

Laiali Jurdi El Chaar

**Hipertensão arterial e disfunção autonômica  
induzidas por dieta hiperlipídica: papel do CART  
e de fatores inflamatórios em núcleos  
autonômicos do sistema nervoso central**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiologia Humana do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

**Área de concentração:** Fisiologia Humana

**Orientador:** Prof. Dr. Vagner Roberto Antunes

**Co-orientador:** Prof. Dr. William L. Festuccia

Versão corrigida. A versão original eletrônica encontra-se disponível tanto na biblioteca do ICB quanto na biblioteca digital de teses e dissertações da USP (BDTD).

São Paulo  
2016

## RESUMO

CHAAR, L. J. **Hipertensão arterial e disfunção autonômica induzidas por dieta hiperlipídica: papel do CART e de fatores inflamatórios em núcleos autonômicos do sistema nervoso central.** 2016, 144 f. Tese (Doutorado em Fisiologia Humana). Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, 2016.

A obesidade é atualmente uma pandemia e fator de risco para diversas doenças, como a hipertensão arterial (HA). Os mecanismos pelos quais o acúmulo de gordura resulta em HA ainda não estão totalmente esclarecidos. Evidências associam a obesidade com hiperativação simpática para diferentes tecidos, o que pode estar envolvido na gênese e manutenção da HA associada à obesidade. Não há estudos que reportam como a dieta hiperlipídica poderia alterar a neurobiologia dos neuropeptídeos em núcleos autonômicos no hipotálamo e tronco encefálico e influenciar a pressão arterial. Além disso, a obesidade é caracterizada por uma inflamação crônica de baixa intensidade sistêmica e central que pode também estar associada à gênese e manutenção da HA.

Assim, a hipótese desta tese é que a obesidade por ingestão de dieta hiperlipídica estaria associada à alteração em neuropeptídeos envolvidos com o equilíbrio energético e fatores inflamatórios em núcleos hipotalâmicos e do tronco encefálico, alterando a atividade do sistema nervoso autônomo e os níveis de pressão arterial após a ingestão de dieta hiperlipídica.

Camundongos C57BL/6J machos foram submetidos a diferentes dietas: controle Nuvilab® (C, 4% lipídeos), hiperlipídica (HL, 60% lipídeos) e hiperlipídica associada à sacarose (HL+HS, 20% sacarose na água) por 8 (HL8) ou 15 semanas (HL15). Peso corporal, adiposidade e parâmetros metabólicos foram avaliados. Pressão arterial média e frequência cardíaca foram registradas por cateter arterial femoral nos animais acordados e com livre movimentação. Foi realizado o estudo da variabilidade cardiovascular por meio da análise espectral para avaliação da atividade do sistema nervoso autônomo. O RNAm de mediadores inflamatórios e neuropeptídeos no hipotálamo e no tronco encefálico foi quantificado por qPCR. A seguir, foi feita imunohistoquímica para os neuropeptídeos ou fatores inflamatórios alterados. Foram utilizados animais transgênicos com deleção seletiva apenas em neurônios e células da glia de um gene da via inflamatória do receptor *toll-like* (TLR)-NFκB (Myd88<sup>lox</sup>NestinCre<sup>+/+</sup>), os quais receberam dieta hiperlipídica por 15 semanas

e tiveram a pressão arterial, frequência cardíaca e a atividade do sistema nervoso autônomo analisadas.

Camundongos HL8 e HL15 apresentaram alterações metabólicas características da obesidade como: aumento de peso, adiposidade, glicemia e intolerância à glicose. A dieta hiperlipídica desenvolveu dois fenótipos cardiovasculares: parte dos camundongos desenvolveu hipertensão e parte apresentou resistência à hipertensão. A hipertensão foi tempo-dependente, pois os animais HL15 apresentaram maior prevalência de hipertensão que HL8. A hipertensão arterial em HL-H8 e HL-H15 foi acompanhada por aumento da variabilidade da pressão arterial sistólica e dos componentes hormonal e simpático para os vasos, da variabilidade do intervalo de pulso e índice simpato-vagal para o coração.

Apenas os animais hipertensos apresentaram aumento da expressão gênica de transcrito regulado pela cocaína e anfetamina (CART) e de neurônios CART-positivos no núcleo dorsomedial do hipotálamo (DMH). Por sua vez, os animais que receberam HL+HS por 8 semanas não desenvolveram hipertensão ou alterações na expressão gênica de CART. Após 15 semanas de dieta HL+HS os animais desenvolveram menor prevalência de hipertensão que os HL15 acompanhada por aumento da variabilidade do intervalo de pulso e do índice simpato-vagal cardíaco.

HL8 aumentou o RNAm de quimiocina-C-C-ligante-5 (CCL5) no hipotálamo e de CD86 no tronco-encefálico. Nos camundongos HL8 houve maior densidade de microglia no NTS caudal. Os animais transgênicos *Myd88<sup>lox</sup>NestinCre<sup>+/+</sup>* desenvolveram obesidade e alterações metabólicas quando submetidos à dieta hiperlipídica, porém nenhum deles desenvolveu hipertensão arterial, tampouco alterações no equilíbrio simpato-vagal cardiovascular.

Assim, os resultados mostraram o papel do CART no DMH e da via inflamatória do TLR-NFκB em neurônios e glia na gênese da hipertensão e disfunção autonômica secundárias à ingestão de dieta hiperlipídica, sugerindo novos mecanismos para a inflamação central na hipertensão arterial e alterações autonômicas secundárias à obesidade.

**Palavras chave:** Hipertensão arterial. Obesidade. Dieta hiperlipídica. Inflamação. Hipotálamo. Tronco encefálico. Sistema nervoso autônomo. Sistema nervoso simpático. Transcrito regulado pela cocaína e anfetamina (CART). Grupo de diferenciação 86 (CD86). Microglia. Fator mielóide de diferenciação 88 (Myd88). Receptor *Toll-like*. fator nuclear kappa B (NFκB).

## ABSTRACT

CHAAR, L. J. **High blood pressure and autonomic dysfunction induced by high-fat diet: role of CART and inflammatory factors in central autonomic network.** 2016, 144 p. Thesis (PhD in Human Physiology). Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

Obesity is a pandemic and a risk factor for several diseases, such as hypertension. The mechanisms by which the fat accumulation results in hypertension are not well understood. Several evidences associate diet-induced obesity with sympathetic overactivation to different tissues, which may be involved in the genesis and maintenance of hypertension associated with obesity. There are no studies reporting how high-fat diet could change the neurobiology of neuropeptides in autonomic nuclei at the hypothalamus and brainstem level and change arterial pressure. In addition, obesity is characterized by low intensity and chronic systemic and central inflammation that may be associated with hypertension secondary to obesity.

Thus, the hypothesis of this thesis is that high-fat diet-induced obesity would be associated with changes in neuropeptides, involved in energy balance, and inflammatory factors at the hypothalamic and brainstem nuclei levels, which induce changes in the autonomic nervous system circuitry, and consequent changes in blood pressure levels secondary to high-fat intake.

Male C57BL/6J mice were fed with distinct diets: Nuvilab® (C, 4% lipids), high-fat (HL, 60% lipids) and high-fat associated with sucrose (HL+HS, 20% sucrose in the drinking water) for 8 (HL8) or 15 weeks (HL15). Body weight, adiposity and metabolic parameters were evaluated. Mean arterial pressure and heart rate were monitored by femoral artery catheterization in conscious freely moving mice. The cardiovascular variability and autonomic function were evaluated by spectral analysis. Neuropeptides and inflammatory factors gene expression was quantified by qPCR at the hypothalamus and brainstem level. Immunohistochemistry was performed to identify neuropeptides or inflammatory factors that has been changed by high-fat diet. Transgenic mice model was used for deletion in neurons and glial cells of a gene related to the inflammatory pathway of toll-like receptor (TLR)-NFκB (Myd88<sup>lox</sup>NestinCre<sup>+/+</sup>). These animals received high-fat diet for 15 weeks and had blood pressure, heart rate and activity of the autonomic nervous system evaluated.

HL8 mice and HL15 have shown significant metabolic changes typical of obesity such as: weight gain, adiposity, glucose intolerance and hyperglycemia. HL8 developed two cardiovascular phenotypes: hypertensive-prone and resistant-hypertensive mice. Hypertension was time-dependent, because HL15 had a higher hypertension prevalence than HL8. Hypertension in HL-H8 and HL-H15 were followed by increased systolic blood pressure and pulse interval variabilities, hormonal and sympathetic components to vessels and sympathovagal balance to heart.

Only HL-H8 animals showed Cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) gene expression and CART-positive neurons increase in DMH. Besides, the animals that received HL+HS during 8 weeks did not developed hypertension, or even had changed the gene expression of CART. After 15 weeks of HL+HS, mice presented lesser hypertension prevalence that was followed by increased pulse interval variability and sympathovagal balance to the heart.

HL8 group had an increase in the Chemokine (C-C motif) ligand 5 (CCL5) mRNA in hypothalamus, and cluster of differentiation 86 (CD86) in brainstem. In HL8, an increase in the microglia density at the caudal NTS level was observed. Transgenic mice *Myd88<sup>lox</sup>NestinCre<sup>+/+</sup>* fed with high-fat diet for 15 weeks, developed obesity with changes in metabolic parameters, however, none of them developed hypertension nor changes in sympathovagal balance to the heart.

Taking together, our findings show that high fat diet-induced hypertension and autonomic imbalance was associated to an upregulation of gene expression and content of CART in the DMH of diet mice. In addition, we can conclude that the TLR-NFκB inflammatory pathway of neurons and glia is involved in autonomic imbalance and hypertension secondary to obesity.

**Keywords:** Neurogenic hypertension. Obesity. High-fat diet. Inflammation. Hypothalamus. Brainstem. Autonomic nervous system. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART). Cluster of differentiation 86 (CD86). Microglia. Myeloid differentiation primary response gene 88 (Myd88). Toll-like receptor. Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NFκB).

