg/kg), uma vez que, diversos estudos não relatam toxicidade da *Cinnamomum zeylanicum* em doses menores (SHEN, 2010; ANAND, 2010). Em alguns casos, verificou-se até uma melhora dos danos renais induzidos pela diabetes (MISHRA, 2010; KRISHNAKUMAR et al., 2014; SHARAFELDIN, 2015). Esse efeito benéfico é atribuído ao poder antioxidante desta planta.

## CONCLUSÃO

Os extratos brutos de folhas e cascas de *Cinnamomum zeylanicum* foram capazes de promover a redução do consumo alimentar e a perda de peso nos ratos obesos. O uso dos extratos da canela apresentou um efeito preventivo e até reversivo da esteatose hepática produzida pela dieta ocidentalizada. Estudos bioquímicos e hematológicos não refletiram toxicidade com o uso dos extratos. Entretanto, as análises histopatológicas mostraram algumas lesões renais e hepáticas, possivelmente relacionadas a dose utilizada.

Diante dos resultados obtidos, concluímos que a *Cinnamomum zeylanicum* é eficaz no emagrecimento de ratos obesos e eficaz na redução da esteatose hepática. Entretanto, outros estudos com doses diversificadas e avaliação de proteína C reativa, seria interessante para a uma melhor avaliação dos extratos brutos. Podendo assim, a canela torna-se um fitoterápico antiobesidade para futuro uso na população.

## AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco (FACEPE) pelo financiamento deste estudo (APQ 0729-4.01/15), ao Laboratório de Doenças Carenciais e Metabólicas da UFRPE, ao Laboratório de Análises Clínicas do HC, ao laboratório de Histotecnologia do programa de pós-graduação em patologia (POSPAT) e a CAPES pela concessão da bolsa de estudo.

## REFERÊNCIAS

ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. H. I. V. Imunologia celular e molecular. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

ALTERIO, A.A.; FAVA, D.A.F.; NAVARRO, F. Interação da ingesta diária de chá verde (*Camellia sinensis*) no metabolismo celular e na célula adiposa promovendo emagrecimento. Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento, v. 1(3). p. 27-37, 2007.

ANAND, P; MURALI, K; TANDON, V; MURTHY, PS; CHANDRA, R. Insulinotropic effect of cinnamaldehyde on transcriptional regulation of pyruvate kinase, phosphoenolpyruvate carboxykinase, and GLUT4 translocation in experimental diabetic rats. *Chemico-Biolog Interact.* 2010;186:72–81.

ANDERSON, A.A. Chromium and polyphenols from cinnamon improve insulin sensitivity. *Proceedings of the Nutrition Society*, v.67, p. 48-53, 2008.

ARORA, D.S; KAUR, J. Antimicrobial activity of spices. *Internat J Antimicrobial Agent.* 1999;12(3):257-62.

BELTRAN-DEBON, R; RULL, A; RODRIGUEZ-SANABRIA, F; ISWALDI, I; HERRANZ-LOPEZ, M; ARAGONES, G; *et al.*, Continuous administration of polyphenols from aqueous rooibos (*Aspalathus linearis*) extract ameliorates dietary-induced metabolic disturbances in hyperlipidemic mice. *Phytomedicine* 18:414–424 (2011).

BOQUÉ, N; CAMPIÓN, J; IGLESIA, RDL; GARZA, ALDL; MILAGRO, FI; ROMÁN, BS; BAÑUELOS, O; MARTÍNEZ, JA. Screening of polyphenolic plant extracts for anti-obesity properties in Wistar rats. *J Sci Food Agric* 2013; **93**:1226–1232.

BOSE, M; LAMBERT, JD; JU, J; REUHL, KR; SHAPSES, AS; YANG, CS. The major green tea polyphenol, (–)-epigallocatechin-3-gallate, inhibits obesity, metabolic syndrome, and fatty liver disease in high-fat-fed mice. *J Nutr* 138:1677 – 1683 (2008).

BOURÉE, P. [Parasite-induced hypereosinophilia]. *Presse Med.* 2006;35(1 Pt2):153-66. Review. French.

BOUSTANY, C.M. et al. AT1-receptor antagonism reverses the blood pressure elevation associated with diet-induced obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, v. 289, n. 1, p. R181-6, Jul 2005.

CAVALCANTE, T.C.F; SILVA, J.M.L.; SIVA, A.A.M.; MUNIZ, G.S.; NETO, L. M. N.; SOUZA, S.L.; CASTRO, R.M.; FERRAZ, K.M.; NASCIMENTO, E. Effects of a westernized diet on the reflexes and physical maturation of male rat offspring during the perinatal period. *Lipids*, v. 48(11), p. 1157-1168, 2013.

CARROLL, J.F.; ZENEBE, W.J.; STRANGE, T.B. Cardiovascular function in a rat model of diet-induced obesity. *Hypertension*, v. 48, n. 1, p. 65-72, Jul 2006.

CERIELLO, A; MOTZ, E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:816-23.

COUTO, C.G. Hematologia. In: NELSON e COUTO. *Medicina Interna de Pequenos Animais*. 4ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010, 1470p.

DA SILVA, A.S; PAULI, J.R; ROPELLE, E.R; OLIVEIRA, A.G; CINTRA, D.E; DE SOUZA, C.T et al. Exercise intensity, inflammatory signaling and insulin resistance in obese rats. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42(12):2180-8.

DU TOIT, E.F.; NABBEN, M.; LOCHNER, A.A potential role for angiotensin II in obesity induced cardiac hypertrophy and ischaemic/reperfusion injury. *Basic Res Cardiol*, v. 100, n. 4, p. 346-54, Jul 2005.

EIDI, A; MORTAZAVI, P; BAZARGAN, M; ZARINGHALAM, J. Hepatoprotective activity of cinnamon ethanolic extract against ccl4-induced liver injury in rats. *EXCLI Journal*, 11:495-507 – ISSN 1611-2156, 2012;

GOODMAN, L.S; GILMAN, A. (eds.). *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 12. Ed. Porto Alegre: Editora McGraw Hill, 2012.

GOULD, K.S; LISTER, C. Flavonoid functions in plants. In: Andersen OM, Markham KR (eds.): *Flavonoids: chemistry, biochemistry and applications* (pp 397-440). London: CRC Press, 2006.

HALL, J.E; JONES, D.W; KUO, J.J; DA SILVA, A; TALLAM, L.S; LIU, J. Impact of the obesity epidemic on hypertension and renal disease. *Curr Hypertens Rep* 2003;5:386-92.

