

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA**

BRUNO DANIEL CORREIA GONÇALVES

**MODULAÇÃO NEGATIVA DO RECEPTOR METABOTRÓPICO DE
GLUTAMATO DO TIPO 5 COMO POSSÍVEL TRATAMENTO DA OBESIDADE
INDUZIDA POR DIETA EM CAMUNDONGOS C57BL/6J**

BELO HORIZONTE

2018

BRUNO DANIEL CORREIA GONÇALVES

MODULAÇÃO NEGATIVA DO RECEPTOR METABOTRÓPICO DE
GLUTAMATO DO TIPO 5 COMO POSSÍVEL TRATAMENTO DA OBESIDADE
INDUZIDA POR DIETA EM CAMUNDONGOS C57BL/6J

Dissertação apresentada ao curso de Pós-
Graduação em Ciências Biológicas –
Fisiologia e farmacologia da Universidade
Federal de Minas Gerais, como requisito
para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Biológicas.

ORIENTADORA: Prof.^a Dr^a. Luciene Bruno Vieira

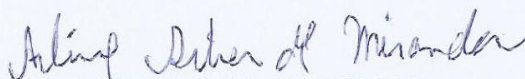
BELO HORIZONTE

2018

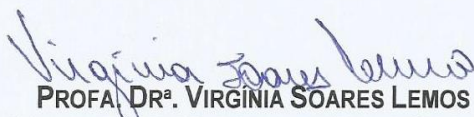
**"MODULAÇÃO NEGATIVA DO RECEPTOR METABOTRÓPICO
DE GLUTAMATO DO TIPO 5 COMO POSSÍVEL TRATAMENTO DA
OBESIDADE INDUZIDA POR DIETA EM CAMUNDONGOS
C57BL/6J"**

BRUNO DANIEL CORREIA GONÇALVES

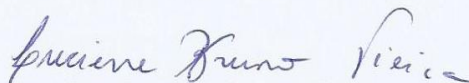
Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia **09 de março de 2018**, pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:



PROFA. DR^a. ALINE SILVA DE MIRANDA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



PROFA. DR^a. VIRGINIA SOARES LEMOS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



PROFA. DR^a. LUCIENE BRUNO VIEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ORIENTADORA

Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas - Fisiologia e Farmacologia
Instituto de Ciências Biológicas - Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Belo Horizonte, 09 de março de 2018

Se soubéssemos algo daquilo que se vai escrever, antes de fazê-lo, antes de escrever, nunca escreveríamos. Não ia valer a pena. Escrever significa tentar saber aquilo que se escreveria se fossemos escrever — só se pode saber depois — antes, é a pergunta mais perigosa que se pode fazer. Mas também a mais comum.

Marguerite Duras

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus.

A todos da minha família, principalmente minha mãe, Cláudia, por todo esforço, dedicação, carinho e amor, pelo apoio em todas as minhas escolhas, pela ótima criação e educação que recebi, pelo cuidado, incentivo para realização do mestrado e pelas oportunidades que tenho hoje. Também ao meu falecido pai, Antônio, pelo esforço, trabalho e dedicação por mim e por toda a nossa família, pela preocupação com minha educação e formação desde cedo, pelos bons momentos e pelo carinho e amor por todos nós. Às minhas irmãs, Amanda e Nathália, pelo amor, incentivo, carinho, convivência e torcida. Sem vocês eu não chegaria tão longe.

À Professora Dra. Luciene Bruno Vieira, que me acolheu no laboratório como seu aluno ainda na graduação, por todo esse período de orientação e pela oportunidade de fazer parte deste e outros projetos, além da ótima convivência, incentivo e amizade.

À Dra. Érica Leandro Vieira pelo carinho, auxílio nos experimentos, escrita da dissertação e orientação no projeto.

Ao Tadeu, amigo e colega de laboratório, pela ajuda com o projeto e também pela ótima convivência.

Aos Professores Drs. Antônio Carlos e Hélon dos Reis pela ótima convivência, auxílio e orientação no projeto, assim como todos os demais colegas de laboratório por toda ajuda e auxílio, além da boa convivência e companheirismo.

À Professora Dra. Aline Miranda e sua aluna Bruna Oliveira, pela orientação e auxílio nos experimentos.

À Professora Dra. Fabíola Ribeiro e suas alunas pelo auxílio no projeto.

À Professora Dra. Cláudia do COLTEC, pelo auxílio nos experimentos.

A todos os demais professores, alunos da UFMG, e pessoas que apesar de não citadas, auxiliaram nesta caminhada.

A todos os técnicos e servidores da UFMG que trabalham nas secretarias, biotérios, limpeza, portaria, biblioteca e outros setores.

Às agências de fomento, CAPES, CNPq e FAPEMIG pelo apoio financeiro que possibilitou a realização deste projeto.

E também à todas as pessoas marcantes em minha vida, amigos, amigas, colegas... pessoas que participam ou participaram dos meus dias e não apenas proporcionaram e dividiram comigo vários momentos de felicidade, mas também me apoiaram em momentos de dificuldade.

Sumário

ABSTRACT.....	7
RESUMO.....	8
LISTA DE FIGURAS.....	10
LISTA DE ABREVIATURAS.....	11
1. Introdução	13
1.1 Obesidade.....	13
1.1.1 Epidemiologia da obesidade	13
1.1.2 Etiologia da obesidade.....	15
1.1.3 Doenças associadas à obesidade.....	16
1.1.4 O tratamento farmacológico da obesidade	20
1.2 Mecanismos de controle da alimentação.....	23
1.2.1 Hipotálamo e o controle do balanço energético	23
1.2.2 Sistema de recompensa e alimentação	28
1.3 Receptor metabotrópico de glutamato do tipo 5.....	29
1.3.1 O papel do receptor metabotrópico de glutamato do tipo 5 no balanço energético	29
1.3.2 O modulador alostérico negativo do receptor mGluR5, VU....	31
2. Justificativa	34
3. Objetivos	35
3.1 Objetivos gerais	35
3.2 Objetivos específicos	35
4. Conclusão	36
5. Referências	37
Anexo A – Aprovação do projeto pela Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA – Protocolo n° 350/2015	54

ABSTRACT

Data from world health organization and Brazil health ministry shows a worldwide tendency for increased obesity and overweight prevalence. Obesity is a risk factor for several diseases including hypertension, diabetes, dyslipidemia, depression and others, due a series of physiological imbalances that can be established on obese individuals, such as a chronic inflammatory response for example. This inflammatory response derived from the adipose tissue is associated to the onset of insulin resistance, diabetes and cardiovascular problems. Obesity pharmacotherapy is based on drugs associated with several adverse effects and limitations regarding efficacy in promoting significant and sustained weight loss. All these factors highlight the importance of developing novel agents for obesity treatment. The metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) is expressed in key areas that regulate metabolism, such as the hypothalamus, the mesolimbic reward system, the nucleus of the solitary tract and also at the periphery in leucocytes, hepatocytes and pancreatic cells. Previous works showed the therapeutic potential of this receptor in obesity. The present work used a negative allosteric modulator of mGluR5, VU, never tested on obesity models. It was observed that obese C57BL/6J mice had elevated body weight, adiposity, serum leptin and cholesterol levels, and also developed an inflammatory response on white adipose tissue evidenced by higher levels of inflammatory cytokines. Treatment with 7,5 mg/Kg of VU promoted weight loss and decreased appetite only in obese mice. Furthermore, only obese mice treated with the compound had decreased serum insulin and inflammatory cytokines levels. It was also demonstrated that transgenic mice that do not express mGluR5 (knockout) have reduced body weight and adiposity compared to their wild-type littermates. Collectively these results reinforce the role of mGluR5 receptors as potential therapeutic targets for treating obesity. It was also demonstrated the efficacy of VU to promote weight loss, reduce feeding and ameliorate the inflammatory response associated with the development of obesity, all risk factors for conditions such as insulin resistance, diabetes, metabolic syndrome and other pathologies. Further studies should clarify the mechanisms and pathways by which VU improved these parameters. Based on these results we conclude that VU, and possibly other negative allosteric modulators of mGluR5, could be important compounds for the treatment of obesity.

Key words: Obesity, mGluR5, high fat diet, VU, C57BL/6J, knockout, insulin, leptin, adiponectin, inflammation, hypothalamus, fluoxetine, cholesterol, triglycerides.

RESUMO

Dados do ministério da saúde e da organização mundial de saúde mostram atualmente uma tendência mundial de maior prevalência de sobrepeso e obesidade. A obesidade é fator de risco para diversas doenças como hipertensão, diabetes, dislipidemias, depressão e outros, devido a uma série de desequilíbrios fisiológicos que podem se estabelecer em indivíduos obesos, como uma resposta inflamatória crônica, por exemplo. Esta resposta inflamatória oriunda do tecido adiposo está ainda relacionada ao estabelecimento de resistência insulínica, diabetes e problemas cardiovasculares. O tratamento farmacológico da obesidade envolve fármacos que apresentam diversos efeitos adversos e limitações em promover perda de peso significativa e sustentada. Estes fatores destacam a necessidade de se desenvolver novos fármacos para o tratamento da obesidade. O receptor metabotrópico de glutamato do tipo 5 (mGluR5) é expresso em áreas chave de regulação do metabolismo e alimentação como o hipotálamo, sistema de recompensa, núcleo do trato solitário e também na periferia em leucócitos, hepatócitos e células pancreáticas. Trabalhos prévios já apontaram para o potencial terapêutico destes receptores no contexto da obesidade. O presente trabalho utilizou o modulador alostérico negativo de mGluR5, VU, jamais testado em modelos de obesidade. Foi verificado que camundongos C57BL/6J obesos apresentaram elevado peso corporal, adiposidade, nível sérico de leptina e colesterol total, e também uma resposta inflamatória no tecido adiposo branco, evidenciada por níveis elevados de citocinas e quimiocinas inflamatórias. O tratamento com VU na dose de 7,5 mg/Kg promoveu redução do peso corporal e da alimentação, redução do nível sérico de insulina e redução dos níveis de citocinas inflamatórias apenas em animais obesos. Além disso, foi demonstrado que camundongos transgênicos, que não expressam o receptor mGluR5 (*knockout*), apresentam menor peso e adiposidade em relação à camundongos selvagens. Estes dados reforçam o papel do receptor mGluR5 como potencial alvo terapêutico para o tratamento da obesidade. Além disso, foi demonstrado a eficácia do composto VU em promover perda de peso, redução do apetite e atenuar a resposta inflamatória associada à obesidade em camundongos, que constituem fatores de risco para o desenvolvimento de resistência à insulina, diabetes e síndrome metabólica, dentre outros problemas. Mais estudos podem elucidar os mecanismos e vias pelos quais o VU promoveu melhora destes parâmetros. Concluímos com os resultados deste trabalho que o VU e possivelmente outros moduladores negativos de mGluR5, podem ser importantes compostos para o tratamento da obesidade.

Palavras chave: Obesidade, mGluR5, dieta hiperlipídica, VU, C57BL/6J, *knockout*, insulina, leptina, adiponectina, inflamação, hipotálamo, fluoxetina, colesterol, triglicérides.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação do peso pelo Índice de Massa Corporal	13
Quadro 2 - Medicamentos utilizados para o tratamento da obesidade	21

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Percentual de brasileiros com sobrepeso de 2006 à 2016. Adaptado de: http://www1.folha.uol.com.br/cotidiano/2017/04/1876179-obesidade-avanca-60-em-dez-anos-mas-numero-fica-estavel-em-2016.shtml . Acessado em 01/03/2018.	14
Figura 2 - Sistema central de melanocortina.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT – 5-Hidroxitriptamina

ABESO – Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome metabólica

AMPA – α -amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico

AMPK – Proteína Cinase Ativada por Adenosina Monofosfato

ANOVA – Análise de Variância

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ARC – Núcleo Arqueado do hipotálamo

AgRP – Peptídeo Relacionado a Agouti

BDNF – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

BSA – Soro-Albumina Bovina

CART – Transcrito Regulado por Cocaína e Anfetamina

CBA – *Cytometric Bead Array*

CCK – Colecistocinina

CEUA – Comitê de Ética no Uso de Animais

CPF – Córtex Pré-Frontal

CRH – Hormônio Liberador de Corticotropina

DAG - Diacilglicerol

DMN – Núcleo Dorso-Medial do hipotálamo

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

DP – Dieta Padrão

DREADD – Receptor Desenhado Ativado por Droga Desenhada

ELISA – Ensaio Imunoenzimático Ligado à Enzima

EUA – Estados Unidos da América

GABA – Ácido- γ -aminobutírico

GLP-1 – Peptídeo Semelhante a Glucagon 1

HFD – Dieta hiperlipídica

IFN γ – Interferon γ

IL-1 α – Interleucina 1 α

IL-6 – Interleucina 6

IL10 – Interleucina 10

IL12 – Interleucina 12

IL12p70 – Interleucina 12p70

IMC – Índice de Massa Corporal

IP3 – Inositol 3-Fosfato

i.p – intra-peritoneal

IRS-1 – Substrato do Receptor de Insulina 1

JUNK – Via Jun Kinase

LHA – Área Lateral Hipotalâmica

LPS – Lipopolissacarídeo
MAN – Modulador Alostérico Negativo
MAPK/ERK – Proteína-cinase-ativada-por-mitógeno/receptor-cinase-extracelular
MCH – Hormônio Concentrador de Melanocortina
MCP-1 – Proteína Quimiotática de Monócitos
mGluR – Receptor metabotrópico de glutamato
mg – miligrama
ml – mililitro
mRNA – RNA mensageiro
mTOR – Alvo da Rapamicina em mamíferos
MPEP – 2-Metil-6-(feniletinil)-Piridina
MTEP – 3-[(2-Metil-1,3-tiazol-4-il)etinil]-Piridina
NAc – Núcleo Accumbens
NO – Óxido Nítrico
NPY – Neuropeptídeo Y
NTS – Núcleo do Trato Solitário
OMS – Organização Mundial de Saúde
PBS – Solução tampão salina-fosfato
PCR – Reação de polimerase em cadeia
pg – picogramas
PIB – Produto Interno Bruto
PLC – Fosfolipase C
PLD – Fosfolipase D
POMC – Pro-Opiomelanocortina
PVN – Núcleo para-ventricular do hipotálamo
rpm – Rotações por minuto
RT-PCR – Reação de Polimerase em Cadeia em Tempo Real
SN – Substância Nigra
SNC – Sistema Nervoso Central
TNF α – Fator de Necrose Tumoral α
UCP-1 – Termogenina
VIGITEL – Programa de Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por Inquérito Telefônico
VMN – Núcleo Ventro-Medial do hipotálamo
VTA – Área Ventral Tegmentar
WT – Tipo Selvagem

1. Introdução

1.1 Obesidade

1.1.1 Epidemiologia da obesidade

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) a obesidade é um problema de saúde pública que já alcança proporções alarmantes em todo o mundo (World Health Organization, 2018). A obesidade e o sobrepeso corporal são definidos como um acúmulo excessivo e anormal de tecido adiposo que pode levar a graves problemas de saúde, dentre os quais podemos destacar a hipertensão, diabetes, depressão, dislipidemias e outros (Kopelman, 2007). A obesidade é aceita atualmente como uma doença de etiologia complexa, envolvendo fatores ambientais, genéticos e comportamentais. Um dos critérios mais utilizados como indicador de sobrepeso e obesidade em estudos epidemiológicos, consiste na determinação do índice de massa corporal (IMC) de um indivíduo, que avalia o peso corporal em quilos dividido pela altura, em metros ao quadrado. De forma geral considera-se um indivíduo com sobrepeso e obesidade quando seu IMC atinge valores superiores a 24,9 Kg/m² e 29,9 24,9 Kg/m², respectivamente (World Health Organization, 2018). O quadro 1 sumariza as diferentes categorias de acordo com valores de IMC, sendo importante destacar que estes valores de referência podem sofrer ajustes de acordo com a faixa etária ou diferentes etnias, por exemplo.

