

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS

Rosana Franciele Botelho Ruas

Efeitos do consumo da *Chlorella vulgaris* frente a obesidade seus agravos em humanos e modelos animais: achados teóricos e experimentais

**Montes Claros – Minas Gerais
2023**

Rosana Franciele Botelho Ruas

Efeitos do consumo da *Chlorella vulgaris* frente a obesidade seus agravos em humanos e modelos animais: achados teóricos e experimentais

Tese para o Doutorado Acadêmico apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências em Saúde (PPGCS) da Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes), como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: “Mecanismos e Aspectos Clínicos das Doenças”

Orientador(a): Prof. Dr. João Marcus Oliveira Andrade

**Montes Claros – Minas Gerais
2023**

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS - UNIMONTES

Reitor(a): Prof. Dr. Wagner de Paulo Santiago

Vice-reitor(a): Prof. Dr. Dalton Caldeira Rocha

Pró-reitor(a) de Pesquisa: Prof^a. Dr^a. Maria Das Dores Magalhães Veloso

Coordenadoria de Acompanhamento de Projetos: Prof. Dr. Otávio Cardoso Filho

Coordenadoria de Iniciação Científica: Prof. Dr. Sônia Ribeiro Arrudas

Coordenadoria de Inovação Tecnológica: Prof. Dra. Sara Gonçalves Antunes

Pró-reitor(a) de Pós-graduação: Prof. Dr. Marlon Cristian Toledo Pereira

Coordenadoria de Pós-graduação lato sensu: Prof. Dr. Cristiano Leonardo de Oliveira Dias

Coordenadoria de Pós-graduação stricto sensu: Prof. Dr. Diego Dias Araújo

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Coordenador(a): Prof^a. Dr^a. Cristina Andrade Sampaio

ALUNO(A): ROSANA FRANCIÉLE BOTELHO RUAS

R894e Ruas, Rosana Franciele Botelho.
Efeitos do consumo da *Chlorella vulgaris* frente a obesidade seus agravos em humanos e modelos animas [manuscrito]: achados teóricos e experimentais / Rosana Franciele Botelho Ruas – Montes Claros (MG), 2023.
108 f. : il.

Inclui bibliografia.
Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes,
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde /PPGCS, 2023.

Orientador: Prof. Dr. João Marcus Oliveira Andrade.

1. *Chlorella vulgaris* - Dieta. 2. Algas como alimento. 3. Obesidade em mulheres. 4. Gravidez - Aspectos nutricionais. 5. Crianças - Aspectos nutricionais. 6. Metabolismo. I. Andrade, João Marcus Oliveira. II. Universidade Estadual de Montes Claros. III. Título. IV. Título: achados teóricos e experimentais.

Anexo nº FA TESE ROSANA FRANCIELE BOTELHO RUAS/UNIMONTES/PRPG/PPGCS/2023

PROCESSO Nº 2310.01.0005405/2023-15

FOLHA DE APROVAÇÃO

Data da Defesa: 15/09/2023 - webconferência, via plataforma "Google Meet"

NOME DO(A) DISCENTE: ROSANA FRANCIELE BOTELHO RUAS

() Mestrado Acadêmico em Ciência Da Saúde

(x) Doutorado Acadêmico em Ciências Da Saúde

TÍTULO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO (TCC):

"AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA CHLORELLA VULGARIS SOBRE SAÚDE HUMANA E ANIMAL: DA REVISÃO DE LITERATURA À BANCADA "

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Mecanismos e A. Clínicos das doenças

LINHA DE PESQUISA: Etiopatogenia e Fisiopatologia das Doenças

BANCA (TITULARES)

Prof. Dr. João Marcus Oliveira Andrade
videoconferência)

Prof.ª Dr.ª Carla Silvana de Oliveira e Silva
videoconferência)

Prof.ª Dr.ª Ana Paula Venuto Moura
videoconferência)

Prof.ª Dr.ª Alanna Fernandes Paraíso
videoconferência)

Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza
videoconferência)

ORIENTADOR (participação à distância por

(participação à distância por

(participação à distância por

(participação à distância por

(participação à distância por

BANCA (SUPLENTES)

Prof.ª Dr.ª Talita Antunes Guimarães

Prof. Dr. Marcelo Berim Perim Baldo

A análise realizada pelos membros examinadores da presente defesa pública de TCC teve como resultado parecer de:

APROVAÇÃO REPROVAÇÃO



Documento assinado eletronicamente por **João Marcus Oliveira Andrade, Professor(a)**, em 27/09/2023, às 12:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Carla Silvana de Oliveira e Silva, Professor(a)**, em 27/09/2023, às 15:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Paula Venuto Moura, Professor(a)**, em 28/09/2023, às 07:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alanna Fernandes Paraíso, Usuário Externo**, em 28/09/2023, às 14:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luís Paulo Souza e Souza, Usuário Externo**, em 28/09/2023 às 15:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

[http://sei.mg.gov.br/sei/controlador_externo.php?](http://sei.mg.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0)

[acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0](http://sei.mg.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **73154036** e o código CRC **6858CFFC**.

À minha mãe, heroína da vida e inspiração de bondade e bravura,

*Você, estrela guia, luz em minha jornada,
Com seu amor incondicional e forte,
Mostrou-me que a vida é uma estrada...
Mesmo diante da adversidade,
É em sua superação encontro motivos para seguir com tenacidade,
Cada batalha enfrentada, cada obstáculo superado,
Me fazem perceber que a vida é um constante aprendizado.*

*À meu filho, que em sua inocência e pureza de ser,
Me ensina que a simplicidade pode nos surpreender,
É no seu olhar curioso e cheio de encanto,
Que encontro a motivação para me lançar no novo,
Em busca de soluções, para contribuir com futuras gerações.*

*O exemplo de vocês me impulsiona a ir além,
A desbravar o desconhecido, a nunca desistir.
Em cada momento simples de nossa rotina,
Percebo que a vida é uma obra-prima divina.*

*O câncer vencido, a vida renovada,
Os momentos cotidianos, a essência encontrada...
Cada vitória tua, mãe, cada sorriso teu, filho,
Fortalece meu propósito, faz-me seguir em frente
Cada passo que dou na estrada do saber,
É um tributo a vocês! É o que me faz crescer...*

*À vocês, meu porto seguro, minha força e inspiração,
Dedico meu empenho, meu ser e meu coração.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, fonte inesgotável de sabedoria e inspiração, por guiar meus passos ao longo desta jornada e iluminar meu caminho.

Ao meu estimado orientador, Dr. João Marcus Oliveira Andrade, não há palavras suficientes para descrever minha gratidão. Seu conhecimento, apoio incansável e parceria foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho. Cada ensinamento, cada conselho, permanecerá gravado em minha jornada.

A Dra. Carla Silvana Oliveira e Silva, Dra. Talita Antunes Guimarães, Dr. Luís Paulo Souza e Souza, Dra. Alanna Fernandes Paraíso, Dra. Ana Paula Venuto Moura, participantes da banca examinadora de qualificação e defesa, agradeço pelo tempo dedicado à análise crítica e pelas contribuições valiosas que aprimoraram este estudo.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS) da Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes, expresso meu reconhecimento pela oportunidade concedida e pela formação acadêmica sólida.

Aos docentes que cruzaram meu caminho ao longo da trajetória profissional, meu apreço por compartilharem conhecimento e incentivar minha busca incessante pelo saber. Meu pai, Walter Ivan Pereira Ruas, minha bússola na jornada da vida, sua inspiração me impulsionou a sempre buscar o melhor de mim.

Minha mãe, Carlucia Botelho Ruas, é o alicerce da minha força. Seu cuidado, dedicação e inspiração moldaram quem sou hoje.

Às minhas irmãs, Mariana Daniele Botelho Ruas e Ludmila Botelho Ruas, agradeço por estarem sempre ao meu lado, apoiando e compartilhando momentos preciosos.

A meu filho, Ravi Meira Botelho, e meu esposo, Thiago Augusto Veloso Meira, que trouxeram luz e amor a cada passo desta jornada, agradeço por serem minha razão para superar desafios.

Aos familiares e amigos e colegas de grupo de pesquisa, que estiveram presentes com palavras de incentivo, troca de conhecimento e apoio, meu profundo agradecimento.

A todos que, de alguma maneira, contribuíram diretamente ou indiretamente para este trabalho, saibam que sua influência é parte intrínseca do seu resultado. Cada gesto, cada palavra, foi um tijolo nesta construção.

Que este estudo possa reverberar conhecimento, impactar positivamente e ser um tributo a todos os que fizeram parte deste percurso.

“Nós mesmos sentimos que o que estamos fazendo é apenas uma gota no oceano. Mas o oceano seria menor se faltasse uma gota.”

Madre Tereza de Calcutá

RESUMO

A obesidade é uma doença crônica, complexa e multifatorial caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal e associada a várias complicações metabólicas. Ela afeta milhões de pessoas em todo o mundo, e tem aumentado também entre mulheres grávidas, levando a complicações na saúde materna e da prole. O tratamento convencional para a obesidade geralmente envolve mudanças no estilo de vida. No entanto, há um crescente interesse em abordagens complementares, incluindo suplementos alimentares, como a alga *Chlorella Vulgaris* (CV). A CV é uma microalga rica em compostos bioativos, com efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, hipoglicemiantes, anti-obesogênicos e de proteção cardiovascular. Mas ainda existem lacunas no entendimento sobre os mecanismos envolvidos nesses efeitos. Portanto, este estudo tem como objetivo geral analisar os efeitos da suplementação com CV em diferentes contextos metabólicos e seu impacto no metabolismo materno e na saúde metabólica da prole submetida a dieta hiperglicídica. Para isso foram elaborados dois produtos. O **Produto 1** intitulado: Dieta suplementada com alga *Chlorella vulgaris* e os caminhos na proteção de doenças relacionadas a obesidade: revisão de escopo, teve como **objetivo** sintetizar os efeitos de dietas suplementadas com CV em diferentes situações cardiometabólicas em indivíduos obesos buscando compreender os mecanismos envolvidos por meio da análise de estudos científicos. Foi realizada uma revisão narrativa realizada nos meses de Agosto de 2022 a Março de 2023. Os **resultados** mostraram que a CV tem propriedades hipoglicemiantes, antioxidantes, imunomodulatórias, anti-inflamatórias, além de promover a regulação do metabolismo de lipídios e glicose e realizar a proteção de doenças e agravos próprios dos quadros de obesidade. Estudos em animais e humanos sugerem que a suplementação com CV pode reduzir a adiposidade, o colesterol e a resistência à insulina, além de melhorar peso, adiposidade e a função hepática. **Conclui-se que** a CV pode ser considerada uma estratégia promissora de tratamento complementar, mas ainda há lacunas na literatura sobre o uso da CV sobre a dosagem ideal, a duração do tratamento e possíveis efeitos colaterais, bem como escassez de estudos da CV na saúde materna e da prole. O **Produto 2** intitulado: Efeitos da *Chlorella vulgaris* sobre parâmetros metabólicos da prole macho alimentada com dieta hiperglicídica tem como **objetivo** descrever os efeitos da CV na prole de mães obesas alimentadas com dieta hiperglicídica, através de pesquisa experimental, expondo parâmetros corporais, metabólicos e moleculares materno e da prole adulta. O estudo foi dividido em duas coortes, sendo a primeira realizada com 21 camundongos fêmea randomizados em três grupos: *i*) grupo controle (DP), *ii*) grupo alimentado com dieta hiperglicídica (DHG) e *iii*) grupo suplementado com CV (DHG+CV) no período gravídico-lactário. A segunda coorte compreendeu o acompanhamento das proles advindas dos animais da primeira coorte. Foram constituídos quatro grupos de animais machos (n=7/grupo), sendo DP/DP, DP/DHG, DHG/DHG e CV/DHG. Foram mensurados parâmetros corporais, bioquímicos e histológicos. Os **resultados** apontam que nas mães, a CV foi capaz de diminuir a adiposidade corporal, melhorar a tolerância à glicose e os níveis de glicose e LDL-c. Na prole, observou-se diminuição do peso e adiposidade corporal e melhora da tolerância à glicose, níveis de glicose, colesterol total e LDL-c. **Conclui-se** que em conjunto, esses achados sugerem que a suplementação CV no período gravídico-lactário traz benefícios metabólicos para as mães e favorece fenótipo metabólico da prole, mesmo esta estando submetida a um ambiente obesogênico.

Palavras-chave: *Chlorella vulgaris*. Obesidade. Obesidade materna. Metabolismo. Alimento funcional. Prole adulta.

ABSTRACT

Obesity is a chronic, complex and multifactorial disease characterized by excessive accumulation of body fat and associated with various metabolic complications. It affects millions of people around the world, and it has also increased among pregnant women, leading to complications in maternal and offspring health. Conventional treatment for obesity usually involves lifestyle changes. However, there is growing interest in complementary approaches, including dietary supplements such as the seaweed *Chlorella Vulgaris* (CV). CV is a microalgae rich in bioactive compounds, with antioxidant, anti-inflammatory, hypoglycemic, anti-obesogenic and cardiovascular protective effects. But there are still gaps in the understanding of the mechanisms involved in these effects. Therefore, this study has the general objective of analyzing the effects of CV supplementation in different metabolic contexts and its impact on maternal metabolism and on the metabolic health of the offspring submitted to a high-glycemic diet. Two products were created for this purpose. **Product 1** entitled: Diet supplemented with the algae *Chlorella vulgaris* and ways to protect against obesity-related diseases, aimed to synthesize the effects of diets supplemented with VC in different cardiometabolic situations in obese individuals: scoping review, seeking to understand the mechanisms involved through the analysis of scientific studies. A narrative review was carried out from August 2022 to March 2023. The results showed that VC has hypoglycemic, antioxidant, immunomodulatory, anti-inflammatory properties, in addition to promoting the regulation of lipid and glucose metabolism and providing protection of diseases and aggravations typical of obesity. Animal and human studies suggest that CV supplementation may reduce adiposity, cholesterol, and insulin resistance, in addition to improving weight, adiposity, and liver function. It is concluded that VC can be considered a promising complementary treatment strategy, but there are still gaps in the literature on the use of VC regarding optimal dosage, duration of treatment and possible side effects, as well as a lack of studies of VC in health maternal and offspring. **Product 2** entitled: Effects of *Chlorella vulgaris* on metabolic parameters of male offspring fed a high-glycemic diet aims to describe the effects of VC on the offspring of obese mothers fed a high-glycemic diet, through experimental research, exposing maternal body, metabolic and molecular parameters and adult offspring. The study was divided into two cohorts, the first carried out with 21 female mice randomized into three groups: i) control group (DP), ii) group fed a high-glycemic diet (DHG) and iii) group supplemented with CV (DHG+CV) during pregnancy and lactation. The second cohort included monitoring the offspring from the animals in the first cohort. Four groups of male animals were constituted (n=7/group), being DP/DP, DP/DHG, DHG/DHG and CV/DHG. Body, biochemical and histological parameters were measured. The results indicate that in mothers, VC was able to reduce body adiposity, improve glucose tolerance and glucose and LDL-c levels. In the offspring, he observed a decrease in weight and body adiposity and an improvement in glucose tolerance, glucose levels, total cholesterol and LDL-c. It is concluded that, together, these findings suggest that CV supplementation in the pregnancy-lactation period brings metabolic benefits to the mothers and favors the metabolic phenotype of the offspring, even though they are submitted to an obesogenic environment.

Keywords: *Chlorella vulgaris*. Obesity. Maternal obesity. Metabolism. Functional food. Adult offspring

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Introdução

Figura 1. Processos fisiológicos e metabólicos regulados pelo TAB através da secreção de adipocinas.	20
Figura 2. A interação dos efeitos da obesidade materna na placenta e no feto e suas consequências para a prole na vida adulta do ponto de vista epigenéticos.....	23

Produto 1

Figura 1. Efeitos da <i>Chlorella vulgaris</i> (CV) nos marcadores relacionados a obesidade e seus agravos.....	48
---	----

Produto 2

Figura 1. Linha do tempo do estudo.....	90
Figura 2. Peso, adiposidade e consumo alimentar da prole.....	91
Figura 3. Efeitos da CV sobre o perfil glicêmico da prole	92
Figura 4. Efeitos da CV sobre o perfil lipídico da prole	93

LISTA DE TABELAS

Introdução

Tabela 1. Adipocinas secretadas pelo tecido adiposo branco e função fisiológica..... 20

Produto 1

Tabela 1: Resumo dos principais achados relacionados aos efeitos da CV em diversas condições metabólicas49

Tabela 2: Resumo dos principais achados relacionados aos efeitos da CV em diversas doenças58

Produto 2

Tabela 1. Efeitos da suplementação oral com *Chlorella vulgaris* sobre o perfil antropométrico e consumo alimentar materno.....94

Tabela 2. Efeitos da suplementação oral com *Chlorella vulgaris* sobre o perfil glicêmico e lipídico materno.....95

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABESO- Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica
ACE - Enzima Conversora de Angiotensina
Akt - Proteína quinase B
ALP - Fosfatase alcalina
ALT - Alanina aminotransferase
ANOVA - Análise de Variância
ApoE- Apolipoproteína E
AST - Aspartato aminotransferase
ATP - Trifosfato de Adenosina
BAT - Tecido Adiposo Marrom
BUN - Nitrogênio Ureico no Sangue
CAP - Proteína Associada a GLUT4
CAT - Catalase
CEEBEA - Comissão de Ética em Experimentação e Bem-Estar Animal
CETP- Proteína de transferência de éster de colesterol
CO₂- Dióxido de Carbono
CV - Chlorella vulgaris
DCM - Doenças Cardiometabólicas
DCV - Doenças Cardiovasculares
DHG - Dieta Hiperglicídica
DHG+CV - Grupo com Dieta Hiperglicídica suplementado com Chlorella vulgaris
DHGNA: Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica
DM - Diabetes Mellitus
DM1 - Diabetes Tipo 1 ou Insulinodependente
DM2 - Diabetes Tipo 2
DMG- Diabetes Mellitus Gestacional
DNA- Ácido Desoxirribonucleico
DP - Dieta Padrão
DPP4 - Dipeptidil Peptidase-4
ECA - Enzima Conversora de Angiotensina
FBS - Glicemia de jejum
FGF- Fator de crescimento de fibroblastos
FGF21 - Fator de Crescimento de Fibroblastos 21
g - gramas
GABA - Ácido γ -aminobutírico
GLUT - Transportador de Glicose
GSH - Glutathione
GSH-Px - Glutathione peroxidase
H&E - Hematoxilina & eosina
H₂O₂ - Peróxido de hidrogênio
HDL - Lipoproteína de alta densidade
HIIT - Treinamento Intervalado de Alta Intensidade
HOMA-IR - Modelo de avaliação da resistência à insulina
HSL- Lipase sensível a hormônio
ICAM-1- Molécula de adesão intercelular-1
IFN - Interferon
IGF-I- Fator de crescimento semelhante à insulina- I

IL – Interleucina (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18)
IL1Ra: antagonista do receptor da interleucina-1;
IMC - Índice de Massa Corporal
ipIST - Teste intraperitoneal de sensibilidade à insulina
ipTTG - Teste intraperitoneal de tolerância à glicose
IR - Receptor de insulina
IRS-1 - Substrato 1 do receptor de insulina
IRS2 - Substrato Receptor de Insulina 2
Kcal - quilocaloria
LDL - Lipoproteína de baixa densidade
LPL - Lipoproteína lipase
LPS - Lipopolissacarídeos
MCP-1 - Proteína Químioatraente de Monócitos 1
MDA - Malondialdeído
mg/dL - miligramas por decilitro
mg/Kg - miligramas por quilograma
MSCs - Células-tronco mesenquimais
NAD+ - Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo
NADPH-GDH - NADPH-glutamato desidrogenase
NEFA - Ácidos graxos não esterificados
NF-kappa B - Fator nuclear kappa B
NGF -Fator de crescimento nervoso
NK - Células Natural Killer
NLRP3- NOD-like receptor protein 3
NO - Óxido Nítrico
NPY- Neuropeptídeo Y
°C - graus Celsius
ODS - Octadecilsilano
OID- Obesidade Induzida por Dieta
p - valor p
p38 MAPK - Proteína Quinase Ativada por Mitogênio p38
PAI-1- Inibidor do ativador do plasminogênio
PCR - Proteína C Reativa
PCR-hs - Proteína C reativa de alta sensibilidade
PGE2 - Prostaglandina E2
PI3K - Fosfatidilinositol 3-quinase
PPAR γ - Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissomo gama
PTEN - Fosfatase e Tensina Homóloga
PTP1B -Proteína Tirosina Fosfatase 1B
PV - Peso Visceral
RBP-4- proteína ligadora de retinol-4;
RNAs- Ácidos Ribonucleicos
rpm - rotações por minuto
SEM - Erro padrão da média
SGLT2 - Proteína Transportadora de Sódio-Glicose 2
SHR - Ratos Espontaneamente Hipertensos
SOD - Superóxido dismutase
ST - Grupo de mães com Dieta Padrão
STZ - Estreptozotocina
TAB: Tecido Adiposo Branco

TAM: Tecido Adiposo Marrom

TG - Triglicerídeos

TGF: fator de transformação do crescimento

TGF β - Fator transformador de crescimento beta

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa

TTW - Thr-Thr-Trp- peptídeo isolado da CV

UCP1 - Proteína Desacopladora 1

VEGF- Fator de crescimento endotelial vascular

VHW - Val-His-Trp

Vigitel- Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

WAT - Tecido Adiposo Branco

WHO- World Health Organization

α -amilase - Alfa-amilase

α -glicosidase - Alfa-glicosidase

β - Células Beta

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	188
2	OBJETIVOS	28
3	PRODUTOS TÉCNICO-CIENTÍFICOS	299
3.1	Produto 1: Dieta suplementada com alga <i>Chlorella vulgaris</i> e os caminhos na proteção de doenças relacionadas a obesidade	299
3.2	Produto 2: Efeitos da <i>Chlorella vulgaris</i> sobre parâmetros metabólicos da prole macho alimentada com dieta hiperglicídica	69
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	101
5	REFERÊNCIAS	104

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença multifatorial complexa, que pode ser caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal levando a uma série de complicações metabólicas, geralmente determinada pelo índice de massa corporal (IMC) igual ou acima de 30 Kg/m². A Organização Mundial de Saúde afirma que a obesidade é um grave problema de saúde pública. Em 2025, a estimativa é de que 2,3 bilhões de adultos ao redor do mundo estejam acima do peso, sendo 700 milhões de indivíduos com obesidade (Who, 2020; Abeso, 2020).

No Brasil, a obesidade saiu de 11,8% em 2006 para 22,4% em 2019 (Vigitel, 2021). E as estimativas da Federação Mundial de Obesidade é que em 2035, 2 a cada 5 brasileiros conviverão com obesidade. Na projeção para os próximos 12 anos, Brasil terá 41% de sua população adulta com obesidade. Homens e mulheres adultos experimentarão um crescimento anual de 2,8%, enquanto nas crianças, que é uma questão mais preocupante, o crescimento anual será de 4,4%. O aumento alarmante da obesidade infantil global é uma fonte de grande preocupação, já que estima-se que até 2035 cerca de 400 milhões de crianças serão afetadas por esse problema (World Obesity Federation, 2023).

Diversos fatores de risco podem contribuir para o desenvolvimento da obesidade, tais como estilo de vida sedentário, baixo nível socioeconômico, além de fatores ambientais, comportamentais e genéticos. Essa condição leva a um aumento do tecido adiposo, resultando em hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos (Teixeira, 2021; Nakayama *et al.*, 2020).

Tais condições levam a um aumento do tecido adiposo (branco e marrom). Além da função de estocar energia (tecido adiposo marrom- TAM) o tecido adiposo possui função endócrina (tecido adiposo branco- TAB). Os adipócitos produzem diversas citocinas, que mediam a comunicação celular e são proteínas envolvidas na regulação da pressão arterial, homeostase vascular, metabolismo lipídico, glicídico, angiogênese, imunidade, termogênese e resposta inflamatória (Raposo, 2020). Podendo ser relacionado com o surgimento de vários

outros distúrbios metabólicos, como a hepatosteatose, diabetes tipo 2, aterosclerose, dislipidemia, doenças renais, cardiovasculares e câncer (Teixeira, 2021; Nakayama *et al.*, 2020; Rochlani *et al.*, 2017).

O aumento de peso ocorre quando a ingestão de energia é maior do que a energia utilizada, levando ao aumento do número (hiperplasia) e tamanho das células do tecido adiposo (hipertrofia). Essa hipertrofia resulta em redução da vascularização e suprimento de nutrientes, causando hipóxia tecidual, apoptose e necrose dos adipócitos. A expansão do tecido adiposo desencadeia um processo inflamatório local que altera o tipo de macrófagos presentes, passando de macrófagos anti-inflamatórios do tipo M2 para macrófagos pró-inflamatórios do tipo M1. Citocinas clássicas, como o fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucinas (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-4, IL-13) e a proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1), são secretadas, estabelecendo uma ligação entre citocinas pró-inflamatórias e obesidade. O processo de inflamação crônico e vascular contínuo libera produtos na corrente sanguínea, interferindo na dinâmica de outros órgãos/tecidos (Dâmaso, 2021).

Conforme pode ser verificado na figura 1 e tabela 1 as adipocinas tem relação com uma série de processos metabólicos. Um deles é que o aumento da leptina e a redução da adiponectina, podem sinalizar o hipotálamo e influenciar o equilíbrio energético, resultando em aumento da ingestão alimentar e redução do gasto energético. As adipocinas também desempenham funções na regulação da pressão arterial (angiotensinogênio), hemostasia vascular (PAI-1), metabolismo lipídico (RBP-4, CETP), homeostase da glicose (adiponectina, resistina, visfatina), angiogênese (VEGF), além de atuarem como fatores de crescimento (TGF β) e proteínas de fase aguda e resposta ao estresse (haptoglobulina, glicoproteína ácida α 1). A hipertrofia dos adipócitos e a deposição ectópica de ácidos graxos livres também afetam negativamente a captação de glicose dependente de insulina devido a um defeito na proteína transportadora de glicose (GLUT4). Isso resulta em redução da sensibilidade à insulina no

músculo e no fígado. Portanto, as alterações na composição corporal com aumento do tecido adiposo desempenha um papel importante nas complicações metabólicas (Rafols, 2014; Dâmaso, 2021).

A figura 1 e tabela 1 listam algumas das adipocinas e suas principais funções.

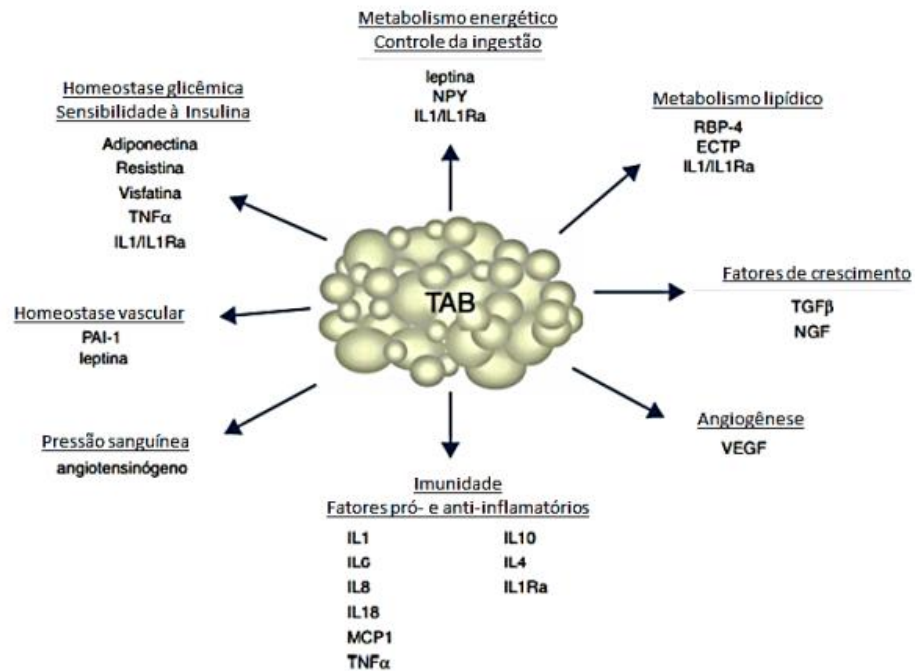


Figura 1. Processos fisiológicos e metabólicos regulados pelo TAB através da secreção de adipocinas.

