

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DA VITÓRIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

LETYCIA DOS SANTOS NEVES

**MODULAÇÃO DO AMPK E NEUROPEPTÍDEOS HIPOTALÂMICOS NO
CONTROLE DO COMPORTAMENTO ALIMENTAR: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Vitória de Santo Antão
2021

LETYCIA DOS SANTOS NEVES

**MODULAÇÃO DO AMPK E NEUROPEPTÍDEOS HIPOTALÂMICOS NO
CONTROLE DO COMPORTAMENTO ALIMENTAR: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Colegiado do Curso de
Graduação em Nutrição do Centro
Acadêmico de Vitória da Universidade
Federal de Pernambuco em
cumprimento a requisito parcial para
obtenção do grau de Bacharel em
Nutrição, sob orientação da Professora
Dra Rhowena Jane Barbosa de Matos e
coorientação da Professora Dra Matilde
Cesiana da Silva.

Vitória de Santo Antão

2021

Catálogo na Fonte
Sistema Integrado de Bibliotecas da UFPE. Biblioteca Setorial do CAV.
Bibliotecário Jaciane Freire Santana, CRB-4/2018

N528m Neves, Letycia dos Santos.
Modulação do AMPK e neuropeptídeos hipotalâmicos no controle do comportamento alimentar: uma revisão sistemática /Letycia dos Santos Neves - Vitória de Santo Antão, 2021.
36 p.; il.

Orientadora: Rhowena Jane Barbosa de Matos.
Coorientadora: Matilde Cesiana da Silva.
TCC (Bacharelado em Nutrição) - Universidade Federal de Pernambuco, CAV, Bacharelado em Nutrição, 2021.
Inclui referências.

1. Comportamento alimentar. 2. Hipotálamo. 3. Neuropeptídeos. I. Matos, Rhowena Jane Barbosa de (Orientadora). II. Silva, Matilde Cesiana da (Coorientadora). III. Título.

613.2 CDD (23. ed.)

BIBCAV/UFPE - 265/2021

LETYCIA DOS SANTOS NEVES

**MODULAÇÃO DO AMPK E NEUROPEPTÍDEOS HIPOTALÂMICOS NO
CONTROLE DO COMPORTAMENTO ALIMENTAR: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Colegiado do Curso de
Graduação em Nutrição do Centro
Acadêmico da Vitória da Universidade
Federal de Pernambuco em cumprimento
a requisito parcial para obtenção do grau
de Bacharel em Nutrição

Data: 27 de dezembro de 2021

Banca Examinadora:

Rhowena Jane Barbosa de Matos
Universidade do Recôncavo da Bahia

Gabriele dos Santos Cordeiro
Universidade Federal da Bahia

Mírian Celly Medeiros Miranda David
Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Afirma-nos Santa Tereza D'Ávida: “É justo que muito custe o que muito vale”. Durante a graduação vivi intensamente cada entrelinha da frase citada, abdicando de inúmeros momentos por uma circunstância maior: o início necessário para a vida que tanto sonhei.

Nessa jornada tive a oportunidade e, me arrisco a dizer, a sorte, de esbarrar com pessoas que me engradeceram em distintos aspectos, sejam eles profissionais ou pessoais. Indiscutivelmente cito, com imenso carinho, a professora Rhowena, que desde o meu 2º período na universidade esteve caminhando ao meu lado, me impulsionando e me fazendo criar asas para voar.

No decorrer do dia-a-dia puder contar com a amizade de Jennefer e Luanny para compartilhar sorrisos, lágrimas e lanches, juntamente com a turma de nutrição 2017.2, do Centro Acadêmico de Vitória. E ao falar de sentimento, não posso esquecer do amor e cuidado dos meus avós. Voinho, que todos os dias me levou até a van para que eu não saísse de casa sozinha, desprotegida. Voinha, que preparou meu almoço durante todos os anos de graduação e que sempre mandou mensagem perguntando se estava tudo bem e me alertando a tomar cuidado ao voltar à noite.

Agradeço aos meus pais, Josivaldo e Adriana, que não limitaram esforços para me proporcionar a melhor educação. Nada que eu faça será capaz de se equiparar ao amor imerecido que recebi e que continuo recebendo. Também agradeço a quem acreditou em mim quando nem mesmo eu fui capaz de acreditar, o meu noivo, Paulo. Obrigada pela parceria que antecede a graduação e que a ultrapassa.

Por último, mas infinitamente importante, a Deus e Nossa Senhora, que me capacitaram para as dificuldades que encontrei pelo caminho!

RESUMO

O comportamento alimentar é regulado por sinais centrais e periféricos, que interagem para modular a resposta à ingestão de nutrientes. O controle central é realizado pelo hipotálamo por meio de seus neuropeptídeos que ativam as vias orexígenas e anorexigênicas. A manutenção da homeostase energética depende da eficiência desses mecanismos reguladores. Essa regulação neuroendócrina da fome e do apetite pode ser modulada por sensores nutricionais, como a proteína quinase 3', 5'-monofosfato ativada por adenosina (AMPK). Assim, o objetivo é analisar a modulação descrita na literatura científica entre AMPK e neuropeptídeos hipotalâmicos, enfatizando sua importância no controle do comportamento alimentar. Para a realização desta revisão sistemática, foram utilizados artigos publicados nas bases de dados Lilacs, MedLine / PubMed, ScienceDirect e Web of Science de 2009 a 2021, que continham combinações dos seguintes descritores: “eating behavior”, “hypothalamus”, “neuropeptide” versus “AMPK”. Dos 1330 artigos encontrados inicialmente, 27 foram selecionados após análise e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Dos artigos selecionados, 15 dos estudos apresentam diminuição da atividade da AMPK, devido intervenções utilizando infusão de angiotensina II, injeção de frutose, glicose, colecistocinina, leptina ou de lipopolissacarídeo, também sendo utilizado o controle dietético através de dieta low-protein ou dieta HFD (60% gordura), indução de hipertireoidismo e injeção de inibidores de AMPK. 7 estudos apresentaram diminuição de NPY por meio da administração do CV4 AICAR, injeções de frutose, glicose, leptina ou angiotensina II, infusão LPS de E. Coli e superexpressão de LKB1. Decorrente da diminuição de AMPK e de neuropeptídeos hipotalâmicos como o NPY, 11 estudos apresentaram diminuição do consumo alimentar. Desta forma, os resultados evidenciam que existe relação entre AMPK e o controle do comportamento alimentar, em vista que a diminuição da AMPK, com diferentes estímulos seja dietético ou não dietético, associa-se com a consequente diminuição da ingestão de alimentos. Além disso, a atividade AMPK pode ser modulada pela glicose e hormônios como os tireoidianos, estradiol, leptina e grelina.

Palavras-chave: comportamento alimentar; hipotálamo; neuropeptídeos; ampk.

ABSTRACT

Eating behavior is regulated by central and peripheral signals, which interact to modulate the response to nutrient intake. Central control is performed by the hypothalamus through its neuropeptides that activate the orexigen and anorexigenic pathways. The maintenance of energy homeostasis depends on the efficiency of these regulatory mechanisms. This neuroendocrine regulation of hunger and appetite can be modulated by nutritional sensors such as adenosine-activated protein kinase 3',5'-monophosphate (AMPK). Thus, the objective is to analyze the modulation described in the scientific literature between AMPK and hypothalamic neuropeptides, emphasizing their importance in controlling eating behavior. To carry out this systematic review, articles published in Lilacs, MedLine/PubMed, ScienceDirect and Web of science databases from 2009 to 2021 were used, which contained combinations of the following descriptors: "eating behavior", "hypothalamus", "neuropeptide" versus "AMPK". Of the 1330 articles found initially, 27 were selected after analysis and application of the inclusion and exclusion criteria. Of the selected articles, 15 of the studies show decreased AMPK activity, due to interventions using angiotensin II infusion, fructose, glucose, cholecystokinin, leptin or lipopolysaccharide injection, with dietary control also being used through a low-protein diet or HFD diet (60% fat), induction of hyperthyroidism and injection of AMPK inhibitors. 7 studies showed a decrease in NPY through CV4 AICAR administration, fructose, glucose, leptin or angiotensin II injections, E. Coli LPS infusion and LKB1 overexpression. Due to the decrease in AMPK and hypothalamic neuropeptides such as NPY, 11 studies showed a decrease in food consumption. Thus, the results show that there is a relationship between AMPK and the control of eating behavior, considering that the decrease in AMPK, with different stimuli, whether dietary or non-dietary, is associated with the consequent decrease in food intake. Furthermore, AMPK activity can be modulated by glucose and hormones such as thyroid hormones, estradiol, leptin and ghrelin.

