

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

TADEU PERDIGÃO DIZ OLIVEIRA

**EFEITO DE UM MODULADOR ALOSTÉRICO NEGATIVO DO RECEPTOR
METABOTRÓPICO DE GLUTAMATO DO SUBTIPO 5, NA OBESIDADE
INDUZIDA POR DIETA E NO COMPORTAMENTO DE COMPULSÃO EM
CAMUNDONGOS.**

BELO HORIZONTE

2018

TADEU PERDIGÃO DIZ OLIVEIRA

**EFEITO DE UM MODULADOR ALOSTÉRICO NEGATIVO DO RECEPTOR
METABOTRÓPICO DE GLUTAMATO DO SUBTIPO 5, NA OBESIDADE
INDUZIDA POR DIETA E NO COMPORTAMENTO DE COMPULSÃO EM
CAMUNDONGOS.**

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

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

COORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. Daniele Cristina de Aguiar

BELO HORIZONTE

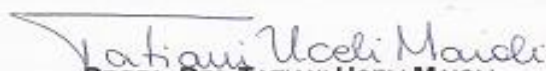
2018


"EFEITO DE UM MODULADOR ALOSTÉRICO NEGATIVO DO RECEPTOR METABOTRÓPICO DE GLUTAMATO DO SUBTIPO 5, NA OBESIDADE INDUZIDA POR DIETA E NO COMPORTAMENTO DE COMPULSÃO EM CAMUNDONGOS"

TADEU PERDIGÃO DIZ OLIVEIRA

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia 19 de fevereiro de 2018, pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:


PROFA. DR^a. GRACE SCHENATTO PEREIRA MORAES
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS


PROFA. DR^a. TATIANI UCELI MAIOLI
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, 19 de fevereiro de 2018

“O insucesso é apenas uma oportunidade para
começar de novo com mais inteligência.”

Henry Ford

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, que me iluminou em momentos de dificuldades e incertezas.

À minha orientadora, prof^a. Dr^a. Luciene Bruno Vieira, pela confiança depositada em mim desde o meu ingresso no laboratório, pelos conhecimentos adquiridos, por seus ensinamentos e pela paciência e disponibilidade concedidas durante três anos de convivência.

À minha coorientadora, Dr^a. Daniele C. Aguiar, por facilitar o desenvolvimento dos meus experimentos, disponibilizando equipamentos e pelas valiosas dicas que contribuíram com o meu trabalho.

À prof^a. Dr^a. Aline Miranda e sua orientanda Bruna pela disposição, atenção e auxílio e por fornecerem o espaço e equipamentos do laboratório durante o desenvolvimento do meu projeto.

Aos professores, Dr. Antônio Carlos P. de Oliveira e Dr. Helton José dos Reis, pela disposição e orientação concedidas a mim para resolver as dificuldades encontradas.

À prof^a. Dr^a. Fabíola Mara Ribeiro e suas alunas, Isabella, Jéssica e Toniana, por disponibilizarem o espaço e os equipamentos do laboratório para a realização de experimentos e por toda paciência e ensinamentos durante a realização do meu projeto de Mestrado.

Aos funcionários técnico-administrativos Adriane e Rinaldo, pelo auxílio, disponibilidade e atenção.

Aos colegas do laboratório Neurofar, que contribuíram para o sucesso deste trabalho e pelos bons e inesquecíveis momentos vividos.

Ao meu grande parceiro Bruno, que muito me ajudou desde quando cheguei ao laboratório e tornou essa intensa jornada em um grande sucesso.

Aos meus pais Maria Luisa e Írio, que muito me apoiaram durante o desenvolvimento deste trabalho e também por terem me ensinado a buscar com avidez tudo aquilo que sempre desejei.

Ao meu irmão Rubens, pela amizade e por toda descontração proporcionada nos momentos mais difíceis.

Aos meus entes queridos (avós, tios, primos e sobrinho), por estarem sempre ao meu lado.

Agradecimento especial à Mona, que mesmo distante, sempre se fez presente.

Por fim, agradeço às agências de fomento FAPEMIG, CNPq e CAPES, pois, sem o apoio financeiro concedido, não seria possível a realização deste trabalho.

RESUMO

Introdução: De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2014, mais de 1,9 bilhão de pessoas estavam acima do peso e mais de 500 milhões eram consideradas obesas. Atualmente, pelo menos 2,8 milhões de pessoas morrem a cada ano como consequência do sobrepeso ou da obesidade. A farmacoterapia para tratar a obesidade é muito restrita e existe um número reduzido de fármacos no mercado mundial. Outro fato importante é que dentre os medicamentos para se tratar a obesidade há uma incidência alta de efeitos adversos graves. Portanto, mais estudos são necessários para o desenvolvimento de novos fármacos capazes de atuarem no tratamento da obesidade. **Objetivos:** Avaliação da droga VU, um novo modulador alostérico negativo do receptor metabotrópico do grupo 1 do subtipo 5 (mGluR5) para tratamento da obesidade e avaliação dos seus efeitos em animais tratados com dieta hiperlipídica submetidos a testes comportamentais de ansiedade e compulsão. **Metodologia:** Na primeira etapa do trabalho, camundongos (C57BL/6) foram divididos em dois grandes grupos; um deles tratado com dieta padrão e outro com dieta hiperlipídica. O composto VU nas doses de 3 e 7,5 mg/kg foi administrado nos animais por um período de dez dias. Durante este período foram realizados testes comportamentais de ansiedade e compulsão. Já na segunda etapa, foram realizados testes paralelos de compulsão alimentar com animais WT e KOs (mGluR5). **Resultados:** Observou-se uma diminuição do consumo de ração hiperlipídica e perda de peso nos animais tratados com VU na dose de 7,5 mg/kg. No teste de avaliação de compulsão (*Marble Burying*) foi observado um efeito de redução do número de esferas enterradas após o tratamento com a droga. Contudo, no teste comportamental de ansiedade não foram encontrados resultados significativos. Nos ensaios de compulsão alimentar, o tratamento com a droga nas doses de 7,5 mg/kg e 15 mg/kg mostrou-se eficaz. **Conclusões:** Os resultados demonstram a eficácia do VU na diminuição do consumo alimentar e do comportamento de compulsão alimentar, bem como na redução do peso corporal dos animais tratados com dieta hiperlipídica.

Palavras-chave: Obesidade, VU, mGluR5, compulsão, ansiedade, C57BL/6, *Marble Burying*, dieta hiperlipídica.

ABSTRACT

Introduction: According to the World Health Organization (WHO), in 2014, more than 1,9 billion people were overweight and more than 500 million were considered obese. Currently, at least 2,8 million people die each year as a consequence of being overweight or obese. Pharmacotherapy for treating obesity is very restricted and there are few drugs available on the world market. Another alarming fact is the high incidence of serious adverse effect related those drugs. Therefore, there is a need for developing new drugs capable of treating obesity. **Objectives:** To evaluate the drug VU, a new negative allosteric modulator of the subtype 5 metabotropic receptor 1 (mGluR5), for its capability of treating obesity and to evaluate its effects on animals treated with high fat diet submitted to behavioral tests of anxiety and compulsion. **Methodology:** In the first stage of the study, mice (C57BL/6) were divided into two large groups; one group was treated with standard chow and the other one with high fat diet. The compound VU at doses of 3 and 7,5 mg/kg was administered to the animals for a period of ten days. During this period, behavioral tests of anxiety and compulsion were performed. In the second stage, parallel tests of binge eating with WT and KO (mGluR5) were performed. **Results:** A reduction in the consumption of high fat diet and weight loss were observed in the animals treated with VU at a dose of 7,5 mg/kg. The result of compulsion test (Marble Burying) showed a reduction of the number of marbles buried after being treated with the drug. However, there were no significant results in the behavioral anxiety test. In binge eating trials, treatment with the drug at doses of 7,5 mg/kg and 15 mg/kg was effective. **Conclusions:** The results demonstrate the efficacy of VU in reducing food intake and binge eating behavior, as well as reducing body weight in animals treated with high fat diet.

Key words: Obesity, VU, mGluR5, compulsion, anxiety, C57BL/6, Marble Burying, high fat diet.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1 – Relação da mudança da adiposidade com as mudanças compensatórias da ingestão de alimentos..... | 23 |
| Figura 2 – Diagrama esquemático do dímero mGluR em diferentes estados de atividade..... | 34 |
| Figura 3 – Representação esquemática da estrutura de mGluR5..... | 35 |
| Figura 4 – Composto VU..... | 38 |
| Figura 5 – Gel resultante do processo de genotipagem..... | 44 |
| Figura 6 – Dieta padrão e dieta hiperlipídica..... | 45 |
| Figura 7 – Desenho experimental: Caracterização dos camundongos quanto ao peso corporal e adiposidade em uma dieta padrão e uma dieta hiperlipídica... | 48 |
| Figura 8 – Desenho experimental: Tratamento farmacológico no período de dez dias..... | 49 |
| Figura 9 – Desenho experimental: Teste de Privação Alimentar..... | 50 |
| Figura 10 – Desenho experimental: Acesso intermitente a dieta hiperlipídica para indução do comportamento de compulsão alimentar..... | 51 |
| Figura 11 – Diagrama do acesso intermitente a dieta hiperlipídica para indução do comportamento compulsivo alimentar..... | 52 |
| Figura 12 – Desenho experimental: Testes comportamentais..... | 53 |
| Figura 13 – Desenho experimental: <i>Zero Maze</i> | 54 |
| Figura 14 – <i>Zero Maze</i> (Labirinto em zero elevado)..... | 55 |
| Figura 15 – Teste <i>Marble Burying</i> | 56 |
| Figura 16 – Desenho experimental: <i>Marble Burying</i> | 56 |
| Figura 17 – Desenho experimental: Caracterização dos animais mGluR5 ^{+/+} e mGluR5 ^{-/-} quanto ao peso corporal, consumo de ração e compulsão alimentar..... | 57 |
| Figura 18 – Efeito das dietas padrão e hiperlipídica no ganho de peso corporal de camundongos em um período de nove semanas..... | 60 |
| Figura 19 – Efeito da droga VU sobre o consumo alimentar em animais tratados com a dieta hiperlipídica, em um período de dez dias..... | 62 |
| Figura 20 – Efeito da droga VU sobre o consumo acumulativo de ração..... | 63 |
| Figura 21 – Efeito da droga VU sobre o consumo alimentar em animais tratados com a dieta padrão, em um período de dez dias..... | 64 |
| Figura 22 – Efeito da droga VU, em um período de tratamento de dez dias, sobre o peso corporal de animais tratados com a dieta padrão e dieta hiperlipídica..... | 65 |

| | |
|--|-----------|
| Figura 23 – Avaliação da droga VU em um modelo de ansiedade em animais tratados com a dieta hiperlipídica..... | 66 |
| Figura 24 – Avaliação da droga VU em um modelo de ansiedade em animais tratados em uma dieta padrão..... | 67 |
| Figura 25 – Efeito da droga VU em um modelo de compulsão..... | 68 |
| Figura 26 – Efeito da droga VU após uma privação alimentar de 14 horas..... | 70 |
| Figura 27 – Efeito da droga VU após o acesso à ração hiperlipídica..... | 72 |
| Figura 28 – Efeito da ausência do mGluR5 no peso corporal, consumo de ração e compulsão alimentar de camundongos..... | 74 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|-----------|
| Tabela 1 – Classificação dos adultos de acordo com o IMC..... | 18 |
| Tabela 2 – Dieta Hiperlipídica 45% kcal – RH19533..... | 46 |
| Tabela 3 – Dieta Controle Hiperlipídica 10% kcal – RH19533A..... | 46 |