Quadro 1 - Classificação do peso pelo Índice de Massa Corporal

Classificação	IMC (Kg/m²)	Risco de doença
Baixo peso	≤ 18,5	Normal
Peso normal	18,5 – 24,9	Normal
Sobrepeso	25 – 29,9	Pouco elevado
Obesidade grau I	30 – 34,9	Elevado
Obesidade grau II	35 – 39,9	Muito elevado
Obesidade grau III	≥ 40	Muito elevado

O programa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), implementado em 2006 pelo Ministério da Saúde em todas as capitais brasileiras, estima a frequência e distribuição de diversas doenças crônicas no país. Como mostra o gráfico da figura 1, no Brasil existe uma tendência ao aumento do peso corporal há mais de uma década. O levantamento realizado em 2016 apontou que 53,8% da população brasileira acima de 18 anos apresentava IMC superior a 25 Kg/m² e 18,9% apresentava IMC superior a 30 Kg/m², caracterizando obesidade (VIGITEL, 2016).

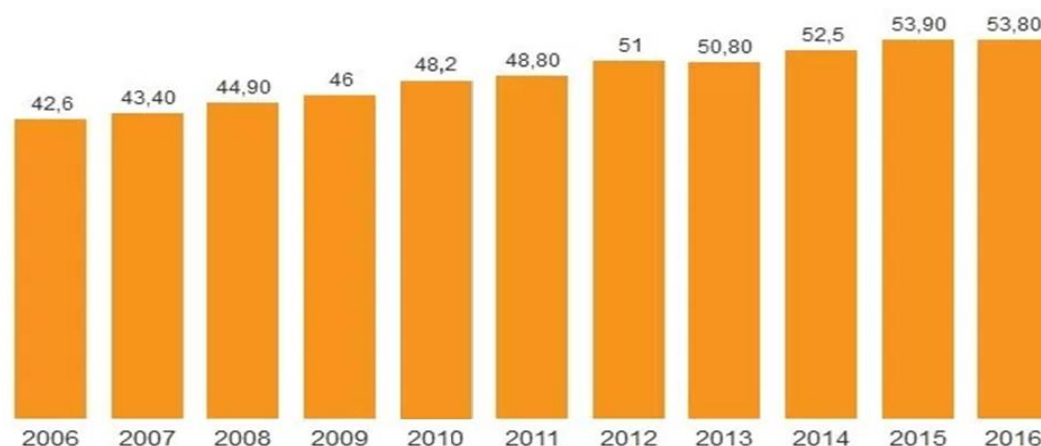


Figura 1 - Percentual de brasileiros com sobrepeso de 2006 à 2016. Adaptado de: <http://www1.folha.uol.com.br/cotidiano/2017/04/1876179-obesidade-avanca-60-em-dez-anos-mas-numero-fica-estavel-em-2016.shtml>. Acessado em 01/03/2018.

Os números globais da obesidade também quase triplicaram desde 1975, e em 2016 mais de 1,6 bilhões de indivíduos acima de 18 anos estavam com sobrepeso, sendo que dentre estes, 650 milhões já se enquadravam como obesos (World Health Organization, 2018). Apesar destes estudos focarem na população adulta, os dados relativos à obesidade infantil também são alarmantes. Em 2015, aproximadamente 41 milhões de crianças com até 5 anos de idade já apresentavam sobrepeso ou obesidade (World Health Organization, 2018). Crianças que sofrem com obesidade infantil são mais propensas a sofrerem de obesidade e problemas associados na fase adulta (Hou *et al.*, 2016) e de fato, as projeções apontam para o aumento da prevalência de sobrepeso na população mundial para 57,8% em 2030 (Kelly *et al.*, 2008).

Uma vez que a obesidade está implicada no desenvolvimento de uma série de outras patologias como aterosclerose, hipertensão e diabetes, seu estudo e manejo são de grande preocupação para a saúde pública. Dados do instituto global McKinsey apontam que 2,8% do produto interno bruto (PIB) global são destinados a cuidados de saúde relacionados à obesidade. No Brasil este número já representa 2,4% do PIB (Dobbs et al., 2014). O prejuízo econômico acarretado pela obesidade não se limita ao gasto direto com saúde, incluindo também redução da qualidade de vida, problemas sociais, incapacidade e invalidez, abstenções no trabalho e a queda de produtividade. O crescente número de casos da doença se configura, a longo prazo, um prejuízo na sustentabilidade das políticas de saúde e economia dos países.

1.1.2 Etiologia da obesidade

A obesidade é uma doença de etiologia multifatorial. Embora haja causas genéticas por trás do seu desenvolvimento, o curto intervalo temporal em que se observa um grande aumento de sua prevalência sugere que apenas fatores genéticos não explicam esta epidemia. Modificações genéticas levam tempo para se estabelecer e assim fatores ambientais aliados à genética explicam melhor o crescente número de casos da doença (Hill e Peters, 1998; Weinsier *et al.*, 1998; Serra-Majem e Bautista-Castano, 2013).

Ao longo dos últimos anos, o crescente consumo de alimentos mais palatáveis e calóricos, ricos em gorduras e carboidratos, são vistos como os grandes responsáveis pelo maior ganho de peso, ao lado da tendência ao sedentarismo e menor gasto energético diário (Hill e Peters, 1998). Evidências apontam que o estoque de energia no tecido adiposo ocorre de maneira mais acentuada quando a fonte calórica é a gordura, em comparação a carboidratos e proteínas (Westerterp-Plantenga *et al.*, 1997; Comuzzie e Allison, 1998). Também há trabalhos mostrando a associação entre baixo gasto energético diário, ganho de peso e obesidade (Ravussin *et al.*, 1988).

Apesar de responsáveis pela menor parte dos casos de obesidade, diversas mutações são associadas à doença, podendo afetar ambos os

lados da balança energética relacionada ao ganho de peso (Bray e Bouchard, 1997). Dentre as mutações monogênicas associadas à obesidade, se destacam aquelas que ocorrem nos genes para receptores do hormônio liberador de corticotropina (Challis *et al.*, 2004), leptina e receptor de leptina (Noble, 1997; Clement *et al.*, 1998), receptores 3 e 4 de melanocortina (Lee *et al.*, 2002; Lubrano-Berthelier *et al.*, 2003), pro-opiomelanocortina (POMC) (Krude *et al.*, 1998), proteína convertase 1 (Jackson *et al.*, 1997), e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (Gratacos *et al.*, 2007). A maior parte dos casos de obesidade relacionados a mutações em um único gene, correspondem àquelas associadas ao receptor 4 de melanocortina (Rankinen *et al.*, 2006).

Na espécie humana, relacionado ao fator ambiente, outro aspecto associado ao ganho de peso é a situação econômica. Apesar de muitas vezes negligenciada, a influência da classe social sobre o desenvolvimento da obesidade tem sua importância bem reconhecida atualmente. Estudos demonstram elevada prevalência de sobrepeso e obesidade em classes mais baixas em ambos os sexos, associando ainda fatores como a educação (Drewnowski e Specter, 2004; Drewnowski e Darmon, 2005). Um dos motivos apontados para que indivíduos de classes mais altas apresentem números inferiores de obesidade, está no acesso a alimentos de melhor qualidade, com melhores valores nutricionais, porém maior custo (Drewnowski e Specter, 2004; Power, 2005; Volaco *et al.*, 2017). Outras razões incluem o estímulo e a educação sobre a importância da prática de atividades físicas, bem como o acesso às mesmas (Mclaren, 2007).

1.1.3 Doenças associadas à obesidade

O sobrepeso e a obesidade podem predispor ao desenvolvimento de outras doenças. Características marcantes observáveis em indivíduos obesos são níveis elevados de glicose, insulina, leptina e citocinas inflamatórias. Desequilíbrios nos níveis destes parâmetros estão correlacionados entre si, e também ao aparecimento de outras doenças como: Hipertensão, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, resistência à insulina, diabetes do tipo 2, osteoartrite, esteatose hepática, doenças renais, câncer e problemas respiratórios (Dandona *et al.*, 2004; Van Gaal *et al.*, 2006;

Kopelman, 2007). A relação entre inflamação, resistência à insulina, diabetes, aterosclerose e problemas cardiovasculares, são exemplos de associação entre parâmetros alterados em indivíduos obesos. Será abordado a seguir um mecanismo proposto para explicar esta inflamação e sua relação com a resistência à insulina e aterosclerose:

O estabelecimento da obesidade ocorre paralelamente à expansão em número e tamanho dos adipócitos para acomodar o excesso de calorias ingerido (Wood *et al.*, 2009). Esta expansão depende de um processo paralelo de angiogênese para acomodar este crescimento (Halberg *et al.*, 2009; Wood *et al.*, 2009). Na obesidade a formação de novos vasos não acompanha a expansão do tecido adiposo e os adipócitos são afetados pela falta de oxigenação adequada. A falta de oxigenação estimula a produção de fatores inflamatórios e também do fator induzido por hipóxia (HIF1 α) (Halberg *et al.*, 2009). Este fator, HIF1 α , pode induzir fibrose e inflamação no tecido adiposo (Halberg *et al.*, 2009).

O tecido adiposo branco é um tecido metabolicamente ativo que secreta diversas adipocinas, dentre elas importantes mediadores inflamatórios como o fator de necrose tumoral α (TNF α), interleucinas (IL) como a IL-1 β , IL-6 e a proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1) (Wood *et al.*, 2009). O processo inflamatório associado à expansão do tecido adiposo e hipóxia é acompanhado de morte celular e aumento na secreção de mediadores inflamatórios pelos adipócitos e macrófagos residentes, dentre estes a quimiocina MCP-1. Corroborando este contexto de resposta inflamatória do tecido adiposo em expansão, foi reportado que existe uma regulação da liberação de MCP-1 pela liberação de HIF α em adipócitos (Yu *et al.*, 2011). Esta quimiocina MCP-1 atua recrutando monócitos e linfócitos T, que se infiltram no tecido adiposo formando “estruturas semelhantes à coroas” (Cinti *et al.*, 2005; Cho *et al.*, 2007). Macrófagos residentes e macrófagos recrutados para o tecido, além de células dendríticas são responsáveis pela produção e elevação dos níveis de IL12p70 que estimula a diferenciação de linfócitos para o subtipo Th1. Estes linfócitos do subtipo Th1, por sua vez, liberam principalmente a citocina pró-inflamatória IFN γ , que estimula a atividade dos macrófagos contribuindo para a liberação de ainda mais

citocinas inflamatórias, dentre elas a própria IL12p70 (Otani *et al.*, 1999; Lumeng *et al.*, 2007; Nishimura *et al.*, 2009).

Apesar de importantes para formação de novos vasos (Cho *et al.*, 2007) estes macrófagos infiltrados se contrapõem aos macrófagos residentes no tecido adiposo, que em condições homeostáticas se encontram predominantemente em um perfil alternativamente ativado, denominado M2, e caracterizado por maior produção de moléculas como IL-1, IL-4 e IL-10 de caráter anti-inflamatório (Gordon e Martinez, 2010). A infiltração de macrófagos pró-inflamatórios, ou classicamente ativados M1, favorece o estado pró-inflamatório contribuindo para a elevação nos níveis de diversos mediadores inflamatórios como TNF α , IL12p70, IL-6 e IL-1 β (Lumeng *et al.*, 2007). Além disso, contribui para a redução da produção de adiponectina pelos adipócitos, importante adipocina de caráter anti-inflamatório e de efeito protetor no contexto da obesidade (Nigro *et al.*, 2013).

A insulina, um dos principais reguladores energéticos, é liberada por células β -pancreáticas e ativa receptores promovendo sinalização por diferentes vias, como a via PI3K-Akt e MAPK (Kim *et al.*, 2006; Muniyappa *et al.*, 2013). No contexto de resistência insulínica, pode ocorrer uma hiperinsulinemia compensatória, (Hotamisligil, 2003; Dandona *et al.*, 2004; Fantuzzi, 2005). As vias PI3K-AKT e MAPK não são afetadas igualmente pela resistência insulínica e desta maneira, a hiperinsulinemia pode levar à efeitos secundários como disfunção endotelial e maior risco de problemas cardiovasculares, como aterosclerose e trombose, através da maior expressão de moléculas de adesão, fatores coagulantes, menor produção de óxido nítrico (NO) e outros fatores (Kim *et al.*, 2006; Muniyappa *et al.*, 2013).

