

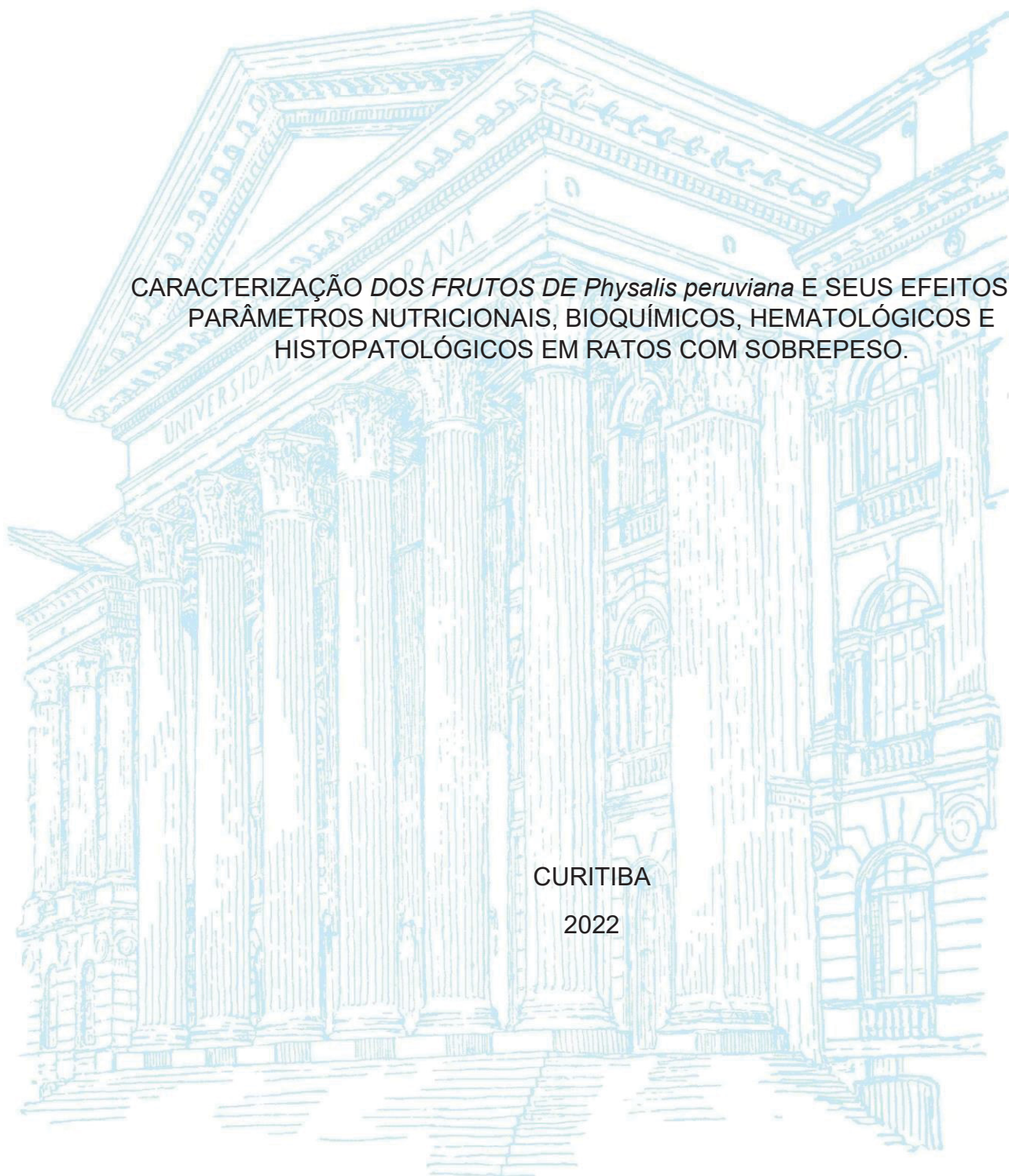
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MICHELLI APARECIDA BERTOLAZO DA SILVA

CARACTERIZAÇÃO DOS FRUTOS DE *Physalis peruviana* E SEUS EFEITOS EM
PARÂMETROS NUTRICIONAIS, BIOQUÍMICOS, HEMATOLÓGICOS E
HISTOPATOLÓGICOS EM RATOS COM SOBREPESO.

CURITIBA

2022



MICHELLI APARECIDA BERTOLAZO DA SILVA

CARACTERIZAÇÃO DOS FRUTOS DE *Physalis peruviana* E SEUS EFEITOS EM
PARÂMETROS NUTRICIONAIS, BIOQUÍMICOS, HEMATOLÓGICOS E
HISTOPATOLÓGICOS EM RATOS COM SOBREPESO.

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em
Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de
Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade
Federal do Paraná, como requisito parcial à
obtenção do título de Doutora em Medicina Interna
e Ciências da Saúde

Orientadora: Profa. Dra. Iara Jose de Messias
Reason

Coorientadora: Profa. Dra. Claudia Carneiro Hecke
Krüger

CURITIBA

2022

S586 Silva, Michelli Aparecida Bertolazo da

Caracterização dos frutos de physalis peruviana e seus efeitos em parâmetros nutricionais, bioquímicos, hematológicos e histopatológicos em ratos com sobrepeso [recurso eletrônico] / Michelli Aparecida Bertolazo da Silva – Curitiba, 2022.

Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Profa. Dra. Iara Jose de Messias Reason

Coorientadora: Profa. Dra. Claudia Carneiro Hecke Krüger

1. Physalis. 2. Dieta Hiperlipídica. 3. Sobrepeso. 4. Obesidade. 5. Ratos Wistar. I. Reason, Iara José de Messias. II. Krüger, Claudia Carneiro Hecke. III. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **MICHELLI APARECIDA BERTOLAZO DA SILVA** intitulada: "**CARACTERIZAÇÃO DOS FRUTOS DE *Physalis peruviana* E SEUS EFEITOS EM PARÂMETROS NUTRICIONAIS, BIOQUÍMICOS, HEMATOLÓGICOS E HISTOPATOLÓGICOS EM RATOS COM SOBREPESO.**", sob orientação da Profa. Dra. IARA JOSE DE MESSIAS REASON, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutora está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 08 de Novembro de 2022.

Assinatura Eletrônica
28/11/2022 11:41:01.0
IARA JOSE DE MESSIAS REASON
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica
29/11/2022 15:20:56.0
REGINA MARIA VILELA
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica
16/11/2022 14:34:04.0
ELIZABETH DO NASCIMENTO
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO - UFPE)

Assinatura Eletrônica
22/11/2022 09:46:26.0
DEISE PREHS MONTRUCCHIO
Avaliador Externo (DEPARTAMENTO FARMACOLOGIA -
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica
16/11/2022 10:34:13.0
PAULA MATTANNA
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE TUIUTI DO PARANÁ)

AGRADECIMENTOS

De acordo com Voltaire, uma verdadeira Ciência leva o homem a Deus. Quero então, em mais essa etapa, agradecer a verdadeira Ciência, que tem me levado nessa caminhada até Deus, grande cientista, na missão de colaborar com a verdade.

Agradeço aos meus pais, Leonaldo e Bernardete, mais uma vez e sempre, por todo o apoio, força e afeto, para que eu pudesse realizar os meus sonhos. À minha irmã, Nara, pelo caminhar junto nessa vida e por conhecer e acolher tudo o que sou. Eu sou você e tenho orgulho de dizer isso. À minha cunhada, Erica, por aceitar fazer parte da nossa história e por todo o suporte que nos dá com carinho.

Agradeço ao William, pelo afeto e apoio. Aos meus filhos, Lara e Rael, por serem o motivo do meu trabalho por um mundo melhor. Vocês são o meu coração.

À minha orientadora, Dra. Iara de Messias Reason, por ter me acolhido na equipe de pesquisa e orientado ao meu trabalho, dividindo seu conhecimento com generosidade. À minha coorientadora e exemplo, Cláudia Carneiro Hecke Krüger, admirável profissional, mestre e ser humano. Agradeço por ter compartilhado sua experiência, sabedoria, seu tempo e seu carinho.

Aos meus queridos amigos e colegas de trabalho, por estarem sempre dispostos a ajudar. Agradeço especialmente à Aiane, alguém que me ensinou sobre justiça e generosidade e que esteve junto a mim em grande parte desse trabalho.

Ao Dr Sergio Ioshii, Dra Thais Casagrande, Felipe Boaventura, Jhonny Henrique dos Santos e Luely Alves que colaboraram grandemente com a pesquisa.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CNPQ), pelo financiamento do trabalho, ao Programa de Pós-graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde e a Universidade Federal do Paraná, pela oportunidade de desenvolver o projeto, mesmo com todas as dificuldades que encontramos nesse período. A Universidade Tuiuti do Paraná, Universidade Positivo e a Pontifícia Universidade Católica do Paraná, pela parceria em experimentos que muito agregaram ao projeto.

Às professoras que compuseram as bancas avaliadoras, Dra. Elizabeth do Nascimento, Dra. Marlene Bampi, Dra. Paula Mattanna, Dra Deise Prehs Montrucchio e Dra Regina Vilela, que aceitaram dividir seu conhecimento, experiência e tempo.

Por fim, agradeço a sociedade brasileira, que financia a pesquisa e ensino públicos, para quem e por quem trabalhamos.

A justa lei máxima da natureza obriga que a quantidade de acontecimentos maus na vida de um homem iguale-se sempre à quantidade de acontecimentos favoráveis. O homem lúcido que optou pela vida, com o consentimento dos deuses, tem o poder magno de alterar esta lei. Na sua vida, os acontecimentos favoráveis estarão sempre em maioria. Esta é uma cortesia que a natureza faz com os homens lúcidos.

adaptação de texto Caldaico do VI século a.C

RESUMO

O sobrepeso e a obesidade constituem uma das maiores epidemias contemporâneas por serem um risco a saúde e um adicional para ocorrência de doenças crônicas não transmissíveis. Esforços mundiais têm ocorrido para tratar e/ou controlar seu avanço. Neste contexto, destaca-se o uso de plantas como o *Physalis*, que apresentam atividade inibitória sobre a adipogênese e processos inflamatórios de tecido adiposo, o que indica potencial atividade anti-obesidade. Diante disso, inicialmente foram realizados testes *in vitro* da composição centesimal, atividade antioxidante e toxicidade do fruto de *Physalis peruviana*, bem como viabilidade de cultivo celular frente a extratos da planta. Ratos Wistar machos foram alimentados com dieta hiperlipídica e solução de frutose (20% p/v) *ad libitum* (DHL; n=32) por vinte semanas. O grupo controle (CN; n=8) recebeu dieta padrão com água purificada. Após esse período, dividimos os animais DHL em grupos que receberam tratamentos com extrato hidroetanólico de *Physalis peruviana* 150 mg/Kg (P150) e 300 mg/Kg (P300), Metformina 150 mg/Kg (Met), e um controle com sobrepeso sem tratamento (SST). Os resultados *in vitro* apontam para a baixa toxicidade, justificando seu uso como alimento funcional. No modelo animal, ratos dos grupos P300 e Met apresentaram perda significativa de gordura corporal ($p<0,05$). A perda de peso corporal foi observada apenas em P150 ($p<0,05$). Os parâmetros hormonais indicaram semelhança comportamental entre P300 e CN, assim como a histologia hepática, que mostrou alta frequência de esteatose no grupo SST e baixa frequência em P150, P300 e CN. Sendo assim, o tratamento de ratos com excesso de peso com extratos de *Physalis peruviana* resultou em perda das reservas de gordura e indicou efeito hepatoprotetor. Este estudo de longo prazo fornece uma base científica para o uso tradicional de *Physalis peruviana* e sugere que a fruta detem grande potencial no tratamento anti-obesidade.

Palavras-chave: *Physalis peruviana*. Dieta Hiperlipídica. Sobrepeso, Obesidade.

ABSTRACT

Being overweight and obese constitute one of the biggest contemporary epidemics as they are a health risk and an additional risk for the occurrence of non-communicable chronic diseases. International efforts have been made to address and/or control its progress. In this context, we highlight the use of plants such as *Physalis*, which has inhibitory activity on adipogenesis, and adipose tissue development processes, which has potential anti-obesity activity. Faced with the cellular composition of the fruit, as well as the viability of the cellular composition of the plant. Male Wistar rats were fed a high-fat diet and fructose solution (20% w/v) ad libitum (DHL; n=32) for twenty weeks. The control group (NC; n=8) received standard with purified water. After this period, we divided the LDH animals into groups that received treatments with hydroethanolic extract of *Physalis peruviana* 150 mg/Kg (P150) and 300 mg/Kg (P300), Metformin 150 mg/Kg (Met), and an overweight control without treatment (SST). The in vitro results point to low toxicity, justifying its use as a functional food. In the animal model, rats in the P300 and Met groups showed significant body fat significance ($p<0.005$). Body weight loss was observed only at P150. Hormonal parameters indicate behavioral similarity between P300 and NC, as well as histology, which showed a high frequency of steatosis in the SST group and a low frequency in 150, P300, and NC. Therefore, the treatment of overweight rats with *Physalis peruviana* extracts resulted in the loss of fat reserves and indicated a hepatoprotective effect. This long-term study provides a scientific basis for the traditional use of *Physalis peruviana* and suggests that the fruit has great potential in anti-obesity treatment.

Keywords: *Physalis peruviana*, High Fat Diet. Overweight. Obesity.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: FRUTOS DE <i>Physalis peruviana</i>	17
FIGURA 2: ETAPAS DO TRABALHO.....	24
FIGURA 3: LOCAL DE COLETA DOS FRUTOS - CAMBUÍ - MINAS GERAIS, BRASIL	25
FIGURA 4: FLUXOGRAMA DA CARACTERIZAÇÃO DO FRUTO E ENSAIOS <i>IN VITRO</i>	31
FIGURA 5: MANEJO DO MODELO ANIMAL.....	33
FIGURA 6: PROCEDIMENTO DE ANESTESIA E ANÁLISE DE BIOIMPEDÂNCIA	34
FIGURA 7: DELINEAMENTO DO ESTUDO <i>IN VIVO</i>	35
FIGURA 8: VIABILIDADE FRENTE AO EXTRATO HIDROETANÓLICO DE <i>Physalis peruviana</i> POR 24 HORAS DE A) CÉLULAS NEOPLÁSICAS H460B E B) CÉLULAS EMBRIONÁRIAS DE RIM HEK293	44
FIGURA 9: ALTERAÇÃO ACUMULATIVA DO PESO DE ANIMAIS QUE RECEBERAM DIETA HIPERLIPÍDICA E CONTROLE NORMAL NO PERÍODO DE INDUÇÃO DO SOBREPESO (SEMANA 1 A SEMANA 20).	46
FIGURA 10: ALTERAÇÃO ACUMULATIVA DO PESO DE ANIMAIS NO PERÍODO DE TRATAMENTOS (SEMANA 20 A SEMANA 28).	47
FIGURA 11: EFEITO DO TRATAMENTO COM EXTRATO HIDROETANÓLICO DE <i>Physalis peruviana</i> 150 E 300 mg/Kg, METFORMINA 150 mg/Kg E CONTROLES (SOBREPESO SEM TRATAMENTO E NORMAL) NOS VALORES DE PORCENTAGEM DE GORDURA CORPORAL EM UM PERÍODO DE 8 SEMANAS.....	50
FIGURA 12: VALORES MÉDIOS DE A) GLUCAGON E PYY B)GRELINA E TNF-ALFA NO MOMENTO DA EUTANÁSIA NOS GRUPOS DE ANIMAIS TRATADOS COM EXTRATO HIDROETANÓLICO DE <i>Physalis peruviana</i> 150 E 300 MG/KG, METFORMINA 150 MG/KG E CONTROLES (SOBREPESO SEM TRATAMENTO E NORMAL).....	60
FIGURA 13: MEDIA DO PESO RELATIVO DE FÍGADO E GORDURA NO MOMENTO DA EUTANÁSIA NOS GRUPOS DE ANIMAIS TRATADOS COM EXTRATO HIDROETANÓLICO DE <i>Physalis peruviana</i> 150 E 300 MG/KG, METFORMINA 150 MG/KG E CONTROLES (SOBREPESO SEM TRATAMENTO E NORMAL).	62

FIGURA 14: HISTOPATOLOGIA HEPÁTICA NOS GRUPOS TRATADOS COM A) EXTRATO HIDROETANÓLICO DE *PHYSALIS PERUVIANA* 150 MG/KG, B) CONTROLE NORMAL , C) METFORMINA E D) GRUPO SOBREPESO SEM TRATAMENTO.....65

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DE FRUTOS DE <i>Physalis peruviana</i>	38
TABELA 2: CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS DE FRUTOS DE <i>Physalis peruviana</i>	39
TABELA 3: ATIVIDADE ANTIOXIDANTE TOTAL ATRAVÉS DE CAPTURA DE RADICAIS LIVRES E PELA DETERMINAÇÃO DO PODER REDUTOR EM EXTRATO METANÓLICO DE FRUTOS DE <i>Physalis peruviana</i>	42
TABELA 4: COMPARATIVO DOS VALORES DE RELAÇÃO DA CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL E CIRCUNFERÊNCIA TORÁCICA (CA/CT), ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA (IMC) E ÍNDICE DE LEE EM RATOS COM SOBREPESO NO INÍCIO E FIM DOS TRATAMENTOS COM EXTRATO HIDROETANÓLICO DE <i>Physalis peruviana</i> 150 E 300 mg/Kg, METFORMINA 150 mg/Kg E CONTROLES (SOBREPESO SEM TRATAMENTO E NORMAL).....	49
TABELA 5: VALORES MÉDIOS DOS ÍNDICES HEMATIMÉTRICOS RELACIONADOS A ANÁLISE DE SÉRIE VERMELHA E CONTAGEM DE PLAQUETAS NOS GRUPOS DE ANIMAIS TRATADOS COM COM EXTRATO HIDROETANÓLICO DE <i>Physalis peruviana</i> 150 E 300 mg/Kg, METFORMINA 150 mg/Kg E CONTROLES (SOBREPESO SEM TRATAMENTO E NORMAL).....	52
TABELA 6: VALORES MÉDIOS DA CONTAGEM DE LEUCÓCITOS NOS GRUPOS DE ANIMAIS TRATADOS COM EXTRATO HIDROETANÓLICO DE <i>Physalis peruviana</i> 150 E 300 mg/Kg, METFORMINA 150 mg/Kg E CONTROLES (SOBREPESO SEM TRATAMENTO E NORMAL).....	53
TABELA 7: VALORES DE GLICEMIA NO MOMENTO DA EUTANÁSIA E VALOR DE GLICOSE MÉDIA ESTIMADA PELA ANÁLISE DE HEMOGLOBINA GLICADA NOS GRUPOS DE ANIMAIS TRATADOS COM EXTRATO HIDROETANÓLICO DE <i>Physalis peruviana</i> 150 E 300 MG/KG, METFORMINA 150 MG/KG E CONTROLES (SOBREPESO SEM TRATAMENTO E NORMAL).....	54
TABELA 8: DIFERENÇA MÉDIA DOS VALORES DE GLICEMIA DE JEJUM E APÓS 120 MINUTOS DE SOBRECARGA GLICÊMICA NOS MOMENTOS ANTES DA INDUÇÃO, INÍCIO E FIM DOS TRATAMENTOS NOS GRUPOS SUPLEMENTADOS COM EXTRATO HIDROETANÓLICO DE <i>Physalis peruviana</i> 150 E 300 MG/KG, METFORMINA 150 MG/KG E CONTROLES (SOBREPESO SEM TRATAMENTO E NORMAL).....	56

TABELA 9: VALORES DE LIPÍDEOS NO MOMENTO DA EUTANÁSIA NOS GRUPOS DE ANIMAIS TRATADOS COM EXTRATO HIDROETANÓLICO DE <i>Physalis peruviana</i> 150 E 300 MG/KG, METFORMINA 150 MG/KG E CONTROLES (SOBREPESO SEM TRATAMENTO E NORMAL).....	57
TABELA 10: VALORES DE ENZIMAS HEPÁTICAS AST E ALT E MARCADORES RENAIIS UREIA E CREATININA NO MOMENTO DA EUTANÁSIA NOS GRUPOS DE ANIMAIS TRATADOS COM EXTRATO HIDROETANÓLICO DE <i>Physalis peruviana</i> 150 E 300 MG/KG, METFORMINA 150 MG/KG E CONTROLES (SOBREPESO SEM TRATAMENTO E NORMAL).....	58
TABELA 11: ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA NOS GRUPOS DE ANIMAIS TRATADOS COM EXTRATO HIDROETANÓLICO DE <i>Physalis peruviana</i> 150 E 300 MG/KG, METFORMINA 150 MG/KG E CONTROLES (SOBREPESO SEM TRATAMENTO E NORMAL).....	63

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1 JUSTIFICATIVA	14
1.2 OBJETIVOS	14
2. REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 CARACTERÍSTICAS DA <i>Physalis peruviana</i>	16
2.2 PRODUÇÃO MUNDIAL E NACIONAL DE <i>Physalis peruviana</i>	17
2.3 ATIVIDADE BIOLÓGICA DE <i>Physalis peruviana</i>	18
2.4 OBESIDADE, SOBREPESO E O GÊNERO <i>Physalis</i>	19
2.5 MODELO ANIMAL COM SOBREPESO E OBESIDADE	21
3. MATERIAL E MÉTODOS	24
3.1 CARACTERIZAÇÃO DO FRUTO	24
3.1.1 Coleta do Fruto	25
3.1.2 Caracterização física e físico-química dos frutos	25
3.1.3 Preparo dos extratos	26
3.1.4 Propriedades antioxidantes	27
3.1.4.1 Propriedades antioxidantes por DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazil-hidrato)	27
3.1.4.2 Ensaio de poder antioxidante redutor férrico (FRAP)	27
3.1.4.3 Ensaio de capacidade de absorção do radical de oxigênio (ORAC)	28
3.2 ENSAIOS <i>IN VITRO</i>	28
3.2.1 Ensaios de toxicidade	28
FIGURA 4: FLUXOGRAMA DA CARACTERIZAÇÃO DO FRUTO E ENSAIOS <i>IN VITRO</i>	30
3.3 TESTES <i>IN VIVO</i>	31
3.3.1 Avaliação de utilização crônica de extrato hidroetanólico em modelo animal com sobrepeso	31
3.3.1.1 Obtenção de modelo animal com sobrepeso	31
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	37
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	38
4.1 TESTES <i>IN VITRO</i>	38
4.1.1 Caracterização física e físico-química dos frutos	38
4.1.2 Propriedades antioxidantes	41
4.1.3 Ensaios de toxicidade	43
4.2 TESTES <i>IN VIVO</i>	45

4.2.1 Avaliação de utilização crônica de extrato hidroetanólico de <i>Physalis peruviana</i> em modelo animal com sobrepeso.....	45
4.2.1.3 Taxa de gordura dos animais.....	49
4.2.1.5 Análise dos órgãos.....	62
5. CONCLUSÕES.....	66
REFERÊNCIAS.....	67

1. INTRODUÇÃO

A obesidade e o sobrepeso decorrem do acúmulo excessivo ou anormal de gordura, podendo gerar prejuízos e distúrbios funcionais, comprometendo a saúde dos indivíduos (CHOBOT *et al.*, 2018; WHO, 2020). A prevalência mundial de sobrepeso em 2016 ultrapassou 1,9 bilhão de adultos, sendo 650 milhões obesos, o que revela seu caráter epidêmico. Atualmente, aproximadamente um terço da população mundial se encontra nessa condição, sendo que existem mais pessoas com sobrepeso e obesidade do que pessoas de baixo peso no mundo (NG *et al.*, 2014; CHOI *et al.*, 2019; WHO, 2020). No Brasil, estima-se que o Sistema Público de Saúde gasta anualmente aproximadamente R\$ 3,6 bilhões com o tratamento das doenças decorrentes da obesidade, sendo 68% desse valor destinado ao tratamento hospitalar e 32% ao tratamento ambulatorial (GHU *et al.*, 2009; BAHIA *et al.*, 2012; INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2019; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

No contexto atual, a obesidade tem sido descrita como fator preditor de gravidade de infecções respiratórias como a Covid-19, uma vez que estudos chamam a atenção para a maior prevalência de necessidade de ventilação mecânica e de mortalidade em indivíduos obesos acometidos por essa infecção. Além disso, pacientes obesos apresentam mecanismos deletérios sobre a mecânica e anatomia respiratórias e tendem a apresentar deficiências de micronutrientes associados a funções imunológicas, o que possivelmente os torna mais suscetíveis às condições mais graves da doença (BARAZZONI *et al.*, 2021; SILVA *et al.*, 2021; YU *et al.*, 2021).

As substâncias anorexígenas são comumente utilizadas para impedir ganho de peso em indivíduos obesos. As classes farmacológicas mais usuais modulam neurotransmissões catecolaminérgicas e/ou serotoninérgicas. Tais medicamentos devem ser utilizados por períodos curtos, devido ao alto potencial para dependência e abuso, assim como a possibilidade de desencadear sintomas psiquiátricos, como surtos psicóticos e síndromes depressivas. Além disso, são medicamentos relacionados ao desenvolvimento de reações adversas, como vômito, constipação intestinal, dor abdominal, diarreia, cefaleia, hipertensão, arritmias, taquicardia e convulsões. Dessa forma, a segurança do

uso dessas substâncias é frequentemente questionada (DUARTE *et al.*, 2020; CARVALHO PORTO *et al.*, 2021)

As plantas são historicamente consideradas potenciais fontes de tratamento de doenças. Recentemente tem-se observado o incentivo ao uso de plantas e extratos vegetais como adjuvantes atuantes na Medicina alternativa e complementar em todo o mundo, com o aval da Organização Mundial da Saúde (OMS). No Brasil, um facilitador do uso de plantas para fins medicinais é a grande diversidade vegetal atrelada ao seu baixo custo, o que auxilia a disseminação dessa prática no Sistema de Saúde brasileiro, principalmente no âmbito da atenção primária à saúde (ZENI *et al.*, 2017; MATTOS *et al.*, 2018; OLIVEIRA *et al.*, 2018; BAKER e RADY, 2020).

Frutos do gênero *Physalis* da família *Solanaceae* são utilizados como fonte alimentar por possuírem perfis nutricionais ricos em minerais e vitaminas essenciais, com alto potencial antioxidante. Estudos recentes sugerem que plantas desse gênero podem possuir efeito inibitório de adipogênese, bem como inibição da inflamação crônica no tecido adiposo, além de apresentar baixos níveis de citotoxicidade, o que se faz importante nas formulações que visam aplicação futura e possibilita seu uso, inclusive, como opção adjuvante nos processos de perda de peso, tratamento de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e síndrome metabólica (TAKIMOTO *et al.*, 2014; JANG *et al.*, 2016; KUMAGAI *et al.*, 2020; VICAS *et al.*, 2020).

Diante disso, o desenvolvimento de alternativas complementares no sentido de auxiliar o tratamento farmacológico no controle do ganho de peso e, como consequência, no controle de parâmetros metabólicos, pode beneficiar indivíduos com sobrepeso e obesidade, reduzindo as chances de complicações decorrentes de efeitos colaterais e evolução de doenças relacionadas. Nesse contexto, este estudo teve como objetivos avaliar a composição nutricional de frutos de *Physalis peruviana*, bem como toxicidade e efeitos de extratos em viabilidade celular *in vitro* e nos parâmetros bioquímicos, nutricionais, hematológicos e histológicos de modelo animal com sobrepeso.

1.1 JUSTIFICATIVA

Na população adulta brasileira, o excesso de peso atingiu 96 milhões de pessoas em 2019. No mesmo ano, 41 milhões de pessoas eram obesas. Em análise temporal, a obesidade entre os brasileiros passou de 11,8% em 2006 para 20,3% em 2019, sendo que, neste ano, um em cada quatro brasileiros estavam obesos.

Podemos citar as mudanças nos padrões alimentares como benéficas nos processos de perda de gordura corporal, influenciando na melhora da sensibilidade à insulina (REISIN & JACK, 2009). Relatos do uso popular de frutos do gênero *Physalis* tem demonstrado contribuição relevante na redução desses distúrbios, atuando na inibição da absorção de carboidratos, na melhora da inflamação e resposta a insulina (ULLOA *et al.*, 2007; FLORIAN *et al.*, 2011; VICAS *et al.*, 2020).