HLEBOWICZ, J; HLEBOWICZ, A; LINDSTEDT, S; BJORGELL, O; HUGLUND, P; HOLST, J.J; DARWICHE, G; ALMER, L.O. Effects of 1 and 3 g cinnamon on gastric emptying, satiety, and postprandial blood glucose, insulin, glucose - dependent insulinotropic polypeptide, glucagon - like peptide 1, and ghrelin concentrations in healthy subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*, 89 (3), 815 - 21. 2009.

HOWIE, G.J; SLOBODA, D.M; KAMAL, T; VICKERS, M.H. Maternal nutritional history predicts obesity in adult offspring independent of postnatal diet. *J Physiol* 587:905–915. 2009.

HOFFBRAND, A.V. *Fundamentos em hematologia*. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

ISEKI, K; IKEMIYA, Y; KINJO, K; INOUE, T; ISEKI, C; TAKISHITA, S. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 2004;65:1870-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00582.x>

KIM, C.Y; LE T.T; CHEN, C; CHENG, J.X; KIM, K.H. Curcumin inhibits adipocyte differentiation through modulation of mitotic clonal expansion. *J Nutr Biochem* 22:910 – 920 (2011).

KIM, J.E; LEE, M.H; NAM, D.H; SONG, H.K; KANG, Y.S; LEE, J.E, et al. Celastrol, an NF- $\kappa$ B inhibitor, improves insulin resistance and attenuates renal injury in db/db mice. *PLoS One* 2013;8:e62068. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0062068>

KRISHNAKUMAR, I.M; ABIN, I; JOHANNAH, N.M; EAPEN, N; BALU, M; RAMADASSAN, K. Effects of the polyphenol content on the anti- diabetic activity of *Cinnamomum zeylanicum* extracts. *The Royal Society of Chemistry* 2014. *Food Funct.*, 2014, 5, 2208.

LACY, P; BECKER, A.B; MOQBEL, R. The human eosinophil. In: Greer J, editor. *Wintrobe's Clinical Hematology* 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p 311-33.

- LI, W; SHI, Y.-H; YANG, R.-L et al., “Effect of somatostatin analog on high-fat diet-induced metabolic syndrome: involvement of reactive oxygen species,” *Peptides*, vol. 31, no. 4, pp. 625–629, 2010.
- LOPES, S.T.A; BIONDO, A.W; SANTOS, A.P. 2007. Manual de Patologia Clínica Veterinária. 3 Ed. Santa Maria: UFSM, 2007, 204 p.
- MANENTI, A.V. Plantas medicinais utilizadas no tratamento da obesidade: uma revisão. 2010. 88 f. TCC (Bacharel em Nutrição) – Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2010.
- MARIC-BILKAN, C. Obesity and diabetic kidney disease. *Med Clin North Am* 2013;97:59-74. PMID: 23290730 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2012.10.010>
- MENDONÇA, M.R.T; SILVA, M.A.M; RIVERA, I.R; MOURA, A.A. Prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes da cidade de Maceió. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(2): 192-6
- MERCADER, J; PALOU, A; BONET, M.L. Resveratrol enhances fatty acid oxidation capacity and reduces resistin and retinol-binding protein 4 expression in white adipocytes. *J Nutr Biochem* 22:828 – 834 (2011).
- MISHRA, A; BHATTI, R; SINGH, A; ISHAR, M.P.S. Ameliorative Effect of the Cinnamon Oil from *Cinnamomum zeylanicum* upon Early Stage Diabetic Nephropathy. *Planta Med* 2010; 76: 412–417
- MOGENSEN, C.E; CHRISTENSEN, C.K. Hypertension, 1985, 7, 1164–1168.
- MOURA, C.A. Anvisa mantém registro de Sibutramina e cancela anfetamínicos [online]. 2011. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
- NISSEN, L.P.; VIEIRA, L.H.; BOZZA, L.F.; VEIGA, L.T.; BISCAIA, B.F.L.; PEREIRA, J.H.; FURLAN, L.H.P. Intervenções para tratamento da obesidade: revisão sistemática. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*, v. 7 (24), p. 184-90, 2012.
- OGASAWARA, J; KITADATE, K; NISHIOKA, H; FUJII, H; SAKURAI, T; KIZAKI, T *et al.*. Oligonol, an oligomerized lychee fruit-derived polyphenol, activates the Ras/Raf-1/MEK1/2 cascade independent of the IL-6 signaling pathway in rat primary adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 402:554–559 (2010).
- OVERMAN, A; BUMRUNGPET, A; KENNEDY, A; MARTINEZ, K; CHUANG, CC; WEST, T; *et al.*, Polyphenol-rich grape powder extract (GPE) attenuates inflammation in human macrophages and in human adipocytes exposed to macrophage-conditioned media. *Int J Obes (Lond)* 34:800–808 (2010).
- OZANNE, S.E.; HALES, C.N. Lifespan: catch-up growth and obesity in male mice. *Nature*, v. 427, n. 6973, p. 411-2, Jan 29 2004.
- PENG, C.H; LIU, L.K; CHUANG, C.M; CHYAU, C.C; HUANG, C.N; WANG, C.J. Mulberry water extracts possess an anti-obesity effect and ability to inhibit hepatic lipogenesis and promote lipolysis. *J Agric Food Chem* 59:2663–2671 (2011).

QIN, B; KIRAN, S; PANICKAR, RICHARD, A; ANDERSON, C.N.S. Cinnamon: Potential Role in the Prevention of Insulin Resistance, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes J Diabetes Sci Technol ; 4(3): 685 – 693. 2010.

RANASINGHE, P; PERERA, S; GUNATILAKE, M; ABEYWARDENE, E; GUNAPALA, N; PREMAKUMARA, S; PERERA, K; LOKUHETTY, D; KATULANDA, P. Effects of *Cinnamomum zeylanicum* (Ceylon cinnamon) on blood glucose and lipids in a diabetic and healthy rat model. Pharmacognosy Res. 2012 Apr-Jun; 4(2): 73–79.

REPETTO, G. Histórico da obesidade. In: HALPEN, A.; GODOY, A.F; SUPLICY, H.L. RUIZ, A. T. & RUIZ, J.V.T. Aspectes pràctics del tractament de l'obesitat infantil. Apunts, v.30, p.17-34, 1993. Rio de Janeiro, 2009.

RIBEIRO-ALVES, MA; GORDAN, PA. Diagnóstico de anemia em pacientes portadores de doença renal crônica. J Bras Nefrol 2014;36(1 Supl. 1):9-12

RIOS, J.B.M; CARVALHO, L.P. Alergia Clínica – Diagnóstico e Tratamento. 1ª ed. Rio de Janeiro, 1995

SAKURAI, T; KITADATE, K; NISHIOKA, H; FUJII H; KIZAKI, T; KONDOH, Y; *et al.*, Oligomerized grape seed polyphenols attenuate inflammatory changes due to antioxidative properties in coculture of adipocytes and macrophages. *J Nutr Biochem* 21:47 – 54 (2010).

