



**UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA**

ABORDAGEM FARMACOLÓGICA: MOLÉCULAS PROMISSORAS PARA A PERDA DE PESO

[Pharmacological approach: promising molecules for weight loss]

Trabalho de Projeto

[Licenciatura em Ciências da Nutrição]

Lara Sofia Teixeira Cunha

Orientadoras:

Prof^ª Doutora Carla Sousa e Silva

Prof^ª Doutora Ana Cristina Vinha

Junho 2026

ABORDAGEM FARMACOLÓGICA: MOLÉCULAS PROMISSORAS PARA A PERDA DE PESO

[Pharmacological approach: promising molecules for weight loss]

Trabalho de Projeto

[Licenciatura em Ciências da Nutrição]

Lara Sofia Teixeira Cunha

Orientadoras:

Prof^a Doutora Carla Sousa e Silva

Prof^a Doutora Ana Ferreira Vinha

Junho 2026

Ao meu pai, pelo apoio incondicional, pelos valores transmitidos e pelo reconhecimento do meu esforço ao longo deste percurso acadêmico. Esta conquista é minha, mas deve-se, em grande parte, a ti.

À minha mãe, que apesar dos desafios da vida, reconheço o seu papel para a conclusão desta etapa.

Aos meus padrinhos, em especial à Zi, pelo incentivo constante e por nunca deixarem de acreditar em mim e nas minhas capacidades.

Aos meus avós paternos, que, onde quer que estejam, sinto que sempre me acompanharam e protegeram o meu caminho.

Aos restantes familiares e amigos próximos, pelo carinho e presença ao longo deste percurso.

À Ester, pela sua amizade genuína e por reconhecer a minha dedicação.

E, por fim, a mim própria, pela pessoa que fui, pela pessoa que sou e pela pessoa que me tornei. Pelos desafios ultrapassados, pelas aprendizagens adquiridas e pela força nos momentos mais difíceis.

Agradecimentos

À Prof. Doutora Carla Sousa e à Prof. Doutora Ana Cristina Vinha, minha orientadora e coorientadora respetivamente, pela disponibilidade, orientação e dedicação ao longo deste trabalho, deixando aqui um profundo agradecimento pelo apoio prestado.

Aos restantes docentes, agradeço pelo conhecimento transmitido e pela influência na minha formação.

Resumo

A obesidade é uma doença crónica caracterizada pelo excesso de acumulação de gordura corporal, associada a um aumento significativo do risco de patologias metabólicas, cardiovasculares e oncológicas, bem como uma redução da qualidade de vida. Em Portugal, esta condição apresenta elevada prevalência, afetando mais de metade da população adulta, o que reforça a sua relevância enquanto problema de saúde pública. O tratamento da obesidade baseia-se, numa fase inicial, em intervenções no estilo de vida, como a adoção de uma alimentação equilibrada e prática de atividade física. Em certos casos, podem ser utilizados fármacos anti-obesidade ou intervenções cirúrgicas, como a cirurgia bariátrica, que demonstram eficácia na redução do peso e das comorbilidades associadas. Paralelamente, tem-se verificado um aumento do uso de suplementos alimentares de origem natural com alegações de promoção de perda de peso, apesar da evidência ainda ser inconsistente. O presente trabalho consiste numa revisão da literatura com o objetivo de analisar a evidência científica disponível sobre o efeito de diversas moléculas naturais na gestão do peso corporal. Incluem-se aqui os seguintes compostos: berberina, resveratrol, antocianinas, epigallocatequina-3-galato, carotenoides, curcumina, silimarina, quitosana, glucomanano, ácido elágico, ácido hidroxicítrico, ácido alfa-lipóico e ácido linoleico conjugado. De forma geral, estas moléculas apresentam mecanismos de ação relevantes, incluindo a modulação do metabolismo lipídico, melhoria da sensibilidade à insulina, redução da inflamação crónica e aumento da oxidação dos ácidos gordos. Contudo, a maioria dos estudos clínicos demonstra efeitos ainda modestos na redução do peso corporal.

Palavras chave: Obesidade; Perda de peso; Moléculas naturais; Compostos bioativos

Abstract

Obesity is a chronic disease characterized by excessive accumulation of body fat, associated with a significant increase in the risk of metabolic, cardiovascular and oncologic pathologies, as well as a reduction in quality of life. In Portugal, this condition has a high prevalence, affecting more than half of adult population, which reinforces its relevance as a public health problem. The treatment of obesity is initially based on lifestyle interventions, such as adopting a balanced diet and engaging in physical activity. In certain cases, anti-obesity drugs or surgical interventions, such as bariatric surgery, may be used, demonstrating effectiveness in reducing weight and associated comorbidities. Simultaneously, there has been an increase in the use of natural dietary supplements claiming to promote weight loss, although the evidence remains inconsistent. This work consists of a literature review aimed at analyzing the available scientific evidence on the effect of various natural molecules on body weight management. The following compounds are included here: berberine, resveratrol, anthocyanins, epigallocatechin-3-gallate, carotenoids, curcumin, silymarin, chitosan, glucomannan, ellagic acid, hydroxycitric acid, alpha-lipoic acid and conjugated linoleic acid. In general, these molecules exhibit relevant mechanisms of action, including modulation of lipid metabolism, improvement of insulin sensitivity, reduction of chronic inflammation, and increased fatty acid oxidation. However, most clinical studies demonstrate still modest effects on reducing body weight.

Keywords: Obesity; Weight loss; Natural molecules; Bioactive compounds.

Índice

Resumo	XI
Abstract.....	XIII
I. Introdução	1
II. Metodologia.....	5
III. Resultados.....	7
3.1.1. Berberina	7
3.1.2. Resveratrol.....	7
3.1.3. Antocianinas	8
3.1.4. Epigallocatequina-3-galato	9
3.1.5. Carotenoides	9
3.1.6. Curcumina	11
3.1.7. Silimarina	12
3.1.8. Quitosana	13
3.1.9. Glucomanano.....	14
3.1.10. Ácido elágico.....	15
3.1.11. Ácido hidroxicítrico.....	16
3.1.12. Ácido alfa-lipóico	16
3.1.13. Ácido linoleico conjugado.....	17
IV. Conclusões.....	19

Índice de figuras

Figura 1. Estrutura química das 13 moléculas selecionadas	3
Figura 2. Estrutura química dos carotenoides referidos	10
Figura 3. Esquema síntese das principais conclusões	20

Lista de abreviaturas

AE- Ácido Elágico

ALA- Ácido Alfa-Lipóico, do inglês *Alpha-Lipoic Acid*

ALT - Alanina Aminotransferase

AMP- Monofosfato de Adenosina, do inglês *Adenosine Monophosphate*

AMPK- Proteína Quinase Ativada por AMP, do inglês *AMP-Activated Protein Kinase*

AST- Aspartato Aminotransferase

ATP- Trifosfato de Adenosina, do inglês *Adenosine Triphosphate*

CLA- Ácido Linoleico Conjugado, do inglês *Conjugated Linoleic Acid*

CC- Circunferência de Cintura

ECR- Ensaio Clínicos Randomizados

EFSA- Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos, do inglês *European Food Safety Authority*

EGCG- Epigallocatequina-3-galato

GLP-1- Peptídeo Semelhante ao Glucagon 1, do inglês *Glucagon-Like Peptide-1*

HCA- Ácido Hidroxicitrílico, do inglês *Hydroxycitric acid*

HOMA-IR- *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*

IL-6- Interleucina 6

IMC- Índice de Massa Corporal

INE- Instituto Nacional de Estatística

INSEF- Inquérito Nacional de Saúde com Exercício Físico

LDL- Lipoproteína de Baixa Densidade, do inglês *Low-Density Lipoprotein*

MG- Massa Gorda

NF- κ B- Fator nuclear kappa B, do inglês *Nuclear Factor kappa B*

OMS- Organização Mundial de Saúde

PC- Peso Corporal

PPAR- Recetor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma, do inglês *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*

SIRT1- Sirtuína 1

NF- α - Fator de Necrose Tumoral Alfa, do inglês *Tumor Necrosis Factor Alpha*

I. Introdução

A obesidade é uma doença crónica caracterizada pela acumulação excessiva de gordura corporal, que afeta negativamente a saúde e a qualidade de vida (Kolotkin & Andersen, 2017). Esta é frequentemente avaliada pelo Índice de Massa Corporal (IMC), indicador este que permite classificar o grau de obesidade de um indivíduo. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o excesso de peso corresponde a um IMC entre 25 e 30 e a obesidade surge quando este indicador é igual ou superior a 30, sendo subdividida em três graus conforme a gravidade. A obesidade não só aumenta o risco de desenvolver múltiplas patologias incluindo diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia e doenças cardiovasculares, como também se associa a uma menor qualidade de vida física e mental (World Health Statistics 2022: Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals, 2022).

Além disso, o excesso de peso também se associa a alterações músculo-esqueléticas e a um risco aumentado de diversos tipos de cancro, nomeadamente da próstata, fígado, vesícula biliar, rim, cólon, endométrio, ovário e mama. A medição do perímetro da cintura é um indicador amplamente utilizado para avaliar a obesidade abdominal e o risco cardiometabólico. Valores considerados de risco aumentado são ≥ 80 cm em mulheres e ≥ 94 cm em homens, enquanto valores associados a um risco elevado de complicações relacionadas com a obesidade são ≥ 88 cm em mulheres e ≥ 102 cm em homens (Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade, 2020).

