

## **Efeito da cafeína na expressão de genes relacionados à obesidade: revisão de literatura.**

### **Effect of caffeine in the expression of obesity-related genes: literature Review.**

#### **Cafeína, expressão de genes e obesidade.**

##### **Resumo:**

Introdução: Uma complexa interação entre fatores ambientais, fisiológicos, comportamentais, socioculturais, socioeconômicos, medicamentosos e genéticos estão relacionados com o desenvolvimento da obesidade. Os fatores genéticos contribuem para a resposta do indivíduo aos agentes ambientais e a probabilidade de desenvolvimento da doença. Contudo, um estilo de vida com exposição a ambientes obesogênicos não afeta a população da mesma forma. Assim, a genômica nutricional estuda as interações entre o meio ambiente, nutrientes, compostos bioativos de alimentos, como a cafeína, e o genoma humano, além dessas interações no fenótipo. Objetivo: Revisar as evidências científicas do efeito da cafeína na expressão gênica na obesidade e seu uso como estratégia coadjuvante no tratamento dessa doença. Métodos: Revisão de literatura utilizando as bases de dados PubMed, LILACS e Portal periódico CAPES, bem como foi realizado também um levantamento nas referências de artigos encontrados nas bases de dados. Selecionando artigos randomizados publicados nos últimos 10 anos, em inglês, espanhol e português, com o foco em informações sobre o efeito isolado da cafeína em contexto de obesidade em animais, adultos humanos ou células artificiais. Resultados: a cafeína suprime a expressão de genes relacionados à adipogênese e lipogênese, com destaque para a ácido graxo sintase (FAS), bem como aumenta a expressão de genes relacionados à lipólise e consequente redução

de lipídeo sérico e/ou tecido adiposo e/ou peso. Conclusões: Os estudos sugerem que a cafeína possui atividade anti-hiperlipidêmica, anti-obesidade e reduz a lipogênese.

**Termos de Indexação:** “Genética” e “*Genetics*”, “Obesidade” e “*Obesity*”, bem como “Cafeína” e “*Caffeine*”.

## INTRODUÇÃO

A obesidade é o acúmulo anormal ou excessivo de gordura no tecido adiposo e classifica-se com um Índice de Massa Corporal (IMC) maior ou igual a 30 kg/m<sup>2</sup>.<sup>1,2,3,4</sup> Seu desenvolvimento se dá por uma complexa interação entre fatores ambientais, fisiológicos, comportamentais, socioculturais, socioeconômicos, medicamentosos e genéticos.<sup>5,6,7,8,9,10</sup>

Considerada uma epidemia global crescente, um problema de saúde pública com implicações para os indivíduos, famílias, sociedade e economia, a obesidade também está associada ao aumento do risco de outras comorbidades.<sup>2,3,10,11</sup> Estima-se que, em 2025, 2,3 bilhões de adultos estarão acima do peso, com 700 milhões de pessoas obesas no mundo.<sup>6,10,11</sup> Dentre a população adulta das capitais dos estados brasileiros e do Distrito Federal a prevalência é de 20,3% de pessoas obesas (19,5% do sexo masculino e 21,0% do sexo feminino). Em Goiânia, 19,5% dos adultos eram obesos em 2019, sendo 20,6% do sexo masculino e 18,6% do sexo feminino.<sup>12</sup>

Segundo ABESO e Gadde *et al.*<sup>13</sup> o aumento na obesidade visto hoje pode ser um efeito transgeracional obesogênico das mudanças ambientais.<sup>4,13</sup> A causa nutricional, exógena ou primária é responsável por 95% dos casos de

obesidade, enquanto 5% são de causa endógena ou secundária. Os fatores genéticos envolvidos podem contribuir com 40% a 70% da probabilidade de desenvolvimento da doença.<sup>8,14,15,16</sup>

Os fatores genéticos contribuem para a resposta do indivíduo aos agentes ambientais. Contudo, um estilo de vida com fatores prejudiciais não afeta a população da mesma forma, pois indivíduos com maior predisposição genética à obesidade são mais suscetíveis quando expostos a ambientes obesogênicos. Os efeitos do ambiente nas associações genéticas podem ser mediados por modificações epigenéticas, de forma que a genética molecular é fundamental para a pesquisa da obesidade.<sup>4,8,9,11,17</sup>

A genética é a ciência da hereditariedade e base da genômica nutricional que estuda interações entre meio ambiente, nutrientes e compostos bioativos de alimentos, como também a influência dessas interações no fenótipo, incluindo os riscos de desenvolvimento de doenças e compreende a nutrigenética, nutrigenômica e a epigenética nutricional.<sup>18,19</sup>

A nutrigenética busca compreender como a composição genética de um indivíduo controla sua resposta à alimentação.<sup>19,20,21</sup> Já a nutrigenômica estuda a interação dos compostos alimentares e como eles regulam os processos biológicos.<sup>18,19,21</sup> Por fim, a epigenética nutricional estuda como a expressão gênica determina a ocorrência das influências nutrigenéticas ou nutrigenômicas.<sup>18,19</sup>

Estudos mostram que componentes bioativos são capazes de suprimir o apetite, o crescimento do tecido adiposo, inibir a lipase e a diferenciação de pré-adipócitos, estimular a lipólise, induzir a apoptose de adipócitos existentes, regular o metabolismo de ácidos graxos e carboidratos, melhorar os problemas de fígado gorduroso e adipogênese, modular a expressão de microRNAs, inibir as enzimas

epigenéticas e alterar a disponibilidade de substratos necessários para as reações enzimáticas. Dentre esses compostos destacam-se: curcumina, resveratrol, quercetina, capsaicina, 6-gingerol, taurina e cafeína. Contudo, o potencial desses componentes para o tratamento da obesidade ainda é pouco explorado e estudá-los podem oferecer estratégias coadjuvantes no tratamento da obesidade.<sup>19,21,22,23,24,25</sup>

Nessa perspectiva, a cafeína, um alcalóide encontrado em alimentos como o café, cacau e chás, é uma substância bioativa amplamente consumida em todo o mundo e no Brasil, detentora de vários efeitos sobre o metabolismo, sendo capaz de aumentar o gasto de energia, reduzir o apetite, inibir a diferenciação de adipócitos e lipase pancreática, aumentar a proteína quinase dependente de cAMP e inibir o fosfatidilinositol-3- atividade quinase/AKT. Sendo esses efeitos benéficos para a obesidade e doenças metabólicas relacionadas.<sup>22,26,27</sup>

Assim, o presente trabalho teve o objetivo de revisar as evidências científicas do efeito da cafeína na expressão gênica na obesidade e seu uso como estratégia coadjuvante no tratamento dessa doença.