SAMARTÍN, S., CHANDRA, R.K. Obesity, overnutrition and the immune system. *Nutri Research*, v. 21, p. 243–262, 2001.

SANTOS, L.R.C; RABINOVICH E.P. Situações Familiares na Obesidade Exógena Infantil do Filho Único. *Saúde Soc. São Paulo*, v.20, n.2, p.507-521, 2011.

SARTORIUS, T; PETER, A; SCHULZ, N; DRESCHER, A; BERGHEIM, I; MACHANN, J; SCHICK, F; SIEGEL-AXEL, D; SCHURMANN, A; WEIGERT, C; HARING, H.U; HENNIGE, A.M. Cinnamon Extract Improves Insulin Sensitivity in the Brain and Lowers Liver Fat in Mouse Models of Obesity. *PLOS ONE*. March 2014. Volume 9. Issue 3. e92358

SBCBM – Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabologia, 2011. Cirurgia de redução de estômago cresce junto com peso do brasileiro. Disponível em: <<http://veja.abril.com.br/noticia/saude/cirurgia-de-reducao-de-estomago-cresce-junto-com-peso-do-brasileiro>>. Acesso em 11 dez.2014.

SCHAFFER, F.; ADELER, M. Fatty Liver Hepatitis and Cirrhosis in Obese Patients. *Am J Med*, v.67, p. 811-6, 1979.

SHARAFELDIN, K; RIZVI, M.R Effect of traditional plant medicines (*Cinnamomum zeylanicum* and *Syzygium cumini*) on oxidative stress and insulin resistance in streptozotocin-induced diabetic rats. *The Journal of Basic & Applied Zoology* (2015) 72, 126–134

SEELY, K.A; LEVI, M.S; PRATHER, P.L. The dietary polyphenols *trans*-resveratrol and curcumin selectively bind human CB1 cannabinoid receptors with nanomolar affinities and function as antagonists/inverse agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 330:31–39 (2009).

SHEARN, C.T; MERCER, K. E; ORLICKY, D. J et al., “Short term feeding of a high fat diet exerts an additive effect on hepatocellular damage and steatosis in liver-specific PTEN knockout mice,” *PLOS ONE*, vol. 9, no. 5, Article ID e96553, 2014.

SHEHZAD, A; HA, T; SUBHAN, F; LEE, Y.S. “New mechanisms and the anti-inflammatory role of curcumin in obesity and obesity-related metabolic diseases,” *European Journal of Nutrition*, vol. 50, no. 3, pp. 151–161, 2011.

SHIHABUDEEN, M.S; PRISCILLA, H; THIRUMURUGAN, K. Cinnamon extract inhibits alpha-glucosidase activity and dampens postprandial glucose excursion in diabetic rats. *Nutr Metab* 2011;8:1-11.

SON, Y; NAM, J.-S; JANG, M.-K; JUNG, I.-A; CHO, S.-I; JUNG, M.- H. “Antiobesity activity of *Vigna nakashimae* extract in high-fat diet-induced obesity,” *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, vol. 77, no. 2, pp. 332–338, 2013.

SU, M.-L; HE, Y; LI, Q.-S; ZHU, B.-H. “Efficacy of acetylshikonin in preventing obesity and hepatic steatosis in db/db mice,” *Molecules*, vol. 21, no. 8, article 976, 2016.

TATTINI, M; GALARDI, C; PINELLI, P; MASSAI, R; REMORINI, D; AGATI, G. Differential accumulation of flavonoids and hydroxycinnamates in leaves of *Ligustrum vulgare* under excess light and drought stress. *New Phytol* 2004; 163:547-61.

TUZCU, Z; ORHAN, C; SAHIN, N; JUTURU, V; SAHIN, K. Cinnamon Polyphenol Extract Inhibits Hyperlipidemia and Inflammation by Modulation of Transcription Factors in High-Fat Diet-Fed Rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Article ID 1583098, 10 pages. Volume, 2017.

UCHIYAMA, S; TANIGUCHI, Y; SAKA, A; YOSHIDA, A; YAJIMA, H. Prevention of diet-induced obesity by dietary black tea polyphenols extract *in vitro* and *in vivo*. *Nutrition* 27:287 – 292 (2011).

WOLFRAM, S; RAEDERSTORFF, D; WANG, Y; TEIXEIRA, SR; ELSTE, V; WEBER, P. Teavigo (epigallocatechin gallate) supplementation prevents obesity in rodents by reducing adipose tissue mass. *Ann Nutr Metab* 49:54–63 (2005).

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: WHO; 2009

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Overweight and obesity. Geneva: WHO; 2011. (Fact sheet no. 311).

SHEN, Y; FUKUSHIMA, M; ITO, Y; MURAKI, E; HOSONO, T; SEKI, T; ARIGA, T. Verification of the Antidiabetic Effects of Cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) Using Insulin-Uncontrolled Type 1 Diabetic Rats and Cultured Adipocytes. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 74 (12), 2418–2425, 2010.

YANG, D.J; CHANG, Y.Y; HSU, C.L; LIU, C.W; LIN, Y.L; LIN, Y.H *et al.*, Antiobesity and hypolipidemic effects of polyphenol-rich longan (*Dimocarpus longans* Lour.) flower water extract in hypercaloric-dietary rats. *J Agric Food Chem* 58:2020 – 2027 (2010).

## 5 CONCLUSÕES

A análise fitoquímica dos extratos de folhas e cascas de *Cinnamomum zeylanicum* indicou a presença de taninos condensados, flavonoides, terpenos, esteroides, saponinas e açúcares redutores nos extratos brutos.

O teste de avaliação da toxicidade aguda *in vivo* demonstrou que os extratos brutos de *Cinnamomum zeylanicum* apresentam baixa toxicidade em ratos *Wistar* machos após uma única dose de 2000 mg/kg.

Os extratos brutos de *Cinnamomum zeylanicum* foram capazes de promover a redução do consumo alimentar e a perda de peso nos ratos obesos. Em animais normonutridos não foi constatado perda de peso, nem diminuição do consumo alimentar.