LISTA DE ABREVIATURAS

- AgRP:** Peptídeo relacionado ao agouti
- CART:** Transcrito regulado pela cocaína e anfetamina
- Ca²⁺:** Íon cálcio
- CHPG:** *(R,S)-2-chloro-5-hydroxyphenylglycine*
- DMN:** Núcleo Dorsomedial
- DMSO:** Dimetilsulfóxido
- DP:** Dieta padrão
- ECG:** Eletrocardiograma
- ELISA:** *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*
- GABA:** Ácido gama-aminobutírico
- GLP-1:** Peptídeo semelhante ao glucagon 1
- HFD:** *High fat diet* (Dieta hiperlipídica)
- HPA:** Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal
- IMC:** Índice de Massa Corporal
- i.p.:** Intraperitoneal
- KO:** *Knockout*
- LH:** Hipotálamo lateral
- mGluR:** Receptor metabotrópico de glutamato
- MPEP:** *2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine*
- MTEP:** *3-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-ethynyl]-pyridine*
- NAC:** Núcleo Accumbens
- NAM:** Modulador alostérico negativo
- NMDA:** N-metil-D-aspartato
- NPY:** Neuropeptídeo Y

PAM: Modulador alostérico positivo

PCR: Reação em cadeia de polimerase padrão

PFC: Córtex Pré-Frontal

POMC: Pró-opiomelanocortina

PVN: Núcleo Paraventricular

SNC: Sistema Nervoso Central

TOC: Transtorno obsessivo compulsivo

VFT: *Venusflytrap*

VMN: Núcleo Ventromedial

VTA: Tegmental Ventral

WT: *Wild-type*

LISTA DE SOLUÇÕES

Solução de extração de DNA: a solução de extração de DNA era composta por H₂O de injeção, 400µL; SDS (10%), 10µL; TE (5%), 50µL; NaCl (2,5M), 40µL; Proteinase K, 5µL.

Solução de amplificação de DNA: a solução de amplificação de DNA era composta de tampão 10x, 1,20µL; MgCl₂ (25mM) 0,96µL; dNTP (10mM), 0,24µL; DMSO (5%), 0,60µL; Betaína (1M), 2,40µL; Primer w.t. (10nM), 1,20µL; Primer comum (10nM), 1,20µL; Primer mutante (10nM), 1,20µL; H₂O 1,92µL; Taq, 0,12µL; Amostra, 0,96µL.

Tampão de amostra (PCR): o tampão de amostra utilizado para PCR era composto de azul de bromofenol (0,25%); xileno cianol (0,25%); glicerol (30%) e H₂O destilada (q.s.p).

SUMÁRIO

| | |
|---------------------------------|-------|
| INTRODUÇÃO..... | 17-39 |
| JUSTIFICATIVA..... | 40 |
| OBJETIVOS..... | 41 |
| MATERIAL E MÉTODOS..... | 42-57 |
| ANÁLISE ESTATÍSTICA..... | 58 |
| RESULTADOS..... | 59-74 |
| DISCUSSÃO..... | 75-85 |
| CONCLUSÕES..... | 86 |
| PERSPECTIVAS..... | 87 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 88-98 |
| ANEXO..... | 99 |

1. INTRODUÇÃO

1.1 Obesidade: Características gerais, Epidemiologia e Consequências

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o excesso de peso e a obesidade são caracterizados por um desequilíbrio no balanço energético entre as calorias consumidas e as calorias gastas, que leva a um acúmulo excessivo de gordura no organismo, representando um risco à saúde do indivíduo por serem fatores de risco para o desenvolvimento de diversas doenças crônicas. A alimentação excessiva, principalmente de alimentos ricos em açúcares e gorduras e um estilo de vida sedentário são os principais contribuintes para o desenvolvimento da obesidade (OMS, 2018). Também, outros fatores ambientais como modernização, política e fatores socioculturais interferem no estilo de vida da população alterando comportamentos, e assim, diminuindo o gasto energético diário e aumentando o consumo de alimentos altamente calóricos (CATERSON & GILL, 2002). O fácil acesso aos alimentos com alta taxa calórica e elevada palatabilidade promove o aumento da prevalência da obesidade na maioria dos países industrializados (RIBEIRO & SANTOS, 2013). O excesso de energia gerado pelo desequilíbrio energético no organismo é armazenado nos adipócitos, promovendo hiperplasia e hipertrofia dos mesmos. O aumento da massa de gordura e a secreção de ácidos graxos e de variados peptídeos são responsáveis por provocar o desenvolvimento de diversos problemas de saúde no organismo (BRAY, 2004).

O sistema sensorial é um sistema complexo e de extrema importância para o organismo. A visão, olfato, tato, audição e principalmente a gustação são responsáveis por afetar o comportamento alimentar do organismo, promovendo uma motivação ou rejeição do alimento. A gustação é responsável por detectar cinco sabores: amargo, azedo, doce, salgado e umami. Porém, há uma preferência pelo sabor doce (RIBEIRO & SANTOS, 2013). Ainda segundo os autores, acredita-se que esta propensão esteja relacionada à baixa oferta de alimentos ricos em açúcares no passado, em que o consumo e escolha por estes alimentos promoveu de alguma forma a persistência dos organismos vivos. A ampla disponibilidade de alimentos com alta palatabilidade contribui para um consumo abusivo, que conseqüentemente

afetará o comportamento alimentar do indivíduo, criando assim, um impulso que superará os sinais homeostáticos propiciando o ganho de peso (RIBEIRO & SANTOS, 2013).

O comportamento de procura por alimentos surge com a fome. Todo este processo de busca por alimentos, alimentação e o período pós prandial são regulados por hormônios e circuitos cerebrais que controlam a homeostase energética do organismo. Em outras palavras, respostas diferentes são geradas de acordo com o estado nutricional do organismo (DRUCE & BLOOM, 2006).

Para realizar o diagnóstico da obesidade, pode-se utilizar os seguintes métodos: avaliação baseada em antropometria, análise de impedância bioelétrica, densitometria, métodos baseados em imagem e índice de massa corporal (IMC). O método mais comumente utilizado é o IMC (MUNIESA et al., 2017). De acordo com a OMS, o IMC é um índice de peso para altura, o qual é estabelecido pela divisão do peso em quilogramas pelo quadrado da altura em metros. Com o IMC, o indivíduo pode ser classificado como baixo peso, sobrepeso ou obeso. Os valores para classificação de acordo com a Organização Mundial da Saúde estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Classificação dos adultos de acordo com o IMC

| Classificação | IMC (kg/m ²) | Risco de comorbidades |
|--------------------|--------------------------|--|
| Baixo Peso | <18,50 | Baixo (mas o risco de outros problemas clínicos aumentado) |
| Peso Normal | 18,50-24,99 | Médio |
| Sobrepeso: | ≥25,00 | |
| Pré-obesidade | 25,00-29,99 | Aumentado |
| Obesidade Grau I | 30,00-34,99 | Moderado |
| Obesidade Grau II | 35,00-39,99 | Severo |
| Obesidade Grau III | ≥40,00 | Muito severo |

Estes valores do IMC são independentes da idade e os mesmos para ambos os sexos. No entanto, o IMC pode não corresponder ao mesmo grau de gordura corporal em diferentes populações devido, em parte, a diferenças nas proporções corporais. A tabela mostra uma relação simplista entre o IMC e o risco de comorbidade, que pode ser afetada por uma série de fatores, incluindo a natureza da dieta, grupo étnico e nível de atividade. Os riscos associados ao aumento do IMC são contínuos e graduados e começam em um IMC acima de 25. A interpretação das classificações de IMC em relação ao risco pode ser diferente para diferentes populações. Tanto o IMC quanto a medida da

distribuição de gordura (circunferência da cintura ou cintura: relação do quadril) são importantes no cálculo do risco de comorbidades da obesidade (WHO,2000).

Segundo a OMS, a obesidade quase triplicou desde 1975 (OMS, 2018). Em um estudo realizado por Kelley et al. (2008), foi demonstrado que, em 2005, o sobrepeso em adultos atingia 970 milhões de pessoas e a obesidade afetava 396 milhões de pessoas. No mesmo trabalho foi realizada uma projeção para o ano de 2030, no qual os autores destacam que se as tendências de 2005 continuarem, em 2030, até 57,8% da população adulta do mundo (aproximadamente 3,3 bilhões de pessoas) poderá apresentar excesso de peso ou será considerada obesa. Segundo a OMS, já em 2016, o número de adultos (18 anos ou mais) acima do peso já atingia mais de 1,9 bilhão. Destes, mais de 650 milhões eram considerados obesos (OMS, 2018). Foi demonstrado também que, em 2016, 41 milhões de crianças com menos de cinco anos estavam acima do peso ou eram obesas e mais de 340 milhões de crianças e adolescentes (5 a 19 anos de idade) já apresentavam sobrepeso e obesidade (OMS, 2018). A taxa de obesidade infantil está aumentando a cada ano e está sendo alvo de diversas pesquisas, devido às extensas consequências durante a infância e adolescência (PULGARON, 2013).

A obesidade em adultos de meia idade e idosos também é outra adversidade que está em ascensão, devido ao aumento da expectativa de vida, já que a sociedade está envelhecendo cada vez mais. Como nas outras faixas etárias, hábitos alimentares incorretos, estilo de vida sedentário e aspectos psicossociais são as principais causas para o desenvolvimento da obesidade em indivíduos idosos (MARCELLINI et al., 2009).

Atualmente, a maioria das pessoas vive em países onde o excesso de peso e a obesidade levam a óbitos mais do que o baixo peso (OMS, 2018). Em 2015 foram divulgados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), coletados em 2013, sobre os índices de sobrepeso e obesidade no Brasil. Em torno de 57% da população Brasileira acima de 18 anos estão com excesso de peso. Estes indivíduos apresentaram o IMC igual ou maior do que 25 kg/m², sendo as mulheres com maior excesso de peso em comparação com os homens. Os dados também mostram que a obesidade atinge 20,8% dos brasileiros, por apresentarem IMC igual ou maior que 30 kg/m² (ABESO,

2015). Conforme a *McKinsey Global Institute* (MGI), o impacto econômico global da obesidade é de 2,8% do PIB global, ou seja, gasta-se aproximadamente 2,0 trilhões de dólares, valor semelhante ao impacto anual provocado pelas guerras, perdendo apenas pelos gastos com o fumo. Para o Brasil, a obesidade custa 2,4% do Produto Interno Bruto (PIB).

A obesidade é uma doença que pode causar diversos problemas de saúde, incluindo problemas cardiovasculares, alguns tipos de câncer e diabetes (OMS, 2018). Além das comorbidades anteriores, crescentes evidências apontam para uma relação das desordens psiquiátricas, como a ansiedade e os transtornos de humor (SMITS et al., 2010). Acredita-se que um dos fatores responsáveis pelo desenvolvimento de diversas comorbidades na obesidade, deve-se à ocorrência de um estado inflamatório, visto que já está relatado na literatura que indivíduos obesos possuem os mediadores inflamatórios aumentados na corrente sanguínea (AGUILAR-VALLES et al., 2015).

1.2 Fisiologia da obesidade

A obesidade é uma doença caracterizada pelo desequilíbrio energético entre o consumo calórico e o gasto de energia pelo corpo. Quando o indivíduo necessita de nutrientes, os sinais neurais, metabólicos e hormonais provocam mudanças de comportamento que impulsionam o indivíduo a procurar por alimento (KALRA, 1997). Sabe-se que o controle do consumo calórico e o gasto energético são regulados particularmente pelo hipotálamo, que através de mecanismos homeostáticos, mantém o balanço energético do organismo (ROH; SONG; KIM, 2016). Conforme Kalra et al. (1999), alguns núcleos do hipotálamo basal são de extrema importância para a regulação da homeostase energética diária. Através de estudos, mediante lesões provocadas no hipotálamo ou transfecções cirúrgicas em vias neurais, pode-se concluir que algumas regiões do hipotálamo, como Hipotálamo lateral (LH), Núcleo Dorsomedial (DMN), Núcleo Paraventricular (PVN) e Núcleo Ventromedial (VMN), são responsáveis por promover mecanismos neurais que afetam a ingestão de alimentos (KALRA, et al., 1999). De acordo com Roh, Song e Kim (2016), a destruição dos núcleos Dorsomedial, Paraventricular e Ventromedial

causa hiperfagia e obesidade, porém, uma lesão no Hipotálamo Lateral gera hipofagia e perda de peso.

