

TECIDO ADIPOSEO MARROM UM ALIADO NA LUTA CONTRA OBESIDADE

BROWN ADIPOSE TISSUE AN ALLY IN THE FIGHT AGAINST OBESITY

Nottar, CL¹, Trentin, STF², Grassioli, S³, Casaril, KBPB³

Afiliações: 1- Discente do mestrado em Ciências Aplicadas a Saúde da Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE. 2- Docente do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE. 3- Docente do Programa de Mestrado em Ciências Aplicadas a Saúde da Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE.

Endereço do autor de correspondência: Rodovia Vitório Traiano, Km2, Bairro Água Branca, Paraná – PR, CEP: 85.601-970
cassianenottar@outlook.com.br

Resumo

Realizou-se uma revisão sistemática da literatura nacional e internacional sobre a expansão do Tecido Adiposo (TA) sendo fator central na obesidade e suas comorbidades. Há múltiplos subtipos do TA, sendo o Tecido Adiposo Marrom (TAM) importante para o combate a obesidade. Objetivou-se abordar descobertas do TAM e sua importância na queima de gordura e regulação de peso corporal, consequentemente a diminuição de doenças relacionadas a esse distúrbio metabólico. Após delimitação dos critérios de inclusão, exclusão e busca manual nas bases Scielo e PubMed, dez estudos foram selecionados. Os artigos mostram que o TAM, pode ser o principal responsável pela termogênese, processo no qual há queima de lipídios com geração de calor, contribuindo para elevar o gasto energético favorecendo a perda de peso e combate as comorbidades. O TAM pode ser reativado na vida adulta, em particular frente a estímulos simpáticos, como frio e exercício físico. Além disso, a presença de adipócitos intermediários (bege) indica que em adultos, é possível sobre estímulos simpáticos elevar a conversão destes a adipócitos marrom. Dos artigos, grande parte relatam a termogênese como elemento fundamental e necessário para a perda de peso, norteando a pesquisa científica para a descoberta de novos fármacos que atuam como termogênicos.

Palavras-chave: Obesidade, Mitocôndria, Tecido Adiposo Marrom e Termogênese.

Abstract

The present study carried out a systematic review of the national and international literature on the expansion of adipose tissue (AT), which is a central factor in obesity and its comorbidities. Recently, it has been discovered that there are multiple subtypes of AT, with brown adipose tissue (TAM) being an important target for combating obesity. The present exploratory study of systematic review aims to address findings of TAM and its importance in burning fat and regulating body weight, consequently the reduction of diseases related to this metabolic disorder. After considering the inclusion, exclusion and manual search criteria in the article references, eleven studies were reviewed in the Scielo, PubMed and. The articles show that TAM, may be the main responsible for thermogenesis, a process in which lipids burn with heat generation, contributing to increase energy expenditure, favoring weight loss and combating comorbidities. Interestingly, TAM can be reactivated in adulthood, particularly in the face of sympathetic stimuli, such as cold and physical exercise. In addition, the presence of intermediate adipocytes, called beige adipocytes, indicates that in adults, it is possible on sympathetic stimuli to increase their conversion to brown adipocytes. Of the articles read, most of them report thermogenesis as a fundamental and necessary element for weight loss, guiding scientific research for the discovery of new drugs that act as thermogenic.

Keywords: Obesity, Mitochondria, Adipose Tissue Brown and Thermogenesis

Introdução

Observou-se no Brasil, que o aumento do sobrepeso e da obesidade ocorrem de maneira independente do sexo e da faixa etária, no entanto, há um maior crescimento na população de menor renda familiar¹. Entre os anos 2003 e 2019, observou-se um aumento de 12,2% para 26,8% de pessoas obesas em idade adulta e 43,3% para 61,7% em excesso de peso¹.

A obesidade ganhou destaque na agenda pública internacional nas três últimas décadas, caracterizando-se como um evento de proporções globais e de prevalência crescente gerando preocupação aos órgãos de saúde pública².

Um claro exemplo deste impacto, vem sendo a elevada taxa de mortalidade e morbidade observada em obesos contaminados com Sars-cov-2².

