

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

REBECA DA GAMA AGUIAR

**REGULAÇÃO DOS MECANISMOS DA FOME E SACIEDADE
EM RATOS CONSUMIDORES DE SACAROSE**

UBERLÂNDIA

2021

REBECA DA GAMA AGUIAR

REGULAÇÃO DOS MECANISMOS DA FOME E SACIEDADE
EM RATOS CONSUMIDORES DE SACAROSE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Uberlândia como requisito para a obtenção do grau de Bacharelado no Curso de Ciências Biológicas.

Orientador: Dr. Alexandre Antonio Vieira

UBERLÂNDIA

2021

REGULAÇÃO DOS MECANISMOS DA FOME E SACIEDADE
EM RATOS CONSUMIDORES DE SACAROSE

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado
para obtenção do grau de Bacharelado no
curso de Ciências Biológicas da
Universidade Federal de Uberlândia (MG)
pela banca examinadora formada por:

Uberlândia, 26 de maio de 2021.

Prof. Dr. Alexandre Antonio Vieira
Docente do Departamento de Fisiologia
Instituto de Ciências Biomédicas – ICBIM

Prof^ª. Dr^ª. Erika Renata Barbosa Neiro
Docente do Departamento de Fisiologia
Instituto de Ciências Biomédicas – ICBIM

Prof^ª. Vanessa Santana Vieira Santos
Mestre em Genética e Bioquímica
Instituto de Biotecnologia – IBTEC

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente aos meus pais, Sandro e Ana Carla, que sempre me incentivaram em meus estudos e são os principais responsáveis pela pessoa que sou e local em que me encontro hoje. Obrigada por todo o amor, carinho, cuidado e apoio. Vocês são tudo para mim. Obrigada também aos meus irmãos Ester, Rafael e Deda, por terem compartilhado momentos de alegria e por toda a cumplicidade, mesmo à distância.

Obrigada ao meu companheiro de vida Vitor, por toda a paciência e carinho, por ter me ajudado a crescer profissional e pessoalmente, e por ter sido sempre tão amável. Também aos meus amigos Rodrigo, Amanda, Mariana, Luiz, Caique e Alice, que sempre estiveram presentes para me apoiar e incentivar nos momentos difíceis, bem como para festejar e comemorar os momentos felizes.

Obrigada imensamente ao meu orientador Alexandre, por ter me ensinado tanto e por ter sido sempre tão paciente, se tornando um modelo e fonte de inspiração para mim, e fazendo com que eu me esforçasse para dar sempre o meu melhor. Obrigada também à Prof^a. Erika e à Prof^a. Vanessa, por terem gentilmente aceitado o convite de compor esta banca e por toda a ajuda no presente trabalho.

Agradeço também à Universidade Federal de Uberlândia pela oportunidade de realizar este estudo e por todas as experiências maravilhosas que me foram proporcionadas. Também à FAPEMIG pelo incentivo através de uma bolsa de Iniciação Científica que fomentou a realização desse projeto, e por ser uma fundação tão importante de amparo à pesquisa e à ciência.

E por último, gostaria de agradecer ao meu gato Rémy, por todo o amor e companhia. Obrigada por todas as conversas, silenciosas ou não, e por sempre ter sido uma luz em minha vida. Sei que nunca estarei sozinha enquanto o tiver como animal de estimação.

RESUMO

A fome e a saciedade são sensações fisiológicas responsáveis por manter o equilíbrio entre a energia consumida e gasta em nosso organismo. Desequilíbrios nestes mecanismos estão relacionados ao aparecimento de diversas doenças como obesidade, hipertensão, diabetes etc. A sacarose, açúcar-de-mesa comum, possui alto índice glicêmico e é frequentemente consumida pela população em geral. O consumo exagerado deste carboidrato vem sendo apontado como problema de saúde pública. O objetivo deste estudo, portanto, foi investigar o consumo basal de ração em ratos consumidores crônicos de sacarose 20 % e alguns de seus mecanismos de inibição da fome. Foram utilizados 10 ratos Wistar nos experimentos, divididos em dois grupos. O grupo Controle recebeu tratamento com ração e água, enquanto o grupo Tratado recebeu ração e solução de sacarose 20 %. Após dois meses de tratamento, foi feito o registro de peso, de ingestão basal de ração e solução (água ou sacarose 20 %) e dois testes de inibição da fome, através dos protocolos: 1) injeção de angiotensina II (ANG II) ou salina no ventrículo lateral (VL) dos ratos; 2) teste do glicostato encefálico com oferta de sacarose 20 % ou água trinta minutos antes do registro da ingestão de ração. Os resultados obtidos a partir do registro da ingestão basal mostraram que os ratos do grupo Tratado com sacarose 20 % ingeriam, em média, menos ração (9,25 g) quando comparados aos animais do grupo Controle (22,6 g). Não houve diferença estatisticamente significativa no ganho peso entre os dois grupos. Entretanto, o grupo Tratado apresentou acúmulo de tecido epididimal (8,2 g) quando comparado com o grupo Controle (2,8 g). Em relação ao consumo de soluções, a ingestão de sacarose 20 % pelo grupo Tratado foi maior no segundo, terceiro e quarto dia de registro, quando comparada com a ingestão de água no grupo Controle. Os resultados do protocolo 1, por sua vez, mostraram que apesar da privação alimentar do teste ter produzido fome nos animais, não houve diferença significativa na quantidade de ração ingerida pelos ratos dos diferentes grupos durante as 2 horas de registro. Já os resultados do protocolo 2 mostraram que os ratos Controle que receberam sacarose 20 % durante o teste apresentaram uma ingestão de ração maior quando comparada com a do grupo Tratado cronicamente que recebeu água durante o teste. Nosso estudo mostra, portanto, que o consumo crônico de sacarose 20 % provocou diminuição na ingestão de ração e aumento de gordura epididimal, ao passo que a exposição aguda à sacarose 20 % causou potencialização da fome após 2 horas de teste.

Palavras-chave: Sacarose, Angiotensina II, Fome e Saciedade, Síndrome Metabólica.

ABSTRACT

Hunger and satiety are physiological feelings which are responsible to maintaining the balance between the energy consumed and spent in our body. Instabilities in these mechanisms are related to the appearance of several diseases such as obesity, hypertension, diabetes etc. Sucrose, which is the common table sugar, has a high glycemic index and is frequently consumed by the general population. The excessive consumption of this carbohydrate has been identified as a public health problem. Therefore, the aim of this study was to investigate the basal food intake in rats with chronic ingestion of 20 % sucrose and some of the mechanisms involved in hunger inhibition. Ten Wistar rats were used in the experiments, divided into two groups. The Control group received treatment with food and water, while the Treated group received food and a 20 % solution of sucrose. After two months of treatment, body weight and basal intake of food and solutions (water or 20 % sucrose) were recorded, and hunger inhibition tests were performed by using two protocols: 1) angiotensin II (ANG II) or saline injections into the lateral ventricle (LV) of the rats; 2) glucostatic test with water or 20 % sucrose 30 minutes before food intake records. The results obtained from the basal intake records showed that the animals of the Treated group ingested, on average, less food (9.25 g) when compared to Control group animals (22.6 g). There was no statistically significant difference between the weight gain of the two groups. However, Treated animals presented an accumulation of epididymal tissue (8.2 g) when compared to Control group animals (2.8 g). Regarding the solution consumption, 20 % sucrose intake values from the Treated group were higher in the second, third and fourth day of register, when compared to the water intake values from the Control group. The results of protocol 1 showed that although the test's food deprivation has produced hunger in the animals, there was no significant difference in the amount of food ingested by the rats of the different groups during the 2 hours of registration. The results of protocol 2 showed that Control rats that received 20 % sucrose during the test had a higher food intake when compared to Treated animals that received water during the test. Therefore, our study shows that chronic consumption of sucrose 20 % caused a decrease in food intake and an increase in epididymal fat, whereas acute exposure to sucrose 20 % caused a potentiation of hunger after 2 hours of test.

Keywords: Sucrose, Angiotensin II, Hunger and Satiety, Metabolic Syndrome.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVOS.....	13
3. METODOLOGIA	13
3.1. Animais.....	13
3.2. Registro da Ingestão Basal	14
3.3. Cirurgia Cerebral para Implante de Cânula no Ventrículo Lateral (VL)	15
3.4. Testes de Inibição da Fome	16
3.4.1. Teste com ANG II.....	16
3.4.2. Teste do Glicostato.....	17
3.5. Eutanásia e Remoção de Órgãos.....	18
3.6. Protocolo em Linha.....	18
3.7. Preparo dos Resultados e Análises Estatísticas	18
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	19
4.1. Peso dos Animais	19
4.2. Ingestão Basal	20
4.3. Testes de Inibição da Fome	22
4.3.1. Teste com ANG II.....	22
4.3.2. Teste do Glicostato.....	24
5. CONCLUSÃO	27
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28
ANEXO I.....	32
ANEXO II	33

1. INTRODUÇÃO

O consumo excessivo de alimentos, somado ao sedentarismo e a fatores genéticos, vem sendo cada vez mais apontado por pesquisadores como fonte de risco à vida da população mundial. No Brasil, o número de pessoas consideradas obesas cresce a cada dia que passa e engloba indivíduos de todas as faixas etárias, sexos e níveis de renda (DIAS et al., 2017). Estas alterações para mais na ingestão de alimentos podem representar desequilíbrios entre a energia consumida e gasta, e estão relacionadas a diversas doenças metabólicas e cardiovasculares.