Em Portugal, a obesidade constitui um problema de saúde pública de grande magnitude. O *Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico* (INSEF), relativo a 2015, indicou que 39,1% dos adultos apresentavam sobrepeso e 28,6% obesidade, com prevalência mais elevada entre as mulheres e nos grupos etários mais avançados (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2016).

Quando se consideram os indivíduos com excesso de peso, mais de 60% da população adulta portuguesa apresenta pré-obesidade ou obesidade. Adicionalmente, a obesidade abdominal, reconhecida como um importante fator de risco cardiometabólico, afeta cerca de 50,5% dos adultos (Oliveira et al., 2018). Dados mais recentes, do Instituto Nacional de Estatística (INE), referentes a 2022, indicam que mais de metade da população adulta portuguesa (53,2%) apresentava excesso de peso ou obesidade, confirmando a persistência deste problema de saúde pública (Instituto Nacional de Estatística, 2023).

O tratamento da obesidade baseia-se inicialmente em mudanças do estilo de vida, incluindo dieta equilibrada e prática regular de atividade física. Quando estas medidas são insuficientes, estão disponíveis intervenções farmacológicas, como agonistas dos recetores do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), tais como liraglutido e semaglutido, e inibidores de lipase (orlistato), que têm demonstrado reduzir o peso corporal (PC) e melhorar parâmetros metabólicos (Velji-Ibrahim et al., 2025).

Paralelamente aos tratamentos farmacológicos convencionais, verifica-se um aumento significativo do consumo de suplementos alimentares com alegações de promoção de perda de peso. No entanto, a evidência científica da eficácia dos mesmos é limitada e pouco consistente. Uma revisão sistemática identificou mais de 300 ensaios clínicos randomizados (ECR) sobre suplementos para perda de peso e constatou poucos estudos de elevada qualidade, mostrando que uma pequena proporção apresentou diferenças significativas de peso entre os grupos estudados (Batsis et al., 2021).

Em situações de obesidade grave ou refratária às abordagens conservadoras, a cirurgia bariátrica é atualmente uma das intervenções mais eficazes. Em casos de obesidade grave ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ou $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ com comorbilidades), esta representa uma opção eficaz a longo prazo (Pipek et al., 2024). Resultados demonstraram que a cirurgia bariátrica proporciona a redução sustentada de peso corporal e a melhoria de comorbilidades como diabetes tipo 2, consolidando a intervenção cirúrgica como ferramenta de referência na obesidade severa (Sjöström, 2013).

Ensaio clínicos recentes compararam o *bypass* gástrico em Y de Roux, gastrectomia vertical e banda gástrica ajustável, evidenciando diferenças no perfil de eficácia e complicações. O *bypass* e a gastrectomia permitiram maior perda de peso e melhor impacto metabólico em comparação com a banda gástrica ajustável. No entanto, estes procedimentos não estão isentos de riscos cirúrgicos, complicações nutricionais e a necessidade de acompanhamento contínuo e especializado (Abbott et al., 2025).

Para além das opções anti-obesidade anteriormente referidas, existem algumas moléculas naturais utilizadas no controlo de PC. A presente revisão de literatura tem como objetivo apresentar a evidência relativamente à eficácia dessas moléculas naturais na promoção da perda de peso. Entre estas, destacam-se a berberina, o resveratrol, as antocianinas, a epigallocatequina-3-galato, os carotenoides, a curcumina, a silimarina, a quitosana, o

glucomanano, e os ácidos elágico (AE), hidroxicitríco (HCA), alfa-lipóico (ALA), e linoleico conjugado (CLA), cujas estruturas estão representadas na figura 1.

Figura 1

Estrutura química das 13 moléculas selecionadas.

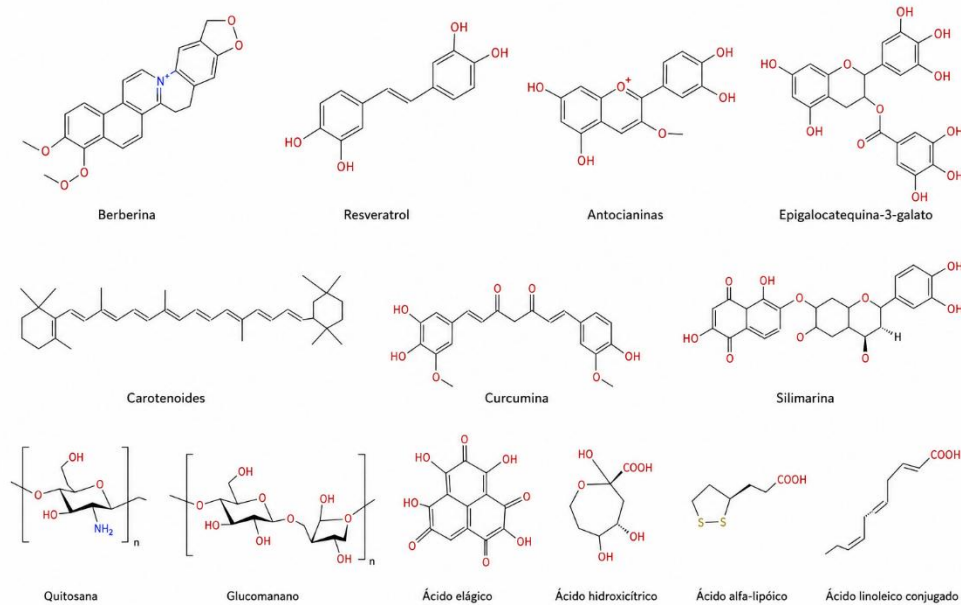


Figura elaborada pelo autor, com recurso ao ChatGPT.

II. Metodologia

Para o desenvolvimento deste trabalho foi realizada uma pesquisa bibliográfica abrangente, conduzida entre novembro de 2025 e o junho de 2026, recorrendo às bases de dados científicas PubMed, ScienceDirect e Google Scholar. Para uma estratégia de pesquisa mais estruturada, foi utilizada a *Medical Subject Headings Database*, empregando as seguintes expressões de pesquisa: “berberine”, “resveratrol”, “anthocyanins”, “epigallocatechin-3-gallate”, “carotenoids”, “curcumin”, “silymarin”, “chitosan”, “glucomannan”, “ellagic acid”, “alfa lipoic acid”, “hidroxicitric acid” “conjugated linolenic acid” isoladas ou com a expressão “obesity” e/ou “weight-loss” conectadas pelo operador booleano “AND”.

Foram incluídos artigos de revisão narrativa e sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos randomizados, realizados em humanos e modelos animais, nos quais o título e/ou o resumo abordassem a temática em estudo. Não foram aplicadas restrições quanto aos idiomas ou ao ano de publicação, embora tenha sido dada preferência a literatura mais recente. Os critérios de exclusão incluíram artigos duplicados, estudos sem acesso ao texto integral e publicações que não abordassem diretamente o tema em análise. Por último, a organização das referências bibliográficas foi efetuada através do *Mendeley*.

III. Resultados

De seguida, serão abordadas as relações entre as moléculas escolhidas neste trabalho e o seu possível impacto para a perda de peso.

3.1.1. Berberina

A Berberina é um alcalóide isoquinolítico de origem natural, extraído de diversas plantas medicinais do género *Berberis*, tradicionalmente utilizadas na medicina chinesa, indiana e ocidental para tratar distúrbios intestinais, infeções e alterações metabólicas. Esta molécula possui propriedades farmacológicas multifacetadas, incluindo efeitos hipoglicemiantes, hipolipemiantes, anti-inflamatórios e moduladores da microbiota intestinal, tornando-a promissora no tratamento da obesidade (Luo et al., 2024). Estudos demonstram que a berberina promove a redução do PC, assim como a diminuição do IMC e do perímetro abdominal, melhorando ainda a sensibilidade à insulina, a glicemia e o perfil lipídico (Kong et al., 2025).

Em indivíduos com esquizofrenia submetidos a tratamento com antipsicóticos, observou-se igualmente uma redução do ganho de peso e uma melhoria dos parâmetros associados à síndrome metabólica (Chan et al., 2021). Adicionalmente, a berberina exerce efeitos benéficos na regulação de adipocinas, como a adiponectina e a leptina, contribuindo para a melhoria da composição corporal e do estado metabólico (Bandala et al., 2024).

No entanto, apesar do seu potencial terapêutico, a berberina apresenta uma baixa biodisponibilidade oral (<1%), devido à fraca absorção intestinal e ao elevado metabolismo de primeira passagem (Asghari et al., 2025). Estas limitações farmacocinéticas resultam em concentrações plasmáticas reduzidas, o que pode condicionar a sua eficácia clínica. Neste sentido, a associação da berberina a formulações à base de fosfolipídicos melhorou a sua absorção e biodisponibilidade, potenciando assim os efeitos terapêuticos (Petrangolini et al., 2021).

Deve evitar-se a sua utilização durante a gravidez e lactação, uma vez que a berberina tem a capacidade de atravessar a placenta e interferir com o metabolismo da bilirrubina, podendo aumentar o risco de lesão cerebral em recém-nascidos (Kamrani Rad et al., 2017).