## 1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

### 1.1 Panorama da obesidade no Brasil e no mundo

A obesidade é definida como o acúmulo excessivo de gordura corporal resultante do desequilíbrio entre a ingestão alimentar e o gasto energético total (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2011). O mundo está vivendo uma epidemia de obesidade, que é altamente prevalente tanto nos países desenvolvidos como nos subdesenvolvidos e está crescendo em ritmos alarmantes no Brasil (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2010) e no mundo (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2011, NG et al., 2014). Nos últimos 33 anos, houve um aumento mundial de 28% nas taxas de obesidade e excesso de peso em adultos e 47% em crianças (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2011). Assim, o número de pessoas com sobrepeso e obesidade estava em torno de 857 milhões em 1980 passando para 2,1 bilhões em 2013 de acordo com um grande novo estudo de carga global de doença da Organização Mundial de Saúde (NG et al., 2014). No Brasil, o excesso de peso atinge 33% das crianças de 5 a 9 anos, 20% dos adolescentes e 51% dos adultos, sendo que destes 17% são obesos. A obesidade cresce em ritmo alarmante em nosso país, sendo que de 1974 a 2008, o excesso de peso na população de homens adultos saltou de 18,5% para 50,1% e de mulheres adultas foi de 28,7% para 48% (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2010; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2013). Além disso, aproximadamente 2,6 milhões de pessoas morrem anualmente devido ao excesso de peso (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2011).

A população brasileira possui diversos hábitos alimentares inapropriados, visto que 12,6% dos homens e 19,7% das mulheres tem o hábito de substituir o almoço ou o jantar por um lanche de baixo valor nutritivo, como pizzas, sanduíches ou salgados. Além disso, há consumo excessivo de gordura saturada de origem animal: 31% da população não dispensa a carne gordurosa, 53,5% consome leite integral regularmente e 23,3% da população ingere refrigerante no mínimo cinco dias por semana (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2013).

Como consequência ao aumento da obesidade e dos hábitos alimentares inadequados, ocorre o aumento exponencial da incidência de doenças crônicas para as quais ela é importante fator de risco, dentre elas estão as doenças

neurodegenerativas, respiratórias, cardiovasculares e metabólicas como: dislipidemia (KRAUSS; SIRI, 2004), insuficiência cardíaca (DESPRÉS, 2003), aterosclerose (MONTAGUE; O'RAHILLY, 2000), hipertensão arterial (ROCCHINI et al., 2004) e diabetes tipo 2 (CHAN et al., 1994; COLDITZ et al., 1995) acompanhada de resistência à insulina (MEIGS et al., 1997). Assim, faz-se necessário compreender os mecanismos responsáveis por desencadear estas doenças associadas à excessiva deposição de gordura. Apesar de vários estudos nesta área, os mecanismos pelos quais o acúmulo excessivo de gordura resulta em aumento da incidência de hipertensão ainda não foram totalmente esclarecidos. Isto seria de fundamental importância para a geração de novos alvos terapêuticos eficazes no tratamento e prevenção da hipertensão arterial.

## **1.2 Controle da pressão arterial**

A pressão arterial é resultante da resistência vascular e débito cardíaco, duas variáveis que são controladas por componentes não-neurais locais e hormonais e componentes neurais através do sistema nervoso autônomo. Por sua vez, o débito cardíaco é dependente de três variáveis: volume diastólico final, contratilidade miocárdica e frequência cardíaca. O volume diastólico final é o volume alcançado pela câmara ventricular antes da contração. Ele é determinado pela pressão venosa central (retorno venoso) que está relacionada com o volume de sangue que está sob controle do sistema nervoso simpático. Por sua vez, a contratilidade miocárdica e a frequência cardíaca são controladas pelo sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático, respectivamente (GUYENET, 2006).

A hipertensão é uma doença multifatorial, poligênica e complexa com diversas alterações no organismo. A teoria “guytoniana” de controle da pressão arterial postula que o controle a longo prazo desta variável cardiovascular depende exclusivamente de mecanismos fisiológicos renais, os quais seriam os principais responsáveis para gênese da hipertensão arterial (GUYTON, 1990). Por outro lado, existe também a teoria “neurogênica” que afirma que o desenvolvimento da hipertensão arterial depende de alterações na neurobiologia do sistema nervoso autônomo (ESLER, 1995). Porém, não se pode dizer que uma ou outra teoria esteja completamente certa ou errada, visto que a hipertensão essencial é multifatorial e

envolve diferentes e complexos mecanismos periféricos e centrais de ajuste de pressão arterial.

### **1.3 Integração de núcleos hipotalâmicos e tronco-encefálicos envolvidos no controle do sistema nervoso autônomo e da pressão arterial em relação à obesidade**

A hiperatividade do sistema nervoso simpático (SNS) é uma característica encontrada na obesidade, hipertensão arterial e outras doenças associadas à obesidade tanto em humanos quanto em modelos animais (BERGMAN, 2007; GRASSI et al. 2004).

A insuficiência cardíaca crônica, outra doença que tem a obesidade como fator de risco, também apresenta como característica fisiopatológica a hipertonia simpática (ZUCKER et al.,1995) que contribui grandemente com a morbidade e mortalidade desta doença (FELDER et al., 2003; FELDER, 2010). Várias observações indicam que o aumento da atividade do SNS contribui também para a hipertensão de indivíduos e animais obesos (ESLER, 1995; HALL, 2003; HALL et al., 2010; REAVEN, 2002). Estudos clínicos e com modelos animais confirmaram a forte correlação entre obesidade e hipertensão (HALL, 2003), sendo a obesidade visceral o fator de risco mais importante para hipertensão e doenças cardiovasculares (SIRONI et al., 2004).

A hiperativação simpática pode aumentar a pressão arterial (PA) por causar vasoconstrição, aumentando a resistência vascular periférica, e aumento da reabsorção tubular de sódio no rim à longo prazo. Já foi demonstrada uma hipertonia simpática em outros tecidos de obesos, tais como músculo esquelético (ALVAREZ et al., 2002), medula adrenal (KRUG; EHRHART-BORNSTEIN, 2008), vasos (EGAN et al., 1989) e tecido adiposo (COLLINS; SURWITT, 2001; SMITH, 1980; WEISS; MAICKEL, 1968; YOUNG et al., 1982).

O sistema nervoso autônomo (SNA) é dividido anatômicamente e funcionalmente em simpático e parassimpático, e participa do controle de diversas funções orgânicas, dentre elas a pressão arterial, osmolaridade, temperatura, respiração, digestão, reprodução, dentre outras. A atividade do sistema nervoso simpático é controlada por meio de uma complexa integração de diversos núcleos no sistema nervoso central incluindo áreas suprabulbares de integração vegetativa e comportamental como o núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN) e o



dorsomedial do hipotálamo (DMH), áreas do tronco encefálico como o núcleo do trato solitário (NTS) e o bulbo rostroventrolateral (RVLM) e medulares como a coluna intermédia lateral (IML), que coordenam uma série de respostas fisiológicas integrativas para manter a homeostase.

No hipotálamo, destaca-se o PVN que integra mecanismos neuroendócrinos, comportamentais e neurovegetativos (DAMPNEY, 1994; SAWCHENCKO; SWANSON, 1982), modulando o reflexo barorreceptor arterial, um dos reflexos cardiovasculares, e a gênese e manutenção do tônus simpático (PATEL; SCHIMID, 1988). O PVN possui duas subdivisões: neurônios parvocelulares e magnocelulares. Estudos com traçadores neuronais mostraram que os neurônios parvocelulares do hipotálamo são uma importante fonte de inervação pré-simpática de diversos territórios periféricos. Além disso, os neurônios parvocelulares são uma fonte importante dos neurônios que influenciam a atividade cardíaca e da medula adrenal (STRACK et al., 1989). Populações distintas e topograficamente organizadas de neurônios parvocelulares no PVN, chamados de pré-autonômicos, projetam-se ao NTS, núcleo dorsal motor do vago (DMV), núcleo ambíguo (NA), RVLM e IML na medula espinhal toraco-lombar que possui neurônios pré-ganglionares do sistema nervoso simpático (BUIJS et al., 1978; SWANSON; KUYPERS, 1980). Os neurônios destes núcleos encefálicos e medulares estão envolvidos na modulação do controle autônomo do coração e vasos, os efetores do sistema cardiovascular.

Por sua vez, o DMH é classicamente considerado parte da área de defesa do hipotálamo, mediando respostas simpáticas e neuroendócrinas agudas em resposta ao estresse cardiovascular (DIMICCO et al., 2002; YARDLEY; HILTON, 1986; ZARETSKAIA et al., 2002). A ativação ou desinibição de neurônios no DMH aumenta a temperatura corporal, frequência cardíaca, frequência respiratória, atividade locomotora, atividade simpática cardíaca e pressão arterial (BANDLER et al., 2000; BERNARDIS; BELLINGER, 1998; CAO et al., 2004; DIMICCO et al., 2002; 2006; FONTES et al., 2001; HILTON, 1982; MCDOWALL et al., 2007). Há algumas evidências eletrofisiológicas e anatômicas de que existam projeções diretas do DMH ao RVLM, que influenciariam o controle simpático do sistema cardiovascular (HORIUCHI et al., 2004; WANG et al., 2010; WINTERS, 1991). Trabalhos anteriores mostraram que o RVLM contém neurônios pré-simpáticos que se projetam aos neurônios pré-ganglionares na IML e destes aos pós-ganglionares, os quais são

responsáveis pela atividade simpática ao coração e vasos (SPYER, 1994; SUN, 1995). Mas, isso ainda é controverso, pois outro estudo não identificou estas projeções DMH-RVLM (THOMPSON et al., 1996). Além disso, o papel do DMH no controle cardiovascular em situações crônicas ainda foi pouco demonstrado.