Diante do fato de que sobrepeso e obesidade compõem um desafio de saúde global ainda com poucas opções farmacológicas, contribuições científicas para o entendimento da segurança, relevância nutricional e terapêutica desses frutos se fazem importantes na busca de alternativas de tratamento, consequentemente auxiliando no controle das disfunções associadas a essas alterações.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Caracterizar frutos de *Physalis peruviana* do ponto de vista físico, físico-químico e potencial antioxidante, assim como avaliar a toxicidade de extratos dos frutos e seus efeitos em parâmetros bioquímicos, hormonais, antropométricos, hematológicos e histológicos de modelo animal com sobrepeso.

1.2.2 Objetivos específicos

- Avaliar características físicas de frutos de *Physalis peruviana*;
- Avaliar características físico-químicas de frutos de *Physalis peruviana*;
- Avaliar viabilidade celular e toxicidade *in vitro* frente ao extrato hidroetanólico do fruto de *Physalis peruviana*;
- Avaliar atividade anti tumoral *in vitro* de células neoplásicas frente ao extrato hidroetanólico do fruto de *Physalis peruviana*;
- Avaliar a influência da utilização crônica do extrato hidroetanólico de *Physalis peruviana* em resposta em taxa de gordura corporal e medidas antropométricas em modelo animal com sobrepeso;
- Estudar a influência da utilização crônica do extrato hidroetanólico de *Physalis peruviana* em resposta glicêmica, parâmetros bioquímicos, hormônios do apetite, padrões hematológicos e histológicos em modelo animal com sobrepeso.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CARACTERÍSTICAS DA *Physalis peruviana*

Physalis peruviana é uma planta arbustiva herbácea e perene da família *Solanacea* nativa da América do Sul e tipicamente cultivada em regiões tropicais e subtropicais. Suas folhas são aveludadas e triangulares e o talo principal é piloso. Seus frutos apresentam um envoltório denominado cálice e são globosos em baga carnosa (Figura 1), com sabor e odor adocicados, utilizados em confeitaria, sucos, geleias, bebidas lácteas, sorvetes, consumidos como frutas secas e *in natura* (ARAÚJO *et al.*, 2015; GARCÍA-ARIAS, *et al.*, 2018; LIMA *et al.*, 2019). A espécie é prevalentemente alógama, embora também possa ocorrer autopolinização (GUPTA & ROY, 1981).

Considerando a citogenética, o gênero *Physalis* apresenta número básico de cromossomos $x=12$, sendo a maior parte de suas espécies diplóides. A *Physalis peruviana*, no entanto, é considerada poliplóide (QUIROS, 1984; ARAÚJO *et al.*, 2015). As plantas costumam produzir de 2 a 3 quilogramas de frutos por colheita e a temperatura ideal de cultivo está entre 13°C e 18°C, com umidade relativa entre 70 e 80%, sendo que a alta temperatura do ar a principal condição restritiva de cultivo (FISCHER *et al.*, 2014; APARECIDO *et al.*, 2019).

Os frutos de *Physalis peruviana* contém carotenoides, fenóis, flavonoides, taninos, alcaloides, terpenos, vitaminas C, B3 e B6. Esta é uma planta descrita como produtora de metabólitos secundários denominados Withanolides, os quais possuem estrutura esteroide construída sobre um esqueleto de ergostano (BELTAGI *et al.*, 2019; HUANG *et al.*, 2020; WHANG *et al.*, 2020; WHU *et al.*, 2020). Adicionalmente, sabe-se que os frutos possuem altos teores de carotenoides, vitaminas C e B e os micronutrientes fósforo, cálcio e ferro (RUFATO *et al.*, 2008; RAMADAN, 2011). Os compostos fenólicos e esteroides são frequentemente citados como potentes antioxidantes e bioativos com atividade antitumoral, anti-inflamatória e citoprotetora (EL-GENGAHI *et al.*, 2013; MONEIM, 2014; SANG-NGERN *et al.*, 2015; AREIZA-MAZO *et al.*, 2018; HUANG *et al.*, 2020; NOCETTI *et al.*, 2020; SHENSTONE *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020).

FIGURA 2: FRUTOS DE *Physalis peruviana*

Fonte: RUFATO *et al.*, 2013

2.2 PRODUÇÃO MUNDIAL E NACIONAL DE *Physalis peruviana*

Apesar de ser originária dos Andes, registros apontam que a *Physalis peruviana* já era cultivada na Inglaterra nos anos 1700, seguindo com o processo de colonização para Austrália, Nova Zelândia e África do Sul e crescendo posteriormente nos Estados Unidos, África, Ásia e Caribe (MUNIZ *et al.*, 2014; SINGH *et al.*, 2019).

O conhecimento do potencial benefício a saúde e a facilidade de adaptação da planta possibilitou a expansão de seu cultivo em regiões africanas, europeias e asiáticas. As características nutricionais do fruto tornam o seu cultivo interessante economicamente por apresentar possibilidade de inclusão em diversos mercados internacionais. (PUENTE *et al.*, 2011; POPOVA *et al.*, 2020). Atualmente, os principais produtores de *Physalis* no mundo são Quênia, Zimbábue, Austrália, Nova Zelândia, Índia, Equador e Colômbia, destacando-se este último como o maior produtor mundial (Beltran, 2009). Na América do Sul, países como Equador, Peru, Chile e Brasil estão aumentando sua área de cultivo. No Brasil, o fruto é mais conhecido pelo nome “camapu”, e tem maior popularidade na região centro-sul, sendo muito utilizado *in natura* e na produção de doces sofisticados. Esta espécie pode ser cultivada em pequenas áreas e possui grande retorno econômico, gerando interesse de produtores em diferentes regiões do país. Apesar de se desenvolver em diferentes condições agroecológicas e ser bastante tolerante a mudanças de clima e solo, ainda não há produção em larga escala no país, sendo ainda considerada exótica. Pelas condições climáticas, as áreas brasileiras consideradas mais aptas ao cultivo são o centro/sul de Minas Gerais, oeste do Rio de Janeiro e Espírito Santo e sul e leste de São Paulo (MUNIZ *et al.*, 2015; APARECIDO *et al.*, 2019; RODRIGUES *et al.*, 2019).

2.3 ATIVIDADE BIOLÓGICA DE *Physalis peruviana*

As espécies do gênero *Physalis* são conhecidas popularmente por atuarem no fortalecimento do sistema imunológico e como anti-inflamatórias, auxiliando no alívio de dores de garganta, tosse, tratamento de reumatismo, afecções de pele, infecções de trato urinário, doenças do fígado e diabetes (WU *et al.*, 2006; FRANCO *et al.*, 2007; WU *et al.*, 2009; OSHO *et al.*, 2010; LI *et al.*, 2018).

A presença de vitaminas, fisalinas e demais constituintes é frequentemente associada a efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios. Existem evidências de que extratos de *Physalis* são capazes de reduzir a produção de espécies reativas de oxigênio, reduzindo o processo de lipoperoxidação em hepatócitos e preservando a membrana mitocondrial em células nervosas (AL-OLAYAN, 2014; AREIZA-MAZO *et al.*, 2018).

Adicionalmente, existem relatos na literatura demonstrando o potencial terapêutico do suco de *Physalis peruviana* em doenças mediadas por radicais livres em modelos animais submetidos a processos oxidativos (MONEIM *et al.*, 2014). Efeitos antienvhecimento relacionados ao potencial antioxidante desse gênero também foram explorados por estudos que avaliavam a senescência de ratos induzida por D-galactose. Tais estudos demonstraram possível proteção por parte de flavonoides, fenóis e saponinas em relação ao prejuízo de aprendizagem e memória, fadiga e lesões em órgãos típicos do processo de senescência (SUN *et al.*, 2020).

Uma hipótese bem aceita relacionada a sua atividade anti-inflamatória é a de que compostos bioativos presentes nos frutos interagem com a enzima óxido nítrico sintetase, resultando em redução da atividade de óxido nítrico (DONG *et al.*, 2019). Da mesma forma, há relatos de que o gênero *Physalis* possui ativos capazes de modular a atividade de macrófagos e reduzir os níveis de citocinas pró-inflamatórias (RIVERA *et al.*, 2020).

Em uma análise geral, a literatura menciona pelo menos 40 compostos isolados de diferentes partes de frutos de *Physalis peruviana*, assim como cita grande potencial do fruto como fonte de componentes nutricionais importantes, inclusive com potencial anti-neoplásico e protetor cardiovascular e hepático. A

maior lacuna está na falta de estudos controlados e aprofundados em relação ao uso da planta em tratamentos a longo prazo, o que revela a necessidade da condução de ensaios experimentais *in vivo* (KASALI *et al.*, 2021).

2.4 OBESIDADE, SOBREPESO E O GÊNERO *Physalis*

Apesar de existirem diferentes formas de se classificar a obesidade, o Índice de Massa Corporal (IMC), obtido pela razão entre peso e o quadrado da altura do indivíduo, é o principal indicador para essa avaliação. Em linhas gerais, adultos com sobrepeso apresentam IMC acima de 25 e obesos apresentam IMC maior ou igual a 30 (FERREIRA *et al.*, 2019; OUSSAADA *et al.*, 2019; WHO, 2020).

As maiores taxas de sobrepeso e obesidade estão presentes a partir dos 20 anos de idade, com pico entre 50 e 65 anos, apresentando-se mais frequentes em mulheres. As causas do aumento da obesidade podem estar relacionadas ao aumento na ingestão de alimentos ricos em lipídios e carboidratos acompanhado da inatividade física, modo de vida sedentário e a urbanização. Alguns trabalhos relataram o impacto adverso de distúrbios do sono e ritmos circadianos nas escolhas alimentares e, conseqüentemente, no ganho de peso. Trata-se, portanto, de um distúrbio complexo e multifatorial (MONTEIRO, 2010; FRANCISCHI *et al.*, 2000; BROUSSARD e CAUTER, 2016; CHOI *et al.*, 2019; WHO, 2020).

A obesidade e acúmulo de gordura abdominal estão associados a uma drástica diminuição na expectativa de vida devido a complicações frequentemente relacionadas aos distúrbios metabólicos e anormalidades fisiológicas e bioquímicas, tais como dislipidemia aterogênica, hipertensão, resistência à insulina e processos inflamatórios (DESPRES e LIMIEUX, 2006; ANDERSEN *et al.*, 2016; ENGIN, 2017; SINGH *et al.*, 2017). Tais disfunções metabólicas conseqüentemente promovem a disfunção de tecidos e, dessa forma, indivíduos obesos são mais propícios a desenvolverem doenças crônicas (NISHIMURA *et al.*, 2009; ANDERSEN *et al.*, 2016), com risco aumentado de desencadeamento de doenças cardiovasculares e diabetes Mellitus tipo 2 (HUANG, 2009; MACCRACKEN *et al.*, 2018; KUMARI *et al.*, 2019). Além disso, a obesidade prolongada pode propiciar inflamação crônica de tecido hepático,

levando a processos obstrutivos e disfuncionais (VAN DER HEIJDEN *et al.*, 2015).

A sobrecarga metabólica na obesidade e a distribuição da gordura visceral levam a alterações hormonais e inflamatórias, uma vez que os adipócitos são metabolicamente ativos e possuem perfil secretor atuante em processos fisiológicos e fisiopatológicos, influenciando nos processos de resistência à insulina, em estados inflamatórios sistêmicos e estados procoagulantes, o que também pode contribuir para estados hipertensivos e doenças cardiovasculares. Da mesma forma, a hipertrofia de adipócitos facilita fisicamente a ruptura celular, o que contribui com processos inflamatórios (FONSECA-ALANIZ *et al.*, 2006; MONTEIRO e AZEVEDO, 2010; NISIMURA, 2009; ANDERSEN, *et al.*, 2016; SERAVALLE E GRASSI, 2017; FRUH, 2017; ADAMI *et al.*, 2019; SHETZ *et al.*, 2019).

Alguns autores descrevem o sucesso do uso de frutos do gênero *Physalis* na diminuição da lipoperoxidação hepática e na manutenção da resposta à insulina em ratos obesos (LA FUENTE *et al.*, 2020), bem como a redução de peso corporal, melhora na resposta à sobrecarga de glicose e diminuição de colesterol total, triglicérides, glicose, lipoproteína de alta densidade, lipoproteína de baixa densidade, alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase no soro (CHEN *et al.*, 2019; LEE *et al.*, 2020). Existem hipóteses de que compostos presentes na fruta, como por exemplo o 4 β -Hydroxywithanolide E, apresentam substâncias inibidoras da ativação de fator de transcrição nuclear kapa B (NF-kB) no adipócito. Sabe-se que tal fator aumenta sua atividade na diferenciação de pré adipócitos em adipócitos maduros, aumentando a liberação de sinalização inflamatória. Sendo assim, a inibição de NF-kB possivelmente reduz a inflamação no tecido gorduroso, atenuando a inflamação na obesidade e melhorando a resposta à insulina (LAPPAS *et al.*, 2005; TAKIMOTO *et al.*, 2014; JANG, 2016).

Além disso, extratos etanólicos de *Physalis* já foram descritos como inibidores de atividade de alfa-amilase e alfa-glicosidase. Os inibidores da alfa-glicosidase retardam a absorção intestinal dos carboidratos ingeridos, reduzindo os picos pós-prandiais de glicose e insulina, o que provavelmente auxilia no controle da hiperglicemia crônica (ANDRADE-CETTO *et al.*, 2008; PINTO *et al.*,

2008; SUDHA *et al.*, 2011; REY *et al.*, 2015; DORRONSORO *et al.*, 2013; HAWASH *et al.*, 2019).

2.5 MODELO ANIMAL COM SOBREPESO E OBESIDADE

Se considerarmos a intervenção primária na investigação de efeitos de terapias e tratamentos alternativos, temos uma questão ética devido a questões de segurança na aplicação em grupos de seres humanos. Dessa forma, preliminarmente, a utilização de modelo animal é um recurso importante para o entendimento de atividades e alterações biológicas. Nesse contexto, a pesquisa sobre alterações metabólicas depende diretamente do conhecimento sobre modelos animais, assim como a escolha de modelos válidos semelhantes aos doentes humanos (MENDES e SOUZA, 2017; FUCHS *et al.*, 2018).

Os animais mais utilizados nessas pesquisas são roedores devido a semelhanças metabólicas, fisiológicas e anatômicas com seres humanos, bem como pela possibilidade de replicação do fenótipo e patogênese de doenças como hipertensão, diabetes e obesidade. Os camundongos consomem menor quantidade de alimentos e são considerados de fácil manejo. Porém, possuem baixo volume sanguíneo, prejudicando análises bioquímicas. Sendo assim, os ratos Wistar são preferíveis por serem suscetíveis à obesidade induzida por dieta e possuírem maior volume sanguíneo (FERNANDES *et al.*, 2016; GUNAWAN *et al.*, 2021).

Para o estudo de sobrepeso, obesidade e síndrome metabólica, utilizam-se modelos geneticamente modificados e modelos induzidos por medicamentos ou dieta, sendo que esses últimos costumam melhor representar interação entre doença, ambiente e genes. Dentre os modelos induzidos por dieta, nota-se com frequência o uso de dietas ricas em sacarose, hiperlipídicas, hipercalóricas ou combinações destas, pois são modelos semelhantes a gênese e respostas metabólicas envolvidas com a obesidade em humanos (PERMANA, 2013; ROSINI *et al.*, 2012; SILVA *et al.*, 2020). Tais modelos são comumente utilizados no estudo de marcadores de hiperlipidemia, hiperglicemia, síndromes metabólicas, disfunções teciduais e processos inflamatórios envolvidos com obesidade (LI *et al.*, 2020).

Especificamente em relação à influência de frutos do *Physalis peruviana* em modelos animais, estudos engajam-se frequentemente no manejo do Diabetes Mellitus, com foco em marcadores glicêmicos, de nefropatia diabética e na avaliação do perfil metabólico dos animais. Para tais estudos, os modelos animais são regularmente obtidos a partir da administração de drogas (DEWI *et al.*, 2018; EZZAT *et al.*, 2021 KASALI *et al.*, 2021). Também se destacam as investigações *in vivo* relacionadas ao papel do fruto na imunomodulação de processos inflamatórios (CHANG *et al.*, 2016; PARK *et al.*, 2017; PARK *et al.*, 2019).

Trabalhos utilizando modelos animais obtidos por dieta podem ser citados, como RAMADAN, 2012, que avaliou a influência do fruto em perfil lipídico de ratas alimentadas com dieta rica em colesterol. Da mesma forma, La Fuente e colaboradores (2020) utilizaram modelo de camundongos obesos induzidos por dieta rica em gordura para avaliar a capacidade da polpa de *Physalis peruviana* em aumentar a captação de glicose dependente de insulina no músculo. Adicionalmente, em 2022, Moussa e colaboradores estudaram o efeito do extrato de *Physalis peruviana* no acúmulo de gordura, deposição de gordura e dano oxidativo hepático, inflamação e síndrome metabólica em ratos obesos induzidos por dieta hiperlipídica. No entanto, até o momento, não se tem registro de trabalhos que, além dos parâmetros relacionados ao perfil metabólico, tenham registrados dados antropométricos e de bioimpedância, com atenção especial a mudanças no padrão de gordura corporal de animais tratados com dieta hiperlipídica.

2.6 ESTUDOS CLINICOS

Apesar de escassos, existem relatos da utilização de tratamentos ou suplementação de humanos com frutos ou produtos derivados de frutos do gênero *Physalis*.

Nesse contexto, foi realizado um ensaio clínico randomizado controlado simples-cego com o intuito de avaliar a influência do consumo de suco de *P peruviana* em pacientes com hipercolesterolemia (n=28) em período de 8 semanas. Os autores concluíram que o consumo do suco foi capaz de influenciar

na redução de níveis séricos de colesterol total e LDL ($p < 0,05$) (REYES-BELTRÁN *et al.*, 2015).

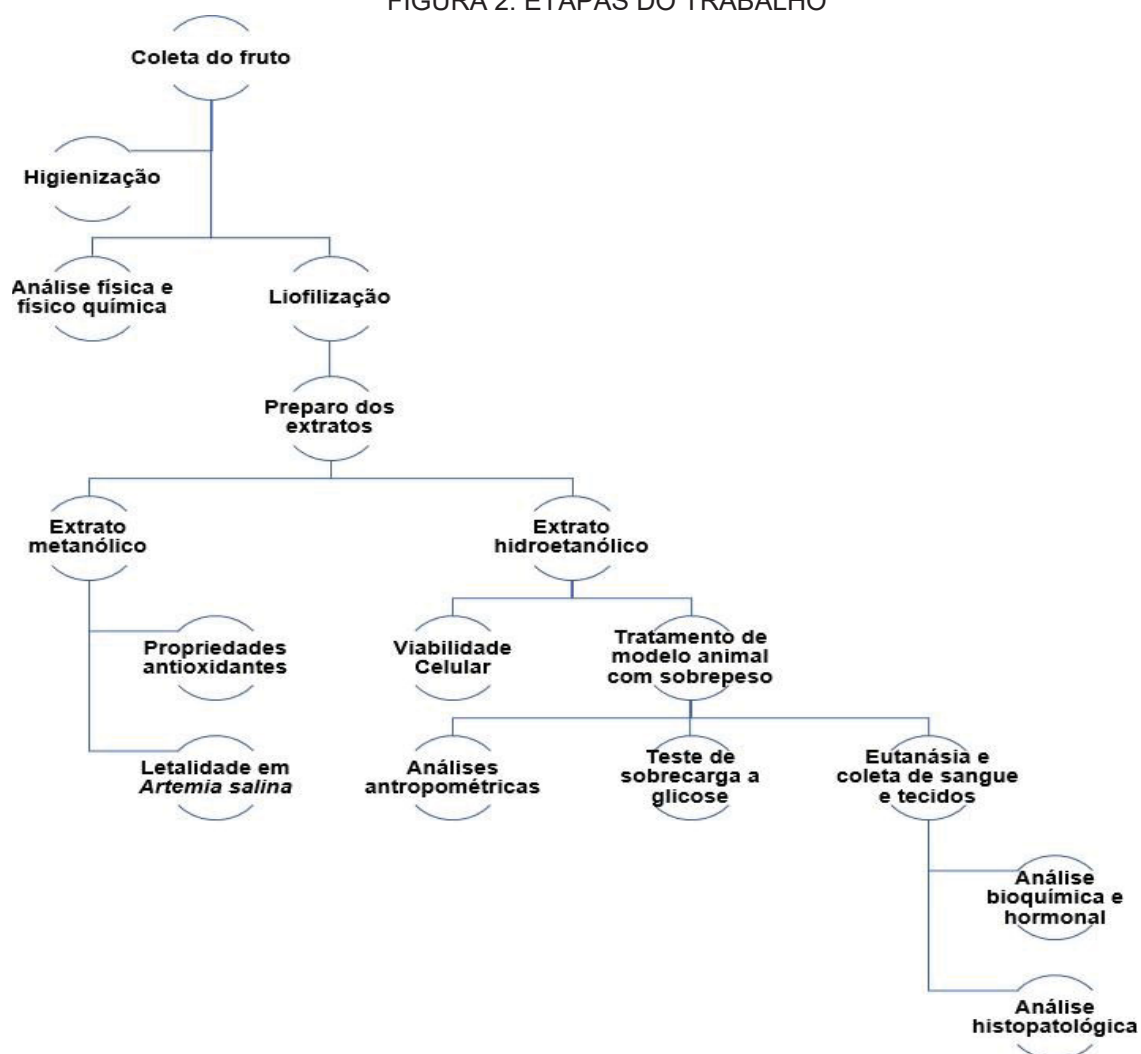
Em 2019, DEWI *et al.*, conduziram um ensaio clínico randomizado duplo-cego para avaliação do papel adjuvante de extrato de *Physalis angulata* em fibrose da pele de pacientes com esclerodermia ($n=29$) tratados por 12 semanas. Em comparação com o grupo placebo ($n=30$), observou-se melhora significativa em marcadores inflamatórios nos pacientes tratados com o extrato do fruto na dose de 3 x 250 mg, aliviando significativamente a fibrose da pele.

Aditivamente, o ensaio de VAILLANT *et al.*, (2021) teve o objetivo de identificar metabólitos relacionados a vias de sinalização da insulina após ingestão aguda (6 horas de consumo) e crônica (19 dias de consumo diário) de *P. peruviana*, em sangue de voluntários ($n= 18$) na busca da determinação de mecanismos relacionados a proteção promovida pelo fruto na síndrome metabólica. Os resultados indicaram a identificação de 36 metabólitos que puderam identificar ativação de 3 redes biológicas envolvendo principalmente insulina, receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e a via fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K/Akt/mTOR) após consumos dos frutos.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo experimental constituiu-se em etapas de caracterização de frutos de *Physalis peruviana*, testes *in vitro* de toxicidade, viabilidade celular e atividade antineoplásica, e estudo *in vivo* longitudinal, com duração de 28 semanas. A Figura 2 apresenta as etapas do experimento, desde a fase de coleta dos frutos, contemplando as fases *in vitro* e *in vivo*.

FIGURA 2: ETAPAS DO TRABALHO



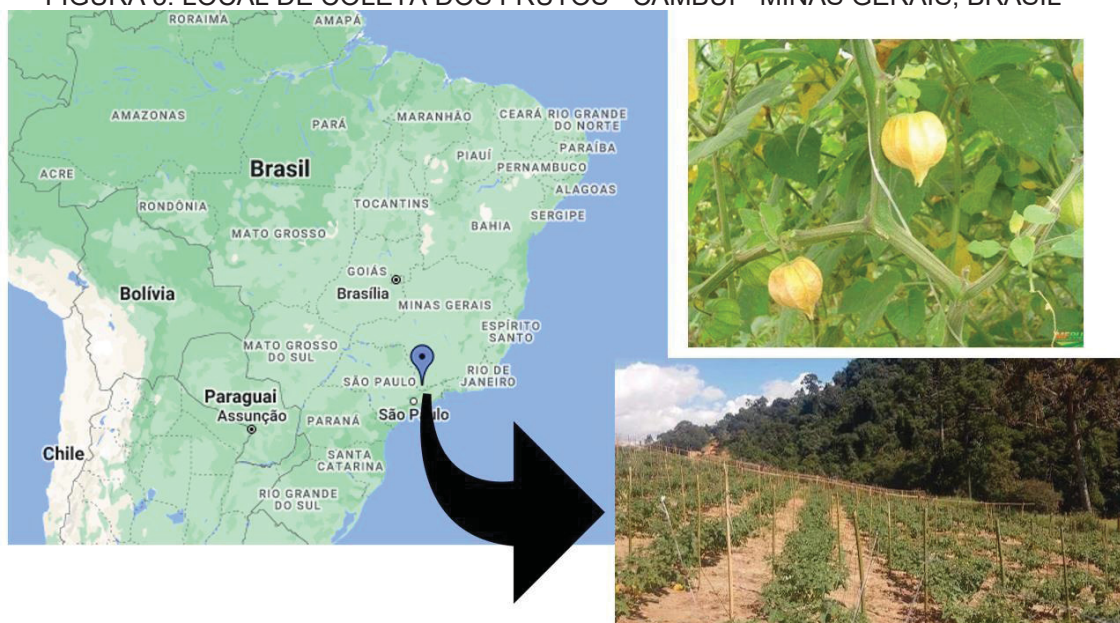
Fonte: a autora (2022)

3.1 CARACTERIZAÇÃO DO FRUTO

3.1.1 Coleta do Fruto

A coleta do fruto ocorreu em janeiro de 2018, na cidade de Cambuí, Minas Gerais, Brasil (Figura 3), nas coordenadas geográficas Latitude: 22° 36' 36" Sul, Longitude: 46° 3' 30" Oeste. O transporte foi realizado com o acondicionamento dos frutos em caixas isotérmicas até o laboratório de Tecnologia de Alimentos da Universidade Federal do Paraná. Foram selecionados frutos sem rachaduras ou larvas. As amostras foram imersas em solução clorada (hipoclorito de sódio a 2%) durante 15 minutos, enxaguadas em água corrente e secas em temperatura ambiente. Uma fração de 800g dos frutos foi separada para análise física e físico-química. O restante dos frutos foi cortado, congelado (-20 °C) e liofilizado (Liofilizador Liobras, L101).

FIGURA 3: LOCAL DE COLETA DOS FRUTOS - CAMBUÍ - MINAS GERAIS, BRASIL



Fonte: adaptado de Google Maps (2022); MFRural, (2022)

3.1.2 Caracterização física e físico-química dos frutos

Os frutos foram analisados quanto ao comprimento, largura e peso. Suas dimensões foram obtidas em paquímetro com precisão de 0,01mm (*Lee Tools* 684132®), assim como a determinação do diâmetro longitudinal e do diâmetro transversal, expressos em milímetros. Foi realizada pesagem individual de 25 unidades de frutos (Ohaus, Adventurer, São Paulo, SP). Estas avaliações foram realizadas em triplicata. Para cada determinação realizada foram calculados os

valores mínimos e máximos, média, mediana e desvio padrão. Foram realizadas, em triplicatas, as análises físico-químicas dos frutos com a determinação de umidade, cinzas, proteínas, lipídeos, fibras, sólidos solúveis, pH e carboidratos totais.

O percentual de umidade e o teor de cinzas foram determinados de acordo com os métodos oficiais, 925.09 e 940.26, respectivamente (AOAC, 2005a). O teor de proteína nas amostras foi realizado pelo método oficial AOAC 920.152 (AOAC, 2005a), técnica de Kjeldahl, utilizando-se fator de correção de 5.75.

Os lipídios foram quantificados pelo método de Soxhlet com éter de petróleo, de acordo com a metodologia AOAC 930.09 (AOAC, 2005a).

A quantificação da fibra dietética total foi realizada pelo método enzimático gravimétrico conforme AOAC 985.29 (AOAC, 2005a). Para a digestão foram utilizadas as enzimas: alfa-amilase termorresistente, protease e amiloglucosidase (Total Dietary Fiber Assay Kit TDF100A-SIGMA-ALDRICH®). A filtração ocorreu pelo sistema de filtração final e lavagem (Velp Científica, CSF6®). O teor de sólidos solúveis totais (SST) foi determinado pela metodologia do Instituto Adolfo Lutz (IAL, 2005).

O pH foi estabelecido pelo método 942.15 (AOAC, 2000b). A acidez titulável (ATT) foi determinada por titulação com solução de hidróxido de sódio (NaOH) a 0,1 mol/L com fator de correção de 1,098, seguindo a metodologia proposta de número 942.15 (AOAC, 2000b). O resultado foi expresso em g de ácido orgânico por cento.

O valor de carboidratos totais foi obtido pelo cálculo de extrato livre de nitrogênio (E.L.N.) = $100 - (\% \text{ umidade} + \% \text{ cinzas} + \% \text{ proteínas} + \% \text{ gorduras} + \% \text{ fibras})$.

