



UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
EULLA KEIMILI FERNANDES FERREIRA CAVALHEIRO

**EFEITOS DA OBESIDADE SOBRE PARÂMETROS NEUROINFLAMATÓRIOS E
NEUROQUÍMICOS EM MODELO ANIMAL DE DOENÇA DE PARKINSON
INDUZIDO POR RESERPINA**

Tubarão
2021

EULLA KEIMILI FERNANDES FERREIRA CAVALHEIRO

**EFEITOS DA OBESIDADE SOBRE PARÂMETROS NEUROINFLAMATORIOS E
NEUROQUÍMICOS EM MODELO ANIMAL DE DOENÇA DE PARKINSON
INDUZIDO POR RESERPINA**

LINHA DE PESQUISA: NEUROCIÊNCIAS

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde para obtenção do título de
mestra em ciências da saúde.

Orientadora: Profa. Gislaine Tezza Rezin, Dra.

Tubarão

2021

EULLA KEIMILI FERNANDES FERREIRA CAVALHEIRO



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - MESTRADO

Título da Dissertação

Efeitos da obesidade sobre parâmetros neuroinflamatórios e neuroquímicos em modelo animal de Doença de Parkinson induzido por reserpina

EULLA KEIMILI FERNANDES FERREIRA CAVALHEIRO

AUTOR

Aprovada pela Banca Avaliadora de Defesa da Dissertação em 30 de julho de 2021.

Doutora Gislaíne Tezza Rezin (Orientador) *Gislaíne Tezza Rezin*

Doutora Vanessa de Jesus Rodrigues de Paula (Avaliador externo – FMUSP) – *presente por videoconferência*

Doutora Franciane Bobinski (Avaliador interno) – *presente por videoconferência*

Professor Doutor Jefferson Traebert

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNISUL

Unisul - Universidade do Sul de Santa Catarina, Sede, Reitoria - Av. José Acácio Moreira, 787, Bairro Dehon - 88704-900, Tubarão, SC - Fone 48 3621.3000

Inisul Região Sul

Campus Tubarão - Avenida José Acácio Moreira, 787, Bairro Dehon, Caixa Postal 370 - 88704-900, Tubarão, SC - Fone 48 3621.3000

Campus Araranguá - Rodovia Governador Jorge Lacerda, 3201, Bairro Urussanguinha - 88905-355, Araranguá, SC - Fone 0800 970 7000 - 48 3521-3000

Campus Braço do Norte - Rodovia SC 370, 1023, Rio Bonito - 88750-000, Braço do Norte, SC - Fone 0800 970 7000 - 48 3621-3925

Campus Içara - Rua Linha Três Ribeirões, Loteamento Centenário, 250, Bairro Liri - 88820-000, Içara, SC - Fone 0800 970 7000 - 48 3621-3460

Inisul Região Grande Florianópolis

Campus Pedra Branca - Avenida Pedra Branca, 25, Cidade Universitária Pedra Branca, 88137-270, Palhoça, SC - Fone 48 3279.1000

Campus Florianópolis - Rua Dlb Mussi, 366, Centro - 88015-110, Florianópolis, SC - Fone 48 3279.1000

- Rua Trajano, 219, Centro - 88010-010, Florianópolis, SC - Fone 48 3279.1000

Campus Unisul Digital - Av. Pedra Branca, 25 - Cidade Universitária Pedra Branca - 88137-900, Palhoça, SC - Fone 48 3279.1200

- C37 Cavalheiro, Eulla Keimili Fernandes Ferreira, 1994 -
Efeitos da obesidade sobre parâmetros neuroinflamatórios e
neuroquímicos em modelo animal de doença de Parkinson induzido por
reserpina / Eulla Keimili Fernandes Ferreira Cavalheiro. – 2021.
58 f. : il. color. ; 30 cm
- Dissertação (Mestrado) – Universidade do Sul de Santa Catarina, Pós-
graduação em Ciências da Saúde.
Orientação: Prof^a. Dr^a. Gislaine Tezza Rezin
1. Obesidade. 2. Parkinson, Doença de. 3. Sistema nervoso -
Doenças. 4. Stress oxidativo. I. Rezin, Gislaine Tezza. II. Universidade
do Sul de Santa Catarina. III. Título.
- CDD (21. ed.) 616.398

Ficha catalográfica elaborada por Carolini da Rocha CRB 14/1215.

Dedico este trabalho a Deus que é o meu Mestre e me conduziu até aqui. Ao meu esposo e meus pais que são meu alicerce e me deram a estrutura necessária para chegar até aqui.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus que me sustentou e me conduziu nessa jornada.

Ao meu esposo, meu companheiro que esteve ao meu lado em todos os momentos desta caminhada, que entendeu as minhas diversas e constantes ausências e me apoiou. Sou grata a Deus por sua vida e por ter você ao meu lado. Te amo.

À minha família que foram de extrema importância durante toda a minha vida e durante o mestrado não foi diferente. Em especial, aos meus pais que, sem sombra de dúvida são meu alicerce, meus maiores incentivadores e instrumentos de Deus na minha vida. Pai, mãe, amo e honro vocês.

À minha professora (faculdade) Marília Costa de Araújo que abriu meus olhos para um novo horizonte e que foi minha primeira incentivadora a cursar o mestrado.

À minha professora e orientadora Gislaine Tezza Rezin que aceitou o desafio de me orientar, por confiar em mim e no meu potencial, quando nem eu mesma acreditei. Agradeço por toda atenção prestada ao longo da construção desse trabalho. Sou grata a Deus por sua vida. Vejo o cuidado de Deus em ter escolhido você para me orientar e me conduzir nessa jornada, sem dúvidas, você tornou essa caminhada mais leve. Você me inspira.

À Larissa Espindola que me auxiliou desde o experimento até a escrita dos resultados deste trabalho e a Ana Beatriz que me ajudou na escrita do artigo da disciplina de Oficinas. Também, aos demais alunos de iniciação científica que colaboraram ativamente, para o desenvolvimento do experimento. Muito obrigada, vocês foram fundamentais nesse processo.

A todos os professores do programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS) da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), pelos ensinamentos e demais contribuições.

Por último, mas o mais importante ao Espírito Santo que tem me consolado e acalmado nesses dias difíceis e cheios de ansiedade, tenho certeza que sem você seria muito mais pesado, pois seu fardo é leve.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (Capes) - Código de Financiamento 001.

RESUMO

Introdução: A obesidade está associada à presença de inflamação crônica de baixo grau, bem como o estresse oxidativo que possuem influência significativas no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, incluindo Doença de Parkinson (DP). **Objetivo:** Avaliar os efeitos da obesidade sobre parâmetros neuroinflamatórios e neuroquímicos em modelo animal de DP induzido por reserpina. **Métodos:** Camundongos *Swiss* machos foram randomizados em quatro grupos: Controle + Salina, Controle + DP, Obeso + Salina e Obeso + DP. O modelo animal de obesidade foi induzido a partir do consumo de dieta hiperlipídica por 10 semanas. O modelo animal da DP foi induzido pela administração intraperitoneal de reserpina (1 mg/kg). A associação dos modelos ocorreu na décima semana de indução de obesidade. Após a indução do modelo animal da DP, os animais foram submetidos ao teste comportamental de campo aberto e, na sequência foram eutanasiados. As estruturas foram removidas e isoladas para posterior análise do padrão inflamatório, danos oxidativo e atividade do complexo I e complexo II da cadeia respiratória. **Resultados:** O grupo obeso apresentou aumento da inflamação e do dano oxidativo e inibição dos complexos I e II da cadeia respiratória mitocondrial nas estruturas avaliadas. O grupo DP não apresentou inflamação e disfunção mitocondrial, mas apresentou dano oxidativo em hipocampo. O grupo de associação, obeso + DP, apresentou redução da inflamação e estresse oxidativo e aumento da atividade dos complexos I e II da cadeia respiratória mitocondrial na maioria das estruturas analisadas. Em contrapartida, apresentou dano oxidativo em proteínas no fígado, córtex pré-frontal, estriado e córtex cerebral, também, apresentou estresse oxidativo em hipotálamo, uma vez que este apresentou redução na atividade da enzima antioxidante catalase (CAT). **Conclusão:** A associação dos dois modelos, obeso + DP, não aumentou a inflamação, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial, mas aumentou dano oxidativo em estrutura periférica e estruturas cerebrais.

Descritores: Obesidade. Doença de Parkinson. Neuroinflamação. Estresse Oxidativo.

ABSTRACT

Introduction: Obesity is associated with the presence of low-grade chronic inflammation, as well as oxidative stress, which has relevant influences on the development of neurodegenerative diseases, including Parkinson's Disease (PD).

Objective: To evaluate the effects of obesity on neuroinflammatory and neurochemical parameters in an animal model of reserpine-induced PD. **Methods:**

Male Swiss mice were randomized into four groups: Control + Saline, Control + DP, Obese + Saline and Obese + DP. The animal model of obesity was induced by consuming a high-fat diet for 10 weeks. The animal model of PD was induced by intraperitoneal administration of reserpine (1 mg/kg). The association of the models occurred in the tenth week of obesity induction. After the induction of the animal model of PD, the animals were submitted to the open field behavioral test and, after that, they were euthanized. The structures were removed and needed for further analysis of the inflammatory pattern, oxidative damage and activity of complete I and complete II of the respiratory chain. **Results:** The obese group presents increased inflammation and oxidative damage and inhibition of complexes I and II of the mitochondrial respiratory chain in the evaluated structures. The PD group did not show inflammation and mitochondrial dysfunction, but showed oxidative damage in the hippocampus. The association group, obese + PD, presented reduced inflammation and oxidative stress and increased activity of complexes I and II of the mitochondrial respiratory chain in most of the analyzed structures. On the other hand, it presented oxidative damage in proteins in the liver, prefrontal cortex, striatum and cerebral cortex, also presented oxidative stress in the hypothalamus, since this show a reduction in the activity of the antioxidant enzyme catalase (CAT) **Conclusion:** The association of the two models, obese + PD, did not increase inflammation, oxidative stress and mitochondrial dysfunction, but increased oxidative damage in peripheral structure and brain structures.

Keywords: Obesity. Parkinson's Disease. Neuroinflammation. Oxidative Stress.

LISTAS

Lista de abreviaturas

ACH – Acetilcolina

AGL – Ácidos graxos livres

AGRP – Proteína relacionada à agouti (do inglês: *agouti-related protein*)

ASP – Proteína estimuladora da acilação (do inglês: *acylation stimulating protein*)

ATV – Área tegmental ventral

ATP – Adenosina trifosfato

CAT – Catalase

CART – Transcrição regulada por cocaína e anfetamina (do inglês: *cocaine and amphetamine-regulated transcript*)

CEUA – Comissão de Ética no Uso de Animais

CONCEA – Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal

DA – Dopamina

DCNT – Doença Crônica Não Transmissível

DP – Doença de Parkinson

DXA – Densitometria por emissão de raios x de dupla energia

ERO – Espécies reativas de oxigênio

GABA – Ácido γ -aminobutírico (do inglês: *gamma-amino butyric acid*)

GH – Hormônio do crescimento (do inglês: *growth hormone*)

GHSR – Receptor secretagogo do hormônio do crescimento (do inglês: *growth hormone secretagogue receptor*)

GLP-1 – Peptídeo semelhante a glucagon 1 (do inglês: *glucagon-like peptide-1*).

GPX – Glutational peroxidase

IGF – Fator de crescimento semelhante à insulina (do inglês: *insulin-like growth factor*)

IL – Interleucina

IMC – Índice de Massa Corporal

MPO – Mieloperoxidase

MPTP – 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina

NAc – Núcleo accumbens

NADH – Nicotinamida adenina dinucleotídeo

NPY – Neuropeptídeo Y

OMS – Organização Mundial da Saúde

PAI-1 – Inibidor do ativador do plasminogênio 1 (do inglês: *plasminogen activator inhibitor 1*)

PCR – Proteína C reativa

POMC – Produtos de proopiomelanocortina (do inglês: *pró-opiomelanocortin*)

RI – Resistência à insulina

RNM – Ressonância magnética

SN – Substância negra

SNC – Sistema Nervoso Central

SOD – Superóxido dismutase

SNP – Sistema Nervoso Periférico

TAB – Tecido adiposo branco

TBARS – Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (do inglês: *thiobarbituric acid reactive substances*)

TC – Tomografia computadorizada

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa (do inglês: *Tumor necrosis factor alpha*)

UFSC – Universidade Federal de Santa Catarina

UNISUL – Universidade do Sul de Santa Catarina

VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular (do inglês: *vascular endothelial growth factor*)

VMAT2 – Transportador de monoamina vesicular-2 (do inglês: *vesicular monoamine transporter 2*)

Lista de quadros

Quadro 1 – Variáveis.....	35
---------------------------	----

Lista de figuras

Figura 1 – Representação esquemática do protocolo experimental.....	32
---	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
1.1 REFERENCIAL TEÓRICO.....	13
1.1.1 Obesidade: Conceito, epidemiologia e diagnóstico.....	14
1.1.2 Fisiopatologia da obesidade.....	15
1.1.3 Obesidade e Sistema Nervoso Central.....	18
1.1.4 Doença de Parkinson.....	23
1.1.5 Obesidade e Doença de Parkinson.....	26
1.1.6 Modelo animal de Doença de Parkinson por reserpina	27
2 OBJETIVOS.....	29
2.1 OBJETIVO GERAL.....	29
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29
3 MÉTODOS.....	30
3.1 TIPO DE ESTUDO.....	30
3.2 MATERIAIS E EQUIPAMENTOS.....	30
3.3 ANIMAIS.....	30
3.4 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL.....	30
3.4.1 Teste de Campo Aberto.....	32
3.5 REMOÇÃO, ARMAZENAMENTO DOS TECIDOS E PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS.....	32
3.6 ENSAIOS NEUROINFLAMATÓRIOS E NEUROQUÍMICOS.....	33
3.6.1 Parâmetros inflamatórios.....	33
3.6.2 Parâmetros bioquímicos.....	33
3.7 PARÂMETROS DO METABOLISMO DE ENERGIA.....	34
3.8 VARIÁVEIS DE ESTUDO.....	35
3.9 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS.....	36
3.10 ASPÉCTOS ÉTICOS DA PESQUISA.....	36
4 ARTIGO.....	37
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	39
REFERÊNCIAS.....	40
ANEXO A- Parecer Aprovação do Comitê de Ética.....	58

1 INTRODUÇÃO

A obesidade tornou-se uma epidemia global, acometendo todas as faixas etárias, bem como populações e países de todos os níveis econômicos^{1,2}. A crescente prevalência de obesidade representa um relevante problema de saúde pública^{3,4} pelo fato da mesma estar associada ao desenvolvimento de inúmeras doenças que prejudicam a qualidade de vida⁵. Ademais, ainda há o impacto econômico, uma vez que os custos totais decorrentes da obesidade e doenças associadas são significativos e progressivos para os sistemas de saúde e para a sociedade⁶.

A obesidade é caracterizada como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura, proveniente de um desequilíbrio entre o consumo calórico e o gasto energético em um nível que compromete a saúde do indivíduo⁷. Além disso, é uma doença complexa e multifatorial, com origens genéticas, comportamentais, socioeconômicas e ambientais. Todos esses fatores em conjunto exercem uma forte influência no desenvolvimento da obesidade⁸.

Sabe-se que a obesidade causa várias alterações corporais, incluindo a presença de inflamação^{9,10}, estresse oxidativo^{11,12} e disfunção mitocondrial^{13,14}. Além disso, evidências crescentes possibilitam o entendimento do papel crítico do tecido adiposo na regulação dos mecanismos fisiopatológicos da obesidade e comorbidades associadas. O tecido adiposo tem sido reconhecido não somente como um simples tecido de armazenamento de energia, mas também, como um órgão endócrino ativo que secreta uma diversidade de moléculas biologicamente ativas conhecidas como adipocinas¹⁵. O tecido adiposo de indivíduos magros libera, principalmente, adipocinas anti-inflamatórias. Por outro lado, o tecido adiposo de indivíduos com obesidade secreta, sobretudo, citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina (IL)- 6, leptina, visfatina, resistina, angiotensina II e inibidor do ativador do plasminogênio 1^{16,17}.

Essas adipocinas induzem a formação de espécies reativas de oxigênio (ERO) que em excesso gera estresse oxidativo e, por sua vez, uma grande e irregular produção de outras adipocinas¹⁸. As ERO são moléculas altamente reativas que podem danificar estruturas celulares podendo desencadear ou potencializar uma resposta inflamatória, levando ao desenvolvimento de complicações

relacionadas à obesidade¹⁹. Dessa forma, a obesidade está associada à inflamação sistêmica crônica de baixo grau no tecido adiposo¹⁵.