Keywords: eating behavior ; hypothalamus ; neuropeptides ; ampk.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVOS.....	10
3 JUSTIFICATIVA.....	11
4 REVISÃO DA LITERATURA	12
6 RESULTADOS.....	16
7 DISCUSSÃO	27
8 CONCLUSÕES	29
REFERÊNCIAS.....	32

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a obesidade é considerada uma epidemia mundial associada e condicionada principalmente pelo perfil alimentar e de atividade física (WHO, 2000). Na esfera mundial, mais de 1,6 milhões de adultos encontram-se com excesso de peso e 400 milhões de indivíduos com obesidade (WHO, 2016), com perspectivas de crescimento da obesidade para 604 milhões de adultos, de acordo com os dados do Grupo de Estudos Global Burden of Disease Brasil (SOUZA; FRANÇA; CAVALCANTE, 2017).

No Brasil, a mais recente Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), sinalizou o aumento na prevalência de obesidade em adultos no país, que mais que dobrou entre 2003 a 2019. Nas mulheres, a obesidade passou de 14,5% para 30,2%, enquanto nos homens subiu de 9,6% para 22,8%. Dados evidenciaram que uma a cada quatro pessoas, de 18 anos ou mais, apresenta obesidade, o que totaliza aproximadamente 41 milhões de brasileiros (BRASIL, 2020).

A obesidade é uma doença metabólica, que se caracteriza por uma disfunção nas vias de sinalização, que por sua vez, são responsáveis pela regulação do comportamento alimentar e da homeostase do metabolismo energético (TAUBE et al., 2012). Em vista disso, inúmeras investigações têm buscado identificar os múltiplos fatores na origem do equilíbrio energético entre o consumo e gasto de energia (BECK, 2000).

O apetite, ou comportamento alimentar, é regulado através de um sistema complexo, que envolve sinais centrais e periféricos, que interagem e modulam a resposta individual à ingestão de alimentos. A regulação ocorre por mais de 20 neuropeptídeos, que são expressos no hipotálamo central (MORTON et al., 2006). Entre os mecanismos responsável pela manutenção da homeostase energética, encontra-se a proteína quinase ativada por adenosina 3',5'- monofosfato (AMPK).

A AMPK hipotalâmica é influenciada pela ingestão e disponibilidade de energia (MINOKOSHI et al, 2004), sendo considerada um mediador central do comportamento alimentar através da integração de sinais hormonais e nutricionais (MORENTIN et al., 2012) modulando a expressão dos neuropeptídeos orexígenos e anorexígenos no hipotálamo (KOLA et al., 2006).

Desta forma, o processo de hiperfagia, que contribui para o desenvolvimento e progressão da obesidade e demais síndromes metabólicas (SCHWARTZ et al., 2000) pode ser melhor esclarecido a partir do entendimento das vias de sinalização e suas interações, com ênfase na AMPK.

2 OBJETIVOS

Geral: Analisar a modulação descrita na literatura científica entre AMPK e neuropeptídeos hipotalâmicos no controle do comportamento alimentar.

3 JUSTIFICATIVA

Apesar das evidências sobre a modulação dos sensores de energia, bem como a sua relação com liberação de neuropeptídios hipotalâmicos, ainda são necessários mais estudos para compor o entendimento desses mecanismos celulares. Além disso, é necessário maior compreensão quando relacionamos esses peptídeos com os mecanismos frente a distúrbios no controle do comportamento alimentar. Dessa forma, os dados correlacionados no presente trabalho podem indicar estudos futuros sobre prevenção de doenças relacionadas às modificações no comportamento alimentar.

4 REVISÃO DA LITERATURA

O comportamento alimentar é regulado por um sistema complexo de sinais centrais e periféricos, que interagem para modular a resposta à ingestão de nutrientes (SWART; JAHNG; OVERTON et al., 2002). A regulação periférica inclui sinais de saciedade e adiposidade, enquanto o controle central envolve estruturas como o hipotálamo, que está relacionado ao controle homeostático do comportamento. O hipotálamo possui neurônios que sintetizam neuropeptídeos que ativam as vias orexigênica e anorexigênica (IKENASIO-THORPE; BREIER; VICKERS et al., 2007). A manutenção da homeostase energética depende da eficiência de mecanismos regulatórios, como sensores de energia que fornecem mudanças adaptativas em resposta a variações no balanço energético (FIGAROLA; SINGHAL; RAHBAR et al., 2013; CARLING, 2004).

O hipotálamo, região do diencefalo, é composto por vários núcleos e áreas que estão envolvidas no controle do comportamento alimentar, como o núcleo ventromedial (VMN), o núcleo dorsomedial (DMN), o paraventricular (PVN), a área do hipotálamo lateral (HL) e entre eles, o núcleo arqueado (ARC) que desempenha papel de destaque, sendo um dos núcleos hipotalâmicos mais estudados (APONTE; ATASOY; STERNSON, 2011). O ARC contém dois grupos de neurônios: aqueles que produzem o Neuropeptídeo Y (NPY) e a Proteína Relacionada a Agouti (AgRP), que são neuropeptídeos orexígenos; e aqueles que produzem Pro-opiomelanocortina (POMC) e "*Cocaina-Anfetamina-Regulated Transcript*" (CART), que são anorexígenos. A estimulação dos neurônios NPY / AgRP favorece a ingestão de alimentos e reduz o gasto de energia, enquanto a estimulação dos neurônios POMC tem o efeito oposto (HAN; ZHAO; LU, 2013; DIANO; LIU; JEONG et al., 2011). A homeostase energética é mantida através da modulação de sinais periféricos que são percebidos pelos neurônios ARC hipotalâmicos e, assim, regulará os níveis de liberação de peptídeos orexigênicos ou anorexigênicos (CONE, 2005).

Esse balanço energético modulado pelo hipotálamo quando alterado por processos inflamatórios e estresses oxidativos podem ser causadores dos processos de obesidade e envelhecimento, embora os mecanismos moleculares ainda sejam desconhecidos (CAVALIERE et al., 2018).

A AMPK é conhecida como um “sensor de energia” e um importante regulador do metabolismo da glicose e dos lipídios nos tecidos periféricos e desempenha um papel fundamental no crescimento e metabolismo celular. Em baixos níveis de energia, a AMPK é ativada e desencadeia as vias catabólicas para aumentar a síntese de ATP, enquanto sua inibição ativa as vias anabólicas na tentativa de restaurar a quantidade de energia para as células (HARDIE; ROSS; HAWLEY, 2012).

Pesquisas têm corroborado um papel importante da proteína quinase 3', 5'-monofosfato (AMPK) ativada pela adenosina no sistema nervoso central (SNC), especificamente no hipotálamo, como um regulador neuroendócrino do controle do metabolismo energético da fome (RIVERA et al., 2018; STARK; ASHLEY; ANDREWS, 2013). A AMPK hipotalâmica é influenciada pela ingestão e disponibilidade de energia (MINOKOSHI et al., 2004) e sua atividade tem sido relacionada à modulação da expressão de neuropeptídeos orexigênicos e anorexígenos no hipotálamo (KOLA et al., 2006), sendo considerado um mediador central do comportamento alimentar por meio da integração de sinais hormonais e nutricionais (MORENTIN et al., 2012).