3.1.3 Preparo dos extratos

Foram preparados dois extratos com solventes: metanol e solução aquosa de etanol na concentração de 30% (m/v). Para cada extrato, os frutos de *P. peruviana* liofilizados foram triturados em graal até obtenção de pó. A este pó adicionou-se solvente 1:10 (peso/volume) e se manteve a extração sob refluxo a 60°C. O solvente foi eliminado até secura em estufa de circulação (Nova

Ética) a 60°C, armazenado em frasco escuro e mantido a -6 °C (RUPEREZ e CALIXTO, 1997; LOPES *et al.*, 2006).

3.1.4 Propriedades antioxidantes

3.1.4.1 Propriedades antioxidantes por DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazil-hidrato)

A atividade antioxidante foi quantificada pela capacidade dos antioxidantes presentes no extrato metanólico em sequestrar o radical estável DPPH, conforme descrito por Brand-Willians e colaboradores (1995), e adaptações propostas por Rufino *et al.* (2009). Uma solução de metanol contendo 0,06 mmol.L⁻¹ de DPPH foi preparada e armazenada a 20 ° C para uso posterior. A solução de trabalho foi preparada diluindo a solução estoque de DPPH (0,06 mmol.L⁻¹) em metanol até que fosse obtida uma solução com absorbância de aproximadamente 0,980 ± 0,02 a 515 nm (BRAND-WILLIANS *et al.*, 1995; RUFINO *et al.*, 2011). Em seguida, adicionou-se 100 µL dos extratos metanólicos à cubeta. A solução foi agitada e incubada no escuro por 30 minutos em temperatura ambiente (25 ± 2°C) e na ausência total de luz. Em seguida realizou-se nova leitura em 515 nm da absorbância final.

Para quantificar a atividade antioxidante dos extratos, preparou-se uma curva padrão com solução de Trolox em diferentes concentrações ($y = 0,1032 x + 0,1088$, $r^2 = 0,998$; y = concentração da solução; x = leitura da absorbância). Os resultados foram expressos em µMol de capacidade antioxidante equivalente a Trolox (TEAC) 100g⁻¹.

3.1.4.2 Ensaio de poder antioxidante redutor férrico (FRAP)

A determinação da atividade antioxidante pela redução de ferro foi realizada conforme metodologia descrita por Benzie e Strain (1996). O método se baseia na capacidade de um antioxidante em reduzir o Fe³⁺ (oxidado) em Fe²⁺ (reduzido). Quando isso ocorre na presença de tripiridiltiazina (TPTZ) e em condições ácidas (pH 3,6), a redução é acompanhada pela formação de um complexo de intensa cor azul com o Fe²⁺, com uma absorção máxima a 620 nm.

Uma solução do extrato metanólico com FeCl_3 (3 mmol.L^{-1} em 5 mmol.L^{-1} ácido cítrico) foi misturada e incubada por 30 minutos em banho-maria a 37°C . Em seguida, a solução de 2,4,6-tripiridil-s-triazina (TPTZ) ($3,6 \text{ mL}$) foi adicionada, agitada em vórtex e após 10 minutos, a leitura a 620 nm foi realizada (espectrofotômetro HP 8452A, Cheadle Heath, Stockport Cheshire, Reino Unido). Para quantificação da capacidade de redução do íon Fe^{3+} do extrato, foi preparada uma curva padrão ($y = 0,0015x - 0,0189$, $r^2 = 0,9954$; y = leitura da absorbância; x = concentração da solução) com solução de Trolox em diferentes concentrações. 25-500 μMol Trolox. Os resultados foram expressos em μmol equivalente de Trolox 100 g^{-1} .

3.1.4.3 Ensaio de capacidade de absorção do radical de oxigênio (ORAC)

No ensaio ORAC, a fluoresceína tem sua fluorescência reduzida como consequência da oxidação promovida por radicais livres. A capacidade dos antioxidantes em retardarem a redução da fluorescência é monitorada fluorometricamente. Para a realização do ensaio, alíquotas de $20 \mu\text{L}$ das amostras foram adicionadas a $120 \mu\text{L}$ de solução de fluoresceína ($61,2 \text{ nM}$) e incubadas por 10 minutos em 37°C . Depois, $60 \mu\text{L}$ de solução de dicloridrato de 2,2'-Azobis (2-amidinopropano) (AAPH) (19 mM) foram adicionados às microplacas, dando início a reação. A intensidade da fluorescência foi medida cineticamente a cada 1 minuto (excitação: $485/20 \text{ nm}$ e emissão: $528/20 \text{ nm}$) até que o valor de fluorescência se apresentasse menor ou igual a 0,5% da fluorescência inicial. A atividade antioxidante foi expressa como μmol equivalente de Trolox 100 g^{-1} (ZULUETA, ESTEVE & FRIGOLA, 2009).

3.2 ENSAIOS *IN VITRO*

3.2.1 Ensaios de toxicidade

3.2.1.1 Letalidade em *Artemia salina* Leach

A avaliação da toxicidade frente à *Artemia salina* foi realizada segundo metodologia proposta por Meyer *et al.* (1982), com modificações. Os ovos do microcrustáceo da espécie *Artemia salina* foram eclodidos em água salina, preparada com 14,31 g de sal marinho dissolvido em 400 mL de água destilada. Para este volume, foram adicionados 200 mg dos ovos do microcrustáceo. O pH foi mantido entre 8 e 9 e a temperatura foi controlada entre 27°C e 30°C. A solução foi mantida sob agitação e aeração constante por 48 horas, com iluminação (20 W) sobre o recipiente.

Foram preparadas soluções com o extrato metanólico de *Physalis peruviana* em concentrações de 1000 µL/mL, 500 µL/mL, 100 µL/mL e 10 µL/mL, todos em triplicata. Os frascos com as soluções foram colocados em estufa para total eliminação do solvente (metanol), assim como o controle, apenas com o solvente utilizado na dissolução das amostras. Após total evaporação, 10 náuplios de *Artemia salina* foram adicionados aos frascos com uma pipeta Pasteur. Após 24 horas, foi observado o número de Artemias vivas e mortas em cada uma das concentrações analisadas. Por fim, foi calculada a concentração letal média (CL50). As frações foram consideradas ativas quando CL50 foi menor que 1000 µg/mL.

3.2.1.2 Viabilidade Celular

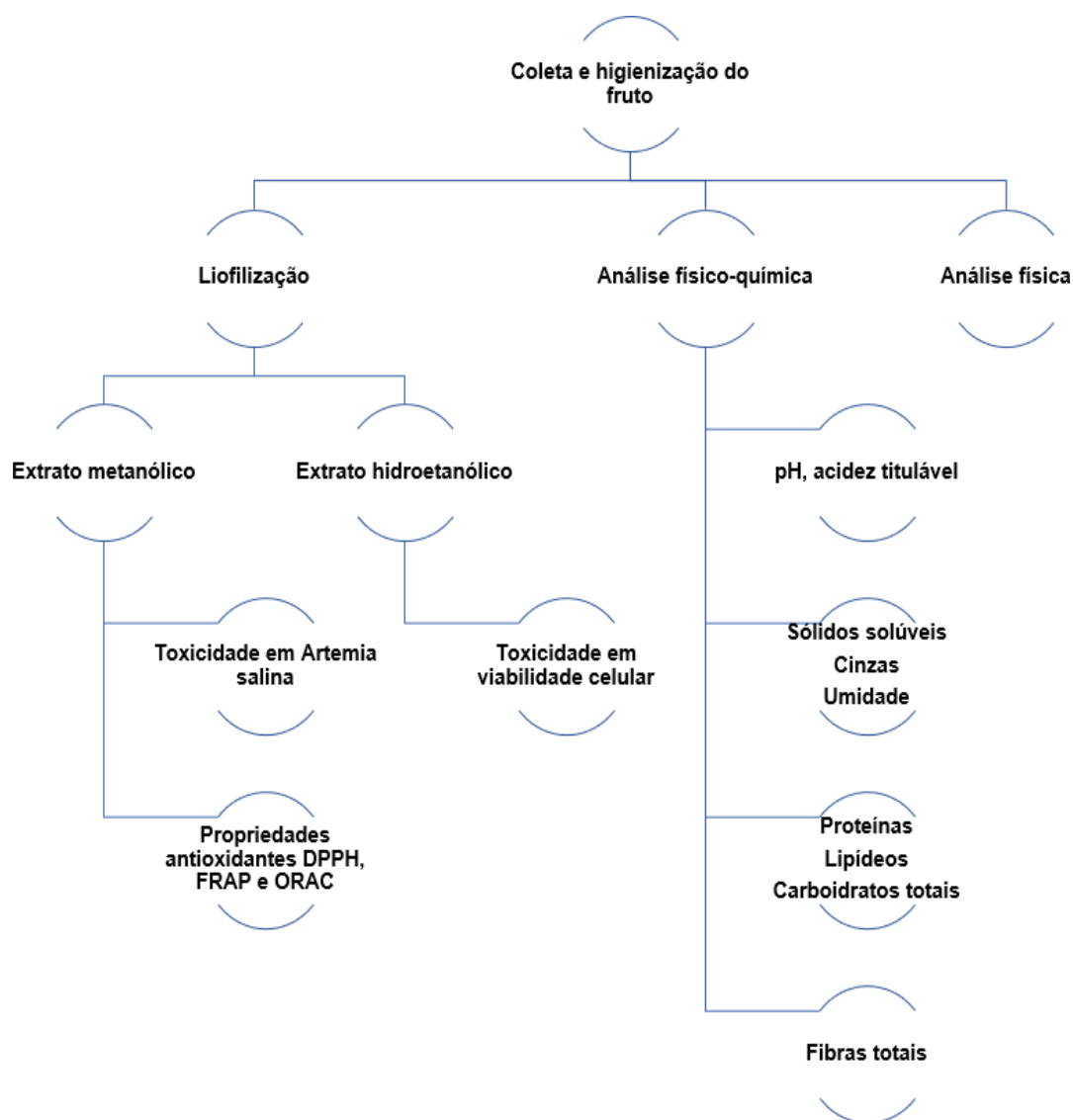
Células da linhagem de rim embrionário humano (HEK 293) e de carcinoma de pulmão (CP H460) foram submetidas a cultivo celular e testadas frente ao extrato hidroetanólico de *Physalis peruviana* de acordo com Freshney (1994) e Peres e Curi (2005), com algumas modificações. As células foram mantidas em Meio de Cultura: Dulbeccos Modified Eagle Medium – DMEM (Cultilab LTDA.) suplementado com 10% v/v de Soro Fetal Bovino (Cultilab LTDA) em frascos T (KASVI LTDA.) de 25mL incubadas em atmosfera úmida a 37°C e 5% CO₂, com análise diária em microscópio óptico de luz invertida. Ao atingirem confluência maior ou igual a 85%, foram tripsinizadas e subcultivadas em placas de 96 poços, semeadas na densidade de 3x10⁴ células / poço e permitidas a aderir.

Uma vez que as células estavam aderidas, desprezava-se o conteúdo de cada poço e eram adicionados 200µL de diferentes concentrações do extrato

seco de *Physalis peruviana* (10; 2; 1; 0,1; 0,01; 0,001mg/mL) solubilizadas em meio de cultura em quintuplicatas e comparadas ao controle, após 24 horas de tratamento.

Após, 200 µL de MTT a 0,5 mg/mL foram adicionados e incubados por 4 horas. Posteriormente, os cristais formados foram solubilizados com dimetilsulfóxido e a absorbância a 570 nm foi medida em espectrofotômetro e os resultados comparados com o controle (meio DEMEM).

FIGURA 4: FLUXOGRAMA DA CARACTERIZAÇÃO DO FRUTO E ENSAIOS *IN VITRO*



Fonte: a autora, 2022

3.3 TESTES *IN VIVO*

3.3.1 Avaliação de utilização crônica de extrato hidroetanólico em modelo animal com sobrepeso

O ensaio experimental *in vivo* em animais seguiu o protocolo de indução de obesidade e diabetes em ratos Wistar estabelecido pela Universidade Positivo de Curitiba, seguindo recomendações éticas determinadas pela lei 11.794 de 2008 (BRASIL, 2008) da Comissão de Ética em Pesquisa no uso de Animais (CEUA - UP) nº 501.

3.3.1.1 Obtenção de modelo animal com sobrepeso

Foram utilizados 40 ratos machos (*Rattus norvegicus* Wistar) com 20 dias de idade alojados em gaiolas contendo dois animais cada. Os animais foram alojados no biotério da Universidade Positivo, onde permaneceram por um período de adaptação de sete dias, sendo alimentados com ração padrão para roedores de acordo com o Instituto Americano de Nutrição (AIN-93) (Presence[®], Brasil), com 3,9 kcal/g, 20% de proteínas, 10% de gorduras e 70% de carboidratos + água *ad libitum*, em ciclo de 12 horas de luz e 12 horas de escuridão e mantidos a 24 ° C.

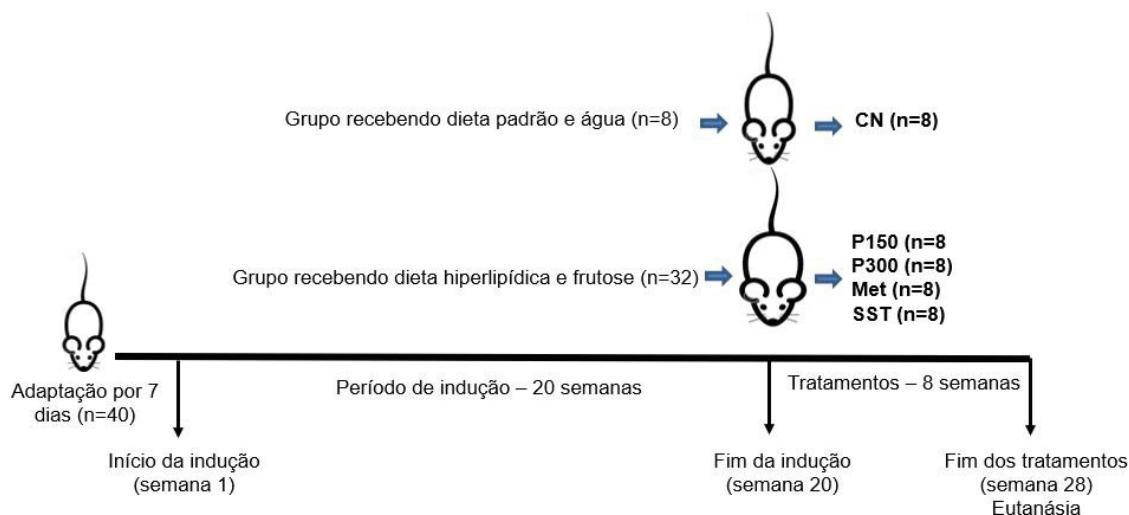
Na sequência, os animais foram divididos em dois grupos: a). grupo sobrepeso (n= 32), que recebeu dieta hiperlipídica, de acordo com o Instituto Americano de Nutrição (AIN-93) (PragSoluções[®], Brasil), com 5,9 kcal/g, 18,2% de proteínas, 66,8,8% de gorduras e 15% de carboidratos + solução a 20% de frutose Lowçucar[®] - Brasil) *ad libitum*. b) grupo controle (n=8), que permaneceu recebendo ração padrão para roedores (Presence[®], Brasil) + água *ad libitum*. Este período foi denominado “período de indução” e teve duração de 20 semanas (Figura 5).

Após esse período, os animais que receberam dieta hiperlipídica (DHL) foram aleatoriamente subdivididos em quatro grupos com oito animais cada, que receberam os tratamentos por oito semanas, administrados uma vez ao dia, por gavagem, na seguinte distribuição: **P150** - grupo tratado com extrato hidroetanólico de *Physalis peruviana* 150 mg/Kg; **P300** - grupo tratado com extrato hidroetanólico de *Physalis peruviana* 300 mg/Kg; **Met** - grupo tratado com

Metformina 150 mg/Kg; **SST** - grupo com sobrepeso sem tratamento que recebeu água filtrada. Considerando os extratos de *P. peruviana*, o solvente foi definido de acordo com POHANKA, 2016 e as dosagens estabelecidas nos tratamentos foram definidas de acordo com KASALI *et al.*, (2013) e SHEKAR-FOROOSH *et al.*, (2014). Estes grupos permaneceram recebendo DHL até o final do período experimental.

O grupo que recebeu dieta padrão e água *ad libitum* passou a se denominar grupo controle normal (**CN**) e recebeu água filtrada nas gavagens (Figura 5). O grupo teve a administração de dieta padrão para ratos mantida até o final do experimento.

FIGURA 5: MANEJO DO MODELO ANIMAL



Nota: CN; grupo Controle Normal; P150: grupo tratado com extrato hidroetanólico de *Physalis peruviana* 150 mg/Kg; P300: grupo tratado com extrato hidroetanólico de *Physalis peruviana* 300 mg/Kg; Met: grupo tratado com Metformina 150 mg/Kg; SST: grupo com sobrepeso sem tratamento

Fonte: a autora, 2022

3.3.1.2 Avaliação da composição corporal

Durante todo o experimento, os ratos foram pesados semanalmente para avaliação de ganho de peso. Para avaliar a composição corporal, os ratos foram submetidos a antropometria e impedância bioelétrica no início (semana 20) e ao final (semana 28) dos tratamentos. Para isso, os animais foram anestesiados com inalação de isoflurano (1,5 a 3,0%) e as medições da circunferência abdominal, circunferência torácica e comprimento do corpo foram realizadas. A análise de impedância bioelétrica tetrapolar foi realizada de acordo

com o procedimento descrito por Hall *et al.* (1989), na qual os animais anestesiados foram colocados em decúbito ventral sobre superfície não condutora. A pelagem foi removida e quatro eletrodos de agulhas hipodérmicas foram colocados, sendo que os dois eletrodos fonte foram colocados na borda anterior da órbita e a 4 cm da base da cauda, e os dois eletrodos detectores foram colocados na abertura anterior do pavilhão auricular e no meio da pelve. A reatância de corpo inteiro e a resistência de corpo inteiro foram medidas por analisador de impedância bioelétrica tetrapolar (RJL Systems BIA Analyzer, model Quantum X) (Figuras 6 e 7). A partir dos dados obtidos, foi possível mensurar a taxa de gordura corporal dos animais.

Foram calculadas as relações circunferência abdominal/circunferência torácica dos animais. O índice de Lee foi calculado pela relação entre a raiz cúbica do peso corporal e o comprimento nasoanal (CNA) do animal [$3 \sqrt{\text{Peso (g)}/\text{CNA(cm)}}$]. O índice de massa corporal foi mensurado a partir da relação entre peso corporal (g)/comprimento nasoanal (cm²) (ANGELOCO *et al.*, 2012).

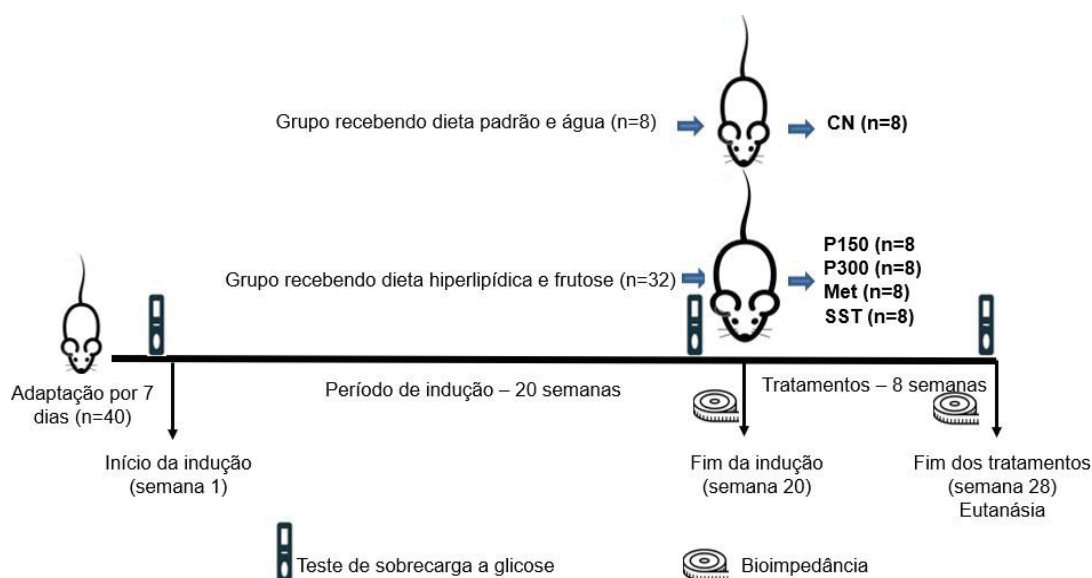
3.3.1.3 Teste de sobrecarga à glicose

Nos momentos pré-indução (semana 1), pré-tratamento (semana 20) e pós-tratamento (semana 28) foi coletada uma gota de sangue por punção na porção distal da veia caudal dos animais para determinação glicêmica em jejum de 8 horas. A gota foi depositada em glicofita, a qual foi lida em glicosímetro convencional (AccuCheck, Roche) para determinação glicêmica e os valores foram expressos em miligramas por decilitro (mg/dL). Logo após, os ratos receberam solução de glicose (0,2 g/mL) por via intragástrica na dose de 2,0 g/kg de peso corpóreo. A glicemia dos animais foi mensurada após 120 minutos para avaliação da resposta individual dos ratos a sobrecarga de glicose (SOUZA *et al.*, 2009, adaptado) (Figura 7).

FIGURA 6: PROCEDIMENTO DE ANESTESIA E ANÁLISE DE BIOIMPEDÂNCIA



Fonte: a autora, 2022

FIGURA 7: DELINEAMENTO DO ESTUDO *IN VIVO*

Nota: CN; grupo Controle Normal; P150: grupo tratado com extrato hidroetanólico de *Physalis peruviana* 150 mg/Kg; P300: grupo tratado com extrato hidroetanólico de *Physalis peruviana* 300 mg/Kg; Met: grupo tratado com Metformina 150 mg/Kg; SST: grupo com sobrepeso sem tratamento

Fonte: a autora, 2022

3.3.1.4 Eutanásia

Após as 8 semanas de tratamento, os animais foram mantidos em jejum por 8 horas e em seguida anestesiados por inalação com isoflurano (1,5 a 3,0 %), de acordo com TAGLIARI *et al.*, 2017. Foram então eutanasiados por punção

cardíaca, seguindo de coleta de amostras de sangue total, fígado, pâncreas, rins e gordura visceral para análises bioquímicas e histológicas.

3.3.1.5 Amostras de sangue

3.3.1.5.1 Coleta e processamento de sangue

No momento da eutanásia foi realizada a punção cardíaca com agulha e seringa, com os animais previamente sedados. Cerca de 2 mL do sangue coletado foi mantido em tubo com EDTA para análise de hemograma e hemoglobina glicada. O restante da amostra (cerca de 2 mL) foi acondicionado em tubo sem anticoagulante e centrifugado a 3500 rotações por minuto por 15 minutos para separação do soro com auxílio de micropipeta.

3.3.1.5.2 Hemograma

O sangue total foi analisado em aparelho para exames de hemograma (BC 2800VET-Mindray) em parceria com o Laboratório da Medicina Veterinária da Universidade Tuiuti do Paraná. Foram quantificadas células de série vermelha com índices hematimétricos, série branca e plaquetária.

3.3.1.5.3 Análise bioquímica

Os exames bioquímicos foram realizados no laboratório de Imunoquímica no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. As amostras foram mantidas congeladas a -18°C até o momento de análise. Os soros utilizados para realização dos exames bioquímicos foram descongelados e acondicionados na raque de leitura do equipamento Alinity ci-series (Abbott). Para os testes de glicemia, hemoglobina glicada, triglicerídeos, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, AST, ALT, creatinina e ureia, foram utilizados os kits comerciais enzimáticos com reagente conforme indicação do fabricante.

Para a quantificação de leptina, insulina, grelina, glucagon, peptídeo YY e fator de necrose tumoral alfa (Tnf- α) foi utilizado o kit multiplex MILLIPLEX® (MERCK), que consiste em anticorpos de captura específicos dos analitos

conjugados com microesferas específicas do kit, desenvolvidas com uma variedade de formatos. Estas, ao passar por laser vermelho ou LED, têm os corantes internos excitados para distinguir o conjunto de microesferas. Durante a leitura do teste, um laser ou LED verde excita o corante fluorescente específico para o analito em análise para determinar o resultado do ensaio, o que permite a análise multivariada de estados biológicos complexos, como nas doenças metabólicas. Foi utilizado o aparelho Luminex XMAP para a leitura simultânea dos analitos.

3.3.1.6 Avaliação histopatológica

Os órgãos hepático e gorduroso foram dessecados após a eutanásia e pesados em balança semianalítica (Bel M214-AIH, Brasil). Os pesos relativos dos tecidos foram mensurados de acordo com MUCACA *et al.*, 2022.

O material foi acondicionado em solução fixadora (85mL de etanol 80%, 10mL de formaldeído P.A. e 5mL de ácido acético glacial para cada 100 mL) em um volume equivalente a 5 vezes o volume das peças histológicas, sendo em seguida encaminhado para o Setor de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da UFPR, onde foram mantidas em etanol 70% até o processamento das peças histológicas.

No momento do processamento, o material sofreu desidratação por ação de soluções de diferentes graduações alcoólicas, seguindo-se submersão em xilol e inclusão em parafina. A microtomia foi realizada e os cortes padronizados na espessura de 5 micrômetros, seguindo com o acondicionamento do material em lâmina com albumina a 10% coloração com hematoxilina/eosina. A montagem da lâmina foi finalizada com uma gota do meio Permount (Fisher Scientific®).

A análise das lâminas de fígado foi realizada pelo Departamento de Anatomia Experimental da Pontifícia Universidade Católica do Paraná através de digitalização de imagens em aparelho Axio Scan.Z1 e análise através do software Zeiss Zen lite, de acordo com o sistema de pontuação histológica para doença hepática gordurosa não alcoólica de KLEINER *et al.* (2005).

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os valores foram reportados como média $\pm$ DP. Os resultados foram avaliados pelo Teste de Análise de Variância (ANOVA One Way) com comparação de médias pelo teste de Tukey ($p < 0,05$). Para avaliações intragrupos antes e após os tratamentos, foram realizados testes T-Student Pareados ($p < 0,05$). Foram utilizados os softwares: SPSS V20, Minitab 16 e Excel Office 2010.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 TESTES *IN VITRO*

4.1.1 Caracterização física e físico-química dos frutos

As características físicas dos frutos de *Physalis* encontram-se apresentadas na Tabela 1.

TABELA 1: CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DE FRUTOS DE *Physalis peruviana*

	Máximo	Mínimo	Médio
Peso (g)	3,70	2,21	2,91±0,43
Comprimento (cm)	1,79	1,48	1,65±0,09
Largura (cm)	1,78	1,47	1,64±0,10

Resultados apresentados como média± Desvio Padrão

Fonte: A autora, 2022

Correlacionando-se o comprimento e largura com a massa do fruto, observou-se variação proporcional. Rodrigues *et al.*, (2014) analisando fisicamente frutos de *Physalis peruviana* obtiveram peso médio de 2,84 gramas, comprimento médio de 1,81 cm e largura média de 1,68 cm, demonstrando semelhança em relação aos tamanhos dos frutos com os utilizados neste estudo. Já OLIVEIRA *et al.*, 2011, estudando frutos de *Physalis angulata* L, observaram peso médio de 4,33g, comprimento médio de 2,17cm e largura média de 1,86 cm, revelando frutos maiores, o que pode estar relacionado a diferenças entre espécies do gênero.

As características físico-químicas dos frutos encontram-se apresentadas na Tabela 2.

TABELA 2: CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS DE FRUTOS DE *Physalis peruviana*

DETERMINAÇÃO	VALOR MÉDIO
pH	3,85
Acidez (% ácido cítrico)	3,2±0,05
Sólidos solúveis °Brix	9,82 ±0,08
Proteínas (%)	5,62±0,06
Lipídios (%)	0,26±0,15
Umidade (%)	82,33±0,12
Cinzas (%)	2,10±0,23
Carboidratos totais (mg/g)	7,65±0,07
Fibras totais (%)	2,04±0,23

Resultados apresentados como média± Desvio Padrão
Fonte: A autora, 2022

O valor de pH encontrado foi 3,85, caracterizando-se o fruto como ácido. A acidez total titulável foi de 3,2% e sólidos solúveis de 9,82 °Brix. De forma distinta ao estudo, de Jesus e colaboradores (2015) que obtiveram pH médio de 4,15, acidez titulável média de 0,65% e sólidos solúveis 13,40°Brix para frutos de *Physalis peruviana*. Nesse contexto nota-se que menores índices de acidez titulável refletem maiores valores de pH. Adicionalmente, Rodrigues *et al.*, (2014) observaram que os valores médios das mesmas análises químicas de frutos de *Physalis* cultivados em casa de vegetação, foram, respectivamente, 3,46, 1,57% e 13,81°Brix, revelando um grau de maturação superior.