3.1.2. Resveratrol

O resveratrol é um polifenol natural presente em alimentos como uvas, vinho tinto, frutos vermelhos e no cacau, sendo estudado pelo seu potencial na melhoria da saúde metabólica

associada à obesidade (Ren et al., 2025). Após a ingestão, o resveratrol é extensamente metabolizado, originando metabolitos bioativos, nomeadamente glucuronídeos, sulfatos e dihidroresveratrol, que podem melhorar a sensibilidade à insulina, modular o metabolismo lipídico e reduzir a inflamação crónica, principalmente através da ativação de reguladores das vias metabólicas, como a sirtuína 1 (SIRT1) e a proteína quinase ativada por AMP (AMPK) (Springer & Moco, 2019). No entanto, literatura recente em indivíduos com excesso de peso ou obesidade demonstrou que a suplementação com resveratrol não promove melhorias consistentes nos parâmetros antropométricos, como o PC e o IMC, nem em marcadores metabólicos relacionados com a homeostase da glicose e o perfil lipídico, indicando efeitos limitados nesta população (Zahoor et al., 2024).

De forma global, estes resultados são suportados por uma meta-análise que incluiu 6 ECR, concluindo que a suplementação com resveratrol apresenta efeitos clinicamente pouco relevantes, nomeadamente na perda de PC ($\sim 0,5$ - $1,0$ kg) e no IMC ($\sim 0,2$ - $0,5$ kg/m²), sem grandes alterações na composição corporal e gordura visceral (Delpino et al., 2021).

Este polifenol é bem tolerado em humanos, tendo sido considerado seguro em ensaios clínicos com doses até cerca de 1g/dia. Não foram observados efeitos adversos graves nas doses estudadas, apenas ligeiros a nível gastrointestinal (Brown et al., 2025).

3.1.3. Antocianinas

As antocianinas são pigmentos naturais pertencentes à classe dos flavonoides, presentes em frutas e vegetais, e são reconhecidas pelas suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e moduladoras do metabolismo energético (Franco-San Sebastián et al., 2023).

A suplementação ou o consumo regular de antocianinas pode reduzir a gordura corporal, melhorar o metabolismo energético e modular marcadores inflamatórios, contribuindo para a prevenção do excesso de peso e de comorbilidades associadas à obesidade (Sivamaruthi et al., 2020). Além disso, as antocianinas podem estimular a secreção de GLP-1 a induzir a formação de adipócitos bege, que têm capacidade de queimar gordura, favorecendo a termogénese e a oxidação de gorduras, de forma a potencializar os efeitos benéficos sobre o metabolismo e a composição corporal (Tsuda, 2022).

As antocianinas têm uma elevada segurança, uma vez que são compostos naturalmente presentes na dieta e amplamente consumidos, sem evidência de efeitos secundários.

Contudo, estas apresentam baixa biodisponibilidade devido à reduzida absorção intestinal e elevada metabolização (Tena et al., 2020).

Apesar dos resultados promissores, a maioria dos resultados clínicos em humanos ainda é limitada e heterogênea, sendo necessários ensaios adicionais para comprovar a sua eficácia relativamente à obesidade.

3.1.4. Epigallocatequina-3-galato

A epigallocatequina-3-galato (EGCG), da classe das catequinas e principal polifenol bioativo do chá verde, mostrou-se capaz de reduzir a gordura corporal, melhorar o perfil lipídico e aumentar o gasto energético (Suzuki et al., 2016), atuando por meio da ativação da AMPK, estímulo da lipólise e inibição da adipogênese (Kapoor et al., 2017). Evidências mais recentes demonstram ainda que a EGCG pode modular mecanismos de autofagia – processo responsável pela degradação e reciclagem de componentes intracelulares – em pré-adipócitos e tecido adiposo, reduzindo a acumulação lipídica e melhorando alterações metabólicas associadas à obesidade (Peng et al., 2025). Além disso, combinações de compostos fenólicos como EGCG, quercetina e rutina, apresentaram potencial anti-obesidade em modelos animais, possivelmente através da modulação da microbiota intestinal e da melhoria do metabolismo lipídico (Chien et al., 2025). Ensaios clínicos em adultos com sobrepeso ou obesidade indicaram que a suplementação de EGCG, isolada ou combinada com resveratrol, aumenta a oxidação de gordura e a capacidade mitocondrial, embora os efeitos sobre a perda de peso e a sensibilidade à insulina sejam modestos (Most et al., 2016).

A eficácia e a segurança do composto dependem da dose, duração do tratamento e características individuais, uma vez que doses mais elevadas podem levar a possíveis efeitos hepatotóxicos (Yan & Cao, 2025).

Assim, a utilização de EGCG como forma de suplemento deve ser feita com cautela, sendo consideradas doses seguras até cerca de 300-400 mg/dia em adultos saudáveis (Younes et al., 2018).

3.1.5. Carotenoides

Os carotenoides são pigmentos lipossolúveis presentes principalmente em frutas, vegetais e algas, responsáveis pelas colorações amarela, laranja e vermelha dos alimentos (Bonet et al., 2020). Entre os principais, encontram-se o β -caroteno, o licopeno, a luteína, a zeaxantina, a astaxantina e a fucoxantina (Figura 2), presentes em alimentos como a

cenoura, o tomate, os vegetais de folha verde e as algas marinhas (Hashemi et al., 2025). Estes compostos não podem ser sintetizados pelo organismo e são obtidos exclusivamente pela alimentação (Yao et al., 2021).

Figura 2

Estrutura química dos carotenoides referidos.

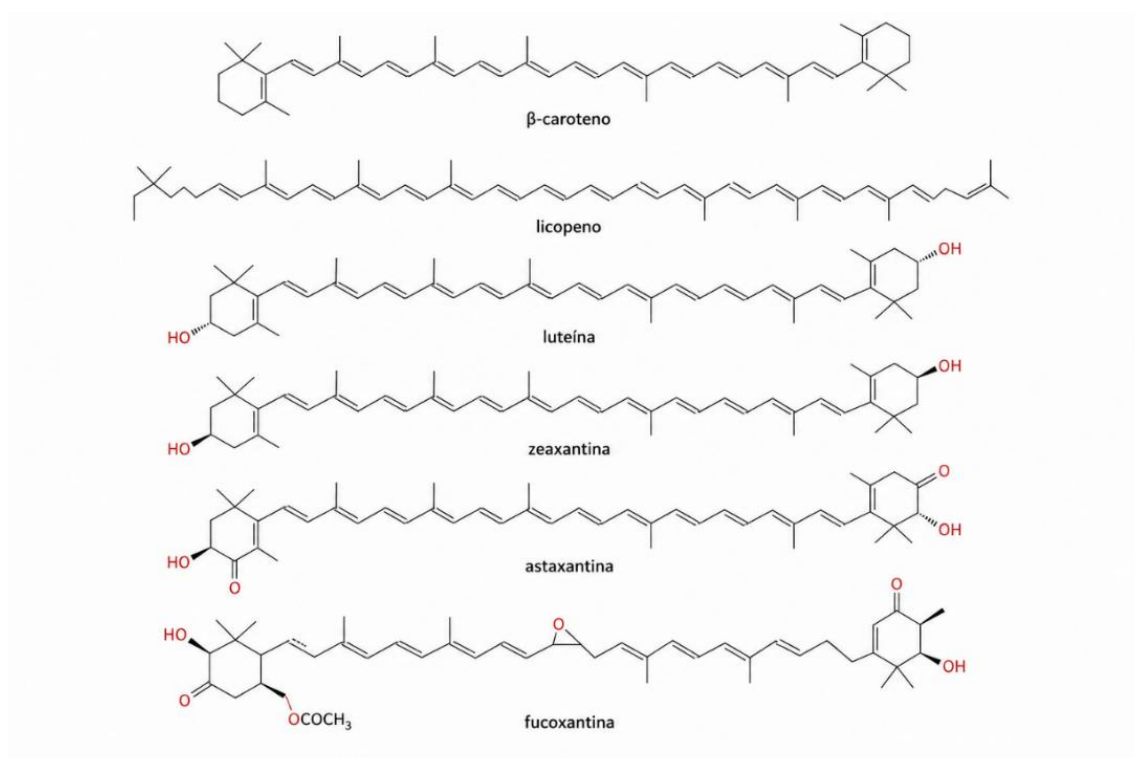


Figura elaborada pelo autor, com recurso ao ChatGPT.

Para além da sua relevância nutricional, os carotenoides têm sido estudados pelo seu potencial na modulação de processos metabólicos associados à obesidade. Este grupo de compostos possui mecanismos que incluem ação antioxidante e anti-inflamatória, contribuindo para a redução do *stress* oxidativo e de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina 6 (IL-6), que se encontram frequentemente elevadas em estados de excesso de adiposidade (Hashemi et al., 2025). Adicionalmente, estes compostos parecem influenciar a função do tecido adiposo e a resposta inflamatória local, contribuindo para uma melhor regulação da homeostase metabólica em contextos obesogénicos (Ortega-Regules et al., 2024). A evidência

científica reforça que os carotenoides podem interferir na regulação do metabolismo lipídico através de vias como a da AMPK, levando a um aumento da oxidação de ácidos gordos e a uma diminuição da lipogénese no tecido adiposo (Bonet et al., 2020).

Em humanos, a evidência disponível sugere uma associação inversa entre a ingestão ou níveis séricos de carotenoides e indicadores de obesidade, como o IMC e o perímetro da cintura (Yao et al., 2021). Ensaio clínico randomizado indicam que a ingestão de vegetais ricos nestes compostos pode reduzir a adiposidade visceral, levando a uma redistribuição da gordura corporal (Takagi et al., 2020). Em complemento, a suplementação com carotenoides específicos, como a β -criptoxantina, tem estado associada a melhorias no perfil de adipocinas e na inflamação do tecido adiposo (Iwamoto et al., 2012).

Os carotenóides estão presentes na dieta e, por isso, são bastante seguros nas quantidades habitualmente consumidas. Doses elevadas de suplementação, particularmente de β -caroteno isolado, exige precaução em populações específicas, como os fumadores (Blumberg, 1994).