Legenda: CETP: proteína transferidora de ésteres de colesterol; IL1: interleucina-1; IL1Ra: antagonista do receptor da interleucina-1; IL4: interleucina-4; IL6: interleucina-6; IL8: interleucina-8; IL10: interleucina-10; IL18: interleucina-18; MCP-1: proteína quimioatraente de monocitos-1; NGF: fator de crescimento nervoso; NPY: neuropeptídeo Y; RBP-4: proteína ligadora de retinol-4; TGF: fator de transformação do crescimento; TNF α : fator de necrose tumoral alfa; VEGF: fator de crescimento do endotélio vascular.

Fonte: Faria, 2019, adaptado de Rafols, 2014.

Tabela 1. Adipocinas secretadas pelo tecido adiposo branco e função fisiológica.

Adipocina	Função
Leptina	Controle da ingestão, deposição de gordura, inflamação
Neuropeptídeo Y (NPY)	Proliferação de pré-adipócitos
Adiponectina, Resistina, Visfatina	Sensibilidade à insulina, inflamação
Vaspinina	Sensibilidade à Insulina
Apelina	Homeostase vascular (vasodilatação), sensibilidade à insulina
Adipsina	Inflamação
Proteína de transferência de éster de colesterol CETP; Lipoproteína lipase (LPL, Lipase sensível a hormônio (HSL), Apolipoproteína E (ApoE), Proteína 4 de ligação ao retinol (RBP-4)	Metabolismo Lipídico

Angiotensinogênio, angiotensina II, Enzima conversora de angiotensina (ECA), Inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1)	Homeostase Vascular
Interleucinas (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18)	Inflamação; A IL-1 β também está envolvida no metabolismo energético, na sensibilidade à insulina e no controle da ingestão alimentar
Proteína C reativa (PCR)	Inflamação
Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)	Inflamação, sensibilidade à insulina
Proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1)	Incorporação de macrófagos no tecido
Molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1)	Ativação De Macrófagos
Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)	Angiogênese
Fator transformador de crescimento beta (TGF β)	Migração e adesão celular, crescimento e diferenciação tecidual
Fator de crescimento semelhante à insulina- I (IGF-I)	Metabolismo lipídico, sensibilidade à insulina
Fator de crescimento nervoso (NGF)	Crescimento e diferenciação tecidual
Fator de crescimento de fibroblastos (FGF)	Proliferação e diferenciação, angiogênese
Prostaglandina E2; Prostaglandina I2	Homeostase vascular, inflamação

Fonte: Adaptado de Rafols, 2014.

Juntamente com o aumento da população em geral, tem havido um aumento na prevalência de sobrepeso e obesidade entre mulheres grávidas, resultado em uma série de complicações (Padmanabhan, 2016). Elas incluem hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, parto prematuro, diabetes mellitus gestacional (DMG), restrição do crescimento fetal e macrosomia, além de uma maior prevalência de natimortos e defeitos congênitos. Além disso, há evidências de que a exposição fetal a um ambiente uterino inadequado de mães obesas pode afetar a suscetibilidade a doenças não transmissíveis na vida adulta, como obesidade e diabetes mellitus tipo 2 (Mennitti, 2015).

Além da influência da nutrição materna, também se observa que a fisiologia materna adversa está associada a problemas de saúde na prole e ao desenvolvimento posterior de doenças crônicas, conforme pode ser observado na figura 2 (Shrestha *et al.*, 2020). Esse fenômeno foi inicialmente descrito como a Hipótese de Barker pelo epidemiologista britânico David Barker em 1993 e também foi denominado "origens fetais da doença adulta", atualmente é referida como programação fetal (Padmanabhan *et al.*, 2016; Khaire *et al.*, 2020; Shrestha *et al.*, 2020). No entanto, nosso entendimento dos potenciais efeitos de longo prazo da nutrição

materna excessiva na saúde da prole e os mecanismos subjacentes a esses efeitos ainda são limitados (Harmancıoğlu; Kabaran, 2023).

Embora não estejam bem esclarecidos os mecanismos que contribuem para essas doenças, as possíveis respostas apontadas pelos estudos envolvem a metilação do DNA, assinaturas de modificação de histonas, conformação da cromatina de microRNAs (RNAs não codificantes) em alguns órgãos, causados obesidade e distúrbios metabólicos na infância e idade adulta (Harmancıoğlu; Kabaran, 2023).

Modelos pré-clínicos apontam para o estresse oxidativo nas células β pancreáticas no cenário de escassez de estrogênio e o aumento da inflamação durante a gravidez complicada pela obesidade materna (Englich *et al.*, 2017). Do ponto de vista da epigenética é bem conhecido que os padrões de metilação do DNA são os principais reguladores dos genes envolvidos na homeostase das células β pancreáticas, incluindo sinalização de insulina. Dezoito metilcitosina dioxigenases de translocação, responsáveis pelos processos de desmetilação do DNA, são sensíveis a essas disfunções metabólicas, como obesidade e diabetes mellitus, estabelecendo um crosstalk entre metabolismo, epigenética e estabilidade do genoma. De acordo com isso, diabetes gestacional, obesidade materna e hipertensão têm sido consistentemente associados a alterações de metilação do DNA na placenta, sangue e amostras de tecido da prole (Alba-Linares, 2023).

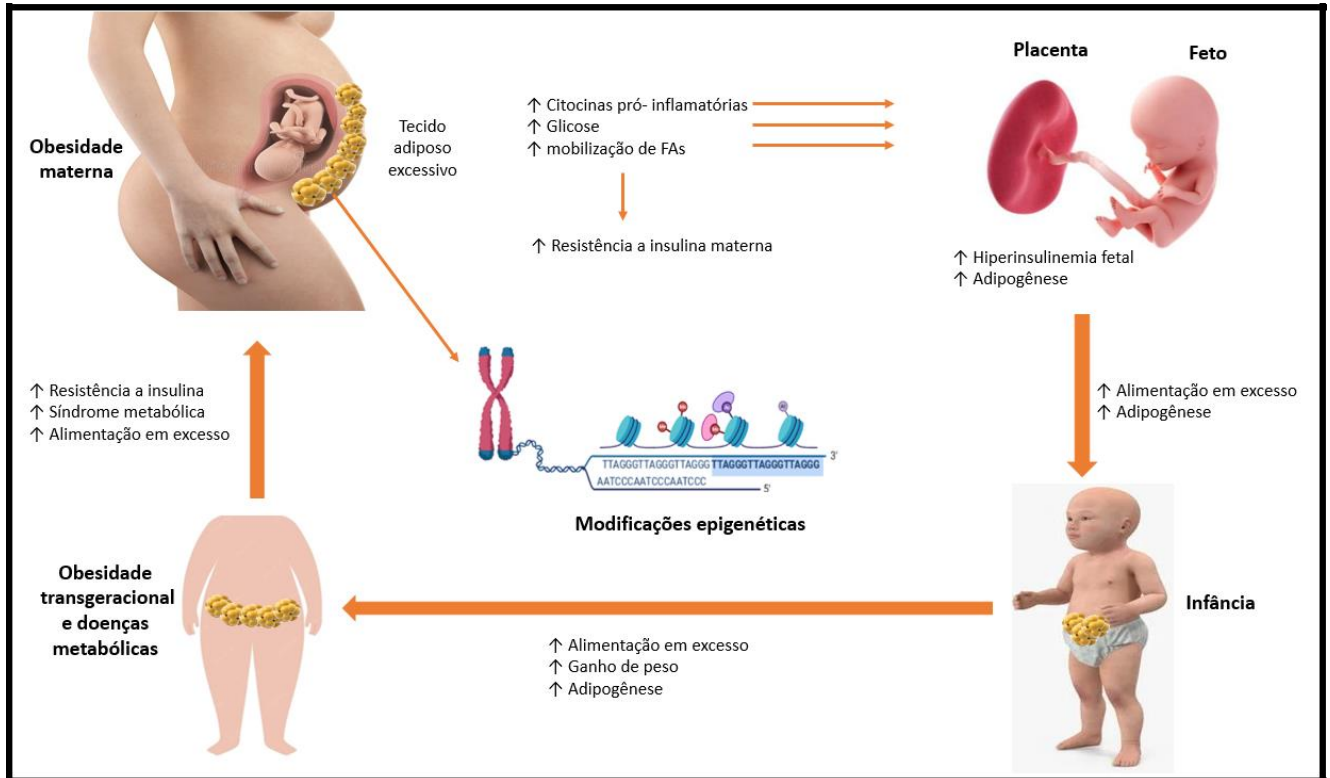


Figura 2. A interação dos efeitos da obesidade materna na placenta e no feto e suas consequências para a prole na vida adulta do ponto de vista epigenéticos. Adaptado de Corrales *et al.* (2021)

Fatores biológicos e genéticos desempenham um papel significativo na obesidade, mas é possível prevenir ou minimizar a obesidade por meio de medidas que incluem o consumo de alimentos in natura e minimamente processados, suplementos adjuvantes, prática de atividade física, sono de qualidade, redução do uso de telas e do sedentarismo (Oliveira *et al.*, 2022).

Nesse sentido suplementos alimentares tem crescido e demonstrado ser terapias adjuvantes importantes para melhoria da obesidade e condições associadas. Sabe-se que o consumo de proteínas é uma importante estratégia de controle dietético para combate a obesidade. A fome ou a baixa ingestão de proteínas podem causar sérios distúrbios metabólicos no corpo. As proteínas podem ser divididas em cinco categorias, dependendo de sua origem: animal (carnes e vísceras, peixes, leite, ovos), vegetais (cereais, legumes, oleaginosas), microbiológicas (de fungos, leveduras e bactérias), insetos e microalgas. A *Arthrospira platensis* (*Spirulina*)

e *Chlorella vulgaris* (CV) são as microalgas mais prevalentes no mercado atualmente, ambas comercializadas como alimentos funcionais (Dolganyuk *et al.*, 2023)

A CV é uma microalga verde pertencente à família Chlorellaceae, ela pode crescer e produzir biomassa através da utilização de dióxido de carbono (CO₂), luz e nutrientes como nitrogênio, fósforo e potássio, de forma semelhante às plantas. O nome é derivado de duas palavras, 'Chloros' significa verde e o sufixo latino 'ella' significa pequeno. Cada célula de chlorella tem 2-8 microns de espessura e não possui flagelos. Chlorella consiste em pigmentos fotossintéticos verdes clorofila a e b que é o fonte mais rica de clorofila disponível (Hosseinkhani *et al.*, 2022).

CV possui na sua composição 1) 55-60% de proteína, 2) 1-4% clorofila a e b-, 3) 9-18% de fibra dietética, (Hosseinkhani *et al.*, 2022) 4) vitaminas e minerais: alfacaroteno, betacaroteno, vitamina B1, B2, B3, B5, B6, E e vitamina K. As vitaminas encontradas em quantidades menores são o ácido fólico, biotina, inositol, colina e vitamina B12, 5) lipídios como ácidos oleico, palmítico e linolênico, 6) Polissacarídeos, o β -1,3-glucano encontrado como componente principal na CV pode atuar como antioxidante, imunoestimulante e atua efetivamente na reduzindo os níveis de lipídios no sangue (Rani, Sandal E Sahoo, 2018).

Essa ampla gama de substâncias com compõe a CV tem efeitos hepatoprotetores, imunomoduladores, anti-hipertensivos, antidiabéticos, anti-hiperlipidêmicos, anti-inflamatórios, antioxidantes, anticancerígeno e antimicrobiano (Sanayei *et al.*, 2022; Bartolomeu *et al.*, 2022; Cunha *et al.*, 2022).

Estudos em modelos animais e humanos tem demonstrando os efeitos da CV na redução da obesidade e controle de agravos associados. Efeitos antinflamatórios foram descritos em modelos animais com produção de TNF, IL-6 e IL-10 (Sibi e Rabina, 2016; Hyrslova, *et al.*, 2021; Chaudhari e Baviskar 2021). Atividades de redução de níveis de glicose e marcadores de estresse oxidativo foram observados em camundongos com diabetes (Ghwenm, Kata E Athbi,

2020), bem como redução da resistência à insulina em camundongos obesos (Vecina *et al.*, 2014; Lee, Park E King 2009).

A CV também demonstrou-se eficaz na prevenção da dislipidemia em modelo animal (Lee E Kim, 2008) e humano (Sherafati *et al.*, 2022; Fallah *et al.*, 2018). Apresentou melhora do perfil lipídico e o estado glicêmico entre mulheres obesas (Sanayei *et al.*, 2021), efeitos imunomoduladores significativos em camundongos, aumentando a atividade fagocitária de macrófagos e produção de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α e a IL-1 β (Hasegawa *et al.*, 1994).

Foi identificada também a capacidade do extrato de CV em reduzir a peroxidação lipídica e aumentar as atividades dos antioxidantes em animais (Vijayavel, K., Anbuselvam, C. & Balasubramanian, 2007; Aizzat *et al.*, 2010; Li Li, Wei Li, Yong-Ho Kim 2013; Aliahmat Ns *et al.*, 2012; Sikiru *et al.*, 2019), e em ratos e em humanos (Lee e Kim, 2008).

A suplementação com CV tem se demonstrado efetiva na população adulta, necessitando maiores esclarecimentos sobre as vias de ação. Mas é preocupante o aumento significativo e progressivo da obesidade infantil, o que requer maior compreensão dos mecanismos que envolvem a manifestação e controle da obesidade nos primeiros anos de vida. Estudos em modelos animais tem apontado que a obesidade materna e paterna impacta na obesidade tem efeitos na obesidade da prole (Naomi *et al.*, 2023; Wu & Suzuki 2006) transplantaram ovos fertilizados de pais alimentados com uma dieta rica em gordura, os resultados sugeriram que tal dieta parental antes do estágio de desenvolvimento intra-uterino pode aumentar o acúmulo de gordura corporal na prole.

Foi verificado também que a dieta obesogênica materna aumenta na prole a doença hepática colestática (Thompson *et al.*, 2022), doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) (Cohen *et al.*, 2023), bem com dieta rica em gordura materna e pós-natal predis põe a prole à desregulação metabólica durante a vida adulta (Kim, Kim, Kwon; 2023). Uma

importante adipocina que regula esse estado de inflamação é a leptina, associada a quadros de hiperleptinemia, hiperinsulinemia e hiperfagia na prole de mães obesas, com dieta rica em gordura pós-desmame (Rajia *et al.*, 2010; Denizli, Capitano, Kua, 2022).

Apesar de poucos estudos que abordem efeitos da suplementação alimentar materna e seus efeitos protetores na prole, alguns estudos tem surgido, foi observado em um deles que a suplementação materna com ácido linoleico conjugado durante a gravidez, um lipídio anti-inflamatório, levou à reversão da disfunção metabólica na prole de mães obesas induzidas por dieta (OID), bem como reverteu o aumento da expressão de TNF- α , IL-1 β e NLRP3 na prole masculina de mães OID, demonstrando a influência da obesidade materna no perfil inflamatório (Reynolds *et al.*, 2015; Denizli, Capitano, Kua; 2022).

Observou-se, ainda, que a suplementação de resveratrol de ratas grávidas alimentadas com dieta rica em gordura promoveu o desenvolvimento de adipócitos marrom e bege e previniu a obesidade na prole masculina (Zou *et al.*, 2017). Por sua vez, a suplementação de leucina em mães alimentadas com dieta rica em gordura, mas não em mães alimentadas com dieta controle, resultou em um fenótipo anti-obesidade acompanhado por homeostase de glicose na prole masculina desafiada com alimentação rica em gordura pós-natal (Kim, Kim, Kwon; 2023). A suplementação com iogurte de E. tapos de mães obesas exerceu um efeito anti-obesidade ao prevenir a obesidade intergeracional ao reverter o dano induzido por dieta rica em gordura no tecido adiposo da prole (Naomi *et al.*, 2023).

Nesse contexto, as intervenções que visam à adequação nutricional da dieta da mulher durante a gravidez podem oferecer uma oportunidade única para a prevenção precoce de doenças crônicas, incluindo a obesidade (Vahdaninia *et al.*, 2019).

Considerando o crescimento significativo da obesidade materno- infantil e os efeitos das suplementações alimentares em atividades de controle e prevenção da obesidade em adultos e na prole; bem como o potencial anti-obesidade da CV e lacunas de estudos sobre o tema: a

presente tese tem como objetivos 1) sintetizar os efeitos de dietas suplementadas com CV em diferentes situações cardiometabólicas, esclarecendo os mecanismos envolvidos através da análise de estudos científicos, e 2) descrever os efeitos da CV na prole de mães obesas alimentadas com dieta hiperglicídica, através de pesquisa experimental.

Acredita-se que os mecanismos envolvidos no controle da obesidade e prevenção de agravos a partir da suplementação de CV poderão ser elucidadas para maior compreensão do fenômeno, apresentando alternativas de enfrentamento da obesidade e seus agravos, sobretudo frente a obesidade infantil, um fenômeno que de preocupação mundial.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral:

Analisar os efeitos da suplementação com *Chlorella vulgaris* em diferentes contextos metabólicos e seu impacto no metabolismo materno e na saúde metabólica da prole submetida a dieta hiperglicídica.

2.2 Objetivos específicos:

A) sintetizar os efeitos de dietas suplementadas com CV em diferentes situações cardiometabólicas, esclarecendo os mecanismos envolvidos através da análise de estudos científicos;

B) descrever os efeitos da CV na prole de mães obesas alimentadas com dieta hiperglicídica, através de pesquisa experimental, expondo:

- Peso, adiposidade e consumo alimentar das mães e da prole;
- os perfis lipídico e glicêmico das mães e da prole;
- a morfologia do tecido adiposo branco da prole;
- parâmetros fetais, como número de filhos, peso e comprimento ao nascer.

3 PRODUTOS TÉCNICO-CIENTÍFICOS

Produto 1: Dieta suplementada com alga *Chlorella vulgaris* e os caminhos na proteção de doenças relacionadas a obesidade: revisão de escopo

3.1 Artigo 1

Dieta suplementada com alga *Chlorella vulgaris* e os caminhos na proteção de doenças relacionadas a obesidade: revisão de escopo

Rosana Ruas Botelho¹, João Marcus Oliveira Andrade^{1,2}

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS). Universidade Estadual de Montes Claros, Minas Gerais, Brasil.

² Departamento de Enfermagem. Universidade Estadual de Montes Claros, Minas Gerais, Brasil.

Resumo: A obesidade é uma doença crônica complexa que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. O tratamento convencional para a obesidade geralmente envolve mudanças no estilo de vida, incluindo dieta e exercício físico, além de terapias farmacológicas e cirúrgicas em casos graves. No entanto, há um crescente interesse em abordagens complementares, incluindo suplementos alimentares, como a alga *Chlorella Vulgaris*. **Objetivo:** Sintetizar os efeitos de dietas suplementadas com Alga Chlorella em diferentes situações cardiometabólicas em indivíduos obesos. **Método:** Revisão narrativa realizada nos meses de Agosto de 2022 a Março de 2023. Esta revisão narrativa tem como objetivo avaliar o papel da dieta suplementada com a alga Chlorella na proteção de doenças relacionadas à obesidade. **Resultados:** Os resultados mostraram que a Chlorella tem propriedades hipoglicemiantes, antioxidantes, imunomodulatórias, anti-inflamatórias, além de promover a regulação do metabolismo de lipídios e glicose e realizar a proteção de doenças e agravos próprios dos quadros de obesidade. Estudos em animais e humanos sugerem que a suplementação com Chlorella pode reduzir a adiposidade, o colesterol e a resistência à insulina, além de melhorar a peso e adiposidade. **Conclusão:** a CV pode ser considerada uma estratégia promissora de tratamento complementar, mas ainda há lacunas na literatura sobre o uso da CV sobre a dosagem ideal, a duração do tratamento e possíveis efeitos colaterais, bem como escassez de estudos da CV na saúde materna e da prole

Descritores: Obesidade; Chlorella Vulgaris; Metabolismo; Nutrição; Dieta suplementada. Alimento funcional.

Summary: Obesity is a complex chronic disease that affects millions of people around the world. Conventional treatment for obesity usually involves lifestyle changes, including diet and exercise, as well as pharmacological and surgical therapies in severe cases. However, there is growing interest in complementary approaches, including dietary supplements such as the seaweed *Chlorella Vulgaris*. **Objective:** To synthesize the effects of diets supplemented with Alga Chlorella in different cardiometabolic situations in obese individuals. **Method:** Narrative review carried out from August 2022 to March 2023. This narrative review aims to evaluate the role of the diet supplemented with Chlorella seaweed in the protection of obesity-related diseases. **Results:** The results showed that Chlorella has hypoglycemic, antioxidant, immunomodulatory, anti-inflammatory properties, in addition to promoting the regulation of lipid and glucose metabolism and protecting against diseases and disorders typical of obesity. Animal and human studies suggest that Chlorella supplementation may reduce adiposity, cholesterol, and insulin resistance, as well as improve weight and adiposity. **Conclusion:** VC can be considered a promising complementary treatment strategy, but there are still gaps in the literature on the use of VC regarding optimal dosage, duration of treatment and possible side effects, as well as advantages of VC studies in maternal health and of the offspring

Descriptors: Obesity; Chlorella Vulgaris; Metabolism; Nutrition; Supplemented diet. Functional food.

1- INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada um problema de saúde pública, afeta 2,1 bilhões de pessoas, ou quase 30% da população global. Ela é fator de risco para as doenças cardiovasculares, cuja mortalidade afeta cerca de 18 milhões de óbitos no mundo decorrentes dessas doenças prevalentes (Malik & Hu, 2022).

Estratégias de promoção da saúde como dietoterapia, aumento de atividade física, intervenção cirúrgica e farmacoterapia são recomendadas para o tratamento da obesidade, apesar de não haver consenso sobre tais práticas. A perda de peso tem sido considerado como fator de melhora significativa das morbidades que envolvem a obesidade. Nesse sentido os suplementos alimentares tem se tornado ferramentas auxiliares. A *Chlorella vulgaris* (CV) tem sido demonstrada como um suplemento funcional que pode impactar na perda de peso e possíveis efeitos positivos na proteção a obesidade (Mameghani, Aliashrafi Javadzadeh, Asgharijafarabadi, 2014).

CV é um gênero de pequenas algas verdes unicelulares esféricas que existem naturalmente em ambientes de água doce. Tal alga possui 42% –58% de proteínas, 5% –40% de lipídios e 12% –55% de carboidratos por seu peso seco, contém todos os aminoácidos essenciais e ácidos graxos essenciais. É fonte de fibra alimentar, vitaminas e minerais como tiamina, riboflavina, niacina, ácido pantotênico, piridoxina, biotina, ácido fólico, cobalamina, ácido ascórbico, retinol, tocoferóis, sódio, potássio, cálcio, magnésio, fósforo, cobre, zinco, manganês, iodo e ferro. É relatado que tais elementos conferem propriedades antioxidantes, antiinflamatórias e imunomodulatórias a CV. Demonstra ainda efeitos favoráveis na obesidade, hiperlipidemia, hiperglicemia, depressão, ansiedade de câncer, e bom histórico de auxílio a desintoxicação (Yarmohammadi, 2021, Safi *et al.*, 2014).

Com a crescente produção de conhecimento sobre o tema o presente estudo tem como objetivo sintetizar os efeitos de dietas suplementadas com Alga CV em diferentes situações cardiometabólicas em indivíduos obesos.

2- REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Obesidade e tecido adiposo

A obesidade é multifatorial e complexa, é definida como um IMC ≥ 30 kg/m² e pode ser causada por vários fatores de risco, incluindo estilo de vida sedentário, aumento de idade, balanço de energia positivo e baixo nível socioeconômico, bem como fatores ambientais, comportamentais e genéticos. Nesse quadro há um aumento do tecido adiposo levando à hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos (Teixeira, 2021; Nakayama *et al.*, 2020).

O tecido adiposo é um foco importante de pesquisa em obesidade devido à revolução no entendimento de sua função biológica nas últimas décadas. Anteriormente reconhecido por sua função de estocar gordura, agora é evidenciado também sua função endócrina.

O tecido adiposo é um órgão multidepósito que está presente em dois compartimentos: o depósito subcutâneo e o depósito visceral. Os dois tipos de tecido adiposo mais conhecidos são o tecido adiposo branco (WAT) e o tecido adiposo marrom (BAT). O BAT possui alta densidade de mitocôndrias e é especializado em termogênese, promovendo a dissipação de energia química na forma de calor em resposta ao frio ou ao excesso de alimentação. As células do WAT possuem a função reserva de lipídios e função endócrina (Raposo, 2020; Schnaider, Borges, 2021).

O WAT produz diversas citocinas (também conhecidas como adipocinas), que mediam a comunicação celular e são proteínas envolvidas na regulação da pressão arterial, homeostase vascular, metabolismo lipídico, glicídico, angiogênese, imunidade, termogênese e resposta inflamatória (Prado, 2009).

O WAT secreta várias citocinas que atuam em diversas vias metabólicas como a Leptina, Adiponectina, resistina, Fator de Necrose Tumoral (TNF- α), interleucina, Adipsina, VEGF e prostaglandinas. A Leptina desempenha um papel crucial ao sinalizar o sistema nervoso central sobre os níveis de energia armazenados no corpo, contribuindo para a regulação do apetite e do metabolismo. Além disso, desempenha um papel na resposta imune, influenciando a produção de linfocinas pró-inflamatórias. Por outro lado, a Adiponectina exerce efeitos benéficos, ao aumentar a sensibilidade à insulina, agir como anti-inflamatório e desacelerar a progressão da aterosclerose. Sua relação inversa com o índice de massa corporal (IMC) ressalta sua importância na saúde metabólica (Raposo, 2020).

A Resistina, ao aumentar a resistência à insulina e reduzir a sensibilidade, contribui para condições metabólicas desfavoráveis, enquanto o Fator de Necrose Tumoral (TNF- α) assume um papel lipolítico, reduzindo a sensibilidade à insulina e promovendo apoptose. A Interleucina 6 (IL6), embora pró-inflamatória, também exerce efeito lipolítico e afeta a sensibilidade à insulina. A Adipsina ativa a via alternativa de complemento, desempenhando um papel na resposta imune, enquanto o Angiotensinogênio, precursor da angiotensina II, influencia a regulação da pressão arterial (Raposo, 2020; Fonseca Alaniz *et al.*, 2006).

O VEGF, por sua vez, estimula a proliferação vascular, especialmente na angiogênese do tecido adiposo. Finalmente, as Prostaglandinas atuam como reguladores celulares multifuncionais, influenciando processos que vão desde a inflamação até a

coagulação sanguínea, ovulação e secreção ácida gástrica (Raposo, 2020; Fonseca Alaniz *et al.*, 2006).

O BAT é caracterizado pela alta expressão da proteína desacopladora UCP1, que é uma proteína presente na membrana interna do adipócito marrom que age como um canal de prótons. Durante as reações oxidativas do ciclo de Krebs, a proteína descarrega a energia gerada pelo acúmulo de prótons no espaço intermembranoso das mitocôndrias. Esse processo desvia os prótons do complexo F1F0 (ATP sintase) e impede a síntese de ATP, permitindo que a energia armazenada na mitocôndria seja dissipada em forma de calor promovendo a redução da obesidade e aumento da taxa metabólica corporal. A alta concentração de citocromo oxidase nessas mitocôndrias contribui para a coloração mais escura do tecido e das células (Fonseca Alaniz *et al.*, 2006).