O fruto se destaca no teor de proteínas. Foram encontrados 5,62±0,06% de proteínas no fruto, quantidade superior ao encontrado por Iwansyah e colaboradores (2020), que quantificaram 4,03% de proteínas em *Physalis peruviana* proveniente da região sul de Minas Gerais - Brasil. Zimmer *et al.* (2020) relataram teor de proteína de 2,08%, revelando quantidade bastante inferior ao encontrado neste estudo. Já Sheikha e colaboradores (2010) quantificaram maior proporção proteica, com 13,4% em suco de *P. pubescens*. Os alimentos ricos em proteínas em geral são de origem animal (PROCÓPIO *et al.*, 2021). No entanto, há especial interesse em fontes proteicas vegetais, tendo

em vista as dietas com restrições de consumo de alimentos de origem animal e o aumento populacional mundial. Frutos de *Physalis peruviana* se mostram comparáveis a folhas frescas de Ora-pro-nóbis (cerca de 5g%, FARIA *et al.*, 2021) em termos de compostos proteicos. Nessa análise, pode-se dizer que uma porção de consumo média (5 frutos) de *P peruviana* possui o valor proteico de uma porção de consumo (15 frutos) de jabuticaba e 2 vezes o valor proteico de 1 fruto de maçã Fuji (TACO, 2011).

A média do teor de lipídios foi de 0,26 %. De forma consistente com o observado, Yildiz e colaboradores (2015), descreveram proporção de lipídios de 0,18% no fruto. Iwansyah e colaboradores (2020), no entanto, encontraram 4,68% de lipídios em frutos de *Physalis peruviana*, assim como Barreto e colaboradores (2013), que encontraram 6,36% de lipídeos, corroborando com trabalhos que revelam maiores índices de gordura que os encontrados neste estudo. Dada variabilidade das classes de lipídeos encontrados nos vegetais, Sheikha *et al.*, (2010) procederam com análise dos ácidos graxos do fruto, que revelou que o óleo contém proporção de 65% de ácidos graxos insaturados e cerca de 32% de ácidos graxos poli-insaturados, destacando-se como boa fonte de gorduras insaturadas. A substituição de gordura saturada da dieta por gorduras mono e poli-insaturadas constitui uma estratégia de controle da hipercolesterolemia (SANTOS *et al.*, 2013).

O alto teor de umidade (82,33%) é uma característica de frutos *in natura*. De forma consistente, BARRETO *et al.* encontraram umidade de 80,71% e SANTOS *et al.* (2017) encontraram 80,74% de água nos frutos.

O teor médio de cinzas foi de 2,10%, valor idêntico ao encontrado por Iwansyah e colaboradores (2020) em frutos de *Physalis peruviana*. O valor encontrado também é semelhante ao descrito por Yildiz *et al.* (2015), que relataram valor médio de 2,98% de cinzas em *P peruviana*. RODRIGUES *et al.*, 2009 relataram que os principais elementos envolvidos com a composição mineral de frutos de *P peruviana* foram potássio, magnésio, cálcio e, com destaque, ferro, cujas concentrações no fruto foram cerca de 2 vezes o conteúdo de ferro do feijão.

O valor médio da proporção de carboidratos foi de 7,65%. De forma semelhante, Oliveira *et al.* (2011) observaram proporção de 6,45% de açúcares no fruto. Já Santos e colaboradores (2017) relataram 10,92% de carboidratos

nos frutos. O tomate, também da família *Solanaceae*, de forma aproximada, apresenta em torno de 5,1% de carboidratos (TACO, 2011).

O teor de fibras dietéticas (2,04%) foi menor que o relatado por Zimmer e colaboradores (2020), que encontraram 3,58% de fibras totais em frutos da mesma família. Já Oliveira e colaboradores (2011) relataram quantificação de fibras de 0,84%, demonstrando uma proporção de fibras bastante inferior. O consumo de fibra alimentar aumenta a velocidade de trânsito intestinal, assim como melhora a excreção de substâncias tóxicas, de ácidos biliares e de estrógenos. Está associado à melhora da qualidade da microflora intestinal e redução da incidência do câncer de cólon (PACHECO e SGARBIERI, 2001). A recomendação da Organização Mundial da Saúde para consumo diário mínimo de fibras é de 25,0 g/dia, enquanto a média de consumo brasileiro é de 12,3 g/dia (MEIRA *et al.*, 2021). Assim, uma porção de consumo de 15g contribuiria com 1,2 % do consumo diário de fibras.

A região de Cambuí (MG) localiza-se a 862 metros de altitude e apresenta classificação climática subtropical, com inverno seco e verão ameno, com chuvas abundantes e bem distribuídas ao longo do ano (SILVA *et al.*, 2015). Observando a grande variabilidade encontrada nos diferentes parâmetros em relação às análises realizadas e a literatura, podemos considerar que Lima *et al.* (2012) afirmaram que o cultivo do fruto de *Physalis* apresenta extenso período de colheita (aproximadamente 3 meses), sendo que as diferentes épocas de semeadura podem influenciar em variações nas características dos frutos, assim como o solo, condições geográficas e climáticas, além dos cultivares utilizados.

4.1.2 Propriedades antioxidantes

A atividade antioxidante é uma importante característica a ser determinada na análise de alimentos, pois é descrita como grande influência para a manutenção de estruturas biológicas, atuando na sua defesa contra processos de oxidação, o que pode sugerir alguma atividade na prevenção de doenças (ELIAS *et al.*, 2008; PISOSCHI *et al.*, 2016; PELLEGRINI *et al.*, 2019).

Estão apresentados na tabela 3 os resultados de atividade antioxidante total exercida pelo extrato metanólico de frutos de *Physalis peruviana*, avaliada pelos métodos DPPH, FRAP e ORAC

TABELA 3: ATIVIDADE ANTIOXIDANTE TOTAL ATRAVÉS DE CAPTURA DE RADICAIS LIVRES E PELA DETERMINAÇÃO DO PODER REDUTOR EM EXTRATO METANÓLICO DE FRUTOS DE *Physalis peruviana*

DPPH ($\mu\text{mol TEAC/ 100g}$)	FRAP ($\mu\text{mol TEAC/ 100g}$)	ORAC ($\mu\text{mol TEAC/ 100g}$)
135,37 $\pm$ 0,56	230,84 $\pm$ 0,35	1769,40 $\pm$ 8,66

Resultados apresentados como Média $\pm$ Desvio Padrão

Fonte: A autora, 2022

O método DPPH se baseia na captura do radical DPPH por antioxidantes, levando a redução do composto e consequente redução da absorbância da solução a 515 nm (BRAND-WILLIAMS *et al.*, 1995). Nesse trabalho foi observado pelo método do DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazil), uma atividade antioxidante de 135,37 $\mu\text{mol TEAC/ 100g}$, resultado inferior a Lima e colaboradores (2020), que observaram no extrato etanólico de *Physalis angulata* o valor de 705,77 $\mu\text{mol TEAC/ 100g}$ e extrato aquoso 386,24 $\mu\text{mol TEAC/ 100g}$, sendo os extratos diferentes significativamente em relação ao DPPH. OZTURK e colaboradores (2017), estudando seis tipos diferentes de *Physalis peruviana*, encontraram maior atividade antioxidante, entre 514,06 e 604,69 TE $\mu\text{M/100 g}$.

O ensaio FRAP (Ferric Reducing Ability Power) tem relação com a capacidade que substâncias antioxidantes possuem na reação de redução de ferro férrico em valores de pH ácido. A formação da forma ferrosa modifica a coloração do meio (SRICHARON *et al.*, 2015). Em relação a esse método, foi obtido valor de 230,84 $\mu\text{mol TEAC/ 100g}$, enquanto Lima *et al.* (2020) obtiveram valor superior (1183,98 $\mu\text{mol TEAC/ 100g}$ para extrato etanólico e 970,60 $\mu\text{mol TEAC/ 100g}$ para extrato aquoso).

O método ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity) apresenta vantagem quando comparado a outros métodos por utilizar da fluorescência na medida do dano oxidativo, resultando em menor interferência de estruturas coloridas (BISBY *et al.*, 2008; LIMA, 2008). Por esse método, foi encontrado valor de 1769,40 $\mu\text{mol TEAC/ 100g}$, superior a LIMA *et al.* (2020), que obtiveram resultados de ORAC 1115 $\mu\text{mol TEAC/ 100g}$ para extrato etanólico e 1230 $\mu\text{mol TEAC/ 100g}$ para extrato aquoso de *Physalis angulata*. Esse trabalho também obteve resultado superior a Briones-Labarca *et al.* (2013), que encontraram 1024 $\mu\text{mol TEAC/ 100g}$ utilizando extração de *Physalis peruviana* por alta pressão hidrostática. Em relação a outros alimentos, pode-se dizer que os valores ORAC para *Physalis peruviana* são comparáveis com valores referentes a couve (1550

$\mu\text{mol TEAC/ 100g}$), damascos (1110 $\mu\text{mol TEAC/ 100g}$), abacate (1922 $\mu\text{mol TEAC/ 100g}$) e uvas vermelhas (1837 $\mu\text{mol TEAC/ 100g}$) (HAYTOWITZ e BHAGWAT, 2010; JAFFE e MANI, 2018).

4.1.3 Ensaio de toxicidade

4.1.3.1 Letalidade em *Artemia salina* Leach

O ensaio de letalidade em *Artemia salina* revelou concentração letal mediana (CL50) maior que 1000 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ para o fruto de *Physalis peruviana*. Segundo a classificação de Meyer e colaboradores (1982), amostras que apresentam CL50 maior que 1000 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ neste ensaio são consideradas atóxicas e amostras que a CL50 é menor que 1000 $\mu\text{g mL}^{-1}$ são considerados tóxicas frente ao microcrustáceo. Sendo assim, por este método, o extrato se revelou atóxico.

Da mesma forma, HUAMAN *et al.*, (2020) concluíram que extrato de cálices de *Physalis peruviana* tinham baixo potencial tóxico frente a *Artemia salina*. No entanto, Aranda-Ventura *et al.*, (2018), efetuando o mesmo método com extrato do fruto de *Physalis angulata*, determinaram CL50 de 323,48 $\mu\text{g/mL}$ para extrato do fruto e 328,92 $\mu\text{g/mL}$ com extrato da planta inteira, revelando potencial citotóxico, o que indica diversidade em relação à toxicidade das espécies desse gênero.

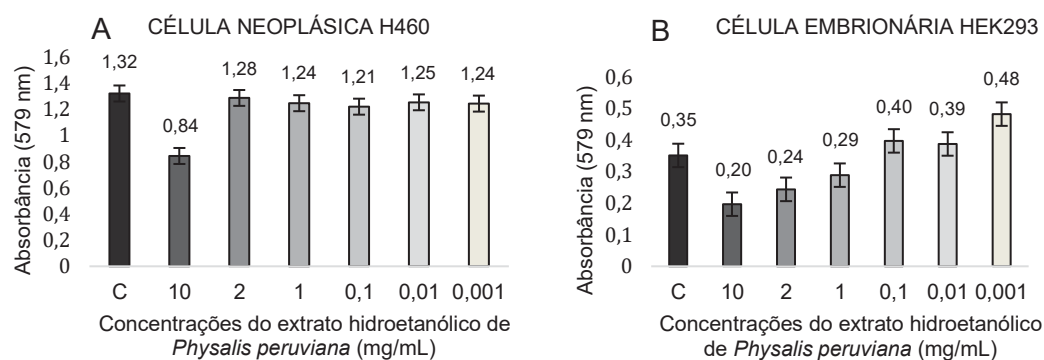
4.1.3.2 Viabilidade celular

Na presença de extratos de interesse, podemos utilizar o comportamento de células para mensurar possíveis efeitos protetores ou tóxicos desses produtos nos sistemas biológicos. Isso é possível principalmente com linhagens de células humanas pela sua capacidade em produzir proteínas semelhantes às da espécie humana.

Em relação aos resultados obtidos nos ensaios de viabilidade celular, foi possível observar que o extrato hidroetanólico promoveu redução da proliferação celular de células neoplásicas de pulmão H460 apenas na concentração de 10 mg/dL ($p < 0,05$) (Figura 8 A), o que pode indicar potencial atividade

antineoplásica do extrato nessa dose. Para o mesmo extrato frente a células embrionárias de rim saudáveis HEK293, as concentrações que causaram redução estatisticamente significativa na viabilidade celular foram 1, 2 e 10 mg/dL, demonstrando possível grau de toxicidade frente às maiores concentrações do extrato para o tipo celular em questão. Já para a menor concentração testada (0,001 mg/mL), o extrato hidroetanólico demonstrou possível efeito protetor e ativador da proliferação celular (Figura 8 B), com aumento das células viáveis, embora não tenha apresentado significância estatística.

FIGURA 8: VIABILIDADE FRENTE AO EXTRATO HIDROETANÓLICO DE *Physalis peruviana* POR 24 HORAS DE A) CÉLULAS NEOPLÁSICAS H460B E B) CÉLULAS EMBRIONÁRIAS DE RIM HEK293



Dados em Médias $\pm$ Desvio Padrão. A diferença foi avaliada segundo teste ANOVA seguido de Tukey * $p < 0,05$ tratamentos comparados aos controles; C=controle.

Fonte: a autora, 2022

De forma semelhante, MENG e colaboradores (2020) relataram a presença de flavonoides isolados da planta inteira de *Physalis angulata* que apresentaram alta atividade citotóxica em linhagens de células cancerosas humanas de pulmão (A549) e células de neoplasia linfóide de rato (p388), com relatos da indução de morte celular apoptótica. Da mesma forma, GAO *et al.* (2018) indicaram que um composto isolado de partes aéreas de *Physalis angulata* L (fisagulida) apresentou citotoxicidade significativa contra a linhagem celular de osteossarcoma humano MG-63, células de hepatocarcinoma HepG-2 e células de câncer de mama MDA-MB-231. Além disso, CHAIRISSY (2019) avaliou a apoptose e viabilidade celular de células de retinoblastoma frente ao extrato da folha de *Physalis angulata* e concluiu que a apoptose melhorada e o número reduzido de células vivas ocorreram com uma dose de 0,1mg/mL. Relatos na literatura demonstraram que o extrato etanólico de *Physalis*

peruviana inibiu o crescimento celular com potencial atividade citotóxica por apoptose de células de câncer de pulmão (WU *et al.*, 2009).

Tendo em vista as evidências do potencial das espécies de *Physalis* na atividade antineoplásica (SHENSTONE *et al.*, 2020), se fazem necessários novos estudos com outros tipos celulares e condições de estudo, assim como testes em modelos animais, na busca da elucidação dos possíveis mecanismos antineoplásicos envolvidos.

4.2 TESTES *IN VIVO*

4.2.1 Avaliação de utilização crônica de extrato hidroetanólico de *Physalis peruviana* em modelo animal com sobrepeso

Ratos apresentam relação positiva entre a ingestão de gordura na dieta e a obesidade, podendo compor um modelo adequado para estudar a obesidade alimentar. A dieta hipercalórica e hiperlipídica representa um perfil mais realista da dieta ocidental rica em carboidratos e gorduras (TAGLIARI *et al.*, 2017). Além disso, o consumo de altos níveis de frutose em humanos e animais leva a disfunção metabólica e está relacionada com a doença hepática gordurosa (ANGELIS *et al.*, 2012; SHEPHERD *et al.*, 2021). A suplementação de frutose parece aumentar genes de síntese de ácidos graxos e diminuem a sinalização da insulina no tecido hepático (SOFTIC *et al.*, 2017).

Os modelos animais de sobrepeso e obesidade citados na literatura tem duração média 6 a 10 semanas no período de indução (SEO *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2020). Estudos demonstraram que o estresse a longo prazo aumenta ingestão de alimentos e promove o ganho de peso e gordura (BRANTH *et al.*, 2007; HARIRI *et al.*, 2010).

Modelos aprimorados com períodos de indução maiores podem ser úteis nas avaliações de disfunções hepáticas relacionadas a obesidade (CHU *et al.*, 2017).

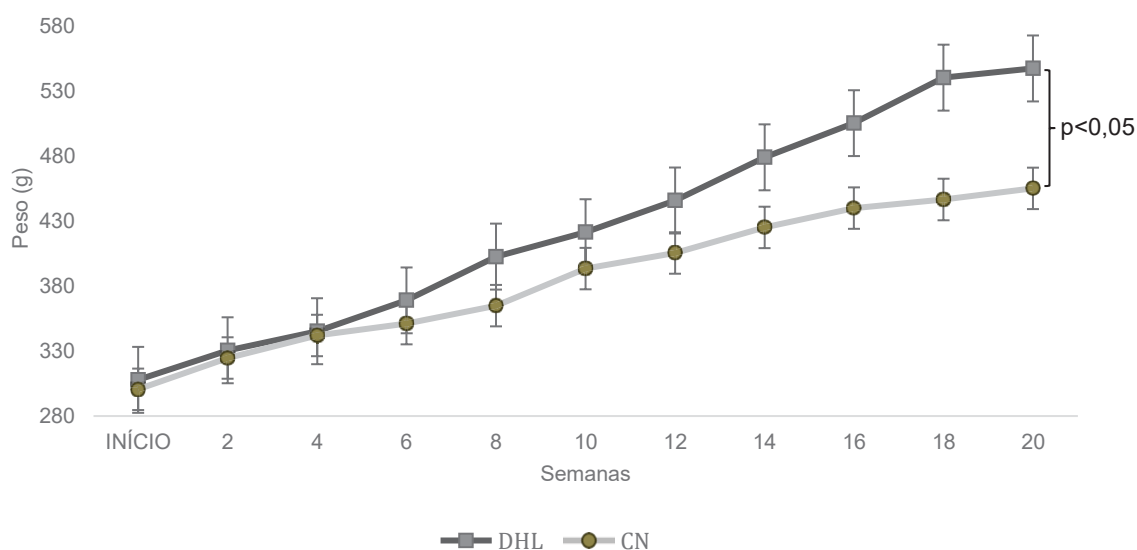
O etanol é frequentemente usado em farmacologia para dissolução de medicamentos. Quando comparado ao metanol, é considerado menos tóxico. Além disso, o uso de metanol como solvente extrator não é completamente seguro, uma vez que processos de evaporação podem acarretar em produção de formaldeído, assim como pequenas concentrações do composto estão

associadas a alterações neurológicas, disfunções hepáticas, lesões renais e carcinogênese (CHURCH e WITTING, 1997; RIETJENS *et al.*, 2014; POHANKA, 2016). Assim, os extratos hidroetanólicos de *Physalis peruviana* foram mais apropriados para os tratamentos do experimento *in vivo*.

4.2.1.1 Peso dos animais

Durante o período de indução, observou-se ganho de peso em todos os grupos de animais. Após 20 semanas de indução, ratos alimentados com dieta rica em gordura tiveram acréscimo médio de 80g (cerca de 25%) a mais no seu peso corporal que o grupo de ratos alimentados com dieta padrão (CN) (Figura 9).

FIGURA 9: ALTERAÇÃO ACUMULATIVA DO PESO DE ANIMAIS QUE RECEBERAM DIETA HIPERLIPÍDICA E CONTROLE NORMAL NO PERÍODO DE INDUÇÃO DO SOBREPESO (SEMANA 1 A SEMANA 20)



Dados em Médias $\pm$ Desvio Padrão. As diferenças entre os grupos foram testadas com T-Student $p < 0,05$

Nota: Início: início da indução de sobrepeso; DHL: grupo dieta hiperlipídica (n=32); CN: grupo controle normal (n=8)

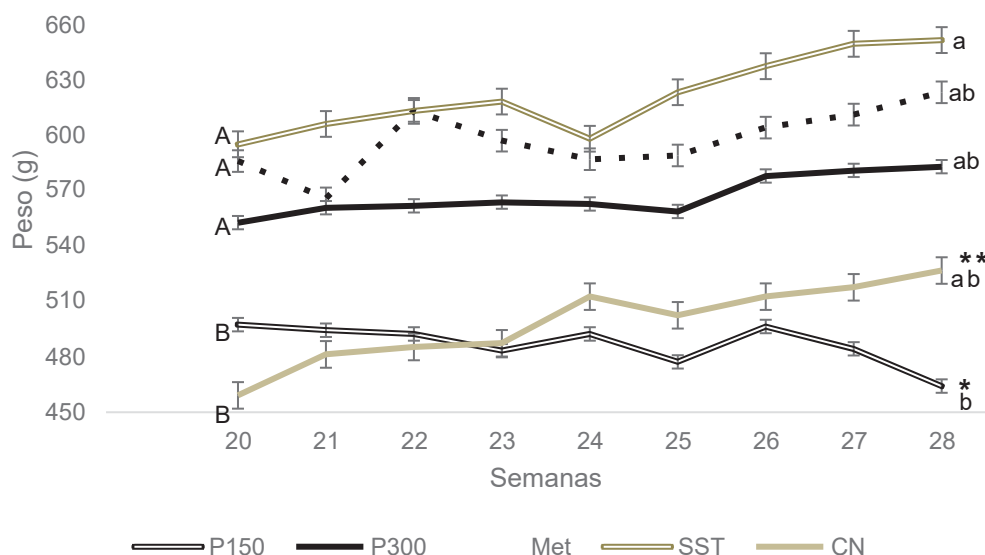
Fonte: a autora, 2022

Na análise entre grupos, comparando o início do tratamento (semana 20) os grupos CN e P150 eram estatisticamente diferentes dos demais grupos. Ao fim do período de tratamentos (semana 28) ainda na análise entre grupos, observaram-se diferenças significativas entre P150 (peso médio 464g) e SST (peso médio de 652g).

Na avaliação intragrupo, no mesmo período (semana 20 a semana 28), o ganho de peso estatisticamente significativo foi do grupo CN (+41,77g). O grupo P150 apresentou redução significativa (-28,4g), revelando possível influência do fruto na redução de peso corpóreo (Figura 10). Os demais grupos ganharam peso, embora não tenha sido estatisticamente significante: P300 (+23,55g), SST (+19,59g) e Met (+8,9g).

Analizando a influência da administração de extrato hidroetanólico de *Physalis alkekengi* por oito semanas, em modelo de camundongo obeso por consumo de dieta hiperlipídica, Lee e colaboradores (2020) observaram supressão significativa do ganho de peso a partir da quinta semana de tratamento, sugerindo que o extrato possuía efeitos antiobesidade. La Fuente e colaboradores (2020), avaliando camundongos que receberam alimentação hiperlipídica por oito semanas, afirmaram que os animais apresentaram um fenótipo obeso dado pelo peso total. No entanto, a suplementação dietética com *P. peruviana* preveniu o acúmulo de gordura visceral, mas não influenciou o peso total dos animais.

FIGURA 10: ALTERAÇÃO ACUMULATIVA DO PESO DE ANIMAIS NO PERÍODO DE TRATAMENTOS (SEMANA 20 A SEMANA 28)



Dados em Média±Desvio padrão. As diferenças entre os grupos foram testadas com ANOVA seguido de Tukey $n=40$. Letras maiúsculas diferentes indicam grupos diferentes estatisticamente na semana 20 ($p<0,05$). Letras minúsculas diferentes indicam grupos diferentes estatisticamente na semana 28 ($p<0,05$). As diferenças entre a semana 20 e a semana 28 intragrupo foram testadas com T-Student * $p=0,05$, ** $p=0,02$

Nota: P150 e P300: Grupos tratados com extratos hidroetanólicos de *Physalis peruviana* 150 e 300 mg/Kg; Met: Grupo tratado com Metformina 150 mg/Kg; SST: Grupo Controle sobrepeso sem tratamento; CN: Grupo Controle Normal.

Fonte: a autora, 2022

4.2.1.2 Composição corporal

Os valores da relação da circunferência abdominal pela circunferência torácica demonstraram não diferir entre grupos ($p < 0,05$). No entanto, houve uma redução significativa, quando se comparou início (semana 20) e fim (semana 28) dos tratamentos P150 e P300 (-0,10 cm), assim como no CN (-0,16 cm). Para o grupo SST esses valores se mantiveram muito próximos e para MET houve aumento significativo (+0,15 cm) (Tabela 4).

Em relação ao IMC, não houve diferença estatística entre os grupos, embora os tratamentos com os frutos tenham apresentado tendência percentual de redução, enquanto os demais grupos aumentaram o índice, destacando-se SST e CN (+9,6% e +11,76%, respectivamente).

O índice de Lee maior que 0,30 pode ser usado como indicador do excesso de gordura corporal (Bernardis e Patterson, 1968). Foi observado que o único grupo que manteve esse índice acima de 0,30 após o período de tratamento foi o grupo SST (Tabela 4). Entretanto, os grupos não se mostraram diferentes significativamente.

O trabalho de Angélico e colaboradores (2012) comparou ganho de peso entre grupos de animais que recebiam dieta hiperlipídica ($n=8$) e dieta padrão ($n=8$) e não observaram diferença significativa entre os grupos no que se referia ao ganho de peso, circunferências abdominal e torácica, IMC e índice de Lee. O estudo apontou a ampla variação e heterogeneidade intragrupo como um fator possivelmente determinante em relação a diferentes respostas à mesma dieta.

TABELA 4: COMPARATIVO DOS VALORES DE RELAÇÃO DA CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL E CIRCUNFERÊNCIA TORÁCICA (CA/CT), ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA (IMC) E ÍNDICE DE LEE EM RATOS COM SOBREPESO NO INÍCIO E FIM DOS TRATAMENTOS COM EXTRATO HIDROETANÓLICO DE *Physalis peruviana* 150 E 300 mg/Kg, METFORMINA 150 mg/Kg E CONTROLES (SOBREPESO SEM TRATAMENTO E NORMAL)

Parâmetros		P150	P300	Met	SST	CN
CA/CT (cm)	Início (S20)	1,31±0,13	1,37±0,08	1,30±0,09	1,37±0,09	1,32±0,05
	Fim (S28)	1,21±0,07	1,26±0,05	1,45±0,11	1,34±0,14	1,16±0,08
		*	*	*		*
IMC (g/cm ²)	Início (S20)	0,71±0,08	0,81±0,07	0,82±0,12	0,83±0,11	0,68±0,07
	Fim (S28)	0,68±0,14	0,80±0,08	0,84±0,24	0,91±0,17	0,76±0,10
Índice de Lee 3 [√] p (g)/NAL (cm)	Início (S20)	0,30±0,01	0,32±0,01	0,32±0,01	0,31±0,01	0,29±0,00
	Fim (S28)	0,28±0,01	0,30±0,01	0,30±0,01	0,32±0,01	0,30±0,01

Dados em Média±Desvio Padrão. Diferenças entre grupos foram testadas com ANOVA seguido de Tukey. n=40. Não houve diferença significativa entre os grupos nos parâmetros analisados n=40 (p>0,05)

Diferenças entre o início do tratamento (semana 20) e fim do tratamento (semana 28) intragrupos foram testadas pelo teste de T-Student Pareado n=40. (*p<0,05)

Nota: P150 e P300: Extrato hidroetanólico de *Physalis peruviana* 150 e 300 mg/Kg; Met: Metformina 150 mg/Kg; SST: Controle sobrepeso sem tratamento; CN: Controle Normal.