No entanto, a evidência permanece heterogénea na literatura, sendo influenciada por fatores como a biodisponibilidade e a interação com a matriz alimentar, o que limita a extrapolação direta dos efeitos observados.

3.1.6. Curcumina

A curcumina é um polifenol do grupo dos curcuminóides e o principal constituinte bioativo da raiz da curcuma ou *Curcuma Longa*, planta amplamente utilizada nos países asiáticos, devido às suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias associadas a um potencial efeito na perda de peso (Cozmin et al., 2024). No contexto da obesidade, a curcumina tem sido estudada pelo seu efeito modulador em múltiplas vias metabólicas. A literatura sugere que atua através da inibição da via do fator nuclear kappa B (NF- κ B), reduzindo a inflamação crónica de baixo grau associada à obesidade, a diminuição do *stress* oxidativo e a modulação da sinalização da insulina (Ejaz et al., 2009). Adicionalmente, pode influenciar a adipogénese e a função dos adipócitos, promovendo o aumento da adiponectina e a redução da leptina (Dehzad et al., 2023). A principal limitação da sua eficácia é a reduzida biodisponibilidade oral, devido à má absorção intestinal, rápido metabolismo e rápida eliminação sistémica. Formulações com maior biodisponibilidade tendem a apresentar efeitos mais consistentes na redução de

parâmetros antropométricos, sugerindo que a eficácia clínica da curcumina é, em parte, limitada pela sua baixa extensão e velocidade com que a curcumina entra na circulação sistêmica (Unhapipatpong et al., 2023). Assim, foi impulsionado o desenvolvimento de estratégias para otimizar a absorção da mesma. Entre estas, destaca-se a coadministração com outros compostos, como a piperina (bioativo presente na pimenta-preta), que permite o aumento da biodisponibilidade pela sua capacidade de inibir enzimas de metabolização hepática e intestinal (Bhairy et al., 2024).

Relativamente à evidência em humanos, os resultados disponíveis sugerem um efeito global positivo, embora modesto, nos parâmetros associados à obesidade. Uma meta análise, que incluiu vários ensaios clínicos randomizados indicam que a suplementação com curcumina está associada a reduções significativas, mas pequenas, do PC, IMC e CC, com maior consistência em formulações com biodisponibilidade aumentada (Unhapipatpong et al., 2023). Para além dos efeitos antropométricos, alguns estudos sugerem também melhorias em marcadores metabólicos e inflamatórios, incluindo a modulação de adipocinas e a redução de mediadores inflamatórios sistêmicos, o que pode contribuir para um melhor perfil metabólico global em indivíduos com obesidade (Dehzad et al., 2023).

Quanto à segurança, a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA) estabeleceu uma dose diária aceitável de 0,3 mg/kg de PC para a curcumina enquanto aditivo alimentar, embora as doses utilizadas em ensaios clínicos sejam superiores (Additives EPoF, 2010). Esta diferença sugere que os efeitos observados em estudos de intervenção dependem de níveis de exposição acima dos obtidos na ingestão habitual.

3.1.7. Silimarina

A silimarina é um complexo de flavonolignanos, extraído das sementes e dos frutos *Silybum marianum*, uma planta medicinal utilizada no tratamento de doenças hepáticas. Este complexo é constituído por vários flavonolignanos, incluindo a silibina, isossilibina, silicristina e silidianina (Zhang et al., 2024). Entre estes, a silibina é considerada o principal componente bioativo e, por sua vez, responsável por grande parte das propriedades farmacológicas atribuídas à silimarina (Bijak, 2017).

No contexto da obesidade, a silimarina tem sido estudada devido à sua capacidade de reduzir o *stress* oxidativo e a inflamação, fatores que contribuem para o desenvolvimento da resistência à insulina. Ao diminuir estes processos, pode favorecer um melhor controlo

da glicose e do metabolismo lipídico, levando a um melhor perfil metabólico (de Freitas et al., 2024).

A evidência em humanos sugere benefícios sobretudo ao nível metabólico e hepático. Uma meta-análise recente, que incluiu 6 ensaios clínicos randomizados, indica que a suplementação com silimarina pode melhorar a resistência à insulina, demonstrando melhorias significativas no HOMA-IR - índice para avaliar a resistência à insulina, embora com resultados menos consistentes noutros aspetos metabólicos (Yin et al., 2025). Em indivíduos com disfunção hepática associada à obesidade foram observadas melhorias nos marcadores da função hepática, como a redução das enzimas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST). Adicionalmente, um ECR demonstrou que uma formulação nutracêutica - definida como uma combinação de compostos bioativos de origem natural com potencial fisiológico- contendo silimarina em associação com β -glucanos, prebióticos e minerais demonstrou melhorias em aspetos antropométricos, como PC, IMC e CC, e metabólicos, como o controlo glicémico e a redução do colesterol total, da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e dos triglicérideos (Nehmi-Filho et al., 2023).

Os dados deste composto são limitados e heterogêneos, com amostras e duração curta. Os efeitos na perda de peso são pouco consistentes, sendo mais evidentes na melhoria do perfil metabólico e da função hepática.

Em ensaios clínicos, a silimarina tem sido administrada em doses elevadas, até 700 mg três vezes ao dia, durante períodos prolongados, não se observando diferenças significativas da ocorrência de efeitos adversos face ao grupo placebo, o que demonstra boa tolerabilidade mesmo em doses superiores às habitualmente utilizadas (Navarro et al., 2019).

3.1.8. Quitosana

A quitosana é um polissacarídeo derivado da quitina, presente nos exoesqueletos dos crustáceos, como a lagosta e o camarão, podendo também ser obtida a partir de insetos e fungos (Pellis et al., 2022). No contexto metabólico, apresenta propriedades biocompatíveis e hipolipidémicas, sendo o principal mecanismo anti-obesidade associado à sua capacidade de ligação a gorduras do trato gastrointestinal, que reduz a sua absorção e aumenta a eliminação de gordura nas fezes (Shagdarova et al., 2023).

Uma meta-análise recente avaliou o efeito da quitosana em indicadores de obesidade. Os resultados demonstraram as seguintes reduções: PC (-1,0 kg), IMC (-0,3 a 0,5 kg/m²), CC (-1,0 a -2,0 cm) e MG (-0,8 kg). Os resultados mostraram ainda uma redução significativa nos níveis de colesterol LDL e colesterol total. Contudo, os autores salientam a heterogeneidade entre os estudos incluídos, ao nível das doses, duração e características das populações (Kholdebarin et al., 2024).

No que respeita à segurança, a quitosana é bem tolerada e, no geral, os efeitos adversos são de natureza gastrointestinal, como flatulência, obstipação, náuseas e distensão abdominal. Devido à sua ligação a lípidos no trato gastrointestinal, a literatura sugere a interferência na absorção de gorduras, reduzindo-a quando utilizada de forma prolongada (Shagdarova et al., 2023).

3.1.9. Glucomanano

O glucomanano é uma fibra solúvel de natureza polissacarídica, obtida a partir do tubérculo da planta *Amorphophallus konjac*, caracterizada pela sua elevada capacidade de absorção de água e formação de um gel viscoso no trato gastrointestinal. Esta fibra é bastante utilizada como ingrediente alimentar e suplemento nutricional (Kapoor et al., 2024).

O seu mecanismo de ação na perda de peso baseia-se principalmente nas suas propriedades físico-químicas no trato gastrointestinal. Após ingestão com água, o glucomanano apresenta elevada capacidade de hidratação, formando uma matriz gelatinosa e viscosa no estômago e intestino. Este aumento de volume contribui para a distensão gástrica, aumentando a saciedade e, consequentemente, reduzindo a ingestão energética. Adicionalmente, a viscosidade do gel formado retarda o esvaziamento gástrico e diminui a velocidade de digestão e absorção dos nutrientes, especialmente hidratos de carbono. Este efeito contribuiu para uma menor resposta glicémica pós-prandial e para o aumento da saciedade. Em conjunto, estes mecanismos ajudam a reduzir a ingestão energética e explicam o possível efeito da perda de peso (Mirzababaei et al., 2022).

Num ECR em adultos com excesso de peso e obesidade moderada, observou-se que a suplementação com glucomanano durante 8 semanas não resultou em diferenças significativas na perda de peso e outros aspetos metabólicos comparativamente com o grupo placebo. Quanto à segurança do mesmo, a suplementação com 3,99 g/dia foi bem

tolerada, embora tenham ocorrido efeitos colaterais gastrointestinais ligeiros (Keithley et al., 2013).

Assim, embora seja seguro na maioria dos casos, não está autorizado para doentes com disfagia devido ao risco de obstrução esofágica (Zhang et al., 2014).

3.1.10. Ácido elágico

O ácido elágico (AE) é um ácido fenólico, presente em alimentos de origem vegetal, como os frutos vermelhos (framboesas, amoras, morangos), romã e frutos secos (Senavirathna et al., 2024), sendo libertado no trato gastrointestinal após hidrólise dos elagitanninos e, posteriormente, metabolizado pela microbiota intestinal em urolitininas, um dos principais metabolitos bioativos em humanos mais estudados. Este processo de biotransformação é considerado determinante para a sua atividade biológica, uma vez que a variabilidade da microbiota influencia a produção de metabolitos ativos e, consequentemente, os efeitos sistémicos observados no organismo humano (García-Villalba et al., 2022).