Atualmente, observam-se taxas crescentes de obesidade no Brasil, de acordo com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (2020), a proporção de obesos na população com 20 anos ou mais de idade saltou de 12,2%, em 2002/2003, para 26,8%, em 2019, com predomínio de mulheres (IBGE, 2020).

A relação entre a inflamação induzida pela obesidade e função sináptica neuronal tem incidido sobre as áreas do hipotálamo, crítico para a homeostase energética, outras regiões do cérebro parecem ser bem afetadas (ASTIZ et al., 2016). Outras áreas, como o hipocampo, essa relação pode estar envolvida na desregulação da alimentação (HENDERSON et al., 2013), contribuindo para o desenvolvimento da obesidade induzida por dieta ou a manutenção do estado obeso (PARENT et al., 2014).

Assim, compreender os mecanismos moleculares de modulação da atividade neuronal que regulam o comportamento alimentar é de fundamental importância, possibilitando, a partir desses conhecimentos, melhorar a qualidade de vida dos indivíduos e da população como um todo.

5 MATERIAL E MÉTODOS

O estudo é uma revisão sistemática, realizada entre março de 2020 e julho de 2021, com o objetivo de responder à seguinte questão de pesquisa: Existem relações entre AMPK e neuropeptídeos hipotalâmicos no comportamento alimentar? Para responder a esta questão, o método PICOS (SANTOS, 2007) foi utilizado para guiar a revisão (P: Ratos e Camundongos; I: submetidos a algum tipo de intervenção alimentar; C: Animais sem intervenção alimentar; O: Mudança no comportamento alimentar; S: Estudos experimentais, pesquisados nas bases de dados Lilacs, PubMed / Medline e ScienceDirect, com limite de ano de publicação entre 2009 e 2021).

A busca e seleção dos artigos seguiram os critérios de elegibilidade descritos no fluxograma com base nos Itens de Relatório Preferidos para Revisões Sistemáticas e Meta-Análise (PRISMA) (MOHER et al., 2015), conforme mostrado na Figura 1. Combinações foram utilizadas dos seguintes descritores: “eating behavior” OR “hypothalamus” OR “neuropeptide” AND “AMPK”. Os critérios de inclusão escolhidos foram: Artigos originais; publicado em inglês; modelos de análise restritos a roedores (ratos e camundongos); análise in vivo; que realizou avaliação de AMPK e neuropeptídeos no hipotálamo.

Foram excluídos os artigos que abordavam apenas a atividade da AMPK em tecidos periféricos, como músculo esquelético, tecido adiposo e fígado, que faziam uso de drogas ou substâncias exógenas que não interferiam no comportamento alimentar, análise in vitro e sem grupo controle.

Para a pesquisa e seleção dos artigos, dois avaliadores (Neves, L. S. e Oliveira, R. K. G) atuaram de forma independente de acordo com os critérios de inclusão acima mencionados. Quando havia divergência entre os avaliadores, um terceiro avaliador (Vieira, G.R.) foi solicitado a decidir pela inclusão ou não do artigo.

Todos os estudos encontrados nas bases de dados foram transcritos para uma planilha, obedecendo aos critérios supracitados. Para uma melhor organização da pesquisa, foram seguidas algumas etapas de análise dos artigos, tais como:

exclusão após leitura do título, pelo resumo, pela leitura do artigo na íntegra e somente então, análise para inclusão ou não dos demais artigos.

Após a inclusão dos artigos, iniciou-se uma quarta etapa por meio de planilha para registro e síntese dos principais pontos dos artigos, tais como: objetivos, metodologia, resultados moleculares e comportamentais e conclusão de cada um dos estudos incluídos. Por fim, os estudos foram avaliados de acordo com a qualidade, usando uma ferramenta de risco de viés, SYRCLE (HOOIJMANS et al., 2014). Os principais dados qualitativos (tipo de intervenção, peso, ingestão alimentar, análise molecular: neuropeptídeos e AMPK) foram extraídos dos estudos incluídos nesta revisão e expressos em tabela para melhor apresentação e discussão dos resultados.

6 RESULTADOS

Dos artigos encontrados nas bases de dados, 27 foram selecionados após leitura dos resumos e análise completa de cada artigo, de acordo com os critérios de elegibilidade determinados para esta revisão (Figura 1).

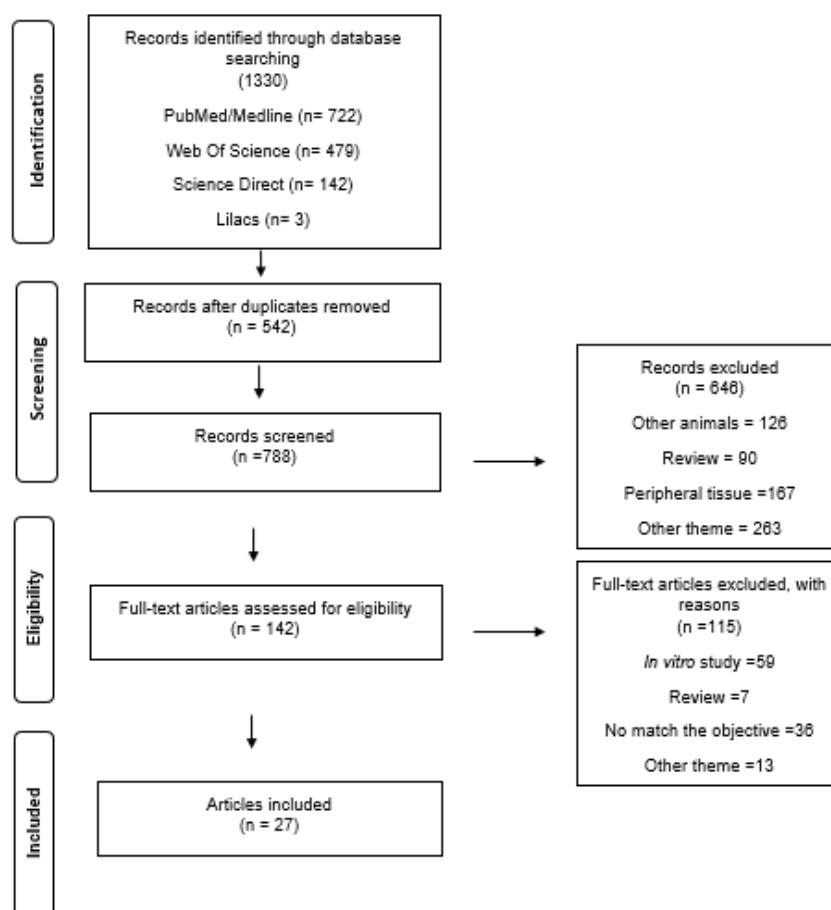


Figura 1. Diagrama de fluxo do PRISMA.

Dentre os estudos avaliados, na maioria deles há diminuição da ativação da AMPK, com apenas nove estudos apontando para uma maior ativação deste (ALENAZI et al., 2015; LOCKIE et al., 2018; ZHOU et al., 2018; CHUN et al., 2018; RIVAS, 2017; VECHIAT et al., 2017; XI et al. 2018; MANDAL et al, 2017;

CAVALCANTE, 2020; MARANGON, 2020). Quanto aos aspectos dos neuropeptídeos, o resultado é heterogêneo entre os artigos analisados. Os principais resultados de estudos recentes envolvendo a atividade da AMPK hipotalâmica e a expressão de neuropeptídeos no controle da ingestão alimentar e do metabolismo energético estão reunidos e apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Efeitos de diferentes intervenções sobre o peso, ingestão alimentar, atividade da AMPK hipotalâmica e de outras moléculas envolvidas no controle do comportamento alimentar e metabolismo energético realizados em trabalhos publicados de 2009 a 2019.