Início: início do tratamento (semana 20); Fim: fim do tratamento (semana 28)

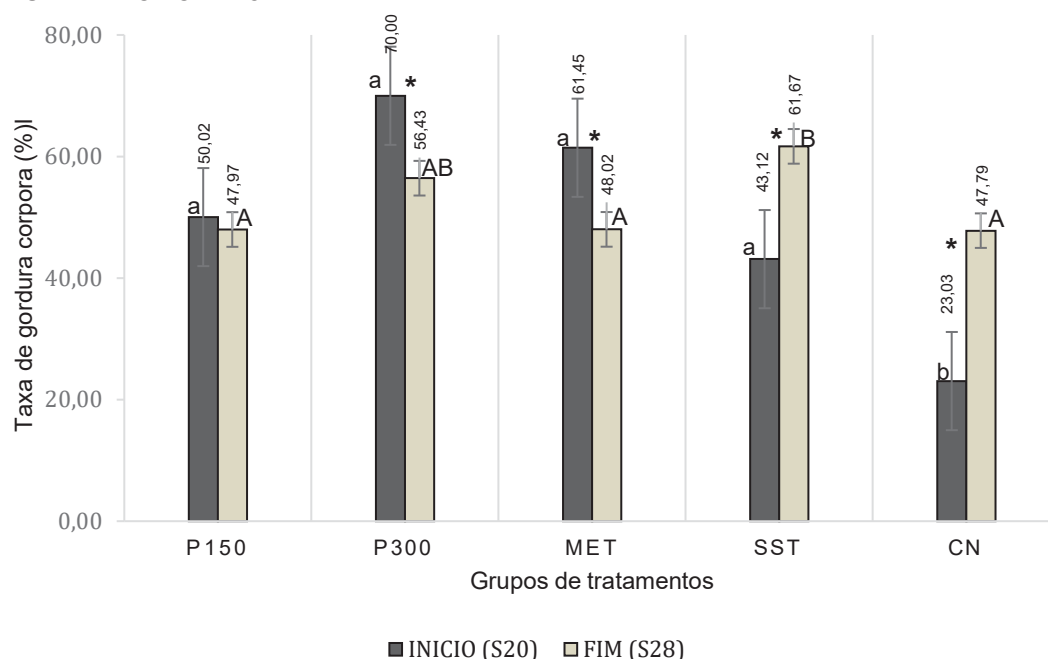
Fonte: A autora, 2022

4.2.1.3 Taxa de gordura dos animais

Analisando o momento anterior à administração dos tratamentos (semana 20), observou-se que o grupo CN se mostrou com a menor porcentagem de gordura corporal (27,35%), enquanto os demais grupos apresentaram taxas de gordura superiores a 40% (p<0,05) (Figura 11). Ao final dos tratamentos (semana 28), os grupos SST apresentou a maior porcentagem de gordura corporal (62,67%), significativamente diferente de P150 e CN (47%) e Met (48%).

Comparando os momentos antes e após administração dos tratamentos na análise intragrupos, pode-se avaliar que os grupos com tratamentos P300 e Met perderam gordura corporal significativa (-13%, p<0,05) e o grupo P150 demonstrou taxas de gordura semelhantes durante as intervenções (-3%, aproximadamente). Os ganhos médios de gordura corporal em SST e CN foram próximos a +20% (p<0,05).

FIGURA 11: EFEITO DO TRATAMENTO COM EXTRATO HIDROETANÓLICO DE *Physalis peruviana* 150 E 300 mg/Kg, METFORMINA 150 mg/Kg E CONTROLES (SOBREPESO SEM TRATAMENTO E NORMAL) NOS VALORES DE PORCENTAGEM DE GORDURA CORPORAL EM UM PERÍODO DE 8 SEMANAS



Dados em Média±Desvio Padrão. Diferenças entre grupos foram testadas com ANOVA (Tukey) n=40. Letras minúsculas diferentes indicam grupos diferentes estatisticamente na semana 20 ($p < 0,05$). Letras maiúsculas diferentes indicam grupos diferentes estatisticamente na semana 28 ($p < 0,05$).

Diferenças entre o início do tratamento (semana 20) e fim do tratamento (semana 28) intragrupos foram testadas pelo teste de T-Student Pareado n=40 (* $p < 0,05$).

Nota: P150 e P300: Extrato hidroetanólico de *Physalis peruviana* 150 e 300 mg/Kg; MET: Metformina 150 mg/Kg; SST: Controle sobrepeso; CN: Controle Normal.

Início: início do tratamento (semana 20); Fim: fim do tratamento (semana 28)

Fonte: A autora, 2022

Sabe-se que a Metformina é um fármaco já bem descrito na literatura, possuindo conhecido efeito hipoglicemiante, o que o torna muito útil no tratamento de Diabetes Mellitus tipo 2. Um interesse clínico mais recente nesse medicamento está associado ao seu possível efeito na redução de gordura corporal, provavelmente devido a seu efeito a nível hipotalâmico, atuando na sensação de saciedade, e também por sua atuação no microbioma intestinal, além da regulação da gliconeogênese hepática, da redução da produção de insulina e do controle da oxidação e armazenamento de gordura no fígado, músculo esquelético e tecido adiposo (MALIN e KASHYAP, 2014; CHAKHTOURA *et al.*, 2018; YEREVANIAN e SOUKAS, 2019).

A manutenção dos níveis de gordura corporal no grupo P150 e o decréscimo de gordura no grupo P300 revelou um potencial efeito redutor de gordura, possivelmente promovido pelo fruto. Em um trabalho que avaliou efeitos

do tratamento com suco de *Physalis peruviana* nos níveis de adiponectina em um modelo animal com sobrepeso induzido por estreptozotocina, os autores relataram que os grupos de animais tratados com 5 mL/kg e 25 mL/kg apresentaram-se com maiores e significativos níveis de adiponectina que os grupos controle. Tal hormônio é descrito como importante fator no controle metabólico, destacando-se a manutenção glicêmica e catabolismo de ácidos graxos (DEWI *et al.*, 2018). Além disso, Kumagai e colaboradores (2020) isolaram dois compostos, o hydroxywithanolide E e o withanolide E, classificados como anti-adipogênicos em extrato metanólico de *Physalis peruviana*. Os autores destacaram o potencial inibitório que esses compostos apresentaram frente a expressão de RNA mensageiro de fatores adipogênicos, bem como parecem atuar na supressão da expansão clonal de adipócitos.

Os grupos Controle saudável e sobrepeso ganharam gordura significativamente, o que era esperado, já que a única intervenção realizada nesses grupos foi a administração de água por gavagem e sua dieta foi mantida normalmente. No caso do grupo CN, apesar do acréscimo de gordura corporal, esses animais chegaram ao final do período de tratamento a uma média de gordura semelhante à dos grupos de tratamento. ZANCHET e colaboradores (2012) afirmaram que a dieta *ad libitum*, mesmo com a administração de ração padrão, pode levar a alterações metabólicas semelhantes a dieta hipercalórica em ratos Wistar, o que pode explicar o acréscimo de gordura no grupo saudável.

4.2.1.4 Análises do sangue dos animais

4.2.1.4.1 Hemograma

Na análise do hemograma, em relação aos dados disponíveis de série vermelha e plaquetária, foi possível averiguar que os valores médios de número de células vermelhas (RBC); Hematócrito (HCT); Volume corpuscular médio (VCM) estavam muito próximos entre os grupos P150, P300 e controles, não indicando indícios de anemia ou anisocitose na série vermelha, tampouco trombocitopenia, demonstrando que provavelmente não houve toxicidade a nível medular ou alteração da hemostasia primária nos ratos que faziam parte do experimento (Tabela 5).

Destacam-se as médias RBC e HCT do grupo Met, com tendência significativa a redução de células vermelhas ($p < 0,05$). Existem relatos de que a Metformina pode influenciar no desenvolvimento de anemia, provavelmente associado a deficiência de vitamina B12 associada ao uso prolongado do medicamento (KO *et al.*, 2014; ARODA *et al.*, 2016). Donnelly e colaboradores, (2020) avaliaram em estudo observacional de base populacional a associação do uso da Metformina e o desenvolvimento de anemia em indivíduos diabéticos tipo 2. Concluíram que cada 1 g/dia de uso de metformina aumenta em 2% o risco de anemia por ano.

TABELA 5: VALORES MÉDIOS DOS ÍNDICES HEMATIMÉTRICOS RELACIONADOS A ANÁLISE DE SÉRIE VERMELHA E CONTAGEM DE PLAQUETAS NOS GRUPOS DE ANIMAIS TRATADOS COM COM EXTRATO HIDROETANÓLICO DE *Physalis peruviana* 150 E 300 mg/Kg, METFORMINA 150 mg/Kg E CONTROLES (SOBREPESO SEM TRATAMENTO E NORMAL)

Índice	P150	P300	MET	SST	CN
RBC 10 ⁶ /μL	9,70±1,59	10,02±1,28	8,12±1,87*	10,27±1,81	10,87±1,06
HCT %	53,50±9,44	58,45±8,26	44,31±10,60*	59,95±11,44	62,32±6,90
VCM fL	55,10±1,85	58,56±1,80	54,95±1,85	58,31±1,44	57,31±1,55
Plaquetas 10 ⁶ /μL	744,14±197,32	693,37±131,21	691,42±316,50	700,42±179,44	642,85±168

Legenda: Dados em Média±Desvio Padrão. Diferenças entre grupos foram testadas com ANOVA seguido de Tukey n=40 (* $p < 0,05$ comparado ao CN).

Nota: P150 e P300: Extrato hidroetanólico de *Physalis peruviana* 150 e 300 mg/Kg; MET: Metformina 150 mg/Kg; SST: Controle sobrepeso sem tratamento; CN: Controle Normal; RBC: Red Blood Cell; HCT: hematócrito; VCM: Volume corpuscular médio, RDW: Red Cell Distribution Width

Fonte: a autora, 2022

Quando se analisam os dados referentes à série leucocitária do hemograma (Tabela 6), temos que os grupos P150 e SST apresentaram-se diferentes significativamente dos controles ($p < 0,05$). Considerando as sugestões de LUNKES *et al.* (2019), que avaliaram valores médios em leucogramas de animais controle de diferentes biotérios brasileiros, pode-se considerar valores de referência para leucócitos totais de $5,6 \pm 0,5$ a $9,7 \pm 2,2 \times 10^3/\mu\text{L}$. Nessa análise, aponta-se que os grupos P300, SST e CN apresentaram leucocitose. Nesse contexto é possível observar que a linhagem dos granulócitos apresentou-se com aumento importante nesses grupos.

TABELA 6: VALORES MÉDIOS DA CONTAGEM DE LEUCÓCITOS NOS GRUPOS DE ANIMAIS TRATADOS COM EXTRATO HIDROETANÓLICO DE *Physalis peruviana* 150 E 300 mg/Kg, METFORMINA 150 mg/Kg E CONTROLES (SOBREPESO SEM TRATAMENTO E NORMAL)

Índice x10 ³ / µL	P150	P300	MET	SST	CN
Leucócitos	9,02±4,02*	51,92±9,68	4,67±1,73*	54,4±12,2	51,7±7,75
Linfócitos	5,88±3,39	2,86±0,95	3,8±1,45	3,07±1,16	2,88±0,75
Monócitos	0,52±2,09	0,87±0,24	0,17±0,076*	0,97±0,335	0,945±0,19
Granulócitos	2,61±5,98*	48,18±8,54	0,7±0,28*	50,35±10,78	47,87±6,82

Legenda: Resultados apresentados como Média±Desvio Padrão. Diferenças entre grupos foram testadas com ANOVA seguido de Tukey n=40 (*p<0,05 comparado ao CN)

Nota: P150 e P300: Extrato hidroetanólico de *Physalis peruviana* 150 e 300 mg/Kg; MET: Metformina 150 mg/Kg; SST: Controle sobrepeso sem tratamento; CN: Controle Normal.

Fonte: a autora, 2022

Sugere-se, portanto, que houve processo inflamatório ativo nos grupos P300, SST e CN. Essa hipótese estaria associada a limitações do experimento, uma vez que processos inflamatórios sem sintomas aparentes ou processos infecciosos seriam diagnosticados e controlados mediante avaliação periódica de parâmetros e marcadores sanguíneos no decorrer do experimento. No entanto, essa prática é impossibilitada pelo volume de sangue que as técnicas de análise carecem.

Tomando como base outra linha de raciocínio que admite que a granulocitose apresentada tenha sido fisiológica, uma possível explicação pode ser dada por NASCIMENTO *et al.*, (2004) que sugeriram que o estresse agudo promovido pela contenção pode estar associado a alterações leucocitárias como a neutrofilia. Considerando que o procedimento de eutanásia foi realizado de forma que os grupos P300, SST e CN foram os últimos grupos a serem anestesiados e eutanasiados, a origem de uma leucocitose transitória em consequência do estresse intenso pode ter resultado nos valores observados.

Do ponto de vista relacionado ao estresse crônico, HEIDT *et al.* (2014) afirmaram que condições de estresse repetido em camundongos, como a gavagem diária, levam as fibras nervosas simpáticas a liberarem grandes quantidades de noradrenalina e essa possui efeito estimulador em nichos da medula óssea, levando a proliferação de células-tronco hematopoiéticas, o que resulta em aumento da produção de neutrófilos e monócitos inflamatórios. Tais

fatores estressantes fizeram parte do experimento e podem ter gerado contagens alteradas no hemograma dos animais dos grupos alterados.

4.2.1.4.2 Análise Bioquímica

4.2.1.4.2.1 Marcadores Glicêmicos

Os valores de marcadores glicêmicos obtidos demonstraram que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos tratamento e os controles. A ração hiperlipídica utilizada no experimento apresentava conteúdo de carboidratos próximo a 15%, o que pode ser considerado uma proporção baixa comparado a modelos que visam o desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo 2 (HOLEMANS *et al.*, 2004; PINYO *et al.*, 2021)

Se analisarmos os parâmetros de glicemia de jejum e glicemia média estimada pela hemoglobina glicada obtidos no momento da eutanásia, pode-se concluir que os grupos com tratamentos P150, P300 e Met se apresentaram estatisticamente iguais aos controles SST e CN (Tabela 7).

TABELA 7: VALORES DE GLICEMIA NO MOMENTO DA EUTANÁSIA E VALOR DE GLICOSE MÉDIA ESTIMADA PELA ANÁLISE DE HEMOGLOBINA GLICADA NOS GRUPOS DE ANIMAIS TRATADOS COM EXTRATO HIDROETANÓLICO DE *Physalis peruviana* 150 E 300 MG/KG, METFORMINA 150 MG/KG E CONTROLES (SOBREPESO SEM TRATAMENTO E NORMAL)

Análise (mg/dl)	P150	P300	MET	SST	CN
Glicemia de jejum	76,42±12,5	79±10,6	86,6±6,9	87,57±9,1	71,00±9
Glicemia média estimada	91,91±7,4	95,39±6,2	86,88±4,3	95,57±10,5	82,18±6,3

Legenda: Resultados apresentados como Média±Desvio Padrão. Diferenças entre grupos foram testadas com ANOVA seguido de Tukey n=40. Não houve diferença significativa entre os grupos nos parâmetros analisados (p>0,05)

Nota: P150 e P300: Extrato hidroetanólico de *Physalis peruviana* 150 e 300 mg/Kg; MET: Metformina 150 mg/Kg; SST: Controle sobrepeso sem tratamento; CN: Controle Normal; Glicemia média estimada com base nos valores de hemoglobina glicada.

Fonte: a autora, 2022

Embora não se tenha observado diferença estatística entre os grupos estudados, pode-se observar que os valores médios dos grupos tratados com extratos de *P. peruviana* estiveram mais próximos dos valores de CN na glicemia de jejum. Já para a glicose média estimada pela glicação da hemoglobina, os

valores do grupo Met se aproximam mais dos valores de CN, indicando uma dinâmica glicêmica semelhante aos parâmetros de normalidade para esse experimento, o que é esperado, tendo em vista que o medicamento é destinado ao controle de hiperglicemia no Diabetes Mellitus.

Os resultados se mostraram distintos de RODRIGUEZ RAMOS (2017), que observou diferença significativa na redução dos valores de glicemia entre grupos de ratos diabéticos sem tratamento e tratados com o extrato hidroetanólico de *Physalis peruviana*. Neste trabalho, o modelo diabético se deu pela injeção de Aloxano, mecanismo diferente dos modelos obtidos por consumo de dieta hiperlipídica, como o avaliado por PEREIRA *et al.*, 2018, que não encontrou diferenças significativas nos valores glicêmicos dos grupos de animais tratados com dieta padrão e dieta hiperlipídica por 12 semanas.

4.2.1.4.2.2 Teste de sobrecarga à glicose

Diferentes episódios de medidas da glicemia possibilitaram avaliar diferentes momentos do experimento, podendo apresentar um comparativo das diferenças entre as dosagens de glicemia de jejum e da glicemia após 120 minutos de sobrecarga de glicose por gavagem nos momentos antes da indução (semana 1), início dos tratamentos (semana 20) e fim dos tratamentos (semana 28).

Pode-se observar que existiu uma tendência a maiores acréscimos de valores glicêmicos na semana 20, logo após o período de indução. Ao final dos tratamentos, o acréscimo da glicemia após sobrecarga glicêmica diminuiu em todos os grupos, destacando-se redução glicêmica média de 16 mg/dL no grupo Met e de 10 mg/dL em P300 (Tabela 8). A metformina é o tratamento medicamentoso de primeira linha para o diabetes tipo 2, atuando no controle de hiperglicemia crônica (RENA *et al.*, 2013). No trabalho de Kaplanian e colaboradores (2022), os autores discutiram sobre a dificuldade de se elucidar os mecanismos de ação da Metformina em modelos animais, uma vez que, aparentemente, a atuação do medicamento possui diferentes vias que se sobrepõem, se influenciam e alteram o comportamento dos níveis glicêmicos, inclusive desencadeando em alguns momentos o aumento da glicose no sangue. De acordo com o relato de Mora e colaboradores (2010), a administração oral do

extrato de *Physalis peruviana* durante 15 dias em ratos diabéticos por injeção de estreptozotocina, reduziu os níveis de glicose no sangue em mais de 30%, resultado superior ao encontrado neste estudo. Zhao *et al.* (2017) obtiveram redução média de 29% da glicemia após 5 semanas de tratamento com um polissacarídeo isolado de *Physalis alkekengi* em camundongos diabéticos por injeção intraperitoneal de estreptozotocina, revelando similaridade com os resultados de MORA *et al.* (2010).

TABELA 8: DIFERENÇA MÉDIA DOS VALORES DE GLICEMIA DE JEJUM E APÓS 120 MINUTOS DE SOBRECARGA GLICÊMICA NOS MOMENTOS ANTES DA INDUÇÃO, INÍCIO E FIM DOS TRATAMENTOS NOS GRUPOS SUPLEMENTADOS COM EXTRATO HIDROETANÓLICO DE *Physalis peruviana* 150 E 300 MG/KG, METFORMINA 150 MG/KG E CONTROLES (SOBREPESO SEM TRATAMENTO E NORMAL)

	Δ GLICEMIA (mg/dL)				
	P150	P300	Met	SST	CN
Semana 1	+18,5 $\pm$ 14	+5,7 $\pm$ 7*	+19,6 $\pm$ 26	+8,4 $\pm$ 6*	+16,5 $\pm$ 19
Semana 20	+31,6 $\pm$ 15	+45,9 $\pm$ 14	+45,2 $\pm$ 18	+33 $\pm$ 13	+36,1 $\pm$ 13
Semana 28	+26,4 $\pm$ 24	+36,1 $\pm$ 11	+29,7 $\pm$ 11	+32,6 $\pm$ 18	+29,8 $\pm$ 14

Dados em Média $\pm$ Desvio Padrão. Diferenças entre grupos foram testadas com ANOVA (Tukey) n=40. (*p<0,05 na comparação com CN)

Nota: P150 e P300: Extrato hidroetanólico de *Physalis peruviana* 150 e 300 mg/Kg; MET: Metformina 150 mg/Kg; SST: Controle sobrepeso sem tratamento; CN: Controle Normal Antes da indução (semana1); Início: início do tratamento (semana 20); Fim: fim do tratamento (semana 28); Δ =glicemia após 120 minutos de sobrecarga glicêmica – glicemia de jejum.

Fonte: a autora, 2022

Da mesma forma que nos dados de glicemia em jejum, podemos analisar a tendência ao aumento da glicemia na semana 20, após indução, seguida de redução dos valores médios de glicemia na semana 28, fim dos tratamentos. O grupo P150 demonstrou valores médios mais próximos dos valores de CN (Figura 13).

Interessante observar que todos os grupos apresentaram declínio significativo dos valores de glicemia pós sobrecarga, quando se compra as semanas 20 e 28 (início e fim dos tratamentos). Chama a atenção o fato de que até mesmo o controle SST, que recebeu água no processo de gavagem, apresentou esse padrão de redução. Para a avaliação mais completa das causas desse comportamento, seria interessante avaliação de curvas glicêmicas

resultante de testes de tolerância a glicose, pois esse teste fornece parâmetros mais completos da dinâmica da absorção da glicose em diferentes tempos de análise. Pelo número de animais e escassez de material e reagentes durante o período experimental, a impossibilidade de realização de testes de tolerância a glicose foi uma limitação encontrada neste trabalho.

4.2.1.4.2.3 Perfil lipídico

Na Tabela 9 estão apresentados por grupos os valores médios obtidos na quantificação de lipídeos no soro dos ratos no momento da eutanásia.

TABELA 9: VALORES DE LIPÍDEOS NO MOMENTO DA EUTANÁSIA NOS GRUPOS DE ANIMAIS TRATADOS COM EXTRATO HIDROETANÓLICO DE *Physalis peruviana* 150 E 300 MG/KG, METFORMINA 150 MG/KG E CONTROLES (SOBREPESO SEM TRATAMENTO E NORMAL)

Analito (mg/dl)	P150	P300	MET	SST	CN
Colesterol total	57±6,2*	52,5±11,6*	50,2±8,2*	54,3±1*	72,8±2
HDL	18,4±3,9	18,6±3,7	19,6±3,8	19,5±5,3	21,4±8,7
LDL	25,7±6,6	12,3±5,9*	19±6,4	21,4±7,1	24,7±16,4
Triglicerídeos	60,8±20	77,6±30,7	57±13,1	62,4±18,4	120,8±38,1

Legenda: Resultados apresentados como média±Desvio Padrão. Diferenças entre grupos foram testadas com ANOVA seguido de Tukey n=34 (*p<0,05 na comparação com CN)

Nota: P150 e P300: Extrato hidroetanólico de *Physalis peruviana* 150 e 300 mg/Kg; MET: Metformina 150 mg/Kg; SST: Controle sobrepeso sem tratamento; CN: Controle Normal

Fonte: a autora, 2022

Ao observar os valores obtidos na quantificação de marcadores lipídicos, pode-se afirmar que os grupos se apresentaram estatisticamente iguais em relação a HDL e Triglicerídeos. De forma semelhante, no trabalho de La Fuente e colaboradores (2020), camundongos obesos por dieta hiperlipídica que receberam suplementação com *P peruviana* não tiveram diferença observada nos níveis de triglicerídeos em relação ao controle saudável e a suplementação com o fruto não teve efeito na diminuição dos níveis de colesterol nos animais.

Já para os valores de colesterol, observou-se que o grupo CN apresentou maiores valores, significativamente diferentes dos demais grupos. Para LDL, o grupo P300 apresentou a menor média (12,35 mg/dl), significativamente diferente dos grupos controle, o que pode sugerir possível

influência da dosagem no controle dos índices dessa lipoproteína. Da mesma forma, CHEN *et al.* (2019) relataram efeito redutor de *Physalis pubescens* nos níveis de LDL em camundongos diabéticos induzidos por estreptozotocina.

4.2.1.4.2.4 Marcadores de função hepática e renal

Na tabela 10 estão apresentados por grupos os valores médios obtidos na quantificação de enzimas hepáticas Aspartato aminotransferase (AST) e Alanina Aminotransferase (ALT), bem como os marcadores de função renal ureia e creatinina, no soro dos ratos no momento da eutanásia.

TABELA 10: VALORES DE ENZIMAS HEPÁTICAS AST E ALT E MARCADORES RENAIIS UREIA E CREATININA NO MOMENTO DA EUTANÁSIA NOS GRUPOS DE ANIMAIS TRATADOS COM EXTRATO HIDROETANÓLICO DE *Physalis peruviana* 150 E 300 MG/KG, METFORMINA 150 MG/KG E CONTROLES (SOBREPESO SEM TRATAMENTO E NORMAL)

Analito (mg/dl)	P150	P300	MET	SST	CN
AST	132,1±21,4	69,5±15,8*	83±9,9*	99,2±18,8	116±36,9
ALT	27,8±3,6*	33,8±9,7*	46±5,9*	48,2±8,1	69,2±18,4
Ureia	24,6±3,6*	23±4,3*	24,3±6,2*	24,14±7,8*	47,33±10,4
Creatinina	0,6±0,1	0,495±0,1	0,4±0,1	0,471±0,1	0,44±0,1

Legenda: Resultados apresentados como média±Desvio Padrão. Diferenças entre grupos foram testadas com ANOVA seguido de Tukey (AST e ALT n=34) (Ureia e Creatinina n=36)

*p<0,05 na comparação com CN

Nota: P150 e P300: Extrato hidroetanólico de *Physalis peruviana* 150 e 300 mg/Kg; MET: Metformina 150 mg/Kg; SST: Controle sobrepeso sem tratamento; CN: Controle Normal; AST: Aspartato aminotransferase; ALT: Alanina Aminotransferase

Fonte: a autora, 2022

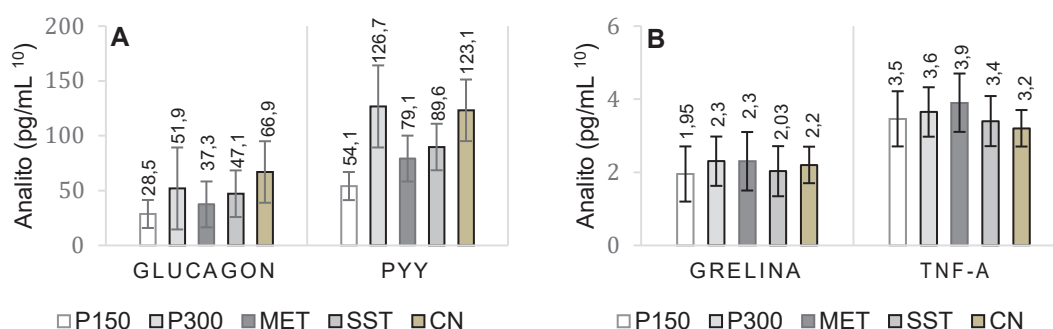
Em relação aos valores de AST, o grupo P150 se aproximou dos valores do CN e as médias de ALT do grupo SST foram estatisticamente semelhantes às do CN. Os valores de ureia e creatinina obtidos demonstraram-se semelhantes entre os grupos, sendo que apenas na quantificação de ureia no grupo CN houve diferença significativa dos demais grupos. A taxa de produção de ureia não é constante e aumenta com uma dieta rica em proteína, o que pode ter determinado esse aumento no grupo CN, considerando que o conteúdo proteico da ração padrão era maior que na dieta hiperlipídica (URBSCHAT *et al.*, 2011).

Em uma análise geral, o que chamou atenção nos dados das dosagens bioquímicas foi a heterogeneidade dos valores, dados os valores de desvio padrão elevados. Essa variabilidade também parece estar associada a limitações do período experimental, como dificuldades na preservação dos animais frente ao estresse, principalmente no momento da eutanásia. Em uma análise crítica do protocolo de eutanásia executado, pode-se ressaltar que não foi possível promover um período de aclimação após o transporte dos animais até a sala de eutanásia, o que possivelmente influenciou na qualidade dos dados bioquímicos. Obernier e Baldwin (2006) defenderam que, mesmo que de curta duração, o transporte pode confundir a pesquisa no caso de não haver um período de aclimação para restauração da homeostase, que dura média de 1 a 7 dias após o transporte. Como vieses importantes relacionados ao estresse do transporte, os autores citaram alterações de frequência cardíaca, no hemograma e na análise bioquímica, com elevações de parâmetros como cortisol, perfil lipídico, proteínas e glicose. Reforçando essa teoria, Almeida e colaboradores (2011) avaliaram a influência do estresse sonoro em ratos submetidos a dieta obesogênica e encontraram que a dieta hipercalórica isolada e em associação com o estresse aumentou valores de colesterol total e HDL, colesterol e os lipídios hepáticos, mas não promoveu a hiperglicemia, comportamento muito semelhante ao verificado nesse estudo.

4.2.1.4.3 Análise Hormonal

Em relação a avaliação de hormônios, não houve diferença significativa entre os grupos, embora os níveis médios de hormônios tenham apresentado tendências semelhantes, com destaque para P300 e CN (Figura 12).

FIGURA 12: VALORES MÉDIOS DE A) GLUCAGON E PYY B) GRELINA E TNF-ALFA NO MOMENTO DA EUTANÁSIA NOS GRUPOS DE ANIMAIS TRATADOS COM EXTRATO HIDROETANÓLICO DE *Physalis peruviana* 150 E 300 MG/KG, METFORMINA 150 MG/KG E CONTROLES (SOBREPESO SEM TRATAMENTO E NORMAL)



Dados em Média±Desvio Padrão. Diferenças entre grupos foram testadas com ANOVA (Tukey) n=36. Não houve diferença significativa entre os grupos nos parâmetros analisados ($p>0,05$)

Nota: P150 e P300: Extrato hidroetanólico de *Physalis peruviana* 150 e 300 mg/Kg; Met: Metformina 150 mg/Kg; SST: Controle sobrepeso sem tratamento; CN: Controle Normal.