Um mecanismo proposto para explicar a resistência insulínica em indivíduos obesos, se baseia na observação de que o acúmulo de gordura em locais como o músculo ou o fígado, por diferentes métodos inibe a ação deste hormônio, sugerindo a deposição ectópica de gordura como responsável pela resistência insulínica (Hunnicuttt *et al.*, 1994; Reitman e Gavrilova, 2000; Thompson *et al.*, 2000; Bachmann *et al.*, 2001; Kim *et al.*, 2001). Outro mecanismo, sugere que a inflamação crônica presente nos indivíduos obesos afete outros órgãos como o músculo e fígado, impedindo a sinalização adequada da insulina sobre estes tecidos. Esta maior sinalização

inflamatória envolve citocinas inflamatórias como a IL-6 e o TNF α , presentes em níveis elevados em indivíduos obesos (Guerre-Millo, 2004; Moon *et al.*, 2004). Em suporte a esta teoria o TNF α exógeno em ratos e humanos inibe a captação de glicose estimulada por insulina, através da fosforilação do substrato do receptor de insulina (Lang *et al.*, 1992; Paz *et al.*, 1997; Hotamisligil, 2003; Plomgaard *et al.*, 2005). A IL-6 também pode induzir resistência à insulina através de outros mecanismos (Senn *et al.*, 2003). Ainda, o *knockout* de elementos chave às vias inflamatórias em modelos experimentais (Uysal *et al.*, 1997), assim como fármacos anti-inflamatórios (Hundal *et al.*, 2002), atenuam a resistência à insulina associada à obesidade. Estes dois mecanismos não são mutuamente exclusivos, e é possível que ocorram concomitantemente em indivíduos obesos (Summers, 2006).

No processo de aterosclerose e trombose já foi descrito um papel chave da resposta inflamatória em aproximadamente 80% dos casos de óbito associados (Albert *et al.*, 2002). Os mecanismos pelo qual macrófagos, linfócitos, e mediadores inflamatórios constituem fatores de risco incluem: maior expressão de moléculas de adesão, maior proliferação do músculo liso vascular, recrutamento de células imunes para o tecido, expressão de moléculas pró-coagulantes e redução da produção de NO, de atividade vasodilatadora e anticoagulante, dentre outros (James *et al.*, 2004).

Outros problemas associados ao sobrepeso são a maior deposição de gordura no tórax e abdômen, podendo induzir alterações mecânicas e afetar o volume pulmonar e a taxa de ventilação destes indivíduos. Estas alterações podem levar à apneia do sono e conseqüentemente, arritmias cardíacas (Kopelman, 2007). Os elevados níveis de colesterol total e triglicérides, característicos de indivíduos obesos, também são fatores de risco para doenças cardiovasculares e dislipidemia (Klop *et al.*, 2013). Ainda, a obesidade pode predispor ao desenvolvimento de transtornos de ansiedade e depressão (Luppino *et al.*, 2010; Smits *et al.*, 2010).

1.1.4 O tratamento farmacológico da obesidade

O tratamento da obesidade é complexo e abrangente, podendo incluir reeducação alimentar, maior atividade física, administração de diferentes tipos de drogas e intervenção cirúrgica. Por diversos motivos a modificação dos hábitos pode ser insuficiente para o controle do ganho de peso. Nestes casos o emprego da terapia farmacológica pode ser um importante tratamento adjunto para a perda de peso. Uma intervenção farmacológica de sucesso ocorre quando o paciente é capaz de manter uma redução do peso corporal de relevância clínica (3% a 5% do peso inicial). É importante ressaltar que o tratamento farmacológico deve ser aliado à reeducação alimentar e exercícios físicos. Não existe nenhum tratamento efetivo para a obesidade que não envolva mudanças no estilo de vida (ABESO, 2016).

Atualmente, os quatro principais aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento da obesidade são: Sibutramina, orlistate, liraglutida, e cloridrato de lorcasserina. Outras drogas como a fluoxetina, o topiramato, a bupropiona, naltrexona e a lisdexanfetamina, foram desenvolvidas para o tratamento de outras doenças, mas também podem ser utilizadas para promover a perda de peso. Este tipo de utilização de efeitos secundários de uma droga para o tratar condições diferentes do descrito na bula é referida por *off-label* (ABESO, 2016).

A sibutramina é o fármaco com registro válido na ANVISA mais antigo do Brasil (1998) (ANVISA, 2017). Sua ação consiste em bloquear a recaptação no SNC dos neurotransmissores noradrenalina e serotonina. Os efeitos adversos associados ao seu uso incluem boca seca, constipação, insônia, tontura, dores de cabeça, e elevações leves da frequência cardíaca e pressão arterial diastólica (Ryan *et al.*, 1995; Bray *et al.*, 1996; Hanotin *et al.*, 1998). Em contraste ao mecanismo central da sibutramina, a ação do orlistate consiste em impedir a estocagem de gordura proveniente da alimentação, através da inibição das lipases gástricas e pancreáticas. Esta inibição reduz consideravelmente a absorção de ácidos graxos livres e colesterol dos alimentos (Hadvary *et al.*, 1988). Os principais efeitos adversos reportados decorrentes de seu uso são: esteatorreia, flatulência, dores de barriga e urgência fecal (Drent *et al.*, 1995). A liraglutida diferente da sibutramina e orlistate que se administram via oral, é um medicamento

injetável, cujo mecanismo de ação envolve ação direta sobre o hipotálamo, via receptor para peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1). Seu uso pode provocar efeitos adversos como problemas na vesícula biliar, pancreatite, náusea, vômitos e diarreia (Lau *et al.*; Pi-Sunyer *et al.*, 2015).

O fármaco mais recentemente aprovado no Brasil para o tratamento da obesidade é o cloridrato de lorcasserina, registrado junto à ANVISA em 2016. Atuando sobre a sinalização serotoninérgica e neurotransmissão hipotalâmica no SNC (Thomsen *et al.*, 2008), a lorcasserina promove saciedade, redução do apetite e do peso corporal. Aproximadamente 5% dos pacientes sofrem de efeitos adversos como: dores de cabeça, tontura, fadiga, náusea e boca seca (Smith *et al.*, 2010; Fidler *et al.*, 2011).

Quadro 2 - Medicamentos utilizados para o tratamento da obesidade

Droga	Apresentação	Mecanismo	Nome comercial
Cloridrato de sibutramina	Oral, cápsulas (10-15 mg)	Inibidor da recaptção de monoaminas	Biomag® - Aché
Orlistate	Oral, cápsulas (120 mg)	Inibidor das lipases	Lipoxen - Brainfarma
Liraglutida	Injetável (0,6-3,0 mg)	Agonista de receptores GLP-1	Saxenda™ – Novo Nordinsk®
Cloridrato de lorcasserina hemiidratado	Oral, comprimidos (10 mg)	Agonista de receptores 5-HT _{2C} e 5-HT _{1B}	Belviq® - Eisai
Cloridrato de fluoxetina	Oral, cápsulas (20 mg)	Inibidor seletivo da receptção de 5-HT	Prozac – Eli Lilly
Topiramato	Oral, comprimidos (25-100 mg)	Inibidor gabaérgico	Topamax – Janseng Cilag
Dimesilato de lisdexanfetamina	Oral, cápsulas (30-70 mg)	Aumento da transmissão dopaminérgica	Shire – Venvanse
Cloridrato de bupropiona	Oral, comprimidos (150-300 mg)	Inibidor da receptção de monoaminas	Glaxosmithkline – Wellbutrin XL
Cloridrato de naltrexona	Oral, comprimidos (50 mg)	Antagonista de receptores opióides	Cristália – Revia

Os medicamentos mais comumente utilizados para perda de peso *off-label* são o inibidor da recaptção de serotonina fluoxetina, o anticonvulsivante topiramato e a associação entre bupropiona (inibidor da recaptção de monoaminas) e naltrexona (antagonista opioide).

A fluoxetina é mais comumente empregada para o tratamento do transtorno depressivo e ansiedade, porém, estudos clínicos demonstraram a eficácia da fluoxetina em promover perda de peso por até mais de 6 meses (Levine *et al.*, 1987; Goldstein *et al.*, 1994). Sua utilização também mostrou resultados muito positivos em transtornos como a bulimia e a compulsão alimentar, reduzindo a intensidade e frequência das crises (Milano *et al.*, 2013; Bello e Yeomans, 2018). Para perda de peso, entretanto, além dos efeitos adversos a redução do peso tende a ser transitória, não sendo indicado seu uso prolongado para esta finalidade (Darga *et al.*, 1991). Os efeitos terapêuticos do topiramato que se dão provavelmente via neurotransmissão gabaérgica (Rosenfeld, 1997), são acompanhados de outros efeitos como: perda da capacidade de concentração, memória, disfunção cognitiva, sonolência e parestesia, litíase renal, problemas de fala, dores de cabeça, tontura, boca seca, fadiga e diarreia (Levisohn, 2000; Bray *et al.*, 2003; Mcelroy *et al.*, 2003; Giannopoulou *et al.*, 2015). O dimesilato de lisdexanfetamina por se tratar de uma anfetamina, tem seus efeitos via aumento da transmissão dopaminérgica, promovendo a elevação do metabolismo, inibição do apetite, e também hipertensão, taquicardia e hipertermia, além de potencial uso abusivo (Dolder *et al.*, 2017; Gasior *et al.*, 2017).

Até o presente momento, as expectativas farmacológicas relativas à magnitude da perda de peso, manutenção desta perda, redução de fatores de risco para outras doenças e efeitos colaterais não foram correspondidas. A expansão do conhecimento acerca dos diversos processos fisiológicos que controlam o balanço energético levou ao desenvolvimento de vários compostos para perda de peso. Entretanto, o relativo baixo número de medicamentos aprovados para o tratamento da obesidade, e a utilização *off-label* de medicamentos como a fluoxetina e topiramato no tratamento da obesidade realçam a importância de mais pesquisas para o desenvolvimento de fármacos para o tratamento da obesidade.

1.2 Mecanismos de controle da alimentação

1.2.1 Hipotálamo e o controle do balanço energético

A compreensão dos processos fisiológicos envolvidos no controle da alimentação e regulação do balanço energético é de suma importância para o desenvolvimento de terapias direcionadas ao controle do peso e de transtornos alimentares. Em 1953, foi proposto que sinais oriundos do tecido adiposo integrados a outros sinais periféricos e centrais exerciam a regulação da ingestão de alimentos (Kennedy, 1953). O mecanismo sugerido por Kennedy implica que o início e o término das refeições é regulado por diversos fatores além da depleção/reposição de reservas, como: hábitos, memória associativa, oportunidade, fatores sociais e sinais provenientes do tecido adiposo (Woods e Strubbe, 1994). A caracterização da influência de diversos hormônios e peptídeos sobre o controle do metabolismo permitiu um grande avanço no entendimento destes mecanismos regulatórios. Também permitiu a identificação de áreas chaves integrando estes sinais, como o hipotálamo e o sistema central de melanocortina. A figura 2 apresenta uma visão geral da integração destes sinais periféricos com o SNC.

O trabalho de Hetherington e Ranson publicado em 1940 descreve a indução de obesidade em ratos por meio de lesões em diferentes áreas hipotalâmicas, dando os primeiros passos para o entendimento do papel destas áreas como os núcleos dorso (DMN) e ventromediais (VMN) do hipotálamo, núcleo arqueado (ARC), fórnix, núcleo premamilar e a porção ventral da área lateral hipotalâmica (LHA) (Hetherington e Ranson, 1940). Hoje são reconhecidas as principais vias hipotalâmicas envolvidas na regulação do metabolismo, e este sistema é denominado sistema central de melanocortina. A via relacionada ao NPY/peptídeo relacionado a agouti (AgRP), está diretamente implicada em efeitos orexígenos, incluindo a redução do gasto de energia, lipogênese e estímulo à alimentação. Diversas técnicas foram utilizadas na construção deste conhecimento, como a deleção seletiva desses neurônios em animais adultos, a ativação dos mesmos por optogenética ou a utilização de receptores desenhados ativados exclusivamente por drogas desenhadas (DREADD) (Bewick *et al.*, 2005; Alexander *et al.*, 2009; Aponte *et al.*, 2011). Neurônios presentes no ARC se projetam para áreas como o PVN, onde receptores para o NPY são

abundantes (Gerald *et al.*, 1996). A liberação de NPY por neurônios provenientes do ARC promove os efeitos orexígenos. Esta sinalização do NPY pela via ARC-PVN pode ser ativada pela redução dos depósitos de gordura, jejum, perda de peso, restrição calórica, lactação e atividade física intensa (Lewis *et al.*, 1993; Smith, 1993). Assim como o NPY, o hormônio concentrador de melanocortina (MCH) e as orexinas A e B (também referidas por hipocretinas 1 e 2) promovem efeitos orexígenos centrais estimulados por fatores como o jejum (Qu *et al.*, 1996; Sakurai *et al.*, 1998).

Outra população presente no ARC é formada pelos neurônios que sintetizam a POMC. A síntese de POMC, precursor da melanocortina, ocorre apenas em neurônios do ARC que se projetam para áreas de controle metabólico, como o PVN (Kiss *et al.*, 1984). Além de receptores para NPY/AgRP, também estão expressos para a melanocortina no PVN, como os receptores M3 e M4, associados a efeitos anorexígenos (Mountjoy *et al.*, 1994; Fan *et al.*, 1997). Este grupo de neurônios induz efeitos opostos à sinalização por NPY/AgRP e foi comprovado que os níveis de RNA mensageiro (mRNA) para POMC se correlacionam inversamente com o tempo de jejum (Schwartz *et al.*, 1997; Thornton *et al.*, 1997). É interessante que o AgRP expresso por neurônios NPY/AgRP é um antagonista endógeno dos receptores para melanocortinas evidenciando o *cross-talk* entre estas duas populações de neurônios hipotalâmicos e sua função de regulação do metabolismo (Graham *et al.*, 1997). Outros peptídeos envolvidos em efeitos anorexígenos centrais são o hormônio liberador de corticotropina (CRH), sintetizado em neurônios da área PVN (Dallman, 1993) e o transcrito regulado por cocaína e anfetamina (CART). A existência do CART foi descoberta a partir do estudo do efeito da administração de cocaína e anfetaminas sobre a expressão de diversos genes por reação de polimerase em cadeia (PCR) (Douglass *et al.*, 1995). Este transcrito é expresso mesmo na ausência da estimulação por estas drogas, e seus níveis em neurônios do ARC também estão inversamente relacionados ao tempo de jejum (Kristensen *et al.*, 1998). Diversos outros sinais centrais e periféricos participam desta regulação, e o balanço final da sinalização destes dois grupos neuronais determina a predominância de estímulos orexígenos ou anorexígenos. Dentre estes estímulos será ressaltado o papel dos hormônios

insulina, leptina, adiponectina e da sinalização associada ao sistema de recompensa.