Estudos histológicos mostraram que o uso dos extratos da canela levou à prevenção ou talvez até a reversão da esteatose hepática produzida pela dieta ocidentalizada. Estudos bioquímicos e hematológicos não refletiram toxicidade com o uso dos extratos, apesar de alterações histopatológica terem sido constatadas nos rins e no fígado dos animais tratados, possivelmente relacionadas a dose utilizada.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, ficamos absolutamente satisfeitos ao verificar que um fitoterápico possui propriedades emagrecedoras, e ainda com a vantagem de reduzir o acúmulo de gordura hepática. Além disso é eficaz em ratos através do uso oral, administrado somente uma vez ao dia e independente das refeições. A substância parece ser muito promissora no tratamento da obesidade e possivelmente em suas complicações. Serão necessários mais estudos em torno dos extratos de *Cinnamomum zeylanicum*, inclusive visando reproduzir, em grandes ensaios clínicos, estudo comparativo com drogas antiobesidade em humanos, englobando também doses diversificadas e um tratamento por um tempo mais prolongado.

## REFERÊNCIAS

- ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade. Dados Epidemiológicos sobre Obesidade. [periódico na internet]. 2013 Agosto [acesso em 2014 Mai 12] ; 15(7): 2675-2685.
- AGRA, M.F.; FREITAS, P.F.; BARBOSA-FILHO, J.M. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, João Pessoa, v. 17, n. 1, p. 114-140, jan./mar.
- ANDERSON, A.A. Chromium and polyphenols from cinnamon improve insulin sensitivity. *Proceedings of the Nutrition Society*, v.67, p. 48-53, 2008.
- ANVISA. [acesso em mai 14]. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/d37e2180474580a88c98dc3fbc4c6735/Nota+t%C3%A9cnica+n%C2%BA+1+do+CNPMF\\_06+10+2010.pdf?MOD=AJPERES&useDefaultText=0&useDefaultDesc=0](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/d37e2180474580a88c98dc3fbc4c6735/Nota+t%C3%A9cnica+n%C2%BA+1+do+CNPMF_06+10+2010.pdf?MOD=AJPERES&useDefaultText=0&useDefaultDesc=0)>.
- ARONNE, L.J.- Current pharmacological treatments for obesity. In: Fairbairn & Brownell (Eds).- *Eating disorders and obesity*. 2.ed. Guilford Press, New York, 2003, p. 551-6.
- ASHWELL, M; CHINN, S; STALLEY, S; GARROW, J.S. Female fat distribution: a simple classification based on two circumference measurements. *Int J Obes*. 1982; 6(2):143-52.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA - ABESO. Diretrizes brasileiras de obesidade [online]. ABESO; 2009-2010. Disponível em: <http://www.abeso.org.br/>.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA - ABESO. Atualização das diretrizes para o tratamento farmacológico da obesidade e do sobrepeso [online]. ABESO; 2009-2010. Disponível em: <http://www.abeso.org.br/>.
- BALMÉ, F. *Plantas Medicinais*. São Paulo: Hemus, 1978.
- BARBIERI, A.F. Obesidade na adolescência: aspectos de adesão e permanência em programa de tratamento multiprofissional pautado na terapia comportamental. *Revista Digital Efdeportes*, Buenos Aires, ano 15, n. 143, abr. 010. Disponível em: <http://www.efdeportes.com/efd143/obesidade-na-adolescencia-aspectos-de-adesao-e-permanencia.htm>. Acesso em: 13 maio 2010.
- BERNARDI, J.R; DE CEZARO, C; FISBERG, R.M; FISBERG, M; VITOLO, M.R. Estimativa do consumo de energia e de macronutrientes no domicílio e na escola em pré-escolares. *Jornal de Pediatria* - Vol. 86, No 1, 2010
- BLAHOVÁ, J.E; SVOBODOVÁ, Z. (2012). Assessment of Coumarin Levels in Ground Cinnamon Available in the Czech RetailMarket. *The ScientificWorld Journal*, 2012. doi: 10.1100/2012/263851
- BRAY, G.A; GREENWAY, F.L. Current and Potential Drugs for Treatment of Obesity. *Endocrine Reviews* 1999; 20:805-75.

CAMPOS, F. Tratamiento de la obesidad con un nuevo fármaco lipolítico y anorexígeno: el fenproporex. Lab Roussel Amor Gil, Madrid, 1970.

CAMPOS, L.A.; LEITE, A.J.M.; ALMEIDA, P.C. Nível socioeconômico e sua influência sobre a prevalência de sobrepeso e obesidade em escolares adolescentes do município de Fortaleza. *Revista de Nutrição*, Campinas, v. 19, n. 5, p. 531-538, set./out., 2006.

CAO, L; SI, J.Y; LIU, Y; SUN, H; JIN, W; LI, Z; ZHAO, X.H; PAN, R.L. Essential oil composition, antimicrobial and antioxidant properties of *Mosla chinensis* maxim. *Food Chemistry*, London, v. 115, n. 3, p. 801-805, Aug.2009.

CAVALCANTE, T.C.F; SILVA, J.M.L; SIVA,A.A.M; MUNIZ, G.S.; NETO, L.M.N.; SOUZA, S. L.; CASTRO, R. M.; FERRAZ, K. M.; NASCIMENTO E. Effects of a westernized diet on the reflexes and physical maturation of male rat offspring during the perinatal period. *Lipids*, v. 48(11), p. 1157-1168, 2013.

CAVALCANTI, A.C.; MELO, A.M.C.A. Mídia, comportamento alimentar e obesidade na infância e na adolescência: uma revisão. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*, São Paulo, v. 23, n. 3, p. 199-203, 2008.

CHAO, S.C.; YOUNG, D.G.; OBERG, C.J. Screening for inhibitory activity of essential oils on selected bacteria, fungi and viruses. *Journal of Essential Oil Research*, Carol Stream, v. 12, n. 5, p. 639-649. Sept./Oct. 2000.

CHAVES, M.G.A.M. et al. Estudo da relação entre a alimentação escolar e a obesidade. *HU Revista*, Juiz de Fora, v. 34, n. 3, p. 191-197, jul./set. 2008.

CLEMENTE, A.P.G; SANTOS, C.D.L; BENEDITO-SILVA, A.A; SAWAYA. A.L. Índice de massa corporal de adolescentes: comparacao entre diferentes referencias. *Rev Paul Pediatr* 2011; 29(2):171-7.

COLMAN, E. Anorectics on trial: a half century of federal regulation of prescription appetite suppressants. *Ann Intern Med.* 2005;143:380-5

CONDE, W.L; BORGES, C. O risco de incidência e persistência da obesidade entre adultos Brasileiros segundo seu estado nutricional ao final da adolescência. *Rev Bras Epidemiol.* 2011; 14(1)71-9.

COUTINHO, W.F; BENCHIMOL, A.K. Obesidade mórbida e afecções associadas. In: Garrido Junior AB, Ferraz EM, Barroso FL, Marchesini JB, Szego T. *Cirurgia da obesidade*. São Paulo: Atheneu; 2006. p.13-7.