Fonte: a autora, 2022

Os valores obtidos na quantificação de leptina e insulina não estabeleceram um padrão de resposta, o que possivelmente foi ocasionado pelos mesmos fatores estressantes no momento da eutanásia. Apesar da variabilidade dos resultados observada através dos expressivos valores de desvios padrão, na análise dos valores médios de glucagon, PYY, grelina e TNF-alfa, verificou-se uma tendência dos grupos P300 e CN se comportarem de maneira semelhante.

O glucagon é um hormônio peptídico produzido nas células alfa pancreáticas e possui papel bem elucidado na homeostase da glicose e gliconeogênese. O glucagon é liberado do pâncreas durante o estágio inicial do jejum em resposta à queda dos níveis de glicose no plasma. A hiper glucagonemia está presente na obesidade e na resistência à insulina. A produção hepática de glicose exacerbada, por sua vez, promove a hiperglicemia e aumenta o risco de desenvolvimento de Diabetes tipo 2 (STERN et al, 2022). Tomando como base o grupo controle normal, não se observou hiper glucagonemia nos grupos de tratamentos ou no grupo SST.

Os níveis médios de PYY se apresentaram maiores em P300 e CN, sugerindo que os níveis do peptídeo podem estar associados aos mecanismos de redução de gordura corporal apresentados no grupo tratado com extrato de *Physalis peruviana* na maior dosagem. Este hormônio é secretado pelas células L ileais após as refeições e é descrito como um composto com atividade na

redução da ingestão alimentar e ganho de peso corporal, o que revela seu potencial terapêutico no tratamento da obesidade. Assim, quando aumenta o consumo de calorias nos modelos animais obesos, os níveis totais de PYY em jejum tendem a diminuir (PITTNER *et al.*, 2004; RAHARDIO *et al.*, 2007; ZAC-VARGHESE *et al.*, 2011). Estudos demonstraram que se faz efetivo o uso de doses farmacológicas de PYY para inibir o apetite de roedores no tratamento experimental da obesidade, assim como animais deficientes em PYY são utilizados para obtenção de modelos obesos (ABBOTT *et al.*, 2006; XU *et al.*, 2011; WANG *et al.*, 2014).

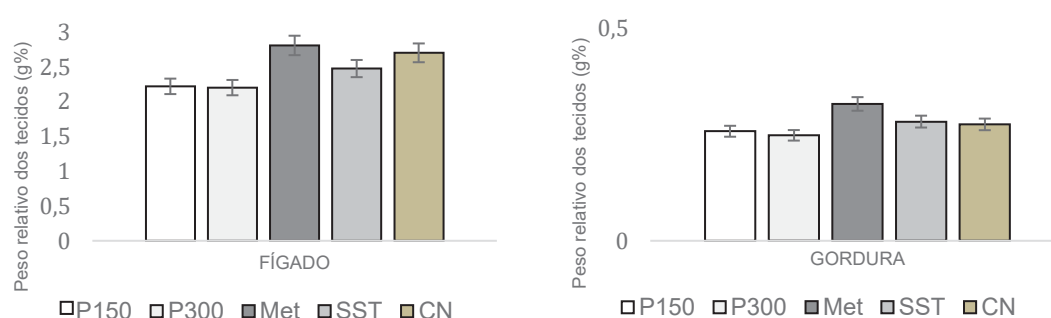
A grelina é um hormônio que interage com o receptor do hormônio do crescimento e modula a resposta aos estímulos alimentares por meio de neurônios envolvidos na regulação e resposta aos estímulos alimentares. Também produz efeitos periféricos no metabolismo lipídico, incluindo aumento da massa de tecido adiposo branco, estimulação da lipogênese no fígado e modulação da sensibilidade gustativa. (LV *et al.*, 2018; BOCCELLINO e STEFANIA D'ANGELO 2020). Relatos sugerem que redução nos níveis de grelina decorrentes de cirurgias bariátricas resultam em flutuação do apetite após as refeições e preservação da redução de peso alcançada com esses procedimentos (MAKRIS *et al.*, 2017). Neste trabalho, a média dos níveis de grelina dos grupos, especialmente em P300 e Met apresentaram tendência semelhante ao CN, indicando que esse hormônio pode exercer alguma influência na diminuição de gordura verificados nesses grupos.

A inflamação crônica está frequentemente associada à obesidade e os níveis dessa citocina no tecido adiposo se correlacionam com o grau de adiposidade e resistência à insulina. (TZANAVAR *et al.*, 2010; ALZAMIL, 2019). Neste experimento as tendências dos níveis médios de TNF- α não diferiram entre os grupos. Os efeitos imunomoduladores do extrato etanólico de *P. angulata* foram avaliados por DALTRO *et al.*, 2021, que mediram citocinas inflamatórias em macrófagos ativados e encontraram, de forma divergente, redução nos níveis de TNF- α nas células tratadas.

4.2.1.5 Análise dos órgãos

Os pesos relativos de fígado e gordura estão representados na figura 13. De modo geral, os valores médios de peso dos órgãos foram semelhantes entre os grupos, não apresentando diferença significativa. No entanto, na análise de peso do fígado, o grupo Met apresentou a maior média.

FIGURA 13: MÉDIA DO PESO RELATIVO DE FÍGADO E GORDURA NO MOMENTO DA EUTANÁSIA NOS GRUPOS DE ANIMAIS TRATADOS COM EXTRATO HIDROETANÓLICO DE *Physalis peruviana* 150 E 300 MG/KG, METFORMINA 150 MG/KG E CONTROLES (SOBREPESO SEM TRATAMENTO E NORMAL)



Dados em Média±Desvio Padrão. Diferenças entre grupos foram testadas com ANOVA (Tukey) n=38. Não houve diferença estatística entre grupos nos parâmetros analisados ($p>0,05$)

Nota: P150 e P300: Extrato hidroetanólico de *Physalis peruviana* 150 e 300 mg/Kg; Met: Metformina 150 mg/Kg; SST: Controle sobrepeso sem tratamento; CN: Controle Normal.

Fonte: a autora, 2022

O aumento do relativo do fígado é forte indicativo do aumento dos componentes teciduais hepáticos (CALDEIRA *et al.*, 2021). Na tabela 10, a seguir, se pode observar a avaliação histopatológica do fígado, que auxilia na compreensão da relação dos tratamentos e modificações a nível celular.

TABELA 11: ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA NOS GRUPOS DE ANIMAIS TRATADOS COM EXTRATO HIDROETANÓLICO DE *Physalis peruviana* 150 E 300 MG/KG, METFORMINA 150 MG/KG E CONTROLES (SOBREPESO SEM TRATAMENTO E NORMAL)

Alteração	P150	P300	Met	SST	CN
ESTEATOSE	12,5%	37,5%	42,86%	100%	12,5%
Grau 0 (<5%)	87,50%	62,50%	57,14%	0%	87,50%
Grau 1 (>5 a =33%)	12,50%	25%	0%	0%	0%
Grau 2 (>33 a =66%)	0%	12,50%	28,57%	42,86%	12,50%
Grau 3 (>66%)	0%	0%	14,29%	57,14%	0%
ESTEATOSE MICROVESICULAR	12,50%	12,50%	42,85%	100%	12,50%
BALONIZAÇÃO DE HEPATÓCITOS	0%	12,5%	57,15%	100%	12,5%
Grau 0 (ausente)	100%	87,50%	42,85%	0%	87,50%
Grau 1 (Poucas células)	0%	12,50%	42,85%	14,29%	12,50%
Grau 2 (muitas células ou proeminente)	0%	0%	14,30%	85,71%	0%

Nota: P150 e P300: Extrato hidroetanólico de *Physalis peruviana* 150 e 300 mg/Kg; Met: Metformina 150 mg/Kg; SST: Controle sobrepeso sem tratamento; CN: Controle Normal. n=40.
Fonte: a autora, 2022

A obesidade é fortemente associada à esteatose simples e suas complicações, como esteato-hepatite não alcoólica, cirrose e carcinoma hepatocelular. Existem indícios de que a distribuição do tecido adiposo tenha maior influência na resistência à insulina do que o IMC. Ácidos graxos livres e adipocinas derivados do tecido gorduroso visceral e a sua inflamação crônica são fatores primordiais para a progressão da lesão hepática na doença hepática gordurosa não alcoólica (MILIC *et al.*, 2014; POLYZOS *et al.*, 2019).

A doença hepática gordurosa não alcoólica é caracterizada por acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos, ocasionando destruição celular, resposta imune e inflamação. Tal condição inflamatória é dita como causa da progressão para fibrose, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. Tal comprometimento hepático é fortemente associado à obesidade, dislipidemia e diabetes tipo 2, sendo considerado uma manifestação hepática da síndrome metabólica (BURLAMAQUI *et al.*, 2011; MALAGO *et al.*, 2021)

Em termos de padrão morfológico, a esteatose macrovesicular se manifesta com presença de grandes e únicos vacúolos de gorduras no citoplasma de hepatócitos, comumente marginalizando componentes celulares. Na classificação microvesicular, de maior gravidade e importância clínica, os hepatócitos possuem pequenas inclusões citoplasmáticas de gordura,

decorrentes da β -oxidação mitocondrial alterada, com padrão de distribuição no citosol dos hepatócitos que não causa deslocamento do núcleo (NATARJAN *et al.*, 2006; NITTA *et al.*, 2009; MÂNICA e MARTINS, 2010).

Na análise histopatológica de fígado, o grupo SST apresentou esteatose hepática grau 2 ou 3 (acometimento celular de 33% ou mais) e todos os órgãos apresentaram padrão microvesicular, revelando influência direta da dieta hiperlipídica nos graus de acometimento hepático (Figura 14). No grupo Met observou-se cerca de 40% de esteatose (grau 2 ou 3), com padrão microvesicular, discordando de relatos da literatura que afirmaram que a Metformina diminui o acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos na doença hepática gordurosa não alcoólica e síndrome metabólica e previne a tumorigênese hepática, assim como foi capaz de reverter a esteatose hepática em camundongos obesos induzidos por dieta (FU *et al.*, 2015; LI *et al.*, 2017; ZHOU *et al.*, 2018).

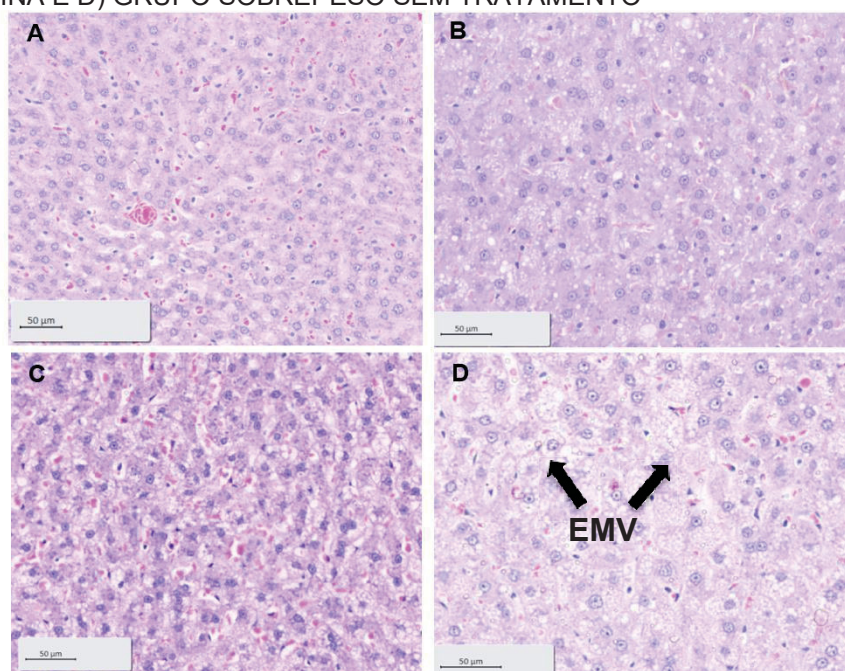
Em contrapartida, observou-se que P150 e P300 apresentaram baixos índices de esteatose, ainda que recebendo dieta hiperlipídica e solução de frutose durante 28 semanas. O padrão histopatológico dos tratamentos com extratos de *Physalis peruviana* se assemelhou ao grupo NC. Nesse contexto, destaca-se P150, que apresentou 8x menos esteatose que SST, seguido de P300, com quase 3x menos esteatose. É importante evidenciar que as duas doses dos extratos de *P. peruviana* apresentaram apenas um animal com padrão microvesicular, assim como o grupo CN, sugerindo que o possível efeito hepatoprotetor promovido pelo fruto impacta também na gravidade do acometimento hepático.

A balonização hepatocelular é um indicativo de lesão celular, em que hepatócitos se apresentam aumentados e com citoplasma reticular rarefeito, devido a alterações do citoesqueleto (TINIAKOS, 2010). Em relação a essa alteração, SST apresentou balonização em 100% das amostras e Met apresentou em mais de 50% das avaliações. P150 não apresentou alteração de balonização e P300 apresentou alteração em 12% das análises, assim como CN, reforçando indícios de efeitos benéficos promovidos pelo fruto no tecido hepático.

Considerando os possíveis mecanismos relacionados com a proteção hepática por intermédio dos frutos de *Physalis*, ZHANG e colaboradores (2021)

relataram que a fisalina B, composto antioxidante isolado de espécies de *Physalis*, influenciou significativamente na melhora de lesão hepática em modelo animal, aumentando atividade de transaminases e reduzindo o padrão histológico de inflamação. Adicionalmente, Xiang e colaboradores (2020) observaram que o tratamento com fisalina D obtida de *Physalis* melhorou o padrão de marcadores séricos de lesão hepática e a histologia de fígado, reduzindo de forma relevante a fibrose dos tecidos em modelo animal fibrótico induzido por tetracloreto de carbono. Em concordância, Zhao *et al.* (2017) e La Fuente *et al.* (2020) avaliaram cortes histológicos de fígado de camundongos obesos por consumo de dieta hiperlipídica e observaram que extratos de *Physalis* impediram a expressão de marcadores pró-inflamatórios nos tecidos. Além disso, Marin-Alejandre e colaboradores (2019) afirmaram que a capacidade antioxidante da dieta foi inversamente proporcional ao teor de gordura hepática quando investigaram por seis meses os efeitos de dietas no estado do fígado em animais com sobrepeso ou obesos com doença hepática gordurosa não alcoólica. Isso pode explicar o benefício dos extratos de *Physalis*, já que os frutos possuem potencial antioxidante importante, justificando o efeito hepatoprotetor frente as alterações deletérias promovidas pela dieta hiperlipídica demonstrada no modelo adotado.

FIGURA 14: HISTOPATOLOGIA HEPÁTICA NOS GRUPOS TRATADOS COM A) EXTRATO HIDROETANÓLICO DE *PHYSALIS PERUVIANA* 150 MG/KG, B) CONTROLE NORMAL, C) METFORMINA E D) GRUPO SOBREPESO SEM TRATAMENTO



Nota: EMV: Padrão de esteatose microvesicular
Fonte: A autora, 2022.

5. CONCLUSÕES

Os resultados desse trabalho apontam que frutos de *Physalis peruviana* apresentam baixa toxicidade, alto potencial antioxidante e proteico, justificando seu uso na promoção da alimentação adequada e saudável, importante fator para a garantia da saúde e prevenção de doenças.

No modelo animal, ratos tratados com extratos do fruto apresentaram perda de peso na dosagem de 150 mg/Kg. A maior dosagem (300 mg/Kg) destacou-se na perda de gordura corporal. Os parâmetros bioquímicos e hormonais indicaram semelhança comportamental entre esse grupo e controles normais. Na histopatologia hepática, as duas doses de extrato demonstraram efeito hepatoprotetor do fruto, destacando-se P150, com redução mais expressiva da esteatose e balonização de hepatócitos.

Por fim, este trabalho abre caminho para que se compreenda a relevância nutricional e terapêutica dos frutos de *Physalis peruviana*, reforçando estudos preliminares e uso tradicional do fruto, apresentando a aplicação do tratamento em um modelo animal que buscou mimetizar os mecanismos fisiopatológicos para indução de obesidade de dietas hiperlipídicas e hipercalóricas a longo prazo, e assim, contribuindo com a base científica para utilização do *Physalis* como adjuvante em tratamentos anti-obesidade.

REFERÊNCIAS

ADAMI, G.F.; CARBONE, F.; MONTECUCCO, F.; CAMERINI, G.; CORDERA, R. Adipose Tissue Composition in Obesity and After Bariatric Surgery. **Obesity Surgery**, v.29, p.3030–3038, 2019

ALMEIDA, M. E. F., MEDEIROS, R. S., FIGUEIREDO, F. J. B., COELHO, E. J. B., & DE SENA, M. P. T. Efeitos do estresse auditivo e da dieta hipercalórica sobre o peso corporal, lipídios e glicemia de ratos Wistar. **Brazilian Journal of Food & Nutrition/Alimentos e Nutrição**, v.22, 2011

AL-OLAYAN E.M.; EL-KHADRAGY M.F.; AREF A.M.; OTHMAN M.S.; KASSAB R.B.; ABDEL, M. A. E. The potential protective effect of *Physalis peruviana* L. against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats is mediated by suppression of oxidative stress and downregulation of MMP-9 expression. **Oxidative medicine and cellular longevity**, p.1-12, 2014

ALZAMIL, H. Elevated Serum TNF- α Is Related to Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus and Is Associated with Glycemic Control and Insulin Resistance. **Journal of Obesity**, p. 1-5, 2020

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, v.34, p.62-69, 2011

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, v.37, p.581-590, 2014

AMIN, I. M. Nutritional Properties of *Abelmoschus Esculentus* as Remedy to Manage Diabetes Mellitus: A Literature Review. **International Conference on Biomedical Engineering and Technology**, v.11, p. 50-54, 2011

ANDERSEN, C. J.; MURPHY, K. E.; FERNANDEZ, M. L. Impact of Obesity and Metabolic Syndrome on Immunity. **Advances in Nutrition**, v.7, p. 66–75, 2016

ANDRADE-CETTO, A.; BECERRA-JIMÉNEZ, J; & CÁRDENAS-VÁZQUEZ, R. Alfa-glucosidase-inhibiting activity of some Mexican plants used in the treatment of type 2 diabetes. **Journal of Ethnopharmacology**, v.116, p. 27–32, 2008

ANGELIS, K. D., SENADOR, D. D., MOSTARDA, C., IRIGOYEN, M. C., & MORRIS, M. Sympathetic overactivity precedes metabolic dysfunction in a fructose model of glucose intolerance in mice. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v.302(8), p.950-957, 2012

ANGELOCO N.; RODRIGUES, L.; DEMINICE, R.; LEME, I. A.; LATARO, R. C.; JORDÃO, A. A. Bioelectrical impedance analysis and anthropometry for the determination of body composition in rats: effects of high-fat and high-sucrose diets. **Revista Nutrição**, v. 25, p.331-339, 2012

AOAC. Official Methods of Analysis. Association of Official Analytical Chemists, Gaithersburg, MD, 18 ed., 2005a.

AOAC. Official Methods of Analysis. Association of Official Analytical Chemist. EUA, 2005b

APARECIDO, L. E. D. O.; BATISTA, R. M.; MORAES, J. R. D. S. C. D.; COSTA, C. T. S.; MORAES-OLIVEIRA, A. F. D. Agricultural zoning of climate risk for *Physalis peruviana* cultivation in Southeastern Brazil. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 54, p.1-8, 2019

ARANDA-VENTURA, J.; VILLACRÉS-VALLEJO, J.; NÚÑEZ-TUESTA, L.; MARÍN-SISLEY, P.; NONATO-RAMÍREZ, L.; GONZÁLEZ-ASPAJO, G. Evaluación de la bioactividad de plantas medicinales cultivadas en el Perú usando la prueba de letalidad de *Artemia salina*. **Revista Peruana de Medicina Integrativa**. v. 3, p. 132-137, 2019

ARAÚJO, F.; QUEIROZ, S. R.; PASSOS, A.; OSUNA, J. Caracterização cromossômica em *Physalis angulata* L. e *P. peruviana* L. **Magistra**. v.27, p. 82-89, 2015

AREIZA-MAZO, N.; ROBLES, J.; ZAMUDIO-RODRIGUEZ, J. A.; GIRALDEZ, L.; ECHEVERRIA, V.; BARRERA-BAILON, B.; ALIEV, G.; SAHEBKAR, A.; ASHRAF, G. M.; BARRETO, G. E. Extracts of *Physalis peruviana* Protect Astrocytic Cells Under Oxidative Stress With Rotenone. **Frontiers in Chemistry**, v.6, p.276, 2018

ARODA, V. R., EDELSTEIN, S. L., GOLDBERG, R. B., KNOWLER, W. C., MARCOVINA, S. M., ORCHARD, T. J. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.101, p.1754-1761, 2016

ARRELIAS, C. C. A.; GIMENES, H. T. F.; TEIXEIRA, C. R. S.; SANTOS, M. A.; ZANETTI, M. L. Adesão ao tratamento do diabetes mellitus e variáveis sociodemográficas, clínicas e de controle metabólico. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 28, p.315-322, 2015

BAHIA, L.; COUTINHO, E. S.; BARUFALDI L. A.; ABREU, G. A.; MALHÃO, T. A.; DE SOUZA, C. P. The costs of overweight and obesity-related diseases in the Brazilian public health system: cross-sectional study. **BMC Public Health**, v.12, p.1-7, 2012

BAKER, A.; RADY, H. R. Bioassay-guided approach employed to isolate and identify anticancer compounds from *Physalis peruviana* calyces.. **Plant Archives**. p. 3285-3291, 2020

BARAZZONI, R.; BISCHOFF, S. C.; BUSETTO, L.; CEDERHOLM, T.; CHOURDAKIS, M.; CUERDA, C.; DELZENNE, N.; GENTON, L.; SCHNEIDER, S.; SINGER, P.; BOIRIE, Y. Nutritional management of individuals with obesity

and COVID-19: ESPEN Expert Statements And Practical Guidance. **Clinical Nutrition**, p. 1-18, 2021

BARRETO, M.; BASTOS, R. S.; OLIVEIRA, P.; MELO, E. Caracterização físico-química e química de frutos de *Physalis* (*Physalis peruviana* L.). **Anais do Simpósio Latino-Americano de Ciências de Alimentos**. v. 1, 2013

BARRIL, N.; STORINO, N.; SEVERINO, I. R. Valores de referência do perfil bioquímico de ratos (*rattus norvegicus* linhagem wistar) provenientes do biotério de um centro universitário do interior paulista. **Cuidado em Enfermagem**, v.13, p.143-146. 2019

BELTAGI, H.S.; MOHAMED, H.I.; SAFWAT, G. Chemical Composition and Biological Activity of *Physalis peruviana* L.. **Gesunde Pflanzen**, v.71, p.113–122, 2019.

BENZIE, J.F.F.; STRAIN, J.J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of —antioxidant powerll: The FRAP assay. **Analytical Biochemistry**, v. 239, p. 70-76, 1996.

BISBY, R. H.; BROOKE, R.; NAVARATNAM, S. Effect of antioxidant oxidation potential in the oxygen radical absorption capacity (ORAC) assay. **Food Chemistry**, v.108, p.1002-1007, 2008

BOCCCELLINO, M.; D'ANGELO, S. Anti-obesity effects of polyphenol intake: current status and future possibilities. **International Journal Of Molecular Sciences**, v.21, p. 1-24, 2020

BRANCO, A. C. S. C.; DINIZ, M. F. F. M.; ALMEIDA, R. D.; SANTOS, H. B.; OLIVEIRA, K. M. D.; RAMALHO, J. D. A.; DANTAS, J. G. Parâmetros Bioquímicos E Hematológicos De Ratos Wistar e Camundongos Swiss Do Biotério Professor Thomas George. **Rev Bras Ciênc Saúde**, v.15, p. 209-214, 2011

BRANTH, S.; RONQUIST, G.; STRIDSBERG, M. Development of abdominal fat and incipient metabolic syndrome in young healthy men exposed to long-term stress. **Nutr Metab Cardiovasc Dis** v.17, p. 427–435, 2007

BRAND-WILLIAMS, W.; CUVELIER, M.E.; BERSET, C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *Lebensmittel – Wissenschaft Technologie*, v. 28, p. 25-30, 1995.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Diabetes Mellitus / MS, 2006. 64 p. il. – (Cadernos de Atenção Básica, n. 16) (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Saúde Suplementar: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico [recurso eletrônico] / Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRIONES-LABARCA, V., GIOVAGNOLI-VICU, C., FIGUEROA-ALVAREZ, P., QUISPE-FUENTES, I., & PÉREZ-WON, M. Extraction of β -carotene, vitamin C and antioxidant compounds from *Physalis peruviana* (Cape Gooseberry) assisted by high hydrostatic pressure. **Food and Nutrition Sciences**, v.4, p.109-118, 2013

BROADMENT, E.; DONKIN, L.; STROH, J. C. Illness and Treatment Perceptions Are Associated With Adherence to Medications, Diet, and Exercise in Diabetic Patients. **Diabetes Care**, v.34, 2011

BUTLER, R. J.; DAVIS, T. K.; JOHNSON, W. G.; GARDNER, H. H. Effects of Nonadherence With Prescription Drugs Among Older Adults. **The American Journal of Managed Care**, v.17, 2011

BROUSSARD, J.L.; VAN CAUTER, E. Disturbances of sleep and circadian rhythms: novel risk factors for obesity. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes**, v.23, p.353-359, 2016

BURLAMAQUI, I., DORNELAS, C. A., VALENÇA JR, J. T., MESQUITA, F. J., VERAS, L. B., & RODRIGUES, L. V. Hepatic and biochemical repercussions of a polyunsaturated fat-rich hypercaloric and hyperlipidic diet in wistar rats. **Arquivos de Gastroenterologia**, v.48, p.153-158, 2011

CALDEIRA, M. E. C.; VELOSO, E. V. L.; DE SOUZA SALES, J. E.; DE SOUZA MACHADO, R. A., ARAÚJO, P. P. B.; DA SILVA, R. C. M.; DE SOUSA, O. B. Morfometria, estereologia e bioquímica hepática de ratos albinos lactentes submetidos à ingestão residual da pregabalina no leite materno. **Research, Society and Development**, 2021

CALISTA, A. A. Conduta terapêutica para o tratamento de Diabetes Mellitus Tipo 2: Uma revisão de literatura. Universidade Estadual da Paraíba. Campina Grande, 2012.