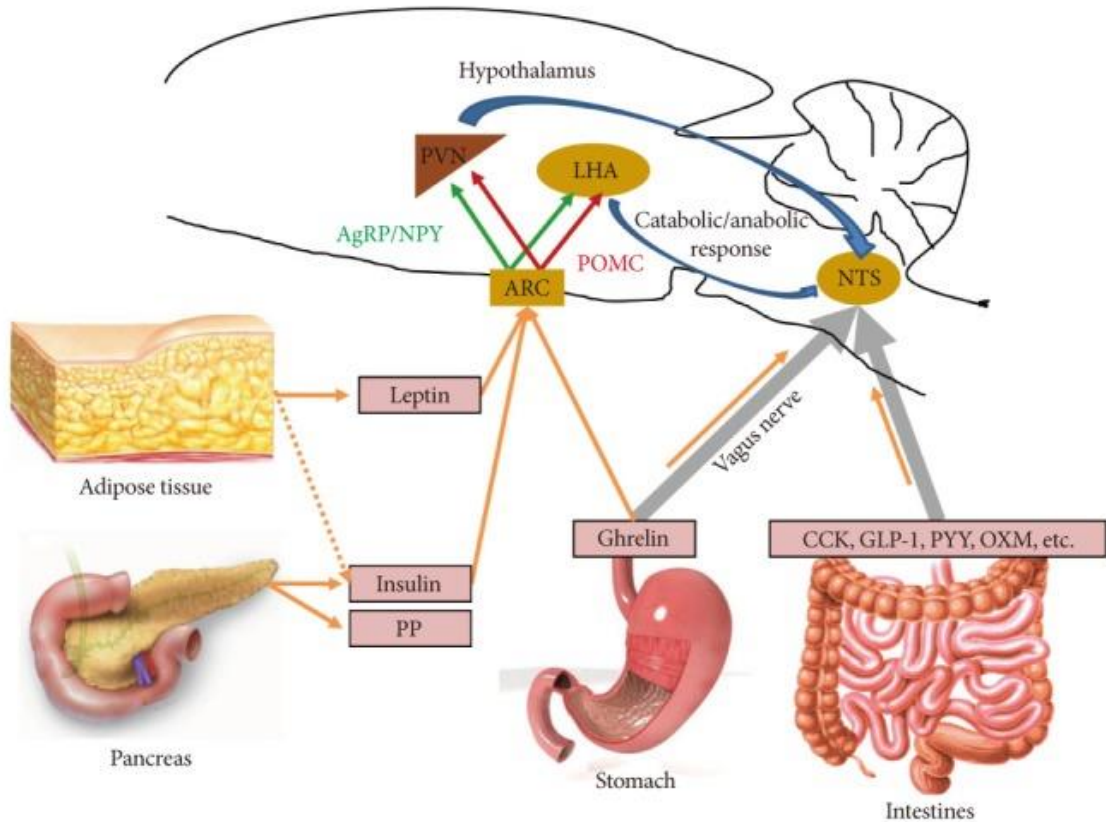


Figura 2 - Sistema central de melanocortina.

Representação de vias e moléculas sinalizadoras na regulação do apetite. A leptina secretada pelo tecido adiposo, e a insulina secretada pelo pâncreas estimulam a sinalização por POMC em neurônios do ARC, e inibem a liberação de AgRP/NPY, reduzindo o apetite. Em contrapartida a grelina e outros mediadores aumentam o apetite atuando estimulando neurônios do do grupo AgRP/NPY no hipotálamo e neurônios do tronco encefálico. Adaptado de: (Yu e Kim, 2012)

A insulina apesar de ser liberada por células pancreáticas tem sua concentração sanguínea proporcional à adiposidade de um indivíduo (Polonsky *et al.*, 1988). É sabido que este hormônio ganha acesso ao SNC através de receptores presentes em células capilares endoteliais (Woods *et al.*, 2003), e há evidências da presença de receptores de insulina no ARC (Wilcox *et al.*, 1989). A insulina pode modular sinais de saciedade envolvidos na frequência de alimentação e no tamanho da porção ingerida. Foi demonstrado que a administração de colecistocinina (CCK) provoca uma redução da porção ingerida, e este efeito é potencializado pela coadministração da insulina (Matson *et al.*, 1997). A CCK é um peptídeo

endógeno liberado pelo trato digestivo durante as refeições. Assim como outros peptídeos ela envia sinais aferentes de saciedade que podem ser conduzidos por nervos como o nervo vago, ou mesmo transmitidos diretamente por receptores presentes no SNC (Smith *et al.*, 1985; Figlewicz *et al.*, 1989). Outros fatores como a distensão estomacal também atuam de maneira sinérgica à CCK promovendo sensação de saciedade (Schwartz *et al.*, 1993). Adicionalmente, a administração central de insulina inibe a produção de mRNA para NPY reforçando os efeitos anorexígenos deste hormônio (Sipols *et al.*, 1995)

A leptina é um hormônio produzido pelo tecido adiposo que também participa do controle metabólico influenciando tanto a ingestão de alimentos (Alingh Prins *et al.*, 1986), quanto o gasto energético (Trayhurn *et al.*, 1977). Assim como a insulina, a leptina endógena ganha acesso ao SNC através de receptores transportadores (Banks *et al.*, 1996). Menores níveis de leptina no estado de jejum, assim como de menor adiposidade estão implicados em uma maior atividade dos neurônios NPY/AgRP promovendo a alimentação (Elias *et al.*, 1999). A administração central de leptina reduz os níveis elevados de mRNA para NPY observados após jejum (Schwartz *et al.*, 1996). Desta maneira, além da insulina a sinalização de NPY/AgRP também está sobre controle de *feedback* negativo proveniente da sinalização por leptina. A leptina também pode atuar em receptores presentes em neurônios anorexígenos, modulando a expressão do mRNA para POMC nestes neurônios (Elias *et al.*, 1999). Além disso, a administração direta de leptina no SNC reduz a alimentação (Mercer *et al.*, 1996; Schwartz *et al.*, 1996). Estes dados sugerem que a leptina atua tanto através da inibição de vias orexígenas relacionadas ao NPY/AgRP, quanto através da estimulação de vias anorexígenas relacionadas a produção de POMC no SNC.

A adiponectina é uma das adipocinas mais abundantes produzidas pelo tecido adiposo, e diferente de outras adipocinas como a leptina, seus níveis se correlacionam inversamente à adiposidade de um indivíduo (Hotta *et al.*, 2001). Estes níveis também sofrem influência de diversos outros fatores como o gênero, idade, prática de atividades físicas, consumo de alimentos, tabaco e álcool, fazendo com que haja considerável variação mesmo entre indivíduos de mesmo IMC e adiposidade (Cnop *et al.*, 2003). Esta adipocina

participa da regulação de diversos processos como ativação de leucócitos e liberação de citocinas inflamatórias, regulação do apetite, regulação do metabolismo de lipídios e carboidratos e remodelação vascular e óssea (Orru *et al.*, 2017). Alguns estudos também já demonstraram uma correlação positiva entre a produção e liberação de insulina e adiponectina (Liu e Liu, 2009), e melhora na sensibilidade à insulina mediada por adiponectina (Shehzad *et al.*, 2012). O papel da adiponectina em processos inflamatórios se relaciona com seus efeitos sobre a ação da insulina. A adiponectina inibe a transcrição do gene para TNF α e ativação da via NF- κ B, ambos envolvidos com o desenvolvimento de resistência à insulina (Vendrell *et al.*, 2004). Ainda, outras evidências também apontam que esta adipocina estimula a produção de citocinas anti-inflamatórias como a IL-10 (Nigro *et al.*, 2013). Por outro lado, o TNF α e outras citocinas pró-inflamatórias como a IL-6 inibem a produção de adiponectina (Fasshauer *et al.*, 2003; Vendrell *et al.*, 2004). Receptores para a adiponectina estão presentes no hipotálamo, e enquanto animais *knockout* para o receptor AdipoR1 exibem maior adiposidade e resistência à insulina, a deleção do gene para o receptor AdipoR2 promove efeitos opostos: resistência à obesidade induzida por dieta e maior tolerância à glicose (Bjursell *et al.*, 2007). Outros trabalhos ainda demonstraram que a administração de dieta HFD a camundongos eleva a expressão do gene para estes dois receptores de adiponectina no ARC, e que a administração central de adiponectina promove melhor ação da insulina e redução de marcadores inflamatórios (Koch *et al.*, 2014). Desta maneira, acredita-se que maiores níveis de adiponectina promovam efeitos benéficos associados à redução do risco de se desenvolver transtornos associados à obesidade, e diferentes abordagens como a administração de adiponectina recombinante e de compostos que estimulam sua síntese já foram propostas para o tratamento destas patologias (Nigro *et al.*, 2013).

Atualmente o papel do hipotálamo como integrador central de diferentes sinais metabólicos é bem estabelecido, assim como a existência de sistemas neuronais envolvidos no estímulo e inibição da alimentação (Yu *et al.*, 2012). Estes sistemas integram sinais de curto prazo, como a distensão estomacal e a liberação de mediadores de saciedade, com sinais de médio-longo prazo, como níveis de insulina e leptina. Outros elementos como o GLP-1 e a

grelina, os sistemas serotoninérgico, glutamatérgico, gabaérgico e adrenérgico, e vários outros também atuam modulando estes sinais (Slangen, 1974; Van Den Pol *et al.*, 1995; Turenius *et al.*, 2009; Feijo Fde *et al.*, 2011). A participação da sinalização dopaminérgica será abordada adiante em relação aos efeitos hedônicos da alimentação e sua relevância para transtornos alimentares.

1.2.2 Sistema de recompensa e alimentação

Diversos estímulos podem evocar sensações de prazer e bem-estar como sexo, drogas de abuso ou comida, e estas sensações prazerosas reforçam determinados comportamentos aumentando o sucesso evolutivo dos organismos. Atualmente está bem estabelecido o papel de vias mesolímbicas que se comunicam com o córtex e outras áreas, em atribuir não apenas valor e recompensa a determinados estímulos, mas também respostas aversivas (Kelley e Berridge, 2002).

Inicialmente grande parte do interesse sobre a relevância do sistema de recompensa focava questões relacionada às drogas de abuso. Entretanto, já foi demonstrado que o sistema de recompensa também pode interferir no controle do apetite e conseqüentemente alimentação (Erlanson-Albertsson, 2005). Alimentos saborosos geralmente possuem alto teor de açúcar e lipídeos, e sua ingestão ativa vias de recompensa evocando a sensação de prazer e estimulando a busca por estes alimentos (Erlanson-Albertsson, 2005). Estas vias se comunicam com vias hipotalâmicas e de fato, já foi demonstrado que dietas ricas em gordura podem elevar os níveis de NPY no ARC, assim como dietas contendo sacarose (Kaga *et al.*, 2001; Huang *et al.*, 2004).

A dopamina é o principal neurotransmissor implicado na sinalização do sistema de recompensa (Kelley e Berridge, 2002; Salamone e Correa, 2002). Estudos demonstraram que ratos incapazes de produzir dopamina morrem por inanição, reforçando o valor evolutivo do sistema de recompensa no estímulo à busca por alimentos (Szczyпка *et al.*, 2001). As principais vias e áreas deste sistema que exercem influência sobre a alimentação incluem a área ventral tegumentar (VTA), o córtex insular, córtex anterior cingulado, córtex orbitofrontal, substância nigra (SN),

amígdala, córtex pré-frontal (CPF), globo pálido, putâmen, núcleo accumbens (NAc) e núcleo caudado (Dardeno *et al.*, 2010; Suzuki *et al.*, 2012). A administração direta de agonistas opioides, gabaérgicos, ou antagonistas glutamatérgicos no NAc, é capaz de induzir a ingestão de alimentos mais palatáveis (Stratford e Kelley, 1997; Kelley *et al.*, 2002; Blasio *et al.*, 2014). Também foi demonstrado que o NAc se comunica com a LHA, sugerindo um papel regulatório desta área sobre a alimentação, (Phillipson e Griffiths, 1985; Stratford e Kelley, 1999). Estes dados sugerem que o NAc poderia agir modulando a inibição direta e indiretamente dos neurônios da LHA, alterando assim o balanço entre sinais anorexígenos e orexígenos do sistema central de melanocortina.

As propriedades recompensadoras dos alimentos estão ainda sobre influência de outros elementos chave no controle da alimentação. Por exemplo, a leptina é capaz de modular os sinais aferentes de receptores gustativos presentes na língua (Kawai *et al.*, 2000), e seus receptores são expressos em áreas associadas ao sistema de recompensa como a VTA e SN (Morton e Schwartz, 2011). A grelina secretada pelo trato digestivo também pode atuar sobre neurônios dopaminérgicos da VTA afetando a sinalização dopaminérgica no NAc (Atalayer *et al.*, 2013). O sistema de recompensa também se comunica com o hipocampo, uma área chave para o estabelecimento de memórias (Kelley e Berridge, 2002). Estes dados sugerem que além da recompensa inicial, modificações ocorrem de maneira a consolidar memórias e estimular a repetição de determinados comportamentos em busca da sensação de prazer. No contexto da obesidade este processo é particularmente relevante, corroborando a importância da reeducação alimentar em indivíduos obesos.

1.3 Receptor metabotrópico de glutamato do tipo 5

1.3.1 O papel do receptor metabotrópico de glutamato do tipo 5 no balanço energético

O glutamato é o neurotransmissor excitatório da maior parte das sinapses do SNC (Niswender e Conn, 2010). Inicialmente acreditava-se que a transmissão glutamatérgica ocorria exclusivamente por receptores ionotrópicos de glutamato. O trabalho de Conn e Pinn em 1997

revolucionou esta área de estudo ao descrever diversos tipos de receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR). Três grupos de mGluRs foram identificados. O grupo I inclui os receptores mGluR1 e mGluR5, o grupo II inclui os receptores mGluR2 e mGluR3, e o grupo III os receptores mGluR4, mGluR6, mGluR7 e mGluR8 (Conn e Pin, 1997).

O grupo I, que inclui o receptor mGluR5, assim como os demais mGluRs, pertence à família dos receptores acoplados à proteína G. A ativação do receptor mGluR5 promove a ativação de uma proteína G_q/G_{11} , resultando em aumento de atividade da fosfolipase c (PLC), produção de inositol-trifosfato (IP3), diacilglicerol (DAG) e segundos mensageiros intracelulares (Niswender e Conn, 2010). Estes receptores podem ativar outras vias intracelulares como, as vias jun cinase (Junk), proteína-cinase-ativada-por-mitógeno/receptor-cinase-extracelular (MAPK/ERK), alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) e fosfolipase D (PLD) (Hou e Klann, 2004; Li *et al.*, 2007; Niswender e Conn, 2010).