A Síndrome Metabólica (SM), outrora conhecida como síndrome X, síndrome da resistência à insulina ou quarteto da morte (ECKEL et al., 2005; REAVEN, 1993; KAPLAN, 1989), é um conjunto de doenças cardiovasculares que inclui hiperinsulinemia, intolerância à glicose, dislipidemia, obesidade e hipertensão (CARDINALI & VIGO, 2017). Hoje, a SM é considerada problema de saúde pública com incidência crescente e está relacionada a distúrbios metabólicos graves como hipertensão, diabetes e obesidade. A má alimentação e o consumo exagerado de determinadas substâncias, como os açúcares, estão fortemente relacionadas ao surgimento e agravamento dessas patologias.

A sacarose, popularmente conhecida como açúcar-de-mesa, é um carboidrato altamente consumido e está presente cada vez mais em nossas dietas e nos alimentos industrializados que ingerimos. Esta sacarose, que possui alto índice glicêmico, é consumida por crianças, adultos e idosos e é encontrada em praticamente todos os lares. Outros tipos de açúcares também são encontrados no cardápio de consumo humano, como por exemplo o açúcar refinado, o xarope de milho e a frutose. O consumo não moderado de alimentos industrializados e com açúcares de adição vem sendo alvo de estudos que o relacionam ao aumento nos índices de comorbidades como obesidade, diabetes, câncer, dislipidemia e aterosclerose (GAINO & SILVA, 2011).

Diversos estudos demonstram que pessoas que consomem bebidas artificialmente adoçadas regularmente possuem a saúde prejudicada mais do que pessoas que não consomem (SWITHERS, 2013). Além disso, o consumo excessivo de açúcares influencia o sistema neuroquímico de recompensa e provoca alterações no sistema nervoso central (ROSA et al., 2008). Estudos recentes em nosso laboratório mostraram que ratos com

acesso crônico a solução de frutose 20 % apresentaram uma importante característica da SM: o acúmulo de tecido adiposo (tabela 1).

Tecido Adiposo	Grupo Controle	Grupo Frutose 20 %
Epididimal	2,8 ± 0,9	5,3 ± 0,5
Perirrenal	1,1 ± 0,3	2,3 ± 0,5

Tabela 1. Peso em gramas dos tecidos adiposos epididimal e perirrenal.

A fome, que basicamente significa o “desejo de comer”, é uma sensação fisiológica complexa que envolve a participação de diferentes órgãos e sistemas na tentativa de manter a homeostase e a vida. Diversos mecanismos estão interligados no controle do apetite, formando uma vasta rede de comunicações que regula a ingestão alimentar. Áreas distintas do nosso cérebro funcionam como centros da fome e saciedade, em resposta às nossas reservas e necessidades energéticas (ERLANSON-ALBERTSSON, 2005). O hipotálamo, por exemplo, é uma das regiões do sistema nervoso central que possui controle do apetite e que está conectada a outros sistemas e sinais periféricos que atuam via circuitos de recompensa (LANDEIRO & QUARANTINI, 2011 apud HEISLER et al., 2007).

Um dos estímulos internos que provoca a sensação de fome ou saciedade é a queda ou elevação, respectivamente, dos níveis de glicose no sangue. Assim sendo, quando a concentração de açúcar em nossa corrente sanguínea está baixa, sentimos fome como resposta à necessidade fisiológica que temos de aumentar nossa reserva energética. Esta teoria é conhecida como teoria do glicostato encefálico (MAYER, 1953). Além disso, diversos sistemas interagem entre si para manter o controle entre as sensações de fome e saciedade e, conseqüentemente, a homeostase em nosso organismo. Células pancreáticas, por exemplo monitoram constantemente a concentração de glicose em nossa corrente sanguínea e, através de feedback negativo, controlam a produção de hormônios relacionados ao comportamento alimentar (OLIVEIRA & CAMPOS NETO, 2015).

A inibição da fome é mediada, dentre outros mecanismos, através de diversas substâncias do sistema neuroendócrino, como por exemplo a insulina, a leptina, a colecistocinina e a grelina (BITTENCOURT & ELIAS, 2005; BEAR et al., 2017). A figura 1 representa um esquema simples sobre alguns dos mecanismos controladores da fome e saciedade. Importante notar que a diminuição da fome pode ocorrer graças à supressão do próprio centro da fome ou em resposta à estimulação do centro da saciedade.

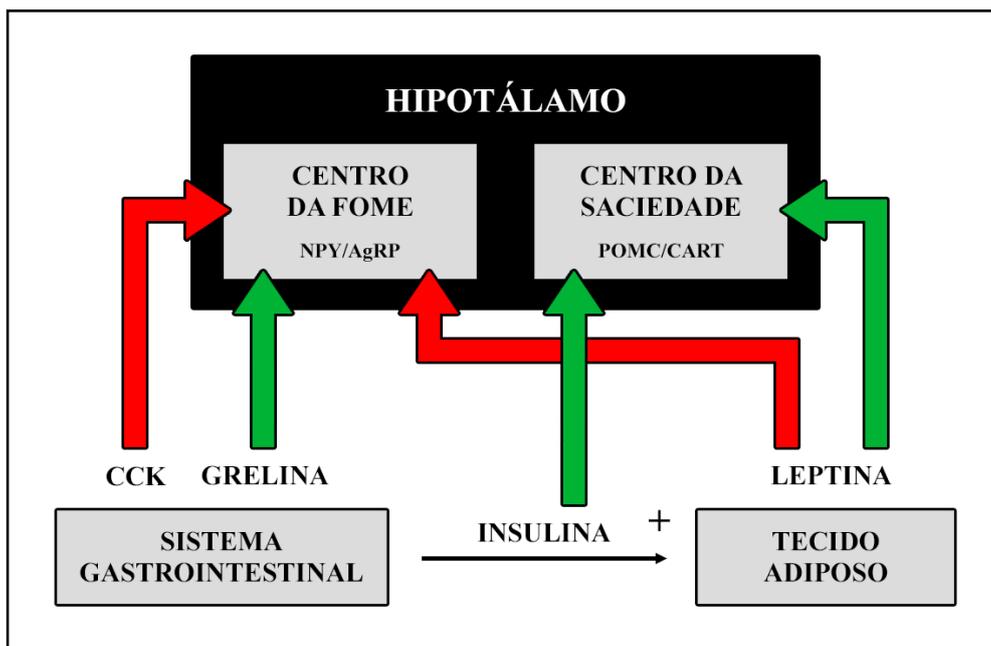


Figura 1. Papel de alguns hormônios periféricos no controle da fome e saciedade. A seta vermelha representa inibição e a verde, estimulação. (+) Estímulo para liberação de leptina.

No núcleo arqueado do hipotálamo, dois grupos de neurônios estão relacionados ao controle da fome e da saciedade: aqueles que expressam neuropeptídeo Y (NPY) e proteína relacionada à agouti (AgRP) e aqueles que expressam pró-opiomelanocortina (POMC) e transcrito regulado por anfetamina e cocaína (CART). No centro da fome, os neurônios NPY/AgRP atuam como estimuladores da ingestão alimentar, enquanto a subpopulação neuronal POMC/CART atua no centro da saciedade induzindo a perda de apetite (ALVAREZ-LEITE et al., 2016; DAMIANI & DAMIANI, 2011).

Algumas substâncias produzidas em nosso organismo também atuam sobre o controle do comportamento alimentar. A insulina é um hormônio secretado pelo pâncreas que, dentre outras funções, atravessa a barreira hematoencefálica e age provocando redução na ingestão alimentar (BANKS et al., 1997; SCHWARTZ et al., 2000). Já a

leptina, proteína secretada pelos adipócitos, age no núcleo arqueado do hipotálamo (ARQ) inibindo a ingestão de nutrientes e aumentando o gasto energético. As concentrações de leptina são influenciadas pela adiposidade corporal e por fatores hormonais ou nutricionais, enquanto as de insulina estão diretamente ligadas ao consumo de alimentos. Ambas são hormônios cruciais na regulação do balanço energético a longo prazo, modulando a expressão de neuropeptídeos hipotalâmicos que regulam o comportamento alimentar e o peso corporal (LANDEIRO & QUARANTINI, 2011 apud KLOK et al., 2007; ALVAREZ-LEITE et al., 2016).