Outra região do hipotálamo, o Núcleo Arqueado, também é de grande importância no balanço energético. Foi demonstrado no trabalho de Olney (1969), que a injeção de glutamato monossódico induzia morte neuronal em várias regiões do SNC, incluindo o hipotálamo. Foi descrito por Olney que animais tratados com glutamato monossódico apresentaram desenvolvimento esquelético atrofiado, obesidade acentuada e esterilidade feminina. De acordo com estes estudos, pode-se concluir o quanto o hipotálamo é importante no balanço energético. O Núcleo Arqueado do hipotálamo recebe sinais da periferia que podem atuar de forma diferente sobre os dois grupos de neurônios presentes em toda sua extensão: os neurônios orexígenos e os neurônios anorexígenos (DRUCE & BLOOM, 2006). Neurônios orexígenos ativam vias que estimulam o aumento da ingestão de energia; já os anorexígenos promovem o gasto de energia (SCHWARTZ, et al., 2000). A população dos orexígenos é composta por Peptídeo relacionado à Agouti (AgRP) e o Neuropeptídeo Y, enquanto que a população dos anorexígenos é composta por transcrito relacionado à cocaína e à anfetamina (CART) e Pró-opiomelanocortina (POMC) (DRUCE & BLOOM, 2006). No hipotálamo, estes neurônios agem como sensores metabólicos integrativos que geram sinais de saída que impulsionam o sistema endócrino, autonômico e os sistemas comportamentais, e ainda controlam o gasto e o consumo de energia de uma forma coordenada (BERTHOUD, 2006; ROSSI & STUBER, 2018). Estes circuitos de neurônios formam um sistema de *feedback* regulador neural para garantir a homeostase energética de curto e longo prazo (BERTHOUD, 2006). Pode-se concluir que desordens nestes circuitos de apetite dos neuropeptídios levam à desregulação da homeostase de energia, tornando assim o indivíduo obeso (DRUCE & BLOOM, 2006).

Existem hormônios importantes que irão atuar nos neurônios do Hipotálamo como a Insulina, Grelina e Leptina. Nos trabalhos experimentais de Minkowski e Von Mering no ano de 1889, foram encontrados os primeiros indícios da existência da insulina (WILCOX, 2015). A insulina é um hormônio (peptídeo) secretado pelas células β das ilhotas de *Langerhans* (presentes no Pâncreas), que tem como funções, regular o metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas, controlar a quantidade de glicose no sangue e proporcionar a entrada da glicose na

célula, entre outras (WILCOX, 2015). A maioria dos sinais de insulina são produzidos ou modulados através da fosforilação da tirosina do substrato do receptor da insulina (LIN et al., 2004). De acordo com Stanley et al. (2005), existem evidências de que a insulina age como um sinal anorexígeno dentro do SNC. Sabe-se que a desregulação da sinalização periférica e central, devido a diferentes fatores, pode iniciar e sustentar uma cascata de eventos que progride para a obesidade e diabetes (LIN et al., 2004). Porém, a base molecular para a estreita associação entre obesidade e resistência à insulina periférica é difícil de estabelecer (LIN et al., 2004). Já a Grelina, é um hormônio caracterizado por ser um peptídeo de 28 aminoácidos, encontrado principalmente no estômago (KOJIMA et al., 1999). Além disso, a grelina é um tipo de fator orexígeno que também pode ser encontrada no duodeno, no íleo, no ceco e no cólon, (WYNNE et al., 2005). No trabalho de Wren et al., (2001), foram fornecidos dados que evidenciam que a grelina é importante no controle a longo prazo de consumo de alimentos e ganho de peso. Segundo Wynne, et al., (2005), o aumento de grelina na circulação pode ocorrer por consequência da antecipação do alimento ou tem uma função fisiológica no início da alimentação. O hormônio Leptina é uma proteína altamente hidrofílica produzida pelos adipócitos e ajuda no balanço energético corporal, comunicando ao cérebro a quantidade de tecido adiposo presente no organismo (CONSIDINE & CARO, 1996). A leptina age como um inibidor do apetite, ou seja, quando seu nível no sangue aumenta, ela atinge o hipotálamo, refletindo na diminuição da vontade de comer (MCGARRY, 1995). Já foi demonstrado que a deficiência de leptina acarreta no surgimento da obesidade, porém, em outros estudos, foi mostrado um aumento de leptina no plasma, o que sugere que na obesidade ocorre uma resistência à leptina (SCHWARTZ, et al., 2000). Segundo Schwartz, et al. (2000), falhas nos sistemas neuronais para responder ao sinal da leptina, resulta na resistência à leptina.

A Figura 1 resume como a mudança da adiposidade está relacionada com as mudanças compensatórias da ingestão de alimentos.

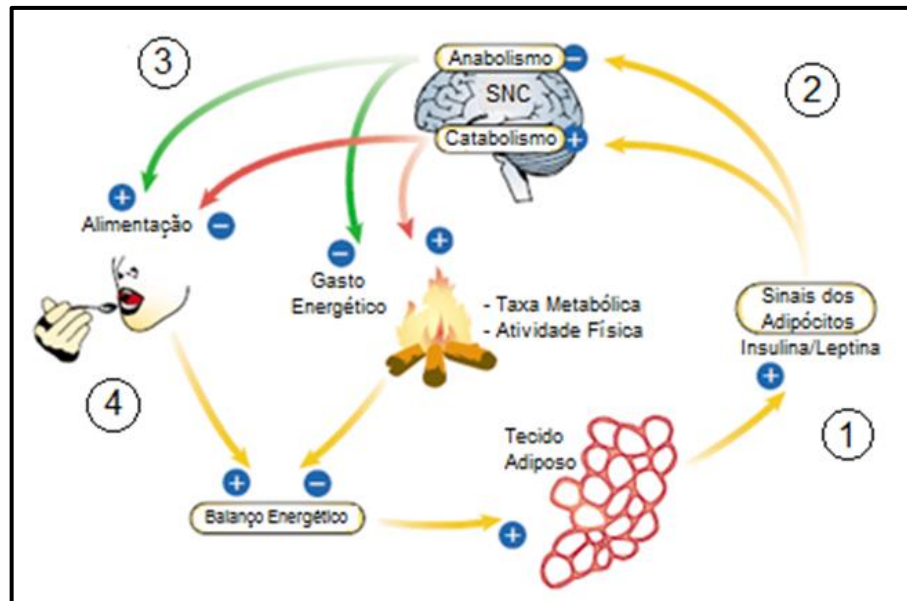


Figura 1 – Relação da mudança da adiposidade com as mudanças compensatórias da ingestão de alimentos. (1) Leptina e insulina circulam no sangue em concentrações proporcionais à quantidade de gordura corporal e ao balanço energético; (2) Leptina e insulina atuam nas vias eferas centrais no hipotálamo, reprimindo os circuitos neurais anabólicos do cérebro que estimulam a ingestão e inibe o gasto energético, ao mesmo tempo em que ativam os circuitos catabólicos que inibem a ingestão de alimentos e aumentam o gasto energético; (3) Baixos níveis de leptina e insulina no cérebro durante a perda de peso aumentam a atividade de vias neurais anabólicas que estimulam a ingestão e supressão do gasto energético e diminuem a atividade de vias catabólicas que causam anorexia e perda de peso; (4) A ingestão de alimentos gera sinais neuronais e hormonais de saciedade para o cérebro posterior (Rombencéfalo). As vias eferas centrais sensíveis à leptina / insulina interagem com circuitos de saciedade do cérebro posterior para regular o tamanho da refeição, modulando assim a ingestão de alimentos e o equilíbrio energético.

Fonte: Adaptada de SCHWARTZ, et al., 2000.

O sistema de recompensa é também outro circuito que está diretamente ligado com a obesidade. Já foi demonstrado que atividades fisiológicas como alimentação e o sexo promovem ativação nos sistemas de recompensa do cérebro, assim como uso de substâncias, como por exemplo, álcool e outras drogas ilícitas. As respostas adequadas às recompensas naturais, evolutivamente, sempre foram importantes para a reprodução e sobrevivência dos seres vivos (KELLEY & BERRIDGE, 2002). Ainda de acordo com Kelley e Berridge (2002), o processamento de recompensa depende do sistema mesocorticolímbico dopaminérgico, nas áreas Tegmental Ventral (VTA), Núcleo Accumbens (NAC), Amígdala, Córtex Pré-Frontal (PFC) e outras regiões do cérebro anterior. Estudos destacam que exposições frequentes a drogas e álcool alteram o funcionamento dos circuitos neuronais que conseqüentemente levam ao surgimento de distúrbios neuropsiquiátricos como o vício (STUBER; BRITT; BONCI, 2012; STUBER et al., 2010).

Existem estudos que demonstram que a deficiência de Dopamina em diferentes regiões do cérebro pode afetar o comportamento alimentar (SCHWARTZ, et al., 2000). Porém, além da dopamina, existem outras evidências que demonstram que a inibição de receptores de Glutamato e GABA localizados nos neurônios em regiões do Núcleo Accumbens podem provocar a alimentação (STRATFORD & KELLEY, 1999). Taber e Fibiger (1997), em seu trabalho, buscaram avaliar, comparar e compreender a função dos receptores glutamatérgicos no núcleo accumbens e na área tegmental ventral, na modulação da liberação de dopamina no cérebro de ratos. Para avaliar o papel do sistema glutamatérgico no comportamento alimentar, os ratos foram privados de alimento por 18 horas. Após este tempo, os animais foram alimentados e a análise de seu comportamento foi realizada. Assim, os resultados obtidos revelaram que o sistema glutamatérgico na área tegmental ventral (VTA) medeia a resposta da dopamina no Núcleo accumbens (NAC), que conseqüentemente, modula o comportamento de procura de alimento pelos animais.

Alguns estudos já publicados propõem a existência de uma relação íntima entre mGluR5 e o sistema de recompensa da dopamina na modulação do controle de apetite (BRADBURY et al., 2005). Em seu trabalho, Bradbury et al. (2005), buscaram examinar o potencial papel do mGluR5, um modulador das vias centrais de recompensa, na regulação do peso corporal. Nos resultados obtidos, foi mostrado que o mGluR5 modula o consumo de comida e o balanço energético. Os camundongos que não apresentavam o mGluR5 (*knockouts*), quando expostos a uma dieta altamente palatável, não ganharam tanto peso em comparação aos animais normais que receberam a dieta hiperlipídica. Dessa forma, pôde-se concluir que os animais mGluR5^{-/-} estavam com a atividade do sistema de recompensa diminuída, assim, eles ganharam menos peso se comparados aos animais que tinham o receptor.

Além dos neurotransmissores já citados, a serotonina também está relacionada com o comportamento alimentar. A manutenção da homeostase da energia normal, por conseguinte, requer uma sinalização da serotonina intacta (SCHWARTZ, et al., 2000). Assim, pode-se concluir que, perturbações na homeostase energética e o consumo excessivo de alimento podem afetar e alterar os circuitos de recompensa no organismo (VOLKOW et al., 2013).