Por outro lado, a obesidade não leva apenas a alterações em tecidos periféricos, mas também no sistema nervoso central (SNC). O excesso calórico produz efeitos inflamatórios hipotalâmicos, que possivelmente influenciam na homeostase normal da ingestão de energia e dispêndio energético, bem como, sensibilidade à insulina²⁰.

Mais recentemente, a neuroinflamação derivada da obesidade demonstrou afetar outras estruturas cerebrais, além do hipotálamo. Estudos mostraram relação entre a obesidade e o sistema de recompensa, destacando alterações funcionais em regiões como córtex pré-frontal e estriado²¹⁻²³. Além disso, indivíduos com obesidade têm menor disponibilidade do receptor D2 de dopamina (DA) no corpo estriado do cérebro²⁴. Neste contexto, sabe-se que a neurotransmissão dopaminérgica também é reduzida na Doença de Parkinson (DP)²⁵, portanto, a alta adiposidade é considerada um fator de risco para várias doenças neurodegenerativas, incluindo DP²⁶⁻²⁹.

A DP é caracterizada pela perda seletiva de neurônios dopaminérgicos na parte compacta da substância negra (SN) e redução da síntese e propagação da DA em outras regiões da via nigroestriatal, como estriado e área tegmental ventral, causando sintomas motores e não motores. Os sintomas motores incluem rigidez, lentidão, tremor de repouso e reflexos posturais comprometidos, enquanto que os sintomas não motores incluem anormalidades de humor, cognição, sono e função autonômica³⁰. O comprometimento cognitivo leve e a demência estão entre os sintomas não motores mais comuns na DP³¹. Outra marca neuropatológicas da DP são os corpos de Lewy e os neuritos de Lewy³² que são predominantemente formados pela agregação anormal da proteína α -sinucleína. Mutações no gene que codifica a α -sinucleína, a saber SNCA, geram agregação de proteínas e neurodegeneração aumentadas³³. Além disso, a neuroinflamação crônica é uma característica importante na fisiopatologia da DP³⁴⁻³⁶.

Portanto, considerando que são raros os estudos que associam a obesidade à DP, justifica-se a importância do estudo de ambas as doenças associadas. Sabe-se que estudos pré-clínicos e clínicos comprovam a presença de neuroinflamação e alterações neuroquímicas na obesidade, neste sentido, fez-se necessário melhor identificar as alterações cerebrais causadas pela obesidade associada ao modelo

animal de DP, a fim de reunir conhecimento acerca dos mecanismos relacionados as mesmas que pudesse servir de base para ensaios clínicos na busca por estratégias terapêutica que visem a melhor qualidade de vida. Assim sendo, o objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos da obesidade sobre parâmetros neuroinflamatórios e neuroquímicos em modelo animal de DP induzido por reserpina.

1.1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1.1 Obesidade: conceito, epidemiologia e diagnóstico

Os hábitos alimentares têm se modificado consideravelmente no decorrer da evolução da espécie. Comparada ao padrão alimentar contemporâneo, a dieta paleolítica, dos antepassados era baseada em animais selvagens e vegetais, rica em proteínas e pobre em carboidratos. A introdução da agricultura há 10 mil anos, mudou definitivamente a natureza do fornecimento do alimento. Mais adiante, as alterações alimentares acompanharam a Revolução Industrial, que gerou oportunidades para o processamento de alimentos como grãos e cereais. Além disso, o início da globalização permitiu a inserção de diferentes e novos alimentos³⁷.

Ao longo das últimas décadas diversas populações do mundo convive com o fenômeno denominado de transição nutricional marcado pela má alimentação. Ao mesmo tempo em que se observa uma diminuição dos índices de desnutrição, ocorre um aumento da prevalência da obesidade, que vem acompanhada de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). Esse fenômeno envolveu um aumento no consumo de bebidas calóricas, produtos ultra processados, acompanhado por uma redução significativa no consumo de frutas e legumes³⁸, além da inatividade física que contribui significativamente para a epidemia da obesidade³⁹.

Embora influências ambientais, incluindo a dieta e estilo de vida, tenham causado a epidemia de obesidade⁴⁰, estudos individuais e familiares mostram que fatores genéticos influenciam a susceptibilidade à esta doença⁴¹⁻⁴⁴. No entanto, apesar do mapa genético da obesidade apontar mais de 60 genes candidatos para o 'seu desenvolvimento'⁴⁵ estudos demonstram que o meio ambiente é o fator principal de ativação ou silenciamento desses genes^{46,47}.

Portanto, a obesidade é caracterizada por um aumento no peso corporal que resulta de um acúmulo anormal ou excessivo de gordura que pode gerar prejuízos à saúde⁴⁸. Esta doença também é apontada como uma das principais causas de morbimortalidade levando ao desenvolvimento de diversas doenças, incluindo síndrome metabólica^{49,50}, diabetes *mellitus* tipo 2^{51,52}, doenças cardiovasculares⁵³, esteatose hepática não alcoólica⁵⁴, depressão⁵⁵⁻⁵⁷, ainda, aumenta o risco de vários tipos de câncer⁵⁸⁻⁶⁰ e doenças neurodegenerativas, como DP^{28,61}. Dessa forma, a obesidade tornou-se um problema de saúde pública que progride rapidamente e afeta inúmeros países em todo o mundo, em virtude de sua prevalência, custos e danos à saúde⁶²⁻⁶⁵.

Dados globais da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam que em 2016 mais de 1,9 bilhões de adultos estavam com sobrepeso, dos quais mais de 650 milhões eram obesos. Além disso, 39 milhões de crianças menores de cinco anos, apresentavam excesso de peso ou obesidade em 2020⁴⁸. Em 2025, a estimativa é de que 2,3 bilhões de adultos ao redor do mundo estejam acima do peso, sendo 700 milhões de indivíduos com obesidade⁶⁶. No Brasil, levantamento do Ministério da Saúde revela que mais da metade da população, 55,7% tem excesso de peso, sendo ligeiramente maior entre homens (57,8%) do que entre mulheres (53,9%). O estudo também revela que a obesidade cresceu no país, atingindo o percentual de 19,8% da população, sendo um pouco maior entre as mulheres (20,7%) do que entre os homens (18,7%)⁶⁷. Contudo, o aumento da adiposidade é um processo crônico e potencialmente reversível, com diagnóstico e tratamento adequados⁶⁸.

O principal meio de avaliação da obesidade adotado pela OMS é o Índice de massa corporal (IMC), que é calculado utilizando a altura e o peso do indivíduo ($\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{altura (m)}^2$). Uma pessoa tem obesidade quando o IMC é maior ou igual a 30 kg/m^2 e a faixa de peso normal varia entre $(18,5 \text{ e } 24,9 \text{ kg/m}^2)$ ⁴⁸. O IMC é uma medida indireta relativamente simples e de baixo custo para avaliar a obesidade, mas embora esteja fortemente associado com as medidas de gordura corporal padrão ouro, ele não consegue diferenciar entre massa magra e gordura e não fornece indicação da distribuição de gordura corporal⁶⁹.

Medição antropométrica, como dobras cutâneas e circunferências de segmento, fornecem uma avaliação mais precisa da distribuição regional de gordura corporal do que os índices de peso corporal bruto. Contudo, as medidas das dobras cutâneas fornecem somente uma estimativa da gordura subcutânea e não podem

ser utilizadas para medir com segurança a gordura armazenada internamente, como a gordura visceral, que está intimamente associada à resistência à insulina (RI) e a doenças cardiovasculares⁷⁰.

A bioimpedância é um método não invasivo, de baixo custo e seguro para avaliação da composição corporal em âmbitos clínicos e não clínicos. A bioimpedância permite a determinação da massa livre de gordura e da água corporal total em indivíduos sem alterações significativas de líquidos e eletrólitos, ao utilizar equações adequadas de população, idade ou patologia específicas da bioimpedância e metodologias estabelecidas⁷¹. Apesar da ampla utilização da bioimpedância nos últimos anos, sua precisão e valor clínico ainda são discutidos. As críticas centralizam-se, constantemente, em sua suposta baixa exatidão e que vários examinadores de impedância ou equações de previsão não conseguem mensurar a composição corporal de forma idêntica⁷².

Além dos métodos já citados, há diversas outras opções disponíveis para investigar a gordura visceral, como ressonância magnética (RNM) ou tomografia computadorizada (TC) que fornecem uma avaliação quantitativa e qualitativa da gordura visceral (pré e pós-peritoneal) e subcutânea (superficial e profundo)^{73,74}. Entretanto, esses métodos apresentam importantes limitações como os custos, equipe técnica e experiência, contraindicações e acessibilidade. Dessa forma, a densitometria por raios X de dupla energia (DXA) apresenta-se como uma alternativa, pois também é utilizado para investigar a gordura visceral. A mesma permite quantificar a gordura total e os tecidos moles magros e também a gordura truncal e visceral. O DXA utiliza raios X de baixa emissão para medir a atenuação dos feixes de raios X incidentes quando eles passam pelos tecidos do corpo (alta atenuação para ossos e baixa atenuação para gordura)^{75,76}.

O diagnóstico precoce da obesidade é essencial considerando os fatores associados com a fisiopatologia, assim como para evitar a progressão da doença e o aumento nas comorbidades associada à obesidade.

1.1.2 Fisiopatologia da obesidade

A obesidade está associada a uma função alterada do tecido adiposo caracterizada por hipertrofia adipocitária, lipólise prejudicada e fenótipo pró-inflamatório, o que colabora para a RI⁷⁷. Durante muito tempo acreditava-se que o

papel do tecido adiposo, por si só, no desenvolvimento da obesidade e suas consequências era somente passivo; os adipócitos eram julgados como pouco mais do que células de armazenamento de gordura⁷⁸. O tecido adiposo branco (TAB) é o órgão responsável por armazenar o excesso de substrato energético. Este tecido é formado por adipócitos brancos que são capazes de sintetizar triglicerídeos para armazenamento a longo prazo e liberar ácidos graxos livres (AGL) em tempos de demanda energética⁷⁹. Contudo, estudos mostraram que o tecido adiposo não é apenas um depósito de gordura, mas é também um importante órgão endócrino e regulador^{80–83}. Como órgão endócrino, o tecido adiposo é responsável pela produção e secreção de diversos hormônios. Eles são ativos em diversos processos, como no controle da ingestão nutricional (leptina, angiotensina), controle da sensibilidade à insulina e mediadores do processo inflamatório (TNF- α , IL-6, resistina, visfatina, adiponectina, entre outras) e vias (inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1) e proteína estimuladora de acilação (ASP), por exemplo)^{84,85}.

Durante o desenvolvimento da obesidade ocorre o aumento do tecido adiposo devido ao excesso calórico que frequentemente resulta em hipertrofia do adipócito. Este processo melhora a capacidade de armazenamento de lipídeos em adipócitos individuais. Assim, a capacidade de armazenamento de lipídios pode ser expandida originando adipócitos adicionais (adipogênese) em um processo designado hiperplasia^{86,87}. A expansão adiposa derivada da obesidade pode levar a um estreitamento no espaço extracelular, comprimindo os vasos sanguíneos existentes na região, prejudicando a irrigação sanguínea e distribuição de oxigênio o que favorece o estado de hipóxia⁸⁸. Além disso, foi sugerido que a angiogênese do tecido adiposo é insuficiente para manter a normoxia em todo o depósito de gordura durante o desenvolvimento crescente da obesidade⁸⁹. De fato, uma menor expressão de genes angiogênicos, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e menor densidade capilar foram encontradas no tecido adiposo subcutâneo abdominal de indivíduos com obesidade em relação aos indivíduos eutróficos^{90,91}.

A secreção de diversas adipocinas associadas à inflamação é aumentada por hipóxia, e ocorre uma alteração no metabolismo oxidativo para a glicólise anaeróbica. A utilização de glicose é ampla em adipócitos hipóxicos com aumentos proporcionais na produção de lactato. É importante enfatizar que a hipóxia induz RI nas células adiposas e conduz ao desenvolvimento de fibrose do tecido adiposo⁸⁹. Além disso, a hipóxia do tecido adiposo induz a infiltração de macrófagos que atuam

eliminando os adipócitos necróticos, e subsequentemente amplificam uma resposta inflamatória local produzindo IL-6 e TNF- α ^{92,93} e reduzindo a produção de adiponectina, predispondo um estado pró-inflamatório e estresse oxidativo. O nível elevado de IL-6 estimula o fígado a produzir e secretar proteína C reativa (PCR) que é uma característica da inflamação sistêmica⁹⁴. Os macrófagos compõem uma ampla proporção de populações de células imunes inatas que se infiltram e se acumulam no tecido adiposo de indivíduos com obesidade; eles compreendem até 40% de todas as células do tecido adiposo na obesidade⁹⁵.

Os macrófagos são heterogêneos e seu fenótipo e funções são regulados pelo microambiente circundante⁹⁶. O M1 classicamente ativado ou macrófagos pró-inflamatórios sintetizam citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23 e TNF- α , em resposta à infecção e estresse. Em contraste, M2 ativados alternativamente ou macrófagos anti-inflamatórios e imunorreguladores sintetizam citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 e o Fator de Crescimento de Transformação beta (TGF- β), contribuindo para o reparo tecidual, remodelação e angiogênese, mantendo a homeostase⁹⁷⁻⁹⁹.

À vista disso, a obesidade passou a ser reconhecida como um distúrbio metabólico acompanhado por inflamação crônica de baixo grau¹⁰⁰. A inflamação é uma resposta biológica do sistema imunológico que pode ser motivada por diversos fatores, incluindo patógenos, células danificadas e compostos tóxicos. Esses fatores podem incitar respostas inflamatórias agudas e/ou crônicas ocasionando danos ou doenças nos tecidos. Os agentes infecciosos e não infecciosos e o dano celular ativam células inflamatórias e desencadeiam vias de sinalização inflamatória¹⁰¹. A natureza da inflamação induzida pela obesidade diverge de outros paradigmas inflamatórios, visto que envolve a ativação do sistema imunológico inato que interfere na homeostase metabólica, em certos casos ao longo da vida. A inflamação também conduz a respostas não adaptativas, como fibrose e necrose, que podem gerar prejuízos expressivos ao tecido¹⁰⁰.

Uma das consequências de um processo inflamatório é o aumento na expressão de ERO levando a uma alteração mitocondrial. A produção de ERO e alteração mitocondrial são vistas como respostas celulares adversas ao excesso de energia e nutrientes na obesidade, que são produzidas durante a oxidação de glicose ou AGL, sobretudo pelas mitocôndrias¹⁰². A produção elevada de ERO gera um desequilíbrio entre os fatores oxidantes e antioxidantes ocasionando estresse

oxidativo^{102,103}. Uma concentração equilibrada de ERO é fundamental para a sinalização celular normal, ao passo que a maior concentração e a exposição prolongada de ERO ocasionam danos às macromoléculas celulares como ácido desoxirribonucleico (DNA), lipídios e proteínas¹⁰⁴. O estresse oxidativo moderado pode acarretar disfunção celular e comportamento alterado (por exemplo, senescência acelerada, proliferação anormal, respostas inflamatórias descontroladas e tumorigênese celular), enquanto o estresse oxidativo expressivo normalmente ocasiona morte celular (por exemplo, oncose, apoptose e autofagia)¹⁰⁵.

Diante disso, o organismo dispõe de um sistema antioxidante complexo que se baseia em antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos endógenos. Essas moléculas atuam em conjunto contra os radicais livres para resistir aos seus efeitos deletérios às biomoléculas vitais e aos tecidos do corpo. Estes podem ser classificados em antioxidantes de defesa de primeira, segunda, terceira e até quarta linha. O papel e a efetividade dos antioxidantes de defesa de primeira linha, que compreendem basicamente superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GPX) é indispensável em toda a estratégia de defesa dos antioxidantes. Muito tem sido publicado sobre antioxidantes e seu significado na prevenção do estresse oxidativo e do dano celular concomitante, embora com pouca consciência sobre o papel fundamental da SOD, CAT e GPX^{106,107}.

O estresse oxidativo e a inflamação, comuns na obesidade, podem induzir danos ao DNA e inibir os mecanismos de reparo do DNA¹⁰⁸. Em pessoas com obesidade, foi relatado o acúmulo de danos no DNA e sugerido envolvimento no desenvolvimento de doenças relacionadas à obesidade^{109,110}. O acúmulo de danos no DNA pode levar a uma taxa de mutação elevada e pode alterar a expressão do gene, ocasionando distúrbios no metabolismo celular¹⁰⁸. Ainda, estudos mostraram que a obesidade está associada a uma maior peroxidação lipídica^{111–113}, além disso, pode diminuir as atividades de antioxidantes protetores do corpo e aumentar o estresse oxidativo sistêmico¹¹⁴.

