

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM SAÚDE
CURSO DE FARMÁCIA

KELVIN BARUC LEMOS VALE

AVALIAÇÃO DO EFEITO DA TIRZEPATIDA SOBRE A PRODUÇÃO DE ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO NO TECIDO ADIPOSO MARROM E BRANCO DE RATOS FEBRIS

Brasília-DF
2025



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM SAÚDE
CURSO DE FARMÁCIA

KELVIN BARUC LEMOS VALE

AVALIAÇÃO DO EFEITO DA TIRZEPATIDA SOBRE A PRODUÇÃO DE ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO NO TECIDO ADIPOSO MARROM E BRANCO DE RATOS FEBRIS.

Monografia de Conclusão de Curso apresentada
como requisito parcial para obtenção do grau de
Farmacêutico, na Universidade de Brasília, Faculdade de
Ceilândia.

Orientadora: Professora Dra. Fabiane Hiratsuka Veiga de Souza
Coorientadora: Gabriela Luna Soares de Sousa

Brasília-DF
2025

KELVIN BARUC LEMOS VALE

AVALIAÇÃO DO EFEITO DA TIRZEPATIDA SOBRE A PRODUÇÃO DE ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO NO TECIDO ADIPOSO MARROM E BRANCO DE RATOS FEBRIS.

BANCA EXAMINADORA

_____
Professora Dra. Fabiane Hiratsuka Veiga de Souza
(Universidade de Brasília/ FCTS)

_____
Professor Dr. Rinaldo E. Machado de Oliveira
(Universidade de Brasília/ FCTS)

_____
Professor Dr. Eduardo Antônio Ferreira
(Universidade de Brasília/ FCTS)

Brasília-DF
2025

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por ter me dado força e capacidade para superar as dificuldades da vida acadêmica e por ter colocado as pessoas certas no meu caminho que me fizeram evoluir em todas as áreas da minha vida.

À instituição que moldou, modificou e me acolheu, não só como um profissional exemplar, mas em uma pessoa melhor e mais completa e que me mostrou que conseguimos transformar sonhos em realidades, mesmo que o caminho seja duvidoso e cheio de percalços.

À minha orientadora e coorientadora, por todo empenho em me ajudar na elaboração deste trabalho e por ser um exemplo de dedicação e resiliência e a todos os outros professores do curso por me auxiliar com conhecimento não apenas racional, mas com a manifestação de caráter e a empatia no processo de formação profissional.

Aos meus pais pelo apoio, incentivo, amor incondicional e por terem me ensinado a importância de ser uma pessoa melhor todos os dias, por me auxiliarem em todas as escolhas acadêmicas que fiz. Os exemplos de vida deles são minha inspiração e motivação.

À minha namorada, que me mostrou que amar e aproveitar cada momento na faculdade seria importante e que o verdadeiro amor é paciente e apoiador, principalmente nos momentos de estresse.

A todos que contribuíram para minha escolha de curso e que fizeram parte da minha jornada acadêmica, de maneira direta ou indireta.

Ao programa PIBIC/CNPq pela bolsa concedida.

RESUMO

A tirzepatida (TZP) é um agonista duplo dos receptores GLP-1 e GIP, atualmente utilizada no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade. Este estudo visa investigar seus potenciais efeitos sobre a resposta febril e a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) em modelo animal. Utilizando ratos Wistar, avaliou-se o efeito de diferentes doses de TZP (100, 300 e 1000 µg/kg) na temperatura corporal após indução de febre por lipopolissacarídeo (LPS). A temperatura foi monitorada periodicamente e a produção de ERO no tecido adiposo marrom (TAM) e branco (TAB) foi quantificada por ressonância paramagnética eletrônica (RPE). Os resultados demonstraram que a TZP reduziu significativamente a febre induzida por lipopolissacarídeos (LPS). No TAM, observou-se tendência à inibição da produção de ERO, especialmente na dose de 300 µg/kg (78% de inibição), enquanto no TAB não foram detectadas alterações significativas. Estes achados sugerem que a TZP, além de seu conhecido efeito no metabolismo energético, pode apresentar propriedades antipiréticas e antioxidantes. Estudos adicionais são necessários para elucidar os mecanismos moleculares envolvidos e confirmar seu potencial terapêutico na regulação da febre e do estresse oxidativo.

Palavras-chave: Tirzepatida, termorregulação e estresse oxidativo

ABSTRACT

Tirzepatide (TZP) is a dual agonist of GLP-1 and GIP receptors, currently used in the treatment of type 2 diabetes mellitus and obesity. This study investigated its potential effects on the febrile response and production of reactive oxygen species (ROS) in an animal model. Using Wistar rats, we evaluated the effect of different doses of TZP (100, 300, and 1000 μg/kg) on body temperature after fever induction by lipopolysaccharide (LPS). Temperature was monitored periodically, and ROS production in brown adipose tissue (BAT) and white adipose tissue (WAT) was quantified using electron paramagnetic resonance (EPR). Results showed that TZP significantly reduced LPS-induced fever. In BAT, there was a trend toward inhibition of ROS production, particularly at the 300 μg/kg dose (78% inhibition), while no significant changes were observed in WAT. These findings suggest that TZP, beyond its known effects on energy metabolism, may have antipyretic and antioxidant properties. Further studies are needed to elucidate the molecular mechanisms involved and confirm its therapeutic potential in regulating fever and oxidative stress.

Keywords: Tirzepatide, thermoregulation and oxidative stress.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura química da TZP……..16

Figura 2: Termogênese pelo TAM…….18

Figura 3: Liofilizador…….23

Figura 4: SpeedVac……..23

Figura 5: Espectrômetro de RPE……...23

Figura 6: Efeito da TZP sobre a febre induzida por LPS em ratos……...26

Figura 7: Efeito da TZP sobre a produção de ERO no TAM de ratos tratados com LPS……..27

Figura 8: Efeito da TZP sobre a produção de ERO no TBG de ratos tratados com LPS……..28

Figura 9: Efeito da TZP sobre a produção de ERO no TBI de ratos tratados com LPS……..29

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

TZP- Tirzepatida

GLP-1 - Polipeptídeo Semelhante ao Glucagon-1

GIP - Polipeptídeo Insulinotrópico Dependente de Glicose

DM2 - Diabetes Mellitus Tipo 2

FDA - Foods and Drugs Administration

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BCAA - Aminoácidos de Cadeia Ramificada

TAM - Tecido Adiposo Marrom

TAB - Tecido Adiposo Branco

TBI - Tecido Adiposo Branco Inguinal

TBG - Tecido Adiposo Branco Gonadal

ATP- Adenosina Trifosfato

CRM - Cadeia Respiratória Mitocondrial

UCP-1 - Proteína Desacopladora-1

APOHA - Área Pré-óptica do Hipotálamo Anterior

IL-1β - Interleucina-1β

IL-6 - Interleucina-6

TNF-α - Fator de Necrose Tumoral Alfa

IL-10 - Interleucina-10

COX-2 - Ciclo-oxigenase-2

ERO - Espécies Reativas de Oxigênio

PGE_2 – Prostaglandina E_2

LPS - Lipopolissacarídeo

IP - Intraperitoneal

SAL - Salina

CONCEA - Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal

CEUA - Comitê de Ética no Uso Animal

RPE - Ressonância Paramagnética Eletrônica

CMH - 1-hidroxi-3-metoxicarbonil-2,2,5,5-tetrametilpirrolidina

KHB - Krebs Hepes

DF - Deferoxamina

DETC - Trihidrato de Dietilditiocarbamato de Sódio

CP• - 3-carboxi-proxilo

SUMÁRIO

1. **INTRODUÇÃO**……...11
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA……...12
2.1 TERMORREGULAÇÃO……12
2.2 FEBRE……..13
2.3 METABOLISMO……..15
2.4 TIRZEPATIDA……..16
3. **JUSTIFICATIVA**……19
4. **OBJETIVOS**……...20
4.1 OBJETIVO GERAL……20
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS……20
5. **METODOLOGIA**……21
5.1 ANIMAIS……...21
5.2 CIRURGIA PARA IMPLANTE DOS TRANSMISSORES DE TEMPERATURA…21
5.3 MENSURAÇÃO DA TEMPERATURA CORPORAL DOS ANIMAIS……..22
5.4 PREPARO DE AMOSTRAS……..22
5.5 MEDIDAS DE RPE……23
5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA……25
6. **RESULTADOS E DISCUSSÃO**……..25
7. **CONCLUSÃO**……...31
8. **REFERÊNCIAS**……32
9. **ANEXO**……39

1 INTRODUÇÃO

A tirzepatida (TZP) é um agonista duplo que atua nos receptores do polipeptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e do receptor do polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP). Inicialmente aprovada para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), a TZP tem demonstrado significativo potencial no controle do peso corporal (Várkonyi *et al*., 2023).