Os efeitos metabólicos do AE parecem estar associados à sua capacidade antioxidante e anti-inflamatória, através da modulação de vias relacionadas com o *stress* oxidativo, o metabolismo lipídico e a sinalização da insulina (García-Villalba et al., 2022). Adicionalmente, após metabolização pela microbiota intestinal em urolitininas, este polifenol poderá contribuir para a melhoria da homeostase metabólica e da redução da inflamação crónica de baixo grau associada à obesidade (Chen et al., 2022).

A evidência clínica recente deriva sobretudo de ensaios clínicos randomizados em indivíduos com síndrome metabólica, nos quais a suplementação com AE demonstrou melhorias em parâmetros cardiometabólicos associados à obesidade. Num ensaio duplo-cego e controlado por placebo, a administração de AE durante 12 semanas resultou numa redução de circunferência de cintura (CC), diminuição da glicemia em jejum e dos triglicéridos, bem como numa melhoria da sensibilidade à insulina (Hidalgo-Lozada et al., 2022). Estes resultados são relevantes no contexto da obesidade, uma vez que a gordura visceral e a resistência à insulina desempenham um papel importante nas alterações metabólicas associadas à doença.

Apesar dos resultados promissores observados, a maioria da literatura científica avalia sobretudo aspetos cardiometabólicos e inflamatórios, não demonstrando de forma consistente reduções significativas do PC como resultado primário (Mirzaie et al., 2022).

3.1.11. Ácido hidroxicítrico

O ácido hidroxicítrico (HCA) é um ácido orgânico presente principalmente na casca dos frutos de *Garcinia cambogia*, uma planta tropical originária do Sudeste Asiático, amplamente utilizada em suplementos destinados ao controlo do peso corporal. O interesse científico nesta molécula surge devido ao seu efeito anti-obesidade ter sido associado à inibição da enzima ATP-citrato liase, envolvida na síntese de ácidos gordos, podendo ainda contribuir para um aumento da saciedade e redução da ingestão alimentar (Onakpoya et al., 2011).

Uma meta-análise que incluiu 8 ECR com suplementação de HCA, em 530 indivíduos com excesso de peso ou obesidade, concluiu que a intervenção esteve associada a reduções significativas no PC, IMC e perímetro de cintura. No entanto, a magnitude destes efeitos foi modesta, correspondendo a reduções médias de (-1,34 kg), (-0,99 kg/m²) e (-4,16 cm), respetivamente. Deste modo, os autores consideraram a relevância clínica destes resultados limitada (Golzarand et al., 2020).

Num estudo mais recente, foi verificada que a suplementação com HCA durante 8 semanas, associada a uma dieta hipocalórica, reduziu a gordura visceral e melhorou alguns índices de obesidade, incluindo CC, IMC, massa gorda (MG), entre outros, em mulheres com esteatose hepática não alcoólica. Contudo, não foram verificadas alterações importantes nos níveis de leptina e adiponectina (Tutunchi et al., 2023).

Segundo estudos toxicológicos, a ingestão de HCA é considerada segura para consumo humano até 2800 mg/dia. A utilização de suplementos à base de *Garcinia cambogia* tem sido associada potenciais riscos para a saúde, incluindo relatos de hepatotoxicidade e efeitos adversos gastrointestinais (Andueza et al., 2021).

Em síntese, o HCA ainda apresenta evidência clínica limitada e resultados modestos e inconsistentes na perda de peso.

3.1.12. Ácido alfa-lipóico

O ALA é um composto organossulfurado produzido endogenamente nas mitocôndrias humanas, atuando como cofator essencial em complexos enzimáticos necessários para a produção de energia (Shay et al., 2009; Superti & Russo, 2024). Para além da sua síntese interna, pode ser obtido em pequenas quantidades através da alimentação, nomeadamente em alimentos como carne vermelha, fígado, rins e alguns vegetais, de que são exemplo os brócolos e os espinafres, embora em quantidades muito reduzidas e insuficientes para

efeitos fisiológicos relevantes. Assim, a suplementação é a principal forma de estudo em contexto clínico (Superti & Russo, 2024).

O interesse do ALA no contexto metabólico deve-se à sua capacidade de modular processos associados ao metabolismo energético e da glicose. A nível celular, o ALA contribui para a produção de energia celular e para a redução do *stress* oxidativo (Shay et al., 2009). Evidência mais recente, mostra também que o ALA pode melhorar a sensibilidade à insulina e a captação periférica da glicose através da modulação de vias como a da AMPK, levando a uma maior eficiência da utilização de substratos energéticos e reduzindo a necessidade de armazenamento energético sob a forma de lípidos (Capece et al., 2023).

Relativamente à sua biodisponibilidade, apresenta rápida absorção gastrointestinal, contudo a sua disponibilidade sistémica é limitada devido ao extenso metabolismo de primeira passagem. A sua absorção é mais eficiente em jejum, uma vez que os alimentos a reduzem (Shay et al., 2009).

A evidência em humanos indica que a suplementação deste ácido pode estar associada a uma redução modesta do peso corporal e do IMC. Uma meta-análise que incluiu 10 ECR, demonstrou que a suplementação com ALA resultou numa perda de peso média adicional de 1,27 kg e de -0,43 kg/m² no IMC, comparativamente ao grupo placebo, embora com elevada heterogeneidade entre estudos (Kucukgoncu et al., 2017).

A nível da segurança, o ALA apresenta um perfil seguro, sendo geralmente bem tolerado em doses de 300 - 600 mg/dia. Doses mais elevadas podem aumentar a ocorrência de efeitos adversos gastrointestinais (Shay et al., 2009).

3.1.13. Ácido linoleico conjugado

O CLA corresponde a diferentes formas estruturais do ácido linoleico, que variam na posição e orientação das suas ligações químicas, originando isómeros com características biológicas distintas. Estes encontram-se em alimentos de origem animal, como a carne bovina e produtos lácteos. Os dois isómeros mais abundantes são o *cis*-9, *trans*-11 e *trans*-10, *cis*-12, aos quais têm sido atribuídos os principais efeitos biológicos do CLA (Gebereyowhans, 2024).

Os potenciais efeitos do CLA na composição corporal estão associados à modulação do metabolismo lipídico, incluindo a regulação da lipogénese, o aumento da oxidação dos ácidos-gordos e a influência na diferenciação dos adipócitos. Estes efeitos estão

relacionados com a ativação de recetores nucleares, como os recetores ativados por proliferadores de peroxissomas (PPAR- α e PPAR- γ), envolvidos na regulação do metabolismo energético (Lehnen et al., 2015).

De acordo com uma meta-análise de 2024, que incluiu 70 ECR, a suplementação com CLA (>3g/dia) demonstrou reduções pequenas, embora estatisticamente significativas no PC (-0,35 kg), IMC (-0,15 kg/m²), MG (-0,44 kg), percentagem de gordura corporal (-0,77%) e CC (-0,62 cm), em comparação com o grupo placebo. No entanto, os autores salientam que a magnitude destes efeitos ainda é reduzida, especialmente considerando a heterogeneidade entre doses e duração dos estudos (Asbaghi et al., 2024).

O CLA é descrito na literatura como um suplemento geralmente bem tolerado em humanos havendo, por vezes, relatos de efeitos gastrointestinais (Barrea et al., 2019).

Em conjunto, estes resultados mostram que o CLA pode exercer efeitos positivos na composição corporal, no entanto a evidência disponível permanece limitada, daí ser necessária investigação adicional e com protocolos mais uniformes.

IV. Conclusões

A presente revisão permitiu sintetizar a evidência científica disponível, relativa ao potencial efeito de moléculas naturais na gestão do peso corporal e de parâmetros associados diretamente à obesidade. Globalmente, a maioria dos compostos apresentam mecanismos biológicos plausíveis, incluindo a regulação do metabolismo lipídico, da inflamação e da sensibilidade à insulina. No entanto, estes mecanismos nem sempre se traduzem em efeitos clínicos consistentes e clinicamente relevantes na perda de peso em humanos.

Entre os compostos avaliados, observaram-se resultados mais promissores, embora modestos, em alguns casos, como o ácido linoleico conjugado, o ácido hidroxicítrico e a quitosana. Outros compostos como a curcumina, a berberina e o epigallocatequina-3-galato demonstraram benefícios predominantemente metabólicos e inflamatórios, com impacto mais limitado na perda de peso corporal. Em contraste, moléculas como o resveratrol evidenciam resultados limitados e/ou pouco significativos na redução do peso.

Para além disso, a evidência mostrou que fatores como a biodisponibilidade, a dose administrada, a duração da intervenção e as características dos indivíduos desempenham um papel determinante na variabilidade dos resultados observados.

Assim, apesar do crescente interesse nos suplementos de origem natural como estratégias adjuvantes no controlo do peso, ainda não devem ser consideradas alternativas relativamente às abordagens convencionais no tratamento da obesidade, mas sim possíveis complementos integrados numa abordagem multidisciplinar que inclua alimentação equilibrada, atividade física e acompanhamento clínico.

As principais conclusões deste trabalho encontram-se resumidas na Figura 3.

Figura 3.

Esquema síntese das principais conclusões.