Estudos demonstraram que a quantidade de BAT é inversamente relacionada ao índice de massa corpórea (IMC) e à idade, e ativado na exposição ao frio. Identifica-se no entanto que reduções na expressão de UCP1 e marcadores de termogênese no BAT, com aumentos concomitantes nas expressões de TNF α , MCP-1 e outros marcadores de inflamação no tecido (Raposo, 2020).

A consequência da inflamação local no BAT é que a sinalização pró-inflamatória pode prejudicar a sensibilidade à insulina do BAT. A captação de glicose é essencial, pois a glicose suporta a termogênese tanto diretamente como combustível quanto indiretamente, reabastecendo os intermediários do ciclo do ácido tricarboxílico ou fornecendo ácidos graxos essenciais para a termogênese por meio da lipogênese anterior. TNF α também altera alguns mecanismos não dependentes de insulina de captação de glicose no BAT. Por exemplo, prejudica a captação de glicose induzida pelo fator de crescimento de fibroblastos 21 (FGF21) mediada pela regulação positiva de GLUT1 em adipócitos marrons (Villarroya *et al.*, 2018).

A hipertrofia de tecido adiposo resulta na infiltração e multiplicação de macrófagos, além de provocar modificações na liberação de adipocinas, culminando em um estado de inflamação crônica de baixa intensidade. Esse cenário, aliado ao incremento nos níveis de ácidos graxos circulantes, desencadeia um aumento na ingestão de alimentos, redução do gasto energético e desequilíbrio na homeostase de órgãos periféricos, tais como o músculo e o fígado. Essa disfunção resulta no armazenamento anormal de gordura, propagação da inflamação e desenvolvimento de resistência à insulina (Sperrett *et al.*, 2014).

2.3 *Chlorella Vulgaris* e metabolismo:

A CV é uma microalga com alta capacidade antioxidante devido ao seu conteúdo de compostos bioativos, como clorofila, carotenoides, fenólicos e ácidos graxos ômega-3. A composição da CV pode variar de acordo com fatores como espécie, local de cultivo e método de extração, mas que no geral, a alga apresenta uma ampla variedade de nutrientes essenciais e compostos bioativos com potencial para melhorar a saúde humana (Coronado-Reyes *et al.*, 2022).

Em estudo realizado por García-Garibay *et al.* (2003), foi observado que a CV apresenta uma composição rica em aminoácidos, especialmente lisina, arginina e ácido glutâmico, que são importantes para a síntese de proteínas e para o funcionamento adequado do organismo. Além disso, os autores destacam a presença de vitaminas do complexo B, vitamina C, ferro, cálcio e magnésio na composição da alga, o que pode contribuir para a prevenção de deficiências nutricionais e para a melhoria da saúde geral.

A CV é uma fonte rica de ácidos graxos poli-insaturados, como ácido linoleico e ácido alfa-linolênico, que são importantes para a manutenção da saúde cardiovascular e cerebral. Além disso, os autores ressaltam a presença de compostos bioativos, como

clorofila, carotenoides e fenólicos, na composição da alga, que apresentam propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, podendo contribuir para a prevenção de doenças crônicas (Rasheed *et al.*, 2020).

Entre os demais componentes a *CV* apresenta uma composição rica em fibras solúveis e insolúveis, o que pode contribuir para o aumento da saciedade e para a regulação do trânsito intestinal. Além disso, os autores destacam a presença de compostos bioativos, como clorofila, carotenoides e fenólicos, que apresentam propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, podendo contribuir para a prevenção de doenças relacionadas ao estresse oxidativo e à inflamação (Ampofo; Abbey, 2022).

3 Efeitos da Alga *Chlorella Vulgaris* em alterações causadas pela obesidade ou seus agravos

3.1.1 Efeitos anti-inflamatórios

A dieta suplementada com alga *Chlorella* tem sido objeto de muitos estudos por seu potencial na proteção de doenças relacionadas à obesidade. Dentre os estudos, destacam-se aqueles que investigaram os efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores da *Chlorella vulgaris*.

Sibi e Rabina (2016) através de estudos *in vitro* buscaram determinar as atividades anti-inflamatórias de frações de solventes de *CV* inibindo a produção de mediadores pró-inflamatórios e citocinas. A extração com solvente usando metanol, hexano e clorofórmio exibiu efeito significativo em células RAW 264.7 ativadas por lipopolissacarídeos- LPS. Extratos de *CV* reduziram a produção de óxido nítrico- NO, PGE 2, TNF- α e IL-6 em células RAW 264.7. O efeito anti-inflamatório do etanol e dos extratos aquosos não foi

significativo no estudo. A inibição significativa de mediadores inflamatórios e citocinas por frações de CV sugere que esta microalga seria uma fonte potencial de desenvolvimento de agentes anti-inflamatórios e uma boa alternativa para anti-inflamatórios convencionais esteróides e não esteroides.

A inibição de mediadores inflamatórios e citocinas por extratos aquosos de CV foi descrita pela primeira vez por Sibi e Rabina (2016), mas Hyrslova *et al.*, (2021) verificou que três soluções aquosas testadas de CV (0,5, 1,0 e 3,0% *p/v*) influenciou a produção de TNF, IL-6 e IL-10 em modelo animal. As células mononucleares produziram as maiores quantidades dessas citocinas após estimulação com a menor concentração de *Chlorella* testada. Esta tendência pode ter sido causada pela diminuição da viabilidade das células mononucleares após incubação com várias concentrações de soluções aquosas de *Chlorella*. De forma semelhante, Sibi e Rabina (2016) relataram que as concentrações dos parâmetros observados foram as mais altas após o uso da concentração mais baixa de todas as frações de solvente testadas de *Chlorella*.

Chaudhari e Baviskar (2021) demonstraram que *Chlorella vulgaris* possui atividade anti-inflamatória em modelo inflamatório experimental agudo e crônico em ratos Wistar, o que sugere seu potencial na prevenção de doenças relacionadas à obesidade. Eles induziram edema de pata em ratos Wistar com carragenina, utilizou-se Diclofenaco como droga padrão e CV na dose de 50, 100, 200 mg/kg. O grupo tratado com CV apresentou diminuição na espessura da pata. Foi identificado aumento no nível de citocinas (TNF- α , IL-6 e IL-1 β) no grupo carragenina e diminuição no grupo de tratamento. No modelo crônico, o grupo tratado com CV também mostrou atividade dependente da dose, demonstrando atividade antiinflamatória (Chaudhari, Baviskar, 2021).

Apesar dos resultados em comum, os estudos destacam resultados distintos em relação à concentração da *Chlorella* e seus efeitos na produção de citocinas, o que sugere a necessidade de mais pesquisas para entender completamente os mecanismos de ação da *Chlorella vulgaris* e seu potencial na prevenção de doenças relacionadas à obesidade. No entanto, os estudos concordam que a *Chlorella* tem um potencial significativo como fonte de agentes anti-inflamatórios e imunomoduladores, além de seus efeitos benéficos na prevenção de doenças relacionadas à obesidade.

3.1..2 Efeitos hipoglicêmicos

A obesidade é um importante fator de risco para o aumento da glicose sanguínea o que acompanhado por uma falta relativa/absoluta de insulina (hormônio responsável pela redução da glicemia) ou resistência à insulina podem gerar diabetes tipo 1 ou insulino dependente (DM1) e tipo 2 (DM2) em que as células β pancreáticas param progressivamente a secreção de insulina ou há resistência à insulina.

Existem diversas categorias de drogas sintéticas para terapia antidiabética, que são classificadas de acordo com seu mecanismo de ação. Essas categorias incluem agentes que reduzem a absorção de glicose, como os inibidores da α -glicosidase e α -amilase, agentes que melhoram a secreção de insulina, como os inibidores de DPP4, agentes que inibem a reabsorção de glicose, como os inibidores da proteína transportadora de sódio-glicose 2 (SGLT2), agentes que aumentam a sinalização da insulina, agentes que bloqueiam o metabolismo da glicose em produtos nocivos, como a metformina, e agentes que bloqueiam a gliconeogênese, como a acarbose. Essas drogas ajudam a reduzir os níveis de glicose no sangue, aumentando a sensibilidade das células à insulina, inibindo

a produção de glicose pelo fígado e reduzindo a absorção de carboidratos pelo intestino (Kaushik *et al.*, 2023).

Entre os agentes que aumentam a sinalização da insulina podemos citar as drogas tiazolidinedionas, agonistas do PPAR γ (Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissomo gama), regulam a translocação de GLUT4, a expressão de CAP e inibem citocinas TNF α e IL-6, promovendo a sinalização da insulina. O PTEN (Fosfatase e Tensina Homóloga) inibe a sinalização de PI3K/Akt (Fosfatidilinositol 3-quinase) e aumenta o transporte de GLUT4 para a membrana plasmática, enquanto os agonistas da Sirtuína, enzimas dependentes de NAD⁺ (Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo), protegem as células β e melhoram a secreção de insulina, reprimindo a desacetilação de PTP1B (Proteína Tirosina Fostatase 1B) e IRS2, melhorando a sensibilidade à insulina. No entanto, as terapias antidiabéticas atuais têm limitações, como hipoglicemia e resistência à insulina. Portanto, é importante explorar recursos naturais, como plantas, fungos e algas marinhas, para desenvolver novos medicamentos mais seguros e eficazes (Kaushik *et al.*, 2023).

A CV tem sido objeto de estudos que investigam seus efeitos no controle glicêmico e na sensibilidade à insulina. Os achados dos estudos de Jeong *et al.*, (2009), Ghwenm *et al.*, (2020) e Horii *et al.*, (2019) indicam que a CV pode ter um papel benéfico no tratamento de diabetes tipo 2. Os estudos concordam que a chlorella ajuda a melhorar a sensibilidade à insulina em ratos diabéticos tipo 2 e ratos normais.

Além disso, Sabreen S. Ghwenm *et al.*, (2020) descobriram que o extrato de CV reduziu significativamente os níveis de glicose e o marcador de estresse oxidativo, malondialdeído (MDA), em camundongos com diabetes induzida por aloxana. As doses mais baixas e mais altas (40 e 80 mg/kg) do extrato foram as mais eficazes. No entanto, Jeong *et al.* (2009) descobriram que o grupo Wistar que recebeu uma dieta com 5% de

chlorella teve níveis mais elevados de glucagon e relação insulina/glucagon do que os outros grupos (0%, 3%), e que a insulina estimulada por glicose não foi afetada pela ingestão de chlorella, o que pode ser benéfico, no entanto, na melhora da sensibilidade à insulina em ratos GK diabéticos tipo 2 e ratos Wistar normais.

Por fim, Horii *et al.*, (2019) observaram que a combinação de ingestão de chlorella e treinamento de exercícios aeróbicos produziu efeitos ainda mais significativos do que o treinamento de exercícios aeróbicos isoladamente ou apenas a ingestão de chlorella. A ingestão de chlorella em combinação com treinamento de exercícios aeróbicos foi mais eficaz na melhora do controle glicêmico em ratos com diabetes tipo 2, por meio da ativação adicional da sinalização muscular de fosfatidilinositol-3 quinase muscular (PI3K), a fosforilação da proteína quinase B (Akt) e os níveis de translocação do transportador de glicose 4 (GLUT4). Além disso, foi constatado que a combinação de ingestão de Chlorella e treinamento de exercícios aeróbicos produziu efeitos ainda mais significativos do que o treinamento de exercícios aeróbicos isoladamente ou apenas a ingestão de Chlorella.

Em suma, a chlorella pode ter um papel benéfico no controle glicêmico e na sensibilidade à insulina em ratos diabéticos tipo 2 e ratos normais. No entanto, as diferentes doses e formas de administração da chlorella podem afetar os resultados. A combinação de ingestão de chlorella e treinamento de exercícios aeróbicos pode ser uma estratégia mais eficaz para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2, ativando a sinalização muscular de PI3K/Akt/GLUT4.

3.1.3 Resistência à insulina

Os estudos de Vecina *et al.*, (2014) e Lee, Park e King (2009) investigaram o efeito da administração de CV na prevenção da resistência à insulina em camundongos obesos alimentados com dieta rica em gordura. Ambos demonstram menor resistência à insulina após a administração de CV, sugerindo que essa alga pode ser eficaz na prevenção de complicações relacionadas à obesidade.

Em relação aos mecanismos de ação, enquanto os estudos de Vecina *et al.*, (2014) destacaram a melhora na via de sinalização da insulina nos principais tecidos-alvo, como o aumento dos níveis de fosforilação de proteínas como IR, IRS-1 e Akt, e que a administração de CV reduziu os níveis de triglicerídeos, colesterol e ácidos graxos livres, Observou-se que camundongos obesos apresentam níveis mais baixos de fosforilação de IRS-1.

Os autores Lee, Park e King (2009) observaram que a expressão da proteína transportadora de glutamato 4 foi significativamente maior no grupo que recebeu 10% de CV, como essa proteína está envolvida na regulação da entrada de glicose nas células, isso significa que pode ter um efeito positivo na regulação da entrada de glicose nas células desses animais. Isso pode indicar uma melhoria na utilização da glicose pelo organismo, o que pode ter implicações na prevenção e tratamento de doenças relacionadas à obesidade e ao metabolismo da glicose, como diabetes tipo 2.

No entanto, há algumas diferenças nos resultados entre os dois estudos. Lee, Park e King (2009) encontraram que a ingestão de 10% de CV foi mais eficaz na regulação da glicemia em ratos alimentados com dieta rica em gordura do que a ingestão de 5% de CV. Além disso, eles observaram uma redução significativa na concentração sérica de leptina

nos grupos que receberam CV em comparação com os grupos controle. Por outro lado, Vecina *et al.*, (2014) não mencionaram a concentração sérica de leptina em seu estudo.

Em resumo, os estudos de Lee, Park e King (2009) e Vecina *et al.*, (2014) demonstraram que a administração de CV pode prevenir a resistência à insulina, mas Vecina *et al.*, (2014) enfatiza que a CV pode simultaneamente prevenir a dislipidemia em ratos e camundongos obesos alimentados com dieta rica em gordura. Os resultados sugerem que a CV pode ser uma alternativa terapêutica promissora para prevenir complicações relacionadas à obesidade. Ambos os estudos destacaram a melhora na via de sinalização da insulina nos principais tecidos-alvo como o mecanismo de ação principal.

3.1.4 Efeitos no perfil lipídico

A CV tem sido objeto de diversos estudos em relação aos seus efeitos na saúde cardiovascular e metabólica. A revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados em com 10 estudos e um total de 539 adultos realizada por Sherafati *et al.*, (2022) demonstrou que a suplementação de CV pode ter um efeito benéfico no perfil lipídico de adultos, com redução dos níveis de colesterol total e LDL-C, mas sem efeito significativo nos níveis de triglicerídeos e HDL-C.

Por outro lado, um estudo em ratos alimentados com dieta hiperlipídica mostrou que a suplementação de CV foi eficaz na prevenção da dislipidemia devido à modulação do metabolismo lipídico e ao aumento da excreção fecal de lipídios. Os resultados mostraram que a concentração de lipídios totais séricos e a concentração de TG no fígado foram significativamente menores nos grupos suplementados com 5% e 10% de chlorella. As concentrações séricas de TG, colesterol total sérico, lipídios totais hepáticos e

colesterol total hepático também foram significativamente menores nos grupos suplementados com 10% de chlorella. Além disso, as excreções fecais de lipídios totais, TG e colesterol total foram significativamente maiores nos grupos suplementados com 5% e 10% de chlorella (Lee e Kim, 2008).

Outra meta-análise de 19 ensaios clínicos randomizados com 797 participantes indicou que a suplementação de Chlorella reduziu significativamente os níveis de colesterol total, colesterol de lipoproteína de baixa densidade, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e glicemia de jejum. Análises de subgrupo mostraram que a administração de Chlorella por 8 semanas ou mais e doses superiores a 4 g/dia reduziram significativamente os níveis de colesterol total, colesterol de lipoproteína de baixa densidade, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica nos participantes. Além disso, a suplementação de Chlorella também foi eficaz em indivíduos não saudáveis e hipertensos (Fallah *et al.*, 2018).

Um estudo em mulheres com sobrepeso ou obesidade investigou os efeitos da suplementação de CV e treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) e concluiu que a suplementação de CV e/ou exercício HIIT reduziu significativamente a circunferência da cintura, os níveis de glicose em jejum e os níveis de insulina. Além disso, o uso de CV e/ou HIIT também reduziu o índice de adiposidade visceral, produto acumulador de lipídios e índice aterogênico do plasma. A administração concomitante de CV e HIIT resultou em maior redução desses índices. Concluiu-se que o consumo de CV e HIIT pode melhorar o perfil lipídico e o estado glicêmico em mulheres com sobrepeso e obesidade (Sanayei *et al.*, 2021).

Os estudos têm em comum o fato de demonstrar que a suplementação de Chlorella vulgaris pode ter efeitos benéficos no perfil lipídico e fatores de risco cardiovascular em diferentes populações. No entanto, há variações nos resultados e nos mecanismos de ação

em cada estudo. Enquanto alguns estudos demonstraram uma redução significativa do colesterol total e LDL-C, outros não encontraram um efeito significativo sobre os mesmos. Além disso, enquanto alguns estudos demonstraram uma redução significativa da pressão arterial e da glicemia de jejum, outros não encontraram uma redução significativa desses parâmetros. Essas variações nos resultados podem estar relacionadas a diferenças na dose de *Chlorella* administrada, duração do estudo, perfil dos participantes, entre outros fatores (Sherafati *et al.*, 2022; Lee e Kim., 2008; Fallah *et al.*, 2018; Sanayei *et al.*, 2021).

3.1.5 Efeitos imunomodulatórios

Muitos estudos te sido realizados em relação a CV e seus efeitos no sistema imunológico. De acordo com Hasegawa *et al.*, (1994), a CV apresentou efeitos imunomoduladores significativos em camundongos, aumentando a atividade fagocitária de macrófagos e aumentando a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α e a IL-1 β . Por outro lado, Kwak *et al.*, (2012) demonstraram que a microalga é capaz de modular a resposta imunológica humana in vitro, aumentando a produção de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10, e reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α .

AN *et al.*, (2008) também destacam a capacidade da *Chlorella vulgaris* em aumentar a produção de IFN- γ e interleucina-2 em camundongos machos, sugerindo que a alga pode melhorar a função imunológica.

Em relação efeitos imunomodulatórios de curto prazo, Kwak *et al.*, (2012) sugerem que a suplementação de *Chlorella* aumentando a atividade das células NK e produzindo interferon- γ e interleucina-12, além de interleucina-1 β , citocinas induzidas

por células Th-1 em pessoas saudáveis. Demonstrando em estudos *in vitro* e em animais que *Chlorella* é um potente modificador da resposta biológica na imunidade (KWAK *et al.*, 2012).

Por fim, Morris *et al.*, (2007) examinou os efeitos da administração oral de um hidrolisado de proteína enzimática da *Chlorella vulgaris* na recuperação das respostas imunes inata e específica de camundongos Balb/c desnutridos após um período de jejum de 3 dias. O estudo demonstrou que o hidrolisado de proteína enzimática da microalga verde tem efeitos imunoprotetores, estimulando tanto a função imune celular quanto a humoral.

Ao analisar em conjunto esses estudos, é possível observar que a *Chlorella vulgaris* tem efeitos imunomoduladores significativos em diferentes sistemas, sendo capaz de aumentar a atividade de células do sistema imune e modular a produção de citocinas pró e anti-inflamatórias.

3.1.6 Efeito antioxidante

Estudos investigaram o efeito do extrato de CV em ratos (Vijayavel, Anbuselvam, & Balasubramanian, 2007; Aizzat, *et al.*, 2010; Li Li, Wei Li, Yong-Ho Kim 2013; Aliahmat *et al.*, 2012; Sikiru *et al.*, 2019) em ratos e (Lee E Kim, 2008) em humanos, e entre diversos achados destacaram sua capacidade de reduzir a peroxidação lipídica e aumentar as atividades dos antioxidantes.

O CV reduziu significativamente os danos ao DNA e os níveis de malondialdeído (MDA) no sangue em ratos diabéticos, indicando um papel protetor contra o dano oxidativo (LEE e KIM, 2008), também reduziu malondialdeído em camundongos idosos (Aliahmat *et al.*, 2012).

O CV aumentou os níveis de glutathione (GSH) e atividades de enzimas antioxidantes, como superóxido dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), catalase e glutathione-S-transferase (GST) em camundongos com lesão hepática (Li Li, Wei Li, Yong-Ho Kim 2013). Em outro estudo com camundongos a CV também aumentou a glutathione peroxidase, mas reduziu a atividade da catalase (Aliahmat *et al.*, 2012).

Em estudos com coelhos a *Chlorella vulgaris* atenuou o estresse oxidativo, aumentou as atividades das enzimas antioxidantes e regulou positivamente a expressão de genes antioxidantes primários, como *sod1* e *gpx1*. Observou-se ainda diferenças significativas nas concentrações de malondialdeído (MDA), capacidade antioxidante total (TAC) e concentrações de proteína carbonilada (PCO). A suplementação também melhorou significativamente as atividades de superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e reduziu a concentração de glutathione (GSH). (Sikiru *et al.* 2019). Em estudos com humanos fumantes também foi observado aumento da catalase eritrocitária e superóxido dismutase (SOD) após suplementação com CV (Lee e Kim, 2008).

Azzat *et al.*, (2010) também avaliaram o efeito do extrato em ratos diabéticos e concluíram que não teve efeito hipoglicemiante nem alterou significativamente os níveis plasmáticos de TNF- α , mas a atividade da enzima antioxidante catalase (CAT) foi reduzida em ratos diabéticos induzidos por STZ em comparação com o controle, enquanto a superóxido dismutase (SOD) não mostrou alterações significativas em todos os grupos. Nesse sentido Li, Wei e Kim (2013) também identificou reduziu a atividade da catalase nas faixas etárias média e jovem, respectivamente, aumento da atividade da glutathione peroxidase além de reduzir a peroxidação lipídica em todas as faixas etárias.

Em conclusão, os achados dos estudos científicos citados confirmam o papel antioxidante da *Chlorella*, destacando sua capacidade de aumentar as atividades

antioxidantes do corpo humano e diminuir o dano oxidativo. Embora os estudos sobre o efeito antioxidante da *Chlorella vulgaris* apresentem diferenças em seus achados, eles compartilham marcadores e mecanismos de ação comuns, o que reforça a importância dessa microalga como uma fonte natural de compostos bioativos com potencial para prevenir ou tratar doenças crônicas relacionadas ao estresse oxidativo e à inflamação.

A partir dos estudos realizados, torna-se evidente o amplo espectro de substâncias influenciadas pela CV, o que desencadeia efeitos benéficos, tais como propriedades antioxidantes, ação anti-inflamatória, efeitos hipoglicemiantes, proteção cardiovascular e preservação mitocondrial (Figura 1). Esses efeitos, por sua vez, culminam na redução significativa da obesidade geral e abdominal, da hipertrigliceridemia, da hiperglicemia e da hipertensão. A CV mostra-se, portanto, como uma poderosa aliada na promoção da saúde metabólica e cardiovascular. (Selvan, 2023).

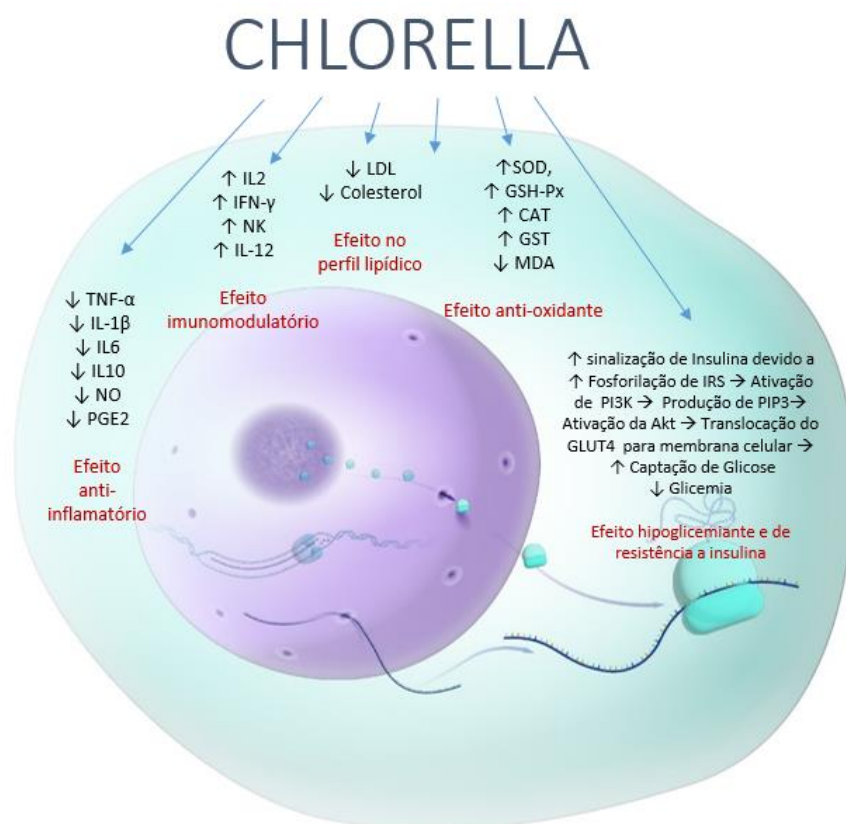


Figura 1- Efeitos da *Chlorella vulgaris* (CV) nos marcadores relacionados a obesidade e seus agravos.

Fonte: Elaboração própria, 2023.

Tabela 1: Resumo dos principais achados relacionados aos efeitos da CV em diversas condições metabólicas.

EFEITO	AUTOR/ ANO	ESTUDO	RESULTADOS
Efeito anti-inflamatório	Sibi e Rabina (2016)	Inibição de mediadores pró-inflamatórios e citocinas por extratos de <i>Chlorella Vulgaris</i> / estudo in vitro	Extratos de CV reduziram a produção de óxido nítrico- NO, PGE 2, TNF- α e IL-6 em células RAW 264.7.
	Hyrsova, <i>et al.</i> , (2021)	Propriedades prebióticas e imunomoduladoras da microalga CV e seu efeito sinérgico de redução de triglicérides com bifidobactérias/ modelo animal	Soluções aquosas de CV (0,5, 1,0 e 3,0% <i>p/v</i>) influenciaram na produção de TNF, IL-6 e IL-10. Células mononucleares produziram as maiores quantidades dessas citocinas após estimulação com a menor concentração de CV testada
	Chaudhari e Baviskar (2021)	CV apresenta atividade anti-inflamatória em modelo inflamatório experimental agudo e crônico em ratos Wistar	Foi identificado aumento no nível de citocinas (TNF- α , IL-6 e IL-1 β) no grupo carragenina e diminuição no grupo de tratamento
Efeito hipoglicêmico	Ghwenm <i>et al.</i> , (2020)	Efeito hipoglicêmico e antioxidante do extrato de etanol de CV em ratos com diabetes induzido por aloxana/ modelo animal	O extrato de CV reduziu os níveis de glicose e o marcador de estresse oxidativo, malondialdeído (MDA), em camundongos com diabetes induzida por aloxana. As doses mais baixas e mais altas (40 e 80 mg/kg) do extrato de CV foram as mais eficazes.
	Jeong <i>et al.</i> , (2009)	Efeito hipoglicemiante da ingestão de CV em ratos Goto-Kakizaki diabéticos tipo 2 e Wistar normais/ modelo animal	A insulina estimulada por glicose não foi afetada pela ingestão de CV, o que pode ser benéfico, no entanto, na melhora da sensibilidade à insulina em ratos GK diabéticos tipo 2 e ratos Wistar normais e a concentração plasmática de glucagon em jejum e a relação insulina/glucagon do grupo Wistar-5% CV foram significativamente maiores do que as dos grupos Wistar-controle e Wistar-3% CV
	Horii <i>et al.</i> , (2019)	Efeito da combinação de ingestão de CV e treinamento de exercícios aeróbicos no controle glicêmico em ratos diabéticos tipo 2/ modelo animal	A combinação CV mais treinamento de exercícios aeróbicos foi mais eficaz na melhoria do controle glicêmico em ratos com diabetes tipo 2, por meio da ativação de PI3K, Akt e os níveis de GLUT4.