## **MÉTODOS**

Trata-se de uma revisão de literatura, cuja busca, realizada entre agosto e outubro de 2021, nas bases de dados: PubMed, LILACS e Portal periódico CAPES. Bem como foi realizado também um levantamento nas referências de artigos encontrados nas bases de dados. Os descritores de saúde utilizados foram: “Genética” e “*Genetics*”, “Obesidade” e “*Obesity*”, bem como “Cafeína” e “*Caffeine*”. Os critérios de inclusão e exclusão foram compilados no Quadro 1, em apêndice A.

O fluxo de informações obtido nas diferentes fases da revisão sistemática foi ilustrado seguindo as recomendações do PRISMA.<sup>28</sup> Ademais, para análise da

literatura científica, com o objetivo de identificar artigos de alta qualidade, a pesquisa foi realizada seguindo as recomendações de Porto e Gurgel, conforme Quadro 2, em apêndice B.<sup>29</sup>

Os dados foram descritos em quadro, cujos itens de análise foram divididos em: autor, ano, local da pesquisa, tipo de estudo, amostra utilizada, objetivo do trabalho, metodologia adotada e resultados encontrados.

Os resultados esperados eram de que a cafeína atuasse na expressão gênica, contribuindo, assim, como coadjuvante no tratamento da obesidade.

## RESULTADOS

Foram selecionados sete artigos para a presente revisão de literatura conforme Quadro 3, em anexo A. Dentre eles, dois são estudos *in vitro*, quatro *in vivo* e um *in vivo* e *in vitro*. A duração dos estudos variou de 24h até 24 semanas. Ademais, somente quatro trabalhos revisados trouxeram breves descrições e/ou discussões sobre as dosagens de cafeína utilizadas, apresentando uma variação de aproximadamente 1 a 3 xícaras de café ou 4 xícaras de chá verde.

Acerca dos principais resultados encontrados, a ácido graxo sintase (FAS) merece atenção pois, dentre os sete estudos revisados, cinco relataram a diminuição da sua expressão de mRNA.<sup>30,33,34,35,36</sup> Vale destacar que dentre os estudos que avaliaram o efeito da cafeína e sua combinação com outros compostos, a maioria relatou a redução da FAS como um dos poucos ou único resultado significativo da intervenção com a cafeína isolada.<sup>33,34,36</sup>

Foi observado, também, que a maioria dos estudos revisados apresentaram redução de lipídeo sérico e/ou tecido adiposo e/ou peso.<sup>30,31,32,35,36</sup>

## DISCUSSÃO

Segundo Quan, Kim e Chung a cafeína demonstrou atividade anti-hiperlipidêmica no fígado, de forma que efetivamente reduziu os níveis de triglicerídeos e colesterol.<sup>30</sup> Esse feito foi devido a inibição da lipogênese, síntese de ácidos graxos a partir de precursores não lipídicos, e a estimulação da lipólise, clivagem hidrolítica de ligações éster em triglicerídeos que resultam na geração de ácidos graxos e glicerol, por meio da modulação das vias de sinalização proteína quinase ativada por adenosina monofosfato - proteína de ligação do elemento regulador de esterol (AMPK-SREBP). Contudo, não foi determinado o mecanismo pelo qual a cafeína ativa a via de sinalização da AMPK em células HepG2.<sup>30,37,38</sup> Dados semelhantes foram encontrados por Liu *et al.*, relatando que a cafeína é capaz de aumentar a taxa metabólica do corpo inteiro, diminuindo a lipogênese e aumentando a lipólise, de forma que inibe várias anormalidades relacionadas à obesidade, como baixo metabolismo, dislipidemia, adiposidade, inflamação e resistência à insulina.<sup>35</sup>

De acordo com Su *et al.*<sup>31</sup>, em células-tronco derivadas de tecido adiposo primárias e células estromais da medula óssea a cafeína exerce efeitos antiadipogênicos, diminuindo a expressão de genes relacionados à adipogênese que é a diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos maduros, possivelmente, devido a ativação da AMPK e as vias da quinase regulada por sinal extracelular, desregulando ainda mais as vias transcricionais adipogênicas.<sup>31,39</sup>

Zheng *et al.* relataram que a cafeína e o ácido clorogênico (CGA), também componente bioativo dos grãos de café, podem atuar sinergicamente para produzir efeitos anti-obesidade. Essa atuação afeta as atividades de enzimas relacionadas ao metabolismo lipídico, aumentando a  $\beta$ -oxidação, acelerando a lipólise e

suprimindo a lipogênese, por meio da regulação de seus níveis de expressão de mRNA e proteínas. Esses efeitos são mais fortes do que aqueles exercidos pelos compostos individualmente.<sup>33</sup> Em paralelo, Sugiura *et al.* salientaram os efeitos inibitórios do acúmulo de gordura por meio de uma combinação de catequinas, galato de epigallocatequina ou cafeína, indicando que a atuação sinérgica entre os compostos foi mais efetiva.<sup>32</sup> Como também Zhao *et al.* relataram que os efeitos anti-obesidade das catequinas e cafeína são mais significativos quando os compostos são combinados. Isso reforça que as catequinas atuam sinergisticamente com a cafeína na ativação da AMPK e promoção a lipólise.<sup>34</sup>

Segundo Yang *et al.*<sup>36</sup>, os efeitos anti-obesidade da cafeína no acúmulo de lipídios podem ser melhorados quando combinada com a astilbina, heterosídeo de flavanonol existente em várias espécies de plantas e um glicosídeo flavonóide concentrado na casca das uvas brancas e nos vinhos brancos, por meio da ativação da subunidade catalítica alfa da proteína quinase ativada por adenosina monofosfato. Como também a astilbina possibilita reduzir a dose efetiva de cafeína necessária para esse efeito, atingindo, então, o efeito com doses menores de cafeína devido a combinação com astilbina.<sup>36,40</sup>

Dentre os genes associados à lipogênese a FAS merece atenção pois a maioria dos estudos revisados relataram a diminuição da sua expressão de mRNA.<sup>30,33,34,35,36</sup> Esse gene é a principal responsável pela síntese de ácidos graxos, catalisando a condensação de acetil-CoA e malonil-CoA para gerar ácidos graxos de cadeia longa no citoplasma, e sua atividade é positivamente correlacionada com a quantidade de gordura corporal.<sup>33,34,36,41</sup>

Outrossim, a diminuição da expressão do mRNA da proteína de ligação a elemento regulador de esterol 1 (SREBP-1c), foi demonstrada por Quan, Kim e