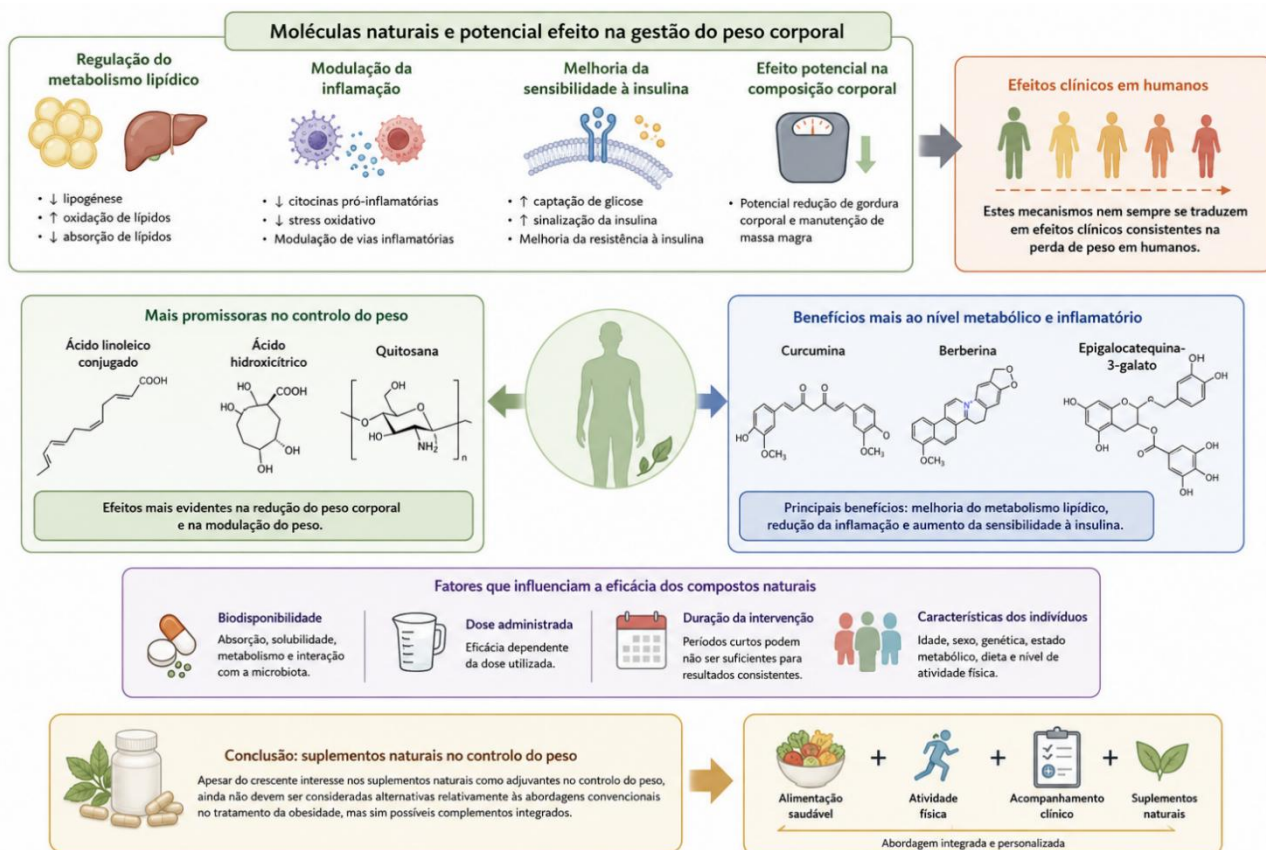


Figura elaborada pelo autor, com recurso ao ChatGPT.

V. Referências Bibliográficas

- Abbott, S., Adams, B., Agrawal, S., Ahmed, A., Al Momani, H., Al-Khyatt, W., Al-Ta'an, O., Andrews, R. C., Antognozzi, M., Awad, S., Awan, A., Balupuri, S., Bellani, S., Bessent, J., Betts, J., Blazeby, J. M., Blencowe, N., Brierley, R., Brown, J., ... Wright, R. (2025). Roux-en-Y gastric bypass, adjustable gastric banding, or sleeve gastrectomy for severe obesity (By-Band-Sleeve): a multicentre, open label, three-group, randomised controlled trial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 13(5), 410–426. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(25\)00025-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(25)00025-7)
- Additives EPoF, F. Ns. (2010). Scientific Opinion on the re-evaluation of curcumin (E 100) as a food additive. *EFSA Journal*, 8(9). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1679>
- Andueza, N., Giner, R. M., & Portillo, M. P. (2021). Risks associated with the use of garcinia as a nutritional complement to lose weight. In *Nutrients* (Vol. 13, Number 2, pp. 1–19). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu13020450>
- Asbaghi, O., Shimi, G., Hosseini Oskouie, F., Naseri, K., Bagheri, R., Ashtary-Larky, D., Nordvall, M., Rastgoo, S., Zamani, M., & Wong, A. (2024). The effects of conjugated linoleic acid supplementation on anthropometrics and body composition indices in adults: A systematic review and dose-response meta-analysis. In *British Journal of Nutrition* (Vol. 131, Number 3, pp. 406–428). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/S0007114523001861>
- Asghari, P., Babaei, A., Zamanian, N., & Eshtivani, E. N.-. (2025). Berberine's impact on health: Comprehensive biological, pharmacological, and nutritional perspectives. *Metabolism Open*, 28, 100399. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2025.100399>
- Bandala, C., Carro-Rodríguez, J., Cárdenas-Rodríguez, N., Peña-Montero, I., Gómez-López, M., Hernández-Roldán, A. P., Huerta-Cruz, J. C., Muñoz-González, F., Ignacio-Mejía, I., Domínguez, B., & Lara-Padilla, E. (2024). Comparative Effects of Gymnema sylvestre and Berberine on Adipokines, Body Composition, and Metabolic Parameters in Obese Patients: A Randomized Study. *Nutrients*, 16(14). <https://doi.org/10.3390/nu16142284>
- Barrea, L., Altieri, B., Polese, B., De Conno, B., Muscogiuri, G., Colao, A., & Savastano, S. (2019). Nutritionist and obesity: brief overview on efficacy, safety, and drug interactions of the main weight-loss dietary supplements. *International Journal of Obesity Supplements*, 9(1), 32–49. <https://doi.org/10.1038/s41367-019-0007-3>
- Batsis, J. A., Apolzan, J. W., Bagley, P. J., Blunt, H. B., Divan, V., Gill, S., Golden, A., Gundumraj, S., Heymsfield, S. B., Kahan, S., Kopatsis, K., Port, A., Parks, E. P., Reilly, C. A., Rubino, D., Saunders, K. H., Shean, R., Tabaza, L., Stanley, A., ... Kidambi, S. (2021). A Systematic Review of Dietary Supplements and Alternative Therapies for Weight Loss. In *Obesity* (Vol. 29, Number 7, pp. 1102–1113). Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1002/oby.23110>
- Bhairi, S., Momin, A., & Hirlekar, R. (2024). Assessment of ex-vivo intestinal permeability and lymphatic uptake of curcumin and piperine-loaded nanostructured lipid carriers. *German Journal of Pharmaceuticals and Biomaterials*, 3(2), 19–24. <https://doi.org/10.5530/gjpb.2024.2.6>
- Bijak, M. (2017). Silybin, a Major Bioactive Component of Milk Thistle (*Silybum marianum* L. Gaertn.)—Chemistry, Bioavailability, and Metabolism. In *Molecules* (Vol. 22, Number 11). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules22111942>

- Bonet, M. L., Ribot, J., Galmés, S., Serra, F., & Palou, A. (2020). Carotenoids and carotenoid conversion products in adipose tissue biology and obesity: Pre-clinical and human studies. In *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids* (Vol. 1865, Number 11). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2020.158676>
- Brown, K., Theofanous, D., Britton, R. G., Aburido, G., Pepper, C., Sri Undru, S., & Howells, L. (2024). Resveratrol for the Management of Human Health: How Far Have We Come? A Systematic Review of Resveratrol Clinical Trials to Highlight Gaps and Opportunities. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 25, Number 2). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms25020747>
- Capece, U., Moffa, S., Improta, I., Di Giuseppe, G., Nista, E. C., Cefalo, C. M. A., Cinti, F., Pontecorvi, A., Gasbarrini, A., Giaccari, A., & Mezza, T. (2023). Alpha-Lipoic Acid and Glucose Metabolism: A Comprehensive Update on Biochemical and Therapeutic Features. In *Nutrients* (Vol. 15, Number 1). MDPI. <https://doi.org/10.3390/nu15010018>
- Chan, M., Qin, Z., Man, S.-C., Lam, M., Him Lai, W., Psych, F., Man Kin Ng, R., Kin Lee, C., Luen Wong, T., Ho Ming Lee, E., Kiu Wong, H., Feng, Y., Liu, L., Han, F., Yu Hai Chen, E., & Zhang, Z.-J. (2021). *Adjunctive berberine reduces antipsychotic-associated weight gain and metabolic syndrome in patients with schizophrenia: a randomized controlled trial*. <https://doi.org/10.1111/pcn.13323/full>
- Chen, P., Guo, Z., Chen, F., Wu, Y., & Zhou, B. (2022). Recent Advances and Perspectives on the Health Benefits of Urolithin B, A Bioactive Natural Product Derived From Ellagitannins. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.917266>
- Chien, Y. J., Cho, C. C., Hung, Y. T., Chen, L. Y., Wong, Y. C., Chen, S. C., & Hsu, C. L. (2025). Gut Microbiota Modulation and Anti-Obesity Potential of Epigallocatechin-3-Gallate-Quercetin-Rutin Against High-Fat Diet-Induced Obesity in Rats. *Life*, 15(8). <https://doi.org/10.3390/life15081331>
- Cozmin, M., Lungu, I. I., Gutu, C., Stefanache, A., Duceac, L. D., Şoltuzu, B. D., Damir, D., Calin, G., Bogdan Goroftei, E. R., Grierosu, C., & Boev, M. (2024). Turmeric: from spice to cure. A review of the anti-cancer, radioprotective and anti-inflammatory effects of turmeric sourced compounds. In *Frontiers in Nutrition* (Vol. 11). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1399888>
- de Freitas, J. A., Santamarina, A. B., Otoch, J. P., & Pessoa, A. F. M. (2024). Silymarin: A Natural Compound for Obesity Management. In *Obesities* (Vol. 4, Number 3, pp. 292–313). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/obesities4030024>
- Dehzad, M. J., Ghalandari, H., Nouri, M., & Askarpour, M. (2023). Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcumin/turmeric supplementation in adults: A GRADE-assessed systematic review and dose–response meta-analysis of randomized controlled trials. In *Cytokine* (Vol. 164). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2023.156144>
- Delpino, F. M., Figueiredo, L. M., Caputo, E. L., Mintem, G. C., & Gigante, D. P. (2021). What is the effect of resveratrol on obesity? A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition ESPEN*, 41, 59–67. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.11.025>
- Ejaz, A., Wu, D., Kwan, P., & Meydani, M. (2009). Curcumin inhibits adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes and angiogenesis and obesity in C57/BL mice. *Journal of Nutrition*, 139(5), 919–925. <https://doi.org/10.3945/jn.108.100966>