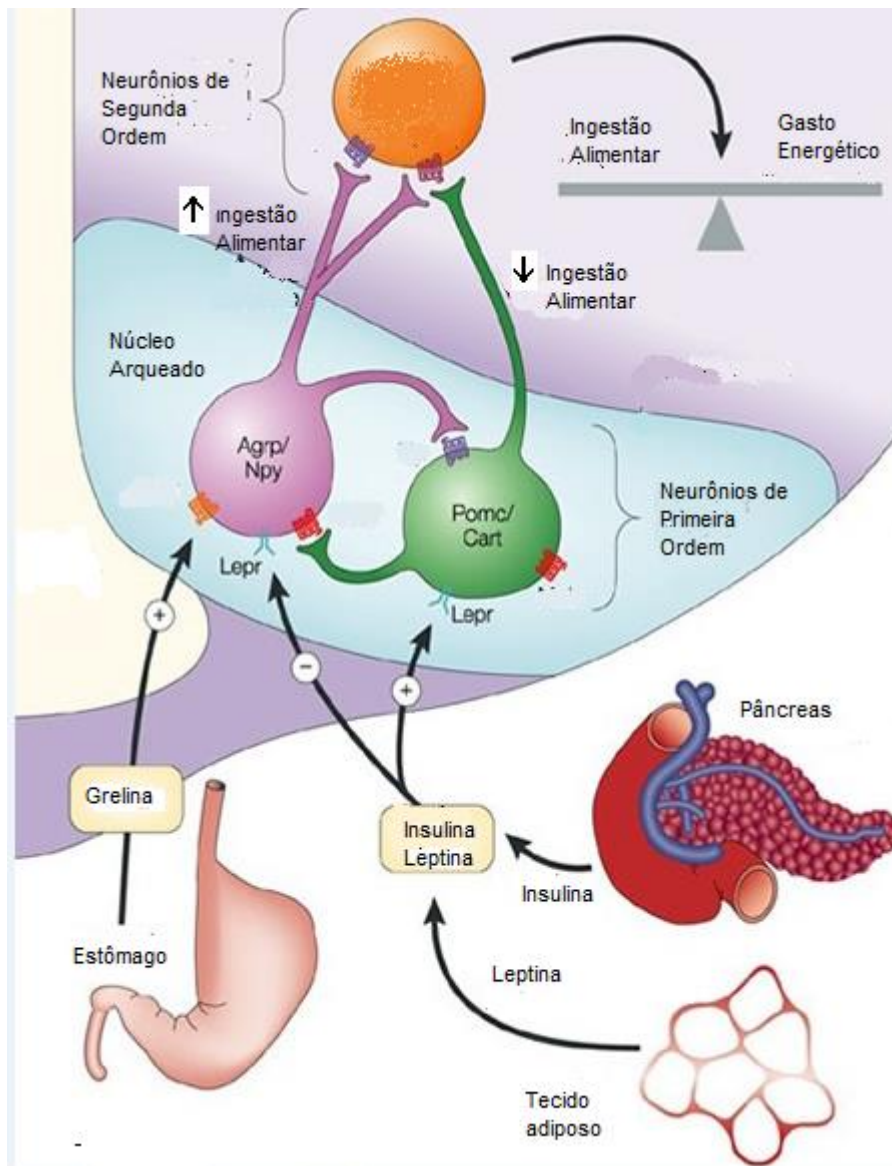
Diante disso, mais estudos tornam-se necessários para explicar o efetivo papel de núcleos autônomos localizados no hipotálamo e tronco-encefálico no controle neural da circulação e seus mecanismos relacionados à obesidade.

#### **1.4 Integração neuronal envolvida no controle da ingestão alimentar, equilíbrio energético e obesidade**

O sistema nervoso central, em especial os núcleos hipotalâmicos, está diretamente envolvido no desenvolvimento da obesidade e patologias associadas. Um importante mecanismo no desenvolvimento de obesidade é a disfunção em núcleos hipotalâmicos envolvidos no controle alimentar como o núcleo arqueado (ARC), DMH, PVN e a área hipotalâmica lateral (LHA) (SCHWARTZ et al., 2000). Dentre os diversos núcleos hipotalâmicos, o ARC é considerado um dos centros mais importantes de controle do equilíbrio energético, pois recebe e integra informações referentes à disponibilidade de nutrientes e fatores circulantes como glicose, insulina, leptina, grelina, adiponectina, citocinas dentre outros (Figura 1).

Há duas principais subpopulações de neurônios no ARC que influenciam o equilíbrio energético através do controle da ingestão alimentar e do gasto energético. Essas subpopulações de neurônios são classificadas como orexígenos, ou seja, que estimulam a ingestão alimentar e inibem o gasto energético ou anorexígenos que, por sua vez, inibem a ingestão alimentar e estimulam o gasto energético. Essas duas subpopulações de neurônios secretam neuropeptídeos diferentes. Os neurônios orexígenos possuem fenótipo de peptídeo relacionado ao gene *agouti* (AgRP) e/ou neuropeptídeo Y (NPY). Por outro lado, os neurônios anorexígenos possuem fenótipo de hormônio estimulador de melanócito (MSH) e/ou transcrito regulado pela cocaína e anfetamina (CART) (BARSH; SCHWARTZ, 2002, Figura 1). Os neurônios orexígenos e anorexígenos do ARC projetam-se principalmente para neurônios de segunda ordem localizados em outros núcleos hipotalâmicos. Um local de ampla projeção dos neurônios orexígenos é o PVN, enquanto que os neurônios anorexígenos projetam-se amplamente para o DMH, PVN e LHA. A LHA por sua vez possui neurônios que expressam orexina e

hormônio concentrador de melanina (MCH). Além disso, na porção dorsal do ARC está localizado o núcleo ventromedial do hipotálamo (VMH), que recebe projeções principalmente dos neurônios AgRP/NPY e CART/POMC do ARC. Os axônios dos neurônios do VMH projetam-se para o ARC, DMH e LHA e também para regiões bulbares, como o NTS. Assim, uma alteração da neurobiologia desses grupamentos de neurônios do ARC, alterando a ingestão alimentar e gasto energético pode levar à obesidade (BARSH; SCHWARTZ, 2002).



**Figura 1 - Controle da homeostase energética pelos neurônios do núcleo arqueado.** Há duas subpopulações de neurônios do núcleo arqueado - AgRP/NPY e POMC/CART que são reguladas por hormônios circulantes. AgRP (peptídeo relacionado ao gene agouti) e NPY (neuropeptídeo Y) são neuropeptídeos que estimulam a ingestão alimentar e reduzem o gasto energético, enquanto que hormônio estimulador de melanócito (MSH), um derivado pós- translacional de pro-opiomelanocortina, POMC) e CART (transcrito regulado pela cocaína e anfetamina) inibem a ingestão alimentar e aumentam o gasto energético. A insulina e leptina são hormônios que circulam na proporção dos depósitos adiposos do organismo e inibem neurônios AGRP/NPY enquanto estimulam neurônios adjacentes POMC/CART. Por outro lado, baixos níveis de insulina e leptina ativam os

neurônios AgRP/NPY enquanto inibem neurônios POMC/CART. A grelina é um peptídeo secretado pelo estômago e pode ativar os neurônios AgRP/NPY, estimulando assim a ingestão alimentar. Isto proporciona um mecanismo molecular para a integração de sinais do padrão da refeição de curto prazo com o equilíbrio energético de longo prazo. Adaptado de BARSH; SCHWARTZ, 2002.

Além do ARC, estudos recentes sugerem um papel importante também do PVN na obesidade, devido à sua participação no controle do apetite e gasto energético (WILLIAMS, et al., 2000). Além disso, o PVN está envolvido na ativação de neurônios pré-simpáticos que se projetam para o RVLM e para a IML modulando a atividade simpática autônoma (SWANSON; SAWCHENKO, 1983) que por sua vez participa do controle neural da pressão arterial. Alterações na integração neuronal no PVN podem contribuir para o desenvolvimento da hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e outras doenças cardiovasculares, além das doenças relacionadas à obesidade (BENARROCH, 2005).

Diversos estudos sugerem um papel importante do tronco encefálico caudal no controle do equilíbrio energético (BJORBAEK; KAHN, 2004; GOLDSTONE et al., 1997; GRILL; KAPLAN, 2002; SCHWARTZ; MORAN, 2002) realizando uma complexa integração neuronal com o hipotálamo semelhante à que acontece no controle da pressão arterial. Por exemplo, são encontrados no NTS neurônios sensíveis à leptina (BJORBAEK; KAHN, 2004; GOLDSTONE et al., 1997; GRASSI et al., 2004; SCHWARTZ; MORAN, 2002) e glicose (GRILL; KAPLAN, 2002).

Outra região do tronco encefálico envolvida no equilíbrio energético é o bulbo ventrolateral, da qual faz parte, por exemplo, a área A1, em que neurônios responsivos ao estado alimentar, co-expressam noradrenalina e adrenalina como neurotransmissor (RITTER et al., 2001). Circuitos do tronco cerebral independem do hipotálamo no controle motor da mastigação e deglutição (GRILL; NORGREN, 1978; KAPLAN et al., 2000) e na alteração da quantidade de alimento ingerida em resposta ao tamanho da refeição (GRILL; KAPLAN, 1992; GRILL; SMITH, 1988; SEELEY et al., 1994). Porém, a integração hipotálamo-tronco encefálica é fundamental no controle dos circuitos motores do trato gastrointestinal em resposta ao jejum (SEELEY et al., 2004).

O CART é um dos neuropeptídeos anorexígenos envolvidos no equilíbrio energético, inibindo a ingestão alimentar e estimulando o gasto energético por meio da termogênese. Além disso, foi descrito seu envolvimento em diferentes

comportamentos, como recompensa e a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em resposta ao estresse (ROGGE et al., 2008). Estudos prévios sugerem que o CART pode também estar envolvido no controle cardiovascular pela sua presença em áreas de controle do sistema nervoso autônomo como IML, RVLM, DMV e nos gânglios intracardíacos em ratos (BURMAN, 2004; DUN et al., 2002; FENWICK, 2006; HWANG et al., 2004; KOYLU, 1997; MATSUMURA et al., 2001; RICHARDSON, 2006).