Chung e Liu *et al.*<sup>35,30,35</sup> As proteínas de ligação do elemento regulador de esterol são fatores de transcrição ligados à membrana que controlam o metabolismo do colesterol e dos ácidos graxos nas células animais, sendo que, em níveis normais de expressão, SREBP-1c favorece a via biossintética dos ácidos graxos.<sup>42</sup>

Outros genes associados à lipogênese, como a proteína de ligação a elemento regulador de esterol 2, esteroil-CoA dessaturase 1, hidroximetil glutaril CoA redutase e receptor de lipoproteína de baixa densidade, tiveram seus níveis de mRNA diminuídos relatados apenas por Quan, Kim e Chung, que também relataram o aumento do nível de mRNA de CD36, responsável por induzir a captação de lipídeos e o catabolismo.<sup>30</sup>

A diminuição da expressão de acetil-CoA carboxilase (ACC), também gene associado à lipogênese, foi relatada por Liu *et al.*<sup>35</sup>, enquanto o aumento da sua fosforilação indicando inibição da expressão proteica foi relatado por Quan, Kim e Chung.<sup>30,35</sup>

A ACC é um gene que codifica enzimas lipogênicas, catalisando as etapas iniciais nas vias biossintese de ácidos graxos e um potente inibidor da oxidação mitocondrial de ácidos graxos. De forma que a malonil-CoA produzida por ACC-1 é utilizada na síntese de ácidos graxos, enquanto a produzida por ACC-2 está envolvida exclusivamente na regulação da oxidação de ácidos graxos.<sup>43</sup>

Su *et al.* relataram diminuição da expressão de genes adipogênicos (PPAR $\gamma$ , C/EBP $\alpha$ , aP2, LPL).<sup>31</sup> O receptor-gama ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR $\gamma$ ) regula os genes associados à proliferação e diferenciação em vários tipos celulares. Destaca-se, sua regulação do desenvolvimento do tecido adiposo envolvendo a expressão coordenada de milhares de genes responsáveis pelo estabelecimento do fenótipo do adipócito maduro.<sup>33,44</sup> Dentre os alvos do PPAR $\gamma$

estão a lipoproteína lipase (LPL), enzima com um papel crucial no metabolismo e transporte de lipídios controlando a absorção de ácidos graxos pelos tecidos por meio da hidrólise do triacilglicerol presente nos quilomícrons circulantes e lipoproteínas de densidade muito baixa, e a proteína de ligação de lipídio de adipócito (aP2), facilitadora da captação, transporte e metabolismo de lipídios.<sup>45,46</sup> A LPL bem como a aP2 são expressas de forma proeminente na gordura, estando envolvidas no metabolismo lipídico e na homeostase da glicose.<sup>47</sup>

A proteína-alfa de ligação de CCAAT/potenciador (C/EBP $\alpha$ ), nos níveis de proteína e mRNA, é essencial para a transcrição e regulação da adipogênese. Outrossim, a expressão conjunta de PPAR- $\gamma$  e C/EBP $\alpha$  tem efeitos sinérgicos na promoção da conversão de células gordurosas em mioblastos, sendo provável uma cooperação delas para estabelecer a diferenciação de adipócitos terminais.<sup>48</sup> De forma que PPAR- $\gamma$  e C/EBP $\alpha$  regulam a expressão um do outro, bem como a expressão governante de toda o processo adipogênico.<sup>45</sup>

Liu *et al.*<sup>35</sup> também relataram aumento dos níveis de expressão de genes lipolíticos como da adiponectina, proteína específica do tecido adiposo e hormônio derivado de adipócitos com propriedades antiaterogênicas e estimuladora da insulina, estando reduzida na obesidade, e o receptor alfa ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR- $\alpha$ ).<sup>35,47,49,50,51</sup>

O PPAR- $\alpha$  é expresso principalmente no fígado sendo um regulador chave do metabolismo lipídico regulando a expressão de muitos genes, como acil-CoA oxidase (ACO) e carnitina palmitoiltransferase I que também estão envolvidos na oxidação de ácidos graxos.<sup>52,53</sup> Outrossim, a expressão de genes via receptores ativados por proliferador de peroxissoma são ativados por ácidos graxos e o PPAR $\alpha$ , receptor nuclear que regula transcricionalmente as enzimas de beta-

oxidação de ácidos graxos mitocondriais e peroxissomais no fígado, estimula a oxidação de ácidos graxos hepáticos, proliferação de peroxissoma, cetogênese e regula a produção de apolipoproteínas.<sup>54,55</sup>

O aumento dos níveis de expressão de mRNA da AMPK foi relatado por Zheng *et al.*<sup>33</sup> e sua fosforilação, indicando aumento da expressão proteica por Quan, Kim e Chung.<sup>30,33</sup> A AMPK é um importante sensor de energia celular e um regulador da homeostase metabólica modulando suas atividades por meio da fosforilação e da ativação alostérica por adenosina monofosfato. Quando em condições de estresse energético, como hipóxia e privação de glicose, a AMPK ativada suprime os processos anabólicos que consomem adenosina trifosfato (ATP), como a síntese de ácidos graxos e gliconeogênese, e estimula as vias catabólicas que geram ATP, como  $\beta$ -oxidação, glicólise e captação de glicose.<sup>34,56</sup> Quando a AMPK é ativada de forma aguda, ela pode rapidamente estimular o metabolismo lipídico pela fosforilação dos alvos enzimáticos, como lipase sensível a hormônios e ACC, em adipócitos. A sua ativação crônica, por outro lado, resulta em alterações importantes na expressão de genes, incluindo ACC e FAS, como a mediação da supressão da expressão gênica lipogênica, inibindo o acúmulo de gordura, reduzindo a atividade dos SREBP-1c.<sup>34,57,58</sup>

Zheng *et al.*<sup>33</sup> também relataram o aumento dos níveis de expressão de mRNA de ACO e carnitina aciltransferase (CAT), relacionados à  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos e na manutenção dos pools de acil-CoA, e lipase de triglicerídeo adiposo (ATGL), envolvida principalmente no processo de lipólise de triglicerídeos para diacilglicerol.<sup>33,59,60</sup>

Se tratando da redução de lipídeo e/ou tecido adiposo e/ou peso, Quan, Kim e Chung relataram a diminuição do acúmulo de lipídios hepáticos.<sup>30</sup> Su *et al.*

salientaram a redução do número de gotículas de lipídios e acúmulo de lipídios.<sup>31</sup> Sugiura *et al.* evidenciaram a diminuição do peso do tecido adiposo intraperitoneal (IPAT).<sup>32</sup> LIU *et al.* relataram a redução do tecido adiposo branco, adiposidade corporal total, massa gorda, peso corporal, tamanho médio dos adipócitos, proporção de adipócitos grandes e conteúdo/peso de triglicerídeos hepático/tecido adiposo branco/muscular.<sup>35</sup> Yang *et al.* salientaram a diminuição do ganho de peso corporal e do IPAT.<sup>36</sup>