EFEITO	AUTOR/ ANO	ESTUDO	RESULTADOS
Resistência à insulina	Vecina <i>et al.</i> , (2014)	CV modula a via de sinalização da insulina e previne a resistência à insulina induzida por dieta rica em gordura em camundongos/ modelo animal	Resultou em menor resistência à insulina após a administração de CV, a melhora na via de sinalização da insulina nos principais tecidos-alvo, como o aumento dos níveis de fosforilação de proteínas como IR, IRS-1 e Akt, e que a administração de CV reduziu os níveis de triglicerídeos, colesterol e ácidos graxos livres, Observou-se que camundongos obesos apresentam níveis mais baixos de fosforilação de IRS-1.
	Lee, Park e King (2009)	Efeito da <i>Chlorella vulgaris</i> no metabolismo lipídico de ratos Wistar alimentados com dieta hiperlipídica/ modelo animal	Resultou em menor resistência à insulina após CV, a expressão de GLUT4 foi maior no grupo que recebeu 10% de CV. A concentração 10% de CV foi mais eficaz na regulação da glicemia em ratos alimentados com dieta rica em gordura do que a ingestão de 5% de CV. Observou redução na concentração sérica de leptina nos grupos que receberam CV em comparação com os grupos controle
Efeito no perfil lipídico	Sherafati <i>et al.</i> , (2022)	Efeito da suplementação com <i>Chlorella vulgaris</i> no perfil lipídico em adultos: Uma revisão sistemática e meta-análise dose-resposta de ensaios clínicos randomizados/ meta-análise	Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados em com 10 estudos e um total de 539 humanos adultos. Conclui que a suplementação de CV resultou em redução dos níveis de colesterol total e LDL-C, mas sem efeito significativo nos níveis de triglicerídeos e HDL-C.
	Lee e Kim, (2008)	Efeito da CV no Metabolismo da Glicose em Ratos Wistar Alimentados com Dieta Rica em Gorduras/ modelo animal	A concentração de lipídios totais séricos e a concentração de TG no fígado foram significativamente menores nos grupos suplementados com 5% e 10% CV, bem como as excreções fecais de lipídios totais, TG e colesterol total foram maiores nesses grupos.
	Fallah <i>et al.</i> , (2018)	Efeito da suplementação de <i>Chlorella</i> nos fatores de risco cardiovascular: uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados	Meta-análise de 19 ensaios clínicos randomizados com 797 participantes com suplementação de CV. Concluiu que a suplementação com CV melhorou os níveis de Colesterol total, LDL-C, Pressão arterial sistólica e diastólica e glicemia em jejum, mas as mudanças em Triglicerídeos, HDL-C e IMC não foram satisfatórias. Ensaios clínicos randomizados mais precisos em indivíduos com diferentes estados de saúde são recomendados para avaliar CV e fatores de risco cardiovascular.

EFEITO	AUTOR/ ANO	ESTUDO	RESULTADOS
Efeito no perfil lipídico	Sanayei <i>et al.</i> , (2021)	Estudo em mulheres com sobrepeso ou obesidade investigou os efeitos da suplementação de CV e treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT)	A suplementação de CV e/ou exercício HIIT reduziu a circunferência da cintura, os níveis de glicose em jejum e os níveis de insulina. Além disso, também reduziu o índice de adiposidade visceral. Concluiu-se que o consumo de CV e HIIT pode melhorar o perfil lipídico e o estado glicêmico em mulheres com sobrepeso e obesidade
Efeito imunomodulatório	Hasegawa <i>et al.</i> , (1994)	Efeitos imunomoduladores da CV em camundongos/ modelo animal	CV apresentou efeitos imunomoduladores significativos em camundongos, aumentando a atividade fagocitária de macrófagos e aumentando a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α e a IL-1 β
	KWAK <i>et al.</i> (2012)	Efeito imunoestimulante benéfico da suplementação de Chlorella a curto prazo: aumento da atividade das células Natural Killer e resposta inflamatória precoce (ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo)/ ensaio in vitro e modelo animal	Resultados sugerem um efeito imunoestimulatório benéfico da suplementação de Chlorella a curto prazo, que aumenta a atividade das células NK e produz interferon- γ e interleucina-12, bem como interleucina-1 β , as citocinas induzidas por células Th-1 em pessoas saudáveis.
	AN <i>et al.</i> , (2008)	Efeito da Chlorella vulgaris no reforço imunológico e na produção de citocinas in vivo e in vitro/ invitro e modelo animal	A CV aumenta a produção de IFN- γ e interleucina-2 em camundongos machos, sugerindo que a alga pode melhorar a função imunológica.
	Morris <i>et al.</i> (2007)	Atividade imunoestimulante de um hidrolisado protéico enzimático da microalga verde Chlorella vulgaris em camundongos desnutridos/ modelo animal	Examinou os efeitos da administração oral de um hidrolisado de proteína enzimática da CV na recuperação das respostas imunes inata e específica de camundongos Balb/c desnutridos após um período de jejum de 3 dias. O estudo demonstrou que o hidrolisado teve efeitos imunoprotetores, estimulando tanto a função imune celular quanto a humoral.

EFEITO	AUTOR/ ANO	ESTUDO	RESULTADOS
Efeito Antioxidante	Aliahmat <i>et al.</i> , (2012)	Atividade enzimática antioxidante e níveis de malondialdeído podem ser modulados por Piper betle, fração rica em tocotrienol e Chlorella vulgaris em camundongos C57BL/6 envelhecidos/ modelo animal	O CV reduziu significativamente os danos ao DNA e os níveis de malondialdeído (MDA) no sangue em ratos diabéticos, indicando um papel protetor contra o dano oxidativo. Em outro estudo com camundongos a Chlorella vulgaris também aumentou a glutathione peroxidase, mas reduziu a atividade da catalase.
	Sikiru <i>et al.</i> , (2019).	Efeitos da suplementação com Chlorella vulgaris sobre desempenho, estresse oxidativo e expressão de genes antioxidantes em fígado e ovários de coelhos brancos da Nova Zelândia/ modelo animal	Em estudos com coelhos a CV atenuou o estresse oxidativo, aumentou as atividades das enzimas antioxidantes e regulou positivamente a expressão de genes antioxidantes primários, como sod1 e gpx1. Observou-se ainda diferenças significativas nas concentrações de malondialdeído (MDA), capacidade antioxidante total (TAC) e concentrações de proteína carbonilada (PCO). A suplementação também melhorou as atividades de superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e reduziu a concentração de glutathione (GSH).
	Aizzat <i>et al.</i> , (2010)	Modulação do estresse oxidativo por Chlorella vulgaris em ratos Sprague-Dawley diabéticos induzidos por estreptozotocina (STZ)/ modelo animal	Concluíram que não teve efeito hipoglicemiante nem alterou significativamente os níveis plasmáticos de TNF- α , mas a atividade da enzima antioxidante catalase (CAT) foi reduzida em ratos diabéticos induzidos por STZ em comparação com o controle, enquanto a superóxido dismutase (SOD) não mostrou alterações significativas em todos os grupos.

4. EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE *CHLORELLA VULGARIS* EM DOENÇAS

4.1 Doença hepática gordurosa não alcoólica

Os estudos citados apresentam resultados promissores em relação ao uso de *CV* como suplemento na doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). O estudo de Ebrahimi *et al.*, (2014) mostrou que a suplementação com *CV* levou a uma diminuição significativa no peso, enzimas hepáticas, glicose sérica em jejum e perfil lipídico. Nesse sentido Ebrahimi-Mameghani *et al.*, (2017) também levou a uma diminuição significativa no peso, enzimas hepáticas, glicose sérica em jejum e proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-hs), além de melhorar a função hepática. Ambos são estudos realizados com pacientes com DHGNA que indicou que a *CV* pode ser considerada uma terapia adjuvante para melhorar o estado glicêmico e reduzir a inflamação em pacientes com DHGNA.

Além disso, o estudo de Panahi *et al.*, (2012) ao investigar efeitos da *CV* em dois grupos de pacientes: um grupo recebeu extrato de *CV*, metformina e vitamina E por três meses, enquanto o outro grupo recebeu apenas metformina e vitamina E. Os resultados mostraram que o grupo que recebeu o extrato de *CV* apresentou de alanina aminotransferase (ALT) sérica, aspartato aminotransferas (AST), triglicerídeos, ácido úrico, hemoglobina glicada-HbA1c e índice HOMA-IR (teste que avalia resistência insulínica). Já o grupo que recebeu apenas metformina e vitamina E apresentou alterações no colesterol total, LDL, HDL e FBS.

Lotfi Atazi *et al.*, (2014) também investigou o efeito da suplementação de *CV* em pacientes com DHGNA divididos em dois grupos: grupo de intervenção que recebeu *CV*

e vitamina E, e um grupo placebo que recebeu apenas vitamina E. Após 8 semanas, ambos os grupos apresentaram diminuição significativa no peso, circunferências da cintura e quadril, enquanto apenas o grupo de intervenção apresentou diminuição na relação cintura-quadril. As enzimas hepáticas ALT, AST e ALP também diminuíram em ambos os grupos, enquanto o TNF- α não apresentou alterações significativas. A ecogenicidade hepática melhorou em ambos os grupos, com maior melhora no grupo de intervenção. Os resultados sugerem que *CV* pode ser considerado um suplemento eficaz na função hepática.

Já o realizado por Moradi *et al.*, (2021), teve como objetivo investigar o efeito da *CV* nas complicações relacionadas à DHGNA induzidas pela dieta hiperlipídica (DH) em ratos. Os efeitos da HFD foram significativamente revertidos por *CV*, especialmente com uma dose de 10%. Os resultados sugerem que *CV* pode ser útil para melhorar a DHGNA e suas complicações.

Os estudos sugerem que a suplementação de *CV* pode ter um efeito positivo na função hepática e melhorar as complicações relacionadas à doença hepática gordurosa não alcoólica. Embora os estudos tenham sido realizados em diferentes condições e com diferentes populações, os resultados são semelhantes e destacam o potencial da *CV* como uma opção de tratamento eficaz para a DHGNA.

4.2 Diabetes

Estudos em animais com diabetes induzida por estreptozotocina (STZ) (Shibata *et al.*, 2003; Jong-Yuh, Mei-Fen, 2005) e STZ e aloxana (Jong-Yuh, Mei-Fen, 2006) alimentados por *Chlorella Vulgaris* apresentou efeitos hipoglicemiantes. No entanto Aizzat *et al.*, (2010) identificou que a *CV* não teve efeito hipoglicemiante, mas tem um

papel protetor em ratos diabéticos induzidos por STZ, reduzindo o dano oxidativo ao DNA e a peroxidação lipídica.

Em seu estudo de Aizzat *et al.*, (2010) identificou CV não teve qualquer efeito sobre os níveis de glicose em ratos diabéticos. No entanto, reduziu significativamente o dano ao DNA e os níveis sanguíneos de MDA em ratos diabéticos induzidos por STZ em comparação com o grupo controle. Os níveis plasmáticos de TNF- α , no entanto, não mostraram alterações significativas em ratos diabéticos induzidos por STZ alimentados com CV. A enzima antioxidante SOD não apresentou alterações significativas em todos os grupos, mas a atividade da CAT foi reduzida em ratos diabéticos induzidos por STZ em comparação com o controle. E concluiu que a CV não teve efeito hipoglicemiante, mas tem um papel protetor em ratos diabéticos induzidos por STZ, reduzindo o dano oxidativo ao DNA e a peroxidação lipídica (Aizzat *et al.*, 2010).

Após suplementação do CV, Shibata *et al.*, (2003), observaram que os grupos de ratos com diabetes induzida por STZ apresentou diminuição de hemoglobina glicada no sangue e os níveis de colesterol sérico, valor de peróxido lipídico sérico no entanto, não afetou a concentração sérica de glicose. Nesse sentido Jong-Yuh, Mei-Fen, (2006) observaram que a CV aumentou a captação de 2-desoxiglicose nos fígados e músculos sóleo em camundongos normais e STZ. Além disso, os níveis de ácidos graxos não esterificados- NEFA em jejum foram menores em camundongos STZ tratados com Chlorella. As taxas lipogênicas estimuladas por insulina em tecidos adiposos marrom e branco não foram afetadas pela Chlorella e concluem que os resultados sugerem que os efeitos hipoglicemiantes da Chlorella são devidos ao aumento da captação de glicose no fígado e nos músculos sóleo, e também à diminuição dos níveis de soro ácidos graxos não esterificados-NEFA em camundongos diabéticos.

O estudo de Jong-Yuh, Mei-Fen (2005) examinou os efeitos hipoglicêmicos da *Chlorella* em camundongos diabéticos e normais. A *Chlorella* melhorou os efeitos da insulina em camundongos diabéticos, aumentando a sensibilidade à insulina, mas não afetou os níveis de glicose basal. Comparado à glibenclamida (agente anti-diabético), a *Chlorella* teve um efeito hipoglicemiante mais sustentado em camundongos normais. No entanto, mais pesquisas são necessárias para validar esses achados.

Uma pesquisa semi-experimental envolvendo 40 mulheres diabéticas tipo 2 examinou o impacto da suplementação de *chlorella* juntamente com treinamento de resistência nos níveis de enzimas hepáticas. A suplementação resultou na redução das enzimas hepáticas ALT e AST, indicando possíveis benefícios no tratamento de indivíduos com diabetes tipo 2 e fígado gorduroso, relacionando-se à obesidade e diabetes (Vakili; Sasan; Ordibazar, 2019).

Outro estudo com ratos expostos ao diabetes mellitus experimental mostrou que o complexo selênio-cromo-lipídio extraído da alga unicelular *Chlorella vulgaris* apresentou benefícios no metabolismo energético desses animais, melhorando a atividade da succinato desidrogenase e citocromo c oxidase, além de ativar a NADPH-glutamato desidrogenase. O complexo algal também aumentou a relação de NAD e NADPH-GDH em direção ao aumento, indicando uma intensificação do metabolismo energético no fígado dos animais usando aminoácidos como substâncias energéticas (Lukashiv; Grubinko, 2017).

4.3 Hipertensão

Os estudos que envolvem a investigação o uso na CV na Hipertensão, tem explorado peptídeos, que são subprodutos da alga, na ação como inibidora de enzima conversora de

angiotensina I (ECA) e descobrir o mecanismo inibitório dos peptídeos. (Xie *et al.*, 2018; Sheih, Fang E Wu, 2009; Suetsuna; Chen, 2001).

Xie *et al.* (2018) identificaram dois inibidores não competitivos da ECA, Thr-Thr-Trp (TTW) e Val-His-Trp (VHW), que foram estáveis contra digestão gastrointestinal e hidrólise da ECA. Ambos reduziram a pressão arterial sistólica em ratos hipertensos, sendo VHW mais eficaz, formando um complexo mais estável com a ECA. Além disso, um hendeca-peptídeo inibidor da ECA foi isolado do hidrolisado de pepsina de resíduos de proteínas de algas, apresentando potencial terapêutico.

A combinação das propriedades bioquímicas deste hendeca-peptídeo isolado e um recurso barato de proteína de algas tornam uma alternativa atraente para a produção de um produto de alto valor para regulação da pressão arterial (Sheih, Fang E Wu, 2009).

Frações peptídicas de *CV* e *Spirulina platensis* demonstraram efeitos anti-hipertensivos em ratos hipertensos quando administradas oralmente, contendo peptídeos como Ile-Val-Val-Glu, Ala-Phe-Leu, Phe-Ala-Leu, entre outros. Identificados por Suetsuna e Chen (2001), esses peptídeos inibiram a ECA com IC₅₀ de 11,4 a 315,3 µM após separação por cromatografia líquida de alta eficiência ODS. Isso sugere potencial terapêutico para a regulação da pressão arterial.

Ao examinar o efeito da *Chlorella* rica em ácido γ -aminobutírico (GABA) na pressão sanguínea de ratos hipertensos Nakamura *et al.*, (2000) identificou que a suplementação com *Chlorella* rica em GABA reduziu significativamente a pressão arterial em 22 mmHg em ratos hipertensos, com níveis mais baixos de triglicédeos e nitrogênio ureico no sangue. Além disso, houve aumento do conteúdo de cisteína livre no fígado, sugerindo que a *Chlorella* rica em GABA promoveu o metabolismo de aminoácidos contendo enxofre e exibiu efeito hipotensor.

Estudos sobre o uso de peptídeos de algas para inibição da enzima conversora de angiotensina I (ECA) têm sido explorados como uma potencial terapia para hipertensão. Esses estudos indicam o potencial uso terapêutico de peptídeos de algas para regulação da pressão arterial em indivíduos hipertensos.

Tabela 2: Resumo dos principais achados relacionados aos efeitos da CV em diversas doenças.

Doença	Autor/ano	Resultados
<i>Doença hepática gordurosa não alcoólica</i>	Ebrahimi et al. (2014)	CV reduziu peso, enzimas hepáticas, glicose em jejum e perfil lipídico em pacientes DHGNA
	Ebrahimi-Mameghani et al. (2017)	CV reduziu peso, enzimas hepáticas, glicose em jejum e PCR-hs, além de melhora na função hepática
	Panahi et al. (2012)	CV associado a metformina e vitamina E reduziu ALT, AST, triglicerídeos, ácido úrico, HbA1c e índice HOMA-IR.
	LOTFI ATAZI et al. (2014)	CV com vitamina E melhorou parâmetros hepáticos e medidas antropométricas
	Moradi et al. (2021)	CV reverteu os efeitos adversos da dieta hiperlipídica, melhorando a DHGNA e a expressão gênica relacionada no fígado.
<i>Diabetes</i>	SHIBATA et al., 2003:	CV reduziu hemoglobina glicada e colesterol sérico, mas não afetou a glicose em ratos diabéticos STZ.
	Jong-Yuh, Mei-Fen, 2006	CV aumentou a captação de glicose no fígado e músculos em camundongos diabéticos, reduziu NEFA e não afetou a lipogênese estimulada por insulina.
	Aizzat et al., 2010	CV não influenciou os níveis de glicose, mas reduziu danos ao DNA e peroxidação lipídica em ratos diabéticos STZ.
	Jong-Yuh, Mei-Fen, 2005	CV intensificou os efeitos hipoglicemiantes da insulina em camundongos diabéticos STZ, sugerindo aumento da sensibilidade à insulina.
	Javad Vakili et al., 2019	Suplementação com chlorella reduziu enzimas hepáticas ALT e AST em mulheres diabéticas tipo 2.
	Lukashiv, OY Grubinko, VV, 2017	Complexo selênio-cromo-lipídio de CV melhorou metabolismo energético em ratos com diabetes experimental.
<i>Hipertensão</i>	Xie et al (2018)	Identificou dois inibidores da ECA não competitivos, Thr-Thr-Trp (TTW) e Val-His-Trp (VHW), com atividade inibitória significativa. Esses peptídeos derivados de CV reduziram a pressão arterial sistólica em ratos hipertensos
	Sheih, Fang e Wu (2009)	Destacaram que o hendeca-peptídeo derivado de CV é tem seu uso potencial devido à disponibilidade econômica e regulação da pressão arterial.

	K., Chen, JR (2001).	As frações peptídicas ativas de CV e <i>Spirulina platensis</i> (Ile-Val-Val-Glu, Ala-Phe-Leu, Phe-Ala-Leu), exibiram atividade inibitória de ECA, demonstrando seu potencial terapêutico para regulação da pressão arterial.
	Nakamura et al (2000)	<i>Chlorella</i> rica em ácido γ -aminobutírico (GABA) foi examinada por em ratos espontaneamente hipertensos (SHR), que alimentados com CV rica em GABA experimentaram uma redução significativa de 22 mmHg na pressão sanguínea.

Considerações Finais

A análise detalhada dos efeitos da CV revela um amplo potencial terapêutico em várias áreas da saúde. Seus efeitos anti-inflamatórios demonstram promessa na proteção contra doenças relacionadas à obesidade, mostrando redução na produção de mediadores pró-inflamatórios e citocinas, bem como melhora na resposta imunológica. Além disso, os estudos sobre os efeitos hipoglicêmicos da *Chlorella* sugerem que ela pode desempenhar um papel importante no controle glicêmico, melhorando a sensibilidade à insulina e contribuindo para o tratamento de diabetes tipo 2. A resistência à insulina também pode ser atenuada pela *Chlorella*, conforme evidenciado pela melhora na sinalização da insulina e na utilização da glicose por diferentes tecidos. No que diz respeito ao perfil lipídico, os resultados divergentes em relação aos níveis de colesterol e triglicérides indicam a necessidade de investigações mais aprofundadas sobre dosagens e formas de administração da *Chlorella*, embora muitos estudos sugiram seu papel positivo na redução dos fatores de risco cardiovascular.

Além disso, a CV exibe notáveis propriedades antioxidantes, capazes de combater os danos causados pelo estresse oxidativo. Através do aumento de enzimas antioxidantes e redução de marcadores de peroxidação lipídica, a microalga demonstra sua eficácia na proteção celular contra agentes oxidantes. Tais propriedades também estão associadas a

efeitos positivos na prevenção de doenças crônicas, reforçando sua relevância como uma fonte natural e potencialmente segura de compostos bioativos.

As evidências dos estudos apresentados demonstram que a *CV* tem um papel promissor no tratamento de diversas condições de saúde, incluindo doença hepática gordurosa não alcoólica, diabetes e hipertensão. Para a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), a suplementação com *Chlorella vulgaris* mostrou resultados significativos na redução do peso, enzimas hepáticas, glicose sérica em jejum e perfil lipídico, indicando seu potencial como terapia adjuvante para melhorar o estado glicêmico e reduzir a inflamação em pacientes com DHGNA.

No caso do diabetes, os estudos indicam que a *Chlorella vulgaris* apresenta efeitos hipoglicemiantes em animais diabéticos, aumentando a captação de glicose no fígado e músculos, melhorando a sensibilidade à insulina em camundongos diabéticos e reduzindo o dano oxidativo ao DNA e a peroxidação lipídica. A suplementação de *Chlorella* também mostrou redução nos níveis de enzimas hepáticas em pacientes com diabetes tipo 2 e fígado gorduroso, sugerindo benefícios adicionais na melhoria do metabolismo hepático.

No contexto da hipertensão, a *Chlorella vulgaris* apresentou efeitos inibitórios da enzima conversora de angiotensina I (ECA), reduzindo significativamente a pressão arterial sistólica em ratos hipertensos. Peptídeos derivados da alga foram identificados como inibidores não competitivos da ECA, mostrando-se estáveis e com potencial efeito anti-hipertensivo.

É evidente que a *Chlorella vulgaris* apresenta um vasto espectro de benefícios à saúde, que vão desde a modulação do sistema imunológico até a regulação do metabolismo glicêmico e lipídico. Apesar das variações nos resultados observadas em diferentes estudos, há um consenso geral sobre seu potencial terapêutico. No entanto, a complexidade dos mecanismos de ação e a influência de fatores como dosagem, duração

do tratamento e características individuais sugerem a necessidade de mais pesquisas para uma compreensão completa de suas propriedades e usos clínicos. A CV permanece como uma área promissora para investigações futuras, com implicações significativas para a saúde humana e a abordagem de diversas condições médicas.

Limitações dos estudos

A pesquisa científica nos estudos aqui descritos sobre CV no combate a obesidade é promissora, mas enfrenta limitações que devem ser consideradas ao interpretar seus resultados. Embora a maioria dos estudos mostre efeitos positivos, variações nos resultados podem ocorrer devido a diferenças nas dosagens, formas de administração e duração dos estudos. Além disso, embora animais tenham sido amplamente usados para compreender mecanismos, sua aplicação direta em humanos necessita de maior compreensão. Enquanto a *Chlorella vulgaris* mostra potencial terapêutico, a interpretação cautelosa é essencial devido à necessidade de compreender melhor seus mecanismos.