Trabalhos anteriores evidenciaram que a injeção intracerebroventricular aguda de CART leva ao aumento da pressão arterial, frequência cardíaca e da atividade do nervo simpático renal em coelhos não-anestesiados (MATSUMURA et al., 2001). Além disso, a injeção intratecal de CART promove um efeito aditivo na resposta pressora de glutamato em ratos anestesiados (SCRUGGS et al., 2005). O CART é colocalizado com neurônios catecolaminérgicos e não-catecolaminérgicos do RVLM (BURMAN et al., 2004). Estudos de imunohistoquímica revelaram que existe uma rede neural estabelecida de neurônios CART positivos ao longo do eixo simpato-adrenal. Neurônios pré-ganglionares simpáticos são CART positivos, enquanto os parassimpáticos não são. Na medula supra-renal, a população de células cromafins é CART-positiva, enquanto que os neurônios pós-ganglionares não são. Estudos recentes sugerem que o CART pode excitar neurônios ao longo do eixo do sistema nervoso simpático, direta ou indiretamente, através da potenciação de ação de glutamato, por ativação de receptores NMDA (CHIU et al., 2009; 2010; HSUN LIN et al., 2005). Essas observações sugerem que o CART pode estar relacionado com a hiperatividade do sistema nervoso simpático na hipertensão associada à obesidade.

Como a dieta rica em gordura pode alterar a neurotransmissão no hipotálamo (GUYENET et al., 2013), neste trabalho postulamos a hipótese de que a obesidade provocaria alterações na expressão de neuropeptídeos em núcleos autonômicos hipotalâmicos e do tronco encefálico, que poderiam estar envolvidos na disfunção autonômica com hiperatonia simpática e hipertensão secundária à obesidade. Assim, o presente estudo teve como um dos objetivos verificar a expressão e o papel do CART e outros neuropeptídeos no sistema nervoso central sobre a hipertensão induzida pela obesidade em camundongos.

Dieta rica em gordura promove em roedores diversas alterações metabólicas encontradas na obesidade humana, tais como: aumento da massa corporal, aumento da adiposidade, intolerância à glicose e hipertrigliceridemia, sendo, portanto, um modelo adequado para investigar os mecanismos relacionados ao desenvolvimento da obesidade e doenças associadas (BUETTNER et al., 2007). Além da ingestão elevada de gordura, a elevada ingestão de açúcares, como sacarose e frutose, abundantes nos refrigerantes, é associada a um aumento da prevalência de obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares (KANAREK et al., 1987; MALIK et al., 2010; SANTURÉ et al., 2002). A sacarose é um dissacarídeo composto por glicose e frutose. Camundongos com uma dieta com alta ingestão de gordura e sacarose (HL+HS) é um modelo que se assemelha à dieta ocidental. Também foi demonstrado que a ingestão de uma dieta HL+HS é capaz de promover obesidade (CHOI et al., 2014; NAKAJIMA et al., 2015; OLIVEIRA et al., 2014; SURWIT et al., 1995), intolerância à glicose, hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia e hiperleptinemia (BLACK et al., 1998; CHOI et al., 2014; NAKAJIMA et al., 2015; OLIVEIRA et al., 2014; SURWIT et al., 1995,) em camundongos e ratos. Por outro lado, a elevada ingestão de sacarose, promove dois diferentes fenótipos cardiovasculares: hipertensão (REIL et al., 1999; ROBERTS et al., 2001) ou normotensão (CONTRERAS; WILLIAMS, 1989) em ratos. Então, ainda permanece controverso se alto teor de gordura e sacarose pode levar à hipertensão em camundongos.

### **1.5 Obesidade e Inflamação central**

Estudos prévios demonstraram uma forte associação entre o processo inflamatório e o desenvolvimento de obesidade (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011), hipertensão (GRANJER, 2006) e diabetes (DINARELLO et al., 2010; DONATH; MANDRUP-POULSEN, 2008). A obesidade geralmente está associada a um estado inflamatório crônico e sistêmico de baixa intensidade que afeta diversos tecidos, como o tecido adiposo, fígado, músculo esquelético, vasos sanguíneos, pâncreas e até mesmo o hipotálamo como evidenciado por uma expressão gênica exacerbada de diversos mediadores inflamatórios (CHEN; HESS, 2008; DE SOUZA et al., 2005; EMILSSON et al., 2008; TAPIA-GONZÁLEZ et al., 2011).

O aumento de fatores inflamatórios no hipotálamo, levando à resistência local à leptina/insulina que é um mecanismo importante observado na obesidade experimental. Na indução de um processo inflamatório há alteração de neurotransmissores envolvidos no controle alimentar e equilíbrio energético com aumento da termogênese no tecido adiposo marrom por meio do estímulo de eferentes adrenérgicos (ARRUDA et al., 2010; 2011). Além das alterações nos neurotransmissores, a inflamação pode levar a morte neuronal local (ARRUDA et al. 2011). Apesar de estar bem estabelecido o envolvimento da inflamação hipotalâmica na modulação da ingestão alimentar, hiperfagia e resistência local à leptina/insulina, ainda não foi esclarecido a contribuição da inflamação para a disfunção autônoma com hiperativação simpática associada à obesidade.

Outro aspecto importante que não possui evidências claras na literatura é a ocorrência de processos inflamatórios em diferentes núcleos além do hipotálamo, tais como os núcleos do tronco encefálico, que estão diretamente envolvidos no controle do tônus simpático e parassimpático. Há alguns indícios de envolvimento da inflamação em núcleos do tronco encefálico no desenvolvimento e/ou manutenção de outras doenças que tem a obesidade como fator de risco com aumento da atividade simpática. Na hipertensão neurogênica, por exemplo, há aumento da expressão gênica e protéica de moléculas pró-inflamatórias como a molécula de adesão leucócito/plaqueta-1 (JAM-1) (WAKI et al., 2008), correlacionada com o acúmulo de leucócitos nos capilares do NTS de ratos espontaneamente hipertensos (SHR) (WAKI et al., 2007). Há também aumento de expressão gênica de proteína quimioatrativa de monócitos-1 (MCP-1), uma quimiocina, no NTS de SHR, sugerindo uma condição de inflamação em outros núcleos no sistema nervoso central além do hipotálamo. Além disso, a interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) e o fator de necrose tumoral (TNF) injetados por via intravenosa ou pela artéria carótida são capazes de causar ativação de neurônios do PVN, RVLM e NTS (WAKI et al., 2008) e levar à uma simpatoexcitação renal e cardíaca, aumentando a frequência cardíaca e a pressão arterial (KANNAN et al., 1996; ZHANG et al., 2003), indicando que algumas citocinas teriam um papel crucial no desenvolvimento de hipertensão neurogênica. O aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias no NTS de ratos hipertensos e no PVN de ratos com insuficiência cardíaca leva à simpatoexcitação de núcleos relacionados

ao controle autônomo, nestas doenças relacionadas à obesidade (KANG et al., 2008a; 2008b).

Vários potenciais mediadores envolvidos na ativação do SNS pela inflamação têm sido propostos (AMARAL et al., 2006; PURKAYASTHA et al., 2011; ROMANATTO et al., 2007). Independentemente do mediador, a inflamação associada à obesidade é caracterizada pelo recrutamento e infiltração de células imunes como macrófagos, células dendríticas e células T em diversos tecidos, especialmente no tecido adiposo. Adipócitos de indivíduos obesos produzem MCP-1, proteínas inflamatórias de macrófagos (MIPs), interleucina-6 (IL-6), IL-1 $\beta$  e TNF que estimulam o recrutamento de monócitos no tecido adiposo e ativam sua diferenciação a macrófagos pró-inflamatórios (M1) (WEISBERG et al., 2003; XU et al., 2003), tornando o tecido adiposo de obesos rico em macrófagos M1 quando comparado ao tecido adiposo de camundongos magros (LUMENG et al., 2007a; 2007b; WEISBERG et al., 2003).

Outros mediadores inflamatórios são os receptores *toll-like* (TLR) que pertencem à família dos receptores de reconhecimento de padrões (PRRs). Os subtipos TLR2 e TLR4 são expressos em muitos tipos celulares do encéfalo (HANISCH et al., 2008). Os TLRs desempenham um papel essencial na resposta imune inata e nas funções do sistema imunológico aos desafios por patógenos (BEUTER, 2004). A ativação dos TLR pode levar à produção de citocinas e quimiocinas, como por exemplo, TNF, interferon, pro-IL-1 $\beta$ , IL-6, pro-interleucina-18, dentre outras pela ativação do fator de transcrição pro-inflamatório fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B). A ativação de TLR e a progressão da inflamação pode ocorrer não só por patógenos ou por padrões moleculares associados à patógenos (PAMPs), mas também em resposta a padrões moleculares associados à lesão endógena (DAMPs), componentes da dieta como ácidos graxos saturados, ceramidas, lipoproteína de baixa densidade (LDL) modificada, altos níveis de glicose, depósitos de proteínas amilóides ou em resposta ao estresse metabólico da obesidade (JIN et al., 2013).

Os TLRs ativados por DAMPs tem sido propostos como sendo um elo entre inflamação e hipertensão (MCCARTHY et al., 2014). Alguns estudos mostraram que na hipertensão há ativação do TLR em células apresentadoras de antígeno atraindo linfócitos para órgãos chaves para o controle cardiovascular como o rim (HARWANI et al., 2011) ou o coração (ABBOUD et al., 2012).



O fator mielóide de diferenciação 88 (Myd88) é uma das proteínas adaptadoras conhecidas dos TLRs, ou seja, participa da ativação do sinal downstream destes receptores. O Myd88 é comum a todos os TLR exceto o TLR-3 (MIAN et al., 2014; WATTERS et al., 2007). Apesar de alguns estudos sobre a associação entre hipertensão e NF- $\kappa$ B e inflamação em órgãos que controlam a pressão arterial, o papel do TLR, seus mecanismos no sistema nervoso central e seu envolvimento na hipertensão e na disfunção autonômica no modelo experimental de obesidade ainda são pouco conhecidos. Nos animais transgênicos utilizados no presente estudo, foi deletada a proteína Myd88 especificamente em neurônios e glia e conseqüentemente a via de ativação do receptor toll-like. Esse protocolo foi fundamental para verificar se a ausência da via inflamatória TLR-NF- $\kappa$ B no sistema nervoso central impede o desenvolvimento de hipertensão nos camundongos alimentados com dieta hiperlipídica e estudar o papel da inflamação na hipertensão neurogênica secundária à dieta hiperlipídica.