Esse medicamento foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em maio de 2022, para o tratamento de DM2 (USA, 2022) e, posteriormente, em novembro de 2023, para o tratamento crônico da obesidade (USA, 2023). No Brasil, foi aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em setembro de 2023 para o tratamento de DM2, contudo o fármaco tem sido bastante utilizado off-label para o tratamento da perda de peso crônica no país (Brasil, 2023).

A TZP demonstra benefícios no controle de peso através de dois mecanismos distintos. O primeiro é independente do peso, evidenciado por análises post-hoc que mostram aumento na sensibilidade à insulina sem alteração da massa corporal. O segundo é dependente do peso, caracterizado pela redução de biomarcadores circulantes associados à resistência insulínica, incluindo triglicerídeos, aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA) e cetoácidos de cadeia ramificada (Samms *et al.*, 2022).

Estudos recentes sugerem que a TZP pode influenciar a termogênese corporal através de sua ação no tecido adiposo marrom (TAM), um tecido especializado no processo de termogênese sem tremores. Esta possível modulação da temperatura corporal pela TZP levanta questões importantes sobre seu papel em estados febris, nos quais ocorrem alterações significativas na temperatura corporal e na produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) (Gomes *et al.*, 2018).

O controle da febre e do estresse oxidativo desempenha um papel crucial no manejo de doenças metabólicas, influenciando diretamente a progressão e o tratamento dessas condições.

A febre, em pacientes com doenças metabólicas, especialmente aqueles com comprometimento cardiovascular ou pulmonar, pode aumentar o metabolismo basal e sobrecarregar o sistema cardiovascular. Nesses casos, o uso de antipiréticos,

como paracetamol ou anti-inflamatórios não esteroides, pode ser recomendado para aliviar o desconforto e prevenir complicações adicionais (Nicolle *et al*., 2019).

O estresse oxidativo resulta de um desequilíbrio entre a produção de ERO e a capacidade antioxidante do organismo. Esse desequilíbrio está intimamente relacionado à patogênese de diversas doenças metabólicas, incluindo a síndrome metabólica, que engloba condições como resistência à insulina, hipertensão e dislipidemia. As ERO podem danificar lipídios, proteínas e DNA, contribuindo para disfunções celulares e inflamação crônica. A adoção de estratégias que aumentem a capacidade antioxidante, como o consumo de alimentos ricos em antioxidantes (frutas, vegetais e grãos integrais), prática regular de atividade física moderada e redução da exposição a fatores externos que promovem a produção de radicais livres (tabagismo, poluição e radiação), é fundamental para mitigar os efeitos do estresse oxidativo e auxiliar no tratamento de doenças metabólicas (Barbosa *et al.*, 2010).

Apesar dos avanços no entendimento das ações metabólicas da TZP, seus efeitos sobre a resposta febril e o estresse oxidativo ainda não foram completamente elucidados. Este trabalho tem como objetivo investigar os efeitos da TZP sobre a resposta febril e a produção de ERO em modelo animal, buscando compreender melhor seu potencial terapêutico além do controle glicêmico e ponderal.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 TERMORREGULAÇÃO

A termorregulação é o processo fisiológico de manutenção da temperatura corporal dentro de uma faixa estreita, com a temperatura corpórea humana mantendo-se em torno de 36,6ºC (Protsiv, M. *et al*., 2020). Existem flutuações normais de temperatura corporal que ocorrem ao longo do dia (ritmo circadiano), ao longo de um mês (ciclo menstrual) e ao longo da vida (envelhecimento). No ciclo circadiano, por exemplo, a temperatura é tipicamente mais elevada durante o dia e diminui à noite, podendo cair até 1,2°C em adultos jovens (Murphy e Campbell, 1997).

Este processo complexo é coordenado pela área pré-óptica do hipotálamo anterior (APOHA), que funciona como um centro integrador, recebendo informações de neurônios termossensíveis através de vias aferentes. Ao detectar alterações na temperatura, a APOHA ativa respostas termorreguladoras compensatórias para manter a homeostase térmica (Bartfai e Conti, 2010; Roth e Blatteis, 2014).

A manutenção da temperatura corporal é essencial para a sobrevivência e função fisiológica ideal, exigindo um equilíbrio preciso entre ganho e perda de calor (Tansey, 2015). Este equilíbrio homeostático é mantido através de vias eferentes que controlam os termoefetores - tecidos especializados em funções térmicas. Estas vias são classificadas em três categorias: termogênicas, vasomotoras e evaporativas, e operam de forma integrada. O processo envolve a modulação inibitória pela APOHA dos neurônios hipotalâmicos, enquanto neurônios termogênicos no hipotálamo dorsomedial ativam neurônios pré-motores, que por sua vez enviam impulsos excitatórios descendentes aos neurônios espinhais (Madden e Morrison, 2019).

Por exemplo, em um ambiente quente, o aumento da temperatura interna do corpo e do sangue é detectado por neurônios termossensíveis, levando à vasodilatação e à ativação das glândulas sudoríparas, processos coordenados pelo hipotálamo. Em contraste, em um ambiente frio, há uma redução na temperatura do sangue e da pele, seguida por vasoconstrição, interrupção da sudorese, ereção dos pelos e início de tremores (Fernández-Peña *et al.*, 2023).

2.2 FEBRE

A febre é caracterizada pela elevação regulada da temperatura corporal acima de 37,8°C (IBRAENF) e pode ser desencadeada por diversos fatores, incluindo infecções, tromboses e reações medicamentosas (Salgado *et al.*, 2015). Diferentemente das flutuações normais da temperatura corporal, a febre resulta de um aumento deliberado do ponto de ajuste hipotalâmico em resposta a pirogênios endógenos. Os pirogênios são classificados em exógenos (origem externa) e endógenos (produzidos pelo organismo em resposta aos exógenos) (Garcia *et al.*, 2002).

Durante a resposta inflamatória, os pirogênios endógenos incluem importantes citocinas como a interleucina 1β (IL-1β), a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α). A IL-1β atua primariamente na inflamação aguda e crônica, sendo essencial para a imunidade inata. (Dinarello, 2011). A IL-6 é uma citocina pleiotrópica que influencia múltiplos alvos celulares, participando da defesa do organismo, inflamação e crescimento celular (Marques e Cizza e Sternberg, 2007; Didion, 2017). Enquanto que o TNF-α promove a resposta imune e inflamatória através do recrutamento e ativação de células de defesa. (Vitale e Ribeiro, 2007). Estudos demonstraram correlação positiva entre o aumento da temperatura corporal central e os níveis plasmáticos elevados dessas três citocinas. (Jiang *et al.*, 1999; Luheshi, 1998).

Diferentemente das citocinas pró-inflamatórias mencionadas anteriormente, a IL-10 exerce papel crucial como reguladora negativa da resposta imune e inflamatória. Esta interleucina atua como um mediador anti-inflamatório endógeno, controlando a magnitude da resposta febril através da modulação da produção de citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores inflamatórios (Ide *et al.*, 2002).

A predominância de citocinas pró-inflamatórias na circulação sistêmica induz a expressão da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) nas células endoteliais cerebrais, levando ao aumento da produção de prostaglandina E_2 (PGE_2). Embora a PGE_2 exerça diversas funções fisiológicas nos sistemas respiratório, circulatório, digestivo e reprodutivo, sua ação no centro termorregulador hipotalâmico é particularmente relevante para a resposta febril, onde promove o aumento do ponto de ajuste da temperatura corporal, resultando em febre (Evans *et al.*, 2015; Murahovschi, 2003).

Outras substâncias importantíssimas na cascata de eventos da resposta febril são as ERO, que são moléculas instáveis e altamente oxidantes que interagem quimicamente com outras biomoléculas, modificando suas estruturas e funções através de reações de oxidação-redução, sendo produzidas em quantidades elevadas durante o estresse oxidativo. (Silva e Gonçalves, 2010). Dados experimentais do nosso grupo de pesquisa demonstraram um aumento significativo na produção de ERO em tecidos-chave durante a resposta febril, incluindo fígado, (TAM) e hipotálamo de ratos, sugerindo uma importante relação entre o estresse oxidativo e os mecanismos de termorregulação (Gomes *et al.*, 2018).

2.3 METABOLISMO

A temperatura corporal, o metabolismo energético e o controle do peso corporal são processos fisiológicos intimamente interligados. A exposição ao frio aumenta o gasto energético através da ativação do TAM, que promove a termogênese adaptativa, embora ocorra aclimatação com a exposição prolongada ao frio. No entanto, os efeitos do frio sobre o peso corporal são limitados na ausência de uma dieta adequada, destacando a importância da interação entre temperatura ambiental e nutrição no controle do peso corporal (Lichtenbel, 2004).