A colecistocinina (CCK) é outro exemplo de substância que modula o comportamento alimentar. Trata-se de um peptídeo secretado por células do intestino (duodeno e jejuno) na presença de nutrientes no lúmen intestinal, que possui ação supressora na ingestão de alimentos e está fortemente associado à sensação de saciedade (BITTENCOURT & ELIAS, 2005; ALVAREZ-LEITE et al., 2016). A grelina, por sua vez, é um peptídeo orexígeno secretado por células gástricas, cujos níveis circulantes no organismo apresentam-se elevados antes das refeições e logo caem após o consumo de alimentos. Tanto a CCK quanto a grelina são associadas à regulação da ingestão a curto prazo e variam de acordo com o aporte calórico da refeição ingerida.

Além dessas substâncias, a angiotensina II (ANG II) também influencia o comportamento alimentar através da atenuação da ingestão de nutrientes (PAES, 2016). A ANG II é um dos produtos do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), e participa também da manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico e controle cardiovascular (MCKINLEY et al., 2003). A molécula precursora do SRAA é o angiotensinogênio, que, após clivagem, dá origem à ANG I pela ação da enzima renina. A ANG I, por sua vez, é convertida em ANG II pela enzima conversora de angiotensina (ECA). Nas glândulas adrenais, a ANG II estimula a liberação de aldosterona, substância que age nos rins provocando retenção de sódio no organismo (RIBEIRO & FLORÊNCIO, 2000). Ademais, a ANG II age no hipotálamo estimulando a liberação do hormônio antidiurético vasopressina (ADH), que, por sua vez, induz a reabsorção de água pelos rins.

Além de possuir efeito sobre o volume dos líquidos corporais e pressão arterial, a ANG II influencia também o controle da fome e saciedade. Yoshida et al. (2012) demonstraram que infusões de ANG II no cérebro de ratos causaram diminuição no consumo alimentar através da redução da expressão de diferentes neuropeptídeos

orexígenos no hipotálamo. Além disso, devido a seus efeitos facilitadores sobre a atividade simpática e aumento de pressão arterial, técnicas de redução na síntese da ECA ou de bloqueio dos receptores da ANG II vêm sendo utilizadas para o tratamento de hipertensão (KLOET et al., 2010).

Diversas outras substâncias também participam na modulação e no controle das sensações de fome e saciedade. Diferentes áreas em nosso corpo se comunicam e se relacionam para regular o balanço energético e a homeostase em nosso organismo. Pesquisas que unem desequilíbrios no controle glicêmico e distúrbios metabólicos, relacionando-os ao controle dos mecanismos de fome e saciedade, se fazem importantes a partir do momento em que estas situações estão presentes no cotidiano da população mundial e afetam a vida de diversos indivíduos ao redor do planeta. Por altas concentrações de açúcares no sangue estarem fortemente relacionadas a disfunções metabólicas e cardíacas, é necessário que seus mecanismos de ação sejam bem esclarecidos e estudados para que novas abordagens possam ser feitas no combate a estas patologias.

2. OBJETIVOS

O presente estudo buscou entender melhor sobre o controle da fome e saciedade, investigando se o consumo excessivo de sacarose afetaria os mecanismos inibitórios da ingestão de alimentos – fator significativo quanto ao desenvolvimento de doenças preocupantes e cada vez mais comuns. Dois protocolos foram produzidos para examinar a inibição da fome tanto em ratos controle como em ratos consumidores crônicos de sacarose 20 %: 1) Inibição da fome produzida pela injeção de ANG II no ventrículo lateral (VL); 2) Inibição da fome produzida pela ativação do glicostato encefálico, através da oferta de soluções (água ou sacarose 20 %) trinta minutos antes do teste.

3. METODOLOGIA

3.1. Animais

Foram utilizados 10 (dez) ratos Wistar fornecidos pela Rede de Biotério de Roedores da UFU (REBIR/UFU). Após estarem com peso aproximado de 100 gramas,

foram levados para o depósito da DEFIS (Departamento de Ciências Fisiológicas) e alojados em caixas brancas grandes (5 animais por caixa) em sala com temperatura controlada de 22 °C (± 1 °C), umidade relativa do ar média de 50 a 60 %, em um ciclo claro/escuro de 12 horas.

Inicialmente, os animais foram divididos em dois grupos (figura 2). O primeiro, grupo Controle, era composto por animais que tiveram livre acesso a água e ração comercial para roedores. Já o segundo, grupo Tratado, era composto por animais que tiveram livre acesso a uma solução de sacarose 20 % e a ração comercial para roedores.

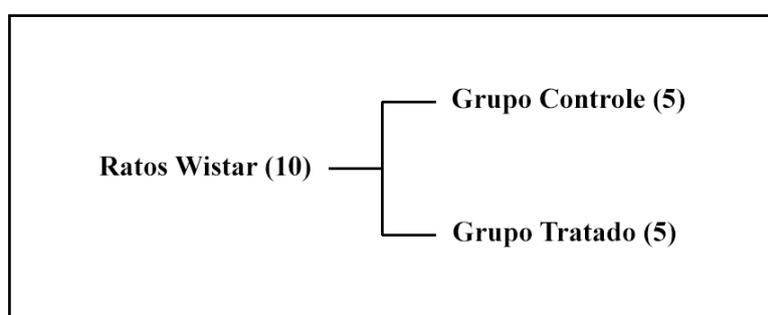


Figura 2. Divisão inicial dos animais em dois grupos para o período de tratamento.

Todos os ratos foram observados durante todo o tempo de pesquisa e diante de qualquer indício de dor e/ou desconforto, foram tomadas medidas que iam desde a administração de analgésicos até a eutanásia imediata do animal do grupo amostral. Os protocolos foram aprovados pelo Comitê de Ética na Utilização de Animais UFU (CEUA 086/17).

3.2. Registro da Ingestão Basal

Após dois meses de tratamento, os animais foram transferidos das caixas para gaiolas metabólicas (representadas na figura 3) e lá alojados individualmente durante cinco dias para registro da ingestão basal de ração e solução. A medição foi feita através da pesagem dos recipientes antes e depois do consumo pelo animal, sendo a diferença entre elas considerada como a quantidade ingerida. Os tratamentos relativos ao item “3.1. Animais” continuaram da mesma forma durante a permanência na gaiola metabólica, ou seja, o grupo Controle continuou ingerindo água e o grupo Tratado, sacarose 20 %.



Figura 3. Gaiolas metabólicas.

3.3. Cirurgia Cerebral para Implante de Cânula no Ventrículo Lateral (VL)

Após os cinco dias de registro da ingestão de ração e solução, os ratos foram preparados para a cirurgia de implante de cânula de aço inoxidável no VL. Os animais foram anestesiados com cetamina (80 mg/kg) + xilazina (8 mg/kg) e adaptados a um aparelho estereotáxico. Utilizando-se o bregma do aparelho, foram determinados os pontos de introdução da cânula nas cabeças dos ratos. Após introduzidas, foram fixadas com resina acrílica presa a dois parafusos também fixados nas calotas cranianas dos animais. Em seguida, os ratos voltaram para suas respectivas gaiolas metabólicas e foram observados durante o período de recuperação, atentando-se à possível presença de “sinais BAR” de desconforto, que incluem o brilho dos pelos (B), a condição de alerta (A) e a capacidade do animal em reagir (R) a algum estímulo, como por exemplo o toque. Os tratamentos relativos ao item “3.1. Animais” continuaram da mesma maneira (água ou sacarose 20 %). Imediatamente após a cirurgia e durante os três primeiros dias de recuperação (a cada 12 horas), todos os ratos receberam o analgésico/anti-inflamatório cetoprofeno (5 mg/kg).

3.4. Testes de Inibição da Fome

Os protocolos utilizados foram desenvolvidos em nosso próprio laboratório e adaptados para a realização do presente estudo. Para os testes de inibição da fome, os ratos foram submetidos a um período de jejum de 24 horas para a indução da fome. A privação alimentar foi feita para que as estratégias de inibição com ANG II (no primeiro teste) ou sacarose 20 % (no segundo) atuassem enquanto os animais estivessem sentindo fome. Desta forma, a alta ingestão de ração seria atenuada através das substâncias utilizadas em cada protocolo. Além disso, os testes foram executados durante a noite, período em que os ratos são mais ativos e apresentam comportamento alimentar intensificado. O período noturno inicia-se assim que as luzes da sala em que os animais se encontravam apagam-se. Imediatamente após o apagar das luzes, a ração foi ofertada aos animais para cálculo do consumo após uma e duas horas.