Referências

1. Aizzat, O., et al (2010). Modulation of oxidative stress by *Chlorella vulgaris* in streptozotocin (STZ) induced diabetic Sprague-Dawley rats. *Advances in Medical Sciences*, 55(2), 281-288. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1896112614600432>
2. Aliahmat NS, Noor MRM, Yusof WJW, Makpol S, Ngah WZW, Yusof YAM. Antioxidant enzyme activity and malondialdehyde levels can be modulated by Piper betle, tocotrienol rich fraction and *Chlorella vulgaris* in aging C57BL/6 mice. *Clinics [Internet]*. 2012Dec;67(12):1447–54. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3521809/>
3. Ampofo J, Abbey L. Microalgae: Bioactive Composition, Health Benefits, Safety and Prospects as Potential High-Value Ingredients for the Functional Food Industry. *Foods*. 2022 Jun 14;11(12):1744. doi: 10.3390/foods11121744. PMID: 35741941; PMCID: PMC9222421.
4. An HJ, Rim HK, Jeong HJ, Hong SH, Um JY, Kim HM. Hot water extracts of *Chlorella vulgaris* improve immune function in protein-deficient weanling mice and immune cells. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2010 Dec;32(4):585-92. doi: 10.3109/08923971003604778. Epub 2010 Feb 3. PMID: 20128656.
5. An HJ, Rim HK, Lee JH, Seo MJ, Hong JW, Kim NH, et al. Effect of *Chlorella vulgaris* on immune-enhancement and cytokine production in vivo and in vitro. *Food Sci Biotechnol*. 2008 Oct 31;17(5):953-958. Available from::
<https://koreascience.kr/article/JAKO200835062475403.page>
6. An, Hyo-Jin et al., Efeito da *Chlorella vulgaris* no reforço imunológico e na produção de citocinas in vivo e in vitro. *Ciência e Biotecnologia de Alimentos*. Volume 17 Edição 5. Páginas.953-958. 2008. 1226-7708 (pISSN), 2092-6456 (eISSN) Disponível em:
<https://koreascience.kr/article/JAKO200835062475403.page>
7. Chaudhari S, Baviskar D. Anti-inflammatory Activity of *Chlorella vulgaris* in Experimental models of Rats. *ijpi [Internet]*. 28Dec.2021 [cited 12Apr.2023];11(4):358-61. Available from:
<https://www.jpionline.org/index.php/ijpi/article/view/1140>
8. Cohen CC, Perng W, Sauder KA, Shapiro ALB, Starling AP, Friedman C, Felix JF, Küpers LK, Moore BF, Hébert JR, Shivappa N, Scherzinger A, Sundaram SS, Shankar K, Dabelea D. Maternal Diet Quality During Pregnancy and Offspring Hepatic Fat in Early Childhood: The Healthy Start Study. *J Nutr*. 2023 Apr;153(4):1122-1132. doi: 10.1016/j.tjnut.2023.01.039. Epub 2023 Feb 14. PMID: 36796482; PMCID: PMC10196613.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36796482/>
9. CORONADO-REYES, J. A., SALAZAR-TORRES, J. A., JUÁREZ-CAMPOS, B., & GONZÁLEZ-HERNÁNDEZ, J. C.. (2022). *Chlorella vulgaris*, a microalgae important to be used in Biotechnology: a review. *Food Science and Technology*, 42(Food Sci. Technol, 2022 42), e37320.
<https://doi.org/10.1590/fst.37320>
10. Ebrahimi-Mameghani M, Aliashrafi S, Javadzadeh Y, AsghariJafarabadi M. The Effect of *Chlorella vulgaris* Supplementation on Liver En-zymes, Serum Glucose and Lipid Profile in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Health Promot Perspect*. 2014 Jul 12;4(1):107-15. doi: 10.5681/hpp.2014.014. PMID: 25097844; PMCID: PMC4122038. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4122038/>

11. Ebrahimi-Mameghani, M., Sadeghi, Z., Abbasalizad Farhangi, M., Vaghef-Mehrabany, E., & Aliashrafi, S. (2017). Glucose homeostasis, insulin resistance, and inflammatory biomarkers in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Beneficial effects of supplementation with microalgae *Chlorella vulgaris*: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*, 36(4), 1001-1006. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.04.002 Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0261561416301704>
12. Fallah, A. A., Sarmast, E., Dehkordi, S. H., Engardeh, J., Mahmoodnia, L., Khaledifar, A., & Jafari, T. (2018). Effect of *Chlorella* supplementation on cardiovascular risk factors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition*, 37(6), 1892-1901. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29037431/>
13. Faria, Thaís da Fonte. Efeito da suplementação dietética com óleo de chia (*Salvia hispânica* L.) sobre as alterações metabólicas e vasculares decorrentes da obesidade. (Tese de Doutorado). Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Programa de Pós-graduação em Biociências. 95 f. . 2019.
14. García-Garibay, M., Gómez-Ruiz, L., Cruz-Guerrero, A.E., & Bárzana, E. (2003). Single-Cell Protein | Algae. In B. Caballero (Ed.), *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition* (Second Edition), Academic Press, pp. 5269-5276. ISBN: 9780122270550. DOI: 10.1016/B0-12-227055-X/01087-7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B012227055X010877>
15. Ghwenm SS, Kata FS, Athbi AM. Hypoglycemic and antioxidant effect of the ethanol extract of *Chlorella vulgaris* in alloxan-induced diabetes mice. *Biochem Cell Arch*. 2020;20(Suppl 2):3535-3542. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Faris-Kata/publication/345984573_HYPOGLYCEMIC_AND_ANTIOXIDANT_EFFECT_OF_THE_ETHANOL_EXTRACT_OF_CHLORELLA_VULGARIS_IN_ALLOXAN-INDUCED_DIABETES_MICE/links/5fb4188a299bf10c368973e6/HYPOGLYCEMIC-AND-ANTIOXIDANT-EFFECT-OF-THE-ETHANOL-EXTRACT-OF-CHLORELLA-VULGARIS-IN-ALLOXAN-INDUCED-DIABETES-MICE.pdf
16. Hasegawa, T., et al. Anti-tumor effects of *Chlorella vulgaris* extracts in sarcoma-180 implanted mice and their immunomodulatory action on RAW 264.7 macrophages. *Yonago Acta Medica*, 37(2), 127-136. 1994.
17. Horii, N., Hasegawa, N., Fujie, S., Uchida, M., Iemitsu, K., Inoue, K., Iemitsu, M. Effect of combination of *chlorella* intake and aerobic exercise training on glycemic control in type 2 diabetic rats. *Nutrition*. Volumes 63-64, July-August 2019, Pages 45-50. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900718310256>.
18. Hysrlova I, Krausova G, Smolova J, Stankova B, Branyik T, Malinska H, et al. Prebiotic and Immunomodulatory Properties of the Microalga *Chlorella vulgaris* and Its Synergistic Triglyceride-Lowering Effect with Bifidobacteria. *Fermentation* [Internet] 2021;7(3):125. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/fermentation7030125>
19. Hysrlova, Ivana, Gabriela Krausova, Jana Smolova, Barbora Stankova, Tomas Branyik, Hana Malinska, Martina Huttl, Antonin Kana, Ladislav Curda, and Ivo Duskocil. 2021. "Functional Properties of *Chlorella vulgaris*, Colostrum, and Bifidobacteria, and Their Potential for Application in Functional

- Foods" Applied Sciences 11, no. 11: 5264.
<https://doi.org/10.3390/app11115264><https://www.mdpi.com/2076-3417/11/11/5264>
20. Javad Vakili, Ramin Amir Sasan , Fatemeh Ordibazar . Efeito de 8 semanas de treinamento de resistência com suplementação de *Chlorella Vulgaris* nos níveis de enzimas hepáticas em mulheres com diabetes tipo 2 Med J Tabriz Uni Med Sciences Serviços de Saúde . 2019; 40(6) : 88-97.
<https://mj.tbzmed.ac.ir/Article/24001>
 21. Jeong, H., Kwon, H. J., & Kim, M. K. (2009). Hypoglycemic effect of *Chlorella vulgaris* intake in type 2 diabetic Goto-Kakizaki and normal Wistar rats. Nutrition Research and Practice, 3(1), 23-30. DOI:
<https://doi.org/10.4162/nrp.2009.3.1.23>. Disponível em:
<https://synapse.koreamed.org/articles/1051021>
 22. Jong-Yuh Cherng, Mei-Fen Shih, Improving glycogenesis in Streptozocin (STZ) diabetic mice after administration of green algae *Chlorella*, Life Sciences, Volume 78, Issue 11, 2006, Pages 1181-1186, ISSN 0024-3205,
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.06.050>.
 23. Jong-Yuh, C., & Mei-Fen, S. (2005). Potential hypoglycemic effects of *Chlorella* in streptozotocin-induced diabetic mice. Life Sciences, 77(9), 980-990. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320505002845>
 24. Karbalamahdi A, Abedi B, Fatolah H, Pazoki A. Effect of aerobic training and *C. vulgaris* intake on lipid profile and leptin in obese women. Hormozgan Medical Journal. 2019 Jun 26;23(2):e91436-. Disponível em:
<https://hmj.hums.ac.ir/Article/91436>
 25. Kaushik, A., Sangtani, R., Parmar, H. S., & Bala, K. (2023). Algal metabolites: Paving the way towards new generation antidiabetic therapeutics. Algal Research, 69, 102904. ISSN 2211-9264.
<https://doi.org/10.1016/j.algal.2022.102904>. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2211926422002752>
 26. Kim J, Kim J, Kwon YH. Leucine supplementation in maternal high-fat diet alleviated adiposity and glucose intolerance of adult mice offspring fed a postweaning high-fat diet. Lipids Health Dis. 2023 Apr 15;22(1):50. doi: 10.1186/s12944-023-01812-4. PMID: 37061742; PMCID: PMC10105473.
 27. Kim, E.K. et al. (2010). Enhancement of an antioxidant in a human breast epithelial cell line by the green food mixture, Enzogenol®, and its main component, pine bark extract. Journal of agricultural and food chemistry, 2010, 58(13), 8127-8134.
 28. KWAK, Jung Hyun ; BAEK, Seung Han; WOO. Yongje ; KABHAN Jae; Byung Gon KIM; KIM, Oh Yoen & LEE; Jong Ho . Efeito imunoestimulante benéfico da suplementação de *Chlorella* a curto prazo: aumento da atividade das células Natural Killer e resposta inflamatória precoce (ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo). 2012 Disponível em:
<https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2891-11-53>
 29. Lee, H. S., Park, H. J., & Kim, M. K. Effect of *Chlorella vulgaris* on lipid metabolism in Wistar rats fed a high-fat diet. Nutrition Research and Practice, 2(4), 204-210 (2008). DOI: <https://doi.org/10.4162/nrp.2008.2.4.204> Available from: <https://synapse.koreamed.org/articles/1050968>
 30. Li, L., Li, W., Kim, Y. H., & Lee, Y. W. (2013). *Chlorella vulgaris* extract ameliorates carbon tetrachloride-induced acute hepatic injury in mice.

- Experimental and Toxicologic Pathology, 65(1-2), 73-80. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0940299311000881>
31. LOTFI ATAZI J., ASGHARI JAFARABADI M., ALI ASHRAFI S., MAMAGHANI M., ALI ASHRAFI S.. The Effect Of *Chlorella Vulgaris* Supplementation On Anthropometric Measurements And Tumor Necrosis Factor -A On Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (Nafld) Patients. *Nutrition And Food Sciences Research*[Internet]. 2014;1(SUPPL. (1)):68-68. Available from: <https://sid.ir/paper/342431/en>
 33. LEE, Hee Sun; KIM, Mi Kyung Malik, V.S., Hu, F.B. The role of sugar-sweetened beverages in the global epidemics of obesity and chronic diseases. *Nat Rev Endocrinol* 18, 205–218 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00627-6>
 34. Teixeira RS. Evaluation of microalgae for their potential beneficial effects on human metabolic diseases [dissertation]. Porto: Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Universidade do Porto; 2021. Available from: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/138594/2/520846.pdf>
 35. Raposo H. F. Tecido adiposo: suas cores e versatilidade . *hu rev* [Internet]. 29º de dezembro de 2020;46:1-12. Disponível em: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/31268>
 36. Prado WL do, Lofrano MC, Oyama LM, Dâmaso AR. Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. *Rev Bras Med Esporte* [Internet]. 2009Sep;15(5):378–83. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1517-86922009000600012>
 37. Villarroya F, Cereijo R, Gavaldà-Navarro A, Villarroya J, Giralt M. Inflammation of brown/beige adipose tissues in obesity and metabolic disease. *Journal of Internal Medicine*. 2018 Jun 20. Available from: <https://doi.org/10.1111/joim.12803>
 38. Schnaider JM, Borges BE. Brown adipose tissue in adults as a study target in the development of new therapies for the management and treatment of obesity: an integrative review. *Rev Med (São Paulo)*. 2021 Sep-Oct;100(5):460-471. doi: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v100i5p460-471>.
 39. Speretta GFF, et al. Obesity, inflammation and exercise: focus on TNF-alpha and IL-10/Obesidade, inflamacao e exercicio: foco sobre o TNF-alfa e IL-10. *Revista HUPE*. 2014 Jan-Mar;13(1):61+. Gale OneFile: Informe Académico. Available from: <link.gale.com/apps/doc/A563683343/IFME?u=anon~158e425a&sid=googleScholar&xid=461bda41>. Accessed August 3, 2023.
 41. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arq Bras Endocrinol Metab* [Internet]. 2006Apr;50(2):216–29. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000200008>
 43. Sibi G, Rabina S. Inhibition of Pro-inflammatory Mediators and Cytokines by *Chlorella Vulgaris* Extracts. *Pharmacognosy Res*. 2016 Apr-Jun;8(2):118-122.
 45. Lukashiv, O. Y., & Grubinko, V. V. (2017). The influence of a selenium-chromium-lipid complex obtained from *Chlorella vulgaris* on the energy metabolism in rats with experimental diabetes. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 8(3), 369–376. doi:10.15421/021757. Available: <http://dspace.tnpu.edu.ua/handle/123456789/9038>

46. Malik, V.S., Hu, F.B. The role of sugar-sweetened beverages in the global epidemics of obesity and chronic diseases. *Nat Rev Endocrinol* 18, 205–218 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00627-6>
47. Moradi, M. N., Behrouj, H., Alipoor, B., Kheiripour, N., Ghasemi, H., & Ghasemi, H. (2021). *Chlorella vulgaris* is an effective supplement in counteracting non-alcoholic fatty liver disease-related complications through modulation of dyslipidemia, insulin resistance, and inflammatory pathways. *Journal of Food Biochemistry*, 45(10), e13914. First published: August 30, 2021. DOI: 10.1111/jfbc.13914. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jfbc.13914>
48. Morris, H. J., Carrillo, O., Almarales, A., Bermúdez, R. C., Lebeque, Y., Fontaine, R., Llauradó, G., & Beltrán, Y. (2007). Immunostimulant activity of an enzymatic protein hydrolysate from green microalga *Chlorella vulgaris* on undernourished mice. *Enzyme and Microbial Technology*, 40(3), 456-460. DOI: 10.1016/j.enzmictec.2006.07.019. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141022906003711>
49. Nakamura, T., Matsubayashi, T., Kamachi, K., Hasegawa, T., Ando, Y., & OMORI, M. (2000). *Chlorella* rica em ácido γ -aminobutírico (GABA) deprime a elevação da pressão arterial em ratos espontaneamente hipertensos (SHR). *Nippon Nogeikagaku Kaishi*, Japão, 74 (8), 907-909. Ref. 10. Disponível em: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20001420736>
50. NAKAYAMA, H. et al. Anti-Obesity Natural Products Tested in Juvenile Zebrafish Obesogenic Tests and Mouse 3T3-L1 Adipogenesis Assays. *Molecules*, [S.l.], v. 25, p. 5840, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules25245840>.
51. Naomi R, Rusli RNM, Othman F, Balan SS, Abidin AZ, Embong H, Teoh SH, Jasni AS, Jumidil SH, Matraf KSYB, Zakaria ZA, Bahari H, Yazid MD. Elateriospermum tapos Yogurt Supplement in Maternal Obese Dams during Pregnancy Modulates the Body Composition of F1 Generation. *Nutrients*. 2023 Mar 2;15(5):1258. doi: 10.3390/nu15051258. PMID: 36904258; PMCID: PMC10005445.
52. Niloofar Hosseinkhani, Janice I. McCauley, Peter J. Ralph, Key challenges for the commercial expansion of ingredients from algae into human food products, *Algal Research*, Volume 64, 2022, 102696, ISSN 2211-9264, <https://doi.org/10.1016/j.algal.2022.102696>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211926422000674>)
53. Panahi Y, Ghamarchehreh ME, Beiraghdar F, Zare R, Jalalian HR, Sahebkar A. Investigation of the effects of *Chlorella vulgaris* supplementation in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial. *Hepatogastroenterology*. 2012 Oct;59(119):2099-2103. doi: 10.5754/hge10860. PMID: 23234816. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23234816/>
54. Rasheed R, Saadaoui I, Bounnit T, Cherif M, Al Ghazal G, Al Jabri H. Sustainable Food Production and Nutraceutical Applications from Qatar Desert *Chlorella* sp. (Chlorophyceae). *Animals (Basel)*. 2020 Aug 13;10(8):1413. doi: 10.3390/ani10081413. PMID: 32823672; PMCID: PMC7459828. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7459828/>
55. Regueiras, A.; Huguet, Á.; Conde, T.; Couto, D.; Domingues, P.; Domingues, M.R.; Costa, A.M.; Silva, J.L.d.; Vasconcelos, V.; Urbatzka, R. Potential Anti-Obesity, Anti-Steatosis, and Anti-Inflammatory Properties of Extracts from the Microalgae *Chlorella vulgaris* and *Chlorococcum amblyostomatis* under Different

- Growth Conditions. *Mar. Drugs* 2022, 20, 9.
<https://doi.org/10.3390/md20010009> available;; Disponível em;
<https://www.mdpi.com/1660-3397/20/1/9>
56. SAFI C, ZEBIB B, MERAH O, PONTALIER PY, VACA-GARCIA C. Morphology, composition, production, processing and applications of *Chlorella vulgaris*: A review uly 2014. *Renewable and Sustainable Energy Reviews* 35(Suppl. 1):265–278. DOI:10.1016/j.rser.2014.04.007
 57. Sanayei M, Izadi A, Hajizadeh-Sharafabad F, Amirsasan R, Kaviani M, Barzegar A. *Chlorella vulgaris* in combination with high intensity interval training in overweight and obese women: a randomized double-blind clinical trial. *J Diabetes Metab Disord.* 2021 May 31;20(1):781-792. doi: 10.1007/s40200-021-00816-0. PMID: 34178863; PMCID: PMC8212305. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34178863/>
 58. SANAYEI, M. et al. *Chlorella vulgaris* in combination with high intensity interval training in overweight and obese women: a randomized double-blind clinical trial. *J Diabetes Metab Disord.* 2021 May 31;20(1):781-792. doi: 10.1007/s40200-021-00816-0. PMID: 34178863; PMCID: PMC8212305. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34178863/>
 59. Sanayei, Mahzad, Kalejahi, Parinaz, Mahinkazemi, Mahsa, Fathifar, Zahra and Barzegar, Ali. "The effect of *Chlorella vulgaris* on obesity related metabolic disorders: a systematic review of randomized controlled trials" *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, vol. 19, no. 4, 2022, pp. 833-842. <https://doi.org/10.1515/jcim-2021-0024>. Disponível em: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jcim-2021-0024/html?lang=de>
 60. Sanayei, Mahzad, Kalejahi, Parinaz, Mahinkazemi, Mahsa, Fathifar, Zahra e Barzegar, Ali. "O efeito da *Chlorella vulgaris* nos distúrbios metabólicos relacionados à obesidade: uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados" *Journal of Complementary and Integrative Medicine* , vol. 19, não. 4, 2022, pp. 833-842. <https://doi.org/10.1515/jcim-2021-0024> <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jcim-2021-0024/html>
 61. Sheih, I.-C., Fang, T. J., & Wu, T-K. (2009). Isolation and characterisation of a novel angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitory peptide from the algae protein waste. *Food Chemistry*, 115(1), 279-284. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0308814608014647>
 62. Sherafati N, Bideshki MV, Behzadi M, Mobarak S, Asadi M, Sadeghi O. Effect of supplementation with *Chlorella vulgaris* on lipid profile in adults: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Complementary Therapies in Medicine.* 2022 Jun;66:102822. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0965229922000243>
 63. SHIBATA, S., NATORI, Y., NISHIHARA, T., TOMISAKA, K., MATSUMOTO, K., SANSAWA, H., & NGUYEN, V. C. (2003). Antioxidant and Anti-Cataract Effects of *Chlorella* on Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes. *Journal of Nutritional Science*, 49(5), 334. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jnsv1973/49/5/49_5_334/_article/-char/ja/
 64. Sibi G, Rabina S. Inhibition of Pro-inflammatory Mediators and Cytokines by *Chlorella Vulgaris* Extracts. *Pharmacognosy Res.* 2016 Apr-Jun;8(2):118-22. doi: 10.4103/0974-8490.172660. PMID: 27034602; PMCID: PMC4780137. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4780137/>

65. Sikiru, A. B., Arangasamy, A., Alemede, I. C., Guvvala, P. R., Egena, S. S. A., Ippala, J. R., & Bhatta, R. (2019). *Chlorella vulgaris* supplementation effects on performances, oxidative stress and antioxidant genes expression in liver and ovaries of New Zealand White rabbits. *Heliyon*, 5(11), e02470. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02470>
66. Suetsuna, K., Chen, JR. Identification of Antihypertensive Peptides from Peptic Digest of Two Microalgae, *Chlorella vulgaris* and *Spirulina platensis*. *Mar. Biotechnol.* 3, 305–309 (2001). <https://doi.org/10.1007/s10126-001-0012-7>
67. Tamel Selvan, K.; Goon, J.A.; Makpol, S.; Tan, J.K. Effects of Microalgae on Metabolic Syndrome. *Antioxidants* 2023, 12, 449. <https://doi.org/10.3390/antiox12020449>
68. Vecina JF, Oliveira AG, Araujo TG, Baggio SR, Torello CO, Saad MJ, Queiroz MLS. *Chlorella* modulates insulin signaling pathway and prevents high-fat diet-induced insulin resistance in mice. *Life Sciences*. 2014 Jan 24;95(1):45-52. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320513007467>
69. VECINA, Juliana Falcato et al. *Chlorella* modula a via de sinalização da insulina e previne a resistência à insulina induzida por dieta rica em gordura em camundongos. *Nutrition*, v. 95, n. 1, p. 45-52, 24 de janeiro de 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320513007467>.
70. Vijayavel, K., Anbuselvam, C. & Balasubramanian, M.P. Antioxidant effect of the marine algae *Chlorella vulgaris* against naphthalene-induced oxidative stress in the albino rats. *Mol Cell Biochem* 303, 39–44 (2007). <https://doi.org/10.1007/s11010-007-9453-2>
71. Xie, J., Chen, X., Wu, J., Zhang, Y., Zhou, Y., Zhang, L., Tang, Y-J., & Wei, D. (2018). Antihypertensive Effects, Molecular Docking Study, and Isothermal Titration Calorimetry Assay of Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitory Peptides from *Chlorella vulgaris*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66(6), 1359-1368. DOI: 10.1021/acs.jafc.7b0429. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.jafc.7b04294>
72. Yanling Ren, Ye Feng, Jun Qing, Ping Zhang, Lun Xiao & Xiaohua Liang (2023) The correlation between nuts and algae-less diet and children's blood pressure: from a cross-sectional study in Chongqing, *Clinical and Experimental Hypertension*, 45:1, DOI: 10.1080/10641963.2023.2180024
73. Yarmohammadi S.; Hosseini-Ghatar, R.; Foshati, S.; Moradi, M.; Hemati, N.; Moradi S.; Kermani, M. A. H.; Farzaei, M. H.; Khan H. Effect of *Chlorella vulgaris* on Liver Function Biomarkers: a Systematic Review and Meta-Analysis
74. Zou, T. et al. Resveratrol supplementation of high-fat diet-fed pregnant mice promotes brown and beige adipocyte development and prevents obesity in male offspring. *J. Physiol.* 2017, 595, 1547–1562 available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27891610/>

3- PRODUTOS TÉCNICO-CIENTÍFICOS

Produto 2: Efeitos da *Chlorella vulgaris* sobre parâmetros metabólicos da prole macho alimentada com dieta hiperglicídica

**Efeitos da *Chlorella vulgaris* sobre parâmetros metabólicos da prole macho
alimentada com dieta hiperglicídica**

Rosana Ruas Botelho¹, João Marcus Oliveira Andrade^{1,2}

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS). Universidade Estadual de Montes Claros, Minas Gerais, Brasil.

² Departamento de Enfermagem. Universidade Estadual de Montes Claros, Minas Gerais, Brasil.

RESUMO

A obesidade materna e o estilo alimentar no período gravídico-lactário podem resultar em efeitos de longo prazo na saúde metabólica da mãe e da prole. A *Chlorella vulgaris* (CV) é uma alga que contém vários nutrientes e compostos biologicamente ativos, que a fazem possuir efeitos antioxidantes e antiinflamatórios. Assim, o presente estudo tem como objetivo avaliar os efeitos da suplementação com CV de mães no período gravídico-lactário, sobre parâmetros antropométricos e metabólicos da prole de macho alimentada com dieta hiperglicídica. O estudo foi dividido em duas coortes, sendo a primeira realizada com 21 camundongos fêmea randomizados em três grupos: *i*) grupo controle (DP), *ii*) grupo alimentado com dieta hiperglicídica (DHG) e *iii*) grupo suplementado com CV (DHG+CV) no período gravídico-lactário. A segunda coorte compreendeu o acompanhamento das proles advindas dos animais da primeira coorte. Foram constituídos três grupos de animais machos (n=7/grupo), sendo DP/DHG, DHG/DHG e CV/DHG. Foram mensurados parâmetros corporais, bioquímicos e histológicos. Os resultados mostram que suplementação materna com CV foi capaz de induzir na prole a diminuição do peso e adiposidade corporal; melhora da tolerância à glicose e sensibilidade à insulina com redução dos níveis de glicose; e diminuição dos níveis de colesterol total e LDL-c. Em conjunto, esses achados sugerem que a suplementação CV no período gravídico-lactário traz benefícios metabólicos para para a prole adulta, mesmo esta estando submetida a um ambiente obesogênico.

Palavras-chave: *Chlorella vulgaris*. Obesidade materna. Metabolismo. Prole adulta.

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença complexa e multifatorial que acarreta um desequilíbrio metabólico, que está intrinsecamente ligado a outras condições médicas concomitantes, como é o caso das doenças cardiovasculares e do diabetes (1). Além desse impacto inter-relacionado destaca-se o significativo aumento na prevalência global da obesidade, abrangendo inclusive mulheres em idade reprodutiva (2, 3).

A condição de obesidade entre gestantes é identificada pelo aumento no Índice de Massa Corporal (IMC) anterior à concepção e pelo aumento no peso ao longo da gestação, sendo moldada por fatores ambientais, genéticos e epigenéticos (1). Tanto a obesidade materna antes da gravidez quanto o excessivo ganho de peso durante a gestação ampliam a transmissão de nutrientes através da placenta para o feto, impactando o desenvolvimento do feto e a dinâmica placentária. Estas circunstâncias estão relacionadas a um aumento nas chances de eventos adversos, como abortos espontâneos, diabetes gestacional, natimortos, pré-eclâmpsia culminando em partos prematuros e a necessidade de cesarianas (4-5-6)

Para além das consequências ligadas à manifestação de complicações durante o período gestacional, pesquisas têm ressaltado a obesidade materna como um dos principais fatores determinantes para a saúde da descendência. A presença de um ambiente materno propenso à obesidade, tanto antes da gravidez quanto durante e após o período de lactação, eleva consideravelmente a probabilidade de ocorrência de obesidade e enfermidades cardiometabólicas na descendência ao longo da vida adulta (6-7-8).

A atividade física, a adoção de uma dieta saudável, um sono reparador e abordagens farmacológicas têm sido historicamente indicadas como meios de prevenção e controle da obesidade. No entanto, atualmente, estratégias não farmacológicas, como o uso de suplementos alimentares para combater a obesidade em mulheres grávidas, estão

se tornando um campo de pesquisa promissor (9). Nesse sentido tem-se ampliado o interesse em estudos científicos sobre a *Chlorella vulgaris* (CV), suplemento alimentar amplamente comercializado especialmente na Ásia, por suas propriedades nutricionais e medicinais (10).

É conhecido que a CV contém uma variedade de nutrientes e compostos com atividade biológica, sua suplementação tem se revelado uma abordagem valiosa na prevenção e controle de várias condições patológicas. Isso é respaldado por diversos estudos realizados em modelos animais, que destacam seus efeitos benéficos, principalmente devido às suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias (11-12-13), hipoglicemiantes, antidiabéticos (14), anti-hiperlipidêmicos (15-16-17), anti-inflamatórios, antioxidantes (18-19-20-21-22), imunomodulatórias, anti-hipertensivos, anticancerígeno e antimicrobiano (23-24-25-9-26). Pesquisas indicam que a CV pode ter impactos no metabolismo de lipídios e glicose, além de estar associada à redução do peso corporal (27-23). No entanto, os efeitos da CV na obesidade materna e seus possíveis efeitos na descendência ainda são desconhecidos.

Assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da suplementação materna com CV, durante o período gravídico-lactário, sobre o metabolismo da prole macho alimentada com dieta com potencial obesogênico.

2 MATERIAS E MÉTODO

2.1 Desenho do estudo

Consiste em um estudo experimental dividido em duas coortes. **A coorte 1** foi constituída por 21 camundongos fêmea, primíparas, da linhagem Swiss, com seis semanas de vida divididos em dois grupos, de acordo com o tipo de dieta recebida: *i*) dieta padrão (DP; n=7 animais) e *ii*) dieta hiperglicídica (DHG; n=14 animais), durante 12 semanas

para indução da obesidade. Após esse período, o grupo DHG foi subdividido em dois grupos: DHG e DHG + *Chlorella vulgaris* (DHG+CV) e todos animais foram acasalados na proporção 1 macho / 2 fêmeas. Logo após a identificação do tampão mucoso vaginal (sinal de presunção da prenhez), foi iniciado a suplementação diária com CV na dose de 500 mg/Kg de animal (Puravida, Brasil), via gavagem orogástrica, estendendo-se pelo período gravídico/lactário, que compreendeu seis semanas) (Figura 1). Após o desmame, as proles foram randomizadas em novos grupos de estudo, constituindo a coorte 2. **A coorte 2** foi realizada com 18 camundongos machos de quatro semanas de idade oriundos das mães da coorte 1, divididos em três grupos (n=6 animais/grupo); sendo formados a partir dos grupos de mães ST, DHG e DHG+CV. Todos os animais dessa coorte foram alimentados durante todo o período de acompanhamento extrauterino, com uma dieta hiperglicídica, capaz de induzir obesidade. O acompanhamento da prole aconteceu durante 12 semanas.