O estresse oxidativo e a inflamação são processos fisiopatológicos intimamente associados, um dos quais pode ser facilmente induzido por outro. Dessa forma, ambos os processos são encontrados simultaneamente em diversas condições patológicas^{115–119}, incluindo doenças neurodegenerativas^{120,121}.

1.1.3 Obesidade e Sistema Nervoso Central

O acúmulo de evidências relaciona a obesidade a uma ampla gama de transtornos neurológicos de forma complexa e multifatorial^{28,122–124}. Mesmo que os sistemas, SNC e sistema nervoso periférico (SNP), sejam muito diferentes em forma e função, os dois são suscetíveis a distúrbios induzido pela obesidade, sugerindo que mecanismos comuns que colaboram para o avanço da doença podem ser perpetuados pela adiposidade visceral. Os estudos com modelos animais de obesidade propõem que o excesso de gordura na dieta afeta o controle hipotalâmico da homeostase energética. Isso colabora para a disfunção do tecido adiposo, ocasionando elevação dos níveis de AGL e dislipidemia sistêmica^{27,125–128}

O hipotálamo é uma região do cérebro essencial para a manutenção da homeostase energética global, controlando a ingestão de alimentos e o gasto de energia¹²⁹. Para regulação da homeostase metabólica, o hipotálamo identifica nutrientes e hormônios que circulam através da eminência mediana, que possui um sistema capilar original, e mais importante, integra esses sinais de saciedade e estado nutricional para manter a homeostase metabólica, por meio do sistema neuroendócrino e sinalização autonômica¹³⁰. É válido enfatizar que a eminência mediana não é protegida pela barreira hematoencefálica, o que certamente contribui para sua vulnerabilidade a fatores circulantes, como AGL e adipocinas inflamatórias¹²⁵.

O hipotálamo abriga, em seus diferentes núcleos, diversas populações neuronais que sintetizam peptídeos orexigênicos e anorexigênicos. A atividade desses circuitos neuropeptidérgicos é, entre outros, modulada por sinais periféricos, de natureza neural ou hormonal, ou pelos próprios nutrientes¹²⁹. O núcleo arqueado é uma região na qual encontram-se neurônios responsáveis pela expressão de receptores para hormônios reguladores, como a leptina, insulina, a grelina, os glicocorticoides, o estrogênio, os hormônios da tireoide e o peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1), ambos com implicações importantes no consumo alimentar¹³¹.

A leptina é um hormônio anorexígeno, secretado pelo tecido adiposo, sendo sua principal função o controle do peso corporal através da regulação central da ingestão alimentar e do gasto energético^{132–135}. A leptina exerce seus efeitos atuando sobre os seus receptores, que são altamente expresso no núcleo arqueado do hipotálamo, mas também em outras regiões cerebrais (extra) hipotalâmicas,

incluindo o hipotálamo dorsomedial¹³⁶, assim aciona um circuito neural complexo onde ocorre a inibição simultânea de neurônios orexigênicos que expressam o neuropeptídeo Y (NPY) e peptídeo relacionado à Agouti (AGRP), bem como a ativação dos neurônios anorexigênicos que expressam pró-opiomelanocortina (POMC) e transcrição regulada por cocaína e anfetamina (CART) a fim de regular o consumo de alimentos^{137,138}. Além do hipotálamo, a leptina regula o sistema de dopamina mesolímbico relacionado com a motivação e recompensa da alimentação, através de neurônios que expressam seus receptores na área tegmental ventral (ATV)¹³⁷. Seus níveis circulante estão diretamente relacionado com a quantidade de gordura corporal, portanto, a obesidade está associada à hiperleptinemia e resistência a leptina^{132,133,139}. A leptina e seus receptores apresentam semelhanças funcionais e estruturais com citocinas da família IL-6 e a leptina parece ter uma ação crítica na resposta inflamatória. A perda de peso diminui os níveis circulantes de leptina e simultaneamente reduz os níveis plasmáticos de marcadores de inflamação associado à obesidade¹⁴⁰.

A insulina é um hormônio secretado por células β -pancreáticas que liga-se em receptores específicos que proporcionam a entrada da glicose sérica nas células, servindo de substrato para a respiração celular e formação de Adenosina Trifosfato (ATP). A obesidade contribui para o desenvolvimento de resistência periférica a insulina. A resistência a esse hormônio leva a um acúmulo de glicose na corrente sanguínea, contribuindo para o desenvolvimento de doenças metabólicas, principalmente da Diabetes *Mellitus* tipo 2^{141,142}.

A grelina é um hormônio peptídico orexigênico secretado, principalmente pelo estômago que controla a homeostase energética^{143,144}. As ações da grelina ocorrem em grande parte através da ativação do receptor secretagogo do hormônio do crescimento (GHSR)¹⁴⁵, um receptor acoplado à proteína G¹⁴⁶. Os GHSR são expressos em numerosos núcleos cerebrais e tecidos periféricos, onde mediam as ações da grelina em diferentes processos e comportamentos¹⁴⁴. Isso inclui papéis na secreção do hormônio de crescimento (GH), homeostase da glicose no sangue, atividade locomotora e comportamentos relacionados ao humor, entre outros^{144,147,148}. Além de sua função secretagoga do GH, a grelina demonstrou estimular o consumo de alimentos ativando os circuitos hipotalâmicos homeostáticos¹⁴⁹. Dessa forma, a grelina ativa os receptores de neurônios produtores de NPY / AGRP do núcleo arqueado (que inibem os neurônios

produtores de POMC), aumentando assim a ingestão de alimentos¹⁵⁰. Tais circuitos homeostáticos propiciam um meio pelo qual a grelina, bem como outros sinais de disponibilidade de energia e atividade do trato gastrointestinal podem comunica-se com o SNC para modular o consumo alimentar e o gasto energético e, por fim, manter o peso corporal equilibrado¹⁵¹. Há evidências de que a grelina também regula os circuitos mesolímbicos e, assim, diversos aspectos hedônicos não homeostáticos da alimentação¹⁵²⁻¹⁵⁴.

A Ingestão de alimentos é regulada por duas unidades complementares: as vias homeostática e hedônica. A via homeostática regula o balanço energético, aumentando a motivação para alimentar-se após a depleção dos estoques de energia. Em contrapartida, a regulação hedônica ou baseada em recompensa pode substituir a via homeostática em períodos de abundância relativa de energia, aumentando o desejo de consumir alimentos altamente palatáveis¹⁵⁵.

Durante muitos anos acreditava-se que a regulação do balanço energético acontecia por meio dos neurônios hipotalâmicos, no entanto as descobertas mais recentes propõem que os neurônios e as células gliais, como a micróglia e os astrócitos, no hipotálamo, na realidade, orquestram diversas funções metabólicas. As células gliais têm sido caracterizadas como mediadoras de processos inflamatórios no cérebro, dessa forma, foi proposto a existência de umnexo causal entre a inflamação hipotalâmica e as desregulações do comportamento alimentar, ocasionando a perda de peso involuntária ou a obesidade¹²⁹. Thaler et al¹⁵⁶ relataram que diferentemente da inflamação nos tecidos periféricos, que se desenvolve em decorrência da obesidade, a sinalização inflamatória hipotalâmica era evidente em ratos e camundongos após 1 a 3 dias de dieta hiperlipídica, antes de um ganho de peso considerável. Embora essas respostas tenham reduzido transitoriamente, propondo que os mecanismos neuroprotetores podem inicialmente minimizar o dano, com a alimentação continuada de dieta hiperlipídica, inflamação e gliose retornaram permanentemente ao hipotálamo mediobasal. Além disso, o autores, também encontraram evidências de aumento da gliose no hipotálamo mediobasal de seres humanos obesos, avaliado por RNM, concluindo que tanto em humanos quanto em modelos de roedores, a obesidade está associada a lesões neuronais em uma área do cérebro crucial para o controle do peso corporal¹⁵⁶.

Ao considerar a neuroinflamação associada a obesidade o foco ficou muito tempo no hipotálamo. Atualmente sabe-se que a neuroinflamação resultante da

obesidade tem demonstrado acometer outras estruturas cerebrais, como o hipocampo, o córtex, o tronco cerebral e a amígdala. Além disso, a obesidade tem sido relacionada com o aumento da ocorrência de distúrbios centrais, como depressão e comprometimento da função cognitiva, bem como disfunção no sistema de recompensa^{21,157,158}.

O sistema de recompensa mesolímbico funciona como um centro de recompensa onde diversos mensageiros químicos, como a serotonina, encefalina, ácido γ-aminobutírico (GABA), DA, a acetilcolina (ACH), entre outros, atuam em conjunto para propiciar uma liberação de DA no núcleo accumbens (NAc). Este circuito está envolvido no prazer estimulado por recompensas naturais, como os alimentos. Embora diversas zonas cerebrais fazem parte desse circuito, o NAc, a ATV e os neurônios dopaminérgicos parecem ser as suas zonas chave. Outras áreas implicadas em processos de recompensa incluem o estriado ventral, a SN, o córtex orbitofrontal, o córtex cingulado anterior e o pallidum ventral. Além disso, a amígdala, o hipocampo e outras estruturas específicas do tronco cerebral são componentes fundamentais do circuito de recompensa cerebral¹⁵⁹.

Compreender o comportamento alimentar é impossível sem entender os mecanismos de recompensa⁶⁴. Recompensas e gratificações relativas ao consumo de alimentos conduzem à produção de DA¹⁶⁰, um neurotransmissor produzido na SN, na ATV e no hipotálamo¹⁶¹, que por sua vez estimula os centros de recompensa e prazer no cérebro. Assim, um indivíduo constantemente comerá um determinado alimento para experimentar esse sentimento prazeroso de gratificação, podendo levar a obesidade. Evidências sustentam um vínculo de mão dupla entre três conceitos: humor, comida e obesidade¹⁶⁰. Além disso, estudo de Blum, Thanos e Gold¹⁶² analisou a obesidade como consequência do consumo exagerado em virtude de processos de dependência e funcionamento prejudicado da recompensa. Eles abordam a relevância da Síndrome de Deficiência de Recompensa: um fenômeno genético/epigenético ocasionando uma disfunção do sistema dopaminérgico entrelaçado com o sistema de homeostase de carboidratos¹⁶². O consumo de alimentos saborosos e calóricos anula a regulação do apetite; todavia, alimentos palatáveis instigam o prazer e recompensa. Ademais, alimentos com alto teor de gordura podem induzir deficiência na função de recompensa do cérebro e são vistos como uma importante fonte de estímulo que pode levar a excessos e colaborar para o desenvolvimento da obesidade¹⁶³.

Alguns pesquisadores sugerem que uma hiper-responsividade dos circuitos de recompensa à ingestão de alimentos intensifica o risco de alimentar-se excessivamente^{164,165}. Isso é similar ao modelo de sensibilidade ao reforço do abuso de substâncias, que propõem que algumas pessoas demonstram maior reatividade dos sistemas de recompensa do cérebro aos medicamentos de reforço¹⁶⁵. Outros levantam a hipótese de que indivíduos obesos apresentam hipo-responsividade dos circuitos de recompensa, o que os leva a alimentar-se em excesso para compensar essa deficiência^{166,167}. Essa síndrome de deficiência de recompensa pode cooperar para outros comportamentos motivados, incluindo abuso de substâncias e jogos de azar¹⁶⁸.

A obesidade está associada a alterações estruturais e funcionais no cérebro, e as evidências propõem que quanto maior o IMC, menor o volume cerebral, admitindo que indivíduos com obesidade de meia idade apresentam atrofia cerebral e possui elevado risco de demência no futuro do que os indivíduos eutróficos¹⁶⁹. Treviño et al¹⁷⁰ mostraram que o elevado consumo calórico (consumo de 90 dias) leva a uma alteração nos principais marcadores do metabolismo energético, indicando o aparecimento da síndrome metabólica em ratos. Ainda, demonstraram comprometimento da memória espacial, isto é, colabora para o desenvolvimento de um processo neurodegenerativo e falha cognitiva. As doenças neurodegenerativas são uma preocupação constante para a saúde. Os mecanismos das doenças neurodegenerativas ainda não estão totalmente elucidados, diversos estudos buscam novos achados sobre sua fisiopatologia e prevenção. Ademais, as evidências revelam uma forte correlação entre a obesidade e o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas como a DP^{26,171}.

1.1.4 Doença de Parkinson

A DP é um distúrbio neurodegenerativo progressivo, que gera uma combinação característica de sintomas motores¹⁷², que inclui lentidão de movimento (bradicinesia), aumento do tônus muscular (rigidez), agitação (tremor) e controle postural prejudicado, bem como sintomas não motores que incluem anormalidades de humor, cognição, sono, depressão, constipação e função autonômica¹⁷²⁻¹⁷⁴. De acordo com a Parkinson's Foundation mais de 10 milhões de pessoas em todo o mundo estão vivendo com DP. A incidência da DP aumenta com a idade, mas

estima-se que quatro por cento destes são diagnosticados antes dos 50 anos. Além disso, os homens são 1,5 vezes mais propensos a ter a DP do que mulheres¹⁷⁵.

A característica neuropatológica da DP é a morte intensa e precoce de neurônios dopaminérgicos na SN¹⁷². Além disso, a neurodegeneração também compromete outros sistemas, como, por exemplo, o colinérgico, glutamatérgico, serotoninérgico e noradrenérgico¹⁷⁶ com os quais pode interagir com o sistema dopaminérgico. Esse envolvimento de diversos sistemas explica por que os pacientes com DP sofrem frequentemente de inúmeros sintomas incapacitantes não motores, que muitas vezes são alterados em intensidade, porém não são efetivamente tratados, por medicamentos dopaminérgicos¹⁷⁴. Outra marca neuropatológica da DP são os corpos de Lewy e os neuritos de Lewy³² que são predominantemente formados pela agregação anormal da proteína α -sinucleína. Mutações no gene que codifica a α -sinucleína, a saber SNCA, geram agregação de proteínas e neurodegeneração aumentadas³³.

A diminuição de neurônios dopaminérgicos da via nigroestriatal conduz para diminuição expressiva nos níveis de DA no estriado, gerando o aparecimento sintomático característico da DP¹⁷⁷. Análises bioquímicas demonstram que os sinais motores, se manifestam quando cerca de 50% dos neurônios dopaminérgicos da SN são perdidos, bem como, quando os níveis estriatais ou putaminais de DA são diminuídos em aproximadamente 80% ou mais¹⁷⁸⁻¹⁸¹.

Estudos propõem que a DP acontece a partir da interação complexa entre fatores genéticos e ambientais, como neurotoxinas, pesticidas e inseticidas, mutações genéticas em proteínas associadas à DP que contribuem para a disfunção mitocondrial que precede a formação de ERO^{182,183}, neuroinflamação³⁴, excitotoxicidade e deposição de ferro¹⁸⁴. Essas complexidades da DP são acompanhadas por desafios clínicos. Em particular, não há testes específicos que viabilizam um diagnóstico definitivo nos estágios iniciais da doença¹⁷². O diagnóstico da DP é baseado na história e no exame físico. A TC com emissão de fóton único do transportador de dopamina são utilizadas para melhorar a precisão do diagnóstico. Ainda, a RNM pode ajudar a diferenciar a DP de outros parkinsonismos¹⁸⁵. É válido ressaltar que o diagnóstico da doença, normalmente ocorre quando cerca de 80% dos neurônios dopaminérgicos já estão comprometidos, sendo irreversível^{186,187}.

Os tratamentos que diminuem a taxa de neurodegeneração ou interrompem o processo da doença permaneceram indescritíveis e são a maior necessidade

terapêutica não atendida na DP. As terapias baseadas em dopamina normalmente auxiliam nos sintomas motores iniciais. Os sintomas não motores requerem abordagens não-dopaminérgicas como, os inibidores seletivos da recaptação da serotonina para sintomas psiquiátricos, inibidores da colinesterase para a cognição. Contudo, a compreensão da patogênese da DP está se expandindo e, assim, contribuindo para a identificação dos alvos potenciais para modificação da doença^{172,185}.

Alterações no gene da α -sinucleína, que desempenha um papel fundamental nas interações com proteínas na via de síntese da DA, podem causar interrupções nos mecanismos celulares¹⁸⁸. Além disso, mutações no gene LRRK2 também desempenham um papel importante na patologia da DP¹⁸⁹. Alterações nos genes PINK1, PARK2, ATP13A2 e GBA também estão associadas à DP¹⁹⁰. Sabe-se que mutações desses genes afetam a função mitocondrial e aumentam o estresse oxidativo¹⁸³.