AUTORES E ANO	ESPÉCIE	INTERVENÇÃO	PESO	INGESTÃO ALIMENTAR	NEUROPEPTÍDEOS ANALISADOS	ATIVIDADE DE AMPK
Yoshida, Tadashi, et al., 2012	Camundongos FVB	Infusão sistêmica de Angiotensina II	↓	↓	↓ NPY	↓
Gao, Haijun. et al., 2015	Ratos Sprague-Dawley	Injeção de grelina	↑ em ratos com dieta normal	↑ em ratos com dieta normal	Dieta low-protein: ↑ NPY e AGRP; POMC e CART: S/A	Dieta low-protein: ↓
Cha, Seung Hun. et al., 2009	Ratos C57BL/6NHsd	Injeção de frutose	N/A	↓	↑ POMC ↓ NPY	↓
Akieda-Asai, Sayaka.et al., 2014	Ratos Wistar	Doses de leptina e Colecistocinina	N/A	↓	↑ CART; NPY, AgRP ou POMC: N/S	↓
Claret,Marc.et al., 2011	Ratos camkkβnulos	Geração de ratos sem Camkkβ ou Lkb1	S/A	N/A	AgRP, NPY e CART equivalente entre os grupos	↓
Tian, De-Run.et al., 2012	Ratos Sprague-Dawley	Controle dietético e injeção de Angiotensina II	↑ em ratos com dieta de alta gordura	N/A	↓ NPY em ratos obesos induzidos por dieta; POMC:S/A	↓
Zhang, Zhou., et al., 2015	Ratos Sprague – Dawley (SD)	Injeção de glicose	N/A	N/A	↓AgRPP, NPY; ↑ POMC dependente da dose	↓
Alenazi et al., 2015	Ratos Sprague Dawley	Administração do CV4 AICAR	N/A	↓	↑POMC,↓de ARH e NPY	↑
Lockie et al., 2018	C57Bl/6J ratos/ Camundongos	Injeção de glicose	N/A	↓	Não responde a grelina, ↓ AgRP e NPY	S/A
		Injeção de 2-DG (Diminuição da glicose circulante)	N/A	↑	Resposta ↑ a grelina, ↑NPY	↑ atividade
Aoyama et al., 2017	Camundongos (gtrap3-18-KO e mouses WT)	Dieta contendo 5,4% de gordura, 21,9% de proteína e 55,3% de carboidratos	↓	↓	↓Leptina, insulina e glicose; ↑NPY	↓ fosforilada no GTRAP3
Zhou et al., 2018	Camundongos (C57BL/6J)	Injeção de GYY4137	N/A	↑	↑ NPY. ↑ proteína enxofre-sulfidril no ARC.	↑ fosforilação

Quiñones et al., 2015	Ratos Sprague Dawley	Dieta HFD (60% gordura)	N/A	N/A	N/A	↓
		Injeções únicas de glucagon no ICV.	N/A	↓	↓ AgRP, CaMKKβ (pACC) e FAS ↑pCREB, ACC	N/A
Santos et al., 2013	Ratos machos Wistar	Injeção ACC-ASO	N/S	↑	↓no ARC, PVH e LH e mRNA de CART, TRH e CRH. ↑NPY e glicogênio hepático	N/S
Varela, Martínez et al., 2012	Ratos Sprague Dawley	Indução de hipertireoidismo	↓	N/A	↑orexigênico sinalização no ARC, AgRp,NPY,mTOR ↓POMC	↓
Chun et al., 2018	Ratos Sprague Dawley	Injeção LPS	↑	↑	↓ Não teve alteração POMC NPY. ↓ Glicose, insulina e corticosterona	↑
Rivas et al., 2017	Ratos machos Wistar	Injeção intraperitoneal diária de solução salina	N/A	N/A	N/A	N/A
		Infusão LPS de E. coli	↓	N/A	Dependente da dose: ↑ ou ↓ grelina/ ↓ NPY	6 doses LPS: ↑ fosforilação
		Injeção intraperitoneal aguda de grelina estéril	N/A	Dependendo da sua relação LPS e solução salina: ↑ ou não altera	N/A	1 LPS: ↑ fosforilação
Xi, P.; Du, J. et al, 2018	Ratos Sprague-Dawley	Administração de superexpressão LKB1.	↓	↓	↓NPY ↑POMC	↑
Cao, 2017	Ratos Sprague-Dawley	Injetou LPS (5mg)	↓	↓	↑ POMC, CART e NPY; ↓ AgRP	AMPK Reduz Autofagia
Yossi Dagon.et al., 2012	Camundongos	Bloqueio da fosforilação da α2AMPK na serina em resposta a leptina	↓	↓	↑ p70S6Kinase, Fosforilação da Serina; Sinalização pela via PI3K-AKT	A leptina inibiu a atividade de α2AMPK
Alenazi, 2016	Ratos Wistar	Inibidor de AMPK c (Cc) injetados em ratos ovariectomizados implantados com estradiol	N/A	↓	↓ pAMPK nas áreas (LHA, VMH, PVH) e POMC	↓ fosforilação

		(E).				
Mandal, 2017	Ratos Sprague-Dawley	Inibidor de AMPK α (Cc) injetados no CV4 de ratos e sobre efeito do RIIH	N/S	N/A	↑ de POMC e pAMPK e ↓ MCT2 e Glucagon	↑ fosforilação
Verhulst, 2012	Camundongos	Aumento da Grelina induzida por STZ	N/A	↑	↑ NPY e AgRP ; ↓ UCP2	↓
Froy, 2011	Camundongos	Verificar o estado metabólico de camundongos α MUPA após jejum.	↓	↓	↑ Leptina e Insulina, POMC e SIRT1, ↓ grelina, NPY e Orexin	↓
Velasquez, 2011	Ratos e Camundongos	Injeção de Ex527 e Sirtinol (inibidores de SIRT1) e para avaliar a grelina no cérebro.	N/A	↓	Expressão de FoxO1, pCREB, Bsx e NPY, AgRP foram abolidos após injeção dos inibidores	↓
Chun, 2020	Ratos Sprague-Dawley	injeção intraperitoneal de lipopolissacarídeo (LPS; 5 mg / kg, <i>Escherichia coli</i> sorotipo 055: B5, Sigma) ou solução salina.	↓ peso com injeção de LPS; S/A em grupos com solução salina	N/A	LPS: ↑ Leptina, GLP-1 e PYY, corticosterona; ↓ grelina	LPS: ↓ AMPK hipotalâmico
Cavalcante, 2020	Ratos Wistar (Rattus norvegicus)	Sem manipulação, jejum de 6h, gavagem sem introdução de conteúdos, jejum mais água, jejum mais leite artificial.	N/A	N/A	Jejum: ↓ mTOR; ↑ NPY, POMC, CART, AgRP Água; ↑ mTOR, ↑ AgRP	Jejum/Leite/Água: ↑ AMPK
Marangon, 2020	Ratos Wistar	Injeção intrapeitonal de grelina e leptina	↑ Ninhadas pequenas; ↓ Ninhadas maiores	↑ Ninhadas maiores	Grelina: ↑ UCP1 em ninhadas pequenas; Leptina: ↑ p-STAT-3 no ARC em ninhadas pequenas e grandes	Grelina: ↑ AMPK em dietas normais

Fonte: A Autora, 2021.

Legenda: **NPY**- neuropeptídeo Y; **AGRP**- peptídeo relacionado ao agouti; **POMC**- Pró-opiomelanocortina; **CART**: Transcrito Relacionado à Cocaína e Anfetamina; **CaMKK β** - proteína quinase dependente de calmodulina- β ; **pACC**- Acetil CoA Carboxilase fosforilada; **pCREB**- fosfoCREB; **ACC**- acetilCoA carboxilase; **PVH**- núcleo paraventricular hipotalâmico; **LH**- hormônio luteinizante; **Mrna**- RNA mensageiro; **TRH**- Hormônio liberador de tireotrofina; **CRH**- hormônio liberador de corticotrofina; **Mtor**- alvo mecânico da rapamicina; **LPS**- Lipopolissacarídeo; **LKB1**- fígado quinase B1; **p70S6Kinase**- proteína ribossomal S6 quinase beta-1; **LHA**- área hipotalâmica lateral, **VMH**- hipotálamo ventromedial; **MCT2**- Transportador de monocarboxilato 2; **CV4**- IV ventrículo; **RIIH**- hipoglicemia induzida por insulina; **STZ**- estreptozotocina; **SIRT1**- Sirtuina 1; **α MUPA**- alfa murino uroquinase semelhante a ativador de plasminogênio; **FoxO1**- Forkhead Box O1; **Bsx**- homeobox específico do cérebro; **PYY**- peptídeo YY; **UCP1**- proteína desacopladora 1; **p-STAT-3**- Anticorpo anti-p-Stat3; ↑ - aumento; ↓ - diminuição.