Contudo, dois estudos relataram uma diminuição significativa no ganho de peso corporal e do peso do IPAT em camundongos apenas na combinação de CGA com cafeína e catequinas com cafeína.<sup>33,34</sup>

Acerca das dosagens de cafeína utilizadas nos estudos, Su *et al.* relataram que a concentração de cafeína (0,1 mM) usada em culturas de células gerais é equivalente à aproximadamente uma xícara de café (contendo 150 mg de cafeína). No entanto, a concentração de cafeína de 0,3 mM pode exceder o consumo diário de mais de 300 mg de cafeína através do café, especialmente podendo induzir, em longos períodos, citotoxicidade das células-tronco segundo o estudo.<sup>31</sup> Já Zheng *et al.*, salientaram que as doses de cafeína utilizadas no estudo, aproximadamente igual à presente em duas xícaras de café, não estão muito distantes dos níveis de consumo diário.<sup>33</sup> Em semelhança, as dosagens usadas por Liu *et al.* equivalem de duas a três xícaras de café por dia.<sup>35</sup>

Zhao *et al.*, relataram que as doses de cafeína utilizadas no estudo também não estão muito distantes dos níveis de consumo diário. Sendo a dose máxima, usada no grupo VII, equivalente à aproximadamente uma dose humana de quatro xícaras de chá verde (25% para as catequinas e 2,5% para a cafeína) por dia.<sup>34</sup>

A ingestão de cafeína de até 400 mg diariamente (cerca de 5,7 mg/kg de peso corporal por dia) não tem efeitos prejudiciais à saúde na população adulta em geral, exceto no caso de gestantes. Contudo, doses únicas de 100 mg (cerca de 1,4 mg/kg para um adulto de 70 kg) de cafeína podem aumentar a latência do sono e reduzir a sua duração em alguns indivíduos adultos, principalmente quando consumidos perto da hora de dormir.<sup>61</sup> Assim, dentre os trabalhos revisados que trouxeram informações sobre as dosagens de cafeína utilizadas, os estudos relataram doses variadas de cafeína, porém dentro do recomendado de até 400 mg de cafeína por dia (cerca de cinco xícaras de café caseiro considerando 80 mg como média de cafeína por xícara).<sup>62</sup>

Vale destacar que os estudos *in vitro* podem não refletir exatamente o que ocorre no organismo como um todo. Sendo assim, há a necessidade de mais estudos *in vivo* para verificar a ação da cafeína e as interações que podem ocorrer na absorção e biodisponibilidade deste composto no organismo.

## **CONCLUSÃO**

Os estudos sugerem que a cafeína possui atividade anti-hiperlipidêmica, efeitos anti-obesidade e reduz a lipogênese. Assim, parece que este composto bioativo pode ser um coadjuvante no tratamento da obesidade, porém, são necessários mais estudos *in vivo* sobre o seu efeito na expressão dos genes dessa doença.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Obesity : preventing and managing the global epidemic [Report]. Geneva. 2000. p. 252. Disponível em:  
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>.
2. World Health Organization, World Obesity Federation. Controlling the global obesity epidemic. A position statement of the World Health Organization. [homepage na Internet]. World Health Organization. Acesso em 2021: Abr 26. Disponível em: <https://www.who.int/activities/controlling-the-global-obesity-epidemic>.
3. Biblioteca Virtual em Saúde, Ministério da Saúde. Obesidade [homepage na Internet]. Ministério da Saúde. Acesso em: 2021 Abr 15. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/obesidade-18/>.
4. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. [Internet]. 4 ed. 2016:0-186. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>.
5. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (ABESO). Obesidade e sobrepeso [homepage na Internet]. São Paulo: ABESO. Acesso em: 2021 Abr 15. Disponível em: <https://abeso.org.br/conceitos/obesidade-e-sobrepeso/>.
6. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (ABESO). Mapa da Obesidade [homepage na Internet]. São Paulo: ABESO. Acesso em: 2021 Abr 16. Disponível em: <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>.

7. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JPH. Management of obesity. *Lancet*. 2016 Mai 7;387(10031):1947–56. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00271-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00271-3).
8. Goodarzi MO. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Mar 1;6(3):223–36. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30200-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30200-0).
9. Aoyama EA, Macedo WLR, Sousa JG, M. Freitas M, Lemos LR. Genética e meio ambiente como principais fatores de risco para a obesidade. *Braz. J. Hea. Rev.* 2018 Out/Dez;1(2):477-84. DOI: <https://doi.org/10.29327/xiseb.128331>.
10. World Obesity Federation. Obesity: missing the 2025 targets [Relatórios de tendências, custos e países]. 2020 Mar; 241 p. Disponível em: <https://data.worldobesity.org/publications/WOF-Missing-the-2025-Global-Targets-Report-FINAL-WEB.pdf>.
11. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH; Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev.* 2017 May 10;18(7):715–23. DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.12551>.
12. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. *Vigitel Brasil 2019: 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 2019 [recurso eletrônico]*. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. 137 p. Disponível em:

<https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/27/vigitel-brasil-2019-vigilancia-fatores-risco.pdf>.

13. Gadde KM, Martin CK, Berthoud H-R, Heymsfield SB. Obesity: Pathophysiology and Management. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jan 2; 71(1): 69–84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.011>.
14. Sicat J. Obesity and Genetics: Nature and Nurture [homepage na Internet]. Havana: Obesity Medicine Association. Acesso em: 2021 Abr 17. Disponível em: <https://obesitymedicine.org/obesity-and-genetics/>.
15. Park A. Pathophysiology and aetiology and medical consequences of obesity. *Medicine*. 2019 Mar;47(3):169–74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2018.12.010>.
16. Bautista RJH, Mahmoud AM, Königsberg M, Guerrero NELD. Obesity: Pathophysiology, monosodium glutamate-induced model and anti-obesity medicinal plants. *Biomed Pharmacother*. 2019 Mar;111:503–16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.108>.
17. Mulders RJ, Git KCG, Schéle E, Dickson SL, Sanz Y, Adan RAH. Microbiota in obesity: interactions with enteroendocrine, immune and central nervous systems *Obes Rev*. 2018 Jan 23;19(4):435–51. DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.12661>.
18. Mahan LK, Raymond JL. KRAUS: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. 14ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2018.
19. Corrêa TAF, Quintanilha BJ, Norde MM, Pinhel MAS, Nonino CB, Rogero MM. Nutritional genomics, inflammation and obesity. *Arch Endocrinol Metabo*. 2020 Mai/Jun;64(3):205–22. DOI: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000255>.