A neuroinflamação crônica é uma das características importante da fisiopatologia da DP. Análises post mortem de pacientes com DP e estudos experimentais em animais demonstram que a ativação das células da glia e a elevação dos níveis de fatores pró-inflamatórios são características frequentes no cérebro de indivíduos com DP. A liberação crônica de citocinas pró-inflamatórias por astrócitos e microglia ativados intensifica a degeneração dos neurônios dopaminérgico na SN^{34-36,191,192}. Ademais, o sistema imunológico periférico também está envolvido na patogênese da DP. A infiltração e o acúmulo de células imunes da periferia são identificados nas regiões cerebrais afetadas e nos arredores de pacientes com DP^{34,193-195}.

Evidências mais recentes apoiam a relação entre o metabolismo energético e a neurodegeneração¹⁹⁶⁻¹⁹⁹, ou seja, sustentam o conceito que doenças neurodegenerativas como a DP são principalmente doenças metabólicas com propriedades moleculares e bioquímicas que se assemelham ao diabetes *mellitus* tipo 2 e outros distúrbios periféricos resistentes à insulina. A resistência ao fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) e suas consequências podem esclarecer a várias anormalidades estruturais e funcionais da doença. Contudo, a patogênese da doença é complexa, pois pode acontecer como um processo separado da doença ou surgir em combinação com doenças sistêmicas resistentes à insulina, como diabetes, obesidade e doença hepática gordurosa não alcoólica. De origem primária

ou secundária, a resistência cerebral à insulina origina uma cascata de neurodegeneração, que é propagada por disfunção metabólica, aumento do estresse oxidativo, neuroinflamação, redução da sobrevivência celular e desregulação do metabolismo lipídico^{200–204}.

Em conjunto estresse oxidativo e a presença de condições inflamatórias favorecem o progresso de doenças neurodegenerativas. Esses fatores estão estreitamente associados à obesidade e ao excesso de peso, correlacionando a alta adiposidade a um fator de risco para doenças metabólicas e neurodegenerativas, incluindo DP^{26,27,119,183,205–207}.

1.1.5 Obesidade e Doença de Parkinson

Dados revelam um aumento mundial na ocorrência de obesidade e doenças neurodegenerativas^{208–215}. A obesidade está associada à presença de inflamação²¹⁶, assim como o estresse oxidativo¹¹ que possuem influências significativas no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas²¹⁷. Dessa forma, o aumento da massa adiposa é um fator de risco, bem como um agravante para diversas doenças, incluindo a DP¹⁹⁶.

A associação entre obesidade e DP foi inicialmente observada quando estudos demonstraram disponibilidade reduzida do receptor D2 de DA no cérebro de indivíduos com obesidade^{218–220}. A DA modula os circuitos de motivação e recompensa e, dessa forma, a deficiência da mesma em indivíduos com obesidade pode sustentar a alimentação patológica como um meio de compensar a diminuição da ativação desses circuitos^{24,221}.

Uma meta-análise mostra que o excesso de peso pode ser um fator de risco potencial para o desenvolvimento de DP²²². Morales-Briceño et al²²³ demonstraram que sobrepeso/obesidade são comuns entre os pacientes com DP. Porém, os mecanismos pelos quais se estabelece a relação entre o ganho de peso e a progressão da DP ainda não são bem explicados.

Bousquet et al²²⁴ demonstraram que a exposição a uma dieta rica em gorduras, por 8 semanas e, conseqüentemente, obesidade poderia exacerbar a degeneração dopaminérgica induzida por 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina (MPTP) em camundongos, acelerando a patogênese da DP.

Um estudo de caso-controle de base populacional, realizado por Johnson et al²²⁵ avaliou a ingestão de nutrientes como fator de risco para a DP entre pessoas com idade $>$ ou $=$ 50 anos e os resultados propõem uma associação de DP com alta ingestão de gordura total, gorduras saturadas e colesterol.

Considerando os estudos apresentados, a obesidade está associada a DP e por isso, estudos são necessários frente as alterações do SNC que acontecem em indivíduos que são acometidos por ambas as doenças.

1.1.6 Modelo animal de Doença de Parkinson por reserpina

A reserpina é um alcalóide extraído da *Rauwolfia serpentina* e foi utilizado inicialmente como uma droga anti-hipertensiva potente em virtude de sua capacidade de esgotar o conteúdo de monoamina celular^{226–228}. O uso clínico da mesma levou à observação de que indivíduos tratados cronicamente desenvolveram letargia, depressão e discinesia motora, comprometendo o sistema monoaminérgico na fisiopatologia dos distúrbios afetivos e motores^{227,229}. Rapidamente depois, a reserpina foi usada em roedores para imitar deficiências motoras e não motoras parkinsonianas^{230–233}.

A reserpina é capaz de se ligar às vesículas de armazenamento em neurônios monoaminérgicos, inibindo o transportador de monoamina vesicular-2 (VMAT2). Esses transportadores realizam um papel fundamental no controle da neurotransmissão pré-sináptica e no controle dos níveis citoplasmáticos de monoaminas. A inibição do VMAT2 pela reserpina resulta em perda da capacidade de armazenamento de monoaminas nas vesículas sinápticas, e por conseguinte, ocorre redução de monoaminas como a DA, norepinefrina e serotonina, bem como, o estresse oxidativo^{234,235}. Redução de monoaminas, principalmente de dopamina, e a presença de estresse oxidativo são características marcantes da fisiopatologia da DP²³⁶. Esta depleção de monoamina pode acontecer 30 minutos após a administração de reserpina e durar até 14 dias, finalmente retornando aos níveis normais após 21 dias de recuperação^{237–239}.

Embora a falta de seletividade pela dopamina ter sido destacada como uma lacuna no modelo para reproduzir com precisão a DP, a posterior comprovação de que os sistemas noradrenérgicos e serotoninérgicos também são afetados,

favoreceu o modelo da reserpina, transformando-o em assertivo mimetizador da bioquímica da doença²⁴⁰.

Em doses que variam de 1 a 10 mg / kg, a reserpina induz a uma série de déficits motores que se assemelham à DP, especialmente acinesia, hipocinesia, catalepsia, rigidez de membros e tremor oral²³¹⁻²³³. Essas características motoras são consequência da inibição do VMAT2²³⁴, levando à depleção total de monoaminas, incluindo DA, norepinefrina e serotonina. Além do déficit motor, a reserpina é capaz de gerar déficits de memória de reconhecimento^{241,242}, ansiedade e comportamento do tipo depressivo^{241,243}.

Mais tarde, o tratamento repetido com baixas doses de reserpina (0,1 mg / kg) foi sugerido como um modelo progressivo de DP^{241,244}. Sob este regime de tratamento, os animais desenvolveram, gradativamente, déficit motor em campo aberto, barra de catalepsia e testes de movimento oral após injeções repetidas de uma dose baixa (0,1 mg / kg) de reserpina. Os déficits nesses testes motores relembram os principais sintomas motores da DP, como hipocinesia e bradicinesia, em campo aberto e teste da barra de catalepsia e tremor de repouso no teste de movimento oral²⁴⁵.

Outra alteração bioquímica fortemente reproduzível no modelo da reserpina é a indução de estresse oxidativo. A reserpina, na faixa de dosagem de 1–10 mg / kg, pode ocasionar reduções na CAT, SOD e conteúdo total de glutathione reduzida. Do mesmo modo, intensifica a atividade da glutathione oxidada e peroxidação lipídica^{244,246-249}.

Apesar do modelo de reserpina ser considerado um pouco desatualizado em relação a outros modelos como o MPTP, a 6-hydroxydopamine (6-OHDA) e a rotenona, o modelo da reserpina mimetiza as características-chave da sintomatologia da DP, a neuroquímica e a farmacologia. Portanto, o modelo é útil para elucidar a importância da neurotransmissão dopaminérgica no controle motor, assim como os de medicamentos candidatos para tratamento da DP²³⁹.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos da obesidade sobre parâmetros neuroinflamatórios e neuroquímicos em modelo animal de DP induzido por reserpina.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o peso corporal, peso da gordura mesentérica e do fígado em animais submetidos ao modelo animal de obesidade associado a DP;
- Avaliar os níveis de IL-1 β , IL-6 e IL-10 em fígado, gordura mesentérica e estruturas cerebrais hipotálamo, córtex cerebral, córtex pré-frontal, hipocampo e estriado de animais submetidos ao modelo animal de obesidade associado a DP;
- Avaliar a atividade de danos oxidativos em fígado, gordura mesentérica e estruturas cerebrais hipotálamo córtex cerebral, córtex pré-frontal, hipocampo e estriado de animais submetidos ao modelo animal de obesidade associado a DP;
- Avaliar a atividade de enzima antioxidante em fígado, gordura mesentérica estruturas cerebrais, hipotálamo, córtex cerebral, córtex pré-frontal, hipocampo e estriado de animais submetidos ao modelo animal de obesidade associado a DP;
- Avaliar a atividade de completo I e completo II da cadeia respiratória em fígado, gordura mesentérica estruturas cerebrais de animais submetidos ao modelo animal de obesidade associado a DP;
- Realizar teste comportamental de campo aberto em animais submetidos ao modelo animal de obesidade associado a DP.

3 MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Este estudo é classificado como sendo pré-clínico do tipo experimental com modelo animal de obesidade, induzida a partir do consumo de dieta hiperlipídica, associada à DP induzida pela administração de reserpina.

3.2 MATERIAIS E EQUIPAMENTOS

Para as análises bioquímicas foram utilizados os seguintes reagentes: ácido tiobarbitúrico, dinitrofenilhidrazina, epinefrina, catalase de fígado bovino, hidroperóxidos de tert-butila, albumina bovina, sulfanilamina, azida sódica, naftil etilenodiaminadicloridrato, Kits de Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA) (R & System) e reagente de Griess (Sigma, St. Louis, MO), ácido tricloroacético, ácido fosfórico, peróxido de hidrogênio, glicina, EDTA, (Labsynth, São Paulo, Brazil). Em relação aos equipamentos, para todas as análises do experimento, foi utilizado uma balança semi-analítica e um Espectrofotômetro (U2010, Hitachi), pertencente ao Laboratório de Neurobiologia de Processos Inflamatórios e Metabólicos – Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL).

3.3 ANIMAIS

Foram utilizados 80 camundongos *Swiss* machos (*Mus musculus*) com 40 dias de idade, pesando inicialmente entre 30-40g, provenientes do Biotério da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Os animais foram mantidos em caixas de polipropileno, ciclo de claro e escuro de 12 horas (6h às 18h) e comida e água livres. O ambiente foi mantido a temperatura de $23 \pm 1^{\circ}\text{C}$. Os animais foram acondicionados no Biotério Experimental da UNISUL localizado no campus Tubarão.

3.4 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Inicialmente, os animais foram pesados e randomizados em dois grupos: grupo controle (n=40), que recebeu dieta normolipídica, e grupo obeso (n=40), que

recebeu dieta hiperlipídica. Após a randomização dos grupos experimentais, iniciou-se o protocolo de indução à obesidade, que teve duração de 10 semanas^{250,251}, através do consumo de dieta hiperlipídica. Para confirmação do modelo animal de obesidade, foi verificado o consumo alimentar a cada 48 horas e o peso corporal mensurado semanalmente, durante todo o experimento. A ração oferecida aos animais foi comprada de empresa especializada em desenvolvimento e produção de dietas padronizadas para experimentos com animais (PragSoluções Biociências, Brasil). Assim, a ração hiperlipídica ofereceu maior quantidade de calorias e maior teor de gordura saturada quando comparado a ração normolipídica^{250,251}.

Na décima semana (final do protocolo de indução à obesidade) os animais foram novamente randomizados para indução da DP, de acordo com os grupos: Controle + Salina, Controle + DP, Obeso + Salina e Obeso + DP, todos com n=20. Uma solução contendo 10 mg de reserpina em 1 ml de salina com 5% de Tween 80, foi preparada. Os camundongos foram inicialmente pesados, em seguida foi realizado a administração intraperitoneal de reserpina (1 mg/kg)²⁵², após 48 horas foi realizado uma nova administração, totalizando duas administrações para indução do modelo animal da DP. Vale destacar que o grupo controle e obeso, na décima semana, receberam administração intraperitoneal de solução salina. Após 24 horas da última administração de reserpina ou salina, os animais foram submetidos ao teste comportamental de campo aberto para analisar a atividade locomotora espontânea, e consequentemente, validar o modelo animal de DP. Conforme esquema apresentado na Figura 1.

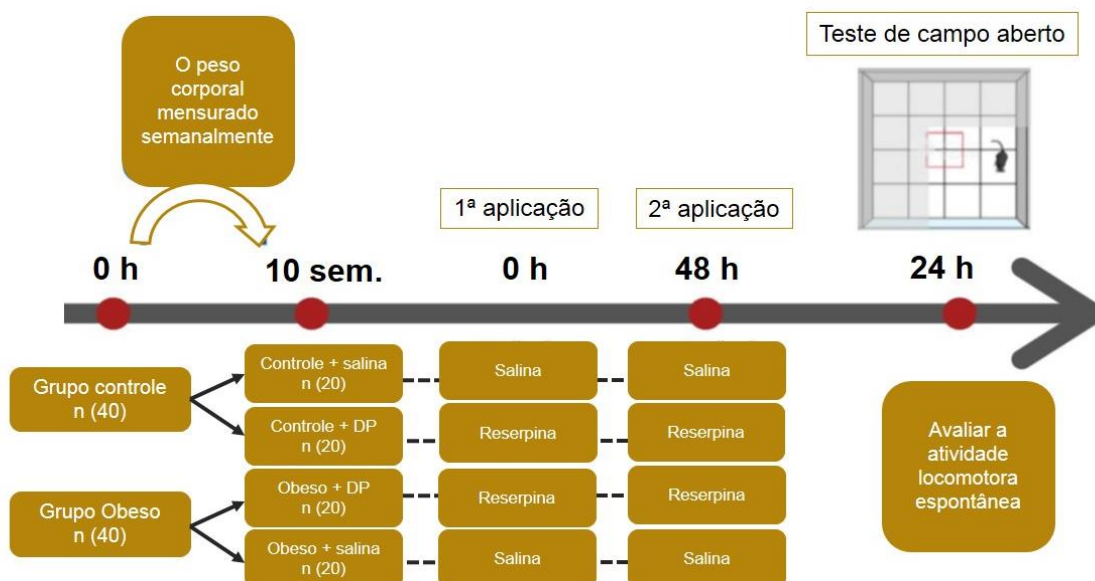


Figura 1 – Representação esquemática do protocolo experimental

3.4.1 Teste de Campo Aberto

A atividade locomotora espontânea foi realizada através do teste de campo aberto. O procedimento foi realizado em um aparato medindo 40x60 cm e delimitado por 4 paredes com 50 cm de altura, sendo três de madeira e uma de vidro transparente. O piso do campo aberto foi dividido em 12 quadrados iguais marcados por linhas pretas. Na sessão de treino, os animais foram cuidadosamente colocados no quadrado do canto posterior esquerdo do aparato, individualmente, a partir do qual exploraram livremente o ambiente por 5 minutos. Imediatamente após os animais voltaram para a caixa moradia. O teste foi realizado 24 horas após o treino, na qual se repetiu o mesmo procedimento. Os parâmetros para observação foram: número de levantamentos nas patas traseiras (*rearings*), número de cruzamentos através das linhas pretas (*crossings*) e número de comportamentos de autolimpeza (*grooming*). A distância percorrida por cada animal foi analisada utilizando o software Bonther Activity Monitoring²⁵³. Após 24 horas do teste os animais foram eutanasiados por decapitação, sem anestesia, método que implica em menores interferências aos parâmetros analisados²⁵³.

3.5 REMOÇÃO, ARMAZENAMENTO DOS TECIDOS E PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS

Após a morte dos animais, a cavidade abdominal foi aberta, a gordura mesentérica e o fígado foram removidos e pesados em balança semi-analítica. Os resultados foram expressos em gramas. Além disso, o cérebro também foi removido e as estruturas cerebrais hipotálamo, córtex cerebral, córtex pré-frontal, hipocampo e estriado foram isoladas. As amostras foram armazenadas a -80°C até serem utilizados nas análises de parâmetros inflamatórios e bioquímicos. Todas as análises foram normalizadas pelo conteúdo de proteínas. As proteínas foram determinadas pelo método de Lowry et al²⁵⁴ e a albumina sérica bovina foi utilizada como padrão.