O metabolismo basal é a quantidade mínima de energia que o corpo humano precisa para a manutenção das funções vitais do organismo em repouso, sendo um componente fundamental da homeostase energética (Wahrlich e Anjos, 2001). Na zona de temperatura termoneutra, o organismo mantém a temperatura corporal sem ativar mecanismos adicionais de produção ou dissipação de calor; entretanto, quando exposto a baixas temperaturas, o corpo aumenta sua capacidade termogênica para manter a temperatura corporal, resultando em maior gasto energético (Blatteis e Sehic, 1998; Klingenspor, 2003).

O tecido adiposo branco (TAB) é um órgão endócrino central no controle da homeostase energética, secretando diversas proteínas bioativas denominadas adipocinas, incluindo citocinas inflamatórias como TNF-α e IL-6. Entre as adipocinas, a leptina destaca-se por sua ação crucial no hipotálamo, onde modula o balanço energético através de dois mecanismos principais: estimulação de neuropeptídeos que aumentam o gasto energético e inibição do neuropeptídeo Y, um importante regulador orexigênico que promove a ingestão alimentar e reduz o gasto energético. (Fonseca-Alaniz *et al.*, 2006).

A termogênese, processo de produção de calor que contribui significativamente para o gasto energético (Nakamura e Nakamura, 2018), ocorre através de dois mecanismos distintos: com tremores (através de contrações musculares involuntárias) (Von Bank e Simcox, 2024) e sem tremores (via desacoplamento mitocondrial no TAM, que dissipa energia na forma de calor em vez de produzir ATP) (Tonelli e Toldo, 1994).

Embora a restrição calórica e o exercício físico sejam fundamentais para a perda de peso, as adaptações metabólicas compensatórias que reduzem a taxa

metabólica basal durante a perda de peso têm estimulado a busca por novas estratégias terapêuticas que possam contrariar esses mecanismos homeostáticos (Palmer e Clegg, 2019).

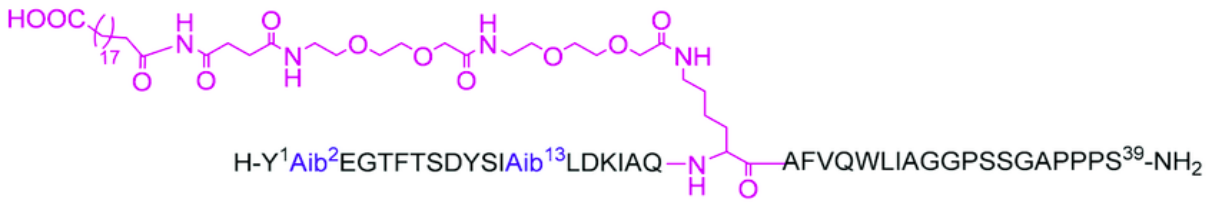
2.4 TIRZEPATIDA

O GLP-1 e o GIP são hormônios secretados pelas células do intestino delgado e do cólon em resposta à ingestão de alimentos, exercendo papeis complementares no controle glicêmico. O GLP-1 promove múltiplos efeitos metabólicos benéficos, incluindo estimulação da secreção de insulina glicose-dependente, supressão de glucagon, retardo do esvaziamento gástrico e redução do apetite (Rached e Arrais, 2023), enquanto o GIP atua de forma glicose-dependente, estimulando a secreção tanto de insulina em estados hiperglicêmicos quanto de glucagon em estados hipoglicêmicos, demonstrando um sofisticado mecanismo de controle da homeostase glicêmica (El e Campbell, 2020).

Os agonistas duplos de GLP-1/GIP representam um avanço significativo no tratamento de distúrbios metabólicos, com a TZP, chamada comercialmente de Mounjaro® ou Zepbound®, como exemplo principal dessa classe. O mecanismo sinérgico destes agonistas duplos envolve o aumento da sensibilidade ao GIP combinado com os efeitos do GLP-1, resultando em melhor controle glicêmico e redução do consumo energético, características que explicam o grande interesse tanto da indústria farmacêutica quanto dos pacientes nesta abordagem terapêutica.

A TZP tem uma estrutura que se baseia na sequência de aminoácidos do GIP incluindo uma porção de ácidos graxos C20 (**Figura 1**) que tem o objetivo de prolongar a duração da ação, a qual permite a administração subcutânea uma vez por semana (Thomas *et al.*, 2020), tendo uma meia- vida de 5 dias (Frías *et al.*, 2021).

Figura 1 - Estrutura química da TZP



Fonte: Adaptado de Musaimi *et al.*, (2022).

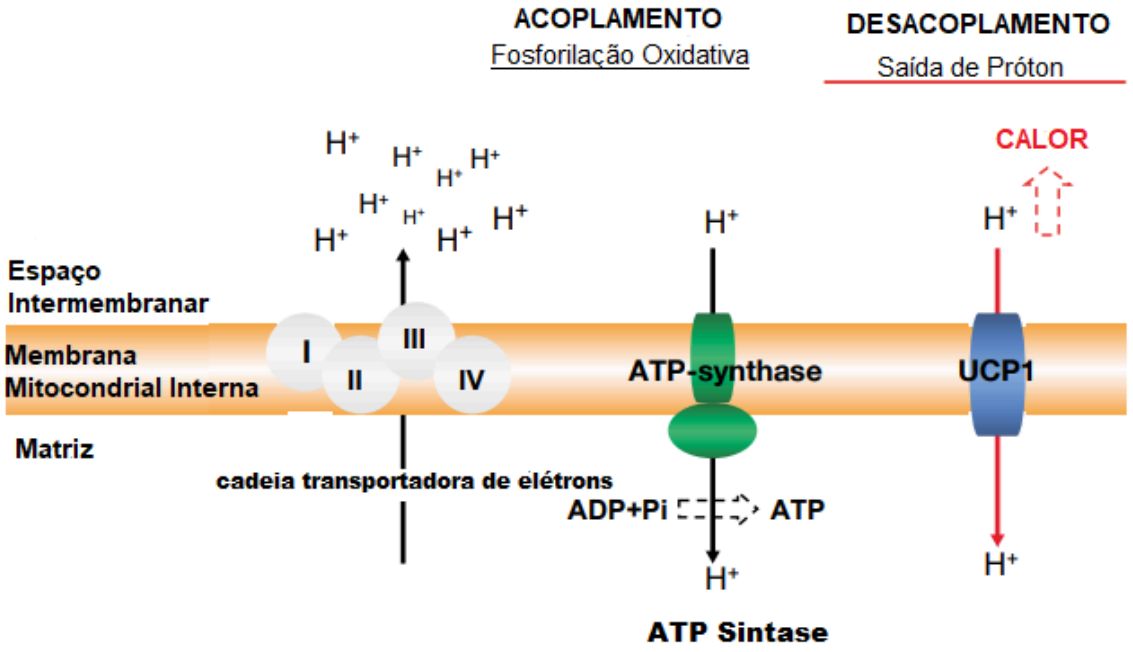
O fármaco é utilizado usando um autoinjetor. A posologia se inicia com 2,5 mg semanalmente por 4 semanas. Após, a dose é aumentada para 5 mg uma vez na semana e, se necessário, é aumentada em 2,5 mg, chegando a 7,5 mg, após 4 semanas da dose atual. A TZP tem uma dose máxima semanal de 15 mg, com administração subcutânea e deve ser armazenada sob temperatura de 2-8ºC, protegido da luz (CRF-PR, 2023). A terapia com TZP, em um estudo de 2023, demonstrou diminuir a inflamação, gerando uma cascata de benefícios, como a melhora na função do endotélio vascular e a diminuição dos biomarcadores relacionados ao risco cardiovascular (Rodrigues *et al.*, 2023).

Quando comparada a outros agonistas, tanto de receptores de GLP-1, quanto de GIP, a TZP tem apresentado melhores resultados não só no controle glicêmico e no controle de peso, mas também no controle da pressão arterial (Várkonyi *et al.*, 2023), de biomarcadores cardiovasculares (Wilson *et al.*, 2021) e do perfil de aminoácidos no TAM e no TAB (Samms *et al.*, 2022).

Com a melhora nos perfis de índices de aminoácidos nos tecidos, pode-se sugerir que o agonista duplo possa ter influência na termogênese corporal já que o TAM é especializado no processo de termogênese sem tremores, no qual o metabolismo oxidativo é desacoplado da produção de ATP e, neste processo, energia é consumida, aumentando a taxa metabólica (Teruel, 2021), como podemos ver na **Figura 2**.