Os receptores mGluR5 são amplamente expressos. No SNC, já foi detectada a presença de mGluR5 principalmente em neurônios, micróglia e astrócitos, e sua atividade está implicada em diversos processos de transmissão e modulação de sinais, neuroproteção e plasticidade sináptica (Van Den Pol *et al.*, 1995; Julio-Pieper *et al.*, 2011). O receptor mGluR5 é expresso e parece ter um papel importante desde estágios iniciais do desenvolvimento em áreas chave para o controle metabólico, como o núcleo supraquiasmático, área mamilar, área pré-óptica, LHA, VMN e PVN (Van Den Pol *et al.*, 1995; Romano *et al.*, 1996). Além disso, receptores mGluR5 estão presentes também em hepatócitos, células β -pancreáticas, endotélio vascular, músculo cardíaco, timo, células do sistema imune, glândula adrenal, e outros locais, sugerindo que estes receptores modulam diversos processos metabólicos a nível central e periférico (Julio-Pieper *et al.*, 2011). No pâncreas a atividade de receptores mGluR5 está implicada na liberação de insulina estimulada por glicose. Ainda, agonistas deste receptor estimulam a liberação de insulina, assim como moduladores negativos induzem o efeito oposto (Brice *et al.*, 2002; Storto *et al.*, 2006). Em hepatócitos o bloqueio da sinalização por mGluR5 também pode reduzir o dano induzido por isquemia e reperfusão (Ferrigno *et al.*, 2018).

Já foi demonstrado que o antagonismo de receptores mGluR5 pode desinibir a liberação de serotonina, influenciando o eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (Bradbury *et al.*, 2003). É reconhecido que fármacos que estimulam a sinalização serotoninérgica, como a fluoxetina, promovem perda de peso e que o sistema serotoninérgico modula o controle da alimentação pelo hipotálamo. Estes dados sugerem que interações entre o receptor mGluR5 e a serotonina podem influenciar vias de recompensa e de controle da alimentação. Ainda, a semelhança dos processos neuronais do sistema de recompensa envolvidos na adição e compulsão por diversos estímulos, como drogas ou alimentos já foi discutida e, neste sentido, Chiamulera e colaboradores demonstraram que camundongos *knockout* para o receptor mGluR5 não apresentam compulsão por cocaína (Chiamulera *et al.*, 2001). A modulação de vias de recompensa pode ser mais um mecanismo pelo qual receptores mGluR5 modulam o controle da alimentação.

Em um trabalho com camundongos *knockout* para mGluR5 foi verificado menor peso corporal, menor ganho de peso em dieta hiperlipídica, níveis reduzidos de leptina e insulina, e menor compulsão alimentar induzida por jejum em camundongos que não expressam este receptor (Bradbury *et al.*, 2005). O antagonismo de mGluR5 via administração sistêmica do modulador alostérico negativo (MAN), 3-[(2-Metil-1,3-tiazol-4-il)etinil]piridina (MTEP), também promoveu perda de peso e inibiu a alimentação compulsiva em camundongos selvagens (Bradbury *et al.*, 2005). Este estudo colocou o receptor mGluR5 como um receptor de interesse no estudo das vias de controle metabólico. Desta forma, a investigação de moduladores negativos deste receptor pode fornecer novos alvos para o tratamento de transtornos alimentares e da obesidade.

1.3.2 O modulador alostérico negativo do receptor mGluR5, VU

O sítio de ligação ortostérico do receptor mGluR5 está localizado em seu domínio extracelular, enquanto sítios de ligação alostéricos se situam no domínio transmembrana deste receptor (Conn e Pin, 1997; Schoepp *et al.*, 1999). Em função do sítio ortostérico apresentar uma sequência altamente conservada, o desenvolvimento de compostos capazes de se ligar de

maneira específica a este sítio é desafiador. Desta forma, o desenvolvimento de moduladores alostéricos emergiu como uma solução para este problema (Kew, 2004; Conn *et al.*, 2009). Os moduladores alostéricos são capazes de modular os efeitos de um ligante ortostérico, sendo que os moduladores negativos de mGluR5 de maior notoriedade são o 2-Metil-6-(feniletinil)-piridina (MPEP) (Gasparini *et al.*, 1999) e o MTEP (Cosford *et al.*, 2003). Diversos estudos demonstram a eficácia destes compostos em reverter aspectos relacionados à dor (Zhu *et al.*, 2004), ansiedade (Pietraszek *et al.*, 2005) dentre outros. O MPEP e MTEP, assim como o CTEP e GRN-529, são estruturalmente semelhantes devido ao grupamento alquino característico de suas moléculas.

Muitos moduladores negativos de mGluR5 avançaram para testes clínicos (Berg *et al.*, 2011; Jacquemont *et al.*, 2011; Rohof *et al.*, 2012) e a maioria apresenta um grupamento alquino característico, como o MPEP e MTEP. Porém, grande parte das drogas candidatas ao tratamento de distúrbios do SNC apresentam problemas em algum estágio de seu desenvolvimento, como dificuldades em se estabelecer dosagens seguras e eficazes, falha em atingir o SNC via administração sistêmica ou efeitos adversos. Desta forma, é interessante desenvolver novos compostos de diferentes estruturas molecular, ampliando as chances de sucesso em ensaios clínicos.

Foi reportado recentemente a identificação de um novo MAN do receptor mGluR5 de estrutura distinta aos compostos alquinos. Este composto, aqui referido por VU, apresentou boa distribuição para o SNC após administração sistêmica via intraperitoneal (i.p.). Além disso, foi observado que este composto pode reduzir o comportamento do tipo compulsivo em camundongos, através do teste de *Marble burying*. Desta forma, selecionamos este composto, que nunca foi testado em modelos de obesidade, para o presente trabalho.

Tendo em vista a importância do desenvolvimento de fármacos mais seguros e eficazes para o tratamento da obesidade, e a expressão do receptor mGluR5 em diferentes locais e vias de regulação do metabolismo, foi hipotetizado que: Modulando negativamente a atividade do receptor mGluR5 em camundongos selvagens, pela administração do VU, podemos

modular o controle da alimentação e metabolismo promovendo perda de peso e melhora de parâmetros associados à obesidade.

2. Justificativa

A relevância de se estudar a obesidade é clara ao se analisar as estatísticas. O rápido aumento na taxa de obesidade ocorre em ambos os sexos e em todas as faixas etárias. Estes números devem aumentar com o decorrer dos anos e da mesma forma casos de doenças associadas como: diabetes, hipertensão, depressão e outras. Atualmente a obesidade já exerce um grande impacto econômico. Estudos indicam que este impacto tende a crescer com maior prevalência de doenças associadas à obesidade, elevando os gastos na área da saúde.

As pesquisas de fármacos para o tratamento da obesidade já revelaram importantes substâncias para seu tratamento e de desordens associadas. Entretanto, os fármacos disponíveis atualmente possuem limitações terapêuticas como perda de peso que não se mantém após o término do tratamento e a ocorrência de diversos efeitos adversos. Estes efeitos adversos muitas vezes comprometem a adesão ao tratamento e a eficácia do mesmo. Ainda assim, o desenvolvimento destes fármacos só foi possível devido a vários trabalhos anteriores que iluminaram importantes vias e alvos para intervenções terapêuticas. Além disso, muitas vezes alvos terapêuticos são identificados por substâncias que, apesar de atenderem aos propósitos experimentais, não atendem às várias exigências para seu uso clínico em humanos. Desta forma, é importante que se caracterize a ação de diferentes estruturas químicas sobre um receptor. Esta abordagem também permite a identificação de novas moléculas, mensageiros e vias relevantes aos efeitos avaliados. Estes fatos corroboram a importância do desenvolvimento de novas classes de compostos para o tratamento da obesidade.

O uso do MAN VU em um modelo de obesidade induzido por dieta trará novos *insights* acerca da circuitaria neuronal envolvida no controle metabólico do organismo no contexto da obesidade. Através da avaliação de parâmetros em diferentes tecidos, uma abordagem integrada de todo organismo poderá ser discutida. Estes resultados podem ajudar a construir novas hipóteses sobre diversos pontos desta regulação, assim como o papel de diferentes órgãos e tecidos, contribuindo para validar esta nova classe de compostos moduladores do receptor mGluR5 como ferramentas de pesquisa.

3. Objetivos

3.1 Objetivos gerais

- Avaliar o efeito do MAN do receptor mGluR5, sobre parâmetros metabólicos e inflamatórios associados à obesidade em animais submetidos à dieta hiperlipídica.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar o efeito do tratamento com o MAN sobre o peso corporal, adiposidade e consumo alimentar de camundongos C57BL/6J em dieta padrão e hiperlipídica.
- Avaliar o efeito do tratamento com o MAN sobre os níveis de leptina, adiponectina, IL12p70, IFN γ , TNF α , IL6, IL10, IL12 e MCP1 no hipotálamo, tecido adiposo, e soro de camundongos C57BL/6J em dieta padrão e hiperlipídica
- Avaliar o ganho de peso e adiposidade de camundongos mGluR5^{-/-} submetidos à dieta padrão e hiperlipídica

4. Conclusão

Baseado nos resultados deste trabalho, concluímos que os receptores mGluR5 estão envolvidos com alterações associadas à obesidade, e que a administração do MAN de mGluR5 possui potencial efeito terapêutico no tratamento desta doença, promovendo perda de peso, redução do apetite, redução do nível sérico de insulina e de marcadores inflamatórios no tecido adiposo epididimal de camundongos obesos.

5. Referências

ABESO; Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016 – 4.ed. - São Paulo, SP

ALBERT CM, Ma J, RIFAI N, et al. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. **Circulation**. v. 105, p.2595–2599. Jun, 2002. ISSN 0009-7322

ALEXANDER, G. M. et al. Remote control of neuronal activity in transgenic mice expressing evolved G protein-coupled receptors. **Neuron**, v. 63, n. 1, p. 27-39, Jul 16 2009. ISSN 1097-4199

ALINGH PRINS, A. et al. Daily rhythms of feeding in the genetically obese and lean Zucker rats. **Physiol Behav**, v. 38, n. 3, p. 423-6, 1986. ISSN 0031-9384

ALLAIN, C. C. et al. Enzymatic determination of total serum cholesterol. **Clin Chem**, v. 20, n. 4, p. 470-5, Apr 1974. ISSN 0009-9147

ANVISA; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/>>. Acesso em: 05/12/17

APONTE, Y.; ATASOY, D.; STERNSON, S. M. AGRP neurons are sufficient to orchestrate feeding behavior rapidly and without training. **Nat Neurosci**, v. 14, n. 3, p. 351-5, Mar 2011. ISSN 1546-1726

APOVIAN, C. M. et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). **Obesity (Silver Spring)**, v. 21, n. 5, p. 935-43, May 2013. ISSN 1930-739X

ATALAYER, D. et al. Ghrelin and eating disorders. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 40, p. 70-82, Jan 10 2013. ISSN 1878-4216

BACHMANN, O. P. et al. Effects of intravenous and dietary lipid challenge on intramyocellular lipid content and the relation with insulin sensitivity in humans. **Diabetes**, v. 50, n. 11, p. 2579-84, Nov 2001. ISSN 0012-1797

BANKS, W. A. et al. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. **Peptides**, v. 17, n. 2, p. 305-11, 1996. ISSN 0196-9781

BELLO, N. T.; YEOMANS, B. L. Safety of pharmacotherapy options for bulimia nervosa and binge eating disorder. **Expert Opin Drug Saf**, v. 17, n. 1, p. 17-23, Jan 2018. ISSN 1744-764X

BERG, D. et al. AFQ056 treatment of levodopa-induced dyskinesias: results of 2 randomized controlled trials. **Mov Disord**, v. 26, n. 7, p. 1243-50, Jun 2011. ISSN 1531-8257

BEWICK, G. A. et al. Post-embryonic ablation of AgRP neurons in mice leads to a lean, hypophagic phenotype. **FASEB J**, v. 19, n. 12, p. 1680-2, Oct 2005. ISSN 1530-6860

- BJURSELL, M. et al. Opposing effects of adiponectin receptors 1 and 2 on energy metabolism. **Diabetes**, v. 56, n. 3, p. 583-93, Mar 2007. ISSN 0012-1797
- BLACK, B. L. et al. Differential effects of fat and sucrose on body composition in A/J and C57BL/6 mice. **Metabolism**, v. 47, n. 11, p. 1354-9, Nov 1998. ISSN 0026-0495
- BLASIO, A. et al. Opioid system in the medial prefrontal cortex mediates binge-like eating. **Addict Biol**, v. 19, n. 4, p. 652-62, Jul 2014. ISSN 1369-1600
- BRADBURY, M. J. et al. Metabotropic glutamate receptor mGlu5 is a mediator of appetite and energy balance in rats and mice. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 313, n. 1, p. 395-402, Apr 2005. ISSN 0022-3565
- BRADBURY, M. J. et al. Metabotropic glutamate receptor 5 antagonist-induced stimulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: interaction with serotonergic systems. **Neuropharmacology**, v. 44, n. 5, p. 562-72, Apr 2003. ISSN 0028-3908
- BRADFORD, M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Anal Biochem**, v. 72, p. 248-54, May 7 1976. ISSN 0003-2697
- BRAY, G.; BOUCHARD, C. Genetics of human obesity: research directions. **FASEB J**, v. 11, n. 12, p. 937-45, Oct 1997. ISSN 0892-6638
- BRAY, G. A. et al. A 6-month randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial of topiramate for weight loss in obesity. **Obes Res**, v. 11, n. 6, p. 722-33, Jun 2003. ISSN 1071-7323
- BRAY, G. A. et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of sibutramine. **Obes Res**, v. 4, n. 3, p. 263-70, May 1996. ISSN 1071-7323
- BRICE, N. L. et al. Metabotropic glutamate and GABAB receptors contribute to the modulation of glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic beta cells. **Diabetologia**, v. 45, n. 2, p. 242-252, February 01 2002. ISSN 1432-0428.
- BUCOLO, G.; DAVID, H. Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. **Clin Chem**, v. 19, n. 5, p. 476-82, May 1973. ISSN 0009-9147
- BUETTNER, R.; SCHOLMERICH, J.; BOLLHEIMER, L. C. High-fat diets: modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. **Obesity (Silver Spring)**, v. 15, n. 4, p. 798-808, Apr 2007. ISSN 1930-7381
- CHALLIS, B. G. et al. Genetic variation in the corticotrophin-releasing factor receptors: identification of single-nucleotide polymorphisms and association studies with obesity in UK Caucasians. **International Journal Of Obesity**, v. 28, p. 442, 01/13/online 2004.