De acordo com as definições da Organização Mundial da Saúde (OMS), a obesidade é considerada uma doença multifatorial complexa caracterizada por distúrbios nutricionais no qual consequentemente leva a ocorrência de patologias crônicas como diabetes, doenças cardiovasculares, hipertensão, acidente vascular

cerebral e vários tipos de câncer. Desta forma fatores como o nível de atividade física e a alteração na ingestão calórica são importantes agentes desencadeadores da obesidade³. É uma doença que traz agravantes como o aumento da concentração de lipídios na circulação, e um risco maior de mortalidade e morbidades, trazendo riscos para a saúde em função de dificuldades metabólicas, dentre elas, aumento da pressão arterial, resistência à insulina, níveis de colesterol e triglicerídeos³⁻⁵.

Segundo Fonseca-Alaniz e colaboradores⁶, o tecido adiposo (TA) é o principal reservatório energético do organismo. Os adipócitos são as únicas células especializadas no armazenamento de lipídios na forma de triacilglicerol (TAG) no citoplasma, sem que prejudique a integridade funcional.

Nos mamíferos, existem dois tipos principais de TA, o Tecido Adiposo Branco (TAB) e o Tecido Adiposo Marrom (TAM). O adipócito branco maduro armazena o TAG em uma única e grande gota lipídica que ocupa de 85-90% do citoplasma e empurra o núcleo e uma fina camada de citosol para a periferia da célula e o TAM é composto por adipócitos com inúmeras mitocôndrias e por inúmeras gotículas de gordura sendo inervado pelo sistema nervoso

simpático (SNS). O TAM é encontrado em recém natos, roedores e mamíferos hibernantes, e é o principal local da termogênese adaptativa, onde ocorre o gasto de energia e produção de calor⁷. Adicionalmente, a descoberta recente de adipócitos denominados de Bege, com características intermediárias entre o TAB e TAM, e sua possível conversão para adipócitos marrom, favorecendo o gasto energético e a perda de peso, resgataram o interesse na termogênese como estratégia no combate a obesidade. Esse tecido possui grande versatilidade, podendo sair de sua forma de TAB para TAM ou bege num processo chamado de Brite (também conhecido como tecido adiposo marrom induzível), mas também pode voltar para seu estado inicial dependendo do estímulo. Essa versatilidade do tecido adiposo é considerada uma alternativa para a ciência médica e indústria farmacêutica na busca de novos fármacos⁸.

Em 2010 um estudo de Langin⁹, apontou que o TAM pode ajudar no controle da obesidade, pois ele aumenta a eficácia metabólica justamente por ser um tecido especializado na termogênese, a qual é induzida pela exposição ao frio, exercícios físicos ou a bioativos da dieta.

Inicialmente, acreditava-se que a TAM era encontrada apenas em pequenos mamíferos, animais em hibernação e recém-nascidos. No entanto, pesquisas recentes mostraram que esse tecido funcional está presente em adultos em locais limitados, como a região interescapular e pescoço⁸. Neste sentido, pessoas adultas expostas a condição de estímulo simpático crônico, como baixas temperaturas, apresentam aumento da massa do TAM, favorecendo a redução do peso. Contudo, interessante o processo de reativação do TAM parece estar prejudicado em obesos.

O TAM, presente exclusivamente em mamíferos, tem como função principal a termorregulação via termogênese sem tremores. A termogênese ocorre devido a uma única e específica proteína, chamada UCP-1 do inglês uncoupling protein 1, esta proteína desacopla a produção de energia na forma de ATP na mitocôndria, desviando o gradiente de prótons e gerando calor. Portanto, a UCP-1 é a proteína que promove o vazamento de prótons, dissipando seu gradiente eletroquímico e liberando a energia na forma de calor. Este processo é regulado pela norepinefrina liberada pelos terminais do sistema nervoso central e via ativação de receptores beta adrenérgicos⁷.

Estudos relatam que a termogênese adaptativa é o caminho para a perda de peso, pensando nisso foram propostos alguns testes de ativação do TAM, como a exposição ao frio, dieta e regulação de alguns hormônios como os tireoidianos. A partir desses fatores foi possível o escurecimento do TAM, os adipócitos bege “brite”, com capacidade de realizar termogêneses¹⁰.