Os grupos foram mantidos em gaiolas (41x34x18 cm; n=4/5 animais por gaiola), sob ciclo de luminosidade (claro-escuro) de 12/12 horas (luzes acesas das 7:00 às 19:00) a 25±2°C, umidade relativa do ar de 60±5%, e baixo nível sonoro <40 dB, além de livre acesso à dieta e água. No experimento foi usada dieta padrão (grupo DP) composta 65,8% de carboidratos, 3,1% de gorduras e 31,1% de proteínas, contendo 4,0 Kcal/g e dieta hiperglicídica (DHG) é composta por 45% de leite condensado, 10% de açúcar refinado e 45% da dieta padrão; a composição de macronutrientes é de 74,2% de carboidratos, 5,8% de gorduras e 20% de proteínas, contendo 4,4 Kcal/g; a DHG possui alto teor de carboidratos refinados (primariamente sacarose) quando comparada à dieta DP; desse modo, tendo importantes propriedades de indução de ganho de gordura corporal e de alterações metabólicas (28-29).

O estudo seguiu as guidelines nacionais e internacionais de experimentação animal e foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação e Bem-Estar Animal (CEEBEA) da Universidade Estadual de Montes Claros, Minas Gerais, Brasil (nº 200/2020).

2.2 Mensuração do peso corporal e do consumo alimentar

O peso corporal e o consumo alimentar dos animais foram mensurados duas vezes por semana, em dias e horários fixos e previamente definidos (terça-feira e sexta-feira, às 8:00), usando balança semi-analítica. Para o peso corporal foram registrados os valores por animal, em gramas, ao longo de todo o tempo do experimento, bem como as médias por grupo em cada dia de mensuração. Em relação ao consumo alimentar em calorias, foi obtida a média por grupo, sendo corrigida pelo peso corporal e pelo intervalo de dias (consumo alimentar final – consumo alimentar inicial = x; x/animais por gaiola/número de dias = y; y/peso corporal médio do grupo no período de avaliação).

2.3 Ultrassonografia do tecido adiposo gonadal

As imagens de ultrassonografia da espessura do tecido adiposo gonadal dos camundongos fêmea (mães) foram obtidas na última semana da fase de indução de obesidade para comprovar as alterações da adiposidade corporal induzida pela dieta hiperglicídica. Os animais foram anestesiados usando Quetamina (100 mg/Kg) e Xilazina (30 mg/Kg) (Ceva Santé Animale®, Brazil) via intraperitoneal, e em seguida submetidos à tricotomização da região abdominal. Para aquisição das imagens, os animais foram posicionados em decúbito dorsal, imobilizados manualmente; usou-se o aparelho ultrassonográfico GE LOGIQ e com transdutor de alta frequência L8-18i (GE Healthcare, EUA). Todas as imagens foram realizadas no modo de brilho fundamental (modo B), com

otimização de ganho e as configurações de compensação de ganho de tempo foram mantidas constante ao longo do experimento.

2.4 Teste intraperitoneal de tolerância à glicose e teste de sensibilidade à insulina

O teste intraperitoneal de tolerância à glicose (ipTTG) foi realizado após jejum noturno de 12 horas, usando injeção intraperitoneal de glicose hipertônica a 50% peso/volume (Samtec[®], Brasil) na dose de 2g/Kg de peso corporal. Foram obtidas amostras de sangue periférico através de pequeno corte na porção distal da cauda dos animais, em um volume estimado em 5-10 μ L por coleta, nos tempos 0 (basal), 15, 30, 60 e 120 minutos após a injeção para mensuração dos níveis de glicose, usando glicosímetro Accu-Chek (Roche Diagnostics[®], USA).

O teste intraperitoneal de sensibilidade à insulina (ipTSI) foi realizada pela manhã, com os animais em estado alimentado. Os animais receberam insulina 100UI/mL (Insulin N[®], Novo Nordisk) na dose de 0,75UI/Kg de peso corporal, sendo mensurados os valores de glicose nos tempos 0 (basal), 15, 30, 60 e 120 minutos após a injeção. Os procedimentos de coleta e análise dos níveis de glicose foram semelhantes aos descritos para o ipTTG.

2.5 Eutanásia e análise de peso e adiposidade corporal

Após jejum noturno de 12 horas, os animais foram anestesiados usando Cloridrato de Ketamina 100mg/Kg e Xilazina 30mg/Kg por via intraperitoneal e em seguida, foram submetidos à eutanásia pela técnica de decapitação por guilhotina. Imediatamente após o sacrifício, foram obtidas amostras de sangue total e realizadas as coletas de tecido adiposo branco (epididimal, mesentérico, retroperitoneal e inguinal) e marrom. O índice de adiposidade corporal (%) foi calculada a partir da fórmula: \sum peso dos tecidos epididimal,

mesentérico e retroperitoneal (g)/peso do animal (g) x 100). O peso do tecido adiposo inguinal e marrom foram corrigido pelo peso corporal do animal em gramas: peso do tecido adiposo (g)/peso do animal (g).

2.6 Determinação de parâmetros bioquímicos

O soro foi obtido após centrifugação do sangue total a 3.200 rpm por 10 minutos e armazenado a -20°C até a realização das análises bioquímicas. Foram avaliados níveis de colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicerídeos e glicose usando kits específicos (In Vitro Diagnostica®, Brasil) e analisados no aparelho Humastar 200 (In Vitro Diagnostica®, Brasil). Os níveis de lipoproteína de alta densidade baixa densidade (LDL) foi calculado usada a fórmula proposta por Friedewald (30).

2.7 Análises histológicas

Após o sacrifício dos animais, um fragmento de tecido adiposo epididimal e marrom de cada animal foi lavado com solução salina e em seguida imerso em solução de formol 10% tamponado. Posteriormente, as amostras foram desidratadas em soluções de álcool etílico, banhadas em xilol e incluídas em blocos de parafina. Cortes teciduais de 5 µm de espessura foram obtidos utilizando micrótomo e corados com hematoxilina & eosina (H&E). A visualização dos cortes e a captação de imagens foram feitas em microscópio FSX100 Inverted Microscope (Olympus®, Japão).

2.8 Análises estatísticas

Os dados foram expressos em médias±erro padrão da média (SEM) e analisados usando o programa estatísticos *GraphPad Prism* versão 7.0, sendo inicialmente submetidos ao teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. Em seguida, comparações

múltiplas foram realizadas usando *One-way* ANOVA teste seguido do pós-teste de Turkey. Para as análises dos testes ipTTG e ipTSI foi usando o teste *Two-way* ANOVA. Consideraram-se significativas as comparações que obtiveram valores de $p < 0,05$.

3 RESULTADOS

Os resultados mostraram que a indução de obesidade foi alcançada satisfatoriamente. O grupo DHG apresentou maior peso corporal (DP: $38,79 \pm 2,76$ vs. DHG: $42,66 \pm 2,01$; $p < 0,0001$), maior variação do peso corporal entre o início e fim do período de indução de obesidade (DP: $7,16 \pm 1,55$ vs. DHG: $13,03 \pm 1,37$; $p < 0,0001$) e maior espessura do coxim de tecido adiposo ovariano (DP: $0,75 \pm 0,03$ vs. DHG: $0,82 \pm 0,03$; $p = 0,002$); adicionalmente, foi observado maior consumo alimentar (Kcal/dia/grama de animal) no grupo DHG (DP: $0,63 \pm 0,07$ vs. DHG: $0,91 \pm 0,33$; $p = 0,0002$).

No período gravídico-lactário, os animais suplementados com CV não apresentaram alterações no peso corporal e no consumo alimentar em relação ao grupo DHG. No entanto, foi observado diminuição do tecido adiposo ovariano e na adiposidade corporal total (Tabela 1).

O perfil glicêmico e lipídico das mães está mostrado na Tabela 1. Observou-se que a CV foi capaz de reduzir os níveis de glicose, colesterol total e LDL-c em relação ao grupo DHG. Para os demais parâmetros, não foram observadas diferenças entre esses dois grupos.

Dados de nascimento da prole mostraram não haver diferenças em relação ao tamanho da prole (DP: $7,37 \pm 4,34$; DHG: $8,37 \pm 1,59$; CV: $10,88 \pm 2,41$; $p = 0,079$), apesar da tendência de maior número de animais no grupo CV. Os fetos originados de mães suplementadas com CV apresentaram menor peso (DP: $1,72 \pm 0,22$; DHG: $1,51 \pm 0,23$;

CV: $1,31 \pm 0,25$; $p < 0,0001$) e comprimento (DP: $43,46 \pm 2,99$; DHG: $41,7 \pm 2,58$; CV: $39,96 \pm 2,85$; $p = 0,0001$) ao nascimento em relação aos grupos DP e DHG.

Os resultados de análise de peso e adiposidade corporal das proles acompanhadas mostraram que os animais oriundos de mães suplementadas com CV apresentaram menor peso corporal em relação aos grupos DP/DHG e DHG/DHG, de tecido adiposo epididimal e de adiposidade visceral em relação apenas ao grupo DHG/DHG (Figuras 2A-C). Esses achados foram reforçados por menor tamanho dos adipócitos brancos (Figura 2C). Para o consumo alimentar em Kcal/dia não foram observadas diferenças estatisticamente significativas (Figura 2D).

Para o perfil glicêmico, foi evidenciado piora da tolerância à glicose e sensibilidade insulínica nos animais DP/DHG em relação aos demais grupos, acompanhada por maior níveis de glicose de jejum (Figuras 3A-C). Para os níveis de insulina, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas (Figura 3D).

Os resultados de análise do perfil lipídico indicaram diferenças estatisticamente significativas entre CV/DHG e DHG/DHG, para os níveis de colesterol total e LDL-c (Figuras 4A e D). Para os outros parâmetros não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (Figuras 4B-C).

DISCUSSÃO

A influência da obesidade materna na prole pode resultar em consequências metabólicas negativas, especialmente quando essa exposição ocorre em um contexto dietético obesogênico. A busca por estratégias nutricionais capazes de atenuar os efeitos prejudiciais da obesidade assume destaque como um campo de pesquisa promissor. Desta forma, a hipótese do presente estudo foi de que o uso da CV durante o período gravídico-lactário de mães obesas melhora tanto os parâmetros metabólicos maternos e da prole.

Os resultados evidenciaram uma descoberta inédita de que a administração da CV provocou uma diminuição na adiposidade corporal das mães, bem como melhorias na capacidade de tolerância à glicose e redução nos níveis de triglicerídeos, colesterol total e glicose. Adicionalmente, os adipócitos apresentaram sinais de redução em seu tamanho.

Apesar da expectativa inicial de redução de peso no grupo CV, os resultados não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, havendo até uma tendência de aumento de peso no grupo CV materno. Essa tendência pode ser explicada pelo tamanho da prole, que foi numericamente maior no grupo CV, possivelmente influenciando positivamente o peso total do grupo e contrabalançando efeitos de redução de peso esperados da intervenção nas mães.

Na prole, observou-se uma redução no peso entre CV e demais grupos, e redução na adiposidade corporal e tecido adiposo gonadal, além de quedas nos níveis de colesterol total e hipotrofia dos adipócitos (entre CV em relação a DHG, mas sem relação com DP).

A CV demonstrou-se efetiva no combate a obesidade. A ausência de diferenças entre o peso corporal, adiposidade corporal, tecido gonadal e histologia de tecido adiposo da prole de mães obesas alimentadas com dieta padrão (DP) e dieta hiperglicídica (DHG) ao longo de um período de 12 semanas pode ser influenciada por diversos fatores. Apesar da significativa diferença na composição de macronutrientes, a proporção semelhante de calorias entre as dietas (4,0 Kcal/g para DP e 4,4 Kcal/g para DHG) pode ter mitigado potenciais efeitos diferenciados. Além disso, a curta duração do experimento pode não ter sido suficiente para manifestar mudanças significativas nas variáveis avaliadas. A similaridade calórica e o período relativamente curto podem ter limitado a detecção de impactos distintos da composição específica da DHG sobre a prole das mães obesas.

As influências da CV no peso e adiposidade corporal ainda são insuficientemente compreendidas. No âmbito da presente pesquisa, foram identificados impactos da CV no

peso corporal e na adiposidade corporal tanto nas mães quanto na prole. Em concordância com isso, uma pesquisa conduzida por Sanayei et al., apresentou resultados que indicam que a combinação de CV com treinamento físico resultou na diminuição da circunferência da cintura (30). Em um estudo adicional, que também englobou mulheres obesas e integrou treinamento físico com CV, foi evidenciada uma redução na adiposidade corporal, além de melhorias na biogênese mitocondrial (31). Por outro lado, uma investigação envolvendo ratos alimentados com uma dieta rica em gordura demonstrou que concentrações de CV em 5% e 10% conseguiram modular o peso corporal (32).

Uma possível explicação para a relação entre CV e a diminuição de peso e adiposidade pode estar relacionada ao estímulo à biogênese mitocondrial e à atividade termogênica, acompanhada da melhoria na resistência à insulina. Melhorar a biogênese mitocondrial significa aumentar a produção de novas mitocôndrias nas células. Isso pode resultar em uma capacidade maior das células utilizarem a gordura como fonte de energia, o que pode levar à diminuição do acúmulo de gordura corporal. A atividade termogênica pode contribuir para um aumento no gasto energético do corpo, o que, por sua vez, pode ajudar na perda de peso. A inflamação crônica pode desempenhar um papel na resistência à insulina, e a CV pode ajudar a reduzir a inflamação, melhorando assim a resposta das células à insulina (31-33).

Corroborando com o achado de hipotrofia no tecido adiposo da prole suplementada com CV, uma revisão sistemática e meta-análise demonstrou que o consumo excessivo de HFD materno influencia o desenvolvimento do tecido adiposo branco visceral na prole murina, associado à hipertrofia dos adipócitos. A hiperplasia também foi evidenciada a longo prazo (34). Além disso, a ingestão materna de alto teor de gordura durante a gravidez pode levar à inflamação dos tecidos periféricos maternos e à resistência à insulina, aumentando a lipólise do tecido adiposo, os níveis plasmáticos de

ácidos graxos livres e a ativação de citocinas pró-inflamatórias (35-36). Essas mudanças podem impactar a formação normal e o desenvolvimento de órgãos fetais, incluindo o tecido adiposo, como discutido por Begüm Harmancıoğlu e Seray Kabaran (37)

No que diz respeito as mães, não foi verificada diferenças estatisticamente significativas no consumo alimentar materno, foi observado diminuição do tecido adiposo ovariano no grupo CV em relação ao DHG. A prole por sua vez não apresentou diferenças estatisticamente significativas no consumo alimentar. Dados do nascimento mostraram não haver diferenças estatísticas no tamanho numérico da prole, apesar de maior tendência para grupo CV. Fetos originados de mães suplementadas com CV apresentaram menor peso e comprimento ao nascimento em relação aos grupos DP e DHG, demonstrando o efeito anti-obesogênico da CV em relação aos outros grupos.

A exposição à obesidade materna e à dieta rica em açúcar e gordura durante a gestação pode resultar em ganho de peso excessivo em recém-nascidos, algo observado nos grupos DP E DHG, programando a obesidade desde o início da vida por meio de modificações em genes envolvidos em vias regulatórias como metabolismo energético, adipogênese, sinalização de insulina, codificação de hormônios como leptina e receptores nuclear (38-39-40-41).

Estudos epidemiológicos discutidos por Frederick et al. (42), Deierlein et al. (43) e Andres et al. (44) exploraram os efeitos dos fatores maternos na saúde metabólica fetal, destacando a dieta ocidental rica em energia, açúcar e gordura e seu impacto na obesidade materna e fetal. Paralelamente, o trabalho de Muhlhausler e Ong (45) e Ong et al. (46) ressaltou a influência da supernutrição materna na placenta e na transferência de nutrientes para o feto, que pode impactar o peso e adiposidade corporal e o metabolismo fetal.

Além da transmissão placentária Strakovsky et al. (47) e Desai et al. (40), ao investigar em modelo animal o impacto do consumo materno de dieta rica em gordura (HFD), concluíram que a obesidade resultante é geneticamente transmitida devido à acumulação transgeracional de modificações epigenéticas, incluindo metilação das histonas.

É relevante destacar a influência neuroendócrina fetal nas vias hipotalâmicas, conforme discutido por Poston et al. (48). Essas vias reguladoras de apetite e metabolismo também foram investigadas por Muhlhausler et al. (49), Lawlor et al. (50), Brion et al. (51) e Reynolds et al. (52). Esses autores indicam que mudanças nas vias hipotalâmicas podem levar a comportamentos alimentares alterados na prole, contribuindo para mudanças na composição corporal pós-nascimento (37).

Diferente do esperado o grupo DHG apresentou menor peso e comprimento em relação a dieta padrão. E como esperado o grupo CV apresentou menor peso e comprimento, devido a suas propriedades anti-obesogênicas. A hipótese para menor peso para o grupo DHG pode envolver uma interação complexa entre fatores metabólicos, hormonais e epigenéticos. A placenta desempenha um papel crucial nesse processo, atuando como intermediária na troca de nutrientes, oxigênio e sinais metabólicos entre a mãe e o feto. Seguem algumas possibilidades:

1. Primeiramente, uma dieta hiperglicídica pode desregular a resposta insulínica da mãe, resultando em níveis elevados de glicose no sangue. Essa hiperglicemia crônica pode afetar a formação e o desenvolvimento da placenta, influenciando sua função na absorção e transferência de nutrientes para o feto. A placenta, em resposta a esse ambiente metabólico adverso, pode modificar seu crescimento e vascularização, afetando diretamente o fornecimento de nutrientes essenciais ao feto em desenvolvimento.
2. Além disso, o fenômeno da programação fetal, pelo qual o ambiente intrauterino influencia a saúde ao longo da vida, desempenha um papel fundamental. A exposição à glicose elevada na dieta materna pode desencadear alterações epigenéticas nos genes relacionados ao crescimento e ao metabolismo no feto. Isso pode resultar em um ambiente metabólico favorável para um menor crescimento fetal, a fim de se adaptar a recursos limitados disponíveis durante o desenvolvimento.

3. Marcadores como sensibilidade à insulina, níveis de inflamação e estresse oxidativo também entram em jogo. Uma dieta hiperglicídica pode afetar a sensibilidade à insulina tanto na mãe quanto no feto, comprometendo o controle metabólico do crescimento fetal. A inflamação crônica e o estresse oxidativo, frequentemente associados à obesidade e à dieta inadequada, podem impactar negativamente o desenvolvimento de órgãos vitais, resultando em um crescimento reduzido da prole.
4. Em resumo, os mecanismos que explicam como uma dieta hiperglicídica durante a gravidez em mães obesas influencia o desenvolvimento fetal de maneira a resultar em uma prole com peso e comprimento reduzidos ao nascimento envolvem interações complexas entre a placenta, as respostas metabólicas, as modificações epigenéticas e os marcadores de saúde. Compreender esses mecanismos é crucial para mitigar os riscos à saúde da prole e informar estratégias de intervenção que melhorem os resultados perinatais.

Em relação aos parâmetros associados aos perfis glicêmico e lipídico, foi evidenciado importantes benefícios da CV. No perfil lipídico das mães a CV foi capaz de reduzir os níveis de LDL-c e colesterol em relação ao grupo DHG, na prole também observou-se diferenças significativas entre CV/DHG e DHG/DHG, para os níveis de colesterol total e LDL-c. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em relação ao grupo DHG com DP. Infere-se que isso pode envolver os seguintes mecanismos:

1. Composição Relativa de Gorduras: Apesar da dieta hiperglicídica conter uma proporção significativa de gorduras provenientes do leite condensado e do açúcar refinado, outros aspectos da dieta, como a presença de carboidratos refinados, podem afetar a resposta lipídica. É possível que o efeito elevador dos carboidratos refinados sobre os níveis de colesterol e LDL seja contrabalançado pelas gorduras presentes na dieta, resultando em um equilíbrio na resposta lipídica entre os grupos.
2. Impacto a Longo Prazo: A duração do estudo (12 semanas) pode não ser suficiente para observar mudanças significativas nos níveis de colesterol e LDL. Alterações nos perfis lipídicos podem levar mais tempo para se manifestar. Em um período mais longo, as diferenças entre os grupos poderiam se tornar mais evidentes.
3. Compensação Metabólica: O metabolismo lipídico é influenciado por uma série de fatores, incluindo genética, atividade física e outros componentes dietéticos. O organismo pode apresentar uma resposta compensatória, ajustando os mecanismos de absorção e síntese de lipídios para neutralizar os efeitos da dieta, resultando em um resultado semelhante nos níveis de colesterol e LDL entre os grupos.
4. Interferência de Outros Fatores: Além da dieta, outros fatores podem influenciar os níveis de colesterol e LDL na prole das mães obesas. A genética desempenha um papel importante na regulação do metabolismo lipídico, e fatores não

controlados no estudo podem estar contribuindo para a falta de diferença significativa nos resultados.

Uma revisão sistemática e metanálise, identificou que a CV foi capaz de diminuir em 7,47 mg/dL os níveis séricos de colesterol total e em 7,71 mg/dL para LDL-c, no entanto sem efeitos sobre os níveis de triglicerídeos e HDL-c (23) O mesmo ocorreu em uma meta-análise de 19 ensaios clínicos randomizados com 797 participantes com suplementação de CV. Concluiu que a suplementação com CV melhorou os níveis de Colesterol total, LDL-C, Pressão arterial sistólica e diastólica e glicemia em jejum, mas as mudanças em Triglicerídeos, HDL-C e IMC não foram satisfatórias (17). Em camundongos, a administração de CV previne a dislipidemia induzida por dieta rica em gordura, reduzindo os níveis de triglicerídeos, colesterol e ácidos graxos livres (33). De forma complementar, ratos suplementados com CV apresentaram melhora do perfil lipídico (31).

A CV apresenta uma abundância de carotenoides valiosos, incluindo luteína, zeaxantina e beta-caroteno. Estudos indicam que esses carotenoides podem interagir com os receptores de LDL-c, devido a semelhanças estruturais entre carotenoides e colesterol (53). Outra explicação pertinente pode derivar da elevada concentração de fibras na CV, que pode influenciar a absorção de gorduras no trato intestinal (32).

No que diz respeito ao perfil glicêmico materno foi evidenciado que a CV foi capaz de reduzir os níveis de glicose, na prole foi identificado piora da tolerância à glicose e sensibilidade insulínica nos animais DP/DHG em relação aos demais grupos, acompanhada por maior níveis de glicose de jejum, demonstrando importante papel da CV na obesidade materna e da prole.

Especula-se que a sensibilidade à insulina e intolerância a glicose identificada no grupo DP, mas a ausência dos mesmos no grupo DHG difere do esperado, e pode ser atribuída a vários fatores:

- 1) Dieta Padrão (DP): A composição de macronutrientes com uma baixa proporção de gorduras pode não fornecer a quantidade adequada de lipídios, que desempenham um papel importante na manutenção da integridade das membranas celulares e na sinalização de insulina.
- 2) Dieta Hiperglicídica (DHG): A dieta hiperglicídica, apesar de também ser rica em carboidratos, possui uma composição específica em termos de fontes de carboidratos. O alto teor de carboidratos refinados, principalmente sacarose presente no leite condensado e açúcar refinado, pode resultar em picos mais agudos de glicose no sangue após as refeições, porém, a proporção maior de gorduras presentes na DHG (5,8%) em comparação com a DP (3,1%) pode ter um efeito estabilizador nos níveis de glicose, devido à influência dos lipídios na absorção e liberação gradual de glicose.
- 3) Resultados na Prole: Apesar da hipótese inicial de que a dieta hiperglicídica poderia levar a resultados semelhantes de intolerância à glicose e sensibilidade à insulina, a combinação dos diferentes tipos de carboidratos presentes na DHG, juntamente com a proporção mais elevada de gorduras, pode ter efeitos compensatórios que equilibram os efeitos negativos dos carboidratos refinados. Portanto, mesmo que os picos de glicose possam ser mais agudos, o perfil lipídico da DHG pode atenuar a resposta glicêmica.

A CV tem demonstrado diversos efeitos benéficos relacionados aos níveis glicêmicos. Ghwenm *et al.* (14) revelaram que a administração de extrato de CV reduziu os níveis de glicose, em camundongos com diabetes induzida por aloxana. A sinergia entre CV e o treinamento de exercícios aeróbicos foi investigada por Horii *et al.* (55), que apontou melhorias no controle glicêmico em ratos com diabetes tipo 2. A ativação de proteínas como PI3K, Akt e GLUT4 pareceu desempenhar um papel central nesses resultados. A ativação da PI3K resulta na produção de fosfatidilinositol trisfosfato (PIP3), que desencadeia a ativação da proteína Akt, que por sua vez promove a translocação do GLUT4, um transportador de glicose, para a membrana celular, permitindo que a glicose seja transportada do sangue para o interior da célula.

No contexto da resistência à insulina, Vecina *et al.* (33) e Lee, Park e King (15) identificaram impactos positivos da CV. Vecina *et al.* (33) identificou em camundongos alimentados com dieta rica em gordura que a CV resultou em melhora na resistência à insulina, aumento da fosforilação de proteínas como IR, IRS-1 e Akt, e redução dos níveis de triglicerídeos, colesterol e ácidos graxos livres. Observou-se que camundongos obesos possuíam níveis mais baixos de fosforilação de IRS-1. A fosforilação do IRS-1 ativa vias de sinalização que levam à translocação do transportador de glicose GLUT4 para a membrana celular, permitindo que a glicose seja transportada do sangue para dentro das células.

Lee, Park e King (15) corroboraram a melhora da resistência à insulina após a administração de CV, além de uma maior expressão de GLUT4 no grupo que recebeu 10% de CV em relação ao grupo controle.

O estudo de Moradi *et al.* (32) demonstrou a capacidade da CV de reduzir a expressão de marcadores inflamatórios no fígado, melhorar a hiperglicemia e a sensibilidade à insulina na doença hepática gordurosa não- alcoólica, sendo corroborado por outros estudos (56-15). Portanto, essas descobertas cumulativas apontam para o potencial promissor da CV no manejo da glicemia e da sensibilidade à insulina.

Nos achados da presente pesquisa foi evidenciado que a prole proveniente de mães que receberam suplementação de CV foi protegida, em vários aspectos, dos efeitos prejudiciais de um ambiente obesogênico, induzido pelo consumo de uma dieta hiperglicídica. Já a inexistência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos DHG e DP em diversos aspectos metabólicos, nos quais se presumia um cenário mais adverso para o grupo DHG, não se manifestou. De modo geral a hipótese levantada é que essa ausência de diferenças pode ser atribuída à influência do período de experimento, possíveis mecanismos compensatórios que necessitam de uma explicação

mais abrangente, e a concepção de que mães com DHG podem transmitir mecanismos de proteção às lesões sofridas pela descendência.

Propõe-se que modificações epigenéticas atuem como o mecanismo que liga a adiposidade materna aos desfechos observados na prole. Além disso, evidências crescentes sustentam que os processos epigenéticos podem influenciar até mesmo três ou mais gerações, com impactos transmitidos através da linha paterna (57-58).

A relação complexa entre doenças metabólicas, como obesidade e diabetes, e fatores epigenéticos tem sido explorada por vários estudos. As pesquisas indicam que mecanismos como metilação do DNA, modificações de histonas e conformação de microRNAs podem desempenhar um papel fundamental no desenvolvimento dessas condições tanto na infância quanto na idade adulta (37).

Usando análises transversais, identificou-se que biomarcadores de metilação do DNA mantidos ao longo do primeiro ano de vida que poderiam discriminar crianças nascidas de mães que sofriam de obesidade ou obesidade com diabetes gestacional. (59). Portanto, a inter-relação entre fatores epigenéticos e condições metabólicas oferece um panorama intrigante que continua a ser explorado e estudos futuros, contribuindo para uma compreensão mais abrangente das origens dessas doenças complexas.

Em síntese, este estudo apresenta uma perspectiva significativa para a compreensão do impacto da CV no metabolismo tanto das mães quanto da prole, dentro do contexto da obesidade. Portanto, a inclusão da CV durante o período de gravidez e lactação pode resultar em vantagens para a saúde materna e, por extensão, pode instaurar uma programação metabólica benéfica na prole adulta, mesmo diante de um ambiente obesogênico. Contudo, é importante ressaltar que a pesquisa atual demanda investigações mais profundas, especialmente no que se refere à análise molecular em tecidos vitais, como placenta, fígado e tecido adiposo branco e marrom.