CUNHA, A.C.P.T.; NETO, C.S.P. Indicadores de obesidade e estilo de vida de dois grupos de mulheres submetidas à cirurgia bariátrica. *Fitness & Performance Journal*, Rio de Janeiro, v. 5, n. 3, p. 146-154, 2006.

DALCASTAGNÉ, G. et al. A influência dos pais no estilo de vida dos filhos e sua relação com a obesidade infantil. *Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*, São Paulo, v. 2, n. 7, p. 44-52, jan./fev. 2008.

EL-SISSI, H.I; EL-ANSARY, M.A. Tannins and polyphenolics of the leaves of *Myrtus communis*. *Planta Med.* 1967;15:41-51.

ENES, C.C; SLATER, B. Obesidade na adolescência e seus principais fatores determinantes. *Rev. bras. epidemiol.* 2010 Mar ; 13(1): 163-171

ESCOBAR, A.M.U; VALENTE, M.H. Sobrepeso: uma nova realidade no estado nutricional de pré-escolares de Natal, RN. *Rev Assoc Med Bras* 2007; 53(5): 377-88

FARIAS, E.S; PAULA, F; CARVALHO, W.R.G; GONÇALVES, E.M; BALDIN, A.D; GUERRA-JÚNIOR, G. Efeito da atividade física programada sobre a composição corporal em escolares adolescentes. *Jornal de Pediatria - Vol. 85, No 1, 2009*

FERREIRA, S., et al. Aspectos etiológicos e o papel do exercício físico na prevenção e controle da obesidade. *Revista de Educação Física, São Paulo*, n. 133, p. 15-24, mar. 2006

FONTENELE, R.P; SOUSA, D.M.P; CARVALHO, A.L.M; OLIVEIRA, F.A. Fitoterapia na Atenção Básica: olhares dos gestores e profissionais da Estratégia Saúde da Família de Teresina (PI), Brasil. *Ciênc. saúde coletiva [periódico na internet]*. 2013 Agosto [acesso em 2014 Mai 12]; 18 (8): 2385-2394. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S141381232013000800023&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S141381232013000800023&lng=en).

FRANCISCHI, R.P.P.; PEREIRA, L.O.; FREITAS, C.S.; KLOPFER, M.; SANTOS, R.C.; VIEIRA, P.; LANCHETA JUNIOR, A.H. Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. *Revista de Nutrição*, v.139 (1), p. 17-28, 2000.

FREIRE, J. M. Óleos essenciais de canela, manjerona e anis-estrelado: caracterização química e atividade biológica sobre *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Aspergillus flavus* e *Aspergillus parasiticus*. 2008. 68 p. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) - Universidade Federal de Lavras, Lavras.

GONÇALVES, R. Estudo da inibição de tripsina por compostos fenólicos isolados de fontes naturais. Efeito antinutricional de bebidas comuns (Tese de Mestrado). Escola de Engenharia da Universidade do Minho. 2007.

GROSSMAN, L. Óleos essenciais na culinária, cosmética e saúde. São Paulo: Optonline, 2005. 300 p.

HASLAM, E. Natural polyphenols (vegetable tannins) as drugs: Possible modes of action. *J Nat Prod.* 2008;59:205-15.

HLEBOWICZ, J; HLEBOWICZ, A; LINDSTEDT, S; BJORGELL, O; HUGLUND, P; HOLST, J.J; DARWICHE, G; ALMER, L.O. Effects of 1 and 3 g cinnamon on gastric emptying, satiety, and postprandial blood glucose, insulin, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, glucagon-like peptide 1, and ghrelin concentrations in healthy subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*, 89(3), 815-21. 2009.

HVIZDOS, K.M.; MARKHAM, A.- Orlistat: a review of its use in the management of obesity. *Drugs* 58: 1093-124,1999.

IBGE BRASIL. POF 2008-2009: desnutrição cai e peso das crianças brasileiras ultrapassa padrão internacional. Acesso em: 25/01/2011 Disponível em: [http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia\\_visualiza.php?id\\_noticia=1699&id\\_pagina=1](http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1699&id_pagina=1)

INOUE, S; EGAWA, M., et al. Clinical and basic aspects of an anorexiant, mazindol, as an antiobesity agent in Japan. Am J Nutr 1992; 55 : 199-202.

IOTF, International Obesity Taskforce. A prevalência de obesidade em todo o mundo. Londres. Disponível em <http://www.worldobesity.org>. [Acesso em 31 ago. 2013].

JAYAPRAKASHA, G. K.; RAO, L. J. M.; SAKARIAH, K. K. Volatile constituents from *cinnamomum zeylanicum* fruit stalks and their antioxidant activities. Journal of Agricultural and Food Chemistry, Easton, v. 51, n. 15,

JHAM, G. N.; DHINGRA, O. D.; JARDIM, Ca.M.; VALENTE, V.M. M. Identification of the major fungitoxic component of cinnamon bark oil. Fitopatologia Brasileira, Brasília, v. 30, n. 4, p. 404-408, July/Aug. 2005.

KAHN, S.E; HULL, R.L; UTZSCHNEIDER, K.M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Nature, 444(14), 840-847 2006.

KOKETSU, M.; GONÇALVES, S. L.; GODOY, R. L. O. The bark and leaf essential oils of cinnamon (*Cinnamomum verum* Presl) grown at Paraná, Brazil. Ciência & Tecnologia de Alimentos, Campinas, v. 17, n. 3, p.281-285, set./dez. 1997.

KURIYAN, R; RAJ, T; SRINIVAS, S. K; VAZ, M; RAJENDRAN, R; KURPAD, A.V. Effect of Caralluma Fimbriata extract on appetite, food intake and anthropometry in adult Indian men and women. Appetite, v. 48, 2007, p. 338-344.

LI, Z; MAGLIONE, M; TU, W; MOJICA, W; ARTERBURN, D; SHUGARMAN, LR., et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. Ann Inter Med. 2005;142(7):532-46.

LIBERATORE JÚNIOR, R. D. R.; SANTOS, L. R. Crianças e adolescentes obesos: estamos capacitados para atendê-los? Revista Paulista de Pediatria, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 52-56, 2006.

LIMA, M.P.; ZOGHBI, M. G. B.; ANDRADE, E. H. A.; SILVA, T. M.D.; FERNANDES, C. S., Volatile constituents from leaves and branches of *Cinnamomum zeylanicum* Blume (Lauraceae). *Acta Amazônica*, v.35 no. 3, 2005.

LIMA, R. K., Caracterização química e bioatividade do óleo essencial de folhas de goiabeira sobre a lagarta-do-cartucho do milho. Lavras, Universidade Federal de Lavras, 2006. Tese (Mestrado em Agronomia), 57p.