CHAMPY, M. F. et al. Genetic background determines metabolic phenotypes in the mouse. **Mamm Genome**, v. 19, n. 5, p. 318-31, May 2008. ISSN 0938-8990

CHEVALEYRE, V.; TAKAHASHI, K. A.; CASTILLO, P. E. Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity in the CNS. **Annu Rev Neurosci**, v. 29, p. 37-76, 2006. ISSN 0147-006X

CHIAMULERA, C. et al. Reinforcing and locomotor stimulant effects of cocaine are absent in mGluR5 null mutant mice. **Nat Neurosci**, v. 4, n. 9, p. 873-4, Sep 2001. ISSN 1097-6256

CHO, C. H. et al. Angiogenic role of LYVE-1-positive macrophages in adipose tissue. **Circ Res**, v. 100, n. 4, p. e47-57, Mar 2 2007. ISSN 1524-4571

CINTI, S. et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. **J Lipid Res**, v. 46, n. 11, p. 2347-55, Nov 2005. ISSN 0022-2275

CLEGG, D. J. et al. Increased dietary fat attenuates the anorexic effects of intracerebroventricular injections of MTII. **Endocrinology**, v. 144, n. 7, p. 2941-6, Jul 2003. ISSN 0013-7227

CLEMENT, K. et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. **Nature**, v. 392, n. 6674, p. 398-401, Mar 26 1998. ISSN 0028-0836

CNOP, M. et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. **Diabetologia**, v. 46, n. 4, p. 459-69, Apr 2003. ISSN 0012-186X

COLLINS, S. et al. Genetic vulnerability to diet-induced obesity in the C57BL/6J mouse: physiological and molecular characteristics. **Physiol Behav**, v. 81, n. 2, p. 243-8, Apr 2004. ISSN 0031-9384

COMUZZIE, A. G.; ALLISON, D. B. The search for human obesity genes. **Science**, v. 280, n. 5368, p. 1374-7, May 29 1998. ISSN 0036-8075

CONN, P. J.; CHRISTOPOULOS, A.; LINDSLEY, C. W. Allosteric modulators of GPCRs: a novel approach for the treatment of CNS disorders. **Nat Rev Drug Discov**, v. 8, n. 1, p. 41-54, Jan 2009. ISSN 1474-1784

CONN, P. J.; PIN, J. P. Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. **Annu Rev Pharmacol Toxicol**, v. 37, p. 205-37, 1997. ISSN 0362-1642

COSFORD, N. D. et al. 3-[(2-Methyl-1,3-thiazol-4-yl)ethynyl]-pyridine: a potent and highly selective metabotropic glutamate subtype 5 receptor antagonist with anxiolytic activity. **J Med Chem**, v. 46, n. 2, p. 204-6, Jan 16 2003. ISSN 0022-2623

DA SILVA, A. I. et al. Fluoxetine induces lean phenotype in rat by increasing the brown/white adipose tissue ratio and UCP1 expression. **J Bioenerg Biomembr**, v. 47, n. 4, p. 309-18, Aug 2015. ISSN 1573-6881

- DALLMAN, M. F. Stress update Adaptation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to chronic stress. **Trends Endocrinol Metab**, v. 4, n. 2, p. 62-9, Mar 1993. ISSN 1043-2760
- DANDONA, P.; ALJADA, A.; BANDYOPADHYAY, A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. **Trends Immunol**, v. 25, n. 1, p. 4-7, Jan 2004. ISSN 1471-4906
- DARDENO, T. A. et al. Leptin in human physiology and therapeutics. **Front Neuroendocrinol**, v. 31, n. 3, p. 377-93, Jul 2010. ISSN 1095-6808
- DARGA, L. L. et al. Fluoxetine's effect on weight loss in obese subjects. **Am J Clin Nutr**, v. 54, n. 2, p. 321-5, Aug 1991. ISSN 0002-9165
- DECKELBAUM, R. J.; WILLIAMS, C. L. Childhood obesity: the health issue. **Obes Res**, v. 9 Suppl 4, p. 239S-243S, Nov 2001. ISSN 1071-7323
- DINGLEDINE, R.; CONN, P. J. Peripheral glutamate receptors: molecular biology and role in taste sensation. **J Nutr**, v. 130, n. 4S Suppl, p. 1039S-42S, Apr 2000. ISSN 0022-3166
- DOLDER, P. C. et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lisdexamfetamine Compared with D-Amphetamine in Healthy Subjects. **Front Pharmacol**, v. 8, p. 617, 2017. ISSN 1663-9812
- DOUGLASS, J.; MCKINZIE, A. A.; COUCEYRO, P. PCR differential display identifies a rat brain mRNA that is transcriptionally regulated by cocaine and amphetamine. **J Neurosci**, v. 15, n. 3 Pt 2, p. 2471-81, Mar 1995. ISSN 0270-6474
- DRENT, M. L. et al. Orlistat (Ro 18-0647), a lipase inhibitor, in the treatment of human obesity: a multiple dose study. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 19, n. 4, p. 221-6, Apr 1995.
- DREWNOWSKI, A.; DARMON, N. The economics of obesity: dietary energy density and energy cost. **Am J Clin Nutr**, v. 82, n. 1 Suppl, p. 265S-273S, Jul 2005. ISSN 0002-9165
- DREWNOWSKI, A.; SPECTER, S. E. Poverty and obesity: the role of energy density and energy costs. **Am J Clin Nutr**, v. 79, n. 1, p. 6-16, Jan 2004. ISSN 0002-9165
- ELIAS, C. F. et al. Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the lateral hypothalamic area. **Neuron**, v. 23, n. 4, p. 775-86, Aug 1999. ISSN 0896-6273
- ERLANSON-ALBERTSSON, C. How Palatable Food Disrupts Appetite Regulation. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 97, n. 2, p. 61-73, 2005. ISSN 1742-7843.
- FAN, W. et al. Role of melanocortinergetic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. **Nature**, v. 385, n. 6612, p. 165-8, Jan 9 1997. ISSN 0028-0836

FANTUZZI, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. **J Allergy Clin Immunol**, v. 115, n. 5, p. 911-9; quiz 920, May 2005. ISSN 0091-6749

FASSHAUER, M. et al. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 301, n. 4, p. 1045-50, Feb 21 2003. ISSN 0006-291X

FEIJO FDE, M.; BERTOLUCI, M. C.; REIS, C. [Serotonin and hypothalamic control of hunger: a review]. **Rev Assoc Med Bras (1992)**, v. 57, n. 1, p. 74-7, Jan-Feb 2011. ISSN 0104-4230

FERRIGNO, A. et al. Selective Blockade of the Metabotropic Glutamate Receptor mGluR5 Protects Mouse Livers in In Vitro and Ex Vivo Models of Ischemia Reperfusion Injury. **Int J Mol Sci**, v. 19, n. 2, Jan 23 2018. ISSN 1422-0067

FIDLER, M. C. et al. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 96, n. 10, p. 3067-77, Oct 2011. ISSN 1945-7197

FIGLEWICZ, D. P. et al. Intraventricular CCK inhibits food intake and gastric emptying in baboons. **Am J Physiol**, v. 256, n. 6 Pt 2, p. R1313-7, Jun 1989. ISSN 0002-9513

GAINSFORD, T. et al. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 93, n. 25, p. 14564-8, Dec 10 1996. ISSN 0027-8424

GASIOR, M. et al. A Phase 3, Multicenter, Open-Label, 12-Month Extension Safety and Tolerability Trial of Lisdexamfetamine Dimesylate in Adults With Binge Eating Disorder. **J Clin Psychopharmacol**, v. 37, n. 3, p. 315-322, Jun 2017. ISSN 1533-712X

GASPARINI, F. et al. 2-Methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine (MPEP), a potent, selective and systemically active mGlu5 receptor antagonist. **Neuropharmacology**, v. 38, n. 10, p. 1493-503, Oct 1999. ISSN 0028-3908

GASS, J. T.; OLIVE, M. F. Transcriptional profiling of the rat frontal cortex following administration of the mGlu5 receptor antagonists MPEP and MTEP. **Eur J Pharmacol**, v. 584, n. 2-3, p. 253-62, Apr 28 2008. ISSN 0014-2999

GERALD, C. et al. A receptor subtype involved in neuropeptide-Y-induced food intake. **Nature**, v. 382, n. 6587, p. 168-71, Jul 11 1996. ISSN 0028-0836

GIANNOPOULOU, E. Z. et al. Topiramate-induced nephrolithiasis. **Clin Case Rep**, v. 3, n. 6, p. 508-9, Jun 2015. ISSN 2050-0904

GOLDSTEIN, D. J. et al. Fluoxetine: a randomized clinical trial in the treatment of obesity. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 18, n. 3, p. 129-35, Mar 1994.

GORDON, S.; MARTINEZ, F. O. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. **Immunity**, v. 32, n. 5, p. 593-604, May 28 2010. ISSN 1097-4180

GRAHAM, M. et al. Overexpression of Agt leads to obesity in transgenic mice. **Nat Genet**, v. 17, n. 3, p. 273-4, Nov 1997. ISSN 1061-4036

GRATACOS, M. et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met and psychiatric disorders: meta-analysis of case-control studies confirm association to substance-related disorders, eating disorders, and schizophrenia. **Biol Psychiatry**, v. 61, n. 7, p. 911-22, Apr 1 2007. ISSN 0006-3223

GRUNDY, S. M.; VEGA, G. L. Plasma cholesterol responsiveness to saturated fatty acids. **Am J Clin Nutr**, v. 47, n. 5, p. 822-4, May 1988. ISSN 0002-9165 (

GUERRE-MILLO, M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. **Diabetes Metab**, v. 30, n. 1, p. 13-9, Feb 2004. ISSN 1262-3636

GUILLEMOT-LEGRIS, O.; MUCCIOLI, G. G. Obesity-Induced Neuroinflammation: Beyond the Hypothalamus. **Trends Neurosci**, v. 40, n. 4, p. 237-253, Apr 2017. ISSN 1878-108X

GUTIERREZ, A. et al. Effects of fluoxetine administration on neuropeptide y and orexins in obese zucker rat hypothalamus. **Obes Res**, v. 10, n. 6, p. 532-40, Jun 2002. ISSN 1071-7323

HADVARY, P.; LENGSELD, H.; WOLFER, H. Inhibition of pancreatic lipase in vitro by the covalent inhibitor tetrahydrolipstatin. **Biochem J**, v. 256, n. 2, p. 357-61, Dec 1 1988. ISSN 0264-6021

HALBERG, N. et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue. **Mol Cell Biol**, v. 29, n. 16, p. 4467-83, Aug 2009. ISSN 1098-5549

HANOTIN, C. et al. Efficacy and tolerability of sibutramine in obese patients: a dose-ranging study. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 22, n. 1, p. 32-8, Jan 1998.

HETHERINGTON, A. W.; RANSON, S. W. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. **The Anatomical Record**, v. 78, n. 2, p. 149-172, 1940. ISSN 1097-0185.

HILL, J. O.; PETERS, J. C. Environmental contributions to the obesity epidemic. **Science**, v. 280, n. 5368, p. 1371-4, May 29 1998. ISSN 0036-8075

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammatory pathways and insulin action. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 27 Suppl 3, p. S53-5, Dec 2003.

HOTAMISLIGIL, G. S.; SHARGILL, N. S.; SPIEGELMAN, B. M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. **Science**, v. 259, n. 5091, p. 87-91, Jan 1 1993. ISSN 0036-8075

HOTTA, K. et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. **Diabetes**, v. 50, n. 5, p. 1126-33, May 2001. ISSN 0012-1797

HOU, D. et al. [Association of childhood and adolescents obesity with adult diabetes]. **Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi**, v. 50, n. 1, p. 23-7, Jan 2016. ISSN 0253-9624

HOU, L.; KLANN, E. Activation of the phosphoinositide 3-kinase-Akt-mammalian target of rapamycin signaling pathway is required for metabotropic glutamate receptor-dependent long-term depression. **J Neurosci**, v. 24, n. 28, p. 6352-61, Jul 14 2004. ISSN 1529-2401

HUANG, X. F. et al. Role of fat amount and type in ameliorating diet-induced obesity: insights at the level of hypothalamic arcuate nucleus leptin receptor, neuropeptide Y and pro-opiomelanocortin mRNA expression. **Diabetes Obes Metab**, v. 6, n. 1, p. 35-44, Jan 2004. ISSN 1462-8902

HUNDAL, R. S. et al. Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes. **J Clin Invest**, v. 109, n. 10, p. 1321-6, May 2002. ISSN 0021-9738

HUNNICUTT, J. W. et al. Saturated fatty acid-induced insulin resistance in rat adipocytes. **Diabetes**, v. 43, n. 4, p. 540-5, Apr 1994. ISSN 0012-1797

ILYIN, S. E. et al. Interleukin-1beta system (ligand, receptor type I, receptor accessory protein and receptor antagonist), TNF-alpha, TGF-beta1 and neuropeptide Y mRNAs in specific brain regions during bacterial LPS-induced anorexia. **Brain Res Bull**, v. 45, n. 5, p. 507-15, Mar 15 1998. ISSN 0361-9230

JACKSON, R. S. et al. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. **Nat Genet**, v. 16, n. 3, p. 303-6, Jul 1997. ISSN 1061-4036

JACQUEMONT, S. et al. Epigenetic modification of the FMR1 gene in fragile X syndrome is associated with differential response to the mGluR5 antagonist AFQ056. **Sci Transl Med**, v. 3, n. 64, p. 64ra1, Jan 5 2011. ISSN 1946-6242

JAMES, G. T. Inactivation of the protease inhibitor phenylmethylsulfonyl fluoride in buffers. **Anal Biochem**, v. 86, n. 2, p. 574-9, Jun 1 1978. ISSN 0003-2697

JAMES T.W. et al. Inflammation as a Cardiovascular Risk Factor. **Circulation**. v. 109, n. 21, II-2-II-10, Jun 2004.