3.4.1 Teste com ANG II

Dez dias após a cirurgia cerebral para implante de cânula no VL (período de recuperação), o primeiro teste de inibição da fome foi realizado. Para tal, cada grupo foi dividido em dois subgrupos de acordo com a substância a ser inserida no VL dos animais durante o teste em questão – salina ou ANG II (figura 4).

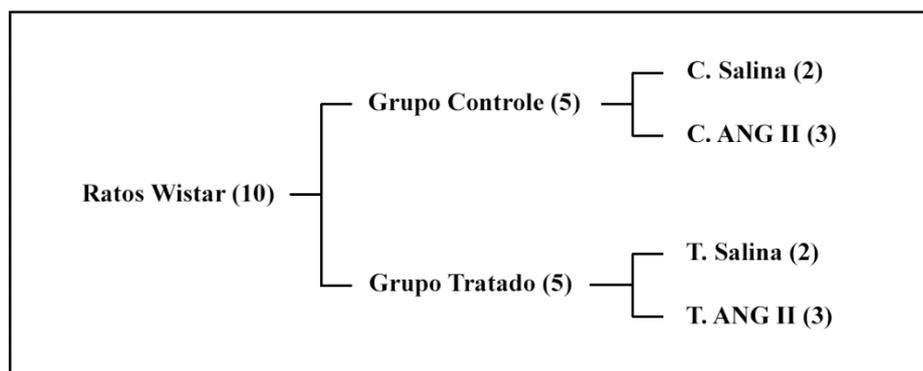


Figura 4. Divisão dos grupos iniciais em subgrupos para o teste com ANG II.

Todos os animais foram privados de ração durante vinte e quatro horas (para indução da fome) e todos ficaram com acesso somente à água (inclusive os que estavam sendo tratados com sacarose 20 %). No dia seguinte, quatro horas antes do apagar das luzes, foi restringido também o acesso à água para todos os animais. Quinze minutos antes

do apagar das luzes, foi injetado ANG II ou salina no VL dos ratos, de acordo com o grupo ao qual pertencia cada animal. Ao apagar das luzes, a ração foi ofertada novamente e a ingestão alimentar foi registrada após uma e duas horas. No final do teste, os animais retornaram ao tratamento normal descrito no item “3.1. Animais”, com água ou sacarose 20 %.

3.4.2. Teste do Glicostato

Uma semana após o teste com a ANG II, foi realizado o teste do glicostato encefálico. Para tal, os subgrupos preexistentes (mencionados no item anterior “3.4.1. Teste com ANG II”) mantiveram-se os mesmos, de forma que os animais permaneceram em agrupamentos idênticos em ambos os experimentos. Foram renomeados de acordo com a substância a ser ofertada aos ratos no presente teste, conforme a figura 5:

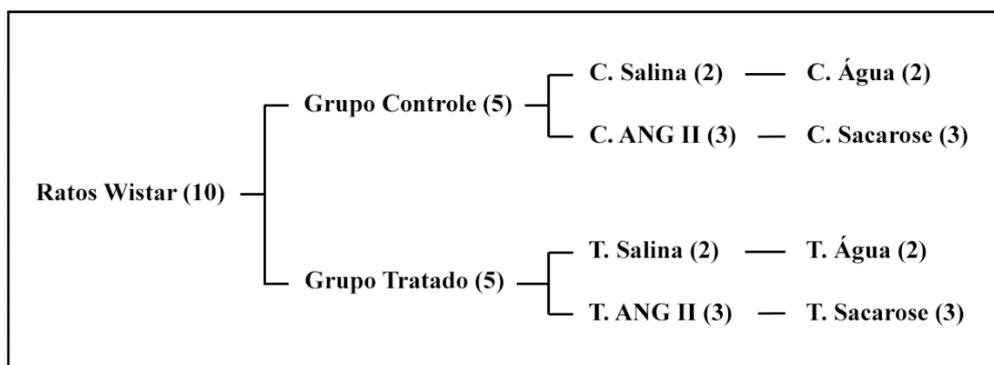


Figura 5. Renomeação dos subgrupos previamente definidos para o teste do glicostato.

Inicialmente, os animais foram privados de ração durante vinte e quatro horas (para a indução da fome) e todos ficaram com acesso somente a água (inclusive os que estavam sendo tratados com sacarose 20 %). No dia seguinte, quatro horas antes do apagar das luzes, foi restringido também o acesso à água para todos os animais. Trinta minutos antes do apagar das luzes, foi ofertado sacarose 20 % ou água, de acordo com o grupo de cada animal. Ao apagar das luzes, a ração foi ofertada novamente e a ingestão alimentar foi registrada após uma e duas horas. No final do teste, os animais retornaram individualmente para caixas pequenas para posterior eutanásia.

3.5. Eutanásia e Remoção de Órgãos

Ao final dos experimentos, os animais foram submetidos ao protocolo de eutanásia. Eles foram profundamente anestesiados com tiopental sódico (150 mg/kg) e imediatamente após a parada cardiorrespiratória, foram feitas coletas dos tecidos adiposos perirrenal e epididimal para posterior pesagem, bem como remoção dos cérebros para a verificação da localização da cânula no VL.

3.6. Protocolo em Linha

O protocolo em linha do experimento está representado na figura 6, disposta a seguir.

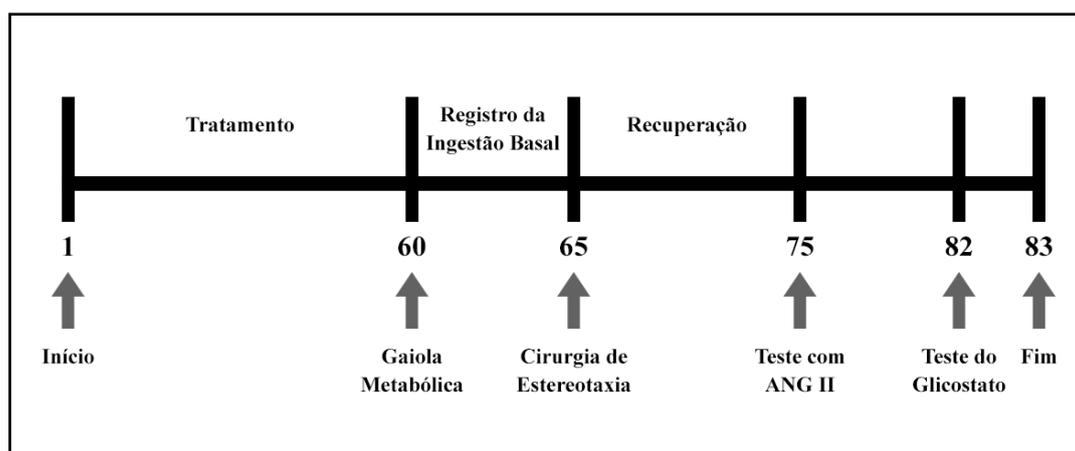


Figura 6. Protocolo em linha. A contagem é feita em dias, desconsiderando-se as escalas.

3.7. Preparo dos Resultados e Análises Estatísticas

Todos os resultados, bem como a média e o erro padrão da média, foram tabelados em planilhas do programa Microsoft Excel. Os gráficos e as tabelas foram feitos também através do Excel. A análise estatística foi feita utilizando o programa SigmaStat 3.5. Foram utilizados a análise de variância e o teste de Newman Keuls para as comparações entre diferentes tratamentos. Diferenças foram consideradas significantes para $p < 0,05$.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Peso dos Animais

O aumento do peso médio do grupo Controle foi de 199,30 g, enquanto o do grupo Tratado foi de 223,57 g (figura 7). A sacarose é um carboidrato altamente energético e calórico, portanto era esperado que o aumento de peso do grupo Tratado fosse maior que o do grupo Controle (MALAFAIA et al., 2013). Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa no aumento de massa corporal entre os grupos Controle e Tratado ($p = 0,287$). Na literatura, outro estudo também demonstra uma não elevação no peso corporal de ratos após o tratamento com açúcar (BUÑAG et al., 1983).