20. Valente MAS, Barbosa MCA, Rodrigues CV, Vieira PAF, Barbosa MO. Nutrigenômica/nutrigenética na elucidação das doenças crônicas. HU Rev. 2015 Ago 8;40(3 e 4):239-48. Disponível em: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/2479>.
21. Pereira V, Rodrigues C, Cortez F. Fatores genéticos, epigenômicos, metagenômicos e cronobiológicos da obesidade. Acta Port Nutr. 2019 Mai 27; 17:22-6. DOI: <https://doi.org/10.21011/apn.2019.1704>.
22. Sun N-N, Wu T-Y, Chau C-F. Natural Dietary and Herbal Products in Anti-Obesity Treatment. Molecules. 2016 Out 11;21(10):1351. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules21101351>.
23. Resolução-RDC ANVISA, No. 2 (7 Jan, 2002). Acesso em: 16 Abr 2021. Disponível em: <https://www.ibama.gov.br/sophia/cnia/legislacao/AGENCIAS/ANVISA/RS0002-070102.PDF>.
24. Mohamed GA, Ibrahim SRM, Elkhayat ES, Dine RSE. Natural anti-obesity agents. Bull Fac Pharm. Dez 2014;52(2):269-84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bfopcu.2014.05.001>.
25. Mopuri R, Islam S. Medicinal plants and phytochemicals with anti-obesogenic potentials: A review. Biomed Pharmacother. Mai 2017;89:1442-52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.02.108>.
26. Kim HJ, Yoon BK, Park H, Seok JW, Choi H, Yu JH, et al. Caffeine inhibits adipogenesis through modulation of mitotic clonal expansion and the AKT/GSK3 pathway in 3T3-L1 adipocytes. BMB Rep. 2016 Fev 29;49(2):111–5. DOI: <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2016.49.2.128>.

27. Zapata FJ, Rebollo-Hernanz M, Novakofski JE, Nakamura MT, Mejia EG. Caffeine, but not other phytochemicals, in mate tea (*Ilex paraguariensis* St. Hilaire) attenuates high-fat-high-sucrose-diet-driven lipogenesis and body fat accumulation. *J Funct Foods*. 2020 Jan;64:103646. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.103646>.
28. Galvão TF, Pansani TSA, Harrad D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Mate-análises: A recomendação Prisma (tradução). *Epidemiol Serv Saúde*. 2015 Abr/Jun;24(2): 335-42. DOI: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000200017>.
29. Porto F, Gurgel JL. Sugestão de roteiro para avaliação de um artigo científico. *Rev. Bras Ciênc Esporte*. 2018 Apr;40(2):111–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbce.2017.12.002>.
30. Quan HY, Kim DY, Chung SH. Caffeine attenuates lipid accumulation via activation of AMP-activated protein kinase signaling pathway in HepG2 cells. *BMB Rep*. 2013 Abr 30;46(4):207–12. DOI: <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2013.46.4.153>.
31. Su S-H, Shyu H-W, Yeh Y-T, Chen K-M, Yeh H, Su S-J. Caffeine inhibits adipogenic differentiation of primary adipose-derived stem cells and bone marrow stromal cells. *Toxicol in Vitro*. 2013 Set;27(6):1830–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2013.05.011>.
32. Sugiura C, Nishimatsu S, Moriyama T, Ozasa S, Kawada T, Sayama K. Catechins and Caffeine Inhibit Fat Accumulation in Mice through the Improvement of Hepatic Lipid Metabolism. *J Obes*. 2012;2012: 520510. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/520510>.

33. Zheng G, Qiu Y, Zhang Q-F, Li D. Chlorogenic acid and caffeine in combination inhibit fat accumulation by regulating hepatic lipid metabolism-related enzymes in mice. *Br J Nutr.* 2014 Jul 24;112(6):1034–40. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114514001652>.
34. Zhao Y, Yang L, Huang Z, Lin L, Zheng G. Synergistic effects of caffeine and catechins on lipid metabolism in chronically fed mice via the AMP-activated protein kinase signaling pathway. *Eur J Nutr.* 2016 Jul 21;56(7):2309–18. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1271-4>.
35. Liu C-W, Tsai H-C, Huang C-C, Tsai C-Y, Su Y-B, Lin M-W, et al. Effects and mechanisms of caffeine to improve immunological and metabolic abnormalities in diet-induced obese rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2018 Mai 1;314(5):E433–47. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00094.2017>.
36. Yang L, Zhu Y, Zhong S, Zheng G. Astilbin lowers the effective caffeine dose for decreasing lipid accumulation via activating AMPK in high-fat diet-induced obese mice. *J Sci Food Agric.* 2020 Ago 13;101(2):573–81. DOI: <https://doi.org/10.1002/jsfa.10669>.
37. Liu X, Wang H, Liang X, Roberts MS. Chapter 30 - Hepatic Metabolism in Liver Health and Disease. "In": Muriel P. *Liver Pathophysiology: Therapies and Antioxidants.* Cidade do Mexico: Elsevier; 2017. p. 391-400. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804274-8.00030-8>.
38. Schweiger M, O.Eichmann T, Taschler U, Zimmermann R, Zechner R, Lass A. Chapter Ten - Measurement of Lipolysis. "In": MacDougald OA. *Methods in Enzymology.* Elsevier; 2014. p. 171-193. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800280-3.00010-4>.

39. Datta P, Sharma A, Pal B, Mohit K. Chapter 5 - The Role of Adipokines and Adipogenesis in the Pathogenesis of Osteoarthritis. "In": Foti M e Locati M. Cytokine Effector Functions in Tissues. Milão: Elsevier; 2017. p. 99-107. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804214-4.00004-X>.
40. Trousdale EK, Singleton VL. Astilbin engeletin in grapes and wine. *Phytochem.* 1983;22(2), 619-20. DOI: [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(83\)83072-6](https://doi.org/10.1016/0031-9422(83)83072-6).
41. Beaty NB, Lane MD. Kinetics of activation of acetyl-CoA carboxylase by citrate. Relationship to the rate of polymerization of the enzyme. *J Biol Chem.* 1983 Nov 10;258(21):13043-50. Disponível em: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(17\)44077-4/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(17)44077-4/pdf).
42. Shimomura I, Shimano H, Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. Differential expression of exons 1a and 1c in mRNAs for sterol regulatory element binding protein-1 in human and mouse organs and cultured cells. *J Clin Invest.* 1997 Mar 1;99(5):838-45. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI119247>.
43. Hardie DG, Pan DA. Regulation of fatty acid synthesis and oxidation by the AMP-activated protein kinase. *Biochem Soc Trans.* 2002 Nov 1;30(Pt 6):1064-70. DOI: <https://doi.org/10.1042/bst0301064>.
44. Farmer SR. Regulation of PPAR $\gamma$  activity during adipogenesis. *Int J Obes.* 2005 Feb 14;29:S13-6. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802907>.
45. Merkel M, Heeren J, Dudeck W, Rinninger F, Radner H, Breslow JL, et al. Inactive lipoprotein lipase (LPL) alone increases selective cholesterol ester uptake in vivo, whereas in the presence of active LPL it also increases triglyceride hydrolysis and whole particle lipoprotein uptake. *J Biol Chem.* 2002 Mar 1;277(9):7405–11. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M107914200>.