Levando em conta essa resposta adaptativa do TAM, o estudo de Marlatt e Ravussin¹⁰, demonstrou um retardo no crescimento da placa aterosclerótica com apenas 8 semanas de exposição ao frio. No entanto, isso pode ter sido o resultado de uma exposição rápida em vez de uma aclimatação gradual. Essa exposição ao frio resultou numa alta expressão de UCP1, aumento do consumo de energia e diminuição de triglicérido. Intervenções farmacológicas já existem para ativar a TAM e entre esses agentes estão os agonistas do adrenoreceptor β_3 , os quais são bem conhecidos por induzir a expressão da UCP1 e termogênese *in vivo* em roedores e *in vitro* em adipócitos marrons isolados.

Dessa forma a presente revisão tem como principal objetivo relatar as novas descobertas sobre o TAM enfatizando o aumento

da UCP1 e consequentemente o aumento da termogênese como caminho para a perda de peso e diminuição da obesidade.

Métodos

Trata-se de uma Revisão Sistemática de Literatura, que sumariza os resultados de outros trabalhos científicos, possibilitando usar os dados para uma conclusão geral sobre o problema apresentado. A busca ocorreu no mês de maio de 2021, nos bancos de dados eletrônicos Pubmed, a base de dados eletrônica e Scientific Electronic Library Online (SciELO), com a seguinte estratégia de pesquisa no Pubmed: (((Adipose Tissue)) AND (AND (Brown))) AND (thermogenesis); no SciELO: (adipose tissue) AND (brown) AND (thermogenesis).

Os critérios de inclusão foram os textos disponíveis em inglês e português, publicados entre 2011 e 2021, realizados com seres humanos e animais sobre obesidade, tecido adiposo marrom e termogênese. Foram excluídos os estudos que não abordavam o tema, relacionado com a condição de peso do indivíduo com tecido adiposo marrom, textos incompletos e que não estivessem integralmente disponíveis na busca on-line. Os artigos duplicados foram contados somente uma vez.

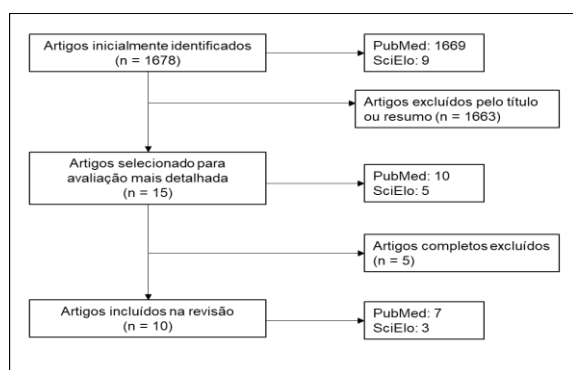


Figura 1 - Diagrama de fluxo da literatura pesquisada

Resultados

A busca realizada encontrou 1669 artigos no PubMed e nove na base Scielo. Os trabalhos em duplicata foram descartados e após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão,

10 foram selecionados para leitura na íntegra e não foram excluídos artigos de revisão.

Com o aumento das doenças relacionadas ao acúmulo de gordura no organismo, é importante ressaltar a capacidade formidável do TAM para o gasto de energia. Seu papel no metabolismo dos ácidos graxos e da glicose é indispensável para a perda de peso, dessa forma considera-se um potencial terapêutico promissor para combater a obesidade¹¹.

Tabela 1 – Caracterização geral dos artigos selecionados

Título do estudo	Autor	Periódico de publicação/ano	Tipo de estudo/metodologia	População do estudo	Principais resultados
FGF6 and FGF9 regulate UCP1 expression independent of brown adipogenesis	SHAMSI et al.	Nature Communications / 2020	Estudo experimental	Ratos C57Bl / 6J (stock n.º 000664) foram adquiridos no The Jackson Laboratory.	A perda de FGF9 prejudica a termogênese TAM. A administração in vivo de FGF9 aumenta a expressão de UCP1 e a capacidade termogênica.
Origins and early development of the concept that brown adipose tissue thermogenesis is linked to energy	TRAYHURN, PAUL	Biochimie / 2017	Estudo de análise histórica	Ratos e humanos	Em cada caso, os índices de atividade e capacidade BAT (conteúdo mitocondrial, ligação do PIB, quantidade de UCP1) indicou que o tecido desempenha um papel na DIT e que a obesidade é