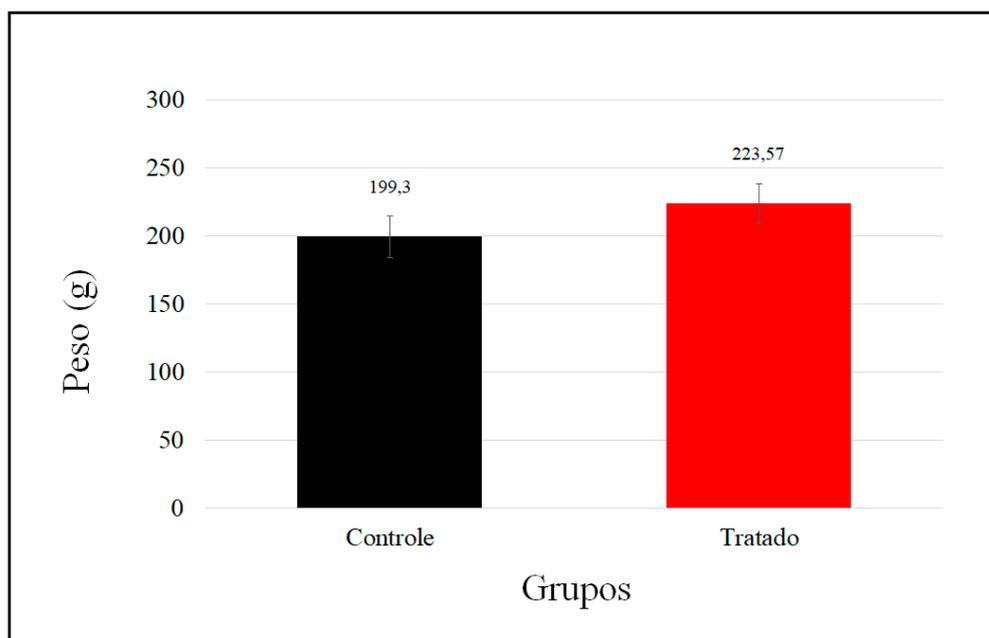


Figura 7. Aumento de peso médio dos grupos após 2 meses de tratamento.

Ao se tratar de humanos, as bebidas adicionadas de açúcar, como refrigerantes e sucos artificiais, recebem atenção especial quando consumidas em grandes quantidades, mas de forma geral, o consumo excessivo de açúcares em geral contribui diretamente para o ganho de peso (ENES & SLATER, 2010). Durante o processo digestivo, a molécula de sacarose é convertida em glicose e absorvida pela corrente sanguínea. Há então a liberação de insulina pelo pâncreas, que induz o armazenamento da glicose na forma de glicogênio em depósitos naturais de reservas energéticas futuras, encontrados principalmente no fígado e nos músculos. Quando em excesso, essa glicose pode ser armazenada na forma de gordura no tecido adiposo (CHEMELLO & PANDOLFO, 2006;

MARTINS, 2016). Ou seja, quanto mais sacarose ingerida, mais glicogênio armazenado e, potencialmente, mais gordura. No presente estudo, apesar dos grupos não terem apresentado diferença significativa no ganho de peso corporal, foi possível verificar um acúmulo de gordura epididimal maior nos animais do grupo Tratado. A tabela 2 representa o peso em gramas destes tecidos. É possível verificar que houve um aumento significativo na gordura epididimal dos ratos consumidores crônicos de sacarose 20 %.

Grupo	Tecido Epididimal	Tecido Perirrenal
Controle	2,8 ± 0,3	1,0 ± 0,9
Tratado	8,2 ± 2*	1,8 ± 1,0

Tabela 2. Peso (g) dos tecidos epididimal e perirrenal após eutanásia
(*) Diferença significativa em relação ao grupo Controle ($p < 0,05$).

4.2. Ingestão Basal

Após o período de tratamento, conforme mostrado na figura 6, os ratos foram transferidos para as gaiolas metabólicas para medição da ingestão basal de alimentos e soluções (água ou sacarose 20 %). A quantidade média de ração ingerida foi de 22,6 g no grupo Controle e 9,25 g no grupo Tratado com sacarose 20 % (figura 8). Já a ingestão média de sacarose 20 % pelo grupo Tratado foi maior nos dias 2, 3 e 4 quando comparada com a ingestão de água no grupo Controle (figura 9). A razão pela qual ocorreu um aumento na ingestão média de água (no quinto dia) para o grupo Controle ainda é motivo de discussão. Uma possível explicação poderia ser por conta de alguma elevação repentina na temperatura do ambiente.

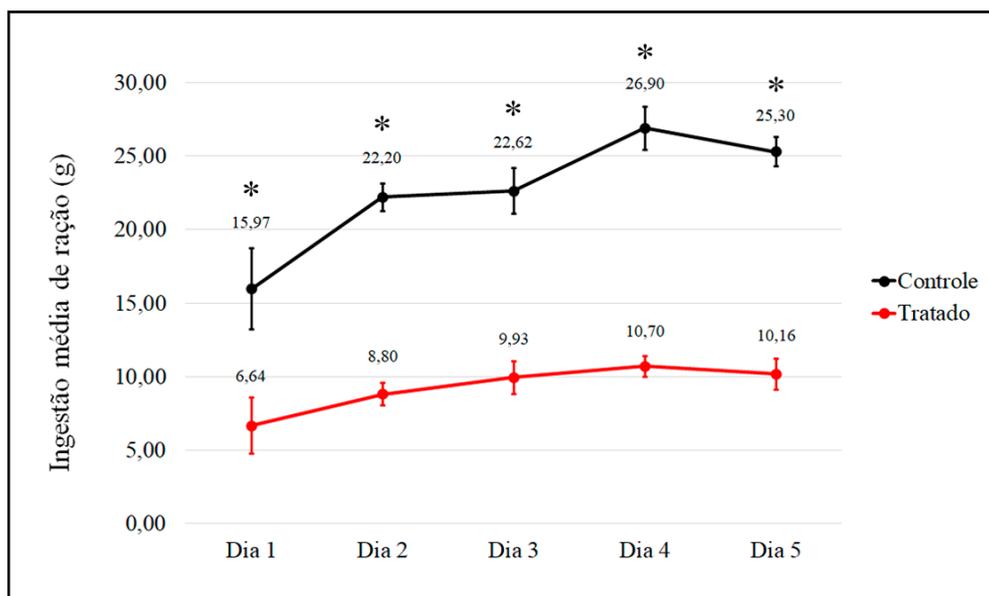


Figura 8. Quantidade média de ração ingerida por grupo.
 (*) Diferença significativa em relação ao grupo Tratado ($p < 0,05$).

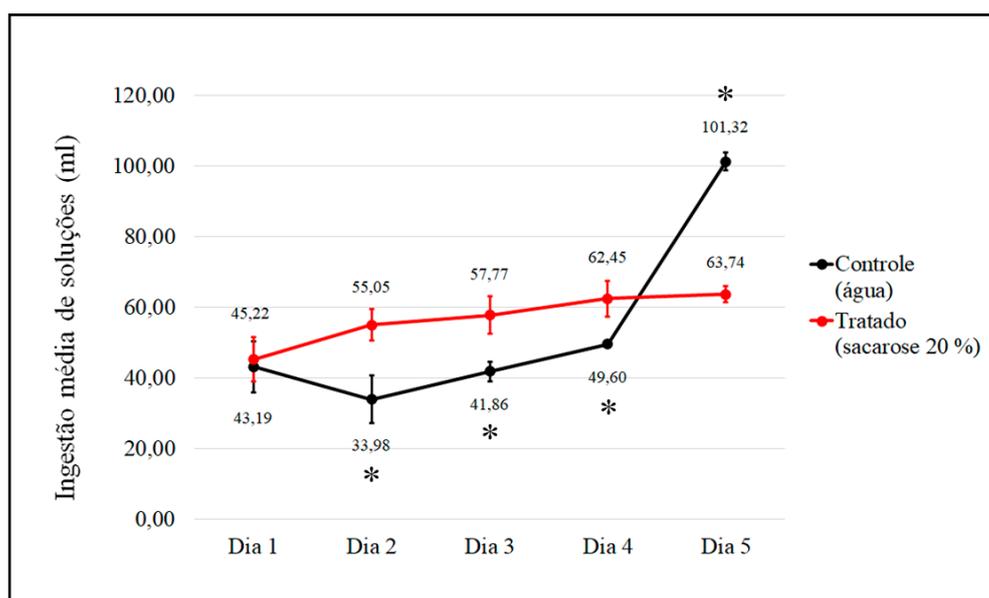


Figura 9. Quantidade média de solução ingerida por grupo.
 (*) Diferença significativa em relação ao grupo Tratado ($p < 0,05$).

Foi possível perceber que os ratos do grupo Tratado com sacarose 20 % tiveram um interesse menor em consumir ração (figura 8), como já demonstrado em outros experimentos do nosso laboratório. Seu apetite e comportamento alimentar diminuídos podem indicar certa interferência nos mecanismos alimentares desse grupo em relação à ração convencional. Uma sugestão é a de que o tratamento crônico com sacarose 20 % pode ter gerado um mecanismo típico de “vício” para o açúcar nos animais.