- Franco-San Sebastián, D., Alaniz-Monreal, S., Rabadán-Chávez, G., Vázquez-Manjarrez, N., Hernández-Ortega, M., & Gutiérrez-Salmeán, G. (2023). Anthocyanins: Potential Therapeutic Approaches towards Obesity and Diabetes Mellitus Type 2. In *Molecules* (Vol. 28, Number 3). MDPI. <https://doi.org/10.3390/molecules28031237>
- García-Villalba, R., Giménez-Bastida, J. A., Cortés-Martín, A., Ávila-Gálvez, M. Á., Tomás-Barberán, F. A., Selma, M. V., Espín, J. C., & González-Sarrías, A. (2022). Urolithins: a Comprehensive Update on their Metabolism, Bioactivity, and Associated Gut Microbiota. In *Molecular Nutrition and Food Research* (Vol. 66, Number 21). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202101019>
- Gebereyowhans, S. (2024). Potential strategies to enhance conjugated linoleic acid content of milk and dairy products: A review. In *Heliyon* (Vol. 10, Number 19). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e38844>
- Golzarand, M., Omidian, M., & Toolabi, K. (2020). Effect of Garcinia cambogia supplement on obesity indices: A systematic review and dose-response meta-analysis. In *Complementary Therapies in Medicine* (Vol. 52). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102451>
- Hashemi, D., Fard, M. V., Mohammadhasani, K., Barati, M., & Nattagh-Eshtivani, E. (2025). Carotenoids Improve Obesity and Fatty Liver Disease via Gut Microbiota: A Narrative Review. In *Food Science and Nutrition* (Vol. 13, Number 3). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/fsn3.70092>
- Hidalgo-Lozada, G. M., Villarruel-López, A., Martínez-Abundis, E., Vázquez-Paulino, O., González-Ortiz, M., & Pérez-Rubio, K. G. (2022). Ellagic Acid Effect on the Components of Metabolic Syndrome, Insulin Sensitivity and Insulin Secretion: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Journal of Clinical Medicine*, 11(19). <https://doi.org/10.3390/jcm11195741>
- Instituto Nacional de Estatística. (2023). *Indicadores dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS): Portugal 2015-2022*.
- Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. (2016). *Estado de Saúde Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico INSEF*. www.insa.pt
- Iwamoto, M., Imai, K., Ohta, H., Shirouchi, B., & Sato, M. (2012). Supplementation of highly concentrated β -cryptoxanthin in a satsuma mandarin beverage improves adipocytokine profiles in obese Japanese women. *Lipids in Health and Disease*, 11. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-11-52>
- J Blumberg, B. G. (1994). *The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study in Finland*. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1994.tb01430.x>
- Kamrani Rad, S. Z., Rameshrad, M., & Hosseinzadeh, H. (2017). Toxicology effects of berberis vulgaris (Barberry) and its active constituent, berberine: A review. In *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* (Vol. 20, Number 5, pp. 516–529). Mashhad University of Medical Sciences. <https://doi.org/10.22038/ijbms.2017.8676>
- Kapoor, D. U., Sharma, H., Maheshwari, R., Pareek, A., Gaur, M., Prajapati, B. G., Castro, G. R., Thanawuth, K., Suttiruengwong, S., & Sriamornsak, P. (2024). Konjac glucomannan: A comprehensive review of its extraction, health benefits, and pharmaceutical applications. In *Carbohydrate Polymers* (Vol. 339). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2024.122266>
- Kapoor, M. P., Sugita, M., Fukuzawa, Y., & Okubo, T. (2017). Physiological effects of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) on energy expenditure for prospective fat oxidation in humans: A systematic review and meta-analysis. In *Journal of Nutritional Biochemistry* (Vol. 43, pp. 1–10). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.10.013>

- Keithley, J. K., Swanson, B., Mikolaitis, S. L., Demeo, M., Zeller, J. M., Fogg, L., & Adamji, J. (2013). Safety and efficacy of glucomannan for weight loss in overweight and moderately obese adults. *Journal of Obesity*, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/610908>
- Kholdebarin, M., Pahlavani, N., Nikbaf-Shandiz, M., Mosallaei, H., Rasaei, N., Khalse, Z., Aali, Y., Asbaghi, O., Zamanian, A., & Shiraseb, F. (2024). A Systematic Review and Meta-Analysis to Evaluate the Effects of Chitosan on Obesity Indicators. In *Food Science and Nutrition* (Vol. 12, Number 12, pp. 10030–10048). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/fsn3.4596>
- Kolotkin, R. L., & Andersen, J. R. (2017). A systematic review of reviews: exploring the relationship between obesity, weight loss and health-related quality of life. In *Clinical Obesity* (Vol. 7, Number 5, pp. 273–289). <https://doi.org/10.1111/cob.12203>
- Kong, Y., Yang, H., Nie, R., Zhang, X., Zhang, H., & Nian, X. (2025). Berberine as a multi-target therapeutic agent for obesity: from pharmacological mechanisms to clinical evidence. *European Journal of Medical Research*, 30(1). <https://doi.org/10.1186/s40001-025-02738-6>
- Kucukgoncu, S., Zhou, E., Lucas, K. B., & Tek, C. (2017). Alpha-lipoic acid (ALA) as a supplementation for weight loss: results from a meta-analysis of randomized controlled trials. In *Obesity Reviews* (Vol. 18, Number 5, pp. 594–601). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/obr.12528>
- Lehnen, T. E., da Silva, M. R., Camacho, A., Marcadenti, A., & Lehnen, A. M. (2015). A review on effects of conjugated linoleic fatty acid (CLA) upon body composition and energetic metabolism. In *Journal of the International Society of Sports Nutrition* (Vol. 12, Number 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12970-015-0097-4>
- Luo, X. F., Zhou, H., Deng, P., Zhang, S. Y., Wang, Y. R., Ding, Y. Y., Wang, G. H., Zhang, Z. J., Wu, Z. R., & Liu, Y. Q. (2024). Current development and structure–activity relationship study of berberine derivatives. In *Bioorganic and Medicinal Chemistry* (Vol. 112). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2024.117880>
- Mirzababaei, A., Zandkarimi, R., Moradi, S., Rasaei, N., Amini, M. R., Pourreza, S., Abaj, F., Clark, C. C. T., Daneshzad, E., & Mirzaei, K. (2022). The effect of Glucomannan on fasting and postprandial blood glucose in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. In *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders* (Vol. 21, Number 1, pp. 1055–1063). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s40200-022-00993-6>
- Mirzaie, Z., Bastani, A., Haji-Aghamohammadi, A. A., Rashidi Nooshabadi, M., Ahadinezhad, B., & Khadem Haghighian, H. (2022). Effects of Ellagic Acid on Oxidative Stress Index, Inflammatory Markers and Quality of Life in Patients With Irritable Bowel Syndrome: Randomized Double-blind Clinical Trial. *Clinical Nutrition Research*, 11(2), 98. <https://doi.org/10.7762/cnr.2022.11.2.98>
- Most, J., Timmers, S., Warnke, I., Jocken, J. W. E., Van Boekschoten, M., De Groot, P., Bendik, I., Schrauwen, P., Goossens, G. H., & Blaak, E. E. (2016). Combined epigallocatechin-3-gallate and resveratrol supplementation for 12 wk increases mitochondrial capacity and fat oxidation, but not insulin sensitivity, in obese humans: A randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 104(1), 215–227. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.122937>
- Navarro, V. J., Belle, S. H., D’Amato, M., Adfhal, N., Brunt, E. M., Fried, M. W., Rajender Reddy, K., Wahed, A. S., & Harrison, S. (2019). Silymarin in non-cirrhotics with non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *PLoS ONE*, 14(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221683>