46. Shan T, Liu W, Kuang S. Fatty acid binding protein 4 expression marks a population of adipocyte progenitors in white and brown adipose tissues. *FASEB J.* 2013 Jan;27(1):277-87. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.12-211516>.
47. Hu E, Liang P, Spiegelman BM, AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem.* 1996 May 3;271(18):10697-703. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.271.18.10697>.
48. Shao D, Lazar MA. Peroxisome Proliferator Activated Receptor  $\gamma$ , CCAAT/Enhancer-binding Protein  $\alpha$ , and Cell Cycle Status Regulate the Commitment to Adipocyte Differentiation. *J Biol Chem.* 1997 Ago 22;272(34):P21473-8. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.272.34.21473>.
49. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Jun 1;20(6):1595-9. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.20.6.1595>.
50. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med.* 2001 Ago;7(8):941-6. DOI: <https://doi.org/10.1038/90984>.
51. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med.* 2001 Aug;7(8):947-53. DOI: <https://doi.org/10.1038/90992>.
52. Bernal-Mizrachi C, Weng S, Feng C, Finck BN, Knutsen RH, Leone TC, et al. Dexamethasone induction of hypertension and diabetes is PPAR- $\alpha$  dependent in LDL receptor-null mice. *Nat Med.* 2003 Jul 6;9(8):1069-75. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm898>.

53. Tugwood JD, Issemann I, Anderson RG, Bundell KR, McPheat WL, Green S. The mouse peroxisome proliferator activated receptor recognizes a response element in the 5' flanking sequence of the rat acyl CoA oxidase gene. *EMBO J*. 1992 Feb 1;11(2):433-9. DOI: <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1992.tb05072.x>.
54. Cook WS, Yeldandi AV, Rao MS, Hashimoto T, Reddy JK. Less extrahepatic induction of fatty acid beta-oxidation enzymes by PPAR alpha. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000 Nov 11;278(1):250-7. DOI: <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.3739>.
55. Patsouris D, Mandard S, Voshol PJ, Escher P, Tan NS, Havekes LM, et al. PPAR $\alpha$  governs glycerol metabolism. *J Clin Invest*. 2004 Jul 1; 114(1):94–103. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI20468>.
56. Lee CE, Hur HJ, Hwang J-T, Sung MJ, Yang HJ, Kim H-J, et al. Long-term consumption of platycodi radix ameliorates obesity and insulin resistance via the activation of AMPK pathways. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012 Jul 5;2012:0-11. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/759143>.
57. Foretz M, Ancellin N, Andreelli F, Saintillan Y, Grondin P, Kahn A, et al. Short-term overexpression of a constitutively active form of AMP-activated protein kinase in the liver leads to mild hypoglycemia and fatty liver. *Diabetes*. 2005 May;54(5):1331–9. DOI: <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.5.1331>.
58. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*. 2001 Oct;108(8):1167–74. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI13505>.
59. Zhang H, Wen J-J, Zhang Y-N, Limbu SM, Du Z-Y, Qin JG, et al. Forskolin reduces fat accumulation in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) through

stimulating lipolysis and beta-oxidation. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2019 Apr;230:7-15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2018.12.011>.

60. Wu D, Govindasamy L, Lian W, Gu Y, Kumar T, Agbandje-McKenna M et al. Structure of Human Carnitine Acetyltransferase: MOLECULAR BASIS FOR FATTY ACYL TRANSFER. *J Biol Chem.* 2003 Apr 11;278(15):13159-65. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M212356200>.

61. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the safety of caffeine. *EFSA J.* 2015;13(5):1-120. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4102>.

62. Stavric B, Klassen R, Watkinson B, Karpinski K, Stapley R, Fried P. Variability in caffeine consumption from coffee and tea: possible significance for epidemiological studies. *Food Chem Toxicol.* 1988 Feb;26(2):111-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(88\)90107-X](https://doi.org/10.1016/0278-6915(88)90107-X).

## APÊNCIDE A

Quadro 1 - Critérios de inclusão e de exclusão da pesquisa

Parâmetros	Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
População	Animais, adultos humanos e células artificiais	Crianças e/ou adolescentes
Tipo de estudo	Estudos randomizados	Estudos não randomizados
Recorte temporal	Últimos 10 anos (>ou= 2011)	Mais de 10 anos (< 2011)
Idioma	Português, inglês ou espanhol	Outras línguas
Desfechos	Efeito da cafeína em contexto de obesidade e avaliada isoladamente	Efeito da cafeína em outros contextos e não avaliada isoladamente

## APÊNCIDE B

Quadro 2 - Recomendações adaptadas de PORTO e GURGEL para análise de artigos científicos.