## **6 CONCLUSÃO**

Os resultados do presente trabalho mostraram que a hipertensão secundária à obesidade por ingestão de dieta hiperlipídica a obesidade induzida está associada à aumento de CART no núcleo dorsomedial do hipotálamo correlacionado com a pressão arterial sistólica e também com a via inflamatória central TLR-NFκB central. Esses dois mecanismos estão relacionados à disfunção autonômica na hipertensão neurogênica secundária à obesidade. Além disso, a dieta hiperlipídica aumentou a expressão gênica de CCL5 e CD86 relacionadas com o recrutamento de leucócitos para áreas inflamatórias e ativação da microglia, respectivamente, concentrada no NTS desses animais.

## REFERÊNCIAS\*

- ABBOUD, F. M.; HARWANI, S. C.; CHAPLEAU, M. W. Autonomic neural regulation of the immune system. Implications for hypertension and cardiovascular disease. **Hypertension**, v. 59, p. 755-762, 2012.
- ALVAREZ, G. E. et al. Sympathetic neural activation in visceral obesity. **Circulation**, v. 106, p. 2533–2536, 2002.
- AMARAL, M. E. et al. Tumor necrosis factor-alpha activates signal transduction in hypothalamus and modulates the expression of pro-inflammatory proteins and orexigenic/anorexigenic neurotransmitters. **J. Neurochem.**, v. 98, p. 203–212, 2006.
- ARRUDA, A. P. et al. Hypothalamic actions of tumor necrosis factor alpha provide the thermogenic core for the wastage syndrome in cachexia. **Endocrinology**, v. 151, n. 2, p. 683-694, 2010.
- ARRUDA, A. P. et al. Hypothalamic inflammation and thermogenesis: the brown adipose tissue connection. **J. Bioenerg. Biomembr.**, v. 43, n. 1, p.53-58, 2011.
- AUVINEN, H. E. et al. The effects of high fat diet on the basal activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in mice. **J. Endocrinol.**, v. 214, n. 2, p. 191-7, 2012.
- BAKHLET, M. et al. RANTES promotes growth and survival of human first trimester forebrain astrocytes. **Nat. Cell Biol.**, v. 3, p.150–157, 2001.
- BANDLER, R.; KEAY, K. A.; FLOYD, N.; PRICE, J. Central circuits mediating patterned autonomic activity during active vs. passive emotional coping. **Brain Res. Bull.**, v. 1, n. 53 (Pt. 1), p. 95-104, 2000.
- BARSH, G. S.; SCHWARTZ, M. W. Genetic approaches to studying energy balance: perception and integration. **Nat. Rev. Genet.**, v. 3, n. 8, p. 589-600, 2002.
- BENARROCH, E. E. Paraventricular nucleus, stress response, and cardiovascular disease. **Clin. Auton. Res.**, v. 15, n. 4, p. 254-263, 2005.
- BERGMAN, R. N. et al. Abdominal obesity: role in the pathophysiology of metabolic disease and cardiovascular risk. **Am. J. Med.**, v. 120, n. 2 (Suppl 1), p.S3-S8; discussion p. S29-S33, 2007.

\*De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002

BERNARDIS L. L.; BELLINGER, L. L. The dorsomedial hypothalamic nucleus revisited: 1998 update. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, v. 218, n. 4, p.284-306, 1998.

BESONG, G. et al. Activation of group III metabotropic glutamate receptors inhibits the production of RANTES in glial cell cultures. **J. Neurosci.**, v. 22, p. 5403–5411, 2002.

BEUTLER, B. Inferences, questions and possibilities in toll-like receptor signalling. **Nature**, v. 430, p. 257–263, 2004

BJORBAEK, C.; KAHN, B. B. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. **Recent Prog. Horm. Res.**, v. 59, p. 305–331, 2004.

BLACK, B. L.; CROOM, J.; EISEN, E. J.; PETRO, A. E.; EDWARDS, C. L.; SURWIT, R. S. 1998. Differential effects of fat and sucrose on body composition in A/J and C57BL/6 mice. **Metabolism**, v. 47, p. 1354-1359, 1998.

BOLIN, L. M. et al., Primary sensory neurons migrate in response to the chemokine RANTES. **J. Neuroimmunol.**, v. 81, p. 49–57, 1998.

BOUSTANY, C. M. et al. Activation of the systemic and adipose renin-angiotensin system in rats with diet-induced obesity and hypertension. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 287, n. 4, p. R943-R959, 2004.

BRADLEY, R. L. et al. Voluntary exercise improves insulin sensitivity and adipose inflammation in diet-induced obese mice. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 295, p. E586-E594, 2008.

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

BUIJS, R. M.; SWAAB, D. F.; DOGTEROM, J.; VAN LEEUWEN, F. W. Intra- and extrahypothalamic vasopressin and oxytocin pathways in the rat. **Cell Tissue Res.**, 31;186(3):423-33, 1978.

BURMAN, K. J. et al. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript in catecholamine and noncatecholamine presympathetic vasomotor neurons of rat rostral ventrolateral medulla. **J. Comp. Neurol.**, v. 476, n. 1, p.19-31, 2004.

CAO, W. H.; FAN, W.; MORRISON, S. F. Medullary pathways mediating specific sympathetic responses to activation of dorsomedial hypothalamus. **Neuroscience**, v. 126, p. 229-240, 2004.

CHAN, J. M. et al. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. **Diabetes**, v. 17, n. 9, p. 961-969, 1994.

CHEN, F. et al. High-fat feeding alters the cardiovascular role of hypothalamic paraventricular nucleus. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 298, n. 3, p. R799-R807, 2010.

CHEN, X.; HESS, S. Adipose proteome analysis: focus on mediators of insulin resistance. **Expert. Rev. Proteomics.**, v. 5, n. 6, p. 827-839, 2008.

CHIU, H. Y. et al. Potentiation of spinal NMDA-mediated nociception by cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide via PKA and PKC signaling pathways in rats. **Regul. Pept.**, v. 158, n. 1-3, p.77-85, 2009.

CHIU, H. Y. et al. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) peptide activates ERK pathways via NMDA receptors in rat spinal cord dorsal horn in an age-dependent manner. **Regul. Pept.**, v. 164, n. 2-3, p. 90-96, 2010.

CHOI, H. N.; KANG, M. J.; LEE, S. J.; KIM, J. I. Ameliorative effect of myricetin on insulin resistance in mice fed a high-fat, high-sucrose diet. **Nutr. Res. Pract.**, v. 8, p. 544-549, 2014.

COLDITZ, G. A. et al. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. **Ann. Intern. Med.**, v. 122, n. 7, p.481-p486, 1995.

COLLINS, S.; SURWITT, R. S. The beta-adrenergic receptors and the control of adipose tissue metabolism and thermogenesis. **Rec. Prog. Horm. Res.**, v. 56, p. 309– 328, 2001.

CONTRERAS, R. J.; WILLIAMS, V. L. Dietary obesity and weight cycling: effects on blood pressure and heart rate in rats. **Am. J. Physiol.**, v. 256, p. 1209-1219, 1989.

COWLEY, M. A.; SMART, J. L.; RUBINSTEIN, M.; CERDÁN, M. G.; DIANO, S.; HORVATH, T. L.; CONE, R. D.; LOW, M. J. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. **Nature**, v. 411, p. 480-484, 2001.

DAMPNEY R. A. Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. **Physiol. Rev.**, v. 74, n. 2, p. 323-364, 1994.

DAVALOS, D. et al. ATP mediates rapid microglial response to local brain injury in vivo. **Nat. Neurosci.**, v. 8, p. 752–758, 2005.

DE SOUZA, C. T. et al. Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. **Endocrinology**, v. 146, p. 4192–4199, 2005.

DESPRÉS, J. P. Inflammation and cardiovascular disease: is abdominal obesity the missing link? **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v. 27, n. 3, p. S22-S24, 2003.

DIMICCO, J. A.; SAMUELS, B. C.; ZARETSKAIA, M. V.; ZARETSKY, D. V. The dorsomedial hypothalamus and the response to stress: part renaissance, part revolution. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v. 71, n. 3, p. 469-480, 2002.

DIMICCO, J. A.; SARKAR, S.; ZARETSKAIA, M. V.; ZARETSKY, D. V. Stress-induced cardiac stimulation and fever: common hypothalamic origins and brainstem mechanisms. **Auton. Neurosci.**, v. 30, p. 106-19, 2006.

DINARELLO, C. A. et al. Role of IL-1beta in type 2 diabetes. **Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.**, v. 17, n. 4, p.314-321, 2010.

DOBRIAN, A. D. Development of hypertension in a rat model of diet-induced obesity. **Hypertension**, v. 35, n. 4, p. 1009-1015, 2000.

DONATH, M. Y.; MANDRUP-POULSEN, T. The use of interleukin-1-receptor antagonists in the treatment of diabetes mellitus. **Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.**, v. 4, n. 5, p. 240-241, 2008.

DUN, S. L.; CASTELLINO, S. J.; YANG, J.; CHANG, J. K.; DUN, N. J. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide-immunoreactivity in dorsal motor nucleus of the vagus neurons of immature rats. **Brain Res. Dev. Brain Res.**, v. 26, n. 131 (Pt. 1-2), p. 93-102, 2001.

EGAN, B. M. et al. Regional hemodynamic abnormalities in overweight men. Focus on alpha-adrenergic vascular responses. **Am. J. Hypertens.**, v. 2, p. 428-434, 1989.

EIKELIS, N.; SCHLAICH, M.; AGGARWAL, A.; KAYE, D.; ESLER, M. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. **Hypertension**, v. 41, p. 1072-1079, 2003.

ELIAS, C. F.; LEE, C.; KELLY, J.; ASCHKENASI, C.; AHIMA, R. S.; COUCEYRO, P. R.; KUHAR, M. J.; SAPER, C. B.; ELMQUIST, J. K. Leptin activates hypothalamic CART neurons projecting to the spinal cord. **Neuron**, v. 21, n. 6, p. 1375-1385, 1998.