1.3 Alterações psicológicas e o comportamento compulsivo na obesidade

A obesidade é uma doença que apresenta causas multifatoriais como fatores genéticos, biológicos, sociais e ambientais, que conseqüentemente acaba gerando diversos problemas para o indivíduo. Além disso, sabe-se que os problemas comportamentais e psicológicos estão diretamente ligados à obesidade, sejam eles como agentes causadores ou como uma consequência (COLLINS & BENTZ, 2009; LUPPINO et al., 2010; SHIPMAN & PLESSET, 1963; WURTMAN & WURTMAN, 2018). Segundo Collins, Meng e Eng (2016), todos os esforços do indivíduo visando a perda de peso podem ser prejudicados devido ao surgimento de mudanças comportamentais como estresse, alterações do humor, problemas sociais e contrariedade em relação a sua imagem corporal que, conseqüentemente, conduzem o indivíduo a tomar decisões prejudiciais relativas à prática de esportes e hábitos alimentares.

Estudos com animais demonstram que o tratamento com dietas ricas em carboidratos e ricas em lipídeos podem promover mudanças comportamentais. Dentre as mudanças de comportamento relatadas encontram-se a ansiedade e a depressão (BUCHENAUER et al., 2009; GANCHEVA; GALUNSKA; ZHELIAZKOVA-SAVOVA, 2017; SHARMA & FULTON, 2013; SOUZA et al., 2007).

Os estudos voltados para a compreensão da relação entre obesidade e as alterações psicológicas já são realizados a longa data. Porém, os trabalhos iniciais apresentaram falhas, demonstraram informações incompletas e não foram conclusivos. Devido a essas resultâncias, novas pesquisas mostraram-se necessárias para uma maior compreensão da ligação entre obesidade e as mudanças psicológicas (FRIEDMAN & BROWNELL, 1995).

Relacionando a obesidade com as desordens psiquiátricas, conforme Harriger e Thompson (2012), alguns trabalhos voltados para a associação entre depressão e obesidade demonstraram resultados controversos. Nestes trabalhos, constatou-se que a depressão pode prognosticar a obesidade, enquanto que outros artigos demonstraram a existência de uma pequena relação entre o peso corporal com riscos de depressão no indivíduo. Igualmente à depressão, também existem hipóteses que consideram a obesidade como outro fator de risco para o

desenvolvimento da ansiedade, porém, ainda não existe nada esclarecido (GARIEPY; NITKA; SCHMITZ, 2010).

Existem evidências, mesmo que não completamente elucidadas, que sustentam a relação entre obesidade e ansiedade (GARIEPY; NITKA; SCHMITZ, 2010). De acordo com Gariepy, Nitka e Schmitz (2010), a contraposição dos estudos presentes na literatura sobre a possível relação entre a obesidade e a ansiedade é devido ao fato de alguns trabalhos conseguirem apontar esta associação, enquanto outros não encontram relações significativas. Voltando para a possível associação entre a obesidade e os transtornos de ansiedade, prováveis vias causais da ansiedade originadas da obesidade foram discutidas pelos autores, como, por exemplo, a discriminação relativa ao peso do indivíduo e o estresse resultante de efeitos danosos provocados pelo desenvolvimento da obesidade.

Existem também discussões relativas à associação inversa entre obesidade e ansiedade, ou seja, o desenvolvimento da obesidade ocasionado pela ansiedade. Fatores como a desregulação do eixo HPA e a busca por alimentos com alto teor de açúcares e gorduras podem promover o ganho peso do indivíduo (BJÖRNTORP, 1995; GARIEPY; NITKA; SCHMITZ, 2010, GEORGE et al., 2010).

A obesidade e os transtornos psiquiátricos apresentam semelhanças relativas às vias biológicas alteradas no organismo. Desta forma, o surgimento de vias patológicas como consequência do desenvolvimento da obesidade pode proporcionar o surgimento de desordens psiquiátricas. A etiologia dos transtornos psiquiátricos pode ser considerada multifatorial, devido ao agrupamento de fatores ambientais, polimorfismos genéticos e biológicos. Os fatores biológicos são caracterizados pela desregulação de diversas vias como alterações das vias inflamatórias, desequilíbrio de neurotransmissores, distúrbios do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), estresse oxidativo e nitrosativo, neuroprogressão e distúrbios mitocondriais (LOPRESTI & DRUMMOND, 2013).

Outro fator que está diretamente ligado à obesidade e aos transtornos psiquiátricos é o estresse. A fim de verificar se animais obesos submetidos ao estresse têm maior chance de desenvolver transtornos de ansiedade e depressão, Santos et al. (2016) submeteram camundongos da linhagem BALB/c a uma dieta

altamente rica em carboidratos por 12 semanas, com a realização de testes de ansiedade e depressão *a posteriori*. Os resultados obtidos demonstraram que a dieta rica em carboidratos aumentou a susceptibilidade dos animais ao estresse, pois os mesmos apresentaram comportamentos de ansiedade e depressão após eventos agudos de estresse.

Diversos estudos tentam encontrar relações íntimas entre a obesidade e os comportamentos compulsivos. Fatores como o pensamento obsessivo e o desejo alimentar são de grande importância para compreender esta relação. Analisando estes conceitos, Houben e Jansen (2017) procuraram em seu trabalho, investigar a associação da obsessão e compulsão com a obesidade. No estudo realizado com pacientes de peso normal e pacientes obesos, foi observado através de questionário que os pacientes obesos relatam mais preocupações e comportamentos compulsivos em relação aos alimentos do que pessoas com peso normal, ou seja, os pensamentos obsessivos criados pelos indivíduos obesos em relação aos prazeres que o alimento conseqüentemente proporciona, provocam um desejo que gera um consumo compulsivo de alimentos. Além disso, notou-se que padrões alimentares pouco saudáveis estão associados a esta obsessão e compulsão referente à alimentação (HOUBEN & JANSEN, 2017).

A compulsão alimentar é um transtorno que atinge pessoas no mundo todo, sendo caracterizado pelo consumo recorrente, rápido, exagerado (grandes porções de alimento), muitas vezes realizado sem fome e em um período curto de tempo. Além disso, várias comorbidades podem estar relacionadas a este transtorno, inclusive a obesidade, um problema comumente associado (GUERDJIKOVA et al., 2017). Estudos recentes tentam compreender características neurobiológicas relacionadas com o transtorno compulsivo alimentar. Apesar de poucos resultados encontrados até o momento, algumas evidências demonstram, através de estudos de neuroimagem, um aumento na atividade pré-frontal, especialmente a atividade do córtex orbitofrontal (BALODIS; GRILO; POTENZA, 2015).

Para o tratamento deste transtorno encontram-se variadas opções, desde uma mudança na alimentação e no estilo de vida até o tratamento farmacológico, o qual pode atuar no comportamento compulsivo alimentar, nas cognições do

transtorno alimentar e na perda de peso do indivíduo. Dentre os variados fármacos estudados para o tratamento da compulsão alimentar tem-se: Fluoxetina, Sertralina, Topiramato, Zonisamida, Lamotrigina, Acamprosato, Orlistate, Escitalopram, Atomoxetina e Duloxetina (CROW, 2014).

Conforme já mencionado neste trabalho, sabe-se que o receptor mGluR5 parece ter uma relação com o comportamento compulsivo. Estes tipos de comportamentos são observados em camundongos quando apresentam uma atividade aumentada do mGluR5, porém, os mesmos são controlados com o uso de um modulador alostérico negativo do mGluR5 (ADE et al., 2016). Além dos trabalhos com animais, estudos na clínica propõem uma possível relação entre patologias relativas ao mGluR5 com as obsessões, sugerindo assim novos estudos farmacológicos com antagonistas deste receptor, visando um novo tratamento para o TOC (AKKUS et al., 2014).

Outros estudos relatam também a influência deste receptor com o comportamento compulsivo alimentar. Em uma investigação de compulsão alimentar em babuínos, observou-se que as drogas Dexfenfluramina (agonista de receptores serotoninérgicos), Memantina (antagonista de receptor NMDA) e o MTEP (modulador alostérico negativo de mGluR5) foram capazes de diminuir o consumo de doces por estes animais. Assim, estes resultados motivam novas pesquisas na busca de fármacos capazes de agirem nos receptores NMDA e mGluR5 (BISAGA; DANYSZ; FOLTIN, 2008).

1.4 Fármacos no tratamento da obesidade

Considerada um dos maiores problemas enfrentados pela população do mundo inteiro, a obesidade passou a ser foco de pesquisas direcionadas para o desenvolvimento de potenciais fármacos visando o seu tratamento. O tratamento farmacológico é um adjuvante, ou seja, auxilia a mudança de hábitos de vida (dieta balanceada e exercícios físicos) a promover perda de peso. O tratamento farmacológico é indicado para pacientes com IMC maior ou igual a 30 kg/m² ou possuir IMC maior ou igual a 25 ou 27 kg/m² com a presença de comorbidades e ter falhado em perder peso com o tratamento não farmacológico (MUNIESA et al., 2017).

Atualmente, o Brasil apresenta quatro medicamentos aprovados para o tratamento da obesidade: Liraglutida, Sibutramina, Orlistate e Cloridrato de lorcaserina. No entanto, o uso de medicamentos *off-label* (medicamentos utilizados de forma diferente daquela descrita na bula) para o tratamento da obesidade é algo comum. Estes medicamentos que apresentam efeitos cientificamente comprovados no tratamento da obesidade são: combinação entre Bupropiona e Naltrexona, Lisdexanfetamina e Topiramato. Porém, alguns inibidores da recaptação de serotonina, como Fluoxetina e Sertralina, demonstraram a capacidade de propiciar uma perda de peso nos pacientes por um período de curto prazo (ABESO, 2016). Outros fármacos já foram utilizados no tratamento da obesidade como, por exemplo, o Rimonabanto. Este medicamento já foi vendido no Brasil com esta finalidade durante um período, porém, em menos de um ano a Anvisa suspendeu sua comercialização, distribuição e importação, devido aos seus efeitos adversos (ANVISA e DPDC, 2008). Outros fármacos como Anfepramona, Femproporex e Mazindol também já foram prescritos para o tratamento da obesidade, contudo, em 2011 a Anvisa determinou o cancelamento do registro dos três medicamentos, devido à falta de estudos que comprovassem sua eficácia e segurança. Entretanto, o projeto de Lei 2.431/2011, que autorizava a produção, a comercialização e o consumo de medicamentos à base das substâncias anorexígenas Sibutramina, Anfepramona, Femproporex e Mazindol foi sancionado em 2017 e a Anvisa (2017) teve que liberar a comercialização destes medicamentos (http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/id/3423626).

Os quatro medicamentos descritos para o tratamento da obesidade apresentam diferentes características e mecanismos de ação para promover a redução do peso corporal. A Sibutramina foi desenvolvida na década de 80 com o intuito de ser utilizada no tratamento da depressão. No entanto, durante os estudos foi observado um efeito de perda de peso nos pacientes. Sugeriu-se que o mecanismo de ação da Sibutramina seja caracterizado por um bloqueio da recaptação das monoaminas e também por um efeito termogênico (WEISER et al., 1997). Trabalhos realizados para avaliar a efetividade da Sibutramina em indivíduos com sobrepeso e obesidade, evidenciaram que a Sibutramina é capaz de reduzir o peso dos pacientes em um tratamento prolongado de um ano e que esse tratamento pode ser potencializado, caso ocorram mudanças no estilo de vida dos pacientes

(PADWAL & MAJUMDAR, 2007). Variados estudos também foram realizados para investigar e comparar os efeitos da Sibutramina com outros fármacos inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina na redução de peso. Nas pesquisas de Jackson et al. (1997), foi feito um ensaio em ratos comparando a ação da Sibutramina (inibidor de recaptação de serotonina e noradrenalina) com diferentes fármacos também capazes de inibir a recaptação de serotonina e noradrenalina. Com os resultados encontrados, eles concluíram que a inibição de serotonina e noradrenalina pelos fármacos, Sibutramina, Venlafaxina, Duloxetina ou uma administração combinada de Fluoxetina e Nisoxetina provocou uma diminuição pronunciada na ingestão de alimentos pelos ratos.