LOPES, P. C. S.; PRADO, S. R. L. A.; COLOMBO, P. Fatores de risco associados à obesidade e sobrepeso em crianças em idade escolar. Revista Brasileira de Enfermagem, Brasília, v. 63, n. 1, p. 73-78, jan./fev. 2010.

MANCINI, M.C. Obesidade e Doenças Associadas. In: Mancini MC, Geloneze B, Salles JEN,

Lima JG, Carra MK. Tratado de Obesidade. Itapevi: AC Farmacêutica. 2010; 253--264.

MATAN, N.; RIMKEEREE, H.; MAWSON, A. J.; CHOMPREEEDA, P.; HARUTHAITHANASAN, V.; PARKER, M. Antimicrobial activity of cinnamon and clove oils under modified atmosphere conditions. *International Journal of Food Microbiology*, Amsterdam, v. 107, n. 2, p. 180-185, Mar. 2006.

MATHEW, S.; ABRAHAM, T. E. In vitro antioxidant activity and scavenging effects of *Cinnamomum verum* leaf extract assayed by different methodologies. *Food and Chemical Toxicology*, Oxford, v. 44, n. 2, p. 198-206, Feb. 2006.

MAYER, M. A.; HOCHT, C.; PUYO, A.; TAIARA, C. A. Recent advances in obesity pharmacotherapy. *Current Clinical Pharmacology*, v. 4, n. 1, p. 53-61, 2009.

MENDONÇA, M.R.T; SILVA, M.A.M; RIVERA, I.R, MOURA, A.A. Prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes da cidade de Maceió. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(2): 192-6

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). Metade dos brasileiros está com excesso de peso. 2015. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2015/04/metade-dos-brasileiros-esta-com-excesso-de-peso>. [Acesso em 08 Maio 2016].

MOREIRA, L; VIANNA, D; RATES, S.M.K. Estudo exploratório sobre a comercialização de produtos contendo *Caralluma fimbriata wallich* gravely ET *mauitanatham* (asclepiadaceae), em farmácias magistrais de Porto Alegre. *Revista Infarma Brasileira*. 2009; 12 (9): 73 p.

MORESCHI, P.E.; MICHELIN, D.C.; A.C. LIMA, G. G. F.; NASCIMENTO, M.O. PAGANELLI, M.V.; CHAUD, M.V. Avaliação da atividade antimicrobiana de extratos vegetais. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 15 (4): 316-320, 2005.

MORTES, J.N. Contribución al estudio de um nuevo fármaco lipolítico anorexígeno: El fenpropórex. *Folia Clinica Internacional* 1973.;23: 134-51.

MOURA, C.A. Anvisa mantém registro de Sibutramina e cancela anfetamínicos [online]. 2011. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.

NADVORNY, S; WANNMACHER, L. Fármacos em obesidade. In: Fuchs FD, Vannmacher L, Ferreira MBC, editores. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2006. p. 887-94.

NAHAS, M.V. A era do estilo de vida. In: Nahas MV. *Atividade física, saúde e qualidade de vida*. Londrina: Midiograf; 2003. p. 13-29.

NAHÁS, M.V. *Atividade física, saúde e qualidade de vida: conceitos e sugestões para um estilo de vida mais ativo*. Londrina : Midiograf, 2001.

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE STATEMENT. Gastrointestinal surgery for morbid obesity. *Am J Clin Nutr*. 1992; 55(2): 615s-9

NEGRAES, P. Guia A-Z de plantas: condimentos. São Paulo: Bei Comunicação, 2003.

NEWALL, C.A; ANDERSON, L.A; PHILLIPSON, J.D. Plantas Medicinais Guia para profissional de saúde. 1a ed. Premier, 2002.

NTEZURUBANZA, L; SCHEFFER, J.J.C; SWENDSEN, A.B. Composition of the essential oil of *Ocimum gratissimum* grown in Rwanda. *Planta Med.* 1987;53:421-3.

ONDEROGLU, S., SOZER, S., ERBIL, K., ORTAC, R. E LERMIOGLU, F. (1999). The evaluation of long-term effects of cinnamon bark and olive leaf on toxicity induced by streptozotocin administration to rats. *J Pharm Pharmacol*, 51(11), 1305-1312.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. Doenças crônico- degenerativas e obesidade: estratégia mundial sobre alimentação saudável, atividade física e saúde. Brasília, DF;2009.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE DA SAÚDE. Obesidad y sobrepeso. Centro de Prensa. Chile, 2008. [Cited 2014, March 4]. Available from: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>>. Brasil, Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Pesquisa nacional de saúde do Escolar 2009 (PeNSE).

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Report FAO/ WHO Expert Consultation. WHO Technical Report Series, No. 916 (TRS 916). Geneva: WHO; 2003.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: WHO; 2011. p. 4344-4348, June 2003.

PADWAL, R; LI, S.K; LAU, D.C.W. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Issue 4. Oxford: Update Software; 2008.

PARK, J.S; SEO, J.H; YOUN, H.S. Gut microbiota and clinical disease: obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutri.* 2013; 16(1):22- 7.

PARK, M. Y.; LEE, K. S.; SUNG, M. K. Effects of dietary mulberry, Korean red ginseng, and banana on glucose homeostasis in relation to PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$ , and LPL mRNA expressions. *Life Sciences*, Oxford, v. 77, n. 26, p. 3344-3354, Nov. 2005.

POPKIN, B.M; CONDE, W; HOU, N; MONTEIRO, C. Is there a lag globally in overweight trends for children compared with adults? *Obesity.* 2008; 14(10): 1846-53.

QIN B., M.D., PH.D., KIRAN S. PANICKAR, AND RICHARD A. ANDERSON, PH.D., C.N.S. Cinnamon: Potential Role in the Prevention of Insulin Resistance, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes *J Diabetes Sci Technol*; 4(3): 685–693. 2010.

RANASINGHE, P; PERERA, S; GUNATILAKE, M; ABEYWARDENE, E; GUNAPALA, N; PREMAKUMARA, S; KATULANDA, P. (2012). Effects of *Cinnamomum zeylanicum* (Ceylon cinnamon) on blood glucose and lipids in a diabetic and healthy rat model. *Pharmacognosy Res*, 4(2), 73-79. doi: 10.4103/0974-8490.94719

REPETTO, G. Histórico da obesidade. In: HALPEN, A.; GODOY, A.F; SUPLICY, H.L. RUIZ, A. T. & RUIZ, J.V.T. Aspectes pràctics del tractament de l'obesitat infantil. Apunts, v.30, p.17-34, 1993. Rio de Janeiro, 2009.