ELIAS, C. F.; LEE, C. E.; KELLY, J. F.; AHIMA, R. S.; KUHAR, M.; SAPER, C. B.; ELMQUIST, J. K. Characterization of CART neurons in the rat and human hypothalamus. **J. Comp. Neurol.**, v. 432, p. 1-19, 2001.

EMILSSON, V. et al. Genetics of gene expression and its effect on disease. **Nature**, v. 27, p. 423-428, 2008.

ESLER, M. Sympathetic nervous system: contribution to human hypertension and related cardiovascular diseases. **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, v. 26, (Suppl 2), p. S24-S28, 1995.

FELDER, R. B. et al. Heart failure and the brain: new perspectives. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 284, n. 2, p. R259-R276, 2003.

FELDER, R. B. Mineralocorticoid receptors, inflammation and sympathetic drive in a rat model of systolic heart failure. **Exp. Physiol.**, v. 95, n. 1, p. 19-25, 2010.

FENWICK, N. M.; MARTIN, C. L.; LLEWELLYN-SMITH, I. J. Immunoreactivity for cocaine- and amphetamine-regulated transcript in rat sympathetic preganglionic neurons projecting to sympathetic ganglia and the adrenal medulla. **J. Comp. Neurol.**, v. 495, p. 422-433, 2006.

FESTUCCIA, W. T. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-mediated positive energy balance in the rat is associated with reduced sympathetic drive to adipose tissues and thyroid status. **Endocrinology**, v. 149, n. 5, p. 2121-2130, 2008.

FRIEDMAN, J. M. Leptin at 14 y of age: an ongoing story. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 89, p. 973S-979S, 2009.

FONTES, M. A.; TAGAWA, T.; POLSON, J. W.; CAVANAGH, S. J.; DAMPNEY, R. A. Descending pathways mediating cardiovascular response from dorsomedial hypothalamic nucleus. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 280, p. H2891-H2901, 2001.

GEHRMANN, J. et al. Phenotypic screening for heart rate variability in the mouse. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 279, n. 2, p. H733-H740, 2000.

GOLDSTONE, A. P. et al. Leptin interacts with glucagon-like peptide-1 neurons to reduce food intake and body weight in rodents. **FEBS Lett.**, v. 415, p. 134-138, 1997.

GOURAUD, S. S. et al. Down-regulation of chemokine Ccl5 gene expression in the NTS of SHR may be pro-hypertensive. **J. Hypertens.**, v. 29, p. 732-740, 2011.

GRANJER, J. P. An emerging role for inflammatory cytokines in hypertension. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.** v. 290, p. H923-H924, 2006.

GRASSI, G. et al. Effect of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives. **J. Hypertens.**, v. 22, n. 12, p. 2363-2369, 2004.

GREGOR, M. F.; HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammatory mechanisms in obesity. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 29, p. 415-445, 2011.

GRILL, H.J.; KAPLAN, J. M. Sham feeding in intact and chronic decerebrate rats. **Am. J. Physiol.**, v. 262, p. R1070-R1074, 1992.

GRILL, H. J.; KAPLAN, J. M. The Neuroanatomical Axis for Control of Energy Balance. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 23, n. 1, p. 2-40, 2002.

GRILL, H. J.; NORGREN, R. The taste reactivity test. II. Mimetic responses to gustatory stimuli in chronic thalamic and chronic decerebrate rats. **Brain. Res.**, v. 143, p. 281–297, 1978.

GRILL, H. J.; SMITH, G. P. Cholecystokinin decreases sucrose intake in chronic decerebrate rats. **Am. J. Physiol.**, v. 254, n. 6 (Pt 2), p. R853-R856, 1988.

GUYENET, P. G. The sympathetic control of blood pressure. **Nat. Rev. Neurosci.**, v. 7, n. 5, p. 335-346, 2006.

GUYENET, S. J.; MATSEN, M. E.; MORTON, G. J.; KAIYALA, K. J.; SCHWARTZ, M. W. Rapid glutamate release in the mediobasal hypothalamus accompanies feeding and is exaggerated by an obesogenic food. **Mol. Metab.**, v. 11, n. 2 (Pt. 2), p. 116-122, 2013.

GUYTON, A. C. Long-term arterial pressure control: an analysis from animal experiments and computer and graphic models. **Am. J. Physiol.**, v. 259, n. 5 (Pt 2), p. R865-R877, 1990.

HALL, J. E. The kidney, hypertension, and obesity. **Hypertension**, v. 41, n. 3 (Pt 2), p. 625-633, 2003.

HALL, J. E. et al. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. **J. Biol. Chem.**, v. 285, n. 23, p.17271-17276, 2010.

HANISCH, U. K.; JOHNSON, T. V.; KIPNIS, J. Toll-like receptors: roles in neuroprotection? **Trends Neurosci.**, v. 31, n. 4, p. 176-182, 2008.

HARWANI, S. C.; CHAPLEAU, M. W.; LEGGE, K.; BALLAS, Z.; ABOUD, F. M. Autonomic dysregulation of innate immunity in genetic hypertension. **Hypertension**, v. 57, p. 1026-1033, 2011.

HESSELGESSER, J. E.; HORUK, R. Chemokine and chemokine receptor expression in the central nervous system. **J. Neurovirol.**, v. 5, p. 13–26, 1999.

HILTON, S. M. The defence-arousal system and its relevance for circulatory and respiratory control. **J. Exp. Biol.**, v. 100, p. 159-174, 1982.

HOLSCHER, C. et al. Anaesthesia generates neuronal insulin resistance by inducing hypothermia. **Neurosci.**, v. 9, n. 100, 2008.

HORIUCHI, J.; MCALLEN, R. M.; ALLEN, A. M.; KILLINGER, S.; FONTES, M. A.; DAMPNEY, R. A. Descending vasomotor pathways from the dorsomedial



hypothalamic nucleus: role of medullary raphe and RVLM. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 287, p. R824-R832, 2004.

HSUN LIN, H. et al. Potentiation of spinal N-methyl-D-aspartate-mediated nociceptive transmission by cocaine-regulated andamphetamine-regulated transcript peptide in rats. **Neuroreport**, v. 16, n. 3, p. 253-257, 2005.

HWANG, L. L. et al. Central pressor effects of CART peptides in anesthetized rats. **Neuropeptides**, v. 38, n. 2-3, p.69-76, 2004.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Brasília: IBGE, 2010. [130 p].

ITOH, K. et al. Application of coupled oxidation reaction to electron microscopic demonstration of horseradish peroxidase: cobalt-glucose oxidase method. **Brain Res.**, v. 175, n. 2, p. 341-346, 1979.

JIN, C., HENAO-MEJIA, J., FLAVELL, R. A. Innate Immune Receptors: Key Regulators of Metabolic Disease Progression. **Cell Metab.**, v. 4, p. 873-882, 2013.

KANAREK, R. B.; APRILLE, J. R.; HIRSCH, E.; GUALTIERE, L.; BROWN, C. A. Sucrose-induced obesity: effect of diet on obesity and brown adipose tissue. **Am. J. Physiol.**, v. 253, p.158-166, 1987.

KANG, Y. M. et al. Cross-talk between cytokines and renin-angiotensin in hypothalamic paraventricular nucleus in heart failure: role of nuclear factor-kappaB. **Cardiovasc. Res.**, v. 79, n. 4, p. 671-678. 2008a.

KANG, Y. M. et al. Inhibition of brain proinflammatory cytokine synthesis reduces hypothalamic excitation in rats with ischemia-induced heart failure. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 295, n. 1, p. H227-H236, 2008b.

KANNAN, H. et al. Activation of sympathetic outflow by recombinant human interleukin-1 beta in conscious rats. **Am. J. Physiol.**, v. 270, p. R479-R485, 1996.

KAPLAN, J. M. et al. Food deprivation does not potentiate glucose taste reactivity responses of chronic decerebrate rats. **Brain Res.**, v. 870, p.102– 108, 2000.

KASSAB, S. et al. Renal denervation attenuates the sodium retention and hypertension associated with obesity. **Hypertension.**, v. 25, p. 893-897, 1995.

KOYLU, E. O.; COUCEYRO, P. R.; LAMBERT, P. D.; LING, N. C.; DESOUZA, E. B.; KUHAR, M. J. Immunohistochemical localization of novel CART peptides in rat hypothalamus, pituitary and adrenal gland. **J. Neuroendocrinol.**, v. 9, p. 823-833, 1997.

KRAUSS, R. M.; SIRI, P. W. Dyslipidemia in type 2 diabetes. **Med. Clin. North Am.**, v. 88, n. 4, p. 897-909, 2004.

KRISTENSEN, P.; JUDGE, M. E.; THIM, L.; RIBEL, U.; CHRISTJANSEN, K. N.; WULFF, B. S.; CLAUSEN, J. T.; JENSEN, P. B.; MADSEN, O. D.; VRANG, N.; LARSEN, P. J.; HASTRUP, S. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. **Nature**, v. 393, p. 72-76, 1998.

KRUG, A. W.; EHRHART-BORNSTEIN, M. Adrenocortical dysfunction in obesity and the metabolic syndrome. **Horm. Metab. Res.**, v. 40, n. 8, p. 515-517, 2008.

LANDSBERG, L.; YOUNG, J. B. Insulin-mediated glucose metabolism in the relationship between dietary intake and sympathetic nervous system activity. **Int. J. Obes.**, v. 9 (Suppl. 2), p. 63-68, 1985.

LEE, S. J.; KIRIGITI, M.; LINDSLEY, S. R.; LOCHE, A.; MADDEN, C. J.; MORRISON, S. F.; SMITH, M. S.; GROVE, K. L. Efferent projections of neuropeptide Y-expressing neurons of the dorsomedial hypothalamus in chronic hyperphagic models. **J. Comp. Neurol.**, v. 521, p. 1891-914, 2013a.