Etapas para a avaliação de um artigo científico	
1- Leitura superficial do artigo	Detectar se há erros gramaticais e de digitação.
2- Detecção de análise de problema, objetivos, hipóteses	Detectar se o problema de pesquisa ou a situação-problema está clara no contexto de investigação, o objeto de estudo na introdução do artigo e a hipótese correspondente à uma resposta esperada para o problema da pesquisa.
3- Análise da justificativa e relevância	Detectar se a justificativa da pesquisa mostra a importância do estudo, dizendo para quem serviu sua pesquisa, e se a relevância (também uma justificativa do estudo) refere-se à relevância social do assunto para o atual momento histórico e quem será beneficiado com os resultados da pesquisa. Esses dois itens devem ser abordados na introdução.
4- Análise da metodologia	<p>Analisar se a metodologia é compreendida os procedimentos adotados na pesquisa científica. A escrita deve estar detalhada para permitir ao leitor compreender de que forma o autor executou a pesquisa. Considerando que o trabalho poderá ser lido por um público heterogêneo em termos de maturidade acadêmica, deve ser explicado por que os tais procedimentos foram importantes. Principalmente, na metodologia, se detecta se os procedimentos são adequados aos objetivos propostos, se as variáveis investigadas estão justificadas e/ou se há hipóteses.</p> <p>Detectar (para pesquisa experimental): qual o local de feitura da pesquisa; quando foi feita a pesquisa; que instrumentos foram usados, os dados dos fabricantes informados, o modo como foram usados, a validação dos questionários; descrição devida da amostra e da população, processo de seleção, existência do grupo controle; descrição detalhada dos procedimentos da investigação; submissão do trabalho a um comitê de ética, número de aprovação do comitê de ética; utilização de recomendações padronizadas na literatura para os procedimentos, como CONSORT (Martins et al., 2009), STROBE (Malta et al., 2010) ou outra.</p>
5- Análise dos resultados	Podendo os resultados da investigação ser apresentados em texto, gráficos e/ou tabelas, devem necessariamente estar, coerentemente, relacionados aos objetivos, responder às hipóteses. Detectar se tudo o que foi investigado, descrito na metodologia, apresenta resultados no texto. No que tange às ilustrações, as tabelas resumem um conjunto de observações e devem ser autoexplicativas, sem repetir informações já contidas

	no texto. Já os gráficos, são formas de apresentação dos dados que têm a função de produzir uma visualização mais rápida dos dados investigados.
6- Análise da discussão	Deve refletir sobre os achados à luz da literatura científica atual da área. Identificar se a discussão está coerente com os objetivos e as hipóteses trabalhadas, mostradas na introdução do paper, se apresenta material, academicamente qualificado para o dado propósito e se é atual (não significa que obras clássicas da área não possam ser usadas).
7- Análise do resumo e palavras-chaves	Verificar a coerência entre o que está escrito no resumo e no corpo do texto. Conferir se as palavras-chave estão cadastrados nos thesaurus e dicionários específicos para cada área. Assim, na área da saúde, temos o Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), que, como dicionário trilingue, os correspondentes para serem usados no abstract já constam. Outra opção é o dicionário de sinônimos para indexação de artigos no Pub-Med (MeSH). Sugere-se, ainda, que não se repitam termos que já estejam no título para não haver redundância de informação e que se amplie a possibilidade de o trabalho ser recuperado nas bases de dados acadêmico-científicas.

Adaptada de PORTO e GURGEL.<sup>29</sup>

## ANEXO A

Quadro 3 – Revisão de Literatura sobre o efeito da cafeína na expressão gênica na obesidade.

AUTOR (ANO)	LOCAL	TIPO DE ESTUDO	AMOSTRA	OBJETIVO	METODOLOGIA	RESULTADOS PRINCIPAIS
Hai Yan Quan, Do Yeon Kim e Sung Hyun Chung. <sup>30</sup>	Coréia	Estudo randomizado	Células HepG2 do hepatoma humano	Examinar o efeito da cafeína no acúmulo de lipídios em células do hepatoma HepG2 humano.	As células HepG2 do hepatoma humano foram cultivadas em placas de cultura e tratadas com as diferentes concentrações de cafeína por 24 horas: Grupo 1: 0 mM de cafeína, Grupo 2: 0,5 mM de cafeína, Grupo 3: 1 mM de cafeína, Grupo 4: 2 mM de cafeína e Grupo 5: 4 mM de cafeína.	Células HepG2 tratadas com cafeína apresentaram: ↓ acúmulo de lipídios hepáticos (dependentes da concentração); ↓ nível de mRNA de SREBP1c, SREBP2, FAS, SCD1, HMGR e LDLR, ↑ do nível de mRNA de CD36, fosforilação de AMPK e ACC (dependentes da concentração e tempo).
Shu-Hui Su <i>et al.</i> <sup>31</sup>	Taiwan	Estudo randomizado	Células ADSCs e M2-10B4 de ratos Sprague-Dawley	Avaliou os efeitos da cafeína na adipogênese usando ADSCs e células M2-10B4 <i>in vitro</i> de camundongo.	Celulas ADSC foram cultivados em meio de diferenciação adipogênica na presença ou ausência de cafeína (0, 0,1, 0,3 e 1 mM) por 12 dias.  Células M2-10B4 foram cultivadas em meio de diferenciação adipogênica na presença ou ausência	A cafeína em células ADSCs e M2-10B4: ↓ número de gotículas de lipídios, acúmulo de lipídios, expressão dos genes PPAR $\gamma$ , C/EBP $\alpha$ - apenas com 0,3 mM -, aP2, LPL - apenas em M2-10B4 -, expressão do mRNA da leptina adipocina, TNF $\alpha$ , IL-6 - apenas superior a 0,3 mM - e a diferenciação e formação

					de cafeína (0, 0,1, 0,3 e 1 mM) por 7 dias.	dos adipócitos de maneira dependente da concentração.
Chikako Sugiura <i>et al.</i> <sup>32</sup>	Japão	Estudo randomizado	12 ratos CR fêmeas	Elucidar os mecanismos de inibição do acúmulo de gordura por catequinas, cafeína e EGCG.	<p>Foram divididos em 4 grupos (por análise) por 4 semanas;</p> <p>Análise “a”:</p> <p>Grupo 1a (controle) com ração de laboratório em pó padrão MF;</p> <p>Grupo 2a com dieta contendo 0,3% de catequinas;</p> <p>Grupo 3a com dieta contendo 0,05% de cafeína;</p> <p>Grupo 4a com dieta contendo 0,3% de catequinas + 0,05% de cafeína.</p> <p>Análise “b”:</p> <p>Grupo 1b (controle) com ração de laboratório em pó padrão MF;</p> <p>Grupo 2b com dieta contendo 0,1% de EGCG;</p> <p>Grupo 3b com dieta contendo 0,05% de cafeína;</p>	<p>A intervenção com cafeína (Grupo 3) apresentou: ↓ peso do tecido adiposo intraperitoneal, em comparação ao controle, mas sem diferença significativa das atividades enzimáticas nos níveis de mRNA da FAS. A expressão de ACO e CPT-II não foram significativamente diferentes entre todos os grupos de tratamento. Bem como, os níveis de expressão de mRNA de PPAR<math>\alpha</math> e SREBP-1c no fígado não foram diferentes em nenhum dos grupos experimentais.</p>