SANTOS, A.C.A; LOPES, A.C.T; CRUZ, G.C.X; GARCIA, B.C et al. Estudo biométrico de ratos alimentados com dois tipos de dieta. *Colloquium Vitae*, 2(2): 01-05. 2010.

SANTOS, L.R.C; RABINOVICH, E.P. Situações Familiares na Obesidade Exógena Infantil do Filho Único. *Saúde Soc. São Paulo*, v.20, n.2, p.507-521, 2011

SANTOS, M.R.A., LIMA, M.R. & FERREIRA, M.G. 2008. Uso de plantas medicinais pela população de Ariquemes, em Rondônia. *Horticultura Brasileira*, 26(2): 244–250.

SCHIPER, L.P. Segredos e virtudes das plantas medicinais. Rio de Janeiro: Reader's Digest Brasil, 1999.

SCHWARTZ, M.W; WOODS, S.C; PORTE, D.J.R; SEELEY, R.J; BASKIN, D.G. Central nervous system control of food intake. *Nature*. Apr 6; 404(6778):661-71. 2000.

SEGAL, A; FANDINO, J. Indicações e contra-indicações para realização das operações bariátricas. *Rev Bras Psiquiatr*. 2002; 24(Supl III): 68-72.

SEGAL, A. Técnicas de modificação de comportamento do paciente obeso: psicoterapia cognitivo-comportamental. In: Halpern A, Mancini MC. Manual de obesidade para o clínico. São Paulo: Roca; 2002. p. 121-41.

SHOELSON, S.E., HERRLRO, L., & NAAZ, A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology*, 132, 2169 – 2180. 2007.

SILVA, J.G; SOUZA, I.A; HIGINO, J.S; SIQUEIRA JUNIOR, J.P; PEREIRA, J.V; PEREIRA, M.S.V. Atividade antimicrobiana do extrato de *Anacardium occidentale* Linn em amostras multiresistentes de *staphylococcus aureus*. *Rev Bras Farmacogn*. 2007;17(4):572-7.

SILVA, S.T; SANTOS, C.A; BRESSAN, J. Intestinal microbiota; relevance to obesity and modulation by prebiotics and probiotics. *Nutr Hosp*. 2013; 28(4):1039-48.

SINGH, G.; MAURYA, S.; DE LAMPASONA, M. P.; CATALAN, C. A. N. A comparison of chemical, antioxidant and antimicrobial studies of cinnamon leaf and bark volatile oils, oleoresins and their constituents. *Food and Chemical Toxicology*, Oxford, v. 45, n. 9, p. 1650-1661, Sept. 2007.

SUBASH BABUA, P.; PRABUSEENIVASANA, S.; IGNACIMUTHU, S. Cinnamaldehyde: a potential antidiabetic agent. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, Jena, v. 14, n. 1, p. 15-22, Jan. 2007.

SZEGO, T; MENDES, C.J.L; BITRAN, A. Derivação gastrojejunal por laparoscopia com e sem anel. In: Garrido AB Jr. Cirurgia da obesidade. Sao Paulo: Atheneu; 2002. p.189-96. *Toxicology*, Oxford, v. 45, n. 9, p. 1650-1661, Sept. 2007.

ULBRICHT, C., SEAMON, E., WINDSOR, R., ARMBRUESTER, N., BRYAN, J., COSTA, D. E ZHANG, J. (2011). An evidence-based systematic review of cinnamon (*Cinnamomum* spp.) by the Natural Standard Research Collaboration. *J Diet Suppl*, 8(4), 378-454. doi: 10.3109/19390211.2011.627783.

WAGNER, H.; BLADT. S. Plant drug analysis. 2.ed. New York: Springer Verlag, 1996.

WANG, Y; BEYDOUN, M.A. The Obesity Epidemic in the United States- Gender, Age, Socioeconomic, Racial/Ethnic, and Geographic Characteristics: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Epidemiol Rev*. 2007; (1): 6-28. PMID:17510091. <http://dx.doi.org/10.1093/epirev/mxm007>

WAREMBOURG, J.I, Jaillard J. Expérimentation clinique du fenproporex dans le traitement des obésités. A propos de 40 observations. *Lille Médical* 196813 (supl 3): 273- 6.

WHO - World Health Organization. What are overweight and obesity? Geneva: WHO,2006. Disponivel em: <http://www.who.int/topics/obesity/en/>

WHO. Obesity and overweight fact sheet number 311. Updated January, 2015. World Health Organization, Geneva; 2015<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>. ((accessed March 23, 2015).)

WOEHLIN, F., FRY, H., ABRAHAM, K. E PREISS-WEIGERT, A. (2010). Quantification of Flavoring Constituents in Cinnamon: High Variation of Coumarin in Cassia Bark from the German Retail Market and in Authentic Samples from Indonesia. *J. Agric. Food Chem*. 2010, 58, , 58, 10568–10575. doi: 10.1021/jf102112p

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: WHO; 2009

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic - report of a WHO consultation on obesity. Geneva: WHO; 1998. Technical Report Series 894. [Citado em 2008 dez.13]. Disponivel em: <http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/en/index.html>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Overweight and obesity. Geneva: WHO; 2011. (Fact sheet no. 311).

ZARAGOZA, R.M; LÓPEZ, M.L; VILLANEUVA, S.L; ORTIZ, R.A; VILLANUEVA, G.L. Efficacy and safety of slow-release fenproporex for the treatment of obesity. *Rev Mex Cardiol*. 2005;16:146– 54

## ANEXO A - Ficha de identificação Botânica


 Secretaria de  
Agricultura e  
Reforma Agrária

PERNAMBUCO

 HERBÁRIO IPA – DÁRDANO DE ANDRADE LIMA  
FICHA DE IDENTIFICAÇÃO BOTÂNICA

FIB Nº 56/2017

	Nº de Tombo	Nome popular	Família	Nome Científico	Identificada por
1	91609	Canela	Lauraceae	<i>Cinnamomum verum</i> J.Presl	O. Cano e F. Gallindo

Obs.: *Cinnamomum verum* J.Presl é a nomenclatura aceita atualmente para essa espécie, anteriormente denominada *Cinnamomum zeylanicum* Blume, hoje considerada sinônimo.

**Dr<sup>a</sup> Rita de Cássia Pereira**  
Curadora do Herbário IPA

**Consulta:** Joicy Kelly Alves da Silva tel.: (81) 998773414

**Procedência:** PE - Recife - Cidade Universitária - Campus da UFPE - no jardim interno do Deptº de Farmácia.

**Determinada em:** 27/09/2017.

Resultado encaminhado por e mail: joicykelly89@hotmail.com em 27.09.2017.