LEE, S. J.; VERMA, S.; SIMONDS, S. E.; KIRIGITI, M. A.; KIEVIT, P.; LINDSLEY, S. R.; LOCHE, A.; SMITH, M. S.; COWLEY, M. A.; GROVE, K. L. Leptin stimulates neuropeptide Y and cocaine amphetamine-regulated transcript coexpressing neuronal activity in the dorsomedial hypothalamus in diet-induced obese mice. **J. Neurosci.**, v. 33, p. 15306-15317, 2013b.

LEY, K. et al. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 7, n. 9, p. 678-689, 2007.

LIN, S.; THOMAS, T. C.; STORLIEN, L. H.; HUANG, X. F. Development of high fat diet-induced obesity and leptin resistance in C57BL/6J mice. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v. 24, p. 639-646, 2000.

LIU, S. et al. Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high sensitivity C-reactive protein in middle-aged women. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 75, p. 492-498, 2002.

LIU, Y. et al. Quantitation of perivascular monocytes and macrophages around cerebral blood vessels of hypertensive and aged rats. **J. Cereb. Blood Flow Metab.**, v. 14, n. 2, p. 348-352, 1994.

LUMENG, C. N. et al. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. **J. Clin. Invest.**, v. 117, n. 1, p. 175-184, 2007a.

LUMENG, C. N. et al. Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet-induced obesity. **Diabetes**, v. 56, n. 1, p. 16-23, 2007b.

MALETÍNSKÁ, L.; MAIXNEROVÁ, J.; MATYSKOVÁ, R.; HAUGVICOVÁ, R.; SLONCOVÁ, E.; ELBERT, T.; SLANINOVÁ, J.; ZELEZNÁ, B. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) peptide specific binding in pheochromocytoma cells PC12. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 559, p. 109-114, 2007.

MALIK, V. S.; POPKIN, B. M.; BRAY, G. A.; DESPRÉS, J. P.; HU, F. B. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. **Circulation**, v. 121, p. 1356-1364, 2010.

MATSUMURA, K. et al. Central human cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide 55-102 increases arterial pressure in conscious rabbits. **Hypertension**, v. 38, n. 5, p. 1096-1100, 2001.

MCCARTHY, C. G.; GOULOPOULOU, S.; WENCESLAU, C. F.; SPITLER, K.; MATSUMOTO, T.; WEBB, R. C. Toll-like receptors and damage-associated molecular patterns: novel links between inflammation and hypertension. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 306, p. H184–H196, 2014.

MCDOWALL, L. M.; HORIUCHI, J.; DAMPNEY, R. A. Effects of disinhibition of neurons in the dorsomedial hypothalamus on central respiratory drive. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 293, n. 4, p. R1728-R1735, 2007.

MEIGS, J. B. et al. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study. **Diabetes**, v. 46, n. 10, p. 1594-1600, 1997.

MIAN, M. O.; PARADIS, P.; SCHIFFRIN, E. L. Innate immunity in hypertension. **Current Hypertens. Reports**, v. 16, p. 413, 2014.

MILANSKI, M. et al. Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity. **J. Neurosci.**, v. 29, n. 2, p.359-370, 2009.

MONTAGUE, C. T.; O'RAHILLY, S. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. **Diabetes**, v. 49, n. 6, p. 883-888, 2000.

MUSANTE, V.; LONGORDO, F.; NERI, E.; PEDRAZZI, M.; KALFAS, F.; SEVERI, P.; RAITERI, M.; PITTALUGA, A. RANTES modulates the release of glutamate in human neocortex. **J. Neurosci.**, v. 28, p.12231–12240, 2008.

NAKAJIMA, S.; HIRA, T.; HARA, H. Postprandial glucagon-like peptide-1 secretion is increased during the progression of glucose intolerance and obesity in high-fat/high-sucrose diet-fed rats. **Br. J. Nutr.**, v. 113, p. 1477-1488, 2015.

NG, M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980—2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. **The Lancet**, v. 384, p. 766-781, 2014.

NIMMERJAHN, A. et al. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. **Science**, v. 308, p. 1314–1318, 2005

OLIVEIRA, L. R. et al. Induction of chronic non-inflammatory widespread pain increases cardiac sympathetic modulation in rats. **Auton. Neurosci.**, v. 167, n. 1-2, p. 45-49, 2012.

OLIVEIRA, L. S.; SANTOS, D. A.; BARBOSA-DA-SILVA, S.; MANDARIM-DE-LACERDA, C. A.; AGUILA, M. B. The inflammatory profile and liver damage of a sucrose-rich diet in mice. **J. Nutr. Biochem.**, v. 25, p. 193-200, 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Health topics: Obesity**. Organização Mundial da Saúde (OMS). Disponível em: <<http://www.who.int/topics/obesity/en/>>. Acesso em: 30 de Junho de 2011.

PAL, G. K. et al. Cardiovascular dysfunctions and sympathovagal imbalance in hypertension and prehypertension: physiological perspectives. **Future Cardiol.**, v. 9, p. 53-69, 2013.

PARATI, G.; SAUL, J. P.; DI RIENZO, M.; MANCIA, G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal. **Hypertension**, v. 25, n. 6, p. 1276-1286, 1995.

PATEL, K. P.; SCHMID, P. G. Role of paraventricular nucleus (PVH) in baroreflex-mediated changes in lumbar sympathetic nerve activity and heart rate. **J. Auton. Nerv. Syst.**, v.22, n. 3, p. 211-219, 1988.

PEREIRA-DA, M. et al. Hypothalamic melanin-concentrating hormone is induced by cold exposure and participates in the control of energy expenditure in rats. **Endocrinology**, v. 144, p. 4831-4840, 2003.

POSEY, K. A. et al. Hypothalamic proinflammatory lipid accumulation, inflammation, and insulin resistance in rats fed a high-fat diet. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 296, n. 5, p. E1003-E1012, 2009.

PRADHAN, A. D. et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. **JAMA**, v. 286, n. 3, p. 327–334, 2001.

PURKAYASTHA, S. et al. Uncoupling the mechanisms of obesity and hypertension by targeting hypothalamic IKK- $\beta$  and NF- $\kappa\beta$ . **Nature Medicine**, v. 17, n. 7, p. 883-888, 2011.

- RAHMOUNI, K.; HAYNES, W. G.; MARK, A. L. Cardiovascular and sympathetic effects of leptin. **Curr. Hypertens. Rep.**, v. 4, p. 119-125, 2002.
- RAHMOUNI, K.; CORREIA, M. L.; HAYNES, W. G.; MARK, A. L. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. **Hypertension**, v. 45, p. 9-14, 2005.
- RAMAKERS, C. et al. Assumption-free analysis of quantitative real-time polymerase chain reaction (PCR) data. **Neurosci Lett.**, v. 339, n. 1, p. 62-66, 2003.
- REAVEN, G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. **Circulation**, v. 106, p. 286–288, 2002.
- REEVES, P. G. Components of the AIN-93 diets as improvements in the AIN-76A diet. **J. Nutr.**, v. 127, n. 5, p. 838S-841S, 1997.
- REIL, T. D.; BARNARD, R. J.; KASHYAP, V. S.; ROBERTS, C. K.; GELABERT, H. A. 1999. Diet-induced changes in endothelial-dependent relaxation of the rat aorta. **J. Surg. Res.**, v. 85, p. 96-100, 1999.
- RICHARDSON, R. J.; GRKOVIC, I.; ANDERSON, C. R. Cocaine- and amphetamine-related transcript peptide and somatostatin in rat intracardiac ganglia. **Cell Tissue Res.**, v. 324, p. 17-24, 2006
- RITTER, S. et al. Immunotoxic destruction of distinct catecholamine subgroups produces selective impairment of glucoregulatory responses and neuronal activation. **J. Comp. Neurol.**, v. 432, n. 2, p.197-216, 2001.
- ROBERTS, C. K.; VAZIRI, N. D.; BARNARD, R. J. Protective effects of estrogen on gender-specific development of diet-induced hypertension. **J. Appl. Physiol.**, v. 91, p. 2005-2009, 2001.
- ROCCHINI, A. P. et al. Hypertension and insulin resistance are not directly related in obese dogs. **Hypertension**, v. 43, n. 5, p. 1011-1016, 2004.
- RODRIGUES, F.L. et al. Effect of baroreceptor denervation on the autonomic control of arterial pressure in conscious mice. **Exp. Physiol.**, v. 96, n. 9, p. 853–862, 2011.
- ROGGE, G.; JONES, D.; HUBERT, G. W.; LIN, Y.; KUCHAR, M. J. CART peptides: regulators of body weight, reward and other functions. **Nat. Rev. Neurosci.**, v. 9, n. 10, p. 747-758, 2008.
- ROMANATTO, T. et al. TNF-alpha acts in the hypothalamus inhibiting food intake and increasing the respiratory quotient – effects on leptin and insulin signaling pathways. **Peptides**, v. 28, p.1050–1105, 2007.
- ROSTÈNE, W. et al. Chemokines: a new class of neuromodulator? **Nat. Rev. Neurosci.**, v. 8, p. 895–903, 2007.

SANTOS, S. O. et al. Experimental gestational hypothyroidism evokes hypertension in adult offspring rats. **Auton. Neurosci.**, v. 170, n. 1-2, p. 36-41, 2012.

SANTURÉ, M.; PITRE, M.; MARETTE, A.; DESHAIES, Y.; LEMIEUX, C.; LARIVIÈRE, R.; NADEAU, A.; BACHELARD, H. Induction of insulin resistance by high-sucrose feeding does not raise mean arterial blood pressure but impairs haemodynamic responses to insulin in rats. **Br. J. Pharmacol.**, v. 137, p. 185-196, 2002.

SAUER, B.; HENDERSON, N. Site-specific DNA recombination in mammalian cells by the Cre recombinase of bacteriophage P1. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A**, v. 85, n. 14, p. 5166-5170, 1988.

SAWCHENKO, P. E.; SWANSON, L. W. Immunohistochemical identification of neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus that project to the medulla or to the spinal cord in the rat. **J. Comp. Neurol.**, v. 205, n. 3, p. 260-272, 1982.

SCHEFE, J. H. et al. Quantitative real-time RT-PCR data analysis: current concepts and the novel "gene expression's CT difference" formula. **J. Mol. Med.**, v. 84, n. 11, p. 901-910, 2006.