3.6 ENSAIOS NEUROINFLAMATÓRIOS E NEUROQUÍMICOS

3.6.1 Parâmetros inflamatórios

Os níveis de IL-1 β , IL-6 e IL-10 nas estruturas gordura mesentérica, fígado hipotálamo, córtex cerebral, córtex pré-frontal, hipocampo e estriado foram determinados pela técnica de ELISA em leitor de microplacas com a utilização de kits comerciais, seguindo as recomendações do fabricante. Os resultados foram expressos em picogramas por miligrama (pg/mg) de proteína.

3.6.2 Parâmetros bioquímicos

A atividade da mieloperoxidase (MPO) foi utilizada como indicativo do infiltrado de neutrófilos tecidual²⁵⁵. Neste sentido, as amostras foram homogeneizadas em 0.5% de brometo de hexadeciltrimetilamônio e centrifugadas. A suspensão foi homogeneizada manualmente até a obtenção do sobrenadante. Uma alíquota do sobrenadante foi misturada com uma solução de 1,6 mM tetrametilbenzidina (TMB) e 1 mM H_2O_2 . A atividade da MPO foi mensurada espectrofotometricamente em 650 nm a 37°C . Os resultados foram expressos como mU/mg de proteína²⁵⁶

O dano oxidativo em lipídios foi avaliado pela formação de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), conforme anteriormente descrito por Draper e Hadley²⁵⁷. A formação de TBARS durante uma reação ácido-aquecimento é amplamente adotada como um método sensível para a medição da peroxidação lipídica. Nesta técnica, as amostras foram misturadas com 1 ml de ácido

tricloroacético 10% e 1 ml de ácido tiobarbitúrico 0,67%. Posteriormente, foram aquecidas em banho de água fervente (100°C) durante 30 min. Os equivalentes de malondialdeído foram determinados pela absorbância em 532 nm, utilizando-se 1,1,3,3-tetrametoxipropano como padrão externo.

A concentração de nitrito/nitrato foi mensurada por meio da utilização da reação de Griess, por adição de 100 µL de reagente de Griess [0,1% (w/v) naftil etilenodiaminadichloridrato em H₂O e 1% (p/v) sulfanilamida em 5% (v/v) H₃PO₄ em volume concentrado (1:1)] para 100 µL de amostra. A densidade óptica foi medida a 550 nm usando um espectrofotômetro. Os resultados foram expressos como nmol/mg de proteínas²⁵⁸.

O dano oxidativo em proteínas foi avaliado pela determinação de grupamentos carbonilas em proteínas oxidadas, com base na reação com dinitrofenilhidrazina, conforme método descrito por Levine et al²⁵⁹. Nesta técnica as proteínas foram precipitadas por adição de ácido tricloroacético a 20% e dissolvidas em dinitrofenilhidrazina. A absorbância foi avaliada em 340 nm.

A atividade da enzima antioxidante CAT foi determinada medindo-se a taxa de decaimento da absorbância do H₂O₂ em 240nm, conforme técnica descrita por Aebi²⁶⁰. Nesta técnica, os tecidos foram homogeneizados em tampão fosfato (pH 7,4) e centrifugados durante 10 min. Na sequência, a um meio de reação foi adicionado uma alíquota de amostra e 1mL de substrato contendo H₂O₂ e tampão fosfato. As absorbâncias iniciais e finais foram registradas após 1 e 6 min, respectivamente.

3.7 PARÂMETROS DO METABOLISMO DE ENERGIA

O metabolismo energético foi avaliado medindo a atividade dos complexos dentro da cadeia respiratória mitocondrial. A atividade do complexo I foi avaliada seguindo o método descrito por Cassina e Radi (1996)²⁶¹ medindo a taxa de redução de ferricianeto dependente de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH). O meio reacional recebeu adição de tampão fosfato de potássio, ferricianeto, NADH, rotenona e amostra, e a leitura foi realizada em espectrofotômetro por 3 min a 420 nm.

A atividade do complexo II foi medida pelo método descrito por Fischer et al²⁶², pela diminuição da absorbância de 2,6-diclorindofenol (2,6-DCIP). A amostra

foi colocada em meio de incubação contendo tampão fosfato de potássio, succinato de sódio e DCIP. A incubação foi realizada por 20 min a 30 ° C em banho-maria. Após a incubação, azida sódica, rotenona e DCIP foram adicionados às amostras e, em seguida, a leitura espectrofotométrica foi realizada por 5 min a 600 nm.

Os resultados da atividade dos complexos da cadeia respiratória mitocondrial foram expressos em nmol/min x mg proteína.

3.8 VARIÁVEIS DE ESTUDO

Variáveis	Tipo	Natureza	Proposta de utilização
Obesidade	Independente	Qualitativa Nominal	Sim ou não
Doença de Parkinson	Independente	Qualitativa Nominal	Sim ou não
Peso corporal	Dependente	Quantitativa contínua	Gramas
Gordura mesentérica	Dependente	Quantitativa contínua	Gramas
Fígado	Dependente	Quantitativa contínua	Gramas
<i>Rearings</i>	Dependente	Quantitativa (discreta)	Número em segundos
<i>Crossings</i>	Dependente	Quantitativa (discreta)	Número em segundos
<i>Grooming</i>	Dependente	Qualitativa (nominal)	Número em segundos
IL-1 β	Dependente	Quantitativa contínua	Pg/mg de proteína
IL – 6	Dependente	Quantitativa contínua	Pg/mg de proteína
IL-10	Dependente	Quantitativa contínua	Pg/mg de proteína
MPO	Dependente	Quantitativa	Um/mg de proteína

		contínua	
TBARS	Dependente	Quantitativa contínua	Nmol/mg de proteína
Nitrito/nitrato	Dependente	Quantitativa contínua	Nmol/mg de proteína
Carbonilação de proteínas	Dependente	Quantitativa contínua	Nmol/mg de proteína
Atividade de CAT	Dependente	Quantitativa contínua	U/mg de proteína
Complexo I	Dependente	Quantitativa contínua	Nmol/min x mg de proteína
Complexo II	Dependente	Quantitativa contínua	Nmol/min x mg de proteína

3.9 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

A análise estatística foi realizada através do programa estatístico GraphPad Prism (versão 6). As análises entre dois grupos foram determinadas pelo teste t de Student e as diferenças entre três grupos experimentais ou mais foram determinadas por análise de variância (ANOVA) de duas vias seguido pelo *post hoc* de Tukey. Os resultados foram apresentados em média $\pm$ desvio padrão e a significância estatística foi considerada para valores de $p < 0,05$.

3.10 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

O presente projeto foi submetido ao Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UNISUL e aprovado de acordo com o número de protocolo 19.048.4.04.IV. A utilização dos animais seguiu os Princípios de Cuidados de Animais de Laboratório (Principles of Laboratory Animal Care, Instituto Nacional de Saúde dos EUA, NIH), assim como a Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou de Pesquisa Científica – DBCA (2016), do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA).

4 ARTIGO

O artigo contendo os resultados será submetido à Revista Neurochemistry International, ISSN: 0197-0186, avaliado pela CAPES com o qualis A2.

Efeitos da obesidade sobre parâmetros neuroinflamatórios e neuroquímicos em modelo animal de Doença de Parkinson induzido por reserpina

Eulla Keimili Fernandes Ferreira Cavaleiro¹, Larissa Espindola da Silva¹, Mariana P. Oliveira¹; Marina G. Silva²; Adriani P. Damiani³; Catharina B. Ribeiro³; Marina L. Magenis³; Luana Cucker⁴; Monique Michels⁴; Larissa Joaquim¹; Richard Simon Machado¹; Thais C. Vilela¹; Rafael M. Bitencourt²; Vanessa M. Andrade³; Felipe Dal-Pizzol⁴; Fabrícia Petronilho¹; Talita Tuon¹; Gislaine Tezza Rezin^{1*}

RESUMO

A obesidade está associada à presença de inflamação crônica de baixo grau, bem como estresse oxidativo que afetam o cérebro comprometendo o sistema de recompensa, diminuindo assim a neurotransmissão dopaminérgica. Neste contexto, sabe-se que a neurotransmissão dopaminérgica também é reduzida na Doença de Parkinson (DP), desse modo, a alta adiposidade é considerada um fator de risco para o desenvolvimento de várias doenças neurodegenerativas, incluindo DP. Portanto, o objetivo desse estudo foi avaliar os efeitos da obesidade sobre parâmetros neuroinflamatórios e neuroquímicos em modelo animal de DP induzido por reserpina. Os resultados mostraram que o grupo obeso apresentou aumento da inflamação e do dano oxidativo, bem como inibição dos complexos I e II da cadeia respiratória mitocondrial nas estruturas avaliadas. O grupo DP não apresentou inflamação e disfunção mitocondrial, mas apresentou dano oxidativo em hipocampo. O grupo de associação, obeso + DP, apresentou redução da inflamação e estresse oxidativo, assim como, aumento da atividade dos complexos I e II da cadeia respiratória mitocondrial na maioria das estruturas analisadas. Em contrapartida, apresentou dano oxidativo em proteínas no fígado, córtex pré-frontal, estriado e córtex cerebral, bem como, apresentou estresse oxidativo em hipotálamo, uma vez que este apresentou redução na atividade da enzima antioxidante catalase (CAT).

Em conclusão, demonstrou-se que a associação dos dois modelos, obeso + DP, não aumentou a inflamação, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial, mas aumentou dano oxidativo em estrutura periférica e estruturas cerebrais.

Palavras-chaves: Obesidade, Doença de Parkinson, Neuroinflamação, Estresse oxidativo.

ABSTRACT

Obesity is associated with the presence of low-grade chronic inflammation, as well as oxidative stress that affect the brain, compromising the reward system, thus decreasing dopaminergic neurotransmission. In this context, it is known that dopaminergic neurotransmission is also reduced in Parkinson's Disease (PD), thus, high adiposity is considered a risk factor for the development of several neurodegenerative diseases, including PD. Therefore, the aim of this study was to evaluate the effects of obesity on neuroinflammatory and neurochemical parameters in an animal model of reserpine-induced PD. The results showed that the obese group showed increased inflammation and oxidative damage, as well as inhibition of mitochondrial respiratory chain complexes I and II in the evaluated structures. The PD group did not show inflammation and mitochondrial dysfunction, but showed oxidative damage in the hippocampus. The association group, obese + PD, showed a reduction in inflammation and oxidative stress, as well as an increase in the activity of complexes I and II of the mitochondrial respiratory chain in most of the analyzed structures. On the other hand, it showed oxidative damage to proteins in the liver, prefrontal cortex, striatum and cerebral cortex, as well as oxidative stress in the hypothalamus, since this showed a reduction in the activity of the antioxidant enzyme catalase (CAT). In conclusion, it was shown that the association of the two models, obese + PD, did not increase inflammation, oxidative stress and mitochondrial dysfunction, but increased oxidative damage in peripheral structure and brain structures.

Keywords: Obesity, Parkinson's Disease, Neuroinflammation, Oxidative stress.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados deste estudo, conclui-se que a obesidade está associada à presença de inflamação, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial tanto em estruturas periféricas, como também, em estruturas cerebrais.

Surpreendentemente, os achados deste estudo não revelaram a presença de inflamação e disfunção mitocondrial no grupo DP. Contudo, o grupo DP apresentou maior dano oxidativo em estrutura cerebral associada a memória.

Ainda, os presentes achados mostraram que a associação dos dois modelos, obeso + DP, não intensificou a inflamação, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial na maioria das estruturas avaliadas. No entanto, a associação dos dois modelos, obeso + DP, aumentou o dano oxidativo em proteínas em estrutura periférica e estruturas cerebrais associada ao sistema de recompensa, bem como, apresentou estresse oxidativo em hipotálamo, uma vez que gerou redução na atividade da enzima antioxidante catalase (CAT)

Porém, destaca-se a importância de novos estudos para um melhor entendimento de ambas as doenças, com o intuito de reunir conhecimento sobre os mecanismos associados as mesmas que possam servir de base para ensaios clínicos na busca por estratégias terapêuticas que possam melhorar a qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

1. Persson PB, Bondke Persson A. Metabolism, obesity and the metabolic syndrome. *Acta Physiol.* 2018;223(3):1–3.
2. Lee BY, Bartsch SM, Mui Y, Haidari LA, Spiker ML, Gittelsohn J. A systems approach to obesity. *Nutr Rev.* 2017;75:94–106.
3. Tremmel M, Gerdtham UG, Nilsson PM, Saha S. Economic burden of obesity: A systematic literature review. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(4):1–18.
4. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2019 May 27;15(5):288–98. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41574-019-0176-8>
5. Savas M, Wester VL, Visser JA, Kleinendorst L, Van Der Zwaag B, Van Haelst MM, et al. Extensive Phenotyping for Potential Weight-Inducing Factors in an Outpatient Population with Obesity. *Obes Facts.* 2019;12(4):369–84.
6. Wannmacher L. Obesidade como fator de risco para morbidade e mortalidade: evidências sobre o manejo com medidas não medicamentosas. *OPAS/OMS – Represent Bras.* 2016;1(7):1–10.
7. Sun X, Li P, Yang X, Li W, Qiu X, Zhu S. From genetics and epigenetics to the future of precision treatment for obesity. *Gastroenterol Rep.* 2017;5(4):266–70.
8. Adela Hruby, PhD M, Frank B. Hu, MD, PhD M. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics.* 2015;33(7):673–89.
9. Johnson AR, Justin Milner J, Makowski L. The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity. *Immunol Rev* [Internet]. 2012 Sep;249(1):218–38. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-065X.2012.01151.x>
10. Mraz M, Haluzik M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *J Endocrinol* [Internet]. 2014 Sep;222(3):R113–27. Available from: <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/222/3/R113.xml>
11. Bondia-Pons I, Ryan L, Martinez JA. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity. *J Physiol Biochem.* 2012;68(4):701–11.
12. Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity: Implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. *Obes Res Clin Pract* [Internet]. 2013 Sep;7(5):e330–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871403X13000434>
13. Heinonen S, Buzkova J, Muniandy M, Kaksonen R, Ollikainen M, Ismail K, et al. Impaired Mitochondrial Biogenesis in Adipose Tissue in Acquired Obesity. *Diabetes* [Internet]. 2015 Sep;64(9):3135–45. Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/db14-1937>
14. Putti R, Sica R, Migliaccio V, Lionetti L. Diet impact on mitochondrial bioenergetics and dynamics. *Front Physiol* [Internet]. 2015 Apr 8;6. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2015.00109/abstract>
15. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Nicotera A, Parisi E, Di Rosa G, et al. Oxidative stress in obesity: A critical component in human diseases. *Int J Mol Sci.* 2015;16(1):378–400.
16. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose Tissue in Obesity-Related Inflammation and Insulin Resistance: Cells, Cytokines, and Chemokines. *ISRN Inflamm* [Internet]. 2013 Dec 22;2013:1–12. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/139239/>
17. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and

- metabolic disease. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2011 Feb 21;11(2):85–97. Available from: <http://www.nature.com/articles/nri2921>
18. Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, Esquivel-Soto J, Morales-González Á, Esquivel-Chirino C, et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int J Mol Sci*. 2011;12(5):3117–32.
 19. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2012;5(1):9–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182439613>
 20. Shefer G, Marcus Y, Stern N. Is obesity a brain disease? *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2013;37(10):2489–503. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.015>
 21. Guillemot-Legris O, Muccioli GG. Obesity-Induced Neuroinflammation: Beyond the Hypothalamus. *Trends Neurosci*. 2017;40(4):237–53.
 22. Zilberter T. Appetite, reward, and obesity: the causes and consequences of eating behaviors. *Front Psychol* [Internet]. 2015 Apr 9;6. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2015.00411/abstract>
 23. Berthoud H-R, Lenard NR, Shin AC. Food reward, hyperphagia, and obesity. *Am J Physiol Integr Comp Physiol* [Internet]. 2011 Jun;300(6):R1266–77. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpregu.00028.2011>
 24. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR. ScienceDirect.com - The Lancet - Brain dopamine and obesity. *Lancet* [Internet]. 2001;357:354–7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673600036436%5Cnpapers2://publication/uuid/8A439E85-D9A6-4431-A37F-AF4CDDD32508>
 25. Ozansoy M, Başak AN. The Central Theme of Parkinson's Disease: α -Synuclein. *Mol Neurobiol* [Internet]. 2013 Apr 23;47(2):460–5. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12035-012-8369-3>
 26. Mazon JN, de Mello AH, Ferreira GK, Rezin GT. The impact of obesity on neurodegenerative diseases. *Life Sci* [Internet]. 2017;182:22–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2017.06.002>
 27. Gupta, R; Sawhney, P; Ambasta, RK; Kumar P. Obesity and Neurodegeneration. *Adv Obesity, Weight Manag Control* [Internet]. 2015 Jun 16;2(5). Available from: <https://medcraveonline.com/AOWMC/obesity-and-neurodegeneration.html>
 28. Ashrafian H, Harling L, Darzi A, Athanasiou T. Neurodegenerative disease and obesity: what is the role of weight loss and bariatric interventions? *Metab Brain Dis* [Internet]. 2013 Sep 8;28(3):341–53. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11011-013-9412-4>
 29. Chen H, Zhang SM, Schwarzschild MA, Hernán MA, Ascherio A. Physical activity and the risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2005;64(4):664–9.
 30. Lee A, Gilbert RM. Epidemiology of Parkinson Disease. *Neurol Clin* [Internet]. 2016;34(4):955–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.012>
 31. Biundo R, Weis L, Antonini A. Cognitive decline in Parkinson's disease: the complex picture. *npj Park Dis*. 2016;2(1).
 32. Shahmoradian SH, Lewis AJ, Genoud C, Hench J, Moors TE, Navarro PP, et al. Lewy pathology in Parkinson's disease consists of crowded organelles and lipid membranes. *Nat Neurosci* [Internet]. 2019 Jul 24;22(7):1099–109. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41593-019-0423-2>
 33. Lewis PA, Spillane JE. Parkinson's Disease. In: *The Molecular and Clinical Pathology of Neurodegenerative Disease* [Internet]. Elsevier; 2019. p. 83–121.

- Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128110690000033>
34. Wang Q, Liu Y, Zhou J. Neuroinflammation in Parkinson's disease and its potential as therapeutic target. *Transl Neurodegener* [Internet]. 2015;4(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40035-015-0042-0>
 35. Troncoso-Escudero P, Parra A, Nassif M, Vidal RL. Outside in: Unraveling the Role of Neuroinflammation in the Progression of Parkinson's Disease. *Front Neurol* [Internet]. 2018 Oct 15;9. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2018.00860/full>
 36. Gelders G, Baekelandt V, Van der Perren A. Linking Neuroinflammation and Neurodegeneration in Parkinson's Disease. *J Immunol Res* [Internet]. 2018;2018:1–12. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2018/4784268/>
 37. Cordain L, Eaton SB, Miller JB, Mann N, Hill K. The paradoxical nature of hunter-gatherer diets: Meat-based, yet non-atherogenic. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56:S42–52.
 38. Kac G, Pérez-Escamilla R. Nutrition transition and obesity prevention through the life-course. *Int J Obes Suppl*. 2013;3(S1):S6–8.
 39. Gray CL, Messer LC, Rappazzo KM, Jagai JS, Grabich SC, Lobdell DT. The association between physical inactivity and obesity is modified by five domains of environmental quality in u.S. Adults: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2018;13(8).
 40. Qi L, Cho YA. Gene-environment interaction and obesity. *Nutr Rev*. 2008;66(12):684–94.
 41. Wardle J, Carnell S, Haworth CMA, Plomin R. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(2):398–404.
 42. Vidhu V. Thaker. GENETIC AND EPIGENETIC CAUSES OF OBESITY. *Adolesc Med State Art Rev* [Internet]. 2017;28(2):379–405. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6226269/>
 43. Gabrielli AP, Manzardo AM, Butler MG. Exploring genetic susceptibility to obesity through genome functional pathway analysis. *Obesity* [Internet]. 2017 Jun;25(6):1136–43. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/oby.21847>
 44. Albuquerque D, Nóbrega C, Manco L, Padez C. The contribution of genetics and environment to obesity. *Br Med Bull* [Internet]. 2017 Sep 1;123(1):159–73. Available from: <https://academic.oup.com/bmb/article/123/1/159/3930933>
 45. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, et al. The human obesity gene map: The 2005 update. *Obesity*. 2006;14(4):529–644.
 46. Bouchard C. Gene-environment interactions in the etiology of obesity: Defining the fundamentals. *Obesity*. 2008;16(SUPPL. 3):5–10.
 47. Brantley PJ, Myers VH, Roy HJ. Environmental and lifestyle influences on obesity. *J La State Med Soc* [Internet]. 2005 Jan;157 Spec N:S19-27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15751906>
 48. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. 9 June 2021. [cited 2021 Aug 30]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
 49. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. In 2017. p. 1–17. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-48382-5_1

50. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* [Internet]. 2006 Dec 13;444(7121):840–6. Available from: <http://www.nature.com/articles/nature05482>
51. Sonmez A, Yumuk V, Haymana C, Demirci I, Barcin C, Kiyıcı S, et al. Impact of Obesity on the Metabolic Control of Type 2 Diabetes: Results of the Turkish Nationwide Survey of Glycemic and Other Metabolic Parameters of Patients with Diabetes Mellitus (TEMDO Obesity Study). *Obes Facts* [Internet]. 2019;12(2):167–78. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/496624>
52. Leitner DR, Frühbeck G, Yumuk V, Schindler K, Micic D, Woodward E, et al. Obesity and Type 2 Diabetes: Two Diseases with a Need for Combined Treatment Strategies - EASO Can Lead the Way. *Obes Facts* [Internet]. 2017;10(5):483–92. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/480525>
53. Cercato C, Fonseca FA. Cardiovascular risk and obesity. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2019 Dec 28;11(1):74. Available from: <https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-019-0468-0>
54. Sarwar R, Pierce N, Koppe S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: current perspectives. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther* [Internet]. 2018 Sep;Volume 11:533–42. Available from: <https://www.dovepress.com/obesity-and-nonalcoholic-fatty-liver-disease-current-perspectives-peer-reviewed-article-DMSO>
55. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BWJH, et al. Overweight, Obesity, and Depression. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2010 Mar 1;67(3):220. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archgenpsychiatry.2010.2>
56. Milaneschi Y, Simmons WK, van Rossum EFC, Penninx BW. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2019 Jan 16;24(1):18–33. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41380-018-0017-5>
57. Ha H, Han C, Kim B. Can Obesity Cause Depression? A Pseudo-panel Analysis. *J Prev Med Public Heal* [Internet]. 2017 Jul 31;50(4):262–7. Available from: <http://www.jpmp.org/journal/view.php?doi=10.3961/jpmp.17.067>
58. Furer A, Afek A, Sommer A, Keinan-Boker L, Derazne E, Levi Z, et al. Adolescent obesity and midlife cancer risk: a population-based cohort study of 2.3 million adolescents in Israel. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2020 Mar;8(3):216–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221385872030019X>
59. Lee K, Kruper L, Dieli-Conwright CM, Mortimer JE. The Impact of Obesity on Breast Cancer Diagnosis and Treatment. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2019 May 27;21(5):41. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11912-019-0787-1>
60. Vanni E, Bugianesi E. Obesity and Liver Cancer. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2014 Feb;18(1):191–203. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1089326113000627>
61. Awada R, Parimisetty A, Lefebvre dHellencourt C. Influence of Obesity on Neurodegenerative Diseases. In: *Neurodegenerative Diseases* [Internet]. InTech; 2013. Available from: <http://www.intechopen.com/books/neurodegenerative-diseases/influence-of->

- obesity-on-neurodegenerative-diseases
62. Agha M, Agha R. The rising prevalence of obesity: part B—public health policy solutions. *Int J Surg Oncol*. 2017;2(7):e19.
 63. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13–27.
 64. Zilberter T. Appetite, reward and obesity: The causes and consequences of eating behaviors. *Front Psychol*. 2015;6(MAR):9–11.
 65. Agha M, Agha R. The rising prevalence of obesity. *Int J Surg Oncol*. 2017;2(7):e19.
 66. Abeso - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Mapa da obesidade [Internet]. Available from: <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>
 67. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2018: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquerito telefônico [Internet]. G. Estatística e Informação em Saúde. 2019. 131 p. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2011_fatores_risco_doenças_cronicas.pdf
 68. De Lorenzo A, Romano L, Di Renzo L, Di Lorenzo N, Cennamo G, Gualtieri P. Obesity: A preventable, treatable, but relapsing disease. *Nutrition* [Internet]. 2020 Mar;71:110615. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0899900719301984>
 69. Adab P, Pallan M, Whincup PH. Is BMI the best measure of obesity? *BMJ*. 2018;360(March):15–6.
 70. Watts K, Naylor LH, Davis EA, Jones TW, Beeson B, Bettenay F, et al. Do skinfolds accurately assess changes in body fat in obese children and adolescents? *Med Sci Sports Exerc*. 2006;38(3):439–44.
 71. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis - Part I: Review of principles and methods. *Clin Nutr*. 2004;23(5):1226–43.
 72. Ward LC. Bioelectrical impedance analysis for body composition assessment: reflections on accuracy, clinical utility, and standardisation. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2019;73(2):194–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41430-018-0335-3>
 73. Shen W, Wang ZM, Punyanita M, Lei J, Sinav A, Kral JG, et al. Adipose tissue quantification by imaging methods: A proposed classification. *Obes Res*. 2003;11(1):5–16.
 74. ROSS R, GOODPASTER B, KELLEY D, BOADA F. Magnetic Resonance Imaging in Human Body Composition Research: From Quantitative to Qualitative Tissue Measurement. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;904(1):12–7.
 75. Marra M, Sammarco R, Lorenzo A De, Iellamo F, Siervo M, Pietrobelli A, et al. Assessment of Body Composition in Health and Disease Using Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) and Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA): A Critical Overview. 2019;2019.
 76. Katzmarzyk PT, Greenway FL, Heymsfield SB, Bouchard C. Clinical Utility and Reproducibility of Visceral Adipose Tissue Measurements Derived from Dual-energy X-ray Absorptiometry in White and African American Adults. 2013;21(11):2221–4.
 77. Verboven K, Wouters K, Gaens K, Hansen D, Bijnen M, Wetzels S, et al. Abdominal subcutaneous and visceral adipocyte size, lipolysis and

- inflammation relate to insulin resistance in male obese humans. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-22962-x>
78. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(2):461–5.
 79. Villarroya F, Cereijo R, Gavaldà-Navarro A, Villarroya J, Giralt M. Inflammation of brown/beige adipose tissues in obesity and metabolic disease. *J Intern Med*. 2018;284(5):492–504.
 80. Hui HX, Feng T. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. In: *Adipose Tissue* [Internet]. InTech; 2018. Available from: <http://www.intechopen.com/books/adipose-tissue/adipose-tissue-as-an-endocrine-organ>
 81. Reilly SM, Saltiel AR. tissue inflammation. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2017;13(11):633–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2017.90>
 82. Scheja L, Heeren J. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2019;15(9):507–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-019-0230-6>
 83. Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, Kim JI, Kim JB. Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2016 Apr 13;7. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fendo.2016.00030/abstract>
 84. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. State of the art paper Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci* [Internet]. 2013;2:191–200. Available from: <http://www.termia.pl/doi/10.5114/aoms.2013.33181>
 85. Carrillo JLM, Campo JOM Del, Coronado OG, Gutiérrez PTV, Cordero JFC, Juárez JV. Adipose Tissue and Inflammation. In: *Adipose Tissue* [Internet]. InTech; 2018. Available from: <http://www.intechopen.com/books/adipose-tissue/adipose-tissue-and-inflammation>
 86. Khan T, Muise ES, Iyengar P, Wang Z V., Chandalia M, Abate N, et al. Metabolic Dysregulation and Adipose Tissue Fibrosis: Role of Collagen VI. *Mol Cell Biol*. 2009;29(6):1575–91.
 87. Wang QA, Tao C, Gupta RK, Scherer PE. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. *Nat Med* [Internet]. 2013;19(10):1338–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.3324>
 88. Michailidou Z. Fundamental roles for hypoxia signalling in adipose tissue metabolism and inflammation in obesity. *Curr Opin Physiol* [Internet]. 2019;12:39–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2019.09.005>
 89. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*. 2004;92(3):347–55.
 90. Goossens GH, Bizzarri A, Venteclef N, Essers Y, Cleutjens JP, Konings E, et al. Increased adipose tissue oxygen tension in obese compared with lean men is accompanied by insulin resistance, impaired adipose tissue capillarization, and inflammation. *Circulation*. 2011;124(1):67–76.
 91. Pasarica M, Sereda OR, Redman LM, Albarado DC, Hymel DT, Roan LE, et al. Reduced adipose tissue oxygenation in human obesity evidence for rarefaction, macrophage chemotaxis, and inflammation without an angiogenic response. *Diabetes*. 2009;58(3):718–25.
 92. O'Rourke RW, White AE, Metcalf MD, Olivas AS, Mitra P, Larison WG, et al. Hypoxia-induced inflammatory cytokine secretion in human adipose tissue stromovascular cells. *Diabetologia*. 2011;54(6):1480–90.

93. Fujisaka S, Usui I, Ikutani M, Aminuddin A, Takikawa A, Tsuneyama K, et al. Adipose tissue hypoxia induces inflammatory M1 polarity of macrophages in an HIF-1 α -dependent and HIF-1 α -independent manner in obese mice. *Diabetologia*. 2013;56(6):1403–12.
94. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity & inflammation: The linking mechanism & the complications. *Arch Med Sci*. 2017;13(4):851–63.
95. Zatterale F, Longo M, Naderi J, Raciti GA, Desiderio A, Miele C, et al. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front Physiol*. 2020;10(January):1–20.
96. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, Taghadosi M, Esmaeili S-A, Mardani F, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol* [Internet]. 2018 Sep;233(9):6425–40. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jcp.26429>
97. Mills CD. Anatomy of a Discovery: M1 and M2 Macrophages. *Front Immunol* [Internet]. 2015 May 5;6. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fimmu.2015.00212/abstract>
98. Wang Y, Smith W, Hao D, He B, Kong L. M1 and M2 macrophage polarization and potentially therapeutic naturally occurring compounds. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2019 May;70:459–66. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1567576919300451>
99. Li Y, Yun K, Mu R. A review on the biology and properties of adipose tissue macrophages involved in adipose tissue physiological and pathophysiological processes. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2020 Dec 9;19(1):164. Available from: <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-020-01342-3>
100. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory linking obesity and metabolic disease and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017;127(1):1–4.
101. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2018;9(6):7204–18.
102. López-Domènech S, Bañuls C, Díaz-Morales N, Escribano-López I, Morillas C, Veses S, et al. Obesity impairs leukocyte-endothelium cell interactions and oxidative stress in humans. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(8):0–3.
103. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017.
104. Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S. Oxidative stress: A key modulator in neurodegenerative diseases. *Molecules*. 2019;24(8):1–20.
105. Li YR, Trush M. Defining ROS in Biology and Medicine. *React Oxyg Species*. 2016;1(1):9–21.
106. Ighodaro OM, Akinloye OA. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria J Med* [Internet]. 2018;54(4):287–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2017.09.001>
107. Krishnamurthy P, Wadhwani A. Antioxidant Enzymes and Human Health. In: *Antioxidant Enzyme* [Internet]. InTech; 2012. Available from: <http://www.intechopen.com/books/antioxidant-enzyme/antioxidant-enzymes-and-human-health>
108. Włodarczyk M, Nowicka G. Obesity, DNA damage, and development of obesity-related diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(5).