					Grupo 4b com dieta contendo 0,1% de EGCG + 0,05% de cafeína.	
Guodong Zheng <i>et al.</i> <sup>33</sup>	China	Estudo randomizado	40 camundongos ICR fêmeas	Investigar o mecanismo pelo qual o CGA e a cafeína regulam o metabolismo lipídico.	Foram divididos aleatoriamente em 4 grupos, por 24 semanas: Grupo 1 dieta sem CGA ou cafeína; Grupo 2 dieta com 0,2% de CGA; Grupo 3 dieta com 0,3% de cafeína; Grupo 4 dieta com 0,2% de CGA + 0,3% de cafeína.	Camundongos alimentados com a dieta com 0,3% de cafeína (Grupo 3) em comparação ao controle (Grupo 1) apresentaram: ↓ concentração de leptina sérica e concentrações hepáticas de TAG; ↑ níveis de expressão de mRNA de AMPK, ACO, CAT e ATGL; ↓ níveis de expressão da proteína de FAS. A expressão de PPAR $\gamma$ 2 não foi significativa no Grupo 3.
Yan Zhao <i>et al.</i> <sup>34</sup>	China	Estudo randomizado	70 camundongos ICR fêmeas	Investigar os efeitos mecânicos da exposição combinada à cafeína e catequinas no metabolismo lipídico em camundongos.	Os camundongos foram divididos aleatoriamente em 7 grupos por 24 semanas: sem cafeína ou catequinas (Grupo I), 0,06% de cafeína (Grupo II), 0,6% de catequinas (Grupo III), 0,03% de cafeína + 0,3% de catequinas (Grupo IV), 0,03% de cafeína + 0,6% de catequinas (Grupo V),	A intervenção com a cafeína isolada: ↓ atividade de FAS hepática; A expressão de CAT, ACO e AMPK $\alpha$ no fígado, ACC, AMPK $\alpha$ , ATGL e PPAR $\gamma$ 2 em IPAT não foram estatisticamente significativos no Grupo II comparado ao tratamento combinado.

					0,06% de cafeína + 0,3% catequinas (Grupo VI) e 0,06% de cafeína + 0,6% de catequinas (Grupo VII).	
Chih-Wei Liu <i>et al.</i> <sup>35</sup>	Taiwan	Estudo randomizado	30 Ratos Sprague-Dawley machos adultos	Investigar, usando uma abordagem multissistêmica, a base molecular dos benefícios do tratamento crônico com cafeína na circulação, no sistema imunológico e nos tecidos metabólicos de ratos alimentados com dieta rica em gordura.	Ratos alimentados com HFD ou NCD (controle) foram divididos aleatoriamente em 4 grupos e alimentados com cafeína (20 mg/kg-1/dia-1) por 6 semanas: Grupo 1: NCD-caf; Grupo 2: HFD-caf; Grupo 3: NCD-V (veículo); e Grupo 4: HFD-V (veículo).  Amostras histológicas foram coletadas e foram feitos estudos experimentais in vitro com a cafeína.	O tratamento crônico com cafeína em ratos obesos alimentados com HFD (HFD-caf) em relação a HFD-V: ↓ perfis de células imunes circulantes inflamatórias: TNF $\alpha$ , MCP-1, IL-6, ICAM-1 e nitrito; fígado, tecido adiposo branco, macrófagos musculares e seus níveis intracelulares de citocinas; adiposidade corporal total, massa gorda, peso corporal, expressão de SREBP1c, FAS e ACC1/2, tamanho médio dos adipócitos, proporção de adipócitos grandes, conteúdo/peso de TG hepático/WAT/muscular; ↑ os níveis de expressão de adiponectina muscular e WAT e da expressão de PPAR $\alpha$ . Além de melhorar a esteatose

						hepática e a resistência sistêmica/muscular à insulina.
Licong Yang <i>et al.</i> <sup>36</sup>	China	Estudo randomizado	80 camundongos ICR fêmeas	Investigar se a adição de flavonóides como a astilbina pode reduzir a dose de cafeína necessária para inibir a obesidade.	Foram aleatoriamente divididos em 8 grupos, por 12 semanas: Grupo 1 dieta normal (controle); Grupo 2 HFD; Grupo 3 HFD + 4 g kg <sup>-1</sup> de astilbina; Grupo 4 HFD + 0,6 g kg <sup>-1</sup> de cafeína; Grupo 5 HFD + 2 g kg <sup>-1</sup> de astilbina + 0,3 g kg <sup>-1</sup> de cafeína; Grupo 6 HFD + 4 g kg <sup>-1</sup> de astilbina + 0,3 g kg <sup>-1</sup> de cafeína; Grupo 7 HFD + 2 g kg <sup>-1</sup> de astilbina + 0,6 g kg <sup>-1</sup> de cafeína; Grupo 8 HFD + 4 g kg <sup>-1</sup> de astilbina + 0,6 g kg <sup>-1</sup> de cafeína.	Em comparação com a HFD (Grupo 2), a dieta com HFD + 0,6 g kg <sup>-1</sup> de cafeína (Grupo 4) apresentou: ↓ ganho de peso corporal e do tecido adiposo intraperitoneal; ↓ atividade da FAS; Os níveis de expressão de ACC, AMPK, C/EBPα, PPARγ2 e mRNA de HSL e SREBP1c não foram significativamente afetados pela cafeína; os níveis proteicos de HSL e AMPK hepáticos não foram significativamente afetados pela cafeína ou tratamentos combinados com astilbina.

Legenda: diminuição (↓), aumento (↑), proteína de ligação a elemento regulador de esterol 1 (SREBP1c), proteína de ligação a elemento regulador de esterol 2 (SREBP2), ácido graxo sintase (FAS), esteroil-CoA dessaturase 1 (SCD1), hidroximetil glutaril CoA redutase (HMGR), receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDLR), cluster de diferenciação 36 (CD36), proteína quinase

ativada por adenosina monofosfato (AMPK), acetil-CoA carboxilase (ACC), células-tronco derivadas de tecido adiposo (ADSCs), células estromais da medula óssea (M2-10B4), receptor-gama ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR $\gamma$ ), proteína-alfa de ligação de CCAAT/potenciador (C/EBP $\alpha$ ), proteína de ligação de lipídio de adipócito (aP2), lipase de lipoproteína (LPL), fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6), galato de epigalocatequina (EGCG), acil-CoA oxidase (ACO), carnitina palmitoiltransferase-II (CPT-II), receptor alfa ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR $\alpha$ ), ácido clorogênico (CGA), triacilglicerol (TAG), carnitina aciltransferase (CAT), lipase de triglicérideo adiposo (ATGL), receptores ativados por proliferador de peroxissoma  $\gamma$ 2 (PPAR $\gamma$ 2), tecido adiposo intraperitoneal (IPAT), dieta rica em gordura (HFD), dieta normocalórica (NCD), proteína-1 quimioatraente de monócito (MCP-1), molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), triglicérideos (TG), tecido adiposo branco (WAT) e lipase sensível a hormônios (HSL).