Material botânico em estudo para fim de projeto de pesquisa de Mestrado da aluna Joicy Kelly Alves da Silva, em Patologia no Deptº de Farmácia da UFPE na UFPE, sob orientação da Profª Drª Manoela Figueiroa.

Esclarecemos que, na UFPE, Deptº de Botânica, existe uma Professora Doutora em Taxonomia Botânica, especialista na família Lauraceae. Caso queira consultá-la, seu nome é Roxana Barreto.

**Instituto Agronômico de Pernambuco - IPA**  
Vinculado à Secretaria de Agricultura e Reforma Agrária  
Av. Gal. San Martín, 1371 – Bongi – 50761-000 – Recife – PE – C.P. 1022  
CNPJ 10.912.293/0001-37 – PABX: (81) 3184-7200 – Fax: (81) 3184-7211  
Home Page: [www.ipa.br](http://www.ipa.br) / E-mail: [ipa@ipa.br](mailto:ipa@ipa.br)

**IPA – 77 anos semeando conhecimento**

## ANEXO B - Parecer da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE.



Universidade Federal de Pernambuco  
Centro de Biociências

Av. Prof. Nelson Chaves, s/n  
50670-420 / Recife - PE - Brasil  
Fones: (55 81) 2126 8840 | 2126 8351  
fax: (55 81) 2126 8350  
www.ccb.ufpe.br

Recife, 27 de dezembro de 2016.

Ofício nº 128/16

Da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE  
Para: **Prof.<sup>a</sup> Manuela Figueiroa Lyra de Freitas**  
Departamento de Anatomia  
Centro de Biociências  
Universidade Federal de Pernambuco  
Processo nº **23076.041253/2016-21**

Certificamos que a proposta intitulada “**Avaliação em ratos do potencial antiobesidade de extratos brutos das folhas e cascas do caule de canela (*Cinnamomum zeylanicum*)**”, registrada com o nº **23076.041253/2016-21**, sob a responsabilidade de Prof.<sup>a</sup> **Manuela Figueiroa Lyra de Freitas** - que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE), em reunião de 07/12/2016.

Finalidade	<input type="checkbox"/> Ensino <input checked="" type="checkbox"/> Pesquisa Científica
Vigência da autorização	Até 05/2017
Espécie/linhagem/raça	Ratos heterogênicos Wistar
Nº de animais	100
Sexo	Machos e fêmeas
Peso/Idade	50g / 21 dias (machos) 250g / 60 dias (fêmeas)
Origem	Biotério do Departamento de Nutrição

Atenciosamente,

Prof. **Sebastião R. F. Silva**  
Vice-Presidente CEUA/UFPE  
SIAPE 2345691



## ANEXO C - Dieta Presence®: tabela nutricional.

Umidade (máx)	130,00 g/kg
Proteína bruta (mín)	230,00 g/kg
Extrato etéreo (mín)	40,00 g/kg
Fibra bruta (máx)	50,00 g/kg
Matéria mineral (máx)	100,00 g/kg
Cálcio (mín)	12,00 g/kg
Cálcio (máx)	13,00 g/kg
Fósforo (mín)	8.500,00 mg/kg
Sódio (mín)	2.700,00 mg/kg
Magnésio (mín)	500,00 mg/kg
Ferro (mín)	180,00 mg/kg
Cobre (mín)	30,00 mg/kg
Manganês (mín)	110,00 mg/kg
Zinco (mín)	110,00 mg/kg
Iodo (mín)	1,00 mg/kg
Cobalto (mín)	2,00 mg/kg
Selênio (mín)	0,20 mg/kg
Vitamina A (mín)	25.500,00 UI/kg
Vitamina D3 (mín)	4.000,00 UI/kg
Vitamina E (mín)	82,00 UI/kg
Vitamina K3 (mín)	6,40 mg/kg
Vitamina B1 (mín)	11,00 mg/kg
Vitamina B2 (mín)	12,00 mg/kg
Niacina (mín)	219,00 mg/kg
Ácido pantotênico (mín)	90,00 mg/kg
Vitamina B6 (mín)	11,00 mg/kg
Ácido fólico (mín)	13,00 mg/kg
Biotina (mín)	0,10 mg/kg
Vitamina B12 (mín)	40,00 mcg/kg
Olina (mín)	1.800,00 mg/kg
Lisina (mín)	12,50 g/kg
Metionina (mín)	3.500,00 mg/kg

ANEXO D – Dietas Ocidentalizadas de crescimento e manutenção elaboradas pelo Departamento de Nutrição da UFPE (dieta modificada de CAVALCANTE et al., 2013).

<b>PALATÁVEL- CRESCIMENTO</b>		
<b>PALATÁVEL</b>	<b>1kg</b>	<b>15kg</b>
MAISENA	117,00	1755,00
/LABINA	80,00	1200,00
BISCOITO MAISENA CHOC	50,00	750,00
FARINHA DE SOJA	40,00	600,00
CASEÍNA	200,00	3000,00
CELULOSE	40,00	600,00
GOMA	0,00	0,00
oleo milho	10,00	150,00
oleo soja	20,00	300,00
BANHA (*Banha Sadia)	53,00	795,00
MANTEIGA	40,00	600,00
MARGARINA (85% lip)	40,00	600,00
creme de leite parmalat(20%lip)	40,00	600,00
AÇUCAR	220,00	3300,00
SAIS - MIX MINERAL	25,00	375,00
VITAMINAS	7,00	105,00
COLINA	2,50	37,50
METIONINA	2,50	37,50
BHT = 0,14mg	0,14	2,10
NaCl (39,34% de Na)	3,00	45,00
Glutamato Monossódico (12,3% de Na)	10,00	150,00
<b>Total</b>	<b>1000,14</b>	<b>15002,10</b>

## PALATÁVEL-MANUTENÇÃO-

PALATÁVEL	1kg	10kg
MAISENA	157	1570
/LABINA	80	800
BISCOITO MAISENA CHOC	50	500
FARINHA DE SOJA	40	400
CASEÍNA	150	1500
CELULOSE	40	400
GOMA	0	0
OLEO MILHO	15	150
oleo soja	25	250
BANHA (*Banha Sadia)	53	530
MANTEIGA	40	400
MARGARINA (85% lip)	40	400
creme de leite parmalat(20%lip)	40	400
AÇUCAR	220	2200
SAIS - MIX MINERAL	25	250
VITAMINAS	7	70
COLINA	2,5	25
METIONINA	2,5	25
BHT = 0,14mg	0,14	1,4
NaCl (39,34% de Na)	3	30
<b>Glutamato Monossódico (12,3% de Na)</b>	10	100
<b>Total</b>	<b>1000,14</b>	<b>10001,4</b>