CARVALHO PORTO, G. B.; PADILHA, H. S. C. V.; SANTOS, G. B. Riscos causados pelo uso indiscriminado de medicamentos para emagrecer. **Research, Society and Development**, v.10, 2021

CHANG, L. C., SANG-NGERN, M., PEZZUTO, J. M., & MA, C. The Daniel K. Inouye College of Pharmacy Scripts: Poha berry (*Physalis peruviana*) with potential anti-inflammatory and cancer prevention activities. **Hawai'i Journal of Medicine & Public Health**, v.75(11), p. 353, 2016

CHAIRISSY, M. D.; WULANDARI, L. R.; SUJUTI, H. Pro-apoptotic and anti-proliferative effects of *Physalis angulata* leaf extract on retinoblastoma cells. **International Journal of Ophthalmology**, v.12, 2019

CHAKHTOURA, M.; SAADEH, N.; GHOSN, A.; ZARZOUR, F. The effect of Metformin on weight and other metabolic parameters and outcomes in obese non-diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, **International prospective register of Systematic Reviews**, p. 1-17, 2018

CHEN, Y.; GONG, Z.; CAI, G.; GAO, Q.; CHEN, X.; TANG, L.; WEI, R.; ZHOU, J. Efficacy and Safety of Flos Abelmoschus Manihot (Malvaceae) on Type 2 Diabetic Nephropathy: A Systematic Review. **Chinese Journal of Integrative Medicine**, v.21, p.464-472, 2015

CHEN X.; LI, X.; ZHANG, X.; YOU, L.; CHEUNG, P. C.; HUANG, R.; XIAO, J. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic activities of a polysaccharide from *Physalis pubescens* L. in streptozotocin (STZ)-induced diabetic mice. **Food Functional Journal**, v.1, p.4868-4876, 2019

CHOBOT, A.; GÓROWSKA-KOWOLIK, K.; SOKOŁOWSKA, M.; JAROSZ-CHOBOT, P. Obesity and diabetes-Not only a simple link between two epidemics. **Diabetes/metabolism research and reviews**, v.34, p 1-9, 2018

CHOOI, Y. C.; DING, C.; MAGKOS, F. The epidemiology of obesity. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 92, p. 6–10, 2019

CHU, DINH-TOI. C57BL/6J mice as a polygenic developmental model of diet-induced obesity. **Physiological reports**, vol. 5. 2017

CHURCH, A. S.; WITTING, M. D. Laboratory testing in ethanol, methanol, ethylene glycol, and isopropanol toxicities. **The Journal of emergency medicine**, v.15, p. 687–692, 1997

DALTRO, S., SANTOS, I. P., BARROS, P. L., MOREIRA, D., TOMASSINI, T., RIBEIRO, I. M., RIBEIRO DOS SANTOS, R., MEIRA, C. S., & SOARES, M. In vitro and In Vivo Immunomodulatory Activity of *Physalis angulata* Concentrated Ethanolic Extract. **Planta medica**, v.87(1-02), p.160–168, 2021

DE JESUS, M. O.; PINHEIRO, J. M. S.; PARAIZO, E. A.; AGUIAR, F. S.; QUEIROZ, L. G. C.; FONSECA, S. N. A.; MIZOBUTSI, G. P. Característica Física E Físico-Química Do Camapu Comercializado No Norte De Minas Gerais. **Fórum de Ensino, Pesquisa, Extensão e Gestão**, 2015

DESPRÉS, J.P.; LEMIEUX, I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. **Nature**. v.14, p. 881-887, 2006

DEWI, L.; SULCHAN, M.; KISDJAMIATUN. Potency of Cape Gooseberry (*Physalis peruviana*) Juice in Improving Antioxidant and Adiponectin Level of High Fat Diet Streptozotocin Rat Model. **Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases**, v. 25, p. 253 – 260, 2018

DEWI, S., ISBAGIO, H., PURWANINGSIH, E. H., KERTIA, N., SETIABUDY, R., SETIATI, S. A double-blind, randomized controlled trial of ciplukan (*physalis angulata* Linn) extract on skin fibrosis, inflammatory, immunology, and fibrosis biomarkers in scleroderma patients. **Acta Med Indones**, v.51, p.303-310, 2019

DONNELLY, L. A., DENNIS, J. M., COLEMAN, R. L., SATTAR, N., HATTERSLEY, A. T., HOLMAN, R. R., & PEARSON, E. R. Risk of anemia with

metformin use in type 2 diabetes: a MASTERMIND study. **Diabetes Care**, v.43(10), p.2493-2499, 2020

DONG, B.; AN, L.; YANG, X.; ZHANG, X.; ZHANG, J.; TUERHONG, M.; JIN, D. Q.; OHIZUMI, Y.; LEE, D.; XU, J.; GUO, Y. Withanolides from *Physalis peruviana* showing nitric oxide inhibitory effects and affinities with iNOS. **Bioorganic chemistry**, v.87, p.585–593, 2019

DORRONSORO, A; LANG, V; JAKOBSSON, E; FERRIN, I; SALCEDO, J. M; FERNÁNDEZ-RUEDA, J; FECHTER, K; RODRIGUEZ, M. S; & TRIGUEROS, C. Identification of the NF- κ B inhibitor A20 as a key regulator for human adipogenesis. **Cell death and disease**, v.4, p. 1-9, 2013

DKHIL, M. A; AL-QURASHY, S; DIAB, M. M; OTHMAN, M. S; AREF, A. M; & ABDEL MONEIM, A. E. The potential protective role of *Physalis peruviana* L. fruit in cadmium-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity. **Food and chemical toxicology**. v.74, p.98–106, 2014

DUARTE, A. P. N. B.; GOVATO, T. C. P.; DE CARVALHO, R. G.; PONTES-JUNIOR; L. C. B., RODRIGUES, C. L.; SANTOS, G. M. P.; MENEZES-RODRIGUES, F. S. Uso de anfepramona, femproporex, mazindol e sibutramina no tratamento de pacientes com sobrepeso ou obesidade: análise farmacológica e clínica. **International Journal of Health Management Review**, v. 6, 2020

EISEN, E. J.. Results of growth curve analyses in mice and rats. **Journal of Animal Science**, v.42, p.1008-1023. 1976

EL-GENGAIHI, SOUAD E. Golden Berry Juice Attenuates the Severity of Hepatorenal Injury. **Journal of Dietary Supplements**, v. 10, p. 357-69. 2013

ELIAS, R. J; KELLERBY, S. S; DECKER, E. A. Antioxidant activity of proteins and peptides. **Critical Reviews In Food Science And Nutrition**, v.48, p.430–441.2008

ENGİN A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. **Adv Exp Med Biol**.v. 960, p.1-17, 2017

EZZAT, S. M., ABDALLAH, H., YASSEN, N. N., RADWAN, R. A., MOSTAFA, E. S., SALAMA, M. M., & SALEM, M. A. Phenolics from *Physalis peruviana* fruits ameliorate streptozotocin-induced diabetes and diabetic nephropathy in rats via induction of autophagy and apoptosis regression. **Biomedicine & pharmacotherapy**, v.142, 2021

FAN, S. L; ZHANG, Y; YANG, B; SUN, Q; HUANG, C. Okra polysaccharide improves metabolic disorders in high-fat diet-induced obese C57BL/6 mice. **Mol. Nutr. Food Res**, v. 57, p. 2075-2078, 2013.

FAN, S. L; ZHANG, Y; SUN, Q; YU, L; LI, M; ZHENG, B; WU, X; YANG, B; LI, Y; HUANG, C. Extract of okra lowers blood glucose and serum lipids in high-fat diet-induced obese C57BL/6 mice. **The Journal of nutritional biochemistry**, v.25, p.702–709, 2014

FARIA, S., CATUNDA, K., & OLIVEIRA, L. M. Análise química de folhas de ora-pro-nobis (*Pereskia aculeata*). **Saber Científico** (1982-792X), v.8(2), p.99-103, 2021

FERNANDES, M. R; LIMA, N. V; REZENDE, K. S; SANTOS, I. C; SILVA, I. S; & GUIMARÃES, R. C. Animal models of obesity in rodents. An integrative review. **Acta Cirurgica Brasileira**, v.31, p.840–844, 2016

FERREIRA, A. P. S.; SZWARCOWALD, C. L.; DAMACENA, G. N. Prevalência E Fatores Associados Da Obesidade Na População Brasileira: Estudo Com Dados Aferidos Da Pesquisa Nacional De Saúde, 2013. **Rev. bras. epidemiol.** v.22, 2019

FISCHER, G; ALMANZA-MERCHÁN, P. J; MIRANDA, D. Importancia y cultivo de la uchuva (*Physalis peruviana* L.). **Revista Brasileira de Fruticultura**, v.36, p. 01-15, 2014

FLORIAN J. C; VILLA, D. B; BERMEIO, M. H; VASQUEZ, M. B. Efecto del extracto del fruto de *Physalis peruviana* "tomatillo" en *Mus musculus* var. swis con hiperlipidemia inducida. **Scientia Agropecuaria**, v. 2, p. 83-89, 2011

FONSECA-ALANIZ, MH; TAKADA, J; ALONSO-VALE, MIC; LIMA, FB. The adipose tissue as a regulatory center of the metabolism. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.50, São Paulo, 2006

FRANCISCHI, R. P. P; PEREIRA, L. O.; FREITAS, C. S.; KLOPFER, M.; SANTOS, R. C.; VIEIRA, P.; LANCHÁ JÚNIOR, A. H. Obesity: updated information about its etiology, morbidity and treatment. **Revista Nutrição**, v.13. 2000

FRANCO, L. A.; MATIZ, G. E.; CALLE, J.; PINZÓN, R.; OSPINA, L. F. Actividad antiinflamatoria de extractos y fracciones obtenidas de cálices de *Physalis peruviana* L.. **Biomédica**, v.27, p.110-115. 2007

FREITAS, A. R. Curvas de crescimento na produção animal. **R. Bras. Zootec**; v.34, n.3, p.786-795, 2005

FRESHNEY, R. I. **Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique**. 4. ed. Nova York: Wiley-Liss, 1994.

FRUH, S. M. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. **Journal of the American Association of Nurse Practitioners**, v. 29, n. S1, p. 3-14, 2017.

FU, LIZHI & BRUCKBAUER, ANTJE & LI, FENFEN & CAO, QIANG & CUI, XIN & WU, RUI & SHI, HANG & ZEMEL, MICHAEL & XUE, BINGZHONG. Interaction between Metformin and Leucine in Reducing Hyperlipidemia and Hepatic Lipid accumulation in Diet-Induced Obese Mice. **Metabolism**, v. 64, p. 1426-1434, 2015.

FUCHS, T; LOUREIRO, M. D. P; MACEDO, L. E; NOCCA, D.; NEDELCU, M.; COSTA-CASAGRANDE, T. A. Animal Models In Metabolic Syndrome. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v.45. 2018

GAO, C.; LI, R.; ZHOU, M.; YANG, Y.; KONG, L.; LUO, J. Cytotoxic withanolides from *Physalis angulata*. **Natural Product Research**, v.32, p. 676-681, 2018

GARCÍA-ARIAS, F. L; OSORIO-GUARÍN, J. A; NÚÑEZ ZARANTES, V. M. Association Study Reveals Novel Genes Related to Yield and Quality of Fruit in Cape Gooseberry (*Physalis peruviana* L.). **Frontiers In Plant Science**, v.9, 2018

GRANT, R.; NGUYEN, K. Y.; RAVUSSIN, A.; ALBARADO, D.; YOUM, Y. H.; DIXIT, V. D. Inactivation of C/ebp homologous protein-driven immune-metabolic interactions exacerbate obesity and adipose tissue leukocytosis. **The Journal of biological chemistry**, v. 289, p.14045–14055, 2014

GUH, D.P.; ZHANG, W.; BANSBACK, N.; AMARSI, Z.; BIRMINGHAM, C. L.; ANIS, A. H. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and Meta-analysis. **BMC Public Health**. v. 25, 2009

GUNAWAN, S.; AULIA, A.; SOETIKNO, V. Development Of Rat Metabolic Syndrome Models: A review. **Vet World**. v.14, p.1774-1783, 2021

GUPTA, S.K.; ROY, S.K. The floral biology of cape gooseberry (*Physalis peruviana* L. Solanaceae, India). **Indian Journal of Agricultural Science**, New Delhi, v.51, p.353-355, 1981.

HALL, C.B.; LUKASKI, H.C.; MARCHELLO, M.J. Estimation of rat body composition using tetrapolar bioelectrical impedance analysis, **Nutr. Rep. Int.** v.9, p.627-33.1989

HARIRI, N.; THIBAUT, L. High-fat diet-induced obesity in animal models. **Nutr Res Rev** v. 23, p.270–299, 2010

HAWASH, M, JARADAT, N, ELARAJ, J, HAMDAN, A, LEBDEH, S A; HALAWA, T. "Evaluation of the hypoglycemic effect of seven wild folkloric edible plants from Palestine: (Antidiabetic effect of seven plants from Palestine)" **Journal of Complementary and Integrative Medicine**, v. 17, 2020

HAYTOWITZ, D. B., & BHAGWAT, S. USDA. Database for the oxygen radical absorbance capacity (ORAC) of selected foods, Release 2. **US Department of Agriculture**, 3(1), 10-48, 2010

HEIDT, T; SAGER, H. B; COURTIES, G; DUTTA, P; IWAMOTO, Y; ZALTSMAN, A; VON ZUR MUHLEN, C; BODE, C; FRICCHIONE, G. L; DENNINGER, J; LIN, C. P; VINEGONI, C; LIBBY, P; SWIRSKI, F. K; WEISSLEDER, R; & NAHRENDORF, M. Chronic variable stress activates hematopoietic stem cells. **Nature Medicine**, v.20, p.754–758, 2014

HOLEMANS, K., CALUWAERTS, S., POSTON, L., & VAN ASSCHE, F. A. Diet-induced obesity in the rat: a model for gestational diabetes mellitus. **American Journal Of Obstetrics And Gynecology**, v.190, p.858-865, 2004

HUAMAN, J P; CERDAN, W G; ESPEJO, G Z; JIMENEZ, J A S; VILANUEVA, K N V; HONORIO, R A H; TRUJILLO, K A T; SEMINARIO, C E R; PESANTES, D L R; LOPEZ, Z K T. Toxicidad del decocto de cálices de *Physalis peruviana* L. (Solanaceae) “aguaymanto” sobre larvas del tercer estadio de *Artemia salina*. **Arnaldoa**. v. 27, p. 561-570, 2020

HUANG M, HE JX, HU HX, ZHANG K, WANG XN, ZHAO BB, LOU HX, REN DM, SHEN T. Withanolides from the genus *Physalis*: a review on their phytochemical and pharmacological aspects. **J Pharm Pharmacol**. v.72, p.649-669, 2020

HUANG, P. L. “A comprehensive definition for metabolic syndrome.” **Disease models & mechanisms**, v. 2, p.231-237, 2009

ICONTEC - Instituto Colombiano de Normas Técnicas. NTC 4580: frutas frescas, uchuva, especificaciones. Bogotá, 1999

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Pesquisa Nacional de Saúde: Brasil e grandes regiões. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2015.

IWANSYAH, A. C. ; SURAHMAN, D N ; HIDAYAT, D D ; LUTHFIYANTI, R ; INDRIATI, A ; ARDIANSYAH, C E. Comparative evaluation of proximate composition and vitamin C of *Physalis angulata* Linn and *Physalis peruviana* Linn in West Java, Indonesia. IOP Conference Series. **Earth and Environmental Science**, v. 462, 2020

JAFFE, R.; MANI, J. Polyphenolics Evoke Healing Responses: Clinical Evidence and Role of Predictive Biomarkers. Polyphenols: Mechanisms of Action in Human Health and Disease (Second Edition), **Academic Press**, p. 403-413, 2018

JANG Y.S.; WANG, Z., LEE, J.M.; LEE, J.Y.; LIM, S.S. Screening of Korean Natural Products for Anti-Adipogenesis Properties and Isolation of Kaempferol-3-O-rutinoside as a Potent Anti-Adipogenetic Compound from *Solidago virgaurea*. **Molecules**, v.17, 2016

KAPLANIAN, M; PHILIPPE, C; EID, S. A; HACKL, M. T; METZ, M; BEGHINI, M; LUCA, A. C; KAUTZKY-WILLER, A; SCHERER, T; & FÜRNSINN, C. Deciphering metformin action in obese mice: A critical re-evaluation of established protocols. **Metabolism: clinical and experimental**, v.128, 2022

KASALI, F. M., KADIMA, J. N., MPIANA, P. T., & TSHIBANGU, D. S. T. Assessment of antidiabetic activity and acute toxicity of leaf extracts from *Physalis peruviana* L. in guinea-pig. **Asian Pacific journal of tropical Biomedicine**, v. 3, p. 841-846, 2013

KASALI, F. M., TUSIIMIRE, J., KADIMA, J. N., TOLO, C. U., WEISHEIT, A., & AGABA, A. G. Ethnotherapeutic Uses and Phytochemical Composition of *Physalis peruviana* L.: An Overview. **TheScientificWorldJournal**, 2021

KLEINER DE, BRUNT EM, VAN NATTA M, BEHLING C, CONTOS MJ, CUMMINGS OW, FERRELL LD. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, v.4, p.1313-21, 2005

KO, S. H., KO, S. H., AHN, Y. B., SONG, K. H., HAN, K. D., PARK, Y. M., KIM, H. S. Association of vitamin B12 deficiency and metformin use in patients with type 2 diabetes. **Journal of Korean medical science**, v.29, p.965-972, 2014

KOH HE, CAO C, MITTENDORFER B. Insulin Clearance in Obesity and Type 2 Diabetes. **Int J Mol Sci**, v.6, 2022

KUMAGAI, M.; YOSHIDA, I.; MISHIMA, T.; IDE, M.; FUJITA, K.; DOE, M.; NISHIKAWA, K.; MORIMOTO, Y. 4 β -Hydroxywithanolide E and withanolide E from *Physalis peruviana* L. inhibit adipocyte differentiation of 3T3-L1 cells through modulation of mitotic clonal expansion. **Journal Natural Medicine**, v.75, p.232-239, 2021

KUMARI, R; KUMAR, S; KANT, R. An update on metabolic syndrome: Metabolic risk markers and adipokines in the development of metabolic syndrome. Diabetes & Metabolic Syndrome: **Clinical Research & Reviews**, v.13, p. 2409-2417, 2019

LA CAVA, A. Leptin in inflammation and autoimmunity. **Cytokine**, v.98, p.51-58, 2017

LA FUENTE, F.P.; NOCETTI, D.; SACRISTÁN, C.; RUIZ, P.; GUERRERO, J.; JORQUERA, G.; URIBE, E.; BUCAREY, J. L.; ESPINOSA, A.; PUENTE, L. *Physalis peruviana* L. Pulp Prevents Liver Inflammation and Insulin Resistance in Skeletal Muscles of Diet-Induced Obese Mice. **Nutrients**, v. 12, p.1-11, 2020

LAPPAS, M; YEE, K; PERMEZEL, M; & RICE, G. E. Sulfasalazine and BAY 11-7082 interfere with the nuclear factor-kappa B and I kappa B kinase pathway to regulate the release of proinflammatory cytokines from human adipose tissue and skeletal muscle in vitro. **Endocrinology**, v.146, p.1491–1497, 2005

LARRAURI, J. A., RUPÉREZ, P.; SAURA-CALIXTO, F. Effect of drying temperature on the stability of polyphenols and antioxidant activity of red grape pomace peels. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, v.45, p.1390-1393, 1997

LEE YY, KIM M, IRFAN M, KIM SH, KIM SD, RHEE MH. *Physalis alkekengi* Exhibits Antiobesity Effects in Mice with Potential of Inducing White Adipose Tissue Browning. **Journal Medical Food**, v.23, p.312-318, 2020

LI, M., SHARMA, A., YIN, C., TAN, X., & XIAO, Y. Metformin ameliorates hepatic steatosis and improves the induction of autophagy in HFD-induced obese mice. **Molecular Medicine Reports**, v.16, p. 680-686, 2017

LI, A.L.; CHEN, B.J.; LI, G.H.; ZHOU, M.X.; LI, Y.R.; REN, D. M.; LOU, H. X.; WANG, X. N.; SHEN, T. *Physalis alkekengi* L. var. *franchetii* (Mast.) Makino: An ethnomedical, phytochemical and pharmacological review. **Journal Ethnopharmacology**, v.10, p.210:260-274, 2018

LI, J., WU, H., LIU, Y.; YANG, L. High fat diet induced obesity model using four strains of mice: Kunming, C57BL/6, BALB/c and ICR. **Experimental Animals**, v.69(3), p.326–335, 2020

LIMA A. **Caracterização química, avaliação da atividade antioxidante in vitro e in vivo, e identificação dos compostos fenólicos presentes no pequi (caryocar brasiliense, camb.).** Tese. Doutorado em Bromatologia] - Universidade de São Paulo, 2008.

LIMA, C.S.M.; SEVERO, J.; MANICA-BERTO, R.; SILVA, J.A.; RUFATO, L; RUFATO, A.R. Características físico-químicas de *Physalis* em diferentes colorações do cálice e sistemas de condução. **Revista Brasileira de Fruticultura**, v.31, p.1061-1068, 2009

LIMA, C S M; GALARÇA, S P; BETEMPS, D L; RUFATO, A R; RUFATO, L. Avaliação física, química e fitoquímica de frutos de *Physalis*, ao longo do período de colheita. **Revista Brasileira de Fruticultura**, v. 34, p.1004-1012, 2012

LIMA, L; MONTENEGRO, J; ABREU, J. P; SANTOS, M; NASCIMENTO, T; SANTOS, M; FERREIRA, A. G; CAMERON, L. C; FERREIRA, M; & TEODORO, A. J. Metabolite Profiling by UPLC-MSE, NMR, and Antioxidant Properties of Amazonian Fruits: Mamey Apple (*Mammea Americana*), Camapu (*Physalis Angulata*), and Uxi (*Endopleura Uchi*). **Molecules**, v.25, 2020

LOPES, D. C. D., FREITAS, Z. M., SANTOS, E. P., & TOMASSINI, T. C. Atividades antimicrobiana e fototóxica de extratos de frutos e raízes de *Physalis angulata* L. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, p.206-210, 2006

LOZANO, I., VAN DER WERF, R., BIETIGER, W., SEYFRITZ, E., PERONET, C., PINGET, M.; DAL, S. High-fructose and high-fat diet-induced disorders in rats: impact on diabetes risk, hepatic and vascular complications. **Nutrition e Metabolism**, v.13, p.1-13, 2016

LUNKES, L., SGANZERLA, J. T., KRUEGER, G. F., GASSEN, H. T., HERNÁNDEZ, P. A. G., DA COSTA ALLGAYER, M., & MIGUENS-JR, S. A. Q. Análise Hematológica de Ratos Wistar Para Parâmetro de Referência nos grupos Controle utilizados em pesquisa experimental laboratorial. in **XIX Fórum de Pesquisa Científica e Tecnológica**, 2019

LV, Y; LIANG, T; WANG, G; & LI, Z. Ghrelin, a gastrointestinal hormone, regulates energy balance and lipid metabolism. **Bioscience reports**, v.38. 2018

MCCRACKEN, E; MONAGHAN, M;; SREENIVASAN, S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. **Clinics in dermatology**, v.36, p.14-20, 2018

MAKRIS, M. C., ALEXANDROU, A., PAPATSOUTSOS, E. G., MALIETZIS, G., TSILIMIGRAS, D. I., GUERRON, A. D., & MORIS, D. Ghrelin and Obesity: Identifying Gaps and Dispelling Myths. A Reappraisal. *In vivo (Athens, Greece)*, v.31(6), p.1047–1050, 2017

MALAGO JUNIOR, W.; RUBIATTI, A.; TONIOLO, C.; SCHNEIDER, V. Efeitos nutricionais e mecanismos bioquímicos na doença hepática gordurosa não alcoólica. Embrapa Pecuária Sudeste-Artigo em periódico indexado (ALICE), 2021

MALERBI, D. A.; FRANCO, L. J. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 Yr. **Diabetes Care**, v.15, p.1509-1516, 1992

MALIN, S. K; & KASHYAP, S. R. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms. *Current Opinion in Endocrinology*, **Diabetes and Obesity**, v.21, p.323-329, 2014

MÂNICA, J. A.; MARTINS, W. P. Ultrassom na esteatose hepática. *Experts in Ultrasound: Reviews and perspectives*, 2, 133-139, 2010

MATTOS, G; CAMARGO, G; SOUSA, CA; ZENI, A L B. Plantas medicinais e fitoterápicos na Atenção Primária em Saúde: percepção dos profissionais. Medicinal plants and herbal medicines in Primary Health Care: the perception of the professionals. **Ciências e Saúde Coletiva**, v.23, 2018

MARIN-ALEJANDRE, B. A.; ABETE, I.; CANTERO, I.; MONREAL, J. I.; ELORZ, M.; HERRERO, J. I.; BENITO-BOILLOS, A.; QUIROGA, J.; MARTINEZ-ECHEVERRIA, A.; URIZ-OTANO, J. I.; HUARTE-MUNIESA, M. P.; TUR, J. A.; MARTINEZ, J. A.; ZULET, M. A. The Metabolic and Hepatic Impact of Two Personalized Dietary Strategies in Subjects with Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Fatty Liver in Obesity (FLiO) Randomized Controlled Trial. **Nutrients**, v.11, p. 1-16, 2019

MARTÍNEZ, W; OSPINA, L. F; GRANADOS, D; & DELGADO, G. In vitro studies on the relationship between the anti-inflammatory activity of *Physalis peruviana* extracts and the phagocytic process. **Immunopharmacology and immunotoxicology**, v.32, p.63–73, 2010

MEIRA, R. D. C. F., CAPITANI, C. D., BARROS, A. D. A., BARROS, M. B. D. A., & ASSUMPÇÃO, D. D. Contribuição dos diferentes alimentos segundo a classificação Nova para a ingestão de fibras alimentares em adolescentes. **Ciência & Saúde Coletiva**, 26, 3147-3160, 2021

MELO, M. G. D; DÓRIA, G. A. A; SERAFINI, M. R; & ARAÚJO, A. A. S. Valores de referência hematológicos e bioquímicos de ratos (*Rattus norvegicus* linhagem Wistar) provenientes do biotério central da Universidade Federal de Sergipe. **Scientia Plena**, v.8, 2013

MENDES, M. P. G. ; SOUZA, C. S. A. J. . Aplicação de modelos animais na pesquisa biomédica experimental. **Revista de Saúde - RSF**, v. 4, p. 41-58, 2017.

MENG Q, FAN J, LIU Z, LI X, ZHANG F, ZHANG Y, SUN Y, LI L, LIU X, HUA E. Cytotoxic Withanolides from the Whole Herb of *Physalis angulata* L. **Molecules**, v. 24, p. 1608, 2019.

MEYER, B.N; FERRIGNI, N.R; PUTNAM, J.E; JACOBSEN, L.B; NICHOLS, D.E; MCLAUGHLIN, J.L. Brine shrimp: a convenient general bioassay for active plant constituents. *Planta Med.* 45 (5), 31–34. Finney, D.J; 1971. **Probit Analysis**. Cambridge University Press, Cambridge.1982

MILIĆ, S; LULIĆ, D; ŠTIMAC, D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. **World journal of gastroenterology**, v.20, p.9330–9337, 2014

MONEIM, AHMED E. “Prevention of carbon tetrachloride (CCl₄)-induced toxicity in testes of rats treated with *Physalis peruviana* L. fruit.” **Toxicology and industrial health** v.32,p.1064-1073, 2016

MONTEIRO CA, LEVY RB, CLARO RM, CASTRO IRR, CANNON G. A new classification of foods based on the extent and purpose of their processing. **Cadernos de Saúde Pública**, v.26, p.2039-2049, 2010

MONTEIRO, R; AZEVEDO, I. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. **Mediators of Inflammation**, 2010

MOKHTAR, SM; SWAILAM, HM; EMBABY, HES. Physicochemical properties, nutritional value and techno-functional properties of goldenberry (*Physalis peruviana*) waste powder concise title: Composition of goldenberry juice waste. **Food Chemistry**, v. 248, p. 1-7, 2018

MORA, A. C; ARAGON, D. M; & OSPINA, L. F. Effects of *Physalis peruviana* fruit extract on stress oxidative parameters in streptozotocin-diabetic rats. **Latin American Journal of Pharmacy**, v.29, 2010

MOUSSA, S. A. A., IBRAHIM, F. A., ABD ELBASET, M., AZIZ, S. W., MORSY, F. A., ABDELLATIF, N., BASHANDY, S. A. Goldenberry (*Physalis peruviana*) alleviates hepatic oxidative stress and metabolic syndrome in obese rats. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, 2022

MUCACA, C., TAVARES FILHO, J. H., ARRUDA, L. L., GALVÃO, A. M., DE SOUSA MAIA, M. B., DOS SANTOS ALVES, E. M., FRANCO, E. S.; DO NASCIMENTO, E. Antioxidant, hypolipidemic and hypoglycemic effect of red wine in wistar rats fed with obesogenic diet. **Food Bioscience**, 47, 101671.2022

MUNIZ, J; KREZTSCHMAR, A A; RUFATO, L; PELIZZA, T R; RUFATO, A R; MACEDO, T A. General aspects of *Physalis* cultivation Aspectos gerais da cultura da *Physalis*. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.44, p.964-970, 2014

MUNIZ, J; MOLINA, A R; MUNIZ, J. *Physalis*: Panorama produtivo e econômico no Brasil. **Hortic. Bras.** v.33, 2015

NASCIMENTO, E., CAVALCANTE, T., PEREIRA, S., PALMEIRA, A., ROCHA, M. C., VIANA, M. T., ... & LEANDRO, C. G. O exercício físico crônico altera o perfil leucocitário e a taxa de fagocitose de ratos estressados. **Rev Port Ciênc Desp**, v.4(3), p.26-33, 2004

NATARAJAN, S.K.; EAPEN, C.E.; PULLIMOOD, A.B.; BALASUBRAMANIAN, K.A. Oxidative stress experimental liver microvesicular steatosis: role of mitochondria and peroxisomes. **Hepatology**, v.21, p.1240-9, 2006.