109. Włodarczyk M, Jabłonowska-Lietz B, Olejarz W, Nowicka G. Anthropometric and dietary factors as predictors of DNA damage in obese women. *Nutrients*. 2018;10(5):1–12.
110. Zaki M, Basha W, El-Bassyouni HT, El-Toukhy S, Hussein T. Evaluation of DNA damage profile in obese women and its association to risk of metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome and recurrent preeclampsia. *Genes Dis* [Internet]. 2018;5(4):367–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.03.001>
111. Davi G, Guagnano MT, Ciabattini G, Basili S, Falco A, Marinopiccoli M, et al. Role of Inflammation and Oxidant Stress. *October*. 2008;288(16):2008–14.
112. Olusi SO. Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *Int J Obes*. 2002;26(9):1159–64.
113. Yesilbursa D, Serdar Z, Serdar A, Sarac M, Coskun S, Jale C. Lipid peroxides in obese patients and effects of weight loss with orlistat on lipid peroxides levels. *Int J Obes*. 2005;29(1):142–5.
114. Hadžović-Džuvo A, Valjevacć A, Lepara O, Custović S, Vatreš A, Agacević A, et al. Obesity is associated with decreased total antioxidant capacity in apparently healthy postmenopausal women. *Folia Medica - Fac Med Univ Saraeviensis*. 2015;50(2):101–6.
115. Biswas SK. Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox? *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:17–9.
116. Catrysse L, van Loo G. Inflammation and the Metabolic Syndrome: The Tissue-Specific Functions of NF-κB. *Trends Cell Biol* [Internet]. 2017 Jun;27(6):417–29. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0962892417300247>
117. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2011 Feb 14;11(2):98–107. Available from: <http://www.nature.com/articles/nri2925>
118. Golia E, Limongelli G, Natale F, Fimiani F, Maddaloni V, Pariggiano I, et al. Inflammation and Cardiovascular Disease: From Pathogenesis to Therapeutic Target. *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 2014 Sep 19;16(9):435. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11883-014-0435-z>
119. Ruiz-Ojeda FJ, Olza J, Gil Á, Aguilera CM. Oxidative Stress and Inflammation in Obesity and Metabolic Syndrome. In: *Obesity* [Internet]. Elsevier; 2018. p. 1–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128125045000015>
120. Thanan R, Oikawa S, Hiraku Y, Ohnishi S, Ma N, Pinlaor S, et al. Oxidative stress and its significant roles in neurodegenerative diseases and cancer. *Int J Mol Sci*. 2014;16(1):193–217.
121. Fischer R, Maier O. Interrelation of Oxidative Stress and Inflammation in Neurodegenerative Disease: Role of TNF. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2015;2015:1–18. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/omcl/2015/610813/>
122. Hou Q, Guan Y, Yu W, Liu X, Wu L, Xiao M, et al. Associations between obesity and cognitive impairment in the Chinese elderly: an observational study. *Clin Interv Aging* [Internet]. 2019 Feb;Volume 14:367–73. Available from: <https://www.dovepress.com/associations-between-obesity-and-cognitive-impairment-in-the-chinese-e-peer-reviewed-article-CIA>

123. Nguyen JCD, Killcross AS, Jenkins TA. Obesity and cognitive decline: role of inflammation and vascular changes. *Front Neurosci* [Internet]. 2014 Nov 19;8. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2014.00375/abstract>
124. Lloret A, Monllor P, Esteve D, Cervera-Ferri A, Lloret M-A. Obesity as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: Implication of Leptin and Glutamate. *Front Neurosci* [Internet]. 2019 May 22;13. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2019.00508/full>
125. O'Brien PD, Hinder LM, Callaghan BC, Feldman EL. Neurological consequences of obesity. *Lancet Neurol* [Internet]. 2017;16(6):465–77. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30084-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30084-4)
126. Velloso LA, Schwartz MW. Altered hypothalamic function in diet-induced obesity. *Int J Obes* [Internet]. 2011 Dec 8;35(12):1455–65. Available from: <http://www.nature.com/articles/ijo201156>
127. Dorfman MD, Thaler JP. Hypothalamic inflammation and gliosis in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. 2015 Oct;22(5):325–30. Available from: <http://journals.lww.com/01266029-201510000-00002>
128. Ávalos Y, Kerr B, Maliqueo M, Dorfman M. Cell and molecular mechanisms behind diet-induced hypothalamic inflammation and obesity. *J Neuroendocrinol* [Internet]. 2018 Oct;30(10):e12598. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jne.12598>
129. Le Thuc O, Stobbe K, Cansell C, Nahon JL, Blondeau N, Rovère C. Hypothalamic inflammation and energy balance disruptions: Spotlight on chemokines. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8(AUG).
130. Fekete C, Lechan RM. Central regulation of hypothalamic-pituitary-thyroid axis under physiological and pathophysiological conditions. *Endocr Rev*. 2014;35(2):159–94.
131. Kälén S, Heppner FL, Bechmann I, Prinz M, Tschöp MH, Yi CX. Hypothalamic innate immune reaction in obesity. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2015;11(6):339–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2015.48>
132. Allison MB, Myers MG. Connecting leptin signaling to biological function. *J Endocrinol*. 2014;223(1):T25–35.
133. Li XM, Yan HJ, Guo YS, Wang D. The role of leptin in central nervous system diseases. *Neuroreport*. 2016;27(5):350–5.
134. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5):911–9.
135. Crujeiras AB, Carreira MC, Cabia B, Andrade S, Amil M, Casanueva FF. Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape. *Life Sci* [Internet]. 2015;140:57–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2015.05.003>
136. de Git KCG, Peterse C, Beerens S, Luijendijk MCM, van der Plasse G, la Fleur SE, et al. Is leptin resistance the cause or the consequence of diet-induced obesity? *Int J Obes* [Internet]. 2018;42(8):1445–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41366-018-0111-4>
137. Robertson SA, Leininger GM, Myers MG. Molecular and neural mediators of leptin action. *Physiol Behav*. 2008;94(5):637–42.
138. Coll AP, Farooqi IS, O'Rahilly S. The Hormonal Control of Food Intake. *Cell* [Internet]. 2007;129(2):251–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2007.04.001>
139. Rajkovic N, Zamaklar M, Lalic K, Jotic A, Lukic L, Milicic T, et al. Relationship between obesity, adipocytokines and inflammatory markers in type 2 diabetes:

- Relevance for cardiovascular risk prevention. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(4):4049–65.
140. Hukshorn CJ, Lindeman JHN, Toet KH, Saris WHM, Eilers PHC, Westerterp-Plantenga MS, et al. Leptin and the proinflammatory state associated with human obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(4):1773–8.
 141. Rehman K, Akash MSH. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they interlinked? *J Biomed Sci* [Internet]. 2016 Dec 3;23(1):87. Available from: <http://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-016-0303-y>
 142. Mann E, Bellin MD. Secretion of Insulin in Response to Diet and Hormones. *Pancreapedia*. 2016;1(1):1–16.
 143. Fry M, Ferguson A V. Ghrelin: Central nervous system sites of action in regulation of energy balance. *Int J Pept*. 2010;2010(Dvc).
 144. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: Structure and function. *Physiol Rev*. 2005;85(2):495–522.
 145. Bouzo-Lorenzo M, Santo-Zas I, Lodeiro M, Nogueiras R, Casanueva FF, Castro M, et al. Distinct phosphorylation sites on the ghrelin receptor, GHSR1a, establish a code that determines the functions of β -arrestins. *Sci Rep*. 2016;6(February):1–14.
 146. Young Cruz CR, Smith RG. The Growth Hormone Secretagogue Receptor. *Vitam Horm*. 2007;77(06):47–88.
 147. Nogueiras R, Tschöp MH, Zigman JM. Central nervous system regulation of energy metabolism: Ghrelin versus leptin. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1126:14–9.
 148. Jerlhag E, Egecioglu E, Dickson SL, Andersson M, Svensson L, Engel JA. Ghrelin stimulates locomotor activity and accumbal dopamine-overflow via central cholinergic systems in mice: Implications for its involvement in brain reward. *Addict Biol*. 2006;11(1):45–54.
 149. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*. 2001;409(6817):194–8.
 150. Székely M, Balaskó M, Pétervári E. Peptides and Temperature. In: *Handbook of Biologically Active Peptides* [Internet]. Elsevier; 2013. p. 1880–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123850959002578>
 151. Perelló M, Zigman JM. The role of ghrelin in reward-based eating. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2012;72(5):347–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.02.016>
 152. Jerlhag E, Egecioglu E, Dickson SL, Douhan A, Svensson L, Engel JA. Ghrelin administration into tegmental areas stimulates locomotor activity and increases extracellular concentration of dopamine in the nucleus accumbens. *Addict Biol*. 2007;12(1):6–16.
 153. Abizaid A, Liu Z, Andrews ZB, Shanabrough M, Borok E, Elsworth JD, et al. *Jci0629867*. 2006;116(12):3229–39.
 154. Naleid AM, Grace MK, Cummings DE, Levine AS. Ghrelin induces feeding in the mesolimbic reward pathway between the ventral tegmental area and the nucleus accumbens. *Peptides*. 2005;26(11):2274–9.
 155. Lutter M, Nestler EJ. Homeostatic and Hedonic Signals Interact in the Regulation of Food Intake. *J Nutr*. 2009;139(3):629–32.
 156. Thaler JP, Tschöp MH, Michael W, Thaler JP, Yi C, Schur EA, et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans Find the latest version : Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans.

- J Clin Invest. 2012;122(1):153–62.
157. Samara A, Murphy T, Strain J, Rutlin J, Sun P, Neyman O, et al. Neuroinflammation and White Matter Alterations in Obesity Assessed by Diffusion Basis Spectrum Imaging. *Front Hum Neurosci*. 2020;13(January):1–15.
 158. Ziauddeen H, Alonso-Alonso M, Hill JO, Kelley M, Khan NA. Obesity and the Neurocognitive Basis of Food Reward and the Control of Intake. *Adv Nutr*. 2015;6(4):474–86.
 159. Ribeiro G, Santos O. Recompensa alimentar: mecanismos envolvidos e implicações para a obesidade. *Rev Port Endocrinol Diabetes e Metab [Internet]*. 2013;8(2):82–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2013.09.001>
 160. Singh M. Mood, food and obesity. *Front Psychol*. 2014;5(AUG):1–35.
 161. Juárez Olguín H, Calderón Guzmán D, Hernández García E, Barragán Mejía G. The role of dopamine and its dysfunction as a consequence of oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016.
 162. Blum K, Thanos PK, Gold MS. Dopamine and glucose, obesity and reward deficiency syndrome. *Front Psychol*. 2014;5(AUG):1–11.
 163. Macedo IC De, Freitas JS De, Silva Torres IL. The Influence of Palatable Diets in Reward System Activation: A Mini Review. *Adv Pharmacol Sci [Internet]*. 2016;2016:7. Available from: <http://downloads.hindawi.com/journals/aps/2016/7238679.pdf>
 164. Davis C, Strachan S, Berkson M. Sensitivity to reward: Implications for overeating and overweight. *Appetite*. 2004;42(2):131–8.
 165. Dawe S, Loxton NJ. The role of impulsivity in the development of substance use and eating disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2004;28(3):343–51.
 166. Blum K, Braverman ER, Holder JM, Lubar JF, Monastra VI, Miller D, et al. The reward deficiency syndrome: A biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive and compulsive behaviors. *J Psychoactive Drugs*. 2000;32(August 2014):1–112.
 167. Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS. The role of dopamine in motivation for food in humans: Implications for obesity. *Expert Opin Ther Targets*. 2002;6(5):601–9.
 168. Bowirrat A, Oscar-Berman M. Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and reward deficiency syndrome. *Am J Med Genet - Neuropsychiatr Genet*. 2005;132 B(1):29–37.
 169. Ward MA, Carlsson CM, Trivedi MA, Sager MA, Johnson SC. The effect of body mass index on global brain volume in middle-aged adults: A cross sectional study. *BMC Neurol*. 2005;5:1–7.
 170. Treviño S, Aguilar-Alonso P, Flores Hernandez JA, Brambila E, Guevara J, Flores G, et al. A high calorie diet causes memory loss, metabolic syndrome and oxidative stress into hippocampus and temporal cortex of rats. *Synapse*. 2015;69(9):421–33.
 171. Martín-Jiménez CA, Gaitán-Vaca DM, Echeverría V, González J, Barreto GE. Relationship Between Obesity, Alzheimer's Disease, and Parkinson's Disease: an Astrocentric View. *Mol Neurobiol [Internet]*. 2017;54(9):7096–115. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-016-0193-8>
 172. Kalia L V., Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet [Internet]*. 2015;386(9996):896–912. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)

173. Takamatsu Y, Fujita M, Ho GJ, Wada R, Sugama S, Takenouchi T, et al. Motor and Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease: Antagonistic Pleiotropy Phenomena Derived from α -Synuclein Evolvability? *Parkinsons Dis.* 2018;2018.
174. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2017;18(7):435–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn.2017.62>
175. Parkinson's Foundation. Statistics [Internet]. Available from: <https://www.parkinson.org/Understanding-Parkinsons/Statistics>
176. Brichta L, Greengard P, Flajolet M. Advances in the pharmacological treatment of Parkinson's disease: Targeting neurotransmitter systems. *Trends Neurosci* [Internet]. 2013;36(9):543–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2013.06.003>
177. Triarhou L. Dopamine and Parkinson's Disease. In: *Madame Curie Bioscience Database* [Internet]. Austin (TX): Landes Bioscience. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6271/>
178. Marsden CD. Parkinson's disease. *Lancet* [Internet]. 1990 Apr;335(8695):948–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/014067369091006V>
179. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Nelson J, Markesbery W, Davis D, et al. Parkinsonian signs and substantia nigra neuron density in decedents elders without PD. *Ann Neurol* [Internet]. 2004 Oct;56(4):532–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.20226>
180. Cheng H-C, Ulane CM, Burke RE. Clinical progression in Parkinson disease and the neurobiology of axons. *Ann Neurol* [Internet]. 2010 Jun;67(6):715–25. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.21995>
181. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's Disease. *Neuron* [Internet]. 2003 Sep;39(6):889–909. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896627303005683>
182. Gaki GS, Papavassiliou AG. Oxidative stress-induced signaling pathways implicated in the pathogenesis of Parkinson's disease. *NeuroMolecular Med.* 2014;16(2):217–30.
183. Blesa J, Trigo-Damas I, Quiroga-Varela A, Jackson-Lewis VR. Oxidative stress and Parkinson's disease. *Front Neuroanat.* 2015;9(July):1–9.
184. Licker V, Kövari E, Hochstrasser DF, Burkhard PR. Proteomics in human Parkinson's disease research. *J Proteomics* [Internet]. 2009;73(1):10–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jprot.2009.07.007>
185. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease. *JAMA* [Internet]. 2020 Feb 11;323(6):548. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2760741>
186. Masato A, Plotegher N, Boassa D, Bubacco L. Impaired dopamine metabolism in Parkinson's disease pathogenesis. *Mol Neurodegener* [Internet]. 2019 Dec 20;14(1):35. Available from: <https://molecularneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13024-019-0332-6>
187. Hinz M, Stein A, Cole T, McDougall B, Westaway M. Parkinson's disease managing reversible neurodegeneration. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2016 Apr;763. Available from: <https://www.dovepress.com/parkinsons-disease-managing-reversible-neurodegeneration-peer-reviewed-article-NDT>