Já o TAB tem um papel importante na manutenção da temperatura do corpo, por ser um excelente isolante térmico de alguns órgãos vitais, por conta da sua distribuição abrangente, por conta do seu papel no sistema tamponante para o balanço energético e por secretar importantes substâncias com efeitos biológicos, tendo um papel endócrino (Fonseca-Alaniz *et al.*, 2006). Subdivide-se em TAB subcutâneo e tem como exemplo o tecido adiposo branco inguinal (TBI), e em TAB visceral e tem como exemplo o tecido adiposo branco gonadal (TBG). O TBI está presente principalmente sobre a pele em locais como os depósitos glúteos e femorais, exercendo função de isolante térmico. O TBG está presente ao redor de órgãos vitais como a cavidade torácica e a cavidade abdominal, exercendo a função de proteção destes, através também do seu isolamento térmico (Gupta e Gupta, 2015).

Figura 2 - Termogênese pelo TAM



Fonte: Adaptado de Brondani (2012). Os números I-IV equivalem aos complexos na cadeia respiratória mitocondrial (CRM). A ATP-sintase é o próximo complexo da CRM. Durante a respiração, prótons são bombardeados através destes complexos, formando um gradiente de prótons. A energia deste impulsiona a síntese de ATP a partir do complexo ATP-sintase. A UCP-1 catalisa uma reentrada regulada de prótons, desacoplando o CRM, reduz a síntese de ATP e gera calor.

3 JUSTIFICATIVA

Estudos preliminares demonstram que agonistas de GLP-1 reduzem a febre induzida por lipopolissacarídeo (LPS) e causam hipotermia em ratos, de maneira dose-dependente. Considerando que a TZP é um agonista duplo (GLP-1/GIP), torna-se relevante investigar se ela apresenta efeitos similares sobre a temperatura corporal. A elucidação destes mecanismos é particularmente importante porque pode revelar novas vias de regulação da termorregulação e da resposta neuroinflamatória. Além disso, embora a TZP já seja utilizada clinicamente para diabetes e obesidade, a maioria dos estudos disponíveis foi realizada em pessoas com diabetes, evidenciando a necessidade de compreender seus efeitos em condições não diabéticas.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

- Investigar os efeitos da TZP sobre a resposta febril e a produção de ERO em modelo experimental de inflamação induzida por LPS em ratos.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar o efeito dose-dependente da TZP (100, 300 e 1000 µg/kg) sobre a resposta febril induzida por LPS em ratos;
- Quantificar a produção de ERO no TAM e TAB após tratamento agudo com TZP em ratos com febre induzida por LPS.

5 METODOLOGIA

5.1 ANIMAIS

Foram utilizados ratos (*Rattus norvegicus*), variedade Wistar, machos e fêmeas, com idades variando entre 8 e 10 semanas, fornecidos pelo Biotério do IB/UnB e pesando entre 180-200 gramas. Os animais ficaram em um ambiente com temperatura de 24 ± 1 ºC, sob um ciclo claro-escuro de 12 h, com água e alimentos fornecidos *ad libitum*. Os protocolos para uso de animais estão de acordo com as resoluções do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso Animal (CEUA) da Universidade de Brasília (SEI nº 23106.018435/2024-11).

5.2 CIRURGIA PARA IMPLANTE DOS TRANSMISSORES DE TEMPERATURA

Os animais foram anestesiados com uma mistura de xilazina 2% (Calmiun®, Agener União, São Paulo, Brasil), cetamina (Cloridrato de Cetamina 10%, Ketamina Agener®, Agener União, São Paulo, Brasil) e acepromazina (Maleato de Aceprozamina, Apromazin® 1%, Sytenc, São Paulo, Brasil) em doses de 7-9 mg/kg, 70-90 mg/kg e 1 mg/kg, respectivamente, por via IP, para que fossem feitas incisões na pele e músculo peritoneal dos animais para implantação de transmissores de temperatura (Data Loggers Subcue, Calgary Canadá) e, por fim, os músculos e pele foram suturados. Após a realização da cirurgia peritoneal, os animais receberam injeção intramuscular de antibiótico (Oxitetraciclina dihidratada, Terramicina®, Zoetis, São Paulo, Brasil) para uso veterinário, e via subcutânea de anti-inflamatório (Meloxicam, Maxicam®, MSD, São Paulo, Brasil), 10 mg/kg e 1 mg/kg por rato, respectivamente. Posteriormente, os animais foram colocados nas caixas para aguardar o período de recuperação de sete dias antes da realização dos experimentos *in vivo*.

5.3 MENSURAÇÃO DA TEMPERATURA CORPORAL DOS ANIMAIS

Para os experimentos farmacológicos, a temperatura corporal dos animais foi aferida a cada 15 minutos, sendo a primeira medida 2 h antes do início das injeções. Os experimentos foram realizados na zona termoneutra dos ratos (27 ± 1°C), em temperatura ambiente controlada, após os animais serem aclimatados por pelo menos 12 horas.

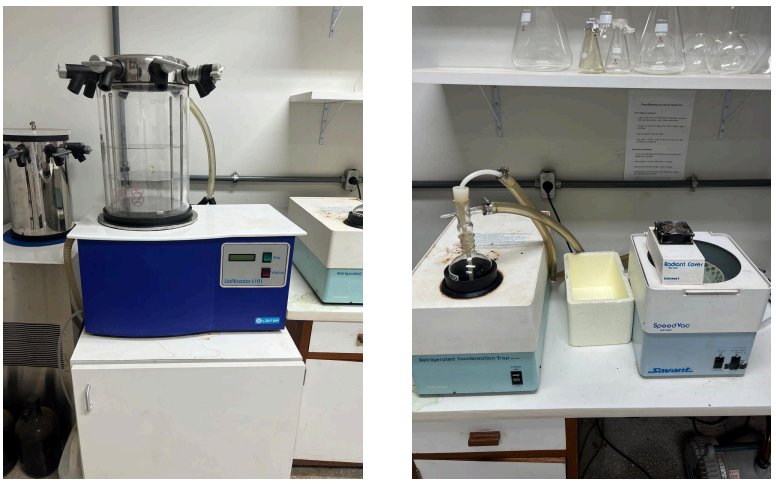
Para estudar os efeitos da TZP na febre, os ratos receberam tratamento com TZP (100, 300 ou 1000 µg/kg) por via IP 1 hora antes da injeção de LPS (50 µg/kg) . Os animais foram anestesiados e eutanasiados 5 horas após a injeção de LPS, e o TAM interescapular, TAB visceral e TAB subcutâneo foram dissecados, armazenados em microtubos imersos em nitrogênio líquido e armazenados a -80°C até o uso.

5.4 PREPARO DAS AMOSTRAS

As soluções foram preparadas anteriormente ao experimento, em um tampão krebs hepes (KHB). Preparou-se uma solução estoque da spin probe 1-hidroxi-3-metoxicarbonil-2,2,5,5-tetrametilpirrolidina (CMH) (10 mM), diluída em tampão Krebs-Hepes (KHB), contendo 25 mM de deferoxamina (DF), que é um quelante de ferro e 5 mM de dietilditiocarbamato de sódio (DETC), que é um quelante de cobre. Em seguida, as soluções foram mantidas resfriadas durante todo o experimento.

Os tecidos foram dissecados e divididos em quatro partes, lavados três vezes com KHB (500 µL) e incubados com uma solução de CMH (200 µM) contendo heparina (50 UI/µL) e KHB com quelantes a 37°C por 1 hora. Após a incubação, o sobrenadante foi coletado (400 µL), congelado em nitrogênio líquido e os tecidos secos, em speedvac e liofilizador, e pesados. As amostras foram armazenadas a -80°C para posterior análise por RPE.

Figuras 3 e 4 - Da esquerda para direita temos o Liofilizador e o SpeedVac.



Fonte: Autoria própria (2025)

5.5 MEDIDAS DE RPE

A quantificação de ERO no TAM e no TAB foi realizada por ressonância paramagnética eletrônica (RPE) com um espectrômetro Bruker E500, usando a spin probe CMH que reage com as ERO formando o aduto CM•, que gera um sinal proporcional à concentração de ERO.

Figura 5 – Espectrômetro de RPE



Fonte: Autoria própria (2025)

A técnica de RPE é uma técnica baseada na absorção de radiação eletromagnética, geralmente na faixa de micro-ondas, por uma amostra paramagnética quando submetida a um campo magnético. Essas absorções ocorrem apenas em combinações muito bem definidas de frequência e campo magnético, que dependem das espécies paramagnéticas e de suas características (Hawkins e Davies, 2014).

As amostras previamente preparadas foram transferidas para um finger dewar, que é um acessório para análise de RPE, contendo nitrogênio a -196°C.

Para a curva de calibração das medidas de ERO, foram utilizadas amostras obtidas a partir de uma solução estoque de 10 mM do padrão 3-carboxi-proxilo (CP•). A solução foi diluída em KHB nas concentrações 0, 5, 10, 50 e 100 µM. Cada amostra de calibração continha um volume de 400 µL, que foi transferido para uma seringa de 1 mL antes de serem congeladas em nitrogênio.