Em relação aos possíveis efeitos adversos provocados pela Sibutramina, destacam-se os pequenos aumentos da pressão sanguínea e da frequência cardíaca. No Brasil, a Sibutramina é indicada para pacientes com IMC maior ou igual a 30 kg/m², todavia, é contraindicada para pacientes com diabetes associada com um fator de risco cardiovascular e também para aqueles com doenças cerebrovasculares e cardiovasculares (ABESO, 2016).

A Liraglutida, outro fármaco desenvolvido e utilizado originalmente para o tratamento da Diabetes do tipo 2, está atualmente sendo prescrito também para o tratamento da obesidade (ASTRUP et al., 2009). A Liraglutida é uma substância similar ao GLP-1, Peptídeo semelhante ao glucagon 1 que é produzido pelas células L enteroendócrinas em todo o trato gastrointestinal e principalmente nas células do íleo (ASTRUP et al., 2009; NEFF & KUSHNER, 2010). A função do GLP-1 é promover uma resposta insulinêmica após as refeições com grande nível de glicose. Esta resposta do GLP-1 é conhecida como efeito incretina. Além desta função, o GLP-1 provoca uma diminuição do esvaziamento gástrico, num mecanismo chamado de "*ileal break*" (NEFF & KUSHNER, 2010). Além destes efeitos periféricos, o GLP-1 age no Sistema Nervoso Central, reduzindo a ingestão de alimentos e aumentando a saciedade (FLINT et al., 1998).

Apesar de ser uma substância semelhante ao GLP-1, a Liraglutida é capaz de agir por um período mais prolongado. O GLP-1 é rapidamente degradado pela enzima Dipeptidil peptidase 4; já a Liraglutida apresenta um tempo de meia vida de 11 – 13 horas (AGERSØ et al., 2002). Nos estudos de Secher et al. (2014), foi

demonstrado que a Liraglutida, ao atingir o SNC, é capaz de se ligar aos receptores GLP-1 encontrados nos neurônios do Núcleo Arqueado do Hipotálamo. Através de estudos eletrofisiológicos, foi descoberto que a Liraglutida é capaz de estimular diretamente os neurônios que originam a Pró-opiomelanocortina (POMC) e o Transcrito regulado pela cocaína e anfetamina (CART) e de inibir a neurotransmissão de neurônios que originam o Neuropeptídeo Y (NPY) e o Peptídeo relacionado ao agouti (AgRP), através de uma sinalização dependente de GABA. Desta forma, sabendo que a Liraglutida possui efeitos relevantes sobre CART/POMC e NPY/AgRP, é possível concluir que a mesma irá gerar sinais capazes de regular o balanço energético do organismo (SECHER et al., 2014). Em indivíduos obesos, estudos comprovam que a utilização da Liraglutida por um período prolongado, juntamente com hábitos de vida saudáveis e uma dieta balanceada, proporciona a perda de peso, reduz a pré-diabetes e melhora certos fatores de risco relacionados com a Diabetes (ASTRUP et al., 2009). Com relação aos possíveis efeitos adversos, não existem alterações significativas referentes nos parâmetros de ECG (Eletrocardiograma), sinais vitais, parâmetros laboratoriais de segurança e exame físico. Contudo, tontura e adversidades do sistema gastrointestinal são mais recorrentes (AGERSØ et al., 2002).

Outra droga com notoriedade no tratamento da obesidade é o Orlistate. Sabe-se que, para ocorrer absorção dos lipídeos, primeiramente ocorrerá a clivagem da gordura. Após esta etapa, micelas serão formadas para posteriormente serem absorvidas no intestino delgado. As lipases gastrointestinais são enzimas de extrema importância para o funcionamento deste processo. Assim, a consequente inibição destas lipases pode representar a diminuição da absorção de gordura no organismo (HAUPTMAN; JEUNET; HARTMANN, 1992).

Já foram descobertos vários inibidores da lipase pancreática, porém, os primeiros inibidores seletivos e irreversíveis da lipase pancreática são a lipstatina retirada do *Streptomyces toxytricini* e seu derivado, a *Tetrahydrolipstatin*. Diversos testes utilizando o Ro 18-0647 (*Tetrahydrolipstatin*) foram feitos *in vitro*, para avaliar a capacidade do mesmo em bloquear a lipase pancreática. Concluiu-se que a *Tetrahydrolipstatin* é um inibidor seletivo da lipase pancreática (HADVÁRY; LENGSELD; WOLFER, 1988).

Analisando a quantidade de lipídeos absorvidos pelo organismo e a fração de gorduras presentes nas fezes de indivíduos, é possível avaliar a ação de inibidores de lipases gastrintestinais. Estudos revelam que o Orlistate é um potente inibidor de lipases gastrintestinais, que provoca o aumento da excreção de gorduras nas fezes (HAUPTMAN; JEUNET; HARTMANN, 1992). Dos efeitos adversos gerais são relatados, flatulência com dejeção de gorduras, esteatorréia, urgência evacuatória e há probabilidade de ocorrer problemas relacionados com a insuficiência de vitaminas lipossolúveis (ABESO, 2016).

Um novo fármaco registrado no Brasil em 2016 para o tratamento da obesidade foi o Cloridrato de lorcaserina (ANVISA, 2017a). Estudos *in vitro* e *in vivo* realizados com a Lorcaserina (APD-356), um agonista do receptor de serotonina 5-HT_{2C}, apresentaram resultados positivos em relação ao uso deste composto para o tratamento da obesidade. A Lorcaserina se mostrou um composto potente e seletivo e com alta afinidade a receptores 5-HT_{2C} de ratos e humanos. Em testes *in vivo*, realizados com ratos, foi avaliado o efeito agudo da droga na ingestão de alimentos e seu efeito crônico no peso corporal do animal e do consumo de alimentos. Foi observado que, tanto na administração aguda como na administração crônica, houve uma redução na ingestão de alimentos pelos animais. Notou-se também que animais que receberam a droga de forma crônica não ganhavam tanto peso quanto os animais controle que não receberam (SMITH et al., 2008; THOMSEN et al., 2008).

Além dos resultados positivos na perda de peso e na diminuição do consumo de alimentos em animais, testes realizados na clínica demonstraram sucesso em relação aos efeitos da Lorcaserina em humanos. Smith et al., (2009) em seu trabalho, buscou avaliar o efeito da Lorcaserina na perda de peso e seus efeitos adversos em homens e mulheres (18 – 65 anos) com o IMC de 30-45 kg/m². A Lorcaserina foi administrada em diferentes doses nos pacientes por um período de 12 semanas. Os resultados obtidos com os experimentos demonstraram um efeito significativo na perda de peso pelos pacientes durante esse período. Além disso, apenas poucos efeitos colaterais como dores de cabeça, náuseas e tontura foram relatados com mais frequência pelos pacientes, demonstrando assim uma boa tolerância à Lorcaserina.

1.5 Receptor Metabotrópico de Glutamato do Subtipo 5

Conn e Pin, em 1997, descreveram sobre a farmacologia e as funções dos receptores metabotrópicos de Glutamato. Neste trabalho foi discutida a importância da descoberta do Receptor Metabotrópico de Glutamato (mGluR), no qual demonstrou-se ser um tipo de receptor distinto dos demais receptores de monoaminas e neuromoduladores encontrados no SNC. Diferentemente dos outros receptores, os mGluRs fornecem um mecanismo pelo qual o Glutamato (neurotransmissor excitatório do SNC) pode modular ou ajustar a atividade nas mesmas sinapses que provocam respostas sinápticas rápidas. Devido também ao fato de distribuir-se por todo o SNC, os mGluRs apresentam um grande potencial para participar em diversas funções no SNC. Neste trabalho, os pesquisadores também caracterizaram estruturalmente estes receptores e ainda descreveram sobre seus subtipos.

Os receptores metabotrópicos de glutamato são divididos nos seguintes grupos: grupo I (mGluR1 e mGluR5); grupo II (mGluR2 e mGluR3) e grupo III (mGluR4, mGluR6, mGluR7, mGluR8). De acordo com Doré et al. (2014), os receptores metabotrópicos de glutamato apresentam uma estrutura incomum com um grande domínio extracelular que consiste na “*Venusflytrap*” (VFT), que se liga ao glutamato e a um “domínio rico em cisteína” (DRC), ligados aos sete domínios transmembranas. Segundo Niswender e Conn (2010), o domínio VFT é formado por dois lóbulos semelhantes que se ligam ao glutamato, e quando ativados, sofrem mudanças conformacionais. Os três estados conformacionais (Figura 2) são: aberto-aberto (os dois lóbulos inativos), fechado-aberto (um dos lóbulos ativado por um agonista) e fechado-fechado (os dois lóbulos ativados por agonistas) (NISWENDER & CONN, 2010). O sinal induzido pela ligação do agonista ao receptor passará pelos nove resíduos de cisteína, pelos domínios transmembrana e a cauda c-terminal (onde ocorre a modulação de acoplamento à proteína G) (NISWENDER & CONN, 2010).

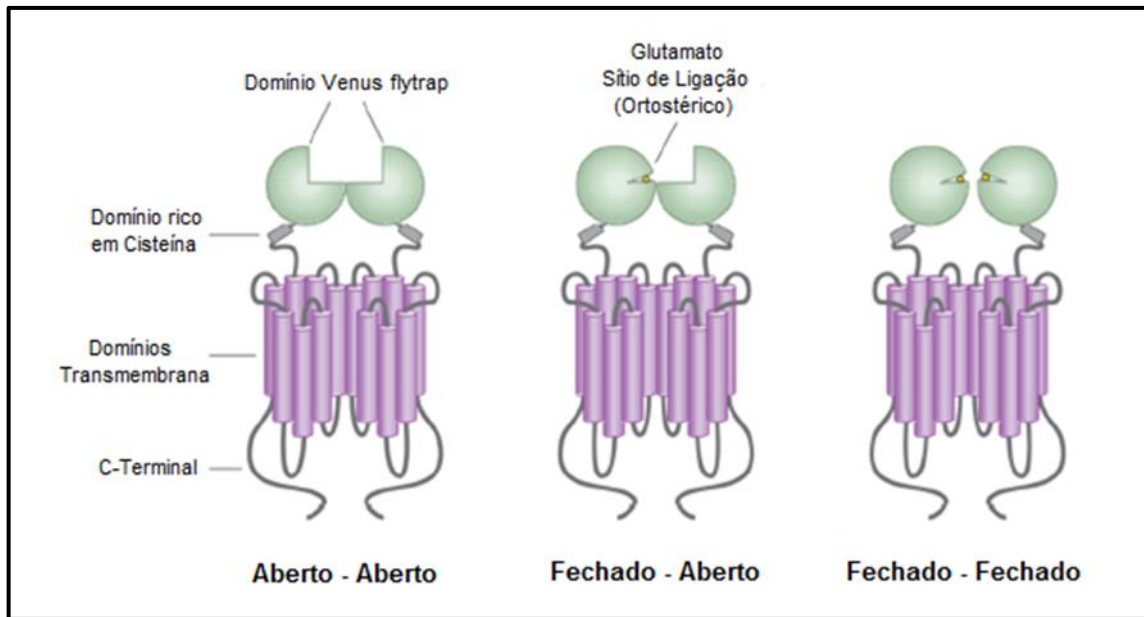


Figura 2 – Diagrama esquemático do dímero mGluR em diferentes estados de atividade.
Fonte: Adaptado de NISWENDER e CONN, 2010.