Figuras

Figura 1.

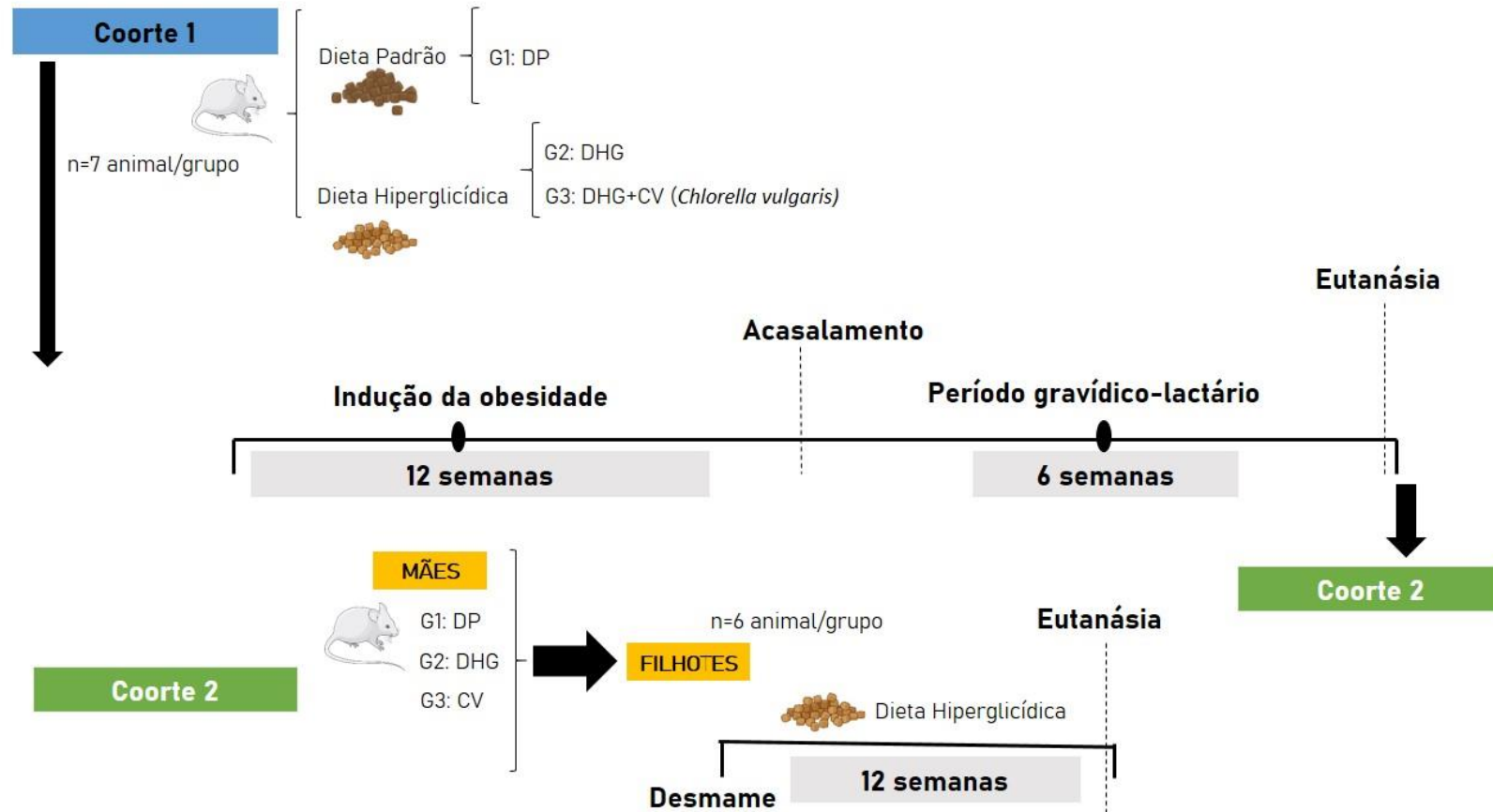


Figura 1. Linha do tempo do estudo. DP: dieta padrão; DHG: dieta hiperglicídica; DHG+CV: dieta hiperglicídica + *Chlorella vulgaris*.

Figura 2.

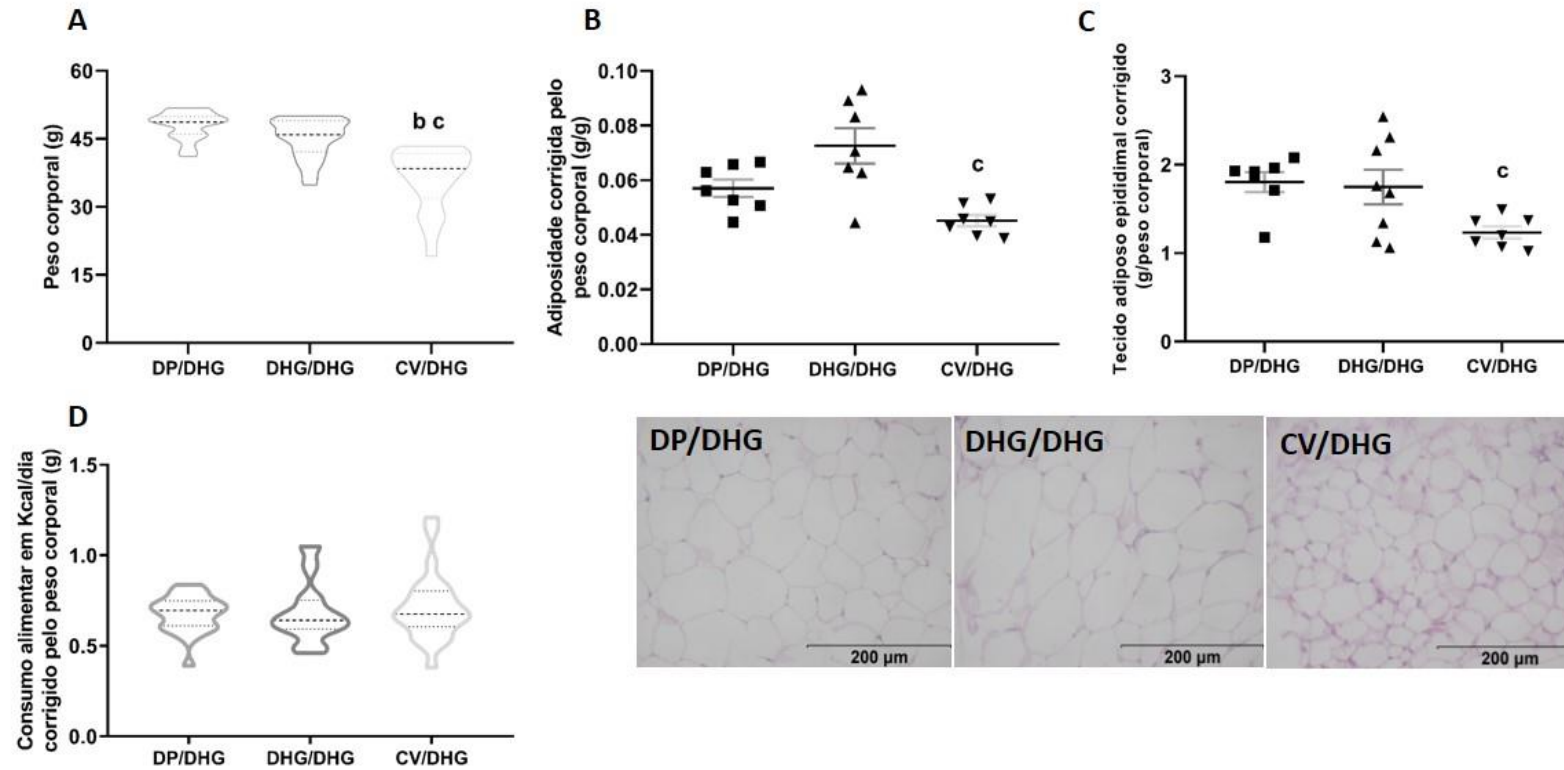


Figura 2. Peso, adiposidade corporal e consumo alimentar da prole. Peso corporal (A), adiposidade corporal (B), peso do tecido adiposo epididimal corrigido pelo peso corporal (C), consumo alimentar em Kcal/animal/dia corrigida pelo peso corporal (D). Dados apresentados em médias + erro padrão da média (n=8 animais/grupo). Diferenças estatisticamente significativas entre os grupos foram indicadas como *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001 e ****p<0,0001. Dados analisados por *One-way ANOVA test e pós-teste de Bonferroni*.

Figura 3.

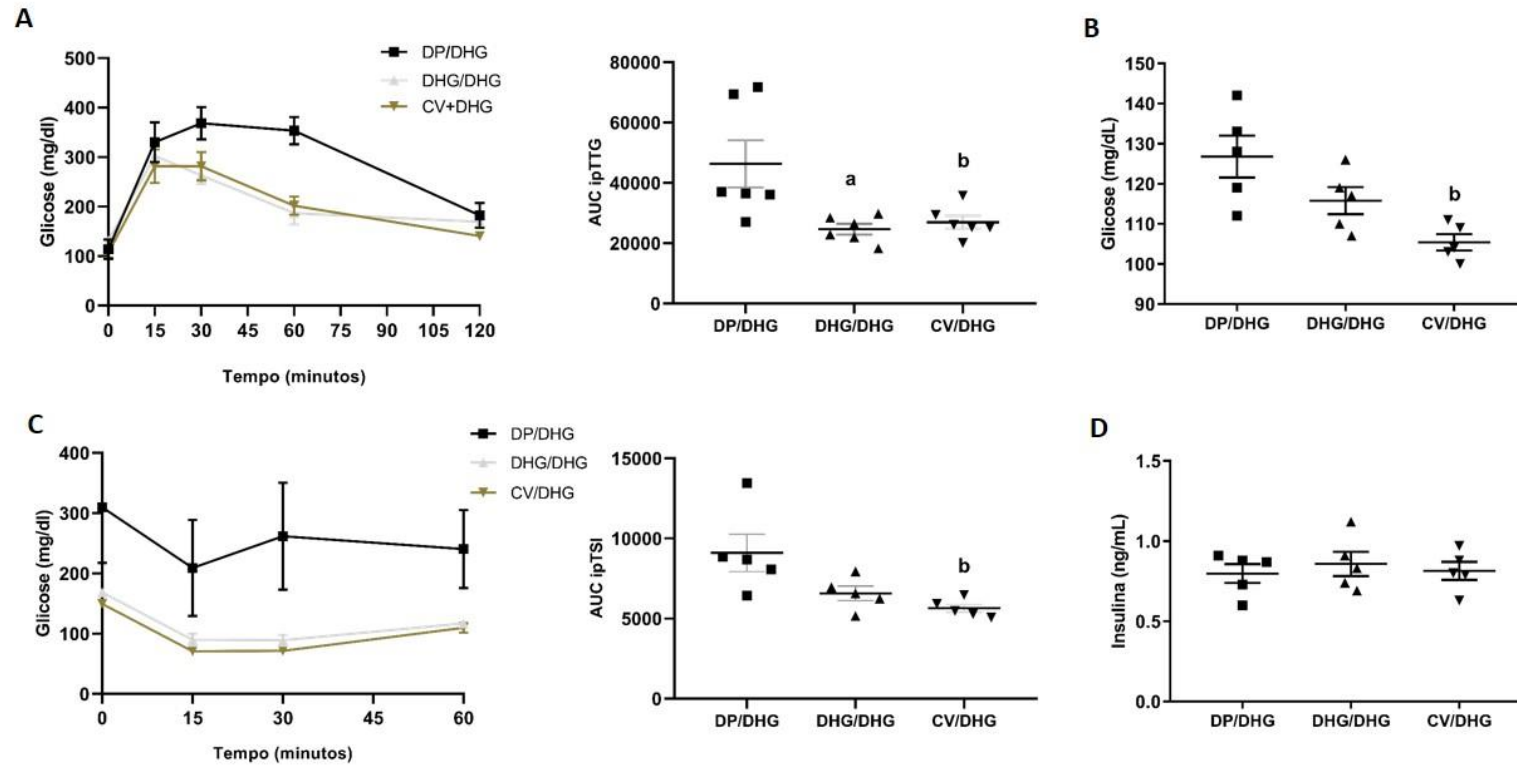


Figura 3. Efeitos da CV sobre o perfil glicêmico da prole. Teste intraperitoneal de tolerância à glicose glicemia de jejum e área sobre a curva (AUC) (A), teste intraperitoneal de sensibilidade à insulina e área sobre a curva (AUC) (B), glicemia de jejum (C), insulina sérica (D). Dados apresentados em médias + erro padrão da média (n=6 animais/grupo). Diferenças estatisticamente significativas entre os grupos foram indicadas como ^a DP/ DHG vs. DHG; ^b DP/ DHG vs. CV/ DHG, ^c DHG/DHG vs. CV/DHG. Dados analisados por *One-way ANOVA test* para (C) e (D) e por *Two-Way Anova test* para (A) e (B) e *pós-teste de Bonferroni*.

Figura 4.

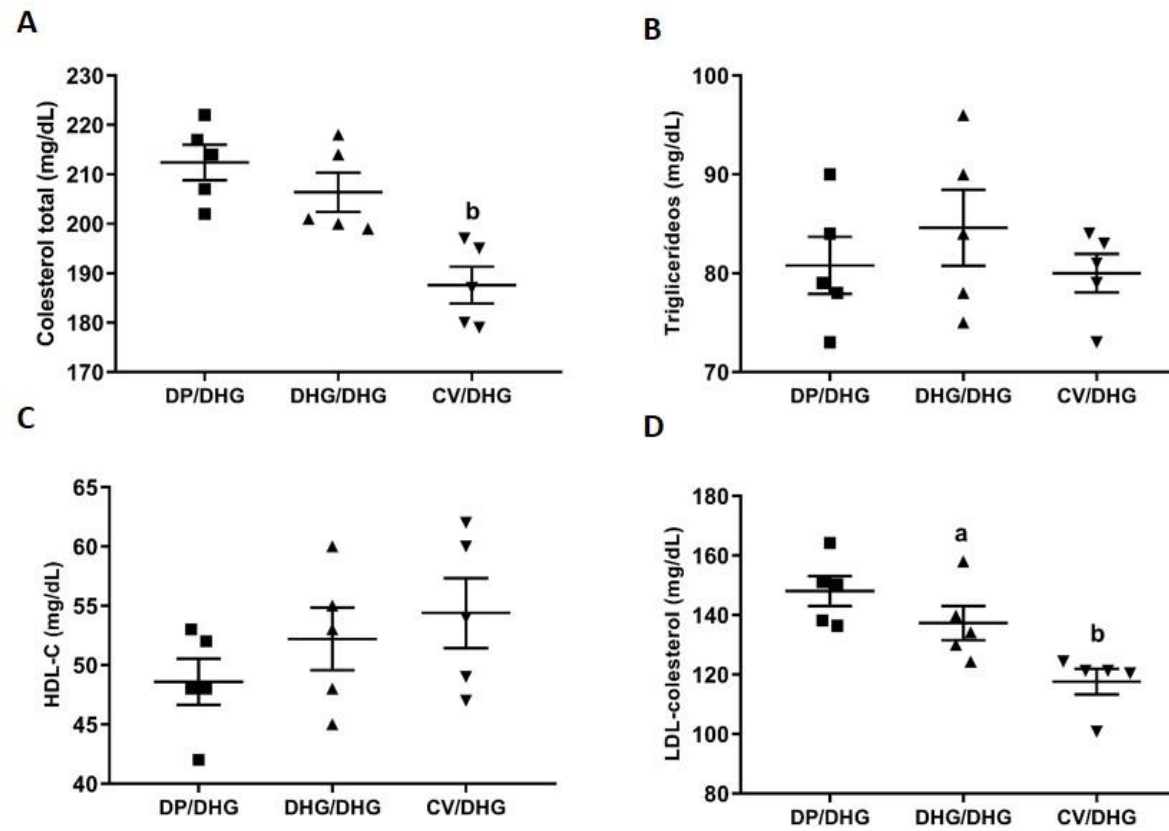


Figura 4. Efeitos da CV sobre o perfil lipídico da prole. Colesterol total (A), triglicerídeos (B), HDL-c (C), LDL-c (D). Dados apresentados em médias + erro padrão da média (n=6 animais/grupo). Diferenças estatisticamente significativas entre os grupos foram indicadas como *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001 e ****p<0,0001. Dados analisados por *One-way ANOVA test e pós-teste de Bonferroni*.

Tabela 1. Efeitos da suplementação oral com *Chlorella vulgaris* sobre o perfil antropométrico e consumo alimentar materno.

Parâmetros	DP	DHG	DHG+CV	p-valor
Peso corporal médio – período gravídico (g)	45,23 ± 1,69	45,85 ± 0,99	48,86 ± 2,47	0,339
Peso corporal médio – período lactário (g)	46,70 ± 1,00	43,00 ± 0,74	45,14 ± 1,52	0,107
Adiposidade corporal total (g/g peso corporal)	0,037 ± 0,010*	0,076 ± 0,004	0,058 ± 0,005	0,002
Tecido adiposo gonadal (g/g peso corporal)	0,023 ± 0,006*	0,063 ± 0,003	0,046 ± 0,006 [§]	0,0002
Consumo alimentar (Kcal/g de peso/dia)	0,66 ± 0,019	0,78 ± 0,073	0,71 ± 0,064	0,314

Dados apresentados em médias + erro padrão da média (n=5 animais/grupo). Diferenças estatisticamente significativas entre os grupos foram indicadas como p<0,05 * DP vs. DHG; # DP vs. DHG+CV; § DHG vs. DHG+CV. Dados analisados por *One-way ANOVA test*) e pós-teste de *Bonferroni*.

Tabela 2. Efeitos da suplementação oral com *Chlorella vulgaris* sobre o perfil glicêmico e lipídico materno.

Parâmetros	DP	DHG	DHG+CV	p-valor
Glicose	96,70 ± 3,74*	119,20 ± 3,30	105,00 ± 2,67 ^{\$}	0,016
Colesterol total	170,80 ± 7,59*	200,70 ± 3,27	182,20 ± 4,42	0,001
Triglicerídeos	64,17 ± 2,21* #	77,33 ± 3,56	77,83 ± 3,30	0,253
HDL-c	49,67 ± 2,93	45,50 ± 2,03	46,33 ± 2,53	0,066
LDL-c	108,30 ± 5,80*	139,70 ± 3,44	120,30 ± 5,95 ^{\$}	0,001

Dados apresentados em médias + erro padrão da média (n=5 animais/grupo). Diferenças estatisticamente significativas entre os grupos foram indicadas como p<0,05 * DP vs. DHG; # DP vs. DHG+CV; \$ DHG vs. DHG+CV. Dados analisados por *One-way ANOVA test*) e pós-teste de *Bonferroni*.

REFERENCIAS

1. González-Muniesa P, Martínez-González M-A, Hu FB, Després J-P, Matsuzawa Y, Loos RJF, et al. Obesity. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3(1):17034.
2. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15(5):288-98.
3. Williams EP, Mesidor M, Winters K, Dubbert PM, Wyatt SB. Overweight and Obesity: Prevalence, Consequences, and Causes of a Growing Public Health Problem. *Current obesity reports*. 2015;4(3):363-70.
4. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Maternal Body Mass Index and the Risk of Fetal Death, Stillbirth, and Infant Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2014;311(15):1536-46.
5. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2014;311(15):1536-46.
6. Leddy MA, Power ML, Schulkin J. The impact of maternal obesity on maternal and fetal health. *Reviews in obstetrics & gynecology*. 2008;1(4):170-8.
7. Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL, Nyirenda M, Jaddoe VW, Eriksson JG, et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2017;5(1):53-64.
8. Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, Corvalán C, Uauy R, Herring S, et al. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2016;4(12):1025-36.
9. Song SH, Kim IH, Nam TJ. Effect of a hot water extract of *Chlorella vulgaris* on proliferation of IEC-6 cells. *International journal of molecular medicine*. 2012;29(5):741-6.
10. An HJ, Rim HK, Jeong HJ, Hong SH, Um JY, Kim HM. Hot water extracts of *Chlorella vulgaris* improve immune function in protein-deficient weanling mice and immune cells. *Immunopharmacology and immunotoxicology*. 2010;32(4):585-92.
11. Sibi G, Rabina S. Inhibition of Pro-inflammatory Mediators and Cytokines by *Chlorella Vulgaris* Extracts. *Pharmacognosy Res*. 2016 Apr-Jun;8(2):118-22. doi: 10.4103/0974-8490.172660. PMID: 27034602; PMCID: PMC4780137. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4780137/>
12. Hyrslova I, Krausova G, Smolova J, Stankova B, Branyik T, Malinska H, et al. Prebiotic and Immunomodulatory Properties of the Microalga *Chlorella vulgaris* and Its Synergistic Triglyceride-Lowering Effect with Bifidobacteria. *Fermentation* [Internet] 2021;7(3):125. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/fermentation7030125>
13. Chaudhari S, Baviskar D. Anti-inflammatory Activity of *Chlorella vulgaris* in Experimental models of Rats. *ijpi* [Internet]. 28Dec.2021 [cited 12Apr.2023];11(4):358-61. Available from: <https://www.jpionline.org/index.php/ijpi/article/view/1140>
14. Ghwenm, S. S., Kata, F. S., & Athbi, A. M. (2020). Hypoglycemic and antioxidant effect of the ethanol extract of *Chlorella vulgaris* in alloxan-induced diabetes mice. *Biochemical and Cellular Archives*, 20, Supplement 2, 3535-3542.
15. Lee HS, Park HJ, Kim MK. Effect of *Chlorella vulgaris* on lipid metabolism in Wistar rats fed high fat diet. *Nutrition research and practice*. 2008;2(4):204-10.
16. Sherafati N, Bideshi MV, Behzadi M, Mobarak S, Asadi M, Sadeghi O. Effect of supplementation with *Chlorella vulgaris* on lipid profile in adults: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Complementary Therapies in Medicine*. 2022;66:102822.
17. Fallah, A. A., Sarmast, E., Dehkordi, S. H., Engardeh, J., Mahmoodnia, L., Khaledifar, A., & Jafari, T. (2018). Effect of *Chlorella* supplementation on

- cardiovascular risk factors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition*, 37(6), 1892-1901. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29037431/>
18. Vijayavel, K., Anbuselvam, C. & Balasubramanian, M.P. Antioxidant effect of the marine algae *Chlorella vulgaris* against naphthalene-induced oxidative stress in the albino rats. *Mol Cell Biochem* 303, 39–44 (2007). <https://doi.org/10.1007/s11010-007-9453-2>
19. Azzat, O., et al (2010). Modulation of oxidative stress by *Chlorella vulgaris* in streptozotocin (STZ) induced diabetic Sprague-Dawley rats. *Advances in Medical Sciences*, 55(2), 281-288. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1896112614600432>
20. Li, L., Li, W., Kim, Y. H., & Lee, Y. W. (2013). *Chlorella vulgaris* extract ameliorates carbon tetrachloride-induced acute hepatic injury in mice. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 65(1-2), 73-80. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0940299311000881>
21. Aliahmat NS, Noor MRM, Yusof WJW, Makpol S, Ngah WZW, Yusof YAM. Antioxidant enzyme activity and malondialdehyde levels can be modulated by Piper betle, tocotrienol rich fraction and *Chlorella vulgaris* in aging C57BL/6 mice. *Clinics [Internet]*. 2012Dec;67(12):1447–54. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3521809/>
22. Sikiru, A. B., Arangasamy, A., Alemede, I. C., Guvvala, P. R., Egena, S. S. A., Ippala, J. R., & Bhatta, R. (2019). *Chlorella vulgaris* supplementation effects on performances, oxidative stress and antioxidant genes expression in liver and ovaries of New Zealand White rabbits. *Heliyon*, 5(11), e02470. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02470>
23. Sanayei, Mahzad, Kalejahi, Parinaz, Mahinkazemi, Mahsa, Fathifar, Zahra and Barzegar, Ali. "The effect of *Chlorella vulgaris* on obesity related metabolic disorders: a systematic review of randomized controlled trials" *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, vol. 19, no. 4, 2022, pp. 833-842. <https://doi.org/10.1515/jcim-2021-0024>. Disponível em: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jcim-2021-0024/html?lang=de>
24. Bartolomeu, M., Vieira, C., Dias, M., Conde, T., Couto, D., Lopes, D., Neves, B., Melo, T., Rey, F., Alves, E., Silva, J., Abreu, H., Almeida, A., & Domingues, M. R. (2022). Bioprospecting antibiotic properties in photodynamic therapy of lipids from *Codium tomentosum* and *Chlorella vulgaris*. *Biochimie*, 203, 32-39. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300908422002486>
25. Cunha, SA; Coscueta, ER; Nova, P.; Silva, JL; Pintado, MM Hidrolisados Bioativos de *Chlorella vulgaris* : Processo Ótimo e Propriedades Bioativas. *Moléculas* 2022 , 27 , 2505. <https://doi.org/10.3390/molecules27082505> <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/8/2505>
26. de Melo RG, de Andrade AF, Bezerra RP, Viana Marques DdA, da Silva VA, Paz ST, et al. Hydrogel-based *Chlorella vulgaris* extracts: a new topical formulation for wound healing treatment. *Journal of Applied Phycology*. 2019;31(6):3653-63.
27. Jong-Yuh C, Mei-Fen S. Potential hypoglycemic effects of *Chlorella* in streptozotocin-induced diabetic mice. *Life Sciences*. 2005;77(9):980-90.
28. Menezes-Garcia Z, Oliveira MC, Lima RL, Soriani FM, Cisalpino D, Botion LM, et al. Lack of platelet-activating factor receptor protects mice against diet-induced adipose inflammation and insulin-resistance despite fat pad expansion. *Obesity*. 2014;22(3):663-72.