As medidas de RPE foram realizadas em um espectrômetro de onda contínua Bruker EMX plus utilizando banda X (9 GHz), em cavidade de alta resolução (ER 4119HS) com os seguintes parâmetros: potência 10 mW, amplitude de modulação 5G, frequência de modulação de 100 kHz, tempo de varredura de 12 segundos, espectro médio de 4 varreduras com largura de varredura de 240 G adicionada para cada medição.

Os experimentos foram conduzidos no Laboratório de Ressonância Paramagnética Eletrônica do Instituto de Física da Universidade de Brasília e as metodologias aplicadas foram baseadas em protocolos padronizados, ajustados para atender as necessidades específicas do estudo (Dikalov *et al*., 2018).

Os estudos com análogos de GLP-1 em ratos levantam questões éticas relacionadas ao uso de animais em pesquisas biomédicas, especialmente no que diz respeito ao bem-estar animal, à necessidade de minimizar o sofrimento e à justificativa científica para tais experimentos. Apesar de serem essenciais para entender a eficácia e segurança desses medicamentos, é fundamental que os pesquisadores sigam diretrizes rigorosas de ética, buscando outras alternativas sempre que possível, além de garantir que os estudos sejam conduzidos com o menor número de animais necessários.

5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram expressos como média ± SEM. As análises estatísticas foram realizadas por meio de ANOVA e testes de comparação por meio de ANOVA one-way seguida de teste de Bonferroni e com o auxílio do programa de estatística Graph Pad Prism 9.5.0. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na **Figura 6** observa-se o efeito da TZP sobre a febre induzida por LPS em ratos. A análise da variação de temperatura (ΔT) na quinta hora após a administração de LPS revelou que as doses de 1000 e 300 µg/kg (IP) reduziram significativamente a temperatura corporal em aproximadamente 0,9°C e 0,7°C, respectivamente, em comparação ao grupo controle (SAL/LPS). A dose de 100 µg/kg não alterou significativamente a resposta febril. Os resultados demonstram que o tratamento com TZP, nas doses mais altas, promoveu um efeito antipirético dose-dependente.

Figura 6 - Efeito da TZP sobre a febre induzida por LPS em ratos.

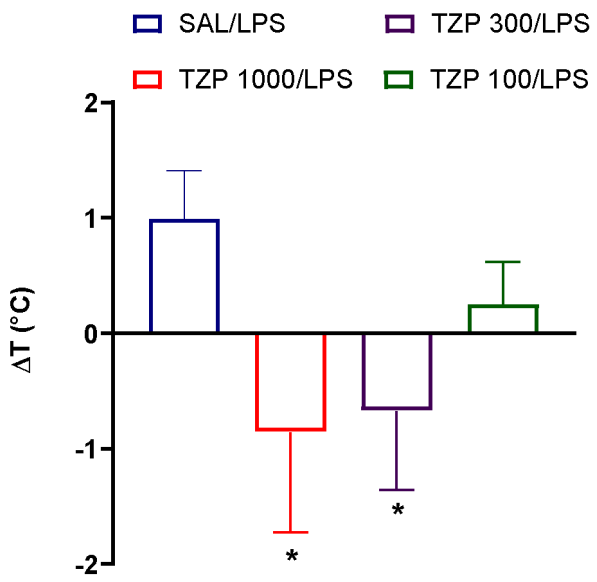


Figura 6: Efeitos de diferentes doses de TZP (100, 300 e 1000 µg/kg, IP) sobre a febre induzida por LPS (50 µg/kg, IP) em ratos. A variação de temperatura (ΔT °C) foi calculada subtraindo-se a temperatura média basal da temperatura final (5ª hora após a administração de LPS). Os animais controles receberam salina (SAL) seguida de LPS. Os dados estão expressos como média ± EPM (n=4 por grupo), e a análise estatística foi realizada por ANOVA de uma via seguida pelo teste de Bonferroni (*p < 0,05 vs. grupo SAL/LPS).

A **Figura 7** demonstra o efeito da TZP sobre a formação de ERO no TAM de ratos tratados com LPS. Embora não estatisticamente significativo, o tratamento com TZP (100, 300 e 1000 µg/kg, IP) reduziu os níveis de ERO em aproximadamente 65%, 78% e 72%, respectivamente, em comparação ao grupo controle (SAL/LPS).

Os presentes resultados corroboram nossos achados anteriores sobre o papel crucial do TAM na produção de ERO durante a resposta febril induzida por LPS (Gomes *et al.*, 2018). A tendência de redução dos níveis de ERO observada após o tratamento com TZP (65-72%) sugere um potencial mecanismo protetor, uma vez que a diminuição de ERO no TAM está associada à atenuação da resposta inflamatória, redução da morte celular e preservação da função termorregulatória deste tecido. (Kim *et al*., 2015).

O resultado também corrobora o trabalho de Yang *et al* (2024) que comprovaram que a TZP melhorou o metabolismo energético através da regulação das ERO. Esse mecanismo ocorre pela diminuição da função mitocondrial e pelos níveis de ATP a partir dos receptores de GLP-1. As mitocôndrias são as principais

produtoras de ERO, que em excesso pode levar ao estresse oxidativo, causando lesões celulares que podem levar à febre (Yang *et al.*, 2024). Estudos anteriores já comprovaram que análogos de GLP-1 têm propriedades antioxidantes, através do aumento da capacidade das células beta-pancreáticas, expressando genes envolvidos na defesa celular contra as ERO (Anala *et al.*, 2023).

Figura 7 - Efeito da TZP sobre a produção de ERO no TAM de ratos tratados com LPS.

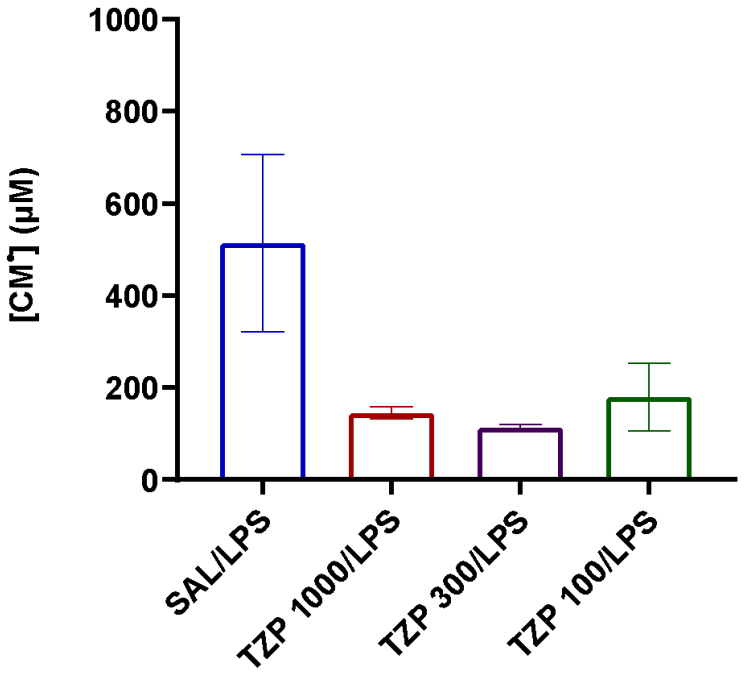


Figura 7: Efeito da TZP sobre os níveis de ERO no TAM de ratos tratados com LPS. Os animais receberam TZP (100, 300 ou 1000 µg/kg, IP) 1 hora antes da administração de LPS (50 µg/kg, IP). Os dados representam média ± EPM (n=4 por grupo). A análise estatística foi realizada por ANOVA de uma via seguida pelo teste de Bonferroni.

O TAB apresenta distribuição anatômica e características metabólicas distintas: o TAB visceral (gonadal) está associado a maior atividade inflamatória e risco metabólico, enquanto o TAB subcutâneo (inguinal) demonstra menor capacidade inflamatória e melhor resposta à insulina (Ibrahim, 2010; Kwok *et al.*, 2016). Durante processos inflamatórios, o TAB visceral exibe maior infiltração de macrófagos e produção de citocinas pró-inflamatórias, o que pode resultar em aumento da produção de ERO e estresse oxidativo local (Ellulu *et al.,* 2017; Trim *et al.*, 2018).

A **Figura 8** demonstra que o tratamento com TZP (100, 300 e 1000 µg/kg, IP) não alterou significativamente os níveis de ERO no TAB gonadal dos ratos tratados com LPS em comparação ao grupo controle (SAL/LPS). Uma possível explicação para isso é descrita no estudo de Gupta, o qual afirma que a acumulação de citocinas pró-inflamatórias é mais abundante em depósitos viscerais que em depósitos subcutâneos e essa acumulação pode resultar em uma resposta inflamatória mais resistente à modulação farmacológica (Gupta e Gupta, 2015).