Ainda, segundo Niswender e Conn (2010), os mGluRs possuem funções como modular a transmissão sináptica e a excitabilidade de neurônios por todo SNC. Os mGluR5 estão principalmente localizados na membrana pós-sináptica e acoplados a uma proteína Gq (DORÉ et al., 2014). Estes receptores estão ligados à estimulação da hidrólise de fosfatidilinositol e também à transdução de sinal de Ca^{2+} (ABE et al., 1992).

Em seu trabalho, Doré et al. (2014), descreveu a estrutura do receptor mGluR5 (Figura 3) da seguinte forma: sete α hélices transmembrana (TM1 – 7), laços intracelulares (ICL1 e 3) e laços extracelulares (ECL1 e 3), além do complexo formado pela cadeia N-terminal junto com ECL2 que geram a entrada do sítio alostérico. Ainda na visão do mesmo autor, esses achados são importantes, pois a descoberta da estrutura desse sítio nos leva a compreender mais sobre o mecanismo de ação de moduladores alostéricos positivos e negativos e a formulação de novas drogas direcionadas para esses receptores.

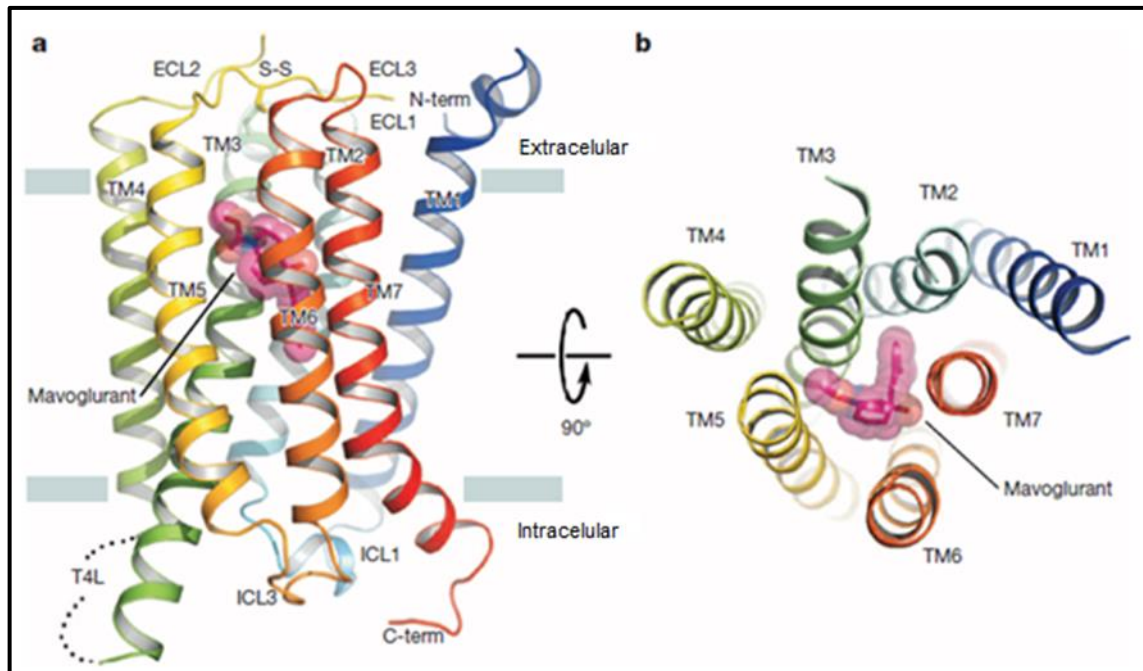


Figura 3 – Representação esquemática da estrutura de mGluR5. A) Visão da fita de mGluR5 paralelamente à membrana; (B) Visualização da mesma fita pelo espaço extracelular. Fonte: Adaptado de DORÉ et al., 2014.

Os receptores metabotrópicos de glutamato do Grupo I têm sido considerados como potenciais alvos terapêuticos para o tratamento de doenças como ansiedade, câncer, Doença de Alzheimer, dor crônica e esquizofrenia (FENG et al., 2015). No trabalho de Shigemoto et al. (1993), com análise Imunohistoquímica foi detectada a presença de mGluR5 nas seguintes estruturas: bulbo olfatório, núcleo olfatório anterior, tubérculo olfatório, córtex cerebral, hipocampo, septo lateral, estriado, núcleo accumbens, colículo inferior e núcleo espinhal do trigêmeo. Além da presença nessas regiões, o mGluR5 também é encontrado no hipotálamo. Análises feitas em cérebros de ratos, através de *Western blot*, demonstraram a presença dos mGluR5 nos neurônios hipotalâmicos. O mGluR5 é expressado em diversas regiões do hipotálamo como na pré-óptica, no núcleo supraquiasmático, na região mamilar e no pólo ventrolateral. Entretanto, dentre estas regiões, o mGluR5 foi fortemente expressado no pólo ventrolateral do núcleo ventromedial (área de grande importância no equilíbrio metabólico e na regulação da ingestão alimentar) (VAN DEN POL; ROMANO; GHOSH, 1995).

Segundo Li et al. (2012), a disfunção do receptor mGluR5 está implicada em numerosas desordens do SNC, incluindo: ansiedade, depressão, epilepsia, dor neuropática, adição de drogas, síndrome do X frágil e doença de Parkinson. Além

dessas desordens, outros estudos demonstram a relação da alteração da atividade de mGluR5 com outras doenças. No estudo de Bradbury et al. (2005), foi demonstrada a relação do receptor metabotrópico de glutamato com a obesidade. Ade et al. (2016), também demonstraram em seus estudos que, no transtorno obsessivo compulsivo (TOC), há uma sinalização excessiva de mGluR5. Através da utilização de antagonistas farmacológicos específicos ou a deleção do gene que expressa o receptor mGluR5, os pesquisadores puderam constatar a importância destes mediadores e a descoberta de novos alvos farmacológicos para o tratamento de diversas doenças do SNC (CLEVA & OLIVE, 2011).

Segundo Niswender e Conn (2010), camundongos *knockout* de mGluR5 têm sido utilizados intensamente em diversos estudos em modelos de aprendizagem e memória, vício, regulação motora e obesidade. Lu et al. (1997), demonstraram em suas pesquisas que camundongos *knockouts* para mGluR5 exibiam alterações nas respostas sinápticas de neurônios hipocâmpais. Os resultados sugeriram também uma relação dos mGluR5 com os receptores NMDA em um importante papel de regulação dos potenciais de longa duração, e que os camundongos mGluR5^{-/-} tiveram uma redução dos potenciais de longa duração nas regiões CA1 e do giro denteado do hipocampo. Outros estudos comprovaram também a existência de uma relação do mGluR5 com a ansiedade e a depressão. Tatarczyska et al. (2001), através da administração do antagonista *2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine* (MPEP) do mGluR5 em camundongos e ratos, observou um efeito antidepressivo nos testes de suspensão pela cauda e efeitos ansiolíticos em testes como labirinto elevado, “*Four-plate test*” e *Vogel test*. Com os resultados obtidos, foi possível concluir que os antagonistas dos receptores mGluR5 podem desempenhar um papel importante na terapia da ansiedade e da depressão. Com os estudos mencionados, pode-se compreender o papel de mGluR5 no SNC e os potenciais fármacos para o tratamento de diversas doenças relacionadas com este receptor.

1.6 Moduladores Alostéricos

Os moduladores alostéricos são moléculas pequenas que não possuem afinidade pelo sítio ortostérico e sim pelo sítio alostérico, potencializando (positivo-PAM) ou inibindo (negativo-NAM) a ativação do receptor, pelo seu ligante natural

(CONN; CHRISTOPOULOS; LINDSLEY, 2009). Pode-se citar como exemplo os benzodiazepínicos, que são moduladores alostéricos positivos (PAMs) que agem sobre os receptores GABA A, potencializando a ação do neurotransmissor GABA, com a finalidade de diminuir a ansiedade e os distúrbios do sono (CONN; CHRISTOPOULOS; LINDSLEY, 2009). Segundo Conn, Christopoulos e Lindsley (2009), os estudos voltados para a formulação de novos fármacos no tratamento de várias desordens humanas têm utilizado drogas de ligação ao sítio alostérico, principalmente em desordens onde o ligante ortostérico não foi eficiente.

Os moduladores alostéricos apresentam as seguintes propriedades:

Modulação da afinidade - a alteração conformacional resultante pode ter impacto na bolsa de ligação, de tal modo que a taxa de associação ou de dissociação (ou ambas) de um ligante ortostérico é modificado; modulação da eficácia - o efeito alostérico pode alterar as respostas intracelulares, conduzindo assim a uma alteração na capacidade de sinalização (ou "eficácia intrínseca") de um ligante ortostérico; agonista/agonista inverso – o modulador alostérico pode perturbar a sinalização do receptor de qualquer modo, positivo (agonismo) ou modo negativo (agonismo inverso), independentemente da presença ou ausência de um ligante ortostérico (CONN; CHRISTOPOULOS e LINDSLEY, 2009, p. 2, tradução nossa).

Na visão de Conn, Christopoulos e Lindsley (2009), os moduladores alostéricos possuem vantagens em relação aos ligantes do sítio ortostérico como: os moduladores alostéricos não apresentam um papel agonista sobre o receptor, assim, só exercem sua função quando o sítio ortostérico é ocupado por um ligante natural; os moduladores alostéricos possuem uma afinidade maior pelo receptor se comparado ao ligante do sítio ortostérico; moduladores de cooperatividade limitada, onde eles possuem a capacidade de reconfigurar a atividade do agonista endógeno. Estes são pontos favoráveis que podem levar à busca de novos moduladores alostéricos para o tratamento de diversas desordens que acometem os seres humanos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABE, T. et al. Molecular characterization of a novel metabotropic glutamate receptor mGluR5 coupled to inositol phosphate/Ca²⁺ signal transduction. **The Journal of biological chemistry**, v. 267, n. 19, p. 13361-13368, 1992.
- ABESO. **Diretrizes brasileiras de obesidade 2016**. 4ª Edição, 2016.
- _____. **Quase 60% dos brasileiros estão acima do peso**, 2015. Disponível em: <<http://www.abeso.org.br/noticia/quase-60-dos-brasileiros-estao-acima-do-peso-revela-pesquisa-do-ibge>>, acessado no dia 10/06/2016.
- ADE, K. K. et al. Increased Metabotropic Glutamate Receptor 5 Signaling Underlies Obsessive-Compulsive Disorder-like Behavioral and Striatal Circuit Abnormalities in Mice. **Biological psychiatry**, v. 80, n. 7, p. 522-533, 2016.
- AGERSØ, H. et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of NN2211, a new long-acting GLP-1 derivative, in healthy men. **Diabetologia**, v. 45, n. 2, p. 195-202, 2002.
- AGUILAR-VALLES, A. et al. Obesity, adipokines and neuroinflammation. **Neuropharmacology**, v. 96, Pt. A, p. 124-134, 2015.
- AKKUS, F. et al. Metabotropic glutamate receptor 5 binding in patients with obsessive-compulsive disorder. **The international journal of Neuropsychopharmacology**, v. 17, n. 12, p. 1915-1922, 2014.
- ANVISA. **Resolução RDC Nº52**, 2011. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/anorexigenos/pdf/RDC%2052-2011%20DOU%2010%20de%20outubro%20de%202011.pdf>>, acessado no dia 30/10/2016.
- _____. **Medicamentos liberados por lei trazem risco à saúde**, 2017. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/id/3423626>, acessado no dia 20/01/2017.
- _____. **Sibutramina e remédios para emagrecer: entenda**, 2017a. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/id/3423550>, acessado no dia 23/10/2017.
- ANVISA; DPDC/MJ. **Aviso saúde e segurança**, 2008. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/ouvidoria/aviso/04_271108.pdf>, acessado no dia 30/10/2016.
- ARNOLD, L. M. et al. A placebo-controlled, randomized trial of fluoxetine in the treatment of binge-eating disorder. **The journal of clinical psychiatry**, v. 63, n. 11, p. 1028-1033, 2002.