balance and obesity					caracterizada por termogênese reduzida.
Brown adipose Tissue, Whole-Body Energy Expenditure, and Thermogenesis in Healthy adult Men	YONESH IRO et al.	Obesity / 2011	Ensaio clínico	Humanos	Uma correlação positiva ($P < 0,05$) foi encontrada entre o aumento induzido pelo frio no gasto de energia e a atividade BAT quantificada a partir da captação de FDG.
New Advances in Adaptive Thermogenesis: UCP1 and Beyond	CHOUC HANI et al.	Cell Metabolism / 2019	Estudo de revisão	Humanos e ratos	Os adipócitos termogênicos impulsionam a produção de calor por meio da coordenação estreita do suprimento de substrato com o maquinário oxidativo mitocondrial e os efetores que controlam a taxa de <u>oxidação</u> do substrato .
Brown adipose tissue: what have we learned since its recent identification in human adults	HALPERN, MANCINI E HALPERN	Arq Bras Endocrinol Metab/2014	Estudo de Revisão		A identificação do tecido adiposo marrom em adultos com o desenvolvimento e uso da tomografia de emissão de pósitron marcado com 18-fluorodesoxiglicose (PET-FDG) gerou questões sobre sua real importância para nosso metabolismo.
The Impact of the Adipose Organ Plasticity on Inflammation and Cancer Progression	CORRÊA LH. et al.	Cells/ 2019	Estudo de revisão	Animais e humanos	Alterações na secreção de citocinas e adipocinas pelos adipócitos no órgão adiposo podem influenciar a resposta do sistema imunológico, que está relacionada a um pior prognóstico no desenvolvimento do câncer. Aumentar o TAM seria uma forma de

					diminuir essas comorbidades.
Challenges in obesity research	PALOU	Nutr. Hosp /2013	Estudo de revisão	Humanos	O desenvolvimento de tecnologias de imagem em relação à fome, saciedade, referências alimentares, percepção do sabor e a produção de calor aplicável a estudos humanos também é visto como um desafio na pesquisa da obesidade, bem como o desenvolvimento de novos métodos não invasivos ou microinvasivos técnicas para análise de composição de tecido e o fornecimento de biópsias de tecido para estudos ômicos.
The role of the uncoupling protein 1 (UCP1) on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus	BRONDIANI, L.A., et al.	Arq Bras Endocrinol Metab/2012	Estudo de revisão	Humanos	De fato, vários estudos relataram que os polimorfismos -3826A / G, -1766A / G e -112A / C na região do promotor, Ala64Thr no exon 2 e Met299Leu no exon 5 do gene UCP1 estão possivelmente associados à obesidade e / ou DM2.
Quantification of UCP1 function in human brown adipose tissue	PORTER C.	Adipocyte /2017	Estudo de revisão	Humanos e animais	Utilizando esta abordagem, dados recentes demonstraram que as mitocôndrias BAT supraclaviculares humanas têm UCP1 funcional, e que a função UCP1 em humanos e roedores BAT são comparáveis.
The role of autophagy in brown and beige	CAIRÓ M,	J Physiol Biochem /2020	Estudo de revisão	Humanos e animal	A degradação autofágica das mitocôndrias parece ser importante para a

adipose tissue plasticity	VILLAR ROYA J.				inativação da gordura marrom e a transição do tecido adiposo bege para branco. Além disso, a desregulação autofágica do tecido adiposo tem sido associada à obesidade.
---------------------------	----------------	--	--	--	--

A má alimentação e o sedentarismo geram vários problemas de saúde, quando relacionados com a obesidade, sobrecarga de TAB, principalmente nas vísceras e associado a complicações metabólicas e a problemas cardiovasculares. A obesidade pode levar ao desenvolvimento de resistência à insulina, que é fator do diabete mellitus II e está totalmente ligado a riscos de problemas cardiovasculares. O tecido adiposo armazena um número grande de condições que estão envolvidas na modulação da resistência à insulina como a leptina e adiponectina, secretados pelos adipócitos¹².

Na revisão de Cairó e Villarroya¹³ os autores descrevem que a gordura marrom ou bege ativa, aumenta o gasto energético e está associada à redução da hiperglicemia e hiperlipidemia, enquanto sua atrofia e inativação têm sido associadas à obesidade e ao envelhecimento, sendo de extrema importância manter esse tecido metabolicamente ativo.