Figura 8 - Efeito da TZP sobre a produção de ERO no TBG de ratos tratados com LPS.

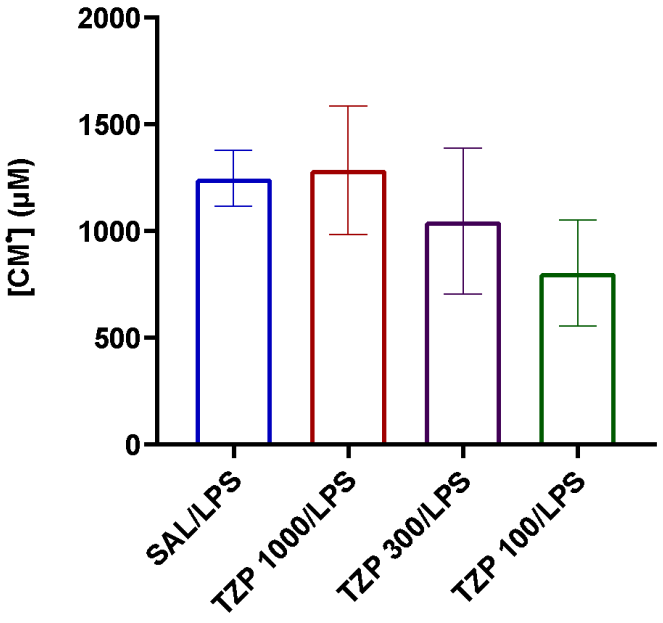


Figura 8: Efeito da TZP sobre os níveis de ERO no TAB gonadal de ratos tratados com LPS. Os animais receberam TZP (100, 300 ou 1000 µg/kg, IP) 1 hora antes da administração de LPS (50 µg/kg, IP). Os dados representam média ± EPM (n=4 por grupo). A análise estatística foi realizada por ANOVA de uma via seguida pelo teste de Bonferroni.

A **Figura 9** demonstra o efeito da TZP sobre os níveis de ERO no TAB inguinal de ratos tratados com LPS. A administração de TZP (100, 300 e 1000 µg/kg, IP) não alterou significativamente os níveis de ERO em comparação ao grupo controle (SAL/LPS), embora a dose de 1000 µg/rato tenha apresentado uma tendência de redução não significativa; as demais doses mostraram variabilidade similar entre os grupos.

O resultado pode ser explicado também pelo estudo de Gupta e a comparação de citocinas pró-inflamatórias nos depósitos subcutâneos que é menor, por isso, talvez, essa pequena inibição na maior dose. Outra maneira de se explicar o gráfico diz que populações de células imunológicas estão mais concentradas no TBI (Gupta e Gupta, 2015).

Figura 9 - Efeito da TZP sobre a produção de ERO no TBI de ratos tratados com LPS.

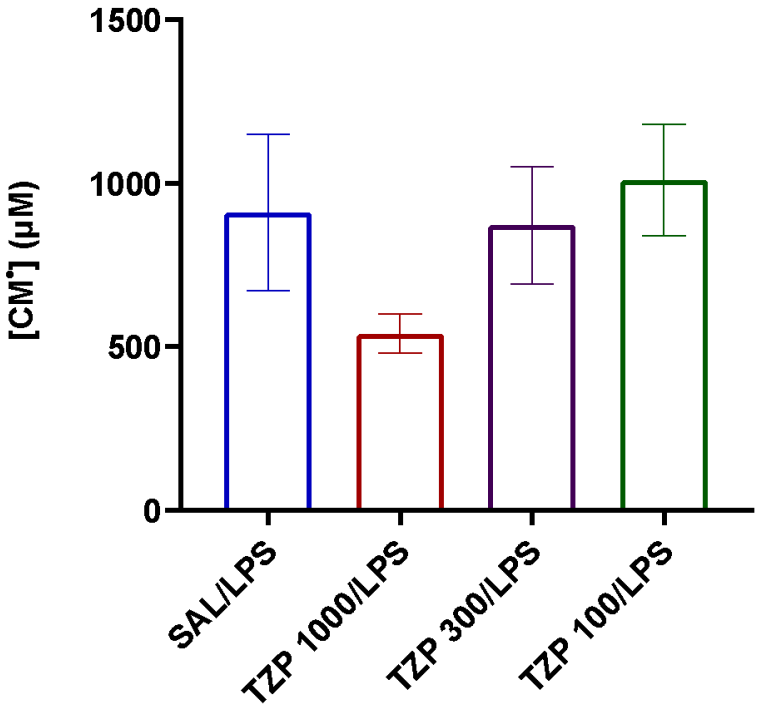


Figura 9: Efeito da TZP sobre os níveis de ERO no TAB inguinal de ratos tratados com LPS. Os animais receberam TZP (100, 300 ou 1000 µg/kg, IP) 1 hora antes da administração de LPS (50 µg/kg, IP). Os dados representam média ± EPM (n=4 por grupo). A análise estatística foi realizada por ANOVA de uma via seguida pelo teste de Bonferroni.

A febre é uma resposta evolutivamente conservada que serve como uma preparação do organismo para enfrentar desafios como infecções e lesões teciduais, tendo como principal característica o aumento regulado da temperatura (Sousa *et al*.,2015).

A manutenção da faixa ideal de temperatura envolve muitos processos corporais que são comandados pelo hipotálamo. Essa estrutura recebe e interpreta as informações enviadas pelos termorreceptores. O hipotálamo, a partir destas

informações, irá enviar comandos para as outras partes do corpo, induzindo sensação de frio, tremores e sudorese para manter o equilíbrio da temperatura corporal (Laganá, Faro e Araújo, 1992).

Proteínas, produtos da degradação das proteínas e toxinas de LPS oriundas das membranas celulares de bactérias podem alterar o ponto de ajuste da temperatura corporal, fazendo com que ocorra a febre. As substâncias que elevam o ajuste são denominadas pirogênios e, com a febre iminente, todos os mecanismos para a termorregulação começam a atuar (Meyer e Silva, 1999).

Quando corpos estranhos estão presentes no organismo, as células imunológicas protegem o organismo e, em seguida, enviam citocinas para o hipotálamo que responde com inflamação. Após a chegada das citocinas, o hipotálamo começa a produzir prostaglandinas, especialmente PGE_2, cuja ação imediata provoca o aumento do ponto de ajuste da temperatura central do corpo (Machado *et al.*,2004).

Com tudo isso, dados anteriores demonstraram que o estresse oxidativo está presente na febre e que o desequilíbrio entre a produção de ERO e mecanismos antioxidantes pode contribuir para a ocorrência da febre (Riedel *et al.*, 2003).

A ausência de efeitos significativos da TZP sobre os níveis de ERO tanto no TAB inguinal quanto no gonadal sugere que o impacto anti-inflamatório deste fármaco pode ser específico para certos depósitos adiposos, notadamente o TAM. Este padrão de resposta tecido-específica pode refletir: 1) diferenças na expressão de receptores GLP-1R entre os depósitos; 2) variações na resposta inflamatória basal, sendo que o TAM apresenta maior sensibilidade à modulação farmacológica em comparação aos depósitos brancos; 3) o papel central do TAM na termogênese e na resposta febril, tornando-o um alvo preferencial para os efeitos anti-inflamatórios da TZP no contexto da febre induzida por LPS

Logo, fica demonstrado nos resultados que a TZP é um fármaco em potencial, visto suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e antipiréticas, além de muitas outras citadas no decorrer deste trabalho. Os resultados da diminuição da temperatura e da inibição de ERO parcialmente significativa no TAM, vão em direção contrária a outros antipiréticos, como a dipirona e o paracetamol, uma vez que reduziram a temperatura sem alterar a produção de ERO no TAM, como foi demonstrado por Gomes *et al* (Gomes *et al*., 2018).

7 CONCLUSÃO

A TZP demonstrou significativo efeito antipirético na febre induzida por LPS, com redução dose-dependente da temperatura corporal. Este efeito foi acompanhado por uma tendência à diminuição dos níveis de ERO especificamente no TAM, mas não nos depósitos de TAB (gonadal e inguinal), sugerindo uma ação tecido-específica. A relação entre a modulação térmica e a redução de ERO no TAM indica um possível mecanismo pelo qual a TZP regula a temperatura corporal durante a resposta inflamatória sistêmica, possivelmente através da modulação da função mitocondrial neste tecido termogênico.

Limitações importantes deste estudo piloto incluem o número amostral reduzido (n=4) e a necessidade de confirmação dos efeitos em modelos de inflamação crônica. A relevância clínica destes achados estende-se além do controle da febre, sugerindo potenciais aplicações no tratamento de condições inflamatórias onde o controle da temperatura e do estresse oxidativo são cruciais.