SCHULZE, M. B. et al. Glycemic index, glycemic load, and dietary fiber intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-aged women. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 80, n. 2, p. 348–356, 2004.

SCHWARTZ, G. J.; MORAN, T. H. Leptin and neuropeptide y have opposing modulatory effects on nucleus of the solitary tract neurophysiological responses to gastric loads: implications for the control of food intake. **Endocrinology**, v. 143, p. 3779–3784, 2002.

SCHWARTZ, M. W.; BASKIN, D. G.; BUKOWSKI, T. R.; KUIJPER, J. L.; FOSTER, D.; LASSER, G.; PRUNKARD, D. E; PORTE, D.; WOODS, S. C.; SEELEY, R. J.; WEIGLE, D. S. Specificity of leptin action on elevated blood glucose levels and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in ob/ob mice. **Diabetes**, v. 45, p. 531-535, 1996.

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

SCRUGGS, P. et al. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide potentiates spinal glutamatergic sympathoexcitation in anesthetized rats. **Regul. Pept.**, v. 127, n. 1-3, p. 79-85, 2005.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL). Brasília: Ministério da Saúde, 2013. [297 p.]

SEELEY, R. J. et al. Neurological dissociation of gastrointestinal and metabolic contributions to meal size control. **Behav. Neurosci.**, v. 108, p. 347–52, 1994.

SEELEY, R. J. et al. Fat hormones pull their weight in the CNS. **Nat. Med.**, v. 10, n. 5, p. 454-455, 2004.

SHI, P. et al. Brain microglial cytokines in neurogenic hypertension. **Hypertension**, v. 56, n. 2, p. 297-303, 2010.

SIMONDS, S. E.; PRYOR, J. T.; RAVUSSIN, E.; GREENWAY, F. L.; DILEONE, R.; ALLEN, A. M.; BASSI, J.; ELMQUIST, J. K.; KEOGH, J. M.; HENNING, E.; MYERS, M. G.; LICINIO, J.; BROWN, R. D.; ENRIORI, P. J.; O'RAHILLY, S.; STERNSON, S. M.; et al. Leptin mediates the increase in blood pressure associated with obesity. **Cell**, v. 159, p. 1404-1416, 2014.

SIRONI, A. M. et al. Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and beta-cell function. **Hypertension**, v. 44(2), p. 127-133, 2004. Erratum in: **Hypertension**, v. 44, n. 5, p. 8, 2004.

SMITH, U. Adrenergic control of human adipose tissue lipolysis. **Eur. J. Clin. Invest.**, v. 10, p. 343-344, 1980.

SPYER, K. M. Annual review prize lecture. Central nervous mechanisms contributing to cardiovascular control. **J. Physiol.**, v. 474, n. 1, p. 1-19, 1994.

STERNBERG, N.; HAMILTON, D.; HOESS, R. Bacteriophage P1 site-specific recombination. II. Recombination between loxP and the bacterial chromosome. **J. Mol. Biol.**, v. 25, n. 150 (Pt 4), p. 487-507, 1981.

STOCKER, S. D. et al. Neurons of the rostral ventrolateral medulla contribute to obesity-induced hypertension in rats. **Hypertension**, v. 49, n. 3, p. 640-646, 2007.

STRACK, A. M. et al. A general pattern of CNS innervation of the sympathetic outflow demonstrated by transneuronal pseudorabies viral infections. **Brain Res.**, v. 491, p. 156–162, 1989.

SUN, M. K. Central neural organization and control of sympathetic nervous system in mammals. **Prog. Neurobiol.**, v. 47, n. 3, p. 157-233, 1995.

SURWIT, R. S.; FEINGLOS, M. N.; RODIN, J.; SUTHERLAND, A.; PETRO, A. E.; OPARA, E. C.; KUHN, C. M.; REBUFFÉ-SCRIVE, M. 1995. Differential effects of fat

and sucrose on the development of obesity and diabetes in C57BL/6J and A/J mice. **Metabolism**, v. 44, p. 645-651, 1995.

SWANSON, L. W.; KUYPERS, H.G. The paraventricular nucleus of the hypothalamus: cytoarchitectonic subdivisions and organization of projections to the pituitary, dorsal vagal complex, and spinal cord as demonstrated by retrograde fluorescence double-labeling methods. **J. Comp. Neurol.**, v. 194, p. 555–570, 1980.

SWANSON, L. W.; SAWCHENKO, P. E. Hypothalamic integration: organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. **Annu. Rev. Neurosci.**, v. 6, p. 269-324, 1983.

SZELÉNYI, J. Cytokines and the central nervous system. **Brain Res. Bull.**, v. 54, p. 329–338, 2001.

TAPIA-GONZÁLEZ, S. et al. Activation of microglia in specific hypothalamic nuclei and the cerebellum of adult rats exposed to neonatal overnutrition. **J. Neuroendocrinol.**, v. 23, n. 4, p. 365-370, 2011.

TEZINI, G. C. et al. Aerobic physical training has little effect on cardiovascular autonomic control in aging rats subjected to early menopause. **Exp. Gerontol.**, v. 48, n. 2, p. 147-153, 2013.

THIREAU, J. et al. Heart rate variability in mice: a theoretical and practical guide. **Exp. Physiol.**, v. 93, n. 1, p. 83–94, 2007.

THOMPSON, R. H.; CANTERAS, N. S.; SWANSON, L. W. Organization of projections from the dorsomedial nucleus of the hypothalamus: a PHA-L study in the rat. **J. Comp. Neurol.**, v. 2, n. 376 (Pt.1), p. 143-147, 1996.

TORSONI, M. A. et al. Molecular and functional resistance to insulin in hypothalamus of rats exposed to cold. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 285, p. E216–E223, 2003.

VAZ, M. et al. Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. **Circulation**, v. 96, p. 3423–3429, 1997.

VELLOSO, L. A. et al. Diet-induced inflammation of the hypothalamus in obesity. **Neuroimmunomodulation**, v. 15, n. 3, p. 189-193, 2008.

WAKI, H. et al. Junctional adhesion molecule-1 is upregulated in spontaneously hypertensive rats: evidence for a prohypertensive role within the brain stem. **Hypertension**, v. 49, n. 6, p. 1321-1327, 2007.



- WAKI, H. et al. Specific inflammatory condition in nucleus tractus solitarii of the SHR: novel insight for neurogenic hypertension. **Auton. Neurosci.**, v. 142, n. 1-2, p. 25-31, 2008.
- WANG, R.; KOGANEZAWA, T.; TERUI, N. Differential responses of sympathetic premotor neurons in the rostral ventrolateral medulla to stimulation of the dorsomedial hypothalamus in rabbits. *Brain Res*, v. 1356, p. 44-53, 2010.
- WATTERS, T. M.; KENNY, E. F.; O'NEILL, L. A. Structure, function and regulation of the Toll/IL-1 receptor adaptor proteins. **Immunol. Cell Biol.**, v. 85, p. 411-419, 2007.
- WEISBERG, S. P. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **J. Clin. Invest.**, v. 112, n. 12, p. 1796-1808, 2003.
- WEISS, B.; MAICKEL, R. P. Sympathetic nervous control of adipose tissue lipolysis. **Int. J. Neuropharmac.**, v. 7, p. 395-403, 1968.
- WILLIAMS, G. et al. The hypothalamus and the regulation of energy homeostasis: lifting the lid on a black box. **Proc. Nutr. Soc.**, v. 59, n. 3, p. 385-396, 2000.
- WILLIAMS, T. D.; CHAMBERS, J. B.; ROBERTS, L. M.; HENDERSON, R. P.; OVERTON, J. M. Diet-induced obesity and cardiovascular regulation in C57BL/6J J mice. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.**, v. 30, p. 769-778, 2003.
- WINTERS, R. W.; MCCABE, P. M.; GREEN, E. J.; DUAN, Y. F.; SCHNEIDERMAN, N. Electrophysiological evidence for hypothalamic defense area input to cells in the lateral tegmental field of the medulla of rabbits. **Brain Res.**, v. 558, n. 1, p. 171-175, 1991.
- WOFFORD, M. R. et al. Antihypertensive effect of alpha- and beta-adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects. **Am. J. Hypertens.**, v. 14, n. 7 (Pt. 1), p. 694-698, 2001.
- WOFFORD, M. R.; HALL, J. E. Pathophysiology and treatment of obesity hypertension. **Curr. Pharm. Des.**, v. 10, n. 29, p. 3621-3637, 2004.
- WU, K. L. et al. Neuroinflammation and oxidative stress in rostral ventrolateral medulla contribute to neurogenic hypertension induced by systemic inflammation. **J. Neuroinflammation**, v. 9, n. 1, p. 212, 2012.
- XU, H. et al. Ras participates in CpG oligodeoxynucleotide signaling through association with toll-like receptor 9 and promotion of interleukin-1 receptor-associated kinase/tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 complex formation in macrophages. **J. Biol. Chem.**, v. 278, n. 38, p. 36334-36340, 2003.

YARDLEY, C. P.; HILTON S. M. The hypothalamic and brainstem areas from which the cardiovascular and behavioural components of the defence reaction are elicited in the rat. **J. Auton. Nerv. Syst.**, v. 15, n. 3, p. 227-244, 1986.

YOUNG, J.B. et al. Effect of diet and cold exposure on norepinephrine turnover in brown adipose tissue of the rat. **J. Clin. Invest.**, v. 69, p.1061-1071, 1982.

ZARETSKAIA, M. V.; ZARETSKY, D. V.; SHEKHAR, A.; DIMICCO, J. A. Chemical stimulation of the dorsomedial hypothalamus evokes non-shivering thermogenesis in anesthetized rats. **Brain Res.**, v. 928, n. 1-2, p. 113-125, 2002.

ZHANG, Z. H. et al. Cardiovascular and renal sympathetic activation by blood-borne TNF-alpha in rat: the role of central prostaglandins. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 284, p. R916–R927, 2003.

ZUCKER, I. H. et al. Neural regulation of sympathetic nerve activity in heart failure. **Prog. Cardiovasc. Dis.**, v. 37, n. 6, p. 397-414, 1995.