Nos estudos incluídos nesta revisão, observa-se que quase todos os experimentos foram realizados em ratos adultos de ambos os sexos, sendo um deles relacionado à alimentação perinatal no comportamento pós-natal dos animais (MARANGON, 2020) e ratos recém-nascidos. As idades eram heterogêneas, seis estudos realizaram seus experimentos com ratos de 8 a 10 semanas de idade (SAYAKA, 2014; VELASQUEZ, 2011; ZHOU, 2018; QUIÑONES, 2015; YOSSEI, 2012; LOCKIE, 2018), dois outros estudos com ratos de 9 a 11 semanas de idade (VARELA, 2012; YOSHIDA, 2012). Quatro estudos tinham idades variando de 6 a 7 (CHA, 2009), 10 a 14 (VERHULST, 2012), 12 a 16 (MANDAL, 2017) e 24 a 27 semanas (AOYAMA, 2017). Também foram encontrados estudos que indicavam a idade em dias, entre 10 e 18 dias (ZHANG, 2015; MARANGON, 2020; CAVALCANTE, 2020). No entanto, nove outros estudos selecionaram os ratos por seu peso, tendo uma variação entre os sexos masculino e feminino, sendo 225 a 300 e 175 a 225, respectivamente (XI, 2018; RIVAS, 2017; CHUN CAO, 2018; ALENAZI, 2016; CAO, 2017; WANG, 2012; GAO, 2015; ALENAZI, 2015; CHUN, 2020). Porém, apenas um estudo não descreveu peso ou idade, apenas que eram ratos adultos (CLARET, 2011).

A duração das intervenções descritas nos estudos incluídos foi heterogênea entre eles. Apenas dois artigos relataram que sua intervenção durou um dia (CAO, 2017; CHUN CAO, 2018), um estudo realizou sua intervenção em 3 dias (CHUN, 2020), onze duraram de uma a duas semanas estudos (ZHOU, 2018, YOSHIDA, 2012; SANTOS, 2013; YOSSEI DAGON, 2012; LOCKIE, 2018; RIVAS, 2017; ALENZI et al, 2015; ALENAZI, 2016; MANDAL, 2017; MARANGON, 2020; CAVALCANTE, 2020). Além disso, três estudos realizaram as suas intervenções ao longo de um período de três a quatro semanas (GAO, 2015; VARELA, 2012; VELASQUEZ, 2011). Por um período superior a quatro semanas, 5 estudos foram obtidos (FROY, 2011; WANG, 2012; AOYAMA, 2017; QUIÑONES, 2015; XI, 2018), mas outros quatro estudos não relataram ou descreveram a duração dessas intervenções dietéticas (SAYAKA, 2014; VERHULST, 2012; CLARET, 2011; CHA, 2009).

Em relação ao consumo alimentar, onze artigos mostraram uma diminuição na ingestão de alimentos (YOSHIDA, TADASHI, ET AL., 2012; CHA, SEUNG HUN et al., 2009; AKIEDA-ASAI, SAYAKA et al., 2014; ALENAZI et al., 2015; AOYAMA et al., 2017; XI, P.; DU, J. et al, 2018; CAO, 2017; YOSSEI DAGON et al., 2012; ALENAZI, 2016; FROY, 2011; VELASQUEZ, 2011), enquanto seis relataram

ingestão aumentada (GAO et al., 2015; ZHOU et al., 2018; SANTOS et al., 2013; CHUN et al., 2018; VERHULST, 2012; MARANGON, 2020). Outros 7 estudos não mostraram alterações (CHUN, 2020; CAVALCANTE, 2020; MANDAL, 2017; VARELA, MARTÍNEZ et al., 2012; CLARET, MARC. Et al., 2011; TIAN, DE-RUN. et al., 2012; ZHANG, ZHOU., et al., 2015), enquanto em três houve resultados divergentes de diferentes estímulos (LOCKIE et al., 2018; QUIÑONES et al., 2015; RIVAS et al., 2017).

Em relação aos neuropeptídeos envolvidos, verificou-se uma grande heterogeneidade, visto que vários neuropeptídeos e hormônios estão envolvidos na regulação do comportamento alimentar. Assim, observou-se que sete estudos mostraram uma diminuição no NPY (YOSHIDA, TADASHI et al., 2012; CHA, SEUNG HUN. Et al., 2009; TIAN, DE-RUN. et al., 2012; ZHANG, ZHOU., et al., 2015; Alenazi et al., 2015; XI, P.; DU, J. et al., 2018; FROY, 2011), enquanto nove registram seu aumento (GAO, HAIJUN. et al., 2015; AKIEDA-ASAI, SAYAKA. et al., 2014; AOYAMA et al., 2017; ZHOU et al., 2018; SANTOS et al., 2013; VARELA, MARTÍNEZ et al., 2012; CAO, 2017; VERHULST, 2012; CAVALCANTE, 2020). Em relação ao POMC, foi observada uma diminuição em três estudos (VARELA, MARTÍNEZ et al., 2012; CHUN et al., 2018; ALENAZI, 2016) e um aumento em sete (CHA, SEUNG HUN. et al., 2009; ZHANG, ZHOU., et al., 2015; ALENAZI et al., 2015; CAO, 2017; MANDAL, 2017; FROY, 2011; CAVALCANTE, 2020).

Quanto à atividade AMPK, quinze estudos mostraram sua diminuição (YOSHIDA, TADASHI, et al., 2012; GAO, HAIJUN., et al., 2015; CHA, SEUNG HUN. et al., 2009; AKIEDA-ASAI, SAYAKA., et al., 2014; CLARET, MARC., et al., 2011; TIAN, DE-RUN et al., 2012; ZHANG, ZHOU et al., 2015; AOYAMA et al., 2017; VARELA, MARTÍNEZ et al., 2012; YOSSEI DAGON et al., 2012; ALENAZI, 2016; VERHULST, 2012; FROY, 2011; VELASQUEZ, 2011; CHUN, 2020), sete seu aumento (ALENAZI et al., 2015; ZHOU et al., 2018; CHUN et al., 2018; XI, P.; DU, J. et al., 2018; MANDAL, 2017; CAVALCANTE, 2020; MARANGON, 2020), três estudos mostraram resultados diferentes de acordo com o estímulo (LOCKIE et al., 2018; QUIÑONES et al., 2015; RIVAS et al., 2017), um não apresentou alteração significativa na AMPK (SANTOS et al., 2013) e um estudo observou que a AMPK reduziu a autofagia (CAO, 2017).

Por meio do SYRCLE, constatou-se que a maioria dos estudos não menciona o método de pesquisa aplicada, porém foram encontrados seis estudos que afirmam

a utilização da randomização (YOSHIDA, 2012; GAO, 2015; WANG, 2012; SANTOS, 2013; XI, 2018; CAO, 2017). Ainda assim, nenhum dos estudos selecionados relatou mascaramento na pesquisa, ou seja, os pesquisadores não realizaram cegamente a seleção e distribuição dos animais e / ou avaliação dos resultados da pesquisa.

Durante a avaliação dos estudos, foram encontrados quatorze estudos que obedeciam a normas e regulamentos nacionais ou internacionais para cuidados e pesquisas com animais, os demais estudos incluídos nesta revisão utilizaram apenas um deles (tabela 2).