8 REFERÊNCIAS

A VANOOIJEN, *et al*. Seasonal changes in metabolic and temperature responses to cold air in humans. **Physiology & Behavior**, [S.L.], v. 82, n. 2-3, p. 545-553, 15 set. 2004. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.05.001.

BARBOSA, Kiriaque Barra Ferreira et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, [S.L.], v. 23, n. 4, p. 629-643, ago. 2010. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/s1415-52732010000400013.

BARTFAI, T.; CONTI, B. Fever. **The Scientific World JOURNAL**, [S.L]. v. 10, p.490–503, 2010. https://doi.org/10.1100/tsw.2010.50

BLASCO, FJ. *et al*. Liraglutida en el tratamiento de la diabetes tipo 2: recomendaciones para una mejor selección de los pacientes, desde una visión multidisciplinar. **Avances en diabetología**, v. 26, n. 4, p. 226-234, 2010. https://doi.org/10.1016/S1134-3230(10)64003-3

BLATTEIS, Clark M.; SEHIC, Elmir. Cytokines and Fevera. **Annals Of The New York Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 840, n. 1, p. 608-618, maio 1998. Wiley. http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09600.x.

BRASIL. ANVISA. (ed.). Mounjaro® (tirzepatida): novo registro. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2023.

DIDION, Sean. Cellular and Oxidative Mechanisms Associated with Interleukin 6 Signaling in the Vasculature. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 18, n. 12, p. 2563, 29 nov. 2017. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/ijms18122563.

DIKALOV, Sergey I. *et al*. Electron Paramagnetic Resonance Measurements of Reactive Oxygen Species by Cyclic Hydroxylamine Spin Probes. **Antioxidants & Redox Signaling**, [S.L.], v. 28, n. 15, p. 1433-1443, 20 maio 2018. Mary Ann Liebert Inc. http://dx.doi.org/10.1089/ars.2017.7396.

DINARELLO, Charles A.. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases**. Blood**, [S.L.], v. 117, n. 14, p. 3720-3732, 7 abr. 2011. American Society of Hematology. http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-07- 273417.

EL, Kimberley; CAMPBELL, Jonathan E.. The role of GIP in α-cells and glucagon secretion. **Peptides**, [S.L.], v. 125, p. 170213, mar. 2020. Elsevier BV.

http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2019.170213.

ELLULU, Mohammed S. *et al.* Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. **Archives Of Medical Science**, [S.L.], v. 4, p. 851-863, 2017. Termedia Sp. z.o.o.. http://dx.doi.org/10.5114/aoms.2016.58928.

EVANS, Sharon S.; REPASKY, Elizabeth A.; FISHER, Daniel T. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. **Nature Reviews Immunology**, v. 15, n. 6, p. 335-349, 2015. https://doi.org/10.1038%2Fnri3843

FERNÁNDEZ-PEÑA, Carlos *et al*. Sex differences in thermoregulation in mammals: Implications for energy homeostasis. **Frontiers in endocrinology**, v. 14, p. 1093376, 2023. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1093376

FONSECA-ALANIZ, Miriam H. *et al.* O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [S.L.], v. 50, n. 2, p. 216-229, abr. 2006. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302006000200008.

FRÍAS, Juan P. *et al*. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 385, n. 6, p. 503-515, 5 ago. 2021. Massachusetts Medical Society. http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2107519.

GARCIA, João Batista Santos *et al.* Citocinas e anestesia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, [S.L.], v. 52, n. 1, p. 86-100, fev. 2002. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/s0034-70942002000100011.

GOMES, B.R.; Análise da produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio durante a febre e a antipirese em ratos. 2017. Tese (Mestrado em Patologia Molecular) - **Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília**. 2018.

GOMES, B. R. B. *et al*. Increase of reactive oxygen species in different tissues during lipopolysaccharide-induced fever and antipyresis: an electron paramagnetic resonance study. **Free Radic Res**, v. 2, n. 3, p. 351-361, 2018. https://doi.org/10.1080/10715762.2018.1425549

GUPTA, Olga T.; GUPTA, Rana K.. Visceral Adipose Tissue Mesothelial Cells: living on the edge or just taking up space?. **Trends In Endocrinology & Metabolism,** [S.L.], v. 26, n. 10, p. 515-523, out. 2015. Elsevier BV.

http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2015.07.003.

HAWKINS, Clare L.; DAVIES, Michael J.. Detection and characterisation of radicals in biological materials using EPR methodology. **Biochimica Et Biophysica Acta (Bba) - General Subjects,** [S.L.], v. 1840, n. 2, p. 708-721, fev. 2014. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.03.034.

IBRAHIM, M. Mohsen. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. **Obesity Reviews**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 11-18, 22 dez. 2009. Wiley. http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-789x.2009.00623.x.

IDE, A.; KAWASAKI, E.; ABIRU, N.; *et al.* Genetic association between interleukin-10 gene promoter region polymorphisms and type 1 diabetes age-at onset. **Human Immunology**, v. 63, n. 8, p. 690–695, 2002. https://doi.org/10.1016/S0198-8859(02)00417-2

JIANG, Qingqi; DETOLLA, Louis; SINGH, Ishwar S.; GATDULA, Lisa; FITZGERALD, Bridget; VAN ROOIJEN, Nico; CROSS, Alan S.; HASDAY, Jeffrey D.. Exposure to febrile temperature upregulates expression of pyrogenic cytokines in endotoxin-challenged mice. **American Journal Of Physiology Regulatory, Integrative And Comparative Physiology**, [S.L.], v. 276, n. 6, p. 1653-1660, 1 jun. 1999. American Physiological Society. http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.1999.276.6.r1653.

KLINGENSPOR, Martin. Cold-Induced Recruitment of Brown Adipose Tissue Thermogenesis. **Experimental Physiology**, [S.L.], v. 88, n. 1, p. 141-148, jan. 2003. Wiley. http://dx.doi.org/10.1113/eph8802508.

KWOK, Kelvin H M; LAM, Karen s L; XU, Aimin. Heterogeneity of white adipose tissue: molecular basis and clinical implications. **Experimental & Molecular Medicine**, [S.L.], v. 48, n. 3, p. 215-215, 11 mar. 2016. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1038/emm.2016.5.

LAGANÁ, M.T.C.; FARO, A.C.M. e; ARAÚJO, T.L. A problemática da temperatura corporal, enquanto um procedimento de enfermagem: conceitos e mecanismos reguladores. **Rev. Esc. Enf. USP**, v. 26, n. 2, p. 173-86, Ago. 1992. https://doi.org/10.1590/0080-62341992026002000173

LIEDTKE, WB. Deconstructing mammalian thermoregulation. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 114, n. 8, p. 1765-1767, 2017.

https://doi.org/10.1073/pnas.1620579114

LOCKIE, SH. *et al*. Direct Control of Brown Adipose Tissue Thermogenesis by Central Nervous System Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Signaling. **Diabetes**. 61 (11): 2753–2762, 2012. https://doi.org/10.2337/db11-1556

LUHESHI, Giamal N.. Cytokines and Fever: mechanisms and sites of action. **Annals Of The New York Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 856, n. 1, p. 83-89, set. 1998. Wiley. http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb08316.x.

MADDEN, Christopher J.; MORRISON, Shaun F. Central nervous system circuits that control body temperature. **Neuroscience letters**, v. 696, p. 225- 232, 2019. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.11.027

MARQUES, Andrea H; CIZZA, Giovanni; STERNBERG, Esther. Interações imunocerebrais e implicações nos transtornos psiquiátricos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [S.L.], v. 29, n. 1, p. 27-32, maio 2007. EDITORA SCIENTIFIC. http://dx.doi.org/10.1590/s1516-44462007000500006.

MEYER, T. N.; SILVA, A. L. da. Resposta celular ao estresse. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S.L.], v. 45, n. 2, p. 181-188, abr. 1999. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1590/s0104-42301999000200016.

MURAHOVSCHI, Jayme. A criança com febre no consultório. **Jornal de Pediatria**, [S.L.], v. 79, p. 55-64, jun. 2003. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/s0021-75572003000700007.

MURPHY, Patricia J.; CAMPBELL, Scott S.. Nighttime Drop in Body Temperature: a physiological trigger for sleep onset?. **Sleep**, [S.L.], v. 20, n. 7, p. 505-511, jul. 1997. Oxford University Press (OUP). http://dx.doi.org/10.1093/sleep/20.7.505.

NAKAMURA, Yoshiko; NAKAMURA, Kazuhiro. Central regulation of brown adipose tissue thermogenesis and energy homeostasis dependent on food availability. **Pflügers Archiv - European Journal Of Physiology**, [S.L.], v. 470, n. 5, p. 823-837, 5 dez. 2017. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1007/s00424-017-2090-z.