O TAM foi há muito tempo considerado ausente ou insignificante, mas estudos recentes usando emissão de pósitron-fluorodeoxiglicos em combinação com tomografia computadorizada onde demonstrou a existência de TAM metabolicamente ativo em humanos adultos saudáveis¹⁴.

Yoneshiro e colaboradores¹⁵ que analisaram as diferenças entre indivíduos TAM-positivos e TAM-negativos, relatou que TAM-sujeitos positivos não ganharam peso com a idade por outro lado TAM-negativos, como é em humanos, aumentou o IMC, a gordura corporal total massa e massa de gordura abdominal, apoiando a noção que o tecido adiposo marrom ajuda a proteger contra o peso ganho e o desenvolvimento da obesidade.

É importante ressaltar também que o papel dos hormônios na remodelação do TAM é de extrema importância tanto nas vias parácrinas quanto nas autócrinas. Entre esses hormônios esta as catecolaminas, os hormônios tireoidianos

que regulam o processo de escurecimento aumentando a termogênese levando ao emagrecimento. Hormônios peptídicos, como o fator de crescimento de fibroblasto 21 (FGF21), são amplamente produzidos em temperaturas mais baixas e podem se ligar ao receptor β 3-adrenérgico, induzindo o fenótipo de adipócito marrom no TAB, ou seja, o processo de escurecimento do tecido adiposo branco se inicia com a ativação simpática e liberação de norepinefrina que atuará pela ligação aos receptores β -3 adrenérgicos no tecido adiposo⁸.

Discussão

A obesidade no Brasil e no mundo vem sendo um fator de preocupação pública, estando associada a inúmeras comorbidades. Nos artigos avaliados o TAM é considerado uma expectativa para a medicina no combate dessas doenças relacionadas ao aumento do tecido adiposo. O TAM é composto por inúmeras mitocôndrias capazes de fazer termogêneses. Associado a TAM temos o SNC, hormônios e fatores externos como o frio. Esses fatores auxiliam na estimulação da TAM para a queima de gordura.

Além da exposição ao frio, estímulo dos receptores β 3-adrenérgico, atividade física e alimentação. Esses hormônios são produzidos em resposta para ativar o receptor β 3-adrenérgico, promover o escurecimento do tecido adiposo e ativar o mecanismo de termogênese através da UCP1⁸.

Estudos revelam que a estimulação externa do TAM mostra a capacidade termogênica dessas células, tanto em cultura quanto in vivo. Um estudo experimental em mamíferos e humanos mostrou que o frio ambiental foi um gatilho poderoso para o aumento da termogêneses¹⁶.

Muitos estudos baseados no uso de drogas falam que ativar o receptor β 3 adrenérgico no sistema nervoso simpático era o principal trigger de ativação e indução da UCP1. A UCP1 também foi expressa ectopicamente no esqueleto, músculos de camundongos, e esses animais mostraram melhora na tolerância à glicose após serem alimentados com uma dieta rica em gorduras, quando em comparação com camundongos do tipo selvagem¹⁷.

Além da expressão estabelecida de UCP1 induzida por β 3-adrenérgicos em adipócitos castanhos maduros ou bege/brite, achados revelam uma via não canônica para a

regulação da expressão de UCP1 em progenitores adiposos¹¹.

A UCP1 foi logo identificada e isolada do tecido adiposo humano e anticorpos produzidos contra ele para fornecer uma ferramenta para a exploração subsequente da extensão em que a TAM está presente em humanos adultos¹⁸.

Shamsi e colaboradores¹¹ descobriram duas adipocinas que regulam a expressão de UCP1 nos adipócitos de camundongos e humano, chamadas de FGF6 e FGF9. No entanto, a regulação coordenada de ligantes FGF, receptores e transcrição downstream por exposição ao frio no tecido adiposo de camundongo e a forte associação entre a expressão de FGF9/FGFR3 e UCP1 na gordura do pescoço humano destacam um papel significativo dessas adipocinas nas vias da termorregulação e potencialmente, na homeostase energética em roedores e humanos.