188. Ozansoy M, Başak AN. The central theme of parkinson's disease: α -synuclein. *Mol Neurobiol*. 2012;42(2):460–5.
189. Zeng XS, Geng WS, Jia JJ, Chen L, Zhang PP. Cellular and molecular basis of neurodegeneration in Parkinson disease. *Front Aging Neurosci*. 2018;10(APR):1–16.
190. Li JQ, Tan L, Yu JT. The role of the LRRK2 gene in Parkinsonism. *Mol Neurodegener*. 2014;9:47.
191. Lee Y, Lee S, Chang S-C, Lee J. Significant roles of neuroinflammation in Parkinson's disease: therapeutic targets for PD prevention. *Arch Pharm Res* [Internet]. 2019 May 4;42(5):416–25. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12272-019-01133-0>
192. Sadek, Hanaa L; Almohari, SF; Renno W. The Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *J Alzheimer's Dis Park* [Internet]. 2014;04(03). Available from: <https://www.omicsonline.org/open-access/the-inflammatory-cytokines-in-the-pathogenesis-2161-0460.1000148.php?aid=27387>
193. Ugalde-Muñiz P, Pérez-Hernández J, Chavarría A. Is Chronic Systemic Inflammation a Determinant Factor in Developing Parkinson's Disease? In: *Challenges in Parkinson's Disease* [Internet]. InTech; 2016. Available from: <http://www.intechopen.com/books/challenges-in-parkinson-s-disease/is-chronic-systemic-inflammation-a-determinant-factor-in-developing-parkinson-s-disease->
194. Su X, Federoff HJ. Immune Responses in Parkinson's Disease: Interplay between Central and Peripheral Immune Systems. *Biomed Res Int* [Internet]. 2014;2014:1–9. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/275178/>
195. Kustrimovic N, Marino F, Cosentino M. Peripheral Immunity, Immunoaging and Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *Curr Med Chem* [Internet]. 2019 Sep 13;26(20):3719–53. Available from: <http://www.eurekaselect.com/166107/article>
196. Procaccini C, Santopaulo M, Faicchia D, Colamatteo A, Formisano L, De Candia P, et al. Role of metabolism in neurodegenerative disorders. *Metabolism* [Internet]. 2016;65(9):1376–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2016.05.018>
197. Silberman D. Metabolism, neurodegeneration and epigenetics: Emerging role of Sirtuins. *Neural Regen Res* [Internet]. 2018;13(3):417. Available from: <http://www.nrronline.org/text.asp?2018/13/3/417/228719>
198. Kapogiannis D. Energy metabolism and the brain: A bidirectional relationship. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2015 Mar;20:35–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568163715000148>
199. Yin F, Yao J, Brinton RD, Cadenas E. Editorial: The Metabolic-Inflammatory Axis in Brain Aging and Neurodegeneration. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2017 Jun 28;9. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2017.00209/full>
200. De La Monte SM, Tong M. Brain metabolic dysfunction at the core of Alzheimer's disease. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2014;88(4):548–59. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.012>
201. Athauda D, Foltynie T. Insulin resistance and Parkinson's disease: A new target for disease modification? *Prog Neurobiol* [Internet]. 2016 Oct;145–146:98–120. Available from:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301008215300939>
202. Błaszczyk JW. The Emerging Role of Energy Metabolism and Neuroprotective Strategies in Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2018 Oct 5;10. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2018.00301/full>
 203. Ansari SA, Emerald BS. The Role of Insulin Resistance and Protein O-GlcNAcylation in Neurodegeneration. *Front Neurosci* [Internet]. 2019 May 9;13. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2019.00473/full>
 204. Hölscher C. Brain insulin resistance: role in neurodegenerative disease and potential for targeting. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 2020 Apr 2;29(4):333–48. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13543784.2020.1738383>
 205. Flood P, Arbabzadeh N, Sharma M. Inflammation: Role in Parkinson's Disease and Target for Therapy. In: *Challenges in Parkinson's Disease* [Internet]. InTech; 2016. Available from: <http://www.intechopen.com/books/challenges-in-parkinson-s-disease/inflammation-role-in-parkinson-s-disease-and-target-for-therapy>
 206. Miller AA, Spencer SJ. Obesity and neuroinflammation: A pathway to cognitive impairment. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2014 Nov;42:10–21. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889159114000889>
 207. Elsayed El-Swefy S, Hussein Attia H. Obesity and Neurodegeneration. In: *Diet and Nutrition in Dementia and Cognitive Decline* [Internet]. Elsevier; 2015. p. 1097–105. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780124078246001026>
 208. Emmerzaal TL, Kiliaan AJ, Gustafson DR. 2003-2013: A decade of body mass index, Alzheimer's disease, and dementia. *J Alzheimer's Dis*. 2015;43(3):739–55.
 209. Lartey ST, Magnussen CG, Si L, Boateng GO, de Graaff B, Biritwum RB, et al. Rapidly increasing prevalence of overweight and obesity in older Ghanaian adults from 2007-2015: Evidence from WHO-SAGE Waves 1 & 2. Ahmad R, editor. *PLoS One* [Internet]. 2019 Aug 19;14(8):e0215045. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0215045>
 210. Avnieli Velfer Y, Phillip M, Shalitin S. Increased Prevalence of Severe Obesity and Related Comorbidities among Patients Referred to a Pediatric Obesity Clinic during the Last Decade. *Horm Res Paediatr* [Internet]. 2019;92(3):169–78. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/504540>
 211. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2015 Jul 4;33(7):673–89. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40273-014-0243-x>
 212. Dorsey ER, Elbaz A, Nichols E, Abd-Allah F, Abdelalim A, Adsuar JC, et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* [Internet]. 2018 Nov;17(11):939–53. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442218302953>
 213. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2017;124(8):901–5.
 214. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurol (English Ed)* [Internet]. 2017 Oct;32(8):523–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2173580817301232>

215. Nichols E, Szeke CEI, Vollset SE, Abbasi N, Abd-Allah F, Abdela J, et al. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* [Internet]. 2019 Jan;18(1):88–106. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442218304034>
216. Collins KH, Herzog W, MacDonald GZ, Reimer RA, Rios JL, Smith IC, et al. Obesity, metabolic syndrome, and musculoskeletal disease: Common inflammatory pathways suggest a central role for loss of muscle integrity. *Front Physiol*. 2018;9(FEB).
217. Jellinger KA. Recent advances in our understanding of neurodegeneration. *J Neural Transm*. 2009;116(9):1111–62.
218. Steele KE, Prokopowicz GP, Schweitzer MA, Brasic J, Wong DF. Alterations of Central Dopamine Receptors Before and After Gastric Bypass Surgery. 2010;369–74.
219. Beeler JA, Faust RP, Turkson S, Ye H, Zhuang X. Low Dopamine D2 Receptor Increases Vulnerability to Obesity Via Reduced Physical Activity, Not Increased Appetitive Motivation. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2016 Jun;79(11):887–97. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322315005971>
220. Benton D, Young HA. A meta-analysis of the relationship between brain dopamine receptors and obesity: a matter of changes in behavior rather than food addiction? *Int J Obes* [Internet]. 2016 Mar 22;40(S1):S12–21. Available from: <http://www.nature.com/articles/ijo20169>
221. Volkow ND, Wang G-J, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn Sci* [Internet]. 2011 Jan;15(1):37–46. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1364661310002470>
222. Chen J, Guan Z, Wang L, Song G, Ma B, Wang Y. Meta-analysis: Overweight, obesity, and Parkinson's disease. Vol. 2014, *International Journal of Endocrinology*. 2014.
223. Morales-Briceño H, Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, Calleja-Castillo J, Corona T. Overweight is more prevalent in patients with Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(11):843–6.
224. Bousquet M, St-Amour I, Vandal M, Julien P, Cicchetti F, Calon F. High-fat diet exacerbates MPTP-induced dopaminergic degeneration in mice. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2012;45(1):529–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2011.09.009>
225. Johnson C. Adult nutrient intake as a risk factor for Parkinson's disease. *Int J Epidemiol*. 1999;28(6):1102–9.
226. McQUEEN EG, DOYLE AE, SMIRK FH. Mechanism of Hypotensive Action of Reserpine, an Alkaloid of *Rauwolfia serpentina*. *Nature* [Internet]. 1954 Nov;174(4439):1015–1015. Available from: <http://www.nature.com/articles/1741015b0>
227. Freis ED. Mental Depression in Hypertensive Patients Treated for Long Periods with Large Doses of Reserpine. *N Engl J Med* [Internet]. 1954 Dec 16;251(25):1006–8. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM195412162512504>
228. Peter D, Jimenez J, Liu Y, Kim J, Edwards RH. The chromaffin granule and synaptic vesicle amine transporters differ in substrate recognition and sensitivity to inhibitors. *J Biol Chem* [Internet]. 1994 Mar;269(10):7231–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021925817372721>

229. Kane JM. Tardive Dyskinesia. Arch Gen Psychiatry [Internet]. 1982 Apr 1;39(4):473. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpsyc.1982.04290040069010>
230. CARLSSON A, LINDQVIST M, MAGNUSSON T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-Hydroxytryptophan as Reserpine Antagonists. Nature [Internet]. 1957 Nov;180(4596):1200–1200. Available from: <http://www.nature.com/articles/1801200a0>
231. COLPAERT F. Pharmacological characteristics of tremor, rigidity and hypokinesia induced by reserpine in rat. Neuropharmacology [Internet]. 1987 Sep;26(9):1431–40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0028390887901109>
232. Baskin P, Salamone J. Vacuous jaw movements in rats induced by acute reserpine administration: interactions with different doses of apomorphine. Pharmacol Biochem Behav [Internet]. 1993 Dec;46(4):793–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8309957>
233. Salamone J, Baskin P. Vacuous jaw movements induced by acute reserpine and low-dose apomorphine: possible model of parkinsonian tremor. Pharmacol Biochem Behav [Internet]. 1996 Jan;53(1):179–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8848448>
234. Vergo S, Johansen JL, Leist M, Lotharius J. Vesicular monoamine transporter 2 regulates the sensitivity of rat dopaminergic neurons to disturbed cytosolic dopamine levels. Brain Res [Internet]. 2007 Dec;1185:18–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006899307022147>
235. Leal PC, Lins LCRF, de Gois AM, Marchioro M, Santos JR. Commentary: Evaluation of Models of Parkinson's Disease. Front Neurosci [Internet]. 2016 Jun 21;10. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fnins.2016.00283/abstract>
236. Miller DB, O'Callaghan JP. Biomarkers of Parkinson's disease: Present and future. Metabolism [Internet]. 2015 Mar;64(3):S40–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026049514003394>
237. Oe T, Tsukamoto M, Nagakura Y. Reserpine causes biphasic nociceptive sensitivity alteration in conjunction with brain biogenic amine tones in rats. Neuroscience [Internet]. 2010 Sep;169(4):1860–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306452210009334>
238. Heeringa MJ, Abercrombie ED. Biochemistry of Somatodendritic Dopamine Release in Substantia Nigra: An In Vivo Comparison with Striatal Dopamine Release. J Neurochem [Internet]. 2002 Nov 23;65(1):192–200. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1471-4159.1995.65010192.x>
239. Leão AHFF, Sarmiento-Silva AJ, Santos JR, Ribeiro AM, Silva RH. Molecular, Neurochemical, and Behavioral Hallmarks of Reserpine as a Model for Parkinson's Disease: New Perspectives to a Long-Standing Model. Brain Pathol [Internet]. 2015 Jul;25(4):377–90. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bpa.12253>
240. Jellinger KA. Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway. Mol Chem Neuropathol [Internet]. 1991 Jun;14(3):153–97. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF03159935>
241. Santos JR, Cunha JAS, Dierschnabel AL, Campêlo CLC, Leão AHFF, Silva AF, et al. Cognitive, motor and tyrosine hydroxylase temporal impairment in a model of parkinsonism induced by reserpine. Behav Brain Res [Internet]. 2013

- Sep;253:68–77. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016643281300394X>
242. Sarmento Silva AJ. Alpha-Tocopherol Counteracts Cognitive and Motor Deficits Induced by Repeated Treatment with Reserpine. *Biochem Pharmacol Open Access* [Internet]. 2015;04(01). Available from: <http://omicsgroup.org/journals/alphatocopherol-counteracts-cognitive-and-motor-deficits-induced-by-repeated-treatment-with-reserpine-2167-0501.1000153.php?aid=39092>
 243. Antkiewicz-Michaluk L, Wąsik A, Możdżeń E, Romańska I, Michaluk J. Antidepressant-like Effect of Tetrahydroisoquinoline Amines in the Animal Model of Depressive Disorder Induced by Repeated Administration of a Low Dose of Reserpine: Behavioral and Neurochemical Studies in the Rat. *Neurotox Res* [Internet]. 2014 Jul 10;26(1):85–98. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12640-013-9454-8>
 244. Fernandes VS, Santos JR, Leão AHFF, Medeiros AM, Melo TG, Izídio GS, et al. Repeated treatment with a low dose of reserpine as a progressive model of Parkinson's disease. *Behav Brain Res* [Internet]. 2012 May;231(1):154–63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166432812001878>
 245. Leão AHFF, Meurer YSR, da Silva AF, Medeiros AM, Campêlo CLC, Abílio VC, et al. Spontaneously Hypertensive Rats (SHR) Are Resistant to a Reserpine-Induced Progressive Model of Parkinson's Disease: Differences in Motor Behavior, Tyrosine Hydroxylase and α -Synuclein Expression. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2017 Mar 27;9. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2017.00078/full>
 246. Nade VS, Shendye NV, Kawale LA, Patil NR, Khatri ML. Protective effect of nebivolol on reserpine-induced neurobehavioral and biochemical alterations in rats. *Neurochem Int* [Internet]. 2013 Oct;63(4):316–21. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0197018613001915>
 247. Naidu PS, Singh A, Kulkarni SK. Effect of Withania somnifera root extract on reserpine-induced orofacial dyskinesia and cognitive dysfunction. *Phyther Res* [Internet]. 2006 Feb;20(2):140–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ptr.1823>
 248. Sanghavi CR, Barhate SA, Mahajan MS, Mohan M, Kasture SB. Korean ginseng extract attenuates reserpine-induced orofacial dyskinesia and improves cognitive dysfunction in rats. *Nat Prod Res* [Internet]. 2011 Apr;25(7):704–15. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14786410802583031>
 249. TEIXEIRA A, TREVIZOL F, COLPO G, GARCIA S, CHARAO M, PEREIRA R, et al. Influence of chronic exercise on reserpine-induced oxidative stress in rats: Behavioral and antioxidant evaluations. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. 2008 Feb;88(4):465–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091305707003152>
 250. de Mello AH, Schraiber R de B, Goldim MP de S, Garcez ML, Gomes ML, de Bem Silveira G, et al. Omega-3 Fatty Acids Attenuate Brain Alterations in High-Fat Diet-Induced Obesity Model. *Mol Neurobiol*. 2019;56(1):513–24.
 251. de Bona Schraiber R, de Mello AH, Garcez ML, de Bem Silveira G, Zacaron RP, de Souza Goldim MP, et al. Diet-induced obesity causes hypothalamic neurochemistry alterations in Swiss mice. *Metab Brain Dis*. 2019;34(2):565–73.
 252. Massari CM, López-Cano M, Núñez F, Fernández-Dueñas V, Tasca CI, Ciruela F. Antiparkinsonian efficacy of guanosine in rodent models of movement

- disorder. *Front Pharmacol*. 2017;8(OCT):4–11.
253. Vianna MRM, Alonso M, Viola H, Quevedo J, De Paris F, Furman M, et al. Role of hippocampal signaling pathways in long-term memory formation of a nonassociative learning task in the rat. *Learn Mem*. 2000;7(5):333–40.
 254. LOWRY OH, ROSEBROUGH NJ, FARR AL, RANDALL RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* [Internet]. 1951 Nov;193(1):265–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14907713>
 255. Amanzada A, Malik IA, Nischwitz M, Sultan S, Naz N, Ramadori G. Myeloperoxidase and elastase are only expressed by neutrophils in normal and in inflamed liver. *Histochem Cell Biol* [Internet]. 2011 Mar 16;135(3):305–15. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00418-011-0787-1>
 256. Young LM, Kheifets JB, Ballaron SJ, Young JM. Edema and cell infiltration in the phorbol ester-treated mouse ear are temporally separate and can be differentially modulated by pharmacologic agents. *Agents Actions* [Internet]. 1989 Mar;26(3–4):335–41. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF01967298>
 257. Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid Peroxidation. *Methods Enzymol*. 1990;186(C):421–31.
 258. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N]nitrate in biological fluids. *Anal Biochem* [Internet]. 1982 Oct;126(1):131–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7181105>
 259. Levine RL, Williams JA, Stadtman EP, Shacter E. Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol*. 1994;233(C):346–57.
 260. Aebi H. [13] Catalase in Vitro. *Methods Enzymol*. 1984;105(C):121–6.
 261. Cassina A, Radi R. Differential Inhibitory Action of Nitric Oxide and Peroxynitrite on Mitochondrial Electron Transport. *Arch Biochem Biophys* [Internet]. 1996 Apr;328(2):309–16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003986196901782>
 262. Fischer JC, Ruitenbeek W, Berden JA, Trijbels JM, Veerkamp JH, Stadhouders AM, et al. Differential investigation of the capacity of succinate oxidation in human skeletal muscle. *Clin Chim Acta* [Internet]. 1985 Nov 29;153(1):23–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3000647>

ANEXOS

ANEXO A- Parecer Aprovação do Comitê de Ética



Pró Reitoria de Ensino, Pesquisa, Pós-Graduação, Extensão e Inovação
Comissão de Ética no Uso de Animais (Res. CONSUN 46/2009)

Palhoça, 09 de março de 2020
Registro na CEUA Nº 19.048.4.04.IV

Ao Pesquisador/Professor(a): Gislaine Tezza Rezin

Prezado(a),

Vimos por meio deste, certificar que a proposta de estudo e/ou projeto de pesquisa intitulada "Avaliação de parâmetro neuroinflamatórios e neuroquímicos em animais submetidos ao modelo animal de obesidade associado a doença de parkinson", registrada com o nº 19.048.4.04.IV, sob a responsabilidade de Gislaine Tezza Rezin - que envolve a manutenção ou utilização de modelos animais pertencentes ao filo *Chordata*, subfilo *Vertebrata* (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei Federal nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovado** pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) desta Instituição, em reunião de 09 de março de 2020.

A CEUA/UNISUL tem por finalidade cumprir e fazer cumprir, no âmbito da UNISUL e nos limites de suas atribuições, os dispostos na legislação Federal aplicável à criação, manutenção e a utilização de animais em atividades de ensino e de pesquisa, realizadas pelos corpos docente, discente e técnico-administrativo da UNISUL e pesquisadores de outras instituições, caracterizando-se a sua atuação como educativa, consultiva, de assessoria e fiscalização nas questões relativas à matéria, sob os aspectos: I - Ético; II - Legal: enquadramento na legislação vigente.

Gostaríamos de salientar que, embora aprovado, qualquer alteração dos procedimentos e metodologias que houver durante a realização do projeto em questão, deverá ser informada imediatamente à Comissão.

Atenciosamente,

Prof. Sandro Melim Sgrott
Coordenador da Comissão