NICOLLE, Lindsay e et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 update by the infectious diseases society of america. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 68, n. 10, p. 83-110, 21 mar. 2019.

Oxford University Press (OUP). http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy1121.

OSAKA, ME. *et al*. Energy expenditure by intravenous administration of glucagon-like peptide-1 mediated by the lower brainstem and sympathoadrenal system, **Peptides**, v. 26, p. 1623-1631, 2005. https://doi.org/10.1016/j.peptides.2005.02.016

PALMER, Biff F.; CLEGG, Deborah J.. Physiology and Pathophysiology of Potassium Homeostasis: core curriculum 2019. **American Journal Of Kidney Diseases**, [S.L.], v. 74, n. 5, p. 682-695, nov. 2019. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.03.427.

PARANÁ. CRF-PR. (ed.). ORIENTAÇÃO AO FARMACÊUTICO - NOVO MEDICAMENTO APROVADO PARA CONTROLE GLICÊMICO. **Curitiba: Cim**, 2023.

PROTSIV, Myroslava *et al*. Decreasing human body temperature in the United States since the Industrial Revolution. **Elifesciences.Org, Stanford**, p. 1-11, 07jan. 2020. Disponível em: . Acessoem: 05 set. 2022. https://doi.org/10.7554%2FeLife.49555

RACHED, Fabiana; ARRAIS, Victor. OBESIDADE E DOENÇA CARDIOVASCULAR -COMBINAÇÃO GIP E GLP-1. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, [S.L.], v. 33, n. 4, p. 418-423, 10 dez. 2023. Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de Sao Paulo. http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20233304418-23.

RIEDEL, Walter *et al.* Inhibition of oxygen radical formation by methylene blue, aspirin, or alpha-lipoic acid, prevents bacterial-lipopolysaccharide-induced fever. **Molecular And Cellular Biochemistry**, [S.L.], v. 247, n. 1/2, p. 83-94, 2003. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1023/a:1024142400835.

RODRIGUES, Mariana França *et al*. EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TIRZEPATIDA NA PREVENÇÃO DE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2: uma revisão sistemática. **Centro de Pesquisas Avançadas em Qualidade de Vida**, [S.L.], v. 15, n. 153, p. 1, 2023. Revista CPAQV. http://dx.doi.org/10.36692/v15n3-56r.

ROTH, J.; BLATTEIS, C. M. Mechanisms of fever production and lysis: Lessonsfrom experimental LPS fever. **Comprehensive Physiology**, v. 4, n. 4, p. 1563–1604,2014. https://doi.org/10.1002/cphy.c130033

SALGADO, Patrícia de Oliveira *et al*. Cuidados de enfermagem a pacientes com temperatura corporal elevada: revisão integrativa. **Reme**, Minas Gerais, v. 1, n. 19, p. 1-8, 01 mar. 2015. https://doi.org/10.35699/2316-9389.2015.49610

SAMMS, R. J., ZHANG, G. F., HE, W., ILKAYEVA, O., DROZ, B. A., BAUER, S. M., STUTSMAN, C., PIRRO, V., COLLINS, K. A., FURBER, E. C., COSKUN, T., SLOOP, K. W., BROZINICK, J. T., & NEWGARD, C. B . (2022). Tirzepatide induces a thermogenic-like amino acid signature in brown adipose tissue**. Molecular Metabolism**, 64. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2022.101550

SILVA, Andreza Amaral da; GONÇALVES, Roberto Calderon. Espécies reativas do oxigênio e as doenças respiratórias em grandes animais. **Ciência Rural,** [S.L.], v. 40, n. 4, p. 994-1002, 26 mar. 2010. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/s0103-84782010005000037.

SILVA, Isabel Cristina Mello da. PROSTAGLANDINAS: METABOLISMO, FUNÇÕES E TERAPÊUTICA. **Rio Grande do Sul: Ufrgs**, 2005. 12 slides, P&B.

SOUSA, Maria Bernardete Cordeiro de *et al.* Resposta ao estresse: i. homeostase e teoria da alostase. **Estudos de Psicologia**, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 1-10, 2015. GN1 Sistemas e Publicacoes Ltd.. http://dx.doi.org/10.5935/1678-4669.20150002.

TANSEY, E. A., & JONHSON, C. D. (2015). Recent advances in thermoregulation. **Advances in Physiology Education**, 39(1), 139–148. https://doi.org/10.1152/advan.00126.2014

TERUEL, M. O FUNCIONAMENTO MITOCONDRIAL E A TEMPERATURA COMO FATOR INTERFERENTE: UMA ABORDAGEM CELULAR. 2021. 71 f. TCC (Graduação) - **Curso de Biologia, Centro de Ciências Naturais e Humanas**.

THOMAS, Melissa K *et al.* Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide Improves Beta-cell Function and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 106, n. 2, p. 388- 396, 24 nov. 2020. The Endocrine Society. http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa863.

TONELLI, Deoclécio; TOLDO, Alberto. Regulação da Temperatura e Anestesia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, São Paulo, v. 44, n. 3, p. 195-204, 30 maio 1994.

TRIM, William *et al.* Parallels in Immunometabolic Adipose Tissue Dysfunction with

Ageing and Obesity. **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 9, n. 8, p. 276-292, 9 fev. 2018. Frontiers Media SA. http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.00169.

USA. FDA. (ed.). MOUNJAROTM (tirzepatide) Injection, for subcutaneous use Initial U.S. Usa: U.s. **Department Of Health And Human Services**, 2022.

USA. FDA. (ed.). FDA Approves New Medication for Chronic Weight Management. Usa: U.s. **Department Of Health And Human Services**, 2023.

VÁRKONYI, T. T., PÓSA, A., PÁVÓ, N., & PAVO, I . (2023). Perspectives on weight control in diabetes – Tirzepatide. **In Diabetes Research and Clinical Practice** (Vol. 202). Elsevier Ireland Ltd. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110770

VITALE, Rodrigo Faller; RIBEIRO, Fernando de Andrade Quintanilha. O papel do Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF-alfa) no processo de erosão óssea presente no colesteatoma adquirido da orelha média. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, [S.L.], v. 73, n. 1, p. 123-127, fev. 2007. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/s0034-72992007000100020.

VON BANK, Helaina; SIMCOX, Judith. Branching out beyond canonical brown adipocyte function. **Cell Metabolism**, [S.L.], v. 36, n. 5, p. 891-892, maio 2024. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2024.04.011.

WAHRLICH, Vivian; ANJOS, Luiz Antonio dos. Aspectos históricos e metodológicos da medição e estimativa da taxa metabólica basal: uma revisão da literatura. **Cadernos de Saúde Pública**, [S.L.], v. 17, n. 4, p. 801-817, ago. 2001. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/s0102-311x2001000400015.

WILSON, J. M., LIN, Y., LUO, M. J., CONSIDINE, G., COX, A. L., BOWSMAN, L. M., ROBINS, D. A., HAUPT, A., DUFFIN, K. L., & RUOTOLO, G. (2022). The dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist tirzepatide improves cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes: A post hoc analysis. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, 24(1), 148–153. https://doi.org/10.1111/dom.14553

YANG, Shaobin *et al*. Tirzepatide shows neuroprotective effects via regulating brain glucose metabolism in APP/PS1 mice. **Peptides**, College Of Life Sciences, Northwest Normal University, Lanzhou, Gansu 730070, China, v. 179, n. 171271, p. 01-13, 16 jul. 2024. https://doi.org/10.1016/j.peptídeos.2024.171271

9 ANEXO



Universidade de Brasília
Comissão de Ética no Uso Animal

Brasília, 14 de maio de 2024.

DECLARAÇÃO

Declaramos que o projeto intitulado **"Investigação dos efeitos de fármacos multialvo sobre a febre, neuroinflamação e alterações proteômicas induzidas por LPS em ratos"**, SEI nº **23106.018435/2024-11**, sob responsabilidade do(a) pesquisador(a) **Fabiane Hiratsuka Veiga de Souza**, (**fhveigas@gmail.com**), 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 de Experimentação Animal – CONCEA.

Esse projeto foi avaliado e aprovado pela Comissão de Ética no Uso Animal (CEUA) da Universidade de Brasília na 214ª reunião ordinária, em **08/05/2024** para fins de **PESQUISA** e para utilização de **216 Rattus norvegicus (Wistar, 108 machos e 108 fêmeas)** provenientes do(a) Biotério da UniEvangélica (Anápolis).

O presente certificado é válido pelo período de **14/05/2024** a **31/08/2028**.

Dr. Bruno Stéfano Lima Dallago
Coordenador da CEUA – UnB

Universidade de Brasília UnB

Comissão de Ética no Uso de Animais CEUA

*Este documento se restringe à avaliação ética do projeto supracitado e não substitui outras licenças e permissões que porventura se façam necessárias.