ARORA, T. et al. Oxcarbazepine and fluoxetine protect against mouse models of obsessive compulsive disorder through modulation of cortical serotonin and CREB pathway. **Behavioural brain research**, v. 247, p. 146-152, 2013.

ASTRUP, A. et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. **The Lancet (London, England)**, v. 374, n. 9701, p. 1606-1616, 2009.

BALODIS, I. M.; GRILO, C. M.; POTENZA, M. N. Neurobiological features of binge eating disorder. **CNS spectrums**, v. 20, n. 6, p. 557-565, 2015.

BENAROYA-MILSHTEIN, N. et al. Environmental enrichment in mice decreases anxiety, attenuates stress responses and enhances natural killer cell activity. **European journal of Neuroscience**, v. 20, p. 1341-1347, 2004.

BERTHOUD, H. R. Homeostatic and Non-homeostatic Pathways Involved in the Control of Food Intake and Energy Balance. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v. 14, p. 197-200, 2006.

BISAGA, A.; DANYSZ, W.; FOLTIN, R. W. Antagonism of glutamatergic NMDA and mGluR5 receptors decreases consumption of food in baboon model of binge-eating disorder. **European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, v. 18, n. 11, p. 794-802, 2008.

BJÖRNTORP, P. Endocrine abnormalities of obesity. **Metabolism: clinical and experimental**, v. 44, p. 21-23, 1995.

BRAY, G. A. Medical Consequences of Obesity. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 6, p. 2583-2589, 2004.

BRADBURY, M. J. et al. Metabotropic Glutamate Receptor mGlu5 is a Mediator of Appetite and Energy Balance in Rats and Mice. **The journal of pharmacology and experimental therapeutics**, v. 313, n. 1, p. 395-402, 2005.

BRODKIN, J. et al. Anxiolytic-like activity of the mGluR5 antagonist MPEP: a comparison with diazepam and buspirone. **Pharmacology, biochemistry and behavior**, v. 73, n. 2, p. 359-366, 2002.

BUCHENAUER, T. et al. Diet-induced obesity alters behavior as well as serum levels of corticosterone in F344 rats. **Physiology and Behavior**, v. 98, n. 5, p. 563-569, 2009.

BUETTNER, R.; SCHÖLMERICH, J.; BOLLHEIMER, L. C. High-fat diets: modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v. 15, n. 4, p. 798-808, 2007.

BUSSE, C. S. The behavioral profile of the potent and selective mGlu5 receptor antagonist 3-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)ethynyl]pyridine (MTEP) in rodent models of anxiety. **Neuropsychopharmacology**, v. 29, n. 11, p. 1971-1979, 2004.

CATERSON, I. D.; GILL, T. P. Obesity: epidemiology and possible prevention. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 16, n. 4, p. 595-610, 2002.

CHARLES, J. R. et al. Activation of lateral hypothalamic mGlu1 and mGlu5 receptors elicits feeding in rats. **Neuropharmacology**, v. 79, p. 59-65, 2014.

CHESS, D. J. et al. A high-fat diet increases adiposity but maintains mitochondrial oxidative enzymes without affecting development of heart failure with pressure overload. **American journal of physiology. Heart and circulatory physiology**, v. 297, n. 5, p. 1585-1593, 2009.

CLEVA, R. M.; OLIVE, M. F. Positive allosteric modulators of type 5 metabotropic glutamate receptors (mGluR5) and their therapeutic potential for the treatment of CNS disorders. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 16, n. 3, p. 2097-2106, 2011.

COLLINS, J.; MENG, C.; ENG, A. Psychological Impact of Severe Obesity. **Current obesity reports**, v. 5, n. 4, p. 435-440, 2016.

COLLINS, J. C.; BENTZ, J. E. Behavioral and Psychological Factors in Obesity. **The Journal of Lancaster General Hospital**, v. 4, n. 4, p. 124-127, 2009.

CONN, P. J.; CHRISTOPOULOS, A.; LINDSLEY, C. W. Allosteric modulators of GPCRs: a novel approach for the treatment of CNS disorders. **Nature Reviews. Drug Discovery**, v. 8, n. 1, p. 41-54, 2009.

CONN, P. J.; PIN, J. P. Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. **Annual review of pharmacology and toxicology**, v. 37 p. 205-237, 1997.

CONSIDINE, R. V.; CARO, J. F. Leptin in Humans: Current Progress and Future Directions. **Clinical Chemistry**, v. 42, p. 843-844, 1996.

COOPER, S. J.; DOURISH, C. T.; BARBER, D. J. Fluoxetine reduces food intake by a cholecystinin-independent mechanism. **Pharmacology, biochemistry and behavior**, v. 35, n. 1, p. 51-54, 1990.

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. **Journal of medicinal chemistry**, v. 46, n. 2, p. 204-206, 2003.

CROW, S. Treatment of Binge Eating Disorder. **Current Treatment Options in Psychiatry**, v. 1, n. 4, p. 307-314, 2014.

CZYZYK, T. A.; SAHR, A. E.; STATNICK, M. A. A model of binge-like eating behavior in mice that does not require food deprivation or stress. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v. 18, n. 9 p. 1710-1717, 2010.

DEACON, R. M. Digging and marble burying in mice: simple methods for in vivo identification of biological impacts. **Nature Protocols**, v. 1, n. 1, p. 122-124, 2006.

DOBBS, R. et al. **Overcoming obesity**: An initial economic analysis. McKinsey Global Institute, p.1-20, 2014.

DORÉ, A. S. et al. Structure of class C GPCR metabotropic glutamate receptor 5 transmembrane domain. **Nature**, v. 511, n. 7511, p. 557-574, 2014.

DRYDEN, S. et al. Decreased plasma leptin levels in lean and obese Zucker rats after treatment with the serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. **Hormone and metabolic research**, v. 31, n. 6, p. 363-366, 1999.

DRUCE, M.; BLOOM, S. R. The regulation of appetite. **Archives of Disease in Childhood**, v. 91, n. 2, p. 183-187, 2006.

DUBUC, P. U.; PETERSON, C. M. Ineffectiveness of parenteral fluoxetine or RU-486 to alter long-term food intake, body weight or body composition of genetically obese mice. **The Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, v. 255, n. 3 p. 976-979, 1990.

ELLENBROEK, B.; YOUN, J. Rodent models in neuroscience research: is it a rat race? **Disease models and mechanisms**, v. 9, n. 10, p. 1079-1087, 2016.

FENG, Z. et al. Allosteric Binding Site and Activation Mechanism of Class C G-Protein Coupled Receptors: Metabotropic Glutamate Receptor Family. **The Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 17, n. 13, p. 737-753, 2015.

FLINT, A. et al. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. **The Journal of clinical investigation**, v. 101, n. 3, p. 515-520, 1998.

FRIEDMAN, M. A.; BROWNELL, K. D. Psychological correlates of obesity: moving to the next research generation. **Psychological bulletin**, v. 117, n. 1, p. 3-20, 1995.

GANCHEVA, S.; GALUNSKA, B.; ZHELYAZKOVA-SAVOVA, M. Diets rich in saturated fat and fructose induce anxiety and depression-like behaviours in the rat: is there a role for lipid peroxidation? **International journal of experimental pathology**, v. 98, n. 5, p. 296-306, 2017.

GARIEPY, G.; NITKA, D.; SCHMITZ, N. The association between obesity and anxiety disorders in the population: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of obesity**, v. 34, n. 3, p. 407-419, 2010.

GEORGE, S. A. et al. CRH-stimulated cortisol release and food intake in healthy, non-obese adults. **Psychoneuroendocrinology**, v. 35, n. 4, p. 607-612, 2010.

GHIBAUDI, L. et al. Fat intake affects adiposity, comorbidity factors, and energy metabolism of sprague-dawley rats. **Obesity Research**, v. 10, n. 9, p. 956-963, 2002.

GRAPHPAD SOFTWARE. **Quickcalcs-Outlier calculator**. 2018. Disponível em < <https://www.graphpad.com/quickcalcs/grubbs1/> >, acessado no dia 05/01/2018.

GREENO, C. G.; WING, R. R. A double-blind, placebo-controlled trial of the effect of fluoxetine on dietary intake in overweight women with and without binge-eating disorder. **The American journal of clinical nutrition**, v. 64, n. 3, p. 267-273, 1996.

GUERDJIKOVA, A. I. et al. Binge Eating Disorder. **The psychiatric clinics of North America**, v. 40, n. 2, p. 255-266, 2017.

HADVÁRY, P.; LENGSELD, H.; WOLFER, H. Inhibition of pancreatic lipase in vitro by the covalent inhibitor tetrahydrolipstatin. **The Biochemical journal**, v. 256, n. 2, p. 357-361, 1988.

HALFORD, J. C. et al. Serotonin (5-HT) drugs: effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. **Current drug targets**, v. 6, n. 2, p. 201-213, 2005.

HARIRI, N.; THIBAUT, L. High-fat diet-induced obesity in animal models. **Nutrition research reviews**, v. 23, n. 2, p. 270-299, 2010.

HARRIGER, J. A.; THOMPSON, J. K. Psychological consequences of obesity: weight bias and body image in overweight and obese youth. **International review of psychiatry**, v. 24, n. 3, p. 247-253, 2012.

HAUPTMAN, J. B.; JEUNET, F. S.; HARTMANN, D. Initial studies in humans with the novel gastrointestinal lipase inhibitor Ro 18-0647 (tetrahydrolipstatin). **The American journal of clinical nutrition**, v. 55, n. 1 Suppl, p. 309-313, 1992.

HOUBEN, K.; JANSEN, A. When food becomes an obsession: Overweight is related to food-related obsessive-compulsive behavior. **Journal of health psychology**, p. 1-8, 2017.

HUGHES, J. P. et al. Principles of early drug discovery. **British journal of pharmacology**, v. 162, n. 6, p. 1239-1249, 2011.

JACKSON, H. C. et al. Comparison of the effects of sibutramine and other monoamine reuptake inhibitors on food intake in the rat. **British Journal of Pharmacology**, v. 121, n. 8, p. 1758-1762, 1997.

JANG, I. S. et al. Role of dietary fat type in the development of adiposity from dietary obesity-susceptible Sprague-Dawley rats. **The British Journal of nutrition**, v. 89, n. 3, p. 429-438, 2003.

KALRA, S. P. Appetite and Body Weight Regulation: Is It All in the Brain? **Neuron**, v. 19, n. 2, p. 227-230, 1997.

KALRA, S. P. et al. Interacting Appetite-Regulating Pathways in the Hypothalamic Regulation of Body Weight. **Endocrine Reviews**, v. 20, n. 1, p. 68-100, 1999.

KECK, T. M. et al. Metabotropic glutamate receptor 5 negative allosteric modulators as novel tools for in vivo investigation. **ACS medicinal chemistry letters**, v. 3, n. 7, p. 544-549, 2012.

KELLEY A. E.; BERRIDGE K. C. The Neuroscience of Natural Rewards: Relevance to Addictive Drugs. **The Journal of Neuroscience: the official Journal of the Society for Neuroscience**, v. 22, n. 9, p. 3306-3311, 2002.

KELLY, T. et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. **International Journal of Obesity**, v. 32, n. 9, p. 1431-1437, 2008.