Assim como certas drogas podem causar dependência no usuário, certos alimentos também são passíveis de gerar ciclos viciosos. A definição tradicional de vício está interligada à dependência a certas drogas ou substâncias, como cocaína, morfina, álcool ou cafeína, por exemplo. Porém, recentemente, diversos estudos sugerem que o vício pode ser estabelecido em outros tipos de comportamentos e atividades, como trabalho, sexo, jogos, ou até comidas. Há muitas similaridades entre um vício tradicional e esses novos tipos de vícios, sintomas como euforia, anseio ou aumento da tolerância, que são semelhantes aos de abstinência (BANCROFT & VUKADINOVIC, 2004; COMINGS et al., 2001). O açúcar, quando ingerido de maneira intermitente e excessiva, age no nosso cérebro e produz efeitos dopaminérgicos, colinérgicos e opioides. Esses efeitos estão diretamente relacionados a mecanismos de recompensa e bem-estar. (AVENA et al., 2008). Ao ingerir açúcar cronicamente durante dois meses, os animais do grupo Tratado podem ter desenvolvido uma espécie de vício à substância. Quando eram oferecidos outros tipos de alimentos, como água ou ração, o interesse dos animais por esses alimentos pode ter sido baixo por não proporcionarem efeito semelhante aos do açúcar.

Ademais, foi possível perceber que mesmo ingerindo menos ração, notou-se um maior aumento de gordura epididimal nos animais do grupo Tratado, conforme verificado anteriormente (tabela 2). Eles acumularam mais gordura mesmo se alimentando menos, portanto a maior parte dessa energia foi obtida principalmente através da solução de sacarose 20 % consumida em excesso. Já que o motivo fisiológico desse consumo pode não ter sido a sensação de fome ou falta de energia, levanta-se a hipótese de que os ratos estariam consumindo a solução em abundância devido ao mecanismo de vício gerado e aos efeitos que o açúcar produzia em seus organismos.

4.3. Testes de Inibição da Fome

4.3.1. Teste com ANG II

Os grupos Controle e Tratado foram divididos em dois subgrupos para a injeção de ANG II ou salina no VL. O consumo de ração foi medido uma e duas horas após a injeção. Os resultados representados na figura 10 demonstram que o protocolo de privação de alimento utilizado produziu fome nos ratos considerados como “controle puro” (C. Salina), pois o consumo em 2 horas neste grupo foi em torno de 29 % do total médio

consumido em 24 horas. Por outro lado, a supressão alimentar após aplicação de ANG II no VL de ratos controle (C. ANG II) não foi possível de ser estatisticamente verificada, provavelmente devido ao baixo número de animais utilizados no teste. Além disso, já são descritos na literatura os efeitos produzidos pela ANG II de aumento na pressão arterial média, na ingestão de água e no apetite ao sódio (PHILLIPS, 1987; FITZSIMONS, 1998). Durante as 2 horas de teste, os animais não possuíam acesso às soluções (água ou sacarose 20 %). Por conta deste motivo em específico, o efeito comportamental em busca da água, que é produzido pela ANG II (FITZSIMONS, 1998) pode ter levado os animais a explorar o ambiente dentro da gaiola e a aproximarem-se do local onde fica a ração. Este contato com o alimento pode ter desencadeado um aumento na ingestão, pois a ração comercial para roedores que é utilizada no laboratório, a NUVILAB, possui cloreto de sódio em sua composição básica. Ou seja, é provável que os animais que receberam injeção de ANG II no VL tenham apresentado uma ingestão de ração aumentada devido ao estímulo do apetite ao sódio produzido pela ANG II.

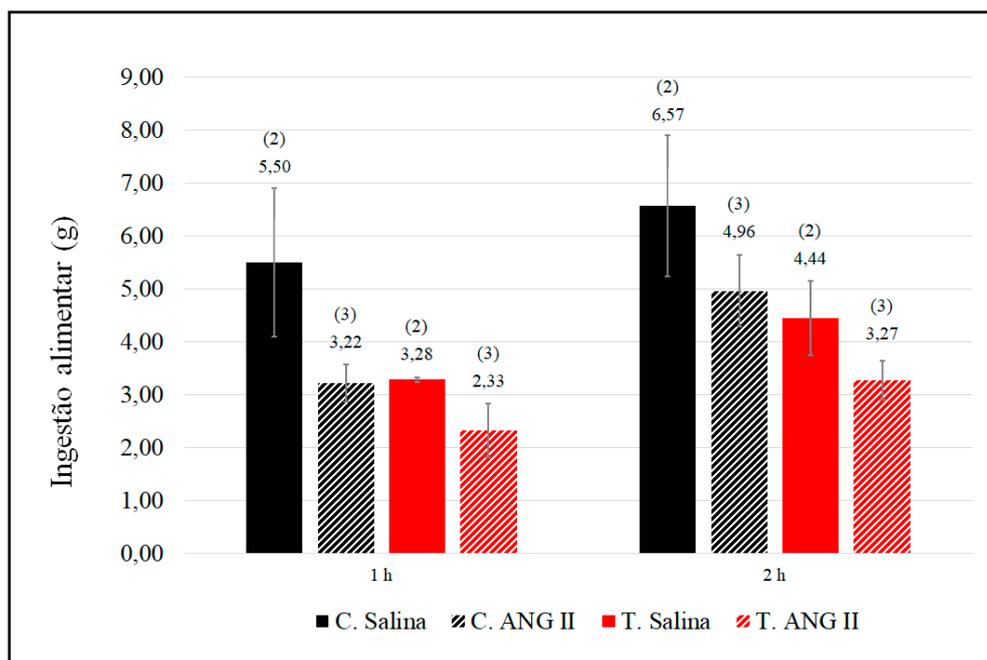


Figura 10. Teste da inibição da fome após injeção de ANG II ou salina no VL dos ratos.

4.3.2. Teste do Glicostato

Uma semana após o primeiro teste (“4.3.1. Teste com ANG II”), foi realizado o teste do glicostato encefálico. Para tal, os subgrupos previamente definidos (C. Salina, C. ANG II, T. Salina e T. ANG II) foram mantidos, de forma que os animais permaneceram em agrupamentos idênticos em ambos os experimentos. Assim sendo, durante o teste do glicostato foi ofertado água para os animais que haviam recebido injeção de salina no teste anterior, e sacarose em solução a 20 % para os animais que haviam recebido injeção de ANG II. A ideia do teste do glicostato encefálico foi inibir a fome através da oferta da própria sacarose 20 %. Após vinte e quatro horas de jejum seguidas de trinta minutos de consumo de soluções (água ou sacarose 20 %), o acesso à ração foi liberado e mediu-se o consumo uma e duas horas depois (figura 11).

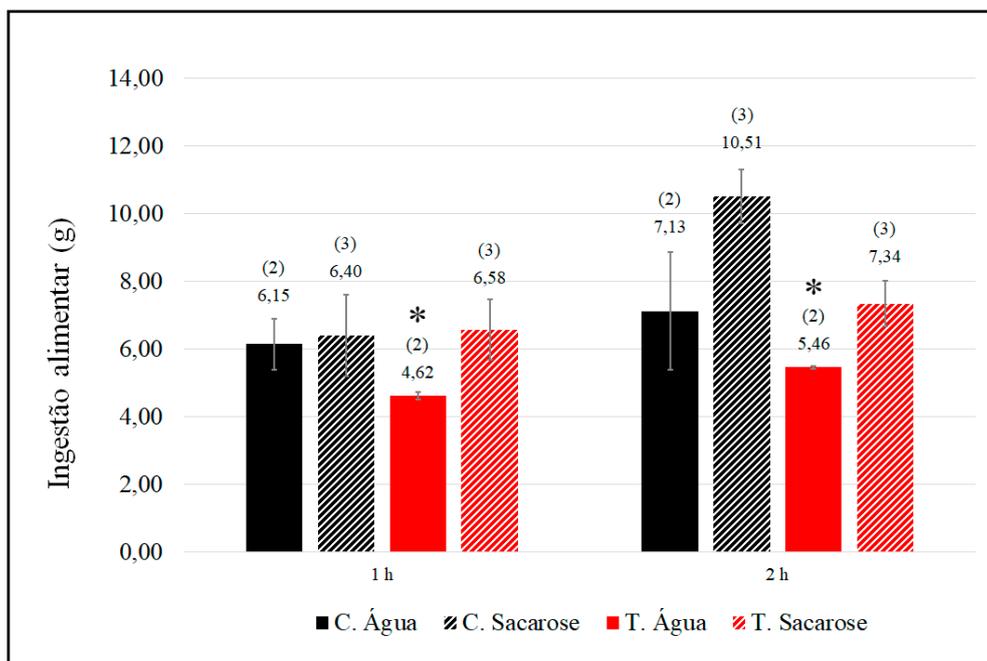


Figura 11. Teste da inibição da fome após consumo de água ou sacarose 20%.
(* Diferença significativa ($p < 0,05$) em relação ao grupo C. Sacarose em 2 h.