JULIO-PIEPER, M. et al. Exciting times beyond the brain: metabotropic glutamate receptors in peripheral and non-neural tissues. **Pharmacol Rev**, v. 63, n. 1, p. 35-58, Mar 2011. ISSN 1521-0081

KAGA, T. et al. Modest overexpression of neuropeptide Y in the brain leads to obesity after high-sucrose feeding. **Diabetes**, v. 50, n. 5, p. 1206-10, May 2001. ISSN 0012-1797

KALRA, S. P. et al. Neuropeptide Y secretion increases in the paraventricular nucleus in association with increased appetite for food. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 88, n. 23, p. 10931-5, Dec 1 1991. ISSN 0027-8424

- KAWAI, K. et al. Leptin as a modulator of sweet taste sensitivities in mice. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 97, n. 20, p. 11044-9, Sep 26 2000. ISSN 0027-8424
- KELLEY, A. E. et al. Opioid modulation of taste hedonics within the ventral striatum. **Physiol Behav**, v. 76, n. 3, p. 365-77, Jul 2002. ISSN 0031-9384
- KELLEY, A. E.; BERRIDGE, K. C. The neuroscience of natural rewards: relevance to addictive drugs. **J Neurosci**, v. 22, n. 9, p. 3306-11, May 1 2002. ISSN 1529-2401
- KELLY, T. et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. **Int J Obes (Lond)**, v. 32, n. 9, p. 1431-7, Sep 2008. ISSN 1476-5497
- KEW, J. N. Positive and negative allosteric modulation of metabotropic glutamate receptors: emerging therapeutic potential. **Pharmacol Ther**, v. 104, n. 3, p. 233-44, Dec 2004. ISSN 0163-7258
- KIM, J., MONTAGNANI M., KON KOH K., QUON M. J., Reciprocal Relationships Between Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction. **Circulation**, vol. 113, n. 15, p. 1888-1904, Abr 2006. ISSN 1524-4539
- KIM, J. K. et al. Tissue-specific overexpression of lipoprotein lipase causes tissue-specific insulin resistance. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 98, n. 13, p. 7522-7, Jun 19 2001. ISSN 0027-8424
- KISS, J. Z.; CASSELL, M. D.; PALKOVITS, M. Analysis of the ACTH/beta-End/alpha-MSH-immunoreactive afferent input to the hypothalamic paraventricular nucleus of rat. **Brain Res**, v. 324, n. 1, p. 91-9, Dec 17 1984. ISSN 0006-8993
- KLOP, B.; ELTE, J. W.; CABEZAS, M. C. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. **Nutrients**, v. 5, n. 4, p. 1218-40, Apr 12 2013. ISSN 2072-6643
- KOCH, C. E. et al. Central adiponectin acutely improves glucose tolerance in male mice. **Endocrinology**, v. 155, n. 5, p. 1806-16, May 2014. ISSN 1945-7170
- KOPELMAN, P. Health risks associated with overweight and obesity. **Obes Rev**, v. 8 Suppl 1, p. 13-7, Mar 2007. ISSN 1467-7881
- KRISTENSEN, P. et al. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. **Nature**, v. 393, n. 6680, p. 72-6, May 7 1998. ISSN 0028-0836
- KRUDE, H. et al. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. **Nat Genet**, v. 19, n. 2, p. 155-7, Jun 1998. ISSN 1061-4036
- LANG, C. H.; DOBRESCU, C.; BAGBY, G. J. Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output. **Endocrinology**, v. 130, n. 1, p. 43-52, Jan 1992. ISSN 0013-7227

LAU, D. et al. Reduction in the Risk of Developing Type 2 Diabetes (T2D) with Liraglutide 3.0mg in People with Prediabetes from the SCALE Obesity and Prediabetes Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Canadian Journal of Diabetes**, v. 40, n. 5, p. S34, ISSN 1499-2671.

LAYE, S. et al. Peripheral administration of lipopolysaccharide induces the expression of cytokine transcripts in the brain and pituitary of mice. **Brain Res Mol Brain Res**, v. 27, n. 1, p. 157-62, Nov 1994. ISSN 0169-328X

LEE, Y.-S.; POH, L. K.-S.; LOKE, K.-Y. A Novel Melanocortin 3 Receptor Gene (MC3R) Mutation Associated with Severe Obesity. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 87, n. 3, p. 1423-1426, 2002. ISSN 0021-972X.

LEOPOLDO, A. S. et al. Classification of different degrees of adiposity in sedentary rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 49, 2016. ISSN 0100-879X.

LEVINE, L. R.; ROSENBLATT, S.; BOSOMWORTH, J. Use of a serotonin re-uptake inhibitor, fluoxetine, in the treatment of obesity. **Int J Obes**, v. 11 Suppl 3, p. 185-90, 1987.

LEVISOHN, P. M. Safety and tolerability of topiramate in children. **J Child Neurol**, v. 15 Suppl 1, p. S22-6, 2000. ISSN 0883-0738

LEWIS, D. E. et al. Intense exercise and food restriction cause similar hypothalamic neuropeptide Y increases in rats. **Am J Physiol**, v. 264, n. 2 Pt 1, p. E279-84, Feb 1993. ISSN 0002-9513

LI, X. M. et al. JNK1 contributes to metabotropic glutamate receptor-dependent long-term depression and short-term synaptic plasticity in the mice area hippocampal CA1. **Eur J Neurosci**, v. 25, n. 2, p. 391-6, Jan 2007. ISSN 0953-816X

LI, Y. et al. Skeletal intramyocellular lipid metabolism and insulin resistance. **Biophys Rep**, v. 1, p. 90-98, 2015. ISSN 2364-3439

LICURSI, M. et al. High-fat diet-induced downregulation of anorexic leukemia inhibitory factor in the brain stem. **Obesity (Silver Spring)**, v. 24, n. 11, p. 2361-2367, Nov 2016. ISSN 1930-739X

LIU, F. et al. Metabotropic glutamate receptor 5 modulates calcium oscillation and innate immune response induced by lipopolysaccharide in microglial cell. **Neuroscience**, v. 281, p. 24-34, Dec 5 2014. ISSN 1873-7544

LIU, M.; LIU, F. Transcriptional and post-translational regulation of adiponectin. **Biochem J**, v. 425, n. 1, p. 41-52, Dec 14 2009. ISSN 1470-8728

LUBRANO-BERTHELIER, C. et al. Molecular genetics of human obesity-associated MC4R mutations. **Ann N Y Acad Sci**, v. 994, p. 49-57, Jun 2003. ISSN 0077-8923

LUMENG, C. N.; BODZIN, J. L.; SALTIEL, A. R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. **J Clin Invest**, v. 117, n. 1, p. 175-84, Jan 2007. ISSN 0021-9738

LUPPINO, F. S. et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. **Arch Gen Psychiatry**, v. 67, n. 3, p. 220-9, Mar 2010. ISSN 1538-3636

MATSON, C. A. et al. Synergy between leptin and cholecystokinin (CCK) to control daily caloric intake. **Peptides**, v. 18, n. 8, p. 1275-8, 1997. ISSN 0196-9781

MCELROY, S. L. et al. Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a randomized, placebo-controlled trial. **Am J Psychiatry**, v. 160, n. 2, p. 255-61, Feb 2003. ISSN 0002-953X

MCLAREN, L. Socioeconomic status and obesity. **Epidemiol Rev**, v. 29, p. 29-48, 2007. ISSN 0193-936X

MERCER, J. G. et al. Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization. **FEBS Lett**, v. 387, n. 2-3, p. 113-6, Jun 3 1996. ISSN 0014-5793

MILANO, W. et al. The pharmacological options in the treatment of eating disorders. **ISRN Pharmacol**, v. 2013, p. 352865, 2013. ISSN 2090-5165

MOON, Y. S.; KIM, D. H.; SONG, D. K. Serum tumor necrosis factor-alpha levels and components of the metabolic syndrome in obese adolescents. **Metabolism**, v. 53, n. 7, p. 863-7, Jul 2004. ISSN 0026-0495

MORAES, J. C. et al. High-fat diet induces apoptosis of hypothalamic neurons. **PLoS One**, v. 4, n. 4, p. e5045, 2009. ISSN 1932-6203

MORRISON, R. D. et al. The role of aldehyde oxidase and xanthine oxidase in the biotransformation of a novel negative allosteric modulator of metabotropic glutamate receptor subtype 5. **Drug Metab Dispos**, v. 40, n. 9, p. 1834-45, Sep 2012. ISSN 1521-009X

MORTON, G. J.; SCHWARTZ, M. W. Leptin and the central nervous system control of glucose metabolism. **Physiol Rev**, v. 91, n. 2, p. 389-411, Apr 2011. ISSN 1522-1210

MOUNTJOY, K. G. et al. Localization of the melanocortin-4 receptor (MC4-R) in neuroendocrine and autonomic control circuits in the brain. **Mol Endocrinol**, v. 8, n. 10, p. 1298-308, Oct 1994. ISSN 0888-8809

MUNIYAPPA R, SOWERS JR. Role of Insulin Resistance in Endothelial Dysfunction. **Rev in endocrine & metabolic dis**, vol. 14, n. pp 5-12. Mar, 2013. ISSN 1573-2606

NAM, H. et al. Impact of obesity on IL-12 family gene expression in insulin responsive tissues. **Biochim Biophys Acta**, v. 1832, n. 1, p. 11-9, Jan 2013. ISSN 0006-3002

NICKLAS, T. A. et al. Trends in dietary intake of sugars of 10-year-old children from 1973 to 1988: The bogalusa heart study. **Nutrition Research**, v. 19, n. 4, p. 519-530, 1999/04/01/ 1999. ISSN 0271-5317.

NIGRO, E. et al. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. **Biomed Res Int**, v. 2014, p. 658913, 2014. ISSN 2314-6141

NIGRO, E. et al. Adiponectin affects lung epithelial A549 cell viability counteracting TNFalpha and IL-1ss toxicity through AdipoR1. **Int J Biochem Cell Biol**, v. 45, n. 6, p. 1145-53, Jun 2013. ISSN 1878-5875

NISHIMURA, S. et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. **Nat Med**, v. 15, n. 8, p. 914-20, Aug 2009. ISSN 1546-170X

NISWENDER, C. M.; CONN, P. J. Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease. **Annu Rev Pharmacol Toxicol**, v. 50, p. 295-322, 2010. ISSN 1545-4304

NOBLE, R. E. The incidence of parental obesity in overweight individuals. **Int J Eat Disord**, v. 22, n. 3, p. 265-71, Nov 1997. ISSN 0276-3478

ORRU, S. et al. A Functional Interplay between IGF-1 and Adiponectin. **Int J Mol Sci**, v. 18, n. 10, Oct 14 2017. ISSN 1422-0067

OTANI, T. et al. Identification of IFN-gamma-producing cells in IL-12/IL-18-treated mice. **Cell Immunol**, v. 198, n. 2, p. 111-9, Dec 15 1999. ISSN 0008-8749

PADWAL, R. Contrave, a bupropion and naltrexone combination therapy for the potential treatment of obesity. **Curr Opin Investig Drugs**, v. 10, n. 10, p. 1117-25, Oct 2009. ISSN 2040-3429

PAZ, K. et al. A molecular basis for insulin resistance. Elevated serine/threonine phosphorylation of IRS-1 and IRS-2 inhibits their binding to the juxtamembrane region of the insulin receptor and impairs their ability to undergo insulin-induced tyrosine phosphorylation. **J Biol Chem**, v. 272, n. 47, p. 29911-8, Nov 21 1997. ISSN 0021-9258

PHILLIPSON, O. T.; GRIFFITHS, A. C. The topographic order of inputs to nucleus accumbens in the rat. **Neuroscience**, v. 16, n. 2, p. 275-96, Oct 1985. ISSN 0306-4522

PI-SUNYER, X. et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. **N Engl J Med**, v. 373, n. 1, p. 11-22, Jul 2 2015. ISSN 1533-4406

PIETRASZEK, M. et al. Anxiolytic-like effects of mGlu1 and mGlu5 receptor antagonists in rats. **Eur J Pharmacol**, v. 514, n. 1, p. 25-34, May 2 2005. ISSN 0014-2999

PLOMGAARD, P. et al. Tumor necrosis factor-alpha induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160

phosphorylation. **Diabetes**, v. 54, n. 10, p. 2939-45, Oct 2005. ISSN 0012-1797

POLONSKY, K. S. et al. Quantitative study of insulin secretion and clearance in normal and obese subjects. **J Clin Invest**, v. 81, n. 2, p. 435-41, Feb 1988. ISSN 0021-9738

POWER, E. M. Determinants of healthy eating among low-income Canadians. **Can J Public Health**, v. 96 Suppl 3, p. S37-42, S42-8, Jul-Aug 2005. ISSN 0008-4263

PRENTICE, A. M.; JEBB, S. A. Obesity in Britain: gluttony or sloth? **BMJ**, v. 311, n. 7002, p. 437-9, Aug 12 1995. ISSN 0959-8138

QU, D. et al. A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. **Nature**, v. 380, n. 6571, p. 243-7, Mar 21 1996. ISSN 0028-0836

RANKINEN, T. et al. The human obesity gene map: the 2005 update. **Obesity (Silver Spring)**, v. 14, n. 4, p. 529-644, Apr 2006. ISSN 1930-7381

RAVUSSIN, E. et al. Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. **N Engl J Med**, v. 318, n. 8, p. 467-72, Feb 25 1988. ISSN 0028-4793

REITMAN, M. L.; GAVRILOVA, O. A-ZIP/F-1 mice lacking white fat: a model for understanding lipoatrophic diabetes. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 24 Suppl 4, p. S11-4, Nov 2000.