No que se refere ao alojamento, em dezessete estudos os ratos foram alojados em gaiolas, dentro de biotério e / ou em cômodo específico, com viés de 37% (tabela 2). Quanto à descrição dessas acomodações, onze estudos (tabela 2) não relataram a temperatura, correspondendo a um viés de 40,7%, e apenas três estudos descreveram o ciclo de luz a que os ratos foram submetidos (YOSHIDA, 2012; ZHANG, 2015; VARELA, 2012). No entanto, todos os artigos incluídos nesta revisão mencionaram o tipo de acesso aos alimentos e / ou o tipo de nutrição fornecida aos animais, o que caracteriza um viés de 0% (tabela 2).

Tabela 2. Risco de viés utilizando a ferramenta SYRCLE (HOOIJMANS et al., 2014).

LISTA DE AUTORES	RANDOMIZAÇÃO	MASCARAMENTO	TEMPERATURA	ILUMINAÇÃO	CONDIÇÕES DE ACOMODAÇÃO	NUTRIÇÃO	COMITÊ INSTITUCIONAL DE ÉTICA	PRINCÍPIOS REGULATÓRIOS NACIONAIS OU INTERNACIONAIS
Cha, 2009	-	-	-	+	-	+	+	-
Froy, 2011	-	-	+	+	-	+	+	+
Velásquez, 2011	-	-	+	+	+	+	+	+
Claret, 2011	-	-	-	+	-	+	-	+
Yoshida, 2012	?	-	-	-	+	+	+	-
Verhulst, 2012	-	-	+	+	+	+	+	-
Wang, 2012	?	-	+	+	+	+	+	-
Varela, 2012	-	-	-	-	-	+	+	+
Dagon, 2012	-	-	-	+	-	+	+	-
Santos, 2013	?	-	+	+	+	+	+	+
Asai, 2014	-	-	+	+	+	+	+	+
Gao, 2015	?	-	-	+	+	+	+	+
Zhang, 2015	-	-	-	-	+	+	+	+
Alenazi, 2015	-	-	-	+	+	+	+	+
Quiñones, 2015	-	-	+	+	+	+	+	+
Alenazi, 2016	-	-	-	+	+	+	+	+
Rivas, 2017	-	-	+	+	+	+	+	-
Cao, 2017	?	-	+	+	+	+	+	+
Mandal, 2017	-	-	-	+	+	+	+	+
Lockie, 2018	-	-	+	+	-	+	+	+
Aoyama, 2018	-	-	+	+	+	+	+	-
Zhou, 2018	-	-	+	+	+	+	+	+
Cao, 2018	-	-	+	+	+	+	+	-
Xi, 2018	?	-	-	+	-	+	+	-
Chun, 2020	-	-	-	+	+	+	+	-

Cavalcante, 2020	-	-	+	+	+	+	+	-
Marangon, 2020	-	-	+	+	+	+	+	-

Fonte: A Autora, 2021.

Legenda: (+) = descrito; (-) = não descrito; (?) = descrito, mas o método não foi relatado.

No entanto, não existe um padrão no desenho experimental dos estudos, uma vez que realizaram diferentes procedimentos e experimentos para avaliar as relações existentes entre AMPK e neuropeptídeos, bem como o comportamento alimentar dos animais (tabela 1).

7 DISCUSSÃO

A AMPK é uma proteína heterotrimérica que consiste em uma subunidade catalítica α e duas subunidades regulatórias β e γ , que é ativada alostericamente por um aumento da razão AMP / ATP intracelular. A regulação da atividade de AMPK é complexa, exigindo fosforilação de treonina172 (Thr172) na subunidade catalítica α por quinases^{28,29}, como a quinase B1 do fígado (LKB1) e Ca^{2+} / calmodulina quinase, β quinase (Camkk β), regulando o metabolismo sistêmico por meio de vários efeitos sobre diferentes tecidos (HARDIE; ROSS; HAWLEY, 2012).

Em estudos com geração de ratos CamKK β nulos, a atividade da AMPK é modificada, resultando em menor ativação. Porém, AgRP, NPY e CART obtiveram resultados equivalentes entre a geração sem β quinase e entre os grupos que a apresentaram (CLARET et al., 2011).

Recentemente, outros locais de fosforilação nas subunidades α e β foram demonstrados, modificando a atividade da quinase (DJOUDER et al., 2010; HORMAN et al., 2006; HURLEY et al., 2006), estendendo assim os mecanismos potenciais de regulação da atividade da AMPK e seu efeito biológico. A fosforilação da AMPK nas subunidades α na serina 491 inibe sua atividade e, conseqüentemente, controla a ingestão alimentar e o peso corporal, com redução dos mesmos (DAGON et al., 2012).

Nos últimos anos têm sido investigadas funções mais complexas da AMPK no SNC, onde estabeleceram a importância da AMPK no hipotálamo médio-basal (HMB) na detecção da glicose (CLARET et al., 2007), em sua ação (YANG et al., 2010) e na resposta à hipoglicemia (MCCRIMMON et al., 2008). A AMPK é expressa em neurônios hipotalâmicos em níveis elevados (SAITO et al., 2009), onde atua como um sensor sistêmico de energia, regulando o apetite e o metabolismo energético (STARK; ASHLEY; ANDREWS, 2012; KOLA et al., 2006).

A disponibilidade de glicose se apresentou como fator de grande relevância para regulação dos comportamentos originados através da grelina e na expressão de neuropeptídeos hipotalâmicos (ZHANG et al., 2015; LOCKIE et al., 2018).

Estudo demonstrou que a administração de glicose em ratos machos resultou na redução de NPY e AgRP, afetando a atividade da AMPK, com considerável atenuação, e maior expressão de POMC (ZHANG et al., 2015). O mesmo efeito ocorreu com a administração de insulina, onde houve aumento de POMC, e redução

da expressão de AgRP e NPY em hipotálamo por meio da ativação do IRS-PI3K-saw AKT, inibindo as respostas de alimentação (RORATO et al., 2017). Além disso, na menor oferta de glicose circulante, controlada por meio da injeção de 2-DG, houve aumento na resposta da grelina, na atividade de AMPK e também de NPY (LOCKIE et al., 2018).

Outra substância, o lactato, foi estudada como possível modulador do sistema hipotalâmico associado à AMPK. Por meio de injeções intraperitoneais de frutose, sendo levemente convertido em lactato no hipotálamo, os ratos obtiveram menor consumo alimentar, redução da expressão da AMPK e NPY (CHA et al., 2009).

Sinais nutricionais e hormonais podem controlar a ingestão alimentar através da regulação da AMPK no hipotálamo (HARDIE, 2011). Estudos demonstraram que a AMPK hipotalâmica é sensível não só a alterações nos níveis de energia celular, mas também aos hormônios circulantes orexígenos e anorexígenos. Por sua vez, a modulação da atividade da AMPK inicia uma série de eventos que levam às alterações no comportamento alimentar (MINOKOSHI et al., 2004; ANDERSSON et al., 2004).

A AMPK no VMH é importante para a termogênese do tecido adiposo marrom e para a formação do tecido subcutâneo adiposo branco, enquanto a AMPK no núcleo aramado regula a ingestão de alimentos. A inibição da atividade da AMPK pelo estradiol e o hormônio tireoidiano protege o hipotálamo da lipotoxicidade e do estresse do retículo endoplasmático, que são as vias centrais patogênicas que contribuem para a resistência à insulina e leptina na obesidade (WANG; CHENG, 2018).

Essas alterações na atividade da AMPK hipotalâmica contribuem para o controle da expressão dos neuropeptídeos no ARC. Sinais nutricionais, como aumento na proporção de gordura e carboidratos da dieta, reduzem a atividade da AMPK no hipotálamo (QUIÑONES et al., 2015; AOYAMA et al., 2018).

Porém, sinais hormonais como grelina, aumentam a atividade da AMPK, induzindo uma maior expressão de NPY e AGRP (MANDAL et al., 2017), estimulando assim a ingestão alimentar (GAO et al., 2015; ALENAZI et al., 2016). Um estudo recente corrobora com os resultados anteriores, nos quais houve mais ativação da AMPK a partir da injeção peritoneal de grelina, em ratos alimentados com dieta normal (MARANGON, 2020). Desta forma a relação da AMPK com o comportamento alimentar é evidente, pois a partir da oscilação dos níveis

hormonais, como a grelina, tem a modulação da AMPK hipotalâmico, obtendo como resultado a regulação da fome (ANDERSSON et al., 2004).