29. Oliveira MC, Menezes-Garcia Z, Henriques MCC, Soriani FM, Pinho V, Faria AMC, et al. Acute and sustained inflammation and metabolic dysfunction induced by high refined carbohydrate-containing diet in mice. *Obesity*. 2013;21(9):E396-E406.
30. Sanayei M, Izadi A, Hajizadeh-Sharafabad F, Amirsasan R, Kaviani M, Barzegar A. *Chlorella vulgaris* in combination with high intensity interval training in overweight and obese women: a randomized double-blind clinical trial. 2021;20(1):781-92.
31. Sanayei M, Hajizadeh-Sharafabad F, Amirsasan R, Barzegar A. High-intensity interval training with or without *chlorella vulgaris* supplementation in obese and overweight women: effects on mitochondrial biogenesis, performance and body composition. *The British journal of nutrition*. 2021
32. Moradi MN, Behrouj H, Alipoor B, Kheiripour N, Ghasemi H, Ghasemi H. *Chlorella vulgaris* is an effective supplement in counteracting non-alcoholic fatty liver disease-related complications through modulation of dyslipidemia, insulin resistance, and inflammatory pathways. 2021;45(10):e13914
33. Vecina JF, Oliveira AG, Araujo TG, Baggio SR, Torello CO, Saad MJ, et al. *Chlorella* modulates insulin signaling pathway and prevents high-fat diet-induced insulin resistance in mice. *Life Sci*. 2014;95(1):45-52.
34. Saullo C., da Cruz L. L., Damasceno D. C., Volpato G. T., Sinzato Y. K., Karki B., et al. (2022). Effects of a maternal high-fat diet on adipose tissue in murine offspring: A systematic review and meta-analysis. *Biochimie* 201, 18–32. 10.1016/j.biochi.2022.06.009
35. McCurdy C. E., Bishop J. M., Williams S. M., Grayson B. E., Smith M. S., Friedman J. E., et al. (2009). Maternal high-fat diet triggers lipotoxicity in the fetal livers of nonhuman primates. *J. Clin. Invest*. 119, 323–335. DOI 10.1172/JCI32661
36. Heerwagen M. J., Miller M. R., Barbour L. A., Friedman J. E. (2010). Maternal obesity and fetal metabolic programming: A fertile epigenetic soil. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 299, 711–722. 10.1152/ajpregu.00310.201
37. Harmancıoğlu B, Kabaran S. Maternal high fat diets: impacts on offspring obesity and epigenetic hypothalamic programming. *Front Genet*. 2023 May 11;14:1158089. doi: 10.3389/fgene.2023.1158089. PMID: 37252665; PMCID: PMC10211392.
38. M., Ozanne S. (2011). Developmental programming in response to maternal overnutrition. *Front. Genet*. 2, 27. 10.3389/fgene.2011.00027
39. Desai M., Ross M. G. (2011). Fetal programming of adipose tissue: Effects of intrauterine growth restriction and maternal obesity/high-fat diet. *Semin. Reprod*. 29 (3), 237–245. 10.1055/s-0031-1275517
40. Desai M., Jellyman J. K., Ross M. G. (2015). Epigenomics, gestational programming and risk of metabolic syndrome. *Int. J. Obes*. 39 (4), 633–641. 10.1038/ijo.2015.13
41. Elshenawy S., Simmons R. (2016). Maternal obesity and prenatal programming. *Mol. Cell Endocrinol*. 435, 2–6. 10.1016/j.mce.2016.07.00
42. Frederick I. O., Williams M. A., Sales A. E., Martin D. P., Killien M. (2008). Pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain, and other maternal characteristics in relation to infant birth weight. *Matern. Child. Health J*. 12, 557–567. 10.1007/s10995-007-0276-2
43. Deierlein A. L., Siega-Riz A. M., Adair L. S., Herring A. H. (2011). Effects of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on infant anthropometric outcomes. *J. Pediatr*. 158, 221–226. 10.1016/j.jpeds.2010.08.008

44. Andres A., Shankar K., Badger T. M. (2012). Body fat mass of exclusively breastfed infants born to overweight mothers. *J. Acad. Nutr. Diet.* 112, 991–995. 10.1016/j.jand.2012.03.031
45. Muhlhausler B. S., Ong Z. Y. (2011). The fetal origins of obesity: Early origins of altered food intake. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets* 11, 189–197. 10.2174/187153011796429835
46. Ong Z. Y., Gugusheff J. R., Muhlhausler B. S. (2012). Perinatal overnutrition and the programming of food preferences: Pathways and mechanisms. *J. Dev. Orig. Health Dis.* 3 (5), 299–308. 10.1017/S204017441200030X
47. Strakovsky R. S., Zhang X., Zhou D., Pan Y. X. (2011). Gestational high fat diet programs hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase gene expression and histone modification in neonatal offspring rats. *J. Physiol.* 589 (11), 2707–2717. 10.1113/jphysiol.2010.203950
48. Poston L., Harthoorn L. F., Van Der Beek E. M. (2011). Obesity in pregnancy: Implications for the mother and lifelong health of the child. A consensus statement. *Pediatr. Res.* 69 (2), 175–180. 10.1203/PDR.0b013e3182055ede
49. Muhlhausler B. S., Adam C. L., Findlay P. A., Duffield J. A., McMillen I. C. (2006). Increased maternal nutrition alters development of the appetite-regulating network in the brain. *FASEB J.* 20, 1257–1259. 10.1096/fj.05-5241fje
50. Lawlor D. A., Smith G. D., O'Callaghan M., Alati R., Mamun A. A., Williams G. M., et al. (2007). Epidemiologic evidence for the fetal overnutrition hypothesis: Findings from the mater-university study of pregnancy and its outcomes. *Am. J. Epidemiol.* 165, 418–424. 10.1093/aje/kwk030
51. Brion M. J., Ness A. R., Rogers I., Emmett P., Cribb V., Davey Smith G., et al. (2010). Maternal macronutrient and energy intakes in pregnancy and offspring intake at 10 y: exploring parental comparisons and prenatal effects. *Am. J. Clin. Nutr.* 91, 748–756. 10.3945/ajcn.2009.28623
52. Reynolds C. M., Segovia S. A., Vickers M. H. (2017). Experimental models of maternal obesity and neuroendocrine programming of metabolic disorders in offspring. *Front. Endocrinol.* 8, 245. 10.3389/fendo.2017.00245
53. Gammone MA, Riccioni G, D'Orazio N. Carotenoids: potential allies of cardiovascular health? *Food & nutrition research.* 2015;59:26762.
54. Hasegawa T, Yoshikai Y, Okuda M, Nomoto K. Accelerated restoration of the leukocyte number and augmented resistance against *Escherichia coli* in cyclophosphamide-treated rats orally administered with a hot water extract of *Chlorella vulgaris*. *International Journal of Immunopharmacology.* 1990;12(8):883-91.
55. Horii, N., Hasegawa, N., Fujie, S., Uchida, M., Iemitsu, K., Inoue, K., Iemitsu, M. Effect of combination of chlorella intake and aerobic exercise training on glycemic control in type 2 diabetic rats. *Nutrition.* Volumes 63-64, July-August 2019, Pages 45-50. Disponible em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900718310256>.
56. Ebrahimi-Mameghani M, Sadeghi Z, Abbasalizad Farhangi M, Vaghef-Mehrabany E, Aliashrafi S. Glucose homeostasis, insulin resistance and inflammatory biomarkers in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Beneficial effects of supplementation with microalgae *Chlorella vulgaris*: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland).* 2017;36(4):1001-6
57. Corrales P, Vidal-Puig A, Medina-Gómez G. Obesity and pregnancy, the perfect metabolic storm. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2021;75(12):1723-34.

- 58 Breton CV, Landon R, Kahn LG, Enlow MB, Peterson AK, Bastain T, et al. Exploring the evidence for epigenetic regulation of environmental influences on child health across generations. *Communications Biology*. 2021;4(1):769
59. Alba-Linares, JJ, Pérez, RF, Tejedor, JR et al. A obesidade materna e o diabetes gestacional reprogramam o metiloma da prole após o nascimento, induzindo assinaturas epigenéticas nas vias metabólicas e de desenvolvimento. *Cardiovasc Diabetol* 22, 44 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01774-y>

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo oferece uma contribuição para a compreensão dos efeitos da suplementação com CV no enfrentamento da obesidade. Através de revisão de estudos foi possível elucidar que a CV não apenas demonstrou propriedades hipoglicemiantes, antioxidantes, imunomodulatórias e anti-inflamatórias, mas também mostrou sua capacidade de regular o metabolismo de lipídios e glicose, enquanto contribui para a proteção contra doenças frequentemente associadas à obesidade.

As descobertas desses estudos aqui apresentadas, baseadas em estudos em animais e humanos, sugerem que a suplementação com *Chlorella* pode produzir impactos positivos na saúde. Entre os benefícios observados, destacam-se a redução da adiposidade, dos níveis de colesterol e da resistência à insulina, bem como melhorias na no peso e adiposidade corporal. Esses resultados indicam o potencial da CV como uma estratégia complementar promissora para o tratamento da obesidade.

Contudo, a pesquisa também salienta a necessidade de abordar várias lacunas presentes na literatura. A dosagem ideal, a duração adequada do tratamento e possíveis efeitos colaterais associados à suplementação com *Chlorella* permanecem tópicos a serem mais bem compreendidos. Além disso, a escassez de estudos sobre os efeitos da CV na saúde materna e da prole destaca a importância de investigações mais aprofundadas nessa área.

Nesse sentido o estudo experimental em modelo animal investigou os efeitos da CV sobre o peso, adiposidade corporal, perfis lipídico e glicêmico, morfologia do tecido adiposo e parâmetros fetais em mães e prole submetidas a uma dieta hiperglicídica. Os resultados obtidos permitiram responder aos objetivos propostos, destacando-se as seguintes conclusões:

- **Peso, adiposidade corporal e Consumo Alimentar:** A dieta hiperglicídica induziu obesidade nas mães e consumo alimentar, evidenciada pelo aumento no peso corporal, variação do peso durante o período de indução e espessura do coxim de tecido adiposo ovariano. No período gravídico-lactário, a suplementação com CV levou a diminuição do tecido adiposo ovariano e adiposidade. Na prole os fetos originados de mães suplementadas com CV apresentaram menor peso, comprimento ao nascer, adiposidade corporal em relação aos grupos DP e DHG, menor tecido adiposo epididimal e adiposidade visceral em relação apenas ao grupo DHG/DHG.
- **Perfis Lipídico e Glicêmico:** A CV demonstrou influenciar positivamente os perfis lipídico e glicêmico. Quanto aos perfis lipídico e glicêmico das mães, a CV mostrou-se eficaz na redução dos níveis de glicose e LDL-c em relação ao grupo DHG, embora não tenham sido observadas diferenças significativas em outros parâmetros. Em relação ao perfil glicêmico da prole, observou-se uma piora da tolerância à glicose e sensibilidade insulínica no grupo DP/DHG em comparação com os demais grupos, acompanhada por maiores níveis de glicose de jejum. Já para o perfil lipídico, foram encontradas diferenças entre os grupos CV/DHG e DHG/DHG nos níveis de colesterol total e LDL-c.
- **Morfologia do Tecido Adiposo da prole:** A suplementação com CV resultou em hipotrofia dos adipócitos. Isso indica um possível efeito modulador da CV na diferenciação e expansão do tecido adiposo, o que pode contribuir para a redução da adiposidade.
- **Parâmetros Fetais:** Embora não tenham sido identificadas diferenças significativas no tamanho da prole, os fetos originados de mães suplementadas com CV apresentaram menor peso e comprimento ao nascimento em relação aos

grupos DP e DHG. Isso indica um possível efeito da CV no desenvolvimento fetal.

Esses resultados podem estar relacionados às influências metabólicas e epigenéticas da CV durante a gestação e lactação.

A ausência de diferenças entre o grupo DHG e DP em vários parâmetros metabólicos em que se esperava pior quadro para grupo DHG, não foram observadas. Especula-se que há a influência do tempo de experimento, mecanismos compensatórios que precisam ser melhor elucidados e a possibilidade de mães DHG transmitirem mecanismos de proteção as injúrias sofridas pela prole.

Em síntese, os achados deste estudo proporcionam novas perspectivas sobre o uso da CV como estratégia nutricional para minimizar os impactos negativos da obesidade materna e estabelecer uma programação metabólica mais saudável na prole. Os efeitos benéficos da CV abrangeram a peso, adiposidade corporal, perfis lipídico e glicêmico, morfologia do tecido adiposo e parâmetros fetais. No entanto, recomenda-se investigações futuras que explorem mecanismos subjacentes a esses efeitos, incluindo possíveis influências epigenéticas.

As descobertas deste estudo têm implicações importantes para a saúde pública, destacando a relevância da nutrição materna na prevenção de desfechos metabólicos adversos na prole e ressaltando o potencial da CV como um recurso nutricional promissor nesse contexto.

REFERÊNCIAS

1. Aizzat, O., et al (2010). Modulation of oxidative stress by *Chlorella vulgaris* in streptozotocin (STZ) induced diabetic Sprague-Dawley rats. *Advances in Medical Sciences*, 55(2), 281-288. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1896112614600432>
2. Alba-Linares, JJ, Pérez, RF, Tejedor, JR et al. A obesidade materna e o diabetes gestacional reprogramam o metiloma da prole após o nascimento, induzindo assinaturas epigenéticas nas vias metabólicas e de desenvolvimento. *Cardiovasc Diabetol* 22, 44 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01774-y>
3. Aliahmat NS, Noor MRM, Yusof WJW, Makpol S, Ngah WZW, Yusof YAM. Antioxidant enzyme activity and malondialdehyde levels can be modulated by Piper betle, tocotrienol rich fraction and *Chlorella vulgaris* in aging C57BL/6 mice. *Clinics [Internet]*. 2012Dec;67(12):1447–54. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3521809/>
4. Bartolomeu, M., Vieira, C., Dias, M., Conde, T., Couto, D., Lopes, D., Neves, B., Melo, T., Rey, F., Alves, E., Silva, J., Abreu, H., Almeida, A., & Domingues, M. R. (2022). Bioprospecting antibiotic properties in photodynamic therapy of lipids from *Codium tomentosum* and *Chlorella vulgaris*. *Biochimie*, 203, 32-39. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300908422002486>
5. BRASIL. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO), 2020. Disponível em: <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>. Acesso em: jul. 2023.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2021: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2021 [recurso eletrônico] – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vigitel/vigitel-brasil-2021-estimativas-sobre-frequencia-e-distribuicao-sociodemografica-de-fatores-de-risco-e-protecao-para-doencas-cronicas> Acesso em 24 de maio de 2023
7. Chaudhari S, Baviskar D. Anti-inflammatory Activity of *Chlorella vulgaris* in Experimental models of Rats. *ijpi [Internet]*. 28Dec.2021 [cited 12Apr.2023];11(4):358-61. Available from: <https://www.jpionline.org/index.php/ijpi/article/view/1140>
8. Cohen CC, Perng W, Sauder KA, Shapiro ALB, Starling AP, Friedman C, Felix JF, Küpers LK, Moore BF, Hébert JR, Shivappa N, Scherzinger A, Sundaram SS, Shankar K, Dabelea D. Maternal Diet Quality During Pregnancy and Offspring Hepatic Fat in Early Childhood: The Healthy Start Study. *J Nutr*. 2023 Apr;153(4):1122-1132. doi: 10.1016/j.tjnut.2023.01.039. Epub 2023 Feb 14. PMID: 36796482; PMCID: PMC10196613. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36796482/>
9. Corrales P, Vidal-Puig A, Medina-Gómez G. Obesity and pregnancy, the perfect metabolic storm. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2021;75(12):1723-34.
10. Cunha, SA; Coscueta, ER; Nova, P.; Silva, JL; Pintado, MM Hidrolisados Bioativos de *Chlorella vulgaris* : Processo Ótimo e Propriedades Bioativas. *Moléculas* 2022 , 27 , 2505.

- <https://doi.org/10.3390/molecules27082505> <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/8/2505>
11. Dâmaso, Ana Raimunda. *Obesidade e síndrome metabólica na adolescência - Fundamentos para os profissionais da saúde* / Ana Raimunda Dâmaso. São José dos Pinhais: Editora Brazilian Journals, 2021. 71 p. Disponível em: https://sp.unifesp.br/epm/images/CSP/USER/imagens/Ebook_Obesidade_e_s%C3%ADndrome_metab%C3%B3lica_na_adolesc%C3%Aancia_-_Fundamentos_para_os_profissionais_da_sa%C3%BAde_-_1_Edi%C3%A7%C3%A3o.pdf
 12. Denizli M, Capitano ML, Kua KL. Maternal obesity and the impact of associated early-life inflammation on long-term health of offspring. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Sep 16;12:940937. doi: 10.3389/fcimb.2022.940937. PMID: 36189369; PMCID: PMC9523142. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36189369/>
 13. Dolganyuk, V.; Sukhikh, S.; Kalashnikova, O.; Ivanova, S.; Kashirskikh, E.; Prosekov, A.; Michaud, P.; Babich, O. Food Proteins: Potential Resources. *Sustainability* 2023, 15, 5863. <https://doi.org/10.3390/su15075863>
 14. Englich B., Herberth G., Rolle-Kampczyk U., Trump S., Roder S., Borte M., et al.. (2017). Maternal cytokine status may prime the metabolic profile and increase risk of obesity in children. *Int. J. Obes. (Lond)* 41 (9), 1440–1446. doi: 10.1038/ijo.2017.113
 15. Fallah, A. A., Sarmast, E., Dehkordi, S. H., Engardeh, J., Mahmoodnia, L., Khaledifar, A., & Jafari, T. (2018). Effect of Chlorella supplementation on cardiovascular risk factors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition*, 37(6), 1892-1901. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29037431/>
 16. FÁRIA, Thaís da Fonte. Efeito da suplementação dietética com óleo de chia (*Salvia hispânica L.*) sobre as alterações metabólicas e vasculares decorrentes da obesidade. 2019. 95 f. Tese (Doutorado) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes. Programa de Pós-graduação em Biociências. Orientadora: Simone Vargas da Silva.
 17. Ghwenm SS, Kata FS, Athbi AM. Hypoglycemic and antioxidant effect of the ethanol extract of *Chlorella vulgaris* in alloxan-induced diabetes mice. *Biochem Cell Arch.* 2020;20(Suppl 2):3535-3542. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Faris-Kata/publication/345984573_HYPOGLYCEMIC_AND_ANTIOXIDANT_EFFECT_OF_THE_ETHANOL_EXTRACT_OF_CHLORELLA_VULGARIS_IN_ALLOXAN-INDUCED_DIABETES_MICE/links/5fb4188a299bf10c368973e6/HYPOGLYCEMIC-AND-ANTIOXIDANT-EFFECT-OF-THE-ETHANOL-EXTRACT-OF-CHLORELLA-VULGARIS-IN-ALLOXAN-INDUCED-DIABETES-MICE.pdf
 18. Ghwenm, S. S., Kata, F. S., & Athbi, A. M. (2020). Hypoglycemic and antioxidant effect of the ethanol extract of *Chlorella vulgaris* in alloxan-induced diabetes mice. *Biochemical and Cellular Archives*, 20, Supplement 2, 3535-3542.
 19. Harmancioğlu B and Kabaran S (2023) Maternal high fat diets: impacts on offspring obesity and epigenetic hypothalamic programming. *Front. Genet.* 14:1158089. doi: 10.3389/fgene.2023.1158089 Received: 03 February 2023; Accepted: 04 May 2023; Published: 11 May 2023.

20. Hasegawa, T., et al. Anti-tumor effects of *Chlorella vulgaris* extracts in sarcoma-180 implanted mice and their immunomodulatory action on RAW 264.7 macrophages. *Yonago Acta Medica*, 37(2), 127-136. 1994.
21. Hee Sun Lee and Mi Kyung Kim. Effect of *Chlorella vulgaris* on Glucose Metabolism in Wistar Rats Fed High Fat Diet. *Journal of Medicinal Food*. Oct 2009. 1029-1037. <http://doi.org/10.1089/jmf.2008.1269>
22. Hosseinkhani, N.; McCauley, J.I.; Ralph, P.J. Key challenges for the commercial expansion of ingredients from algae into human food products. *Algal. Res.* 2022, 64, 102696. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2211926422000674>
23. Hyrslova I, Krausova G, Smolova J, Stankova B, Branyik T, Malinska H, et al. Prebiotic and Immunomodulatory Properties of the Microalga *Chlorella vulgaris* and Its Synergistic Triglyceride-Lowering Effect with Bifidobacteria. *Fermentation* [Internet] 2021;7(3):125. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/fermentation7030125>
24. Hyrslova, Ivana, Gabriela Krausova, Jana Smolova, Barbora Stankova, Tomas Branyik, Hana Malinska, Martina Huttel, Antonin Kana, Ladislav Curda, and Ivo Dskocil. 2021. "Functional Properties of *Chlorella vulgaris*, Colostrum, and Bifidobacteria, and Their Potential for Application in Functional Foods" *Applied Sciences* 11, no. 11: 5264. <https://doi.org/10.3390/app11115264><https://www.mdpi.com/2076-3417/11/11/5264>
25. Khaire, A., Wadhvani, N., Madiwale, S., and Joshi, S. (2020). Maternal fats and pregnancy complications: Implications for long-term health. *Prostagl. Leukot. Essent. Fat. Acids* 157, 102098. doi:10.1016/j.plefa.2020.102098
26. Kim J, Kim J, Kwon YH. Leucine supplementation in maternal high-fat diet alleviated adiposity and glucose intolerance of adult mice offspring fed a postweaning high-fat diet. *Lipids Health Dis.* 2023 Apr 15;22(1):50. doi: 10.1186/s12944-023-01812-4. PMID: 37061742; PMCID: PMC10105473.
27. Lee, H. S., Park, H. J., & Kim, M. K. Effect of *Chlorella vulgaris* on lipid metabolism in Wistar rats fed a high-fat diet. *Nutrition Research and Practice*, 2(4), 204-210 (2008). DOI: <https://doi.org/10.4162/nrp.2008.2.4.204> Available from: <https://synapse.koreamed.org/articles/1050968>
28. LEE, Hee Sun; KIM, Mi Kyung. Effect of *Chlorella vulgaris* on Glucose Metabolism in Wistar Rats Fed High Fat Diet. *Journal of Medicinal Food*, Oct 2009, p. 1029-1037. Disponível em: <http://doi.org/10.1089/jmf.2008.1269>. Acesso em: (data de acesso).
29. Li, L., Li, W., Kim, Y. H., & Lee, Y. W. (2013). *Chlorella vulgaris* extract ameliorates carbon tetrachloride-induced acute hepatic injury in mice. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 65(1-2), 73-80. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0940299311000881>
30. Mennitti LV, Oliveira JL, Morais CA, et al. Type of fatty acids in maternal diets during pregnancy and/or lactation and metabolic consequences of the offspring. *J Nutr Biochem* 2015; 26: 99–111. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25459884/>
31. NAKAYAMA, H. et al. Anti-Obesity Natural Products Tested in Juvenile Zebrafish Obesogenic Tests and Mouse 3T3-L1 Adipogenesis Assays. *Molecules*, [S.l.], v. 25, p. 5840, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules25245840>.

32. Naomi R, Rusli RNM, Othman F, Balan SS, Abidin AZ, Embong H, Teoh SH, Jasni AS, Jumidil SH, Matraf KSYB, Zakaria ZA, Bahari H, Yazid MD. Elateriospermum tapos Yogurt Supplement in Maternal Obese Dams during Pregnancy Modulates the Body Composition of F1 Generation. *Nutrients*. 2023 Mar 2;15(5):1258. doi: 10.3390/nu15051258. PMID: 36904258; PMCID: PMC10005445.
33. OLIVEIRA, R. C. et al.. Management of overweight and obesity in children and adolescents by nurses: a mixed-method study . *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 30, n. spe, p. e3789, 2022. Disponível em <https://www.scielo.br/j/rlae/a/JfRvc9SGbxX78tfTdcgGdBw/?lang=pt#> acesso em 24 de maio de 2023
34. Padmanabhan, V., Cardoso, R. C., and Puttabyatappa, M. (2016). Developmental programming, a pathway to disease. *Endocrinology* 157 (4), 1328–1340. doi:10.1210/en.2016-1003
35. Prado WL do, Lofrano MC, Oyama LM, Dâmaso AR. Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. *Rev Bras Med Esporte [Internet]*. 2009Sep;15(5):378–83. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1517-86922009000600012>
36. RAFOLS, Montserrat Esteve. Tecido adiposo: heterogeneidade celular e diversidade funcional. *Endocrinologia e Nutrição*, v. 61, n. 2, p. 100-112, fevereiro de 2014. Disponível em: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-tejido-adiposo-heterogeneidad-celular-diversidad-S1575092213001411?referer=buscador>
37. Rajia S., Chen H., Morris M. J. (2010). Maternal overnutrition impacts offspring adiposity and brain appetite markers-modulation by postweaning diet. *J. Neuroendocrinol* 22 (8), 905–914. doi: 10.1111/j.1365-2826.2010.02005.x
38. Rani,K; Sandal, N; Sahoo, PK. *The Pharma Innovation Journal* 2018; 7(7): 584-589 Available: <https://www.thepharmajournal.com/archives/2018/vol7issue7/PartJ/7-7-62-339.pdf>
39. Raposo H. F. Tecido adiposo: suas cores e versatilidade . *hu rev [Internet]*. 29º de dezembro de 2020;46:1-12. Disponível em: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/31268>
40. Reynolds C. M., Segovia S. A., Zhang X. D., Gray C., Vickers M. H. (2015). Maternal high-fat diet-induced programming of gut taste receptor and inflammatory gene expression in rat offspring is ameliorated by CLA supplementation. *Physiol. Rep.* 3 (10), e12588. doi: 10.14814/phy2.12588
41. ROCHLANI, Y.; Pothineni, N. V.; Kovelamudi, S.; Mehta, J. L. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, v. 11, n. 8, p. 215-225, 2017.
42. Sanayei M, Hajizadeh-Sharafabad F, Amirsasan R, Barzegar A. High-intensity interval training with or without chlorella vulgaris supplementation in obese and overweight women: effects on mitochondrial biogenesis, performance and body composition. *The British journal of nutrition*. 2021:1-11.
43. Sherafati N, Bideshki MV, Behzadi M, Mobarak S, Asadi M, Sadeghi O. Effect of supplementation with *Chlorella vulgaris* on lipid profile in adults: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Complementary Therapies in Medicine*. 2022 Jun;66:102822. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0965229922000243>

44. Shrestha, N., Sleep, S. L., Cuffe, J. S., Holland, O. J., Perkins, A. V., Yau, S. Y., et al. (2020). Role of omega-6 and omega-3 fatty acids in fetal programming. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 47 (5), 907–915. doi:10.1111/1440-1681.13244
45. Sibi G, Rabina S. Inhibition of Pro-inflammatory Mediators and Cytokines by *Chlorella Vulgaris* Extracts. *Pharmacognosy Res.* 2016 Apr-Jun;8(2):118-22. doi: 10.4103/0974-8490.172660. PMID: 27034602; PMCID: PMC4780137. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4780137/>
46. Sikiru, A. B., Arangasamy, A., Alemede, I. C., Guvvala, P. R., Egena, S. S. A., Ippala, J. R., & Bhatta, R. (2019). *Chlorella vulgaris* supplementation effects on performances, oxidative stress and antioxidant genes expression in liver and ovaries of New Zealand White rabbits. *Heliyon*, 5(11), e02470. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02470>
47. Teixeira RS. Evaluation of microalgae for their potential beneficial effects on human metabolic diseases [dissertation]. Porto: Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Universidade do Porto; 2021. Available from: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/138594/2/520846.pdf>
48. Thompson MD, Hinrichs H, Faerber A, Tarr PI, Davidson NO. Maternal obesogenic diet enhances cholestatic liver disease in offspring. *J Lipid Res.* 2022 May;63(5):100205. doi: 10.1016/j.jlr.2022.100205. Epub 2022 Mar 25. PMID: 35341737; PMCID: PMC9046959. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35341737/>
49. Vahdaninia, M., Mackenzie, H., Dean, T. et al. A eficácia das intervenções com ácidos graxos poliinsaturados ω -3 durante a gravidez nas medidas de obesidade na prole: uma revisão sistemática atualizada e meta-análise. *Eur J Nutr* 58 , 2597–2613 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1824-9>
50. Vecina JF, Oliveira AG, Araujo TG, Baggio SR, Torello CO, Saad MJ, Queiroz MLS. *Chlorella* modulates insulin signaling pathway and prevents high-fat diet-induced insulin resistance in mice. *Life Sciences.* 2014 Jan 24;95(1):45-52. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320513007467>
51. Vijayavel, K., Anbuselvam, C. & Balasubramanian, M.P. Antioxidant effect of the marine algae *Chlorella vulgaris* against naphthalene-induced oxidative stress in the albino rats. *Mol Cell Biochem* 303, 39–44 (2007). <https://doi.org/10.1007/s11010-007-9453-2>
52. World Health Organization – WHO. Global health observatory indicator views. 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/gho/data/node.imr>. Acesso em: out. 2022.
53. World Obesity Federation, World Obesity Atlas 2023. <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=19> Acesso em 24 de maio de 2023
54. Wu, Q., & Suzuki, M. (2006). Parental obesity and overweight affect the body-fat accumulation in the offspring: the possible effect of a high-fat diet through epigenetic inheritance. *Obesity Reviews*, 7(2), 201-208. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2006.00232.x>
55. Zou, T. et al. Resveratrol supplementation of high-fat diet-fed pregnant mice promotes brown and beige adipocyte development and prevents obesity in male offspring. *J. Physiol.* 2017, 595, 1547–1562 available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27891610/>