Foi possível observar com o experimento que os ratos do grupo Controle que tiveram acesso à sacarose 20 % por trinta minutos (C. Sacarose) ingeriram grande quantidade de alimento em até duas horas de teste, porém com diferença significativa apenas quando comparados com os ratos do grupo Tratado cronicamente que tiveram acesso a água por trinta minutos (T. Água). A hipótese inicial era a de que a oferta de sacarose 20 % causaria inibição no consumo alimentar devido à potencial ação do

carboidrato em áreas envolvidas com o controle da fome. Entretanto, o resultado obtido foi o de potencialização da fome. A ação imediata (aguda/a curto prazo) da sacarose 20 % nos ratos foi a de um aumento no consumo normal de ração, diferentemente da ação vista quando ingerido de forma crônica (a longo prazo). Uma das explicações possíveis para este efeito é a de que a ingestão de sacarose, que possui alto índice glicêmico (GUTTIERRES & ALFENAS, 2007), poderia ter iniciado um processo muscular e hepático de estocagem de nutrientes, refletindo em uma redução de glicose e ácidos graxos na corrente sanguínea e, como consequência, uma resposta de fome aumentada (WOOD & TRAYHURN, 2003; FIELD, 2003).

Interessante, uma série de neurotransmissores influencia nosso comportamento alimentar, para mais ou para menos, e muitos deles parecem estar relacionados a outros circuitos neurais, como os do sistema de recompensa e os de comportamento de vício (GOSNELL & LEVINE, 2009). O sistema opioide, por exemplo, possui receptores amplamente distribuídos pelo sistema nervoso central (SNC), inclusive em regiões hipotalâmicas relacionadas à regulação do balanço energético. Um estudo recente pesquisou sobre a relação entre ingestão alimentar e sistema opioide e constatou que substâncias agonistas aos opioides, como morfina ou sintéticos da encefalina (um neurotransmissor endógeno secretado por áreas do SNC), são capazes de aumentar o consumo de alimentos a curto prazo. Entretanto, alguns deles, como a morfina, diminuem o consumo de alimentos quando utilizados em tratamentos crônicos de longo prazo (NOGUEIRAS et al., 2012). De forma semelhante, a ingestão de sacarose 20 % a longo prazo provocou alterações no consumo de alimentos diferentes das alterações provocadas pela ingestão a curto prazo.

Sabe-se também que muitos dos receptores opioides estão localizados em áreas do cérebro relacionadas à recompensa, como no córtex e tronco cerebral, striatum, sistema límbico, núcleo accumbens e na amígdala (LE MERRER et al., 2009). Peptídeos opioides que se ligam a esses receptores podem regular o comportamento alimentar através da modulação da palatabilidade dos alimentos, que está associada aos mecanismos de recompensa alimentar (NOGUEIRAS et al., 2012). Assim sendo, há receptores para substâncias opioides, que podem causar alta ingestão a curto prazo e baixa a longo prazo, em locais do cérebro relacionadas a sistemas de recompensa e dopaminérgicos, já provados de estarem relacionados ao consumo de açúcares.

De fato, é possível perceber que há uma estreita relação entre alimentação, neurotransmissores, circuitos de recompensa, opioides e vício. O interesse por ração gerado a curto prazo nos nossos animais do grupo Controle que ingeriram sacarose 20 % no teste do glicostato (C. Sacarose) se contrapõe ao efeito de desinteresse por ração gerado nos animais que ingeriram sacarose cronicamente (Figura 8). É possível que o açúcar no sangue dos animais, num primeiro momento, tenha gerado um aumento na ingestão alimentar, que se transformaria posteriormente num vício pela substância e num consequente desinteresse pela ração, assim como está sendo visto em diferentes experimentos em nosso laboratório e confirmado no presente estudo. Foi possível perceber, portanto, que o efeito de fome foi mais intenso nos ratos que nunca haviam bebido sacarose antes (C. Sacarose). Comparando os grupos T. Sacarose e C. Sacarose, é possível notar que aqueles ratos que já bebiam sacarose cronicamente foram menos afetados pela solução (Figura 11). Como uma das características do vício é a dessensibilização para a substância, é possível que os animais do grupo T. Sacarose tenham ingerido menos ração que os C. Sacarose devido ao aumento da tolerância ao açúcar e do mecanismo de vício já estabelecido.

O consumo de sacarose parece afetar os mecanismos de fome e saciedade e estar diretamente interligado a mecanismos de vício. O desinteresse pela ração convencional por parte dos ratos tratados com sacarose 20 % e o não obstante aumento de peso devido à alta ingestão calórica demonstraram que o alto consumo de sacarose foi motivado por algo diferente da sensação de fome. Mais estudos são necessários para investigar se os mecanismos de vício são afetados neste modelo. Quanto aos mecanismos da fome, a sacarose no organismo dos animais pareceu interferir no apetite causando aumento na ingestão de nutrientes a curto prazo e diminuição a longo prazo (quando ingerida ininterrupta e cronicamente). Ao extrapolar para o nosso dia a dia, já é sabido que o consumo de açúcar influencia negativamente em características gerais da dieta, contribuindo para o consumo excessivo de calorias, diminuição da participação de outros macronutrientes e diluição da concentração de micronutrientes (LEVY et al., 2009). Ademais, é possível sugerir que o consumo imoderado de sacarose pode afetar os mecanismos regulatórios da ingestão alimentar e causar alterações nas nossas sensações de fome e saciedade, afetando outros aspectos da nossa dieta. Por estar relacionado a diversas doenças metabólicas como obesidade, hipertensão, hiperinsulinemia, diabetes e dislipidemia, a ingestão imoderada de açúcares deve ser alvo de mais estudos e pesquisas,

na tentativa de desvendar plenamente como todos esses sistemas do nosso organismo estão interligados.

5. CONCLUSÃO

O presente estudo conclui que o consumo crônico de sacarose 20 % provocou diminuição na ingestão diária de ração e aumento de gordura epididimal, ao passo que a exposição aguda à sacarose 20 % causou aumento na ingestão de alimentos durante teste de inibição da fome após 2 horas de oferta de ração.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVAREZ-LEITE, J. I.; SOARES, F. L. P.; TEIXEIRA, L. G. Controle Neuroendócrino da Saciedade. Sistema Digestório: Integração Básico-Clinica. Blucher, p. 389-410, 2016.

AVENA, N. M.; RADA, P.; HOEBEL, B. G. Evidence for sugar addiction: behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 32, n. 1, p. 20-39, 2008.

BANCROFT, J.; VUKADINOVIC, Z. Sexual addiction, sexual compulsivity, sexual impulsivity, or what? Toward a theoretical model. *Journal of Sex Research*, v. 41, n. 3, p. 225-234, 2004.

BANKS, W. A.; JASPAN, J. B.; HUANG, W.; KASTIN, A. J. Transport of insulin across the blood-brain barrier: saturability at euglycemic doses of insulin. *Peptides*, v. 18, n. 9, p. 1423-1429, 1997.

BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. Neurociências: desvendando o sistema nervoso. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

BITTENCOURT, J. C.; ELIAS, C. F. Controle Neuroendócrino da Ingestão Alimentar. *Neuroendocrinologia básica e aplicada*, Guanabara Koogan, capítulo 11, p. 135-161, 2005.

BUÑAG, R. D.; TOMITA, T.; SASAKI, S. Chronic Sucrose Ingestion Induces Mild Hypertension and Tachycardia in Rats. *Hypertension*, v. 5, p. 218-225, 1983.

CARDINALI, D. P.; VIGO, D. E. Melatonin, mitochondria, and the metabolic syndrome. *Cellular and Molecular Life Sciences* (publicação avançada, DOI: 10.1007/s00018-017-2611-0), p. 1-14, 2017.

CHEMELLO, E.; PANDOLFO, F. G. Açúcar, vício moderno e perigoso. Núcleo de Apoio ao Ensino da Química, Departamento de Física e Química- DEFQ, Universidade de Caxias do Sul, Rio Grande do Sul, 2006.

COMINGS, D. E.; GADE-ANDAVOLU, R.; GONZALEZ, N.; WU, S.; MUHLEMAN, D.; CHEN, C.; KOH, P.; FARWELL, K.; BLAKE, H.; DIETZ, G.; MACMURRAY, J. P.; LESIEUR, H. R.; RUGLE, L. J.; ROSENTHAL, R. J. The additive effect of

neurotransmitter genes in pathological gambling. *Clinical Genetics*, v. 60, n. 2, p. 107-116, 2001.

DAMIANI, D.; DAMIANI, D. Sinalização cerebral do apetite. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, v. 9, n. 2, p. 138-45, 2011.

DIAS, P. C.; HENRIQUES, P.; DOS ANJOS, L. A.; BURLANDY, L. Obesidade e políticas públicas: concepções e estratégias adotadas pelo governo brasileiro. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 33, n. 7, p. 1-12, 2017.