Outros trabalhos testaram a administração de um inibidor da AMPK, Composto C (Cc), onde verificaram a capacidade deste de modificar a expressão de neuropeptídeos. Os dados mostram uma suspensão significativa da alimentação principal. De acordo com Mandal et al (2017), em ratos hipoglicêmicos os níveis de AMPK foram aumentados com o tratamento com Cc durante episódios antecedentes de hipoglicemia, indicando que a AMPK no cérebro posterior tem o tônus inibitório compensado por sinais estimuladores ainda não caracterizados.

Verificou-se que o hipertireoidismo também se apresenta como um fator que contribui para a modulação da AMPK. Em um estudo realizado por Varela et al. (2012) os ratos com hipertireoidismo mostraram uma redução acentuada no pAMPK α hipotalâmico e consequente expressão de mRNA dos neuropeptídeos orexigênicos derivados do ARC, como o AgRP (ARC anterior) e o aumento do NPY, enquanto os níveis do POMC anorexigênico diminuíram, o que desencadeou um lucro de peso significativamente menor que os eutireoidianos. Além desses, também se verificou que a injeção de angiotensina II (Ang II) induz perda de peso e redução da ingestão alimentar em FVB de camundongos.

Dados sugerem que a regulação negativa induzida por Ang II da expressão de NPY e orexina por meio de uma via de sinalização dependente de AT1aR é o principal mecanismo pelo qual a Ang II reduz a ingestão alimentar. Além disso, observou-se que a infusão de Ang II suprimiu significativamente a fosforilação da AMPK hipotalâmica (YOSHIDA et al., 2012).

A AMPK desempenha um papel fundamental na regulação da alimentação e tornou-se um novo alvo nos estudos anti-obesidade e síndrome metabólica. No hipotálamo, o papel de controle hormonal da ativação da AMPK é uma área interessante de pesquisa com muitas questões não respondidas: Quais são os mecanismos necessários que mediam a sinalização orexígena e anorexígena em hipotálamo para coordenar a resposta alimentar? Esses objetivos podem ser relevantes para o desenvolvimento de novas terapias para a obesidade.

No entanto, estudos são necessários para a identificação de sinais estimuladores da AMPK ainda não caracterizados. Além disso, para compreender diferentes vias envolvidas em sua regulação, seus diferentes meios e condições de

ativação, tornam necessária a realização de trabalhos envolvendo outras moléculas centrais e periféricas, bem como outras áreas do hipotálamo, como HL e PVN.

8 CONCLUSÕES

A partir dos resultados encontrados, verifica-se que a AMPK hipotalâmica possui relação com o controle do comportamento alimentar, em vista que sua diminuição também acarreta uma menor ingestão de alimentos. Além disso, a atividade de AMPK também é regulada a partir da disponibilidade de glicose e hormônios como os tireoidianos, estradiol, leptina e grelina, fatores que também interferem na atividade dos neuropeptídeos orexígenos e anorexígenos. Desta forma, as respostas semelhantes dos neuropeptídeos e AMPK evidenciam a modulação entre ambos no controle do comportamento alimentar.

REFERÊNCIAS

- ALENAZI, Fahaad SH et al. Role of estradiol in intrinsic hindbrain AMPK regulation of hypothalamic AMPK, metabolic neuropeptide, and norepinephrine activity and food intake in the female rat. **Neuroscience**, Elmsford, v. 314, p. 35-46, 2016.
- ANDERSSON, Ulrika et al. AMP-activated protein kinase plays a role in the control of food intake. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 279, n. 13, p. 12005-12008, 2004.
- AOYAMA, Koji et al. GTRAP3-18 regulates food intake and body weight by interacting with pro-opiomelanocortin. **The FASEB Journal**, Bethesda, v. 32, n. 1, p. 330-341, 2018.
- APONTE, Yexica; ATASOY, Deniz; STERNSON, Scott M. AGRP neurons are sufficient to orchestrate feeding behavior rapidly and without training. **Nature neuroscience**, New York, v. 14, n. 3, p. 351-355, 2011.
- ASTIZ, Mariana et al. Short-term high-fat diet feeding provides hypothalamic but not hippocampal protection against acute infection in male mice. **Neuroendocrinology**, Basel, v. 104, n. 1, p. 40-50, 2017.
- BECK, Bernard. Neuropeptides and obesity. **Nutrition**, Burbank, v. 16, n. 10, p. 916-923, 2000.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Pesquisa Nacional de Saúde 2019**: Percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.
- CARLING, David. The AMP-activated protein kinase cascade—a unifying system for energy control. **Trends in biochemical sciences**, Amsterdam, v. 29, n. 1, p. 18-24, 2004.
- CAVALIERE, Gina et al. Long feeding high-fat diet induces hypothalamic oxidative stress and inflammation, and prolonged hypothalamic AMPK activation in rat animal model. **Frontiers in physiology**, Lausanne, v. 9, p. 818, 2018.
- CHA, Seung Hun; LANE, M. Daniel. Central lactate metabolism suppresses food intake via the hypothalamic AMP kinase/malonyl-CoA signaling pathway. **Biochemical and biophysical research communications**, New York, v. 386, n. 1, p. 212-216, 2009.
- CLARET, Marc et al. AMPK is essential for energy homeostasis regulation and glucose sensing by POMC and AgRP neurons. **The Journal of clinical investigation**, New Haven, v. 117, n. 8, p. 2325-2336, 2007.
- CLARET, Marc et al. Deletion of Lkb1 in pro-opiomelanocortin neurons impairs peripheral glucose homeostasis in mice. **Diabetes**, New York, v. 60, n. 3, p. 735-745, 2011.

CONE, Roger D. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. **Nature neuroscience**, New York, v. 8, n. 5, p. 571-578, 2005.

COWLEY, Michael A. et al. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. **Neuron**, Cambridge, v. 37, n. 4, p. 649-661, 2003.

DHILLON, Sandeep S. et al. Cellular leptin resistance impairs the leptin-mediated suppression of neuropeptide Y secretion in hypothalamic neurons. **Endocrinology**, Los Angeles, v. 152, n. 11, p. 4138-4147, 2011.

DIANO, Sabrina et al. Peroxisome proliferation–associated control of reactive oxygen species sets melanocortin tone and feeding in diet-induced obesity. **Nature medicine**, New York, v. 17, n. 9, p. 1121-1127, 2011.

DIÉGUEZ, Carlos et al. Nicotine induces negative energy balance through hypothalamic AMP-activated protein kinase. **Diabetes**, New York, v. 61, n. 4, 2012.

DIÉGUEZ, Carlos et al. Hypothalamic control of lipid metabolism: focus on leptin, ghrelin and melanocortins. **Neuroendocrinology**, Basel, v. 94, n. 1, p. 1-11, 2011.

DJOUDER, Nabil et al. PKA phosphorylates and inactivates AMPK α to promote efficient lipolysis. **The EMBO journal**, Eynsham, v. 29, n. 2, p. 469-481, 2010.

DOLPHIN, Annette C. Calcium channel auxiliary $\alpha 2 \delta$ and β subunits: trafficking and one step beyond. **Nature Reviews Neuroscience**, London, v. 13, n. 8, p. 542-555, 2012.

FIGAROLA, James Lester et al. COH-SR4 reduces body weight, improves glycemic control and prevents hepatic steatosis in high fat diet-induced obese mice. **PloS One**, San Francisco, v. 8, n. 12, p. e83801, 2013.

FINUCANE, Mariel M. et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9·1 million participants. **The Lancet**, London, v. 377, n. 9765, p. 557-567, 2011.