ROHOF, W. O. et al. The effects of a novel metabotropic glutamate receptor 5 antagonist (AZD2066) on transient lower oesophageal sphincter relaxations and reflux episodes in healthy volunteers. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 35, n. 10, p. 1231-42, May 2012. ISSN 1365-2036

ROMANO, C.; VAN DEN POL, A. N.; O'MALLEY, K. L. Enhanced early developmental expression of the metabotropic glutamate receptor mGluR5 in rat brain: protein, mRNA splice variants, and regional distribution. **J Comp Neurol**, v. 367, n. 3, p. 403-12, Apr 8 1996. ISSN 0021-9967

ROSENFELD, W. E. Topiramate: a review of preclinical, pharmacokinetic, and clinical data. **Clin Ther**, v. 19, n. 6, p. 1294-308, Nov-Dec 1997. ISSN 0149-2918

RYAN, D. H.; KAISER, P.; BRAY, G. A. Sibutramine: a novel new agent for obesity treatment. **Obes Res**, v. 3 Suppl 4, p. 553S-559S, Nov 1995. ISSN 1071-7323

SAKURAI, T. et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. **Cell**, v. 92, n. 4, p. 573-85, Feb 20 1998. ISSN 0092-8674

SALAMONE, J. D.; CORREA, M. Motivational views of reinforcement: implications for understanding the behavioral functions of nucleus accumbens

dopamine. **Behav Brain Res**, v. 137, n. 1-2, p. 3-25, Dec 2 2002. ISSN 0166-4328

SCABIA, G. et al. The antidepressant fluoxetine acts on energy balance and leptin sensitivity via BDNF. **Sci Rep**, v. 8, n. 1, p. 1781, Jan 29 2018. ISSN 2045-2322

SCARTEZINI, M. et al. Positioning about the Flexibility of Fasting for Lipid Profiling. **Arq Bras Cardiol**, v. 108, n. 3, p. 195-197, Mar 2017. ISSN 1678-4170

SCHMIDT, F. M. et al. Inflammatory cytokines in general and central obesity and modulating effects of physical activity. **PLoS One**, v. 10, n. 3, p. e0121971, 2015. ISSN 1932-6203

SCHOEPP, D. D.; JANE, D. E.; MONN, J. A. Pharmacological agents acting at subtypes of metabotropic glutamate receptors. **Neuropharmacology**, v. 38, n. 10, p. 1431-76, Oct 1999. ISSN 0028-3908

SCHWARTZ, G. J.; MCHUGH, P. R.; MORAN, T. H. Gastric loads and cholecystokinin synergistically stimulate rat gastric vagal afferents. **Am J Physiol**, v. 265, n. 4 Pt 2, p. R872-6, Oct 1993. ISSN 0002-9513

SCHWARTZ, M. W. et al. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. **J Clin Invest**, v. 98, n. 5, p. 1101-6, Sep 1 1996. ISSN 0021-9738

SCHWARTZ, M. W. et al. Leptin increases hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA expression in the rostral arcuate nucleus. **Diabetes**, v. 46, n. 12, p. 2119-23, Dec 1997. ISSN 0012-1797

SENN, J. J. et al. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes. **J Biol Chem**, v. 278, n. 16, p. 13740-6, Apr 18 2003. ISSN 0021-9258

SERRA-MAJEM, L.; BAUTISTA-CASTANO, I. Etiology of obesity: two "key issues" and other emerging factors. **Nutr Hosp**, v. 28 Suppl 5, p. 32-43, Sep 2013. ISSN 1699-5198

SHEHZAD, A. et al. Adiponectin: regulation of its production and its role in human diseases. **Hormones (Athens)**, v. 11, n. 1, p. 8-20, Jan-Mar 2012. ISSN 1109-3099

SIPOLS, A. J.; BASKIN, D. G.; SCHWARTZ, M. W. Effect of intracerebroventricular insulin infusion on diabetic hyperphagia and hypothalamic neuropeptide gene expression. **Diabetes**, v. 44, n. 2, p. 147-51, Feb 1995. ISSN 0012-1797

SLANGEN, J. L. The role of hypothalamic noradrenergic neurons in food intake regulation. **Prog Brain Res**, v. 41, p. 395-407, 1974. ISSN 0079-6123

SMITH, G. P.; JEROME, C.; NORGREN, R. Afferent axons in abdominal vagus mediate satiety effect of cholecystokinin in rats. **Am J Physiol**, v. 249, n. 5 Pt 2, p. R638-41, Nov 1985. ISSN 0002-9513

SMITH, M. S. Lactation alters neuropeptide-Y and proopiomelanocortin gene expression in the arcuate nucleus of the rat. **Endocrinology**, v. 133, n. 3, p. 1258-65, Sep 1993. ISSN 0013-7227

SMITH, S. R. et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. **N Engl J Med**, v. 363, n. 3, p. 245-56, Jul 15 2010. ISSN 1533-4406

SMITS, J. A. et al. Psychotropic medication use mediates the relationship between mood and anxiety disorders and obesity: findings from a nationally representative sample. **J Psychiatr Res**, v. 44, n. 15, p. 1010-6, Nov 2010. ISSN 1879-1379

SPEAKMAN, J. R.; SELMAN, C. Physical activity and resting metabolic rate. **Proc Nutr Soc**, v. 62, n. 3, p. 621-34, Aug 2003. ISSN 0029-6651

STORTO, M. et al. Insulin secretion is controlled by mGlu5 metabotropic glutamate receptors. **Mol Pharmacol**, v. 69, n. 4, p. 1234-41, Apr 2006. ISSN 0026-895X

STRATFORD, T. R.; KELLEY, A. E. GABA in the nucleus accumbens shell participates in the central regulation of feeding behavior. **J Neurosci**, v. 17, n. 11, p. 4434-40, Jun 1 1997. ISSN 0270-6474

_____. Evidence of a functional relationship between the nucleus accumbens shell and lateral hypothalamus subserving the control of feeding behavior. **J Neurosci**, v. 19, n. 24, p. 11040-8, Dec 15 1999. ISSN 1529-2401

SUAREZ-ALVAREZ, K. et al. Serum IL-12 is increased in Mexican obese subjects and associated with low-grade inflammation and obesity-related parameters. **Mediators Inflamm**, v. 2013, p. 967067, 2013. ISSN 1466-1861

SUMMERS, S. A. Ceramides in insulin resistance and lipotoxicity. **Prog Lipid Res**, v. 45, n. 1, p. 42-72, Jan 2006. ISSN 0163-7827

SUZUKI, K.; JAYASENA, C. N.; BLOOM, S. R. Obesity and Appetite Control. **Experimental Diabetes Research**, v. 2012, p. 19, 2012.

SZCZYPKA, M. S. et al. Dopamine production in the caudate putamen restores feeding in dopamine-deficient mice. **Neuron**, v. 30, n. 3, p. 819-28, Jun 2001. ISSN 0896-6273

TAYLOR, B. A.; PHILLIPS, S. J. Detection of obesity QTLs on mouse chromosomes 1 and 7 by selective DNA pooling. **Genomics**, v. 34, n. 3, p. 389-98, Jun 15 1996. ISSN 0888-7543

THALER, J. P. et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. **J Clin Invest**, v. 122, n. 1, p. 153-62, Jan 2012. ISSN 1558-8238

THOMPSON, A. L. et al. Effects of individual fatty acids on glucose uptake and glycogen synthesis in soleus muscle in vitro. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 279, n. 3, p. E577-84, Sep 2000. ISSN 0193-1849

THOMSEN, W. J. et al. Lorcaserin, a novel selective human 5-hydroxytryptamine_{2C} agonist: in vitro and in vivo pharmacological characterization. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 325, n. 2, p. 577-87, May 2008. ISSN 1521-0103

THORNTON, J. E. et al. Regulation of hypothalamic proopiomelanocortin mRNA by leptin in ob/ob mice. **Endocrinology**, v. 138, n. 11, p. 5063-6, Nov 1997. ISSN 0013-7227

TILG, H.; MOSCHEN, A. R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. **Nat Rev Immunol**, v. 6, n. 10, p. 772-83, Oct 2006. ISSN 1474-1733

TOYONO, T. et al. Expression of metabotropic glutamate receptor group I in rat gustatory papillae. **Cell Tissue Res**, v. 313, n. 1, p. 29-35, Jul 2003. ISSN 0302-766X

TRAYHURN, P.; THURLBY, P. L.; JAMES, W. P. Thermogenic defect in pre-obese ob/ob mice. **Nature**, v. 266, n. 5597, p. 60-2, Mar 3 1977. ISSN 0028-0836

TURENIUS, C. I. et al. GABA(A) receptors in the lateral hypothalamus as mediators of satiety and body weight regulation. **Brain Res**, v. 1262, p. 16-24, Mar 25 2009. ISSN 1872-6240

TURNER, P. V. et al. Administration of substances to laboratory animals: routes of administration and factors to consider. **J Am Assoc Lab Anim Sci**, v. 50, n. 5, p. 600-13, Sep 2011. ISSN 1559-6109

UYSAL, K. T. et al. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. **Nature**, v. 389, n. 6651, p. 610-4, Oct 9 1997. ISSN 0028-0836

VAN DEN POL, A. N.; ROMANO, C.; GHOSH, P. Metabotropic glutamate receptor mGluR5 subcellular distribution and developmental expression in hypothalamus. **J Comp Neurol**, v. 362, n. 1, p. 134-50, Nov 6 1995. ISSN 0021-9967

VAN DER HEIJDEN, R. A. et al. High-fat diet induced obesity primes inflammation in adipose tissue prior to liver in C57BL/6j mice. **Aging (Albany NY)**, v. 7, n. 4, p. 256-68, Apr 2015. ISSN 1945-4589

VAN GAAL, L. F.; MERTENS, I. L.; DE BLOCK, C. E. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. **Nature**, v. 444, n. 7121, p. 875-80, Dec 14 2006. ISSN 1476-4687

VAUGHN, A. C. et al. Energy-dense diet triggers changes in gut microbiota, reorganization of gutbrain vagal communication and increases body fat accumulation. **Acta Neurobiol Exp (Wars)**, v. 77, n. 1, p. 18-30, 2017. ISSN 1689-0035

VENDRELL, J. et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. **Obes Res**, v. 12, n. 6, p. 962-71, Jun 2004. ISSN 1071-7323

VIGITEL; Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças por Inquérito Telefônico. Vigitel Brasil 2016. Saúde Suplementar : vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Agência Nacional de Saúde Suplementar. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

VISSER, M. et al. The effect of fluoxetine on body weight, body composition and visceral fat accumulation. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 17, n. 5, p. 247-53, May 1993.

VOLACO, A. et al. Socioeconomic status: The missing link between obesity and diabetes mellitus? **Curr Diabetes Rev**, Jun 21 2017. ISSN 1875-6417

WEINSIER, R. L. et al. The etiology of obesity: relative contribution of metabolic factors, diet, and physical activity. **Am J Med**, v. 105, n. 2, p. 145-50, Aug 1998. ISSN 0002-9343

WEISS, R. et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. **N Engl J Med**, v. 350, n. 23, p. 2362-74, Jun 3 2004. ISSN 1533-4406

WESTERTERP-PLANTENGA, M. S. et al. Energy intake and body weight effects of six months reduced or full fat diets, as a function of dietary restraint. **International Journal Of Obesity**, v. 22, p. 14, 12/17/online 1997.

WILCOX, B. J. et al. Reduction of insulin binding in the arcuate nucleus of the rat hypothalamus after 6-hydroxydopamine treatment. **Brain Res**, v. 500, n. 1-2, p. 149-55, Oct 23 1989. ISSN 0006-8993

WOLF, A. M. et al. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 323, n. 2, p. 630-5, Oct 15 2004. ISSN 0006-291X

WOOD, I. S. et al. Cellular hypoxia and adipose tissue dysfunction in obesity. **Proc Nutr Soc**, v. 68, n. 4, p. 370-7, Nov 2009. ISSN 1475-2719

WOODS, S. C. et al. Insulin and the blood-brain barrier. **Curr Pharm Des**, v. 9, n. 10, p. 795-800, 2003. ISSN 1381-6128

WOODS, S. C.; STRUBBE, J. H. The psychobiology of meals. **Psychon Bull Rev**, v. 1, n. 2, p. 141-55, Jun 1994. ISSN 1069-9384

World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic, 2000. **WHO Obesity Technical Report Series 894**. Genova: Report of a World Health Organization Consultation. Disponível em: <http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/>. Acesso em: 01/02/2018.

XU, P. et al. Activation of Serotonin 2C Receptors in Dopamine Neurons Inhibits Binge-like Eating in Mice. **Biol Psychiatry**, v. 81, n. 9, p. 737-747, May 1 2017. ISSN 1873-2402

YAGINUMA, S. et al. Isolation and characterization of new thiol protease inhibitors estatins A and B. **J Antibiot (Tokyo)**, v. 42, n. 9, p. 1362-9, Sep 1989. ISSN 0021-8820

YU, J. et al. Conditioned medium from hypoxia-treated adipocytes renders muscle cells insulin resistant. **Eur J Cell Biol**, v. 90, n. 12, p. 1000-15, Dec 2011. ISSN 1618-1298

YU, J. H.; KIM, M. S. Molecular mechanisms of appetite regulation. **Diabetes Metab J**, v. 36, n. 6, p. 391-8, Dec 2012. ISSN 2233-6079

ZHU, C. Z. et al. Assessing the role of metabotropic glutamate receptor 5 in multiple nociceptive modalities. **Eur J Pharmacol**, v. 506, n. 2, p. 107-18, Dec 15 2004. ISSN 0014-2999

Anexo A – Aprovação do projeto pela Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA – Protocolo n° 350/2015



UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

CEUA
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o Protocolo n°. 350 / 2015, relativo ao projeto intitulado "Identificação de novos agentes farmacológico para o tratamento da obesidade", que tem como responsável LUCIENE BRUNO VIEIRA, está de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal, adotados pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/UFMG), tendo sido aprovado na reunião de 22/03/2016. Este certificado expira-se em 22/03/2021.

CERTIFICATE

We hereby certify that the Protocol n°. 350 / 2015, related to the Project entitled "Identification of new pharmacological agents for treating obesity", under the supervision of LUCIENE BRUNO VIEIRA, is in agreement with the Ethical Principles in Animal Experimentation, adopted by the Ethics Committee in Animal Experimentation (CEUA/UFMG), and was approved in 22/03/2016. This certificate expires in 22/03/2021.

Cleuza Maria de Faria Rezende
Coordenador(a) da CEUA/UFMG
Belo Horizonte, 22/03/2016.

Atenciosamente.

Sistema CEUA-UFMG

<https://www.ufmg.br/bioetica/cetea/ceua/>

Universidade Federal de [Minas Gerais](#)
Avenida Antônio Carlos, 6627 – Campus Pampulha
Unidade Administrativa II – 2º Andar, Sala 2005
31270-901 – Belo Horizonte, MG – Brasil
Telefone: (31) 3499-4516 – Fax: (31) 3499-4592
www.ufmg.br/bioetica/cetea - cetea@prpq.ufmg.br