ECKEL, E. H.; GRUNDY, S. M.; ZIMMET, P. Z. The metabolic syndrome. *Lancet*, v. 365, p. 1415-1428, 2005.

ENES, C. C.; SLATER, B. Obesidade na adolescência e seus principais fatores determinantes. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 13, n. 1, p. 163-171, 2010.

ERLANSON-ALBERTSSON, C. Appetite regulation and energy balance. *Acta Pædiatrica*, v. 94, p. 40-41, 2005.

FIELD, M. Intestinal ion transport and the Pathophysiology of diarrhea. *Journal of Clinical Investigation*, v. 111, n. 7, p. 931-943, 2003.

FITZSIMONS, J. T. Angiotensin, thirst, and sodium appetite. *Physiological Reviews*, v. 78, n. 3, p. 583-686, 1998.

GAINO, N. M.; SILVA, M. V. Consumo de Frutose e Impacto na Saúde Humana. *Segurança Alimentar e Nutricional*, v. 18, n. 2, p. 88-98, 2011.

GOSNELL, B. A.; LEVINE, A. S. Reward systems and food intake: role of opioids. *International Journal of Obesity*, v. 33, n. S2, p. S54, 2009.

GUTTIERRES, A. P. M.; ALFENAS, R. C. G. Efeitos do índice glicêmico no balance energético. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 51, n. 3, p. 382-388, 2007.

KAPLAN, N. M. The Deadly Quartet. *Archives of Internal Medicine*, v. 149, n. 7, p. 1514-1520, 1989.

KLOET, A. D.; KRAUSE, E. G.; WOODS, S. C. The Renin Angiotensin System and the Metabolic Syndrome. *Physiology & Behavior*, v. 100, n. 5, p. 525-534, 2010.

LANDEIRO, F. M.; QUARANTINI, L. C. Obesidade: Controle Neural e Hormonal do Comportamento Alimentar. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 10, n. 3, p. 236-245, 2011.

LE MERRER, J.; BECKER, J. A. J.; BEFORT, K.; KIEFFER, B. L. Reward Processing by the Opioid System in the Brain. *Physiological Reviews*, v. 89, n. 4, p. 1379-1412, 2009.

LEVY, R. B.; CLARO, R. M.; MONTEIRO, C. A. Sugar and total energy content of household food purchases in Brazil. *Public Health Nutrition*, v. 12, n. 11, p. 2084-2091, 2009.

MALAFAIA, A. B.; NASSIF, P. A. N.; RIBAS, C. A. P. M.; ARIEDE, B. L.; SUE, K. N.; CRUZ, M. A. Indução de obesidade com sacarose em ratos. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, v. 26, n. S1, p. 17-21, 2013.

MARTINS, F. S. M. Mecanismos de ação da insulina. Seminário apresentado na disciplina Bioquímica do Tecido Animal, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, p. 1-13, 2016.

MAYER, J. Glucostatic mechanism of regulation of food intake. *New England Journal of Medicine*, v. 249, n. 1, p. 13-16, 1953.

MCKINLEY, M. J.; ALBISTON, A. L.; ALLEN, A. M.; MATHAI, M. L.; MAY, C. N.; MCALLEN, R. M.; OLDFIELD, B. J.; MENDELSON, F. A. O.; CHAI, S. Y. The brain renin-angiotensin system: location and physiological roles. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, v. 35, p. 901-918, 2003.

NOGUEIRAS, R.; ROMERO-PICÓ, A.; VAZQUEZ, M. J.; NOVELLE, M. G.; LÓPEZ, M.; DIÉGUEZ, C. The opioid system and food intake: homeostatic and hedonic mechanisms. *Obesity Facts*, v. 5, n. 2, p. 196-207, 2012.

OLIVEIRA, A. A.; CAMPOS NETO, F. H. *Anatomia e Fisiologia: a incrível máquina do corpo humano*. 2ª ed. Fortaleza: EdUECE, 2015.

PAES, M. H. S. Participação da angiotensina II central na regulação da ingestão de sacarose. 2016. 63 f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica metabólica e fisiológica) -

Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Ouro Preto, Minas Gerais, 2016.

PHILLIPS, M. I. Functions of angiotensin in the central nervous system. *Annual Review of Physiology*, v. 49, p. 413-435, 1987.

REAVEN, G. M. Role of Insulin Resistance in Human Disease (Syndrome X): An Expanded Definition. *Annual Review of Medicine*, v. 44, n. 1, p. 121–131, 1993.

RIBEIRO, J. M.; FLORÊNCIO, L. P. Bloqueio farmacológico do sistema renina-angiotensina-aldosterona: inibição da enzima de conversão e antagonismo do receptor AT₁. *Revista Brasileira de Hipertensão*, v. 7, n. 3, p. 293-302, 2000.

ROSA, M. A. C.; SLAVUTZKY, S. M. B.; PECHANSKY, F.; KESSLER, F. Processo de desenvolvimento de um questionário para avaliação de abuso e dependência de açúcar. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 24, n. 8, p. 1869-1876, 2008.

SCHWARTZ, M. W.; WOODS, S. C.; PORTE, D.; SEELEY, R. J.; BASKIN, D. G. Central nervous system control of food intake. *Nature*, v. 404, n. 6778, p. 661-671, 2000.

SWITHERS, S. E. Artificial sweeteners produce the counterintuitive effect of inducing metabolic derangements. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, v. 24, n. 9, p. 431-441, 2013.

WOOD, I. S.; TRAYHURN, P. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *British Journal of Nutrition*, v. 89, n. 1, p. 3-9, 2003.

YOSHIDA, T.; SEMPRUN-PRIETO, L.; WAINFORD, R. D.; SUKHANOV, S.; KAPUSTA, D. R.; DELAFONTAINE, P. Angiotensin II Reduces Food Intake by Altering Orexigenic Neuropeptide Expression in the Mouse Hypothalamus. *Endocrinology*, v. 153, p. 1411-1420, 2012.

ANEXO I



Universidade Federal de Uberlândia
– Comissão de Ética na Utilização de Animais –



CERTIFICADO

Certificamos que o projeto intitulado “Regulação da fome: efeitos da crônica ingestão de frutose ou sacarose”, protocolo nº 086/17, sob a responsabilidade de **Alexandre Antonio Vieira** – que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata, para fins de pesquisa científica – encontra-se de acordo com os preceitos da Lei 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 da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **APROVADA** pela COMISSÃO DE ÉTICA NA UTILIZAÇÃO DE ANIMAIS (CEUA) da UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA, em reunião **09 de Março de 2018**.

(We certify that the project entitled “Regulação da fome: efeitos da crônica ingestão de frutose ou sacarose”, protocol 086/17, under the responsibility of Alexandre Antonio Vieira - involving the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata, for purposes of scientific research - is in accordance with the provisions of Law nº 11.794, of October 8th, 2008, of Decree nº 6.899 of July 15th, 2009, and the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA) and it was approved for ETHICS COMMISSION ON ANIMAL USE (CEUA) from FEDERAL UNIVERSITY OF UBERLÂNDIA, in meeting of March 09th, 2018).

Vigência do Projeto	Início: 01/05/2018 Término: 01/05/2019
Espécie / Linhagem / Grupos Taxonômicos	Ratos Wistar
Número de animais	40
Peso / Idade	120 g / 60 dias
Sexo	Machos
Origem / Local	CBEA/UFU-Uberlândia
Número da Autorização SISBIO	-
Atividade(s)	-

Uberlândia, 29 de março de 2018.

Prof. Dr. Lúcio Vilela Carneiro Girão
Coordenador da CEUA/UFU

ANEXO II



Universidade Federal de Uberlândia
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Comissão de Ética na Utilização de Animais (CEUA)
Rua Ceará, S/N - Bloco 2D, sala 02 – CEP 38405-315
Campus Umuarama – Uberlândia/MG – Ramal (VoIP) 3423;
e-mail: ceua@propp.ufu.br; www.comissoes.propp.ufu.br

ANÁLISE FINAL Nº 042/18 DA COMISSÃO DE ÉTICA NA UTILIZAÇÃO DE ANIMAIS PARA O PROTOCOLO REGISTRO CEUA/UFU 086/17

Projeto Pesquisa: “Regulação da fome: efeitos da crônica ingestão de frutose ou sacarose”.

Pesquisador Responsável: Alexandre Antonio Vieira

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com animais nos limites da redação e da metodologia apresentadas. Ao final da pesquisa deverá encaminhar para a CEUA um relatório final.

Situação: PROTOCOLO DE PESQUISA APROVADO.

OBS: A CEUA/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEUA PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

Uberlândia, 29 de março de 2018.

Prof. Dr. Lúcio Vilela Carneiro Girão
Coordenador da CEUA/UFU
Portaria nº 665/17