KŁODZIŃSKA, A. et al. Anxiolytic-like effects of group I metabotropic glutamate antagonist 2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine (MPEP) in rats. **Polish journal of pharmacology**, v. 52, n. 6, p. 463-466, 2000.

KOJIMA, M. et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. **Nature**, v. 402, n. 672, p. 656-660, 1999.

LEE, K. M. et al. Anxiolytic effects of buspirone and MTEP in the Porsolt Forced Swim Test. **Chronic Stress (Thousand Oaks)**, v. 1, p. 1-17, 2017.

LEVINE, L. R. et al. Use of fluoxetine, a selective serotonin-uptake inhibitor, in the treatment of obesity: a dose-response study (with a commentary by Michael Weintraub). **International journal of obesity**, v. 13, n. 15, p. 635-645, 1989.

LI, D. et al. PET imaging of metabotropic glutamate receptor subtype 5 (mGluR5). **American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 2, n. 1, p. 29-32, 2012.

LIN, X. et al. Dysregulation of insulin receptor substrate 2 in β cells and brain causes obesity and diabetes. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 114, n. 7, p. 908-916, 2004.

LOPRESTI, A. L.; DRUMMOND, P. D. Obesity and psychiatric disorders: commonalities in dysregulated biological pathways and their implications for treatment. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 45, p. 92-99, 2013.

LU, Y. M. et al. Mice Lacking Metabotropic Glutamate Receptor 5 Show Impaired Learning and Reduced CA1 Long-Term Potentiation (LTP) But Normal CA3 LTP. **The Journal of Neuroscience: the official Journal of the Society for Neuroscience**, v. 17, n. 13, p. 5196–5205, 1997.

LUCKI, I.; KREIDER, M. S.; SIMANSKY, K. J. Reduction of feeding behavior by the serotonin uptake inhibitor sertraline. **Psychopharmacology**, v. 96, n. 3, p. 289-295, 1988.

LUPPINO, F. S. et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. **Archives of general psychiatry**, v. 67, n. 3, p. 220-229, 2010.

MARCELLINI, F. et al. Obesity and body mass index (BMI) in relation to life-style and psycho-social aspects. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 49, n. 1 Suppl, p. 195-206, 2009.

MCGARRY, J. D. Does leptin lighten the problem of obesity? **Current Biology**, v. 5, n. 12, p. 1342-1344, 1995.

MCGUIRK, J.; SILVERSTONE, T. The effect of the 5-HT re-uptake inhibitor fluoxetine on food intake and body weight in healthy male subjects. **International journal of obesity**, v. 14, n. 4, p. 361-372, 1990.

MUNIESA, P. G. et al. Obesity, **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, n. 17034, p. 1-18, 2017

NEFF, L M.; KUSHNER, R. F. Emerging role of GLP-1 receptor agonists in the treatment of obesity. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 3, p. 263-273, 2010.

NICOLAS, L. B.; KOLB, Y.; PRINSEN, E. P. A combined marble burying-locomotor activity test in mice: a practical screening test with sensitivity to different classes of anxiolytics and antidepressants. **European journal of pharmacology**, v. 547, p. 106-115, 2006.

NIELSEN, J. A. et al. Sertraline, a serotonin-uptake inhibitor, reduces food intake and body weight in lean rats and genetically obese mice. **The American journal of clinical nutrition**, v. 55, p. 185S-189S, 1992.

NISWENDER, C. M.; CONN, P. J. Metabotropic Glutamate Receptors: Physiology, Pharmacology, and Disease. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 50, p. 295-322, 2010.

OLNEY, J. W. Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. **Science**, v. 164, n. 3880, p. 719-72, 1969.

OMS. **Obesity and overweight**. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>. Acesso: 04 mar. 2018.

PADWAL, R. S.; MAJUMDAR, S. R. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. **The Lancet**, v. 369, n. 9555, p. 71-77, 2007.

PLOJ, K. et al. The metabotropic glutamate mGluR5 receptor agonist CHPG stimulates food intake. **Neuroreport**, v. 21, n. 10, p. 704-708, 2010.

PULGARON, E. R. Childhood Obesity: A Review of Increased Risk for Physical and Psychological Co-morbidities. **Clinical Therapeutics**, v. 35, n. 1, p.18-32, 2013.

RIBEIRO, G.; SANTOS, O. Recompensa alimentar: mecanismos envolvidos e implicações para a obesidade. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, v. 8, p. 82-88, 2013.

ROH, E.; SONG, D. K.; KIM, M. S. Emerging role of the brain in the homeostatic regulation of energy and glucose metabolism. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 48, p. 1-12, 2016.

ROSSI, M. A.; STUBER, G. D. Overlapping Brain Circuits for Homeostatic and Hedonic Feeding. **Cell metabolism**, v. 27, n. 1, p. 42-56, 2018.

SÁNCHEZ-FUENTES, A. et al. mGluR1/5 activation in the lateral hypothalamus increases food intake via the endocannabinoid system. **Neuroscience letters**, v. 631, p. 104-108, 2016.

SANTOS, C. J. et al. Carbohydrate-enriched diet predispose to anxiety and depression-like behavior after stress in mice. **Nutritional Neuroscience**, v. 21, n. 1, p. 33-39, 2016.

SCHWARTZ, M. W. et al. Central nervous system control of food intake. **Nature**, v. 404, n. 6778, p. 661-671, 2000.

SECHER, A. et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 124, n. 10, p. 4473-4488, 2014.

SHARMA, S; FULTON, S. Diet-induced obesity promotes depressive-like behaviour that is associated with neural adaptations in brain reward circuitry. **International journal of obesity**, v. 37, n. 3, p. 382-389, 2013.

SHIGEMOTO, R. et al. Immunohistochemical localization of a metabotropic glutamate receptor, mGluR5, in the rat brain. **Neuroscience Letters**, v. 163, n. 1, p. 53-57, 1993.

SHIPMAN, W. G.; PLESSET, M. R. Anxiety and depression in obese dieters. **Archives of general psychiatry**, v. 8, p. 530-535, 1963.

SIOPI, E. et al. Evaluation of late cognitive impairment and anxiety states following traumatic brain injury in mice: The effect of minocycline. **Neuroscience Letters**, v. 511, n. 2, p. 110-115, 2012.

SMITH, B. M. et al. Discovery and structure-activity relationship of (1R)-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-1-methyl-1H-3-benzazepine (Lorcaserin), a selective serotonin 5-HT_{2C} receptor agonist for the treatment of obesity. **Journal of Medicinal chemistry**, v. 51, n. 2, p. 305-313, 2008.

SMITH, S. R. et al. Lorcaserin (APD356), a Selective 5-HT_{2C} Agonist, Reduces Body Weight in Obese Men and Women. **Obesity**, v. 17, n. 3, p. 494-503, 2009.

SMITS, J. A. J. et al. Psychotropic medication use mediates the relationship between mood and anxiety disorders and obesity: Findings from a nationally representative sample. **Journal of Psychiatric Research**, v. 44, n. 15, p. 1010-1016, 2010.

SOUZA, C. G. et al. Highly palatable diet consumption increases protein oxidation in rat frontal cortex and anxiety-like behavior. **Life sciences**, v. 81, n. 3, p. 198-203, 2007.

SPOOREN, W. P. et al. Anxiolytic-like effects of the prototypical metabotropic glutamate receptor 5 antagonist 2-methyl-6-(phenylethynyl)pyridine in rodents. **The Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, v. 295, n. 3, p. 1267-1275, 2000.

STANLEY, S. et al. Hormonal Regulation of Food Intake. **Physiological reviews**, v. 85, n. 4, p. 1131-1158, 2005.

STRATFORD, T. R.; KELLEY, A. E. Evidence of a Functional Relationship between the Nucleus Accumbens Shell and Lateral Hypothalamus Subserving the Control of Feeding Behavior. **The Journal of Neuroscience: the official Journal of the Society for Neuroscience**, v. 19, n. 24, p. 11040-11048, 1999.

STUBER, G. D.; BRITT, J. P.; BONCI, A. Optogenetic modulation of neural circuits that underlie reward seeking. **Biological psychiatry**, v. 71, n. 12, p. 1061-1067, 2012.

STUBER, G. D.; WISE, R. A. Lateral hypothalamic circuits for feeding and reward, **Nature neuroscience**, v. 19, n. 2, p. 198-205, 2016.

STUBER, G. D. et al. Neuroplastic alterations in the limbic system following cocaine or alcohol exposure. **Current topics in behavioral neurosciences**, v. 3, p. 3-27, 2010.

STUCCHI, P. et al. Aliskiren reduces body-weight gain, adiposity and plasma leptin during diet-induced obesity. **British journal of pharmacology**, v. 158, n. 3, p.771-778, 2009.

TABER, M. T.; FIBIGER, H. C. Feeding-evoked dopamine release in the nucleus, accumbens: regulation by glutamatergic mechanisms. **Neuroscience**, v. 76, n. 4, p. 1105-1112, 1997.

TATARCZYNSKA, E. et al. Potential anxiolytic- and antidepressant-like effects of MPEP, a potent, selective and systemically active mGlu5 receptor antagonist. **British Journal of Pharmacology**, v. 132, n. 7, p. 1423-1430, 2001.

THOMSEN, W. J. et al. Lorcaserin, a novel selective human 5-hydroxytryptamine_{2C} agonist: in vitro and in vivo pharmacological characterization. **The journal of pharmacology and experimental therapeutics**, v. 325, n. 2, p. 577-587, 2008.

TURNER, P. V. et al. Administration of Substances to Laboratory Animals: Routes of Administration and Factors to Consider. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, v. 50, n. 5, p. 600-613, 2011.

VAN DEN POL, A. N.; ROMANO, C.; GHOSH, P. Metabotropic glutamate receptor mGluR5 subcellular distribution and developmental expression in hypothalamus. **The journal of comparative neurology**, v. 362, n. 1, p. 134-150, 1995.

VARGA, B.; KASSAI, F.; GYERTYÁN, I. Interactions of CB1 and mGlu5 receptor antagonists in food intake, anxiety and memory models in rats. **Pharmacology, biochemistry and behavior**, v. 103, n. 2, p. 425-430, 2012.

VOLKOW, N. D. et al. The Addictive Dimensionality of Obesity. **Biological Psychiatry**, v. 73, n. 9, p. 811-818, 2013.

WARD, A. S. et al. Fluoxetine-maintained obese humans: effect on food intake and body weight. **Physiology & Behavior**, v. 66, n. 5, p. 815-821, 1999.

WEISER, M. et al. The pharmacologic approach to the treatment of obesity. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 37, n. 6, p. 453-73, 1997.

WEISS, G. F. et al. Effect of hypothalamic and peripheral fluoxetine injection on natural patterns of macronutrient intake in the rat. **Psychopharmacology**, v. 105, n. 4, p. 467-476, 1991.

WILCOX, G. Insulin and Insulin Resistance. **The Clinical Biochemist Reviews**, v. 26, n. 2, p. 19-39, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity**. Geneva: WHO; 2000.

WREN, A. M. et al. Ghrelin Causes Hyperphagia and Obesity in Rats. **Diabetes**, v. 50, n. 11, p. 2540-2547, 2001.

WYNNE, K. et al. Appetite control. **The journal of endocrinology**, v. 184, n. 2, p. 291-318, 2005.

WURTMAN, J.; WURTMAN, R. The Trajectory from Mood to Obesity. **Current obesity reports**, v. 7, n. 1, p. 1-5, 2018.

YEN, T. T.; FULLER, R. W. Preclinical pharmacology of fluoxetine, a serotonergic drug for weight loss. **The American journal of clinical nutrition**, v. 55, n. 1, p. 177S-180S, 1992.