GAO, Haijun; SISLEY, Stephanie; YALLAMPALLI, Chandra. Blunted hypothalamic ghrelin signaling reduces diet intake in rats fed a low-protein diet in late pregnancy. **Physiological reports**, Malden, v. 3, n. 12, p. e12629, 2015.

GARG, S. K. et al. Diabetes and cancer: two diseases with obesity as a common risk factor. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, Oxford, v. 16, n. 2, p. 97-110, 2014.

HAN, Changjie; ZHAO, Qingguo; LU, Baisong. The role of nitric oxide signaling in food intake; insights from the inner mitochondrial membrane peptidase 2 mutant mice. **Redox biology**, Amsterdam, v. 1, n. 1, p. 498-507, 2013.

HARDIE, D. Grahame. Sensing of energy and nutrients by AMP-activated protein kinase. **The American journal of clinical nutrition**, Bethesda, v. 93, n. 4, p. 891S-

896S, 2011.

HARDIE, D. Graeme; HAWLEY, Simon A.; SCOTT, John W. AMP-activated protein kinase—development of the energy sensor concept. **The Journal of physiology**, London, v. 574, n. 1, p. 7-15, 2006.

HENDERSON, Yoko O.; SMITH, Gerard P.; PARENT, Marise B. Hippocampal neurons inhibit meal onset. **Hippocampus**, New York, v. 23, n. 1, p. 100-107, 2013.

HOOIJMANS, Carlijn R. et al. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. **BMC medical research methodology**, London, v. 14, n. 1, p. 1-9, 2014.

HORMAN, Sandrine et al. Insulin antagonizes ischemia-induced Thr172 phosphorylation of AMP-activated protein kinase α -subunits in heart via hierarchical phosphorylation of Ser485/491. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 281, n. 9, p. 5335-5340, 2006.

HURLEY, Rebecca L. et al. Regulation of AMP-activated protein kinase by multisite phosphorylation in response to agents that elevate cellular cAMP. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 281, n. 48, p. 36662-36672, 2006.

IBGE. **Pesquisa nacional de saúde 2019**: atenção primária à saúde e informações antropométricas: Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 66p. 2020.

IKENASIO-THORPE, Bettina A. et al. Prenatal influences on susceptibility to diet-induced obesity are mediated by altered neuroendocrine gene expression. **Journal of Endocrinology**, Bristol, v. 193, n. 1, p. 31-37, 2007.

JO, Young-Hwan et al. Oleic acid directly regulates POMC neuron excitability in the hypothalamus. **Journal of neurophysiology**, Washington, v. 101, n. 5, p. 2305-2316, 2009.

KAHN, Barbara B. et al. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. **Cell metabolism**, Cambridge, v. 1, n. 1, p. 15-25, 2005.

KOLA, Blerina et al. Expanding role of AMPK in endocrinology. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, New York, v. 17, n. 5, p. 205-215, 2006.

LOCKIE, Sarah H. et al. Glucose availability predicts the feeding response to ghrelin in male mice, an effect dependent on AMPK in AgRP neurons. **Endocrinology**, Los Angeles, v. 159, n. 11, p. 3605-3614, 2018.

LU, Zhonglei et al. pRb is an obesity suppressor in hypothalamus and high-fat diet inhibits pRb in this location. **The EMBO journal**, Eynsham, v. 32, n. 6, p. 844-857, 2013.

MANDAL, Santosh K. et al. Role of hindbrain adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase (AMPK) in hypothalamic AMPK and metabolic neuropeptide

adaptation to recurring insulin-induced hypoglycemia in the male rat. **Neuropeptides**, Edinburgh, v. 66, p. 25-35, 2017.

MCCRIMMON, Rory J. et al. Key role for AMP-activated protein kinase in the ventromedial hypothalamus in regulating counterregulatory hormone responses to acute hypoglycemia. **Diabetes**, New York, v. 57, n. 2, p. 444-450, 2008.

MINOKOSHI, Yasuhiko et al. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. **Nature**, London, v. 428, n. 6982, p. 569-574, 2004.

MOHER, David et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. **Systematic reviews**, London, v. 4, n. 1, p. 1-9, 2015.

MORTON, G. J. et al. Central nervous system control of food intake and body weight. **Nature**, London, v. 443, n. 7109, p. 289-295, 2006.

PARENT, Marise B.; DARLING, Jenna N.; HENDERSON, Yoko O. Remembering to eat: hippocampal regulation of meal onset. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, Bethesda, v. 306, n. 10, p. R701-R713, 2014.

QUIÑONES, Mar et al. Hypothalamic CaMKK β mediates glucagon anorectic effect and its diet-induced resistance. **Molecular metabolism**, München, v. 4, n. 12, p. 961-970, 2015.

REJESKI, W. Jack et al. Lifestyle change and mobility in obese adults with type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 366, n. 13, p. 1209-1217, 2012.

RIVERA, Patricia et al. Perinatal free-choice of a high-calorie low-protein diet affects leptin signaling through IRS1 and AMPK dephosphorylation in the hypothalami of female rat offspring in adulthood. **Acta Physiologica**, Oxford, v. 226, n. 2, p. e13244, 2019.

RORATO, Rodrigo et al. LPS-induced low-grade inflammation increases hypothalamic JNK expression and causes central insulin resistance irrespective of body weight changes. **International journal of molecular sciences**, Basel, v. 18, n. 7, p. 1431, 2017.

SAITO, Mariko et al. Developmental profiles of lipogenic enzymes and their regulators in the neonatal mouse brain. **Neurochemical research**, New York, v. 34, n. 11, p. 1945-1954, 2009.

SANTOS, Cristina Mamédio da Costa; PIMENTA, Cibele Andrucioli de Mattos; NOBRE, Moacyr Roberto Cuce. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. **Revista latino-americana de enfermagem**, Ribeirão Preto-SP, v. 15, p. 508-511, 2007.

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

SETH, Anil K.; BARRETT, Adam B.; BARNETT, Lionel. Granger causality analysis in neuroscience and neuroimaging. **Journal of Neuroscience**, Baltimore, v. 35, n. 8, p. 3293-3297, 2015.

SOUZA, Maria de Fatima Marinho de; FRANÇA, Elisabeth Barboza; CAVALCANTE, Adeilson. Carga da doença e análise da situação de saúde: resultados da rede de trabalho do Global Burden of Disease (GBD) Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 20, p. 1-3, 2017.

STARK, Romana; ASHLEY, Sarah E.; ANDREWS, Zane B. AMPK and the neuroendocrine regulation of appetite and energy expenditure. **Molecular and cellular endocrinology**, Amsterdam, v. 366, n. 2, p. 215-223, 2013.

SWART, I. et al. Hypothalamic NPY, AGRP, and POMC mRNA responses to leptina and refeeding in mice. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, Bethesda, v. 283, n. 5, p. R1020-R1026, 2002.

TAUBE, A et al. Inflammation and metabolic dysfunction: links to cardiovascular diseases. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**. Bethesda, v. 302, n. 11, H2148-65, 2012.

VARELA, Luis et al. Hypothalamic mTOR pathway mediates thyroid hormone-induced hyperphagia in hyperthyroidism. **The Journal of pathology**, London, v. 227, n. 2, p. 209-222, 2012.

WANG, Baile; CHENG, Kenneth King-Yip. Hypothalamic AMPK as a mediator of hormonal regulation of energy balance. **International journal of molecular sciences**, Basel, v. 19, n. 11, p. 3552, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and Overweight**. Geneva: WHO, 2018.

XUE, Bingzhong; KAHN, Barbara B. AMPK integrates nutrient and hormonal signals to regulate food intake and energy balance through effects in the hypothalamus and peripheral tissues. **The Journal of physiology**, London, v. 574, n. 1, p. 73-83, 2006.

YANG, Clair S. et al. Hypothalamic AMP-activated protein kinase regulates glucose production. **Diabetes**, New York, v. 59, n. 10, p. 2435-2443, 2010.

ZHANG, Juan, et al. "ERK1/2 mediates glucose-regulated. **Endocrinology**, Bristol, v. 54 p. 125-135, 2015.