NG, M; FLEMING, T; ROBINSON, M; THOMSON, B; GRAETZ, N; MARGONO, C; ... & GAKIDOU, E. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet**, v.384, p.766-781, 2014

NISHIMURA, S; MANABE, I; NAGAI, R. Adipose tissue inflammation in obesity and metabolic syndrome. **Discovery medicine**, 2009

NITTA Y, KAWABE N, HASHIMOTO S, HARATA M, KOMURA N, KOBAYASHI K Liver stiffness measured by transient elastography correlates with fibrosis area in liver biopsy in patients with chronic hepatitis C. **Hepatol Res**, v.39, p. 675- 684, 2009

NOCETTI D, NÚÑEZ H, PUENTE L, ESPINOSA A, ROMERO F. Composition and biological effects of goldenberry byproducts: an overview. **J Sci Food Agric.** v.100, p.4335-4346, 2020

OBERNIER, J. A. e BALDWIN, R. L. Establishing an appropriate period of acclimatization following transportation of laboratory animals. **ILAR Journal**, 47(4), 364–369, 2006

OLIVEIRA, J A R; MARTINS, L H S; VASCONCELOS, M A M; PENA, R S; CARVALHO, A V. Caracterização física, físico-química e potencial tecnológico de frutos de camapu (*Physalis angulata* L.) . **Revista Brasileira de Tecnologia Agroindustrial**, v. 05, p. 573-583, 2011

OLIVEIRA, V B; MEZZOMO, T R; MORAES, E F. Conhecimento e Uso de Plantas Medicinais por Usuários de Unidades Básicas de Saúde na Região de Colombo, PR **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v.22, p.57-64, 2018.

OUSSAADA SM, VAN GALEN KA, COOIMAN MI, KLEINENDORST L, HAZEBROEK EJ, VAN HAELEST MM, TER HORST KW, SERLIE MJ. **The pathogenesis of obesity. Metabolism**.v. 92, p.26-36, 2019

OSHO A, ADETUNJI T, FAYEMI SO, MORONKOLA DO. Antimicrobial activity of essential oils of *Physalis angulata*. L. Afr J Tradit **Complement Altern Med**. v.7, p. 303-306, 2010

OZTURK, A; ÖZDEMİR, Y; ALBAYRAK, B; SIMŞEK, M; & YILDIRIM, K. C. Some nutrient characteristics of golden berry (*Physalis peruviana* L.) cultivar candidate from Turkey. **Sci. Papers Ser. B Hortic**, v.61, p. 293-297, 2017

PACHECO, M. T. B.; SGARBIERI, V. C. Alimentos funcionais: conceituação e importância na saúde humana. **Simpósio brasileiro sobre os benefícios da soja para a saúde humana**, v.1, p.37-40, 2001

PARCHMAN, M. L; ZEBER, J. E; PALMER, R. F. Participatory Decision Making, Patient Activation, Medication Adherence, and Intermediate Clinical Outcomes in Type 2 Diabetes: A STARNet Study. **Annals of Family Medicine**, v 8. 2010

PARK, H. A., LEE, J. W., KWON, O. K., LEE, G., LIM, Y., KIM, J. H., AHN, K. S. *Physalis peruviana* L. inhibits airway inflammation induced by cigarette smoke and lipopolysaccharide through inhibition of extracellular signal-regulated kinase and induction of heme oxygenase-1. **International Journal of Molecular Medicine**, v.40(5), p.1557-1565. 2017

PARK, E. J., SANG-NGERN, M., CHANG, L. C., & PEZZUTO, J. M. Physalactone and 4 β -hydroxywithanolide E isolated from *Physalis peruviana* inhibit LPS-induced expression of COX-2 and iNOS accompanied by abatement of Akt and STAT1. **Journal of natural products**, v.82(3), p.492-499. 2019

PELLEGRINI, N; VITAGLIONE, P; GRANATO, D; & FOGLIANO, V. Twenty-five years of total antioxidant capacity measurement of foods and biological fluids: merits and limitations. **Journal of the science of food and agriculture**, v.100, p.5064–5078. 2020

PEREIRA, J. L., SAMPAIO, P. C., SHINZATO, V. I., SASSO, S., DO ESPÍRITO SANTO, B. L. S., SANTANA, L. F., FREITAS, K. D. C. Ganho de peso e alterações metabólicas em camundongos submetidos à dieta hiperlipídica. **Ciência & Saúde**, 11(1), 51-57.2018

PERES, C. M.; CURI, R. **Como cultivar células**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

PERMANA, R. B. Aktivitas antidiabetes buah ciplukan (*Physalis angulata* Linn.) pada tikus model diabetes melitus Tipe-2. 2013.

PINTO, M; RANILLA, L. G; APOSTOLIDIS, E; LAJOLO, F. M; GENOVESE, M. I; & SHETTY, K. Evaluation of antihyperglycemia and antihypertension potential of native Peruvian fruits using in vitro models. **Journal of medicinal food**, v.12, p.278–29, 2009

PISOSCHI, A. M; POP, A; CIMPEANU, C; & PREDOI, G. Antioxidant Capacity Determination in Plants and Plant-Derived Products: A Review. **Oxidative medicine and cellular longevity**, 2016.

PITOCCO, D; VALLE, D; ROSSI, A; GENTILELLA, R. Unmet needs among patients with Type 2 diabetes and secondary failure to oral anti-diabetic agents. **J. Endocrinol. Invest.** v.31, p. 371-379, 2008

PITTNER, R. A; MOORE, C. X; BHAVSAR, S. P; GEDULIN, B. R; SMITH, P. A; JODKA, C. M; PARKES, D. G; PATERNITI, J. R; SRIVASTAVA, V. P; & YOUNG, A. A. Effects of PYY[3-36] in rodent models of diabetes and obesity. International journal of obesity and related metabolic disorders : **journal of the International Association for the Study of Obesity**, v.28, p.963–971, 2004

PINYO, J., HARA, H., & HIRA, T. Diet-induced obesity enhances postprandial glucagon-like peptide-1 secretion in Wistar rats, but not in diabetic Goto-Kakizaki rats. **British Journal of Nutrition**, v.126, p. 518-530, 2021

POHANKA M. Toxicology and the biological role of methanol and ethanol: Current view. **Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky**, Olomouc, Czechoslovakia, v.160(1), p.54–63, 2016

POLYZOS, S. A; KOUNTOURAS, J; & MANTZOROS, C. S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. **Metabolism: clinical and experimental**, v.92, p.82–97, 2019

POPOVA, V; PETKOVA, Z; IVANOVA, T; STOYANOVA, M; PANAYOTOV, N; MAZOVA, N; & STOYANOVA, A. Determination of the chemical composition of seeds, peels, and seedcakes from two genotypes of Cape gooseberry (*Physalis peruviana* L.). **Turkish journal of agriculture and forestry**, 2020

PROCÓPIO, A. F., FONSECA, I. C., PICOLI, L. T., & de MELLO, J. F. Deficiência no consumo de proteína de origem animal no envelhecimento. **Revista Faculdades do Saber**, v.6(13), p911-921, 2021

PUENTE, L A; PINTO-MUNOZ, C A; CASTRO, E S; CORTES, M. *Physalis peruviana* Linnaeus, the multiple properties of a highly functional fruit: A review, **Food Research International**, v. 44, 2011

QUIROS, C. Overview of the genetics and breeding of husk tomato. **Hort Science**, v. 19, p. 872 – 874, 1984

RAMADAN, M. F. Bioactive phytochemicals, nutritional value, and functional properties of Cape gooseberry (*Physalis peruviana*): An overview. **Food Research International**, v.44, p.1830–1836. 2011

Ramadan, M. F. *Physalis peruviana* pomace suppresses highcholesterol diet-induced hypercholesterolemia in rats. **Grasasyaceites**, 63, 4.2012

RAHARDJO GL, HUANG XF, TAN YY, DENG C. Decreased plasma peptide YY accompanied by elevated peptide YY and Y2 receptor binding densities in the medulla oblongata of diet-induced obese mice. **Endocrinology** v.148. p.4704–4710. 2007

RENA, G., PEARSON, E. R., SAKAMOTO, K. Molecular mechanism of action of metformin: old or new insights? **Diabetologia**, v.56(9), p.1898-1906.2013

REISIN, E; & JACK, A. V. Obesity and hypertension: mechanisms, cardio-renal consequences, and therapeutic approaches. **The Medical clinics of North America**, v.93, p.733–751. 2009

REY, D P, OSPINA, L F; ARAGÓN, D M. Inhibitory effects of an extract of fruits of *Physalis peruviana* on some intestinal carbohydrases. **Revista Colombiana de Ciencias Químico - Farmacéuticas**, v.44, p. 72-89. 2015

REYES-BELTRÁN, M. E. D., GUANILO-REYES, C. K., IBÁÑEZ-CÁRDENAS, M. W., GARCÍA-COLLAO, C. E., IDROGO-ALFARO, J. J., & HUAMÁN-SAAVEDRA, J. J. Efecto del consumo de *Physalis peruviana* L.(aguaymanto) sobre el perfil lipídico de pacientes con hipercolesterolemia. **Acta médica peruana**, v.32(4), p.195-201. 2015

RIETJENS, S. J., DE LANGE, D. W.; MEULENBELT, J. Ethylene glycol or methanol intoxication: which antidote should be used, fomepizole or ethanol?. **The Netherlands journal of medicine**, v.72, p.73–79, 2014

RIVERA D, OCAMPO Y, FRANCO LA. *Physalis angulata* Calyces Modulate Macrophage Polarization and Alleviate Chemically Induced Intestinal Inflammation in Mice. **Biomedicines**, v. 5, 2020

RODRIGUES, E., ROCKENBACH, I. I., CATANEO, C., GONZAGA, L. V., CHAVES, E. S., & FETT, R. Minerals and essential fatty acids of the exotic fruit *Physalis peruviana* L. **Food Science and Technology**, v.29, p.642-645, 2009

RODRIGUES, F A; PENONI, E S; SOARES, J D R; PASQUAL, M. Caracterização do ponto de colheita de *Physalis peruviana* L. na região de Lavras-MG. **Biociensce Journal**. v. 28, 2012

RODRIGUES F A; PENONIL, E S; RODRIGUES, J D R; SOARES, SILVA R A L; PASQUAL, M. Pasqual. Caracterização física, química e físico-química de *Physalis* cultivada em casa de vegetação Chemical, physical and physical-chemical characterization of *Physalis* cultivated in greenhouse. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.44,p.1411-1414, 2014

RODRIGUES, M.H; LOPES, K.P; SANTOS, A.D; & SILVA, J.G. Aspectos Gerais da *Physalis peruviana* L. **Open Journal Systems**. v. 1.2019

RODRÍGUEZ RAMOS, G. K. Efecto Del Extracto Hidroetanólico De *Physalis peruviana* L. Sobre La Hiperglicemia Inducida En Rattus Rattus Var. Albinus. 2017

ROSINI, T. C; SILVA, A. S; & MORAES, C. D. Diet-induced obesity: rodent model for the study of obesity-related disorders. **Revista da Associacao Medica Brasileira** v.58, p.383–387.2012

ROY, A; SHRIVASTAVA, S. L; MANDAL, S. M. Functional properties of Okra *Abelmoschus esculentus* L. (Moench): traditional claims and scientific evidences. **Plant Science Today**, v.3, p.121-130, 2014

RUBIO, A. D. S; SUYENAGA, E. S; PEREIRA, S. F; HEINSKI, V; VINAGRE, A. P. S. Avaliação do efeito hipoglicemiante de campomanesia xanthocarpa berg. Em ratos diabéticos, 2006

RUFATO, A. R.; RUFATO L.; LIMA, C. S. M.; MUNIZ, J.; A Cultura Da *Physalis*. Série Fruticultura – Pequenas Frutas, CNPUV, 2013.

RUFINO, M.S.M.; ALVES, R.E.; BRITO, E.S.; PÉREZ-JIMPENEZ J.; SAURA, C.F.; MANCINI-FILHO, J. Bioactive compounds and antioxidante capacities of 18 nontraditional tropical fruits from Brasil. **Food Chemistry**, n. 121, p. 996-1002, 2010.

SÁNCHEZ-GARRIDO, M. A; BRANDT, S. J; CLEMMENSEN, C; MÜLLER, T. D; DIMARCHI, R. D; & TSCHÖP, M. H. GLP-1/glucagon receptor co-agonism for treatment of obesity. **Diabetologia**, v.60, p. 1851–1861, 2017

SANG-NGERN, M.; YOUN, U. J.; PARQUE, E. J.; KONDRATYUK, T.P.; MIKLOSSY, G.; WALLA, M. M.; SIMMONS, C. J.; TURKSON, J.; PEZZUTO, J. M. E CHANG, L. C. Anticancer potential of withanolides and its derivatives from *Physalis peruviana* (POHA). **Planta Medica**; v.81, 2015

SANTOS, R. D., GAGLIARDI, A. C. M., XAVIER, H. T., MAGNONI, C. D., CASSANI, R., LOTTENBERG, A. M. P., RAMOS, S. Diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 100, 1-40, 2013

SANTOS, A. V; COSTA, E. S; SANTOS, M. Efeito dos compostos solúveis em água de quiabo (*Abelmoschus esculentus*L) nos níveis glicêmicos de camundongos *Mus musculus*. **Ciência et Praxis** v. 7, p.7-10, 2014

SANTOS KS, FLORES EM & MALCHER ET Caracterização química e atividade antioxidante (in vitro) do fruto do camapú (*Physalis peruviana*, L.). **Revista Ciência e Sociedade**, v. 1, n. 2, p. 89-102, 2017

SCHIMIDT, M. I; DUNCAN, B.B; HOFMANN, J. F; MOURA, L; MALTA, D. C; CARVALHO, R. M. S. V. Prevalência de diabetes e hipertensão no Brasil baseada em inquérito de Morbidade auto-referida, **Rev Saúde Pública**, v.43, p.74-82, 2009

SERAVALLE, G; & GRASSI, G. Obesity and hypertension. **Pharmacological research**, v.122, p.1–7, 2017

SEO YJ, KIM KJ, CHOI J, KOH EJ, LEE BY. *Spirulina maxima* Extract Reduces Obesity through Suppression of Adipogenesis and Activation of Browning in 3T3-L1 Cells and High-Fat Diet-Induced Obese Mice. **Nutrients**, v..10, p.7-12, 2018

SCHETZ, M; DE JONG, A; DEANE, A. M; DRUML, W; HEMELAAR, P; PELOSI, P; PICKKERS, P; REINTAM-BLASER, A; ROBERTS, J; SAKR, Y; & JABER, S. Obesity in the critically ill: a narrative review. **Intensive care medicine**, v.45, p. 757–769, 2019

SHEIKHA, A; PIOMBO, G; GOLI, T; MONTET, D. Main composition of *Physalis* (*Physalis pubescens* L.) fruit juice from Egypt. **Fruits**. v.65. p.255 – 265, 2010

SHENSTONE E, LIPPMAN Z, VAN ECK J. A review of nutritional properties and health benefits of *Physalis* species. **Plant Foods Hum Nutr**. v.75, p.316-325, 2020

SHEKAR-FOROOSH, S; YARMAHMOUDI, H; EFTEKHARI, H; ZARE, A; CHANGIZI-ASHTIYANI, S; REZAEI, A; & AZIZ, M. An Investigation on the Effect of Alcoholic Extract of *Physalis alkekengi* on Blood Indexes in Rats. **Zahedan Journal of Research in Medical Sciences**, v.16, 2014

SHEPHERD, E. L., SABORANO, R., NORTHALL, E., MATSUDA, K., OGINO, H., YASHIRO, H., LALOR, P. F. Ketohexokinase inhibition improves NASH by reducing fructose-induced steatosis and fibrogenesis. **JHEP Reports**, v.3, 2021

SILVA, R. U; DA SILVA, N. D. M. Q; DE SOUZA, C. M; ALVARENGA, P. M; DE SOUZA, C. M; MORAIS, M. A; DOS SANTOS RITÁ, F. Esgoto doméstico como principal causa de poluição do rio das antas na cidade de cambuí-MG. 2015

SILVA, T; OLIVEIRA, F; RODRIGUES, K; NOBRE, L; BRITO, M. Uso de modelos animais na indução da obesidade e alterações fisiológicas / use of animal models in inducing obesity and physiological changes. **Brazilian Journal of Development**, v6, 2020

SILVA, G M, PESCE, G B; MARTINS, D C, CARREIRA, L F; CARLOS A M; JACQUES, A E. (2021). Obesity as an aggravating factor of COVID-19 in hospitalized adults: an integrative review. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 34, 2021

SINGH, R. K; KUMAR, P; MAHALINGAM, K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. **Comptes rendus biologies**, v.340(2), p.87–108, 2017

SINGH, N; SINGH, S; MAURYA, P; ARYA, M; KHAN, F.B; DWIVEDI, D.H; & SARAF, S.A. An updated review on *Physalis peruviana* fruit: Cultivational, nutraceutical and pharmaceutical aspects. **Indian Journal of Natural Products and Resources**, v.10, p. 97-110, 2019

SOFTIC, S., GUPTA, M. K., WANG, G. X., FUJISAKA, S., O'NEILL, B. T., RAO, T. N., KAHN, C. R. Divergent effects of glucose and fructose on hepatic lipogenesis and insulin signaling. **The Journal of clinical investigation**, v.127(11), p.4059-4074, 2017

SOUZA, V. H., BARBOSA, A. P., CARDOSO, G. C., MARRETO, R. N., BARRETO-FILHO, J. A., ANTONIOLLI, A. R., & SANTOS, M. R. Avaliação do potencial antidiabético de cinco plantas medicinais em ratos. **Latin American Journal of Pharmacy**, v.28, p.609-612, 2009

STERN, J. H; SMITH, G. I; CHEN, S; UNGER, R. H; KLEIN, S; & SCHERER, P. E. Obesity dysregulates fasting-induced changes in glucagon secretion. **The Journal of endocrinology**, v.243, p. 149–160, 2019

SRICHARON, P; TECHAWONGSTEIN, S; LUTHRIA, D; & CHANTHAI, S. Standardization of DPPH, ABTS and FRAP assays with six reference compounds for estimating antioxidant capacity of the tomato extracts using an ultrasound assisted extraction. **International Journal of Phytomedicine**, v.6, p.608-616, 2015

STERN, J. H; SMITH, G. I; CHEN, S; UNGER, R. H; KLEIN, S; & SCHERER, P. E. Obesity dysregulates fasting-induced changes in glucagon secretion. **The Journal of endocrinology**, v.243(2), p.149–160, 2019

SUDHA, P.; SMITA, S. Z.; SHOBHA, Y. B.; AMEETA, R. K. Potent α -amylase inhibitory activity of Indian Ayurvedic medicinal plants. **BMC Complement Altern Med**. v. 20, 2011

SUN, K; SUN, Y; LI, H; HAN, D; BAI, Y; ZHAO, R; & GUO, Z. (2020). Anti-Ageing Effect of *Physalis alkekengi* Ethyl Acetate Layer on a d-galactose-Induced Mouse Model through the Reduction of Cellular Senescence and Oxidative Stress. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 21, 1836.

TACO. Tabela brasileira de composição de alimentos / NEPA – ÚNICA MP. 4. ed. Revista e ampliada. Campinas: NEPA- UNICAMP, 161, 2011.

TAGLIARI, E., CAMPOS, A. C., COSTA-CASAGRANDE, T. A.; SALVALAGGIO, P. R. The impact of the use of symbiotics in the progression of nonalcoholic fatty liver disease in a rat model. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v.30, p.211-215, 2017

TAKIMOTO T, KANBAYASHI Y, TOYODA T, ADACHI Y, FURUTA C, SUZUKI K, MIWA T, BANNAI M. 4 β -Hydroxywithanolide E isolated from *Physalis pruinosa* calyx decreases inflammatory responses by inhibiting the NF- κ B signaling in diabetic mouse adipose tissue. **Int J Obes (Lond)**. v.38, p.1432-1439, 2014

THANAKOSAI W, PHUWAPRAISIRISAN P. First identification of α -glucosidase inhibitors from okra (*Abelmoschus esculentus*) seeds. **Nat Prod Commun**.v. 8, p.1085-1088, 2013

TINIAKOS, D. G. Nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis: histological diagnostic criteria and scoring systems. **European journal of gastroenterology & hepatology**, v.22(6), p.643-650, 2010

TZANAVARI, T; GIANNOGONAS, P; & KARALIS, K. P. (2010). TNF- α and obesity. **TNF Pathophysiology**, v.11, p.145-156, 2010

URBSCHAT A, OBERMÜLLER N, HAFERKAMP A. Biomarkers of kidney injury. **Biomarkers** v.16. p.22-30, 2011

ULLOA, R. S. L.; ULLOA, R. E. M. Efecto de la ingesta de *Physalis peruviana* (aguaymanto) sobre la glicemia postprandial en adultos jóvenes. **Rev. Med. Vallejana**. v. 4, p. 43-53, 2007

VAILLANT, F., CORRALES-AGUDELO, V., MORENO-CASTELLANOS, N., ÁNGEL-MARTÍN, A., HENAO-ROJAS, J. C., MUÑOZ-DURANGO, K., & POUCHERET, P. Plasma metabolome profiling by high-performance chemical isotope-labelling LC-MS after acute and medium-term intervention with golden berry fruit (*Physalis peruviana* L.), confirming its impact on insulin-associated signaling pathways. **Nutrients**, v.13(9), p.3125. 2021

VAN DER HEIJDEN, R. A.; SHEEDFAR, F.; MORRISON, M. C.; HOMMELBERG, P. P.; KOR, D.; KLOOSTERHUIS, N. J.; GRUBEN, N.; YOUSSEF, S. A.; DE BRUIN, A.; HOFKER, M. H.; KLEEMANN, R.; KOONEN, D. P.; HEERINGA, P. High-fat diet induced obesity primes inflammation in adipose tissue prior to liver in C57BL/6j mice. **Aging**, v.7, p.256–268, 2015

VEGA, R. B; WHYTOCK, K. L; GASSENHUBER, J; GOEBEL, B; TILLNER, J; AGUEUSOP, I; ... & SMITH, S. R. A metabolomic signature of glucagon action in healthy individuals with overweight/obesity. **Journal of the Endocrine Society**, v.5, 2021

VICAS LG, JURCA T, BALDEA I, FILIP GA, OLTEANU D, CLICHICI SV, PALLAG A, MARIAN E, MICLE O, CRIVII CB, SUCIU T, CRACIUN I, GLIGOR FG, MURESAN M. *Physalis alkekengi* L. Extract Reduces the Oxidative Stress, Inflammation and Apoptosis in Endothelial Vascular Cells Exposed to Hyperglycemia. **Molecules**, v.17, 2020

XIANG, D; ZOU, J; ZHU, X; CHEN, X; LUO, J; KONG, L; & ZHANG, H. Physalin D attenuates hepatic stellate cell activation and liver fibrosis by blocking TGF- β /Smad and YAP signaling. *Phytomedicine* : **International Journal Of Phytotherapy And Phytopharmacology**, v.78, 2020

ZAC-VARGHESE, S; DE SILVA, A; & BLOOM, S. R. Translational studies on PYY as a novel target in obesity. **Current Opinion In Pharmacology**, v.11, p.582–585, 2011

ZANCHET, E. M; BRIDI, A; PETRY, L; RODRIGUES SIMÕES, R; FRANÇA, R. T; & LOPES DOS SANTOS, S. T. A dieta ad libitum versus a saúde de ratos wistar The ad libitum diet versus health of Wistar rats. **Revista Acadêmica Ciência Animal**, v.10, p.311–316.2012

ZENI, A L B; PARISOTTO, A V; MATTOS, ; HELENA, ETS. Utilização de plantas medicinais como remédio caseiro na Atenção Primária em Blumenau, Santa Catarina, Brasil / Use of medicinal plants as home remedies in Primary Health Care in Blumenau - State of Santa Catarina, Brazil **Ciênc. Saúde Colet** v.22, p.2703-2712. 2017.

ZENG, H. LIU, Q; YU, J; WANG, M. CHEN, M; WANG, R; HE, X; GAO, CHEN, X. Separation of α -amylase inhibitors from *Abelmoschus esculentus* (L).Moenchby on-line two-dimensional high-speed counter-current chromatography target-

guided by ultrafiltration-HPLC. **Journal of separation science**, v.38, p.3897–3904. 2015

ZHAO, X; CHEN, Z; YIN, Y; & LI, X. Effects of polysaccharide from *Physalis alkekengi* var. *francheti* on liver injury and intestinal microflora in type-2 diabetic mice. **Pharmaceutical biology**, v.55, p. 2020-2025. 2017

ZHANG, L; XING, C.Y; ZHAO, J. Y; HE, Y. N; WANG, J. Q. WU X.F; LIU ZS, ZHANG AP, LIN HL, DING XQ, YIN AP, YUAN FH, FU P; HAO L, MIAO LN, XIE RJ, WANG R, ZHOU CH, GUAN GJ, HU Z, LIN S, CHANG M, ZHANG M, HE LQ, MEI CL, WANG L, CHEN X. Efficacy and safety of *Abelmoschus manihot* for primary glomerular disease: a prospective, multicenter randomized controlled clinical trial. **Am J Kidney Dis**. v.6, p.57-65, 2014

ZHANG,M; JIANG, B; HE, X; CAO, S; DING, L; KANG, N; CHEN, L; QIU, F. New cytotoxic withanolides from *Physalis minima*. **Fitoterapia**, v. 146, 2020

ZHANG, M. H; LI, J; ZHU, X. Y; ZHANG, Y. Q; YE, S. T; LENG, Y. R; YANG, T; ZHANG, H; & KONG, L. Y. Physalin B ameliorates nonalcoholic steatohepatitis by stimulating autophagy and NRF2 activation mediated improvement in oxidative stress. **Free radical biology & medicine**, v.164, p.1–12. 2021

ZIMMER, T. B. R. *Physalis pubescens* L: Avaliação físico química, bioativa, antioxidante, antimicrobiana e antitumoral de frutos oriundos da região Sul do Rio Grande do Sul. 2019

ZHOU, J; MASSEY, S; STORY, D; & LI, L. Metformin: An Old Drug with New Applications. **International journal of molecular sciences**, v.19. 2018

ZULETA, A.; ESTEVE, M.J.; FRÍGOLA, A. ORAC and TEAC assays comparison to measure the antioxidant capacity of food products. **Food Chem.**, v.114, p. 310-316, 2009.

YEN, C.Y; C.C. CHIU, F.R. CHANG, J.Y.F. CHEN, C.C. HWANG, Y.C. HSEU, H.L. YANG, A.Y.L. LEE, M.T. TSAI AND Z.L. GUO. 4-Hydroxywithanolide E from *Physalis peruviana* (golden berry) inhibits growth of human lung cancer cells through DNA damage, apoptosis and G2/M arrest. **BMC Cancer**, v.10, 2010

YEREVANIAN, A; & SOUKAS, A. A. Metformin: mechanisms in human obesity and weight loss. **Current obesity reports**, v.8, p.156-164, 2019

YILDIZ, G; İZLI, N; ÜNAL, H; & UYLAŞER, V. Physical and chemical characteristics of goldenberry fruit (*Physalis peruviana* L.). **Journal of food science and technology**, v.52, p.2320–2327, 2015

YOKOI, K; LUKASKI, H. C; UTHUS, E. O.; NIELSEN, F. H. Use of bioimpedance spectroscopy to estimate body water distribution in rats fed high dietary sulfur amino acids. **The Journal of nutrition**, v.131, p. 1302-1308, 2001

YU, W; ROHLI, K. E; YANG, S; & JIA, P. Impact of obesity on COVID-19 patients. **Journal of diabetes and its complications**, v.35, 2021

WANG G, XU L, LIU W, XU W, MU Y, WANG Z, HUANG X, LI L. New anti-inflammatory Withanolides from *Physalis pubescens* fruit. **Fitoterapia**. v. 146, p. 104692, 2020

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Obesity and overweight. cited 2022 14 jun ; Available from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

WU, S. J.; TSAI, J. Y.; CHANG, S. P.; LIN, D. L.; WANG, S. S.; HUANG, S. N.; & NG, L. T. Supercritical carbon dioxide extract exhibits enhanced antioxidant and anti-inflammatory activities of *Physalis peruviana*. **Journal of ethnopharmacology**, v.108, p.407-413, 2006

WU, J; ZHANG, T; YU, M; JIA, H; ZHANG, H; XU, Q; ZOU, Z. Anti-inflammatory Withanolides from *Physalis minima*. **ACS omega**, v.5, p.12148-12153, 2020

WU, S. J.; NG, L. T.; LIN, D. L.; HUANG, S. N.; WANG, S. S.; LIN, C. C. *Physalis peruviana* extract induces apoptosis in human Hep G2 cells through CD95/CD95L system and the mitochondrial signaling transduction pathway. **Cancer Letters** n. 215, p. 199-208, 2004