- Nehmi-Filho, V., Santamarina, A. B., de Freitas, J. A., Trarbach, E. B., de Oliveira, D. R., Palace-Berl, F., de Souza, E., de Miranda, D. A., Escamilla-Garcia, A., Otoch, J. P., & Pessoa, A. F. M. (2023). Novel nutraceutical supplements with yeast β -glucan, prebiotics, minerals, and Silybum marianum (silymarin) ameliorate obesity-related metabolic and clinical parameters: A double-blind randomized trial. *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1089938>
- Oliveira, A., Araújo, J., Severo, M., Correia, D., Ramos, E., Torres, D., Lopes, C., Rodrigues, S., Vilela, S., Guiomar, S., Oliveira, L., Alarcão, V., Nicola, P., Mota, J., Teixeira, P., Soares, S., & Andersen, L. F. (2018). Prevalence of general and abdominal obesity in Portugal: Comprehensive results from the National Food, nutrition and physical activity survey 2015-2016. *BMC Public Health*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5480-z>
- Onakpoya, I., Hung, S. K., Perry, R., Wider, B., & Ernst, E. (2011). The use of garcinia extract (hydroxycitric acid) as a weight loss supplement: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Journal of Obesity*, 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/509038>
- Ortega-Regules, A. E., Martínez-Thomas, J. A., Schürenkämper-Carrillo, K., de Parrodi, C. A., López-Mena, E. R., Mejía-Méndez, J. L., & Lozada-Ramírez, J. D. (2024). Recent Advances in the Therapeutic Potential of Carotenoids in Preventing and Managing Metabolic Disorders. In *Plants* (Vol. 13, Number 12). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/plants13121584>
- Pellis, A., Guebitz, G. M., & Nyanhongo, G. S. (2022). Chitosan: Sources, Processing and Modification Techniques. In *Gels* (Vol. 8, Number 7). MDPI. <https://doi.org/10.3390/gels8070393>
- Peng, H., Cheng, Q., Chen, J., Wang, Y., Du, M., Lin, X., Zhao, Q., Chen, S., Zhang, J., & Wang, X. (2025). Green Tea Epigallocatechin-3-gallate Ameliorates Lipid Accumulation and Obesity-Associated Metabolic Syndrome via Regulating Autophagy and Lipolysis in Preadipocytes and Adipose Tissue. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 73(20), 12272–12291. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5c00973>
- Petrangolini, G., Corti, F., Ronchi, M., Arnoldi, L., Allegrini, P., & Riva, A. (2021). Development of an Innovative Berberine Food-Grade Formulation with an Ameliorated Absorption: In Vitro Evidence Confirmed by Healthy Human Volunteers Pharmacokinetic Study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/7563889>
- Pipek, L. Z., Moraes, W. A. F., Nobetani, R. M., Cortez, V. S., Condi, A. S., Taba, J. V., Nascimento, R. F. V., Suzuki, M. O., do Nascimento, F. S., de Mattos, V. C., Iuamoto, L. R., Hsing, W. T., Carneiro-D'Albuquerque, L. A., Meyer, A., & Andraus, W. (2024). Surgery is associated with better long-term outcomes than pharmacological treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-57724-5>
- Ren, Z. qun, Zheng, S. yuan, Sun, Z., Luo, Y., Wang, Y. tong, Yi, P., Li, Y. sheng, Huang, C., & Xiao, W. feng. (2025). Resveratrol: Molecular Mechanisms, Health Benefits, and Potential Adverse Effects. In *MedComm* (Vol. 6, Number 6). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/mco2.70252>
- Senavirathna, T., Shafaei, A., Lareu, R., & Balmer, L. (2024). Unlocking the Therapeutic Potential of Ellagic Acid for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Non-Alcoholic Steatohepatitis. In *Antioxidants* (Vol. 13, Number 4). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/antiox13040485>

- Shagdarova, B., Konovalova, M., Varlamov, V., & Svirshchevskaya, E. (2023). Anti-Obesity Effects of Chitosan and Its Derivatives. In *Polymers* (Vol. 15, Number 19). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/polym15193967>
- Shay, K. P., Moreau, R. F., Smith, E. J., Smith, A. R., & Hagen, T. M. (2009). Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: Molecular mechanisms and therapeutic potential. In *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects* (Vol. 1790, Number 10, pp. 1149–1160). <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.07.026>
- Sivamaruthi, B. S., Kesika, P., & Chaiyasut, C. (2020). The influence of supplementation of anthocyanins on obesity-associated comorbidities: A concise review. In *Foods* (Vol. 9, Number 6). MDPI Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/foods9060687>
- Sjöström, L. (2013). Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. In *Journal of Internal Medicine* (Vol. 273, Number 3, pp. 219–234). <https://doi.org/10.1111/joim.12012>
- Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade. (2020). *Manual de orientação para pessoas com pré-obesidade e obesidade*. <https://www.speo-obesidade.pt/wp-content/uploads/2020/06/Manual-de-orienta%C3%A7%C3%A3o-para-pessoas-com-pr%C3%A9-obesidade-e-obesidade-2.pdf>
- Springer, M., & Moco, S. (2019). Resveratrol and its human metabolites—effects on metabolic health and obesity. In *Nutrients* (Vol. 11, Number 1). MDPI. <https://doi.org/10.3390/nu11010143>
- Superti, F., & Russo, R. (2024). Alpha-Lipoic Acid: Biological Mechanisms and Health Benefits. In *Antioxidants* (Vol. 13, Number 10). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/antiox13101228>
- Suzuki, T., Pervin, M., Goto, S., Isemura, M., & Nakamura, Y. (2016). Beneficial effects of tea and the green tea catechin epigallocatechin-3-gallate on obesity. In *Molecules* (Vol. 21, Number 10). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules21101305>
- Takagi, T., Hayashi, R., Nakai, Y., Okada, S., Miyashita, R., Yamada, M., Mihara, Y., Mizushima, K., Morita, M., Uchiyama, K., Naito, Y., & Itoh, Y. (2020). Dietary intake of carotenoid-rich vegetables reduces visceral adiposity in obese Japanese men—A randomized, double-blind trial. *Nutrients*, 12(8), 1–13. <https://doi.org/10.3390/nu12082342>
- Tena, N., Martín, J., & Asuero, A. G. (2020). State of the art of anthocyanins: Antioxidant activity, sources, bioavailability, and therapeutic effect in human health. In *Antioxidants* (Vol. 9, Number 5). MDPI. <https://doi.org/10.3390/antiox9050451>
- Tsuda, T. (2022). Anthocyanins and Curcumin: Possible Abilities of Prevention of Diabetes and Obesity via Stimulation of Glucagon-Like Peptide-1 Secretion and Induction of Beige Adipocyte Formation. In *J Nutr Sci Vitaminol* (Vol. 68).
- Tutunchi, H., Arefhosseini, S., Nomi-Golzar, S., & Ebrahimi-Mameghani, M. (2023). Effects of Hydroxycitric Acid Supplementation on Body Composition, Obesity Indices, Appetite, Leptin, and Adiponectin of Women with NAFLD on a Calorie-Restricted Diet. *International Journal of Clinical Practice*, 2023. <https://doi.org/10.1155/2023/6492478>
- Unhapipatpong, C., Polruang, N., Shantavasinkul, P. C., Julianon, N., Numthavaj, P., & Thakkinstian, A. (2023). The effect of curcumin supplementation on weight loss and anthropometric indices: an umbrella review and updated meta-analyses of randomized controlled trials. *American Journal of Clinical Nutrition*, 117(5), 1005–1016. <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2023.03.006>

- Velji-Ibrahim, J., Radadiya, D., Devani, K., Patel, H., Nathani, P., Hassan, C., Pugliese, N., Thompson, C., & Sharma, P. (2025). Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Obesity Management in Adults With and Without Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Journal of Obesity*, 2025(1). <https://doi.org/10.1155/job/3897161>
- World Health Statistics 2022 : Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals*. (2022). World Health Organization.
- Yan, R., & Cao, Y. (2025). The Safety and Efficacy of Dietary Epigallocatechin Gallate Supplementation for the Management of Obesity and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Recent Updates. In *Biomedicines* (Vol. 13, Number 1). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/biomedicines13010206>
- Yao, N., Yan, S., Guo, Y., Wang, H., Li, X., Wang, L., Hu, W., Li, B., & Cui, W. (2021). The association between carotenoids and subjects with overweight or obesity: A systematic review and meta-analysis. In *Food and Function* (Vol. 12, Number 11, pp. 4768–4782). Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/d1fo00004g>
- Yin, S., Zhu, F., Liu, Y., & Chen, Q. (2025). Effects of silymarin on insulin resistance and sensitivity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. In *Diabetes Research and Clinical Practice* (Vol. 220). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2025.112008>
- Younes, M., Aggett, P., Aguilar, F., Crebelli, R., Dusemund, B., Filipič, M., Frutos, M. J., Galtier, P., Gott, D., Gundert-Remy, U., Lambré, C., Leblanc, J. C., Lillegaard, I. T., Moldeus, P., Mortensen, A., Oskarsson, A., Stankovic, I., Waalkens-Berendsen, I., Woutersen, R. A., ... Wright, M. (2018). Scientific opinion on the safety of green tea catechins. *EFSA Journal*, 16(4). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5239>
- Zahoor, H. S., Arshad, A., Masood, M. A., Qureshi, M. A. M., & Iqbal, J. (2024). Effect of resveratrol supplementation on metabolic risk markers and anthropometric parameters in individuals with obesity or overweight: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obesity Pillars*, 12. <https://doi.org/10.1016/j.obpill.2024.100141>
- Zhang, C., Chen, J. Da, & Yang, F. Q. (2014). Konjac glucomannan, a promising polysaccharide for OCDDS. In *Carbohydrate Polymers* (Vol. 104, Number 1, pp. 175–181). <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.12.081>
- Zhang, X., Liu, M., Wang, Z., Wang, P., Kong, L., Wu, J., Wu, W., Ma, L., Jiang, S., Ren, W., Du, L., Ma, W., & Liu, X. (2024). A review of the botany, phytochemistry, pharmacology, synthetic biology and comprehensive utilization of *Silybum marianum*. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 15). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1417655>