Em estudo realizado por Porter¹⁹, as mitocôndrias do TAM não são convencionais, pois não produzem ATP em grande quantidade. Portanto, os ensaios desenvolvidos para determinar a função bioenergética em mitocôndrias acopladas podem não ser

particularmente úteis ao avaliar a função das mitocôndrias no TAM.

Boon e Lichtenbelt²⁰, pesquisaram roedores e esclareceram que o tecido responsável pela NST (termogênese sem tremor) é o TAB, que a queima dos ácidos graxos em direção ao calor em um processo chamado desacoplamento mitocondrial, onde a UCP1 desacopla o transporte de elétrons em cadeia, causa um aumento do vazamento de prótons sobre a membrana interna mitocondrial. Isso resulta na produção de energia térmica extra ao invés de ATP.

Conclusão

O aumento do sobrepeso e da obesidade ocorrem de maneira independente do sexo e da faixa etária sendo associado a várias patologias como Diabetes Mellitus, doenças cardiovasculares, doenças inflamatórias entre outras complicações metabólicas.

Atualmente, estudos recentes têm buscado direcionar receptores de adipócitos brancos capazes de induzir o processo de escurecimento dessas células, dando origem ao tecido marrom com potencial de realizar a queima de gordura através da produção de calor

e gasto de ATP, reduzindo assim o acúmulo excessivo de gordura a fim de promover a homeostase metabólica e diminuir o índice de doenças e comorbidades relacionadas a obesidade.

Depreende-se também que os hormônios na remodelação do TAM são de extrema importância tanto nas vias parácrinas quanto nas autócrinas. Além da exposição ao frio, estímulo dos receptores β 3-adrenérgico, atividade física e alimentação. Esses hormônios são produzidos em resposta para ativar o receptor β 3-adrenérgico, promover o escurecimento do tecido adiposo e ativar o mecanismo de termogênese através da UCP1.

Existem pesquisas de cunho terapêutico que permitem a expressão de UCP-1 em células do tecido bege, aumentando o gasto de energia, o que parece ser uma excelente escolha de tratamento. Essas características do tecido adiposo vem sendo alvo de pesquisa, pois suas células têm capacidade de remodelação podendo ser uma alternativa para o tratamento da obesidade.

Referências

1. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa nacional de saúde : 2019 : atenção primária à saúde e informações antropométricas. IBGE. Rio de Janeiro; 2020. 66 p.

2. Dias PC, Henriques P, Dos Anjos LA, Burlandy L. Obesity and public policies: The Brazilian government's definitions and strategies. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2 de agosto de 2017 [citado 17 de abril de 2021];33(7). Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2017000705001&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt

3. Broetto FN, Brito M do N. TECIDO ADIPOSEO MARROM E OBESIDADE EM HUMANOS. *Rev Saúde e Pesqui* [Internet]. 2012 [citado 3 de abril de 2021];5(1):121–35. Available at: <https://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/2083/1571>

4. Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Atenção Básica B. Atenção Básica Cadernos de Estratégias Para o Cuidado da Pessoa Com Doença Crônica Obesidade [Internet]. 2014 [citado 3 de abril de 2021]. Available at: <http://editora.saude.gov.br>

5. Pereira LO, Francischi RP de, Lancha Jr. AH. Obesidade: hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. abril de 2003 [citado 3 de abril de 2021];47(2):111–27. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302003000200003&lng=pt&tlng=pt

6. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice O tecido adiposo como órgão endócrino: da teoria à prática. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(5):192–203.

7. Halpern B, Mancini MC, Halpern A. Brown adipose tissue: What have we learned since its recent identification in human adults [Internet]. Vol. 58, *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia; 2014 [citado 17 de abril de 2021]. p. 889–99. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302014000900889&lng=en&nrm=iso&tlng=

em

8. Corrêa LH, Heyn GS, Magalhaes KG. The Impact of the Adipose Organ Plasticity on Inflammation and Cancer Progression. *Cells* [Internet]. 30 de junho de 2019 [citado 17 de abril de 2021];8(7):662. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31262098/>

9. Langin D. Recruitment of brown fat and conversion of white into brown adipocytes: Strategies to fight the metabolic complications of obesity? Vol. 1801, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*. Elsevier; 2010. p. 372–6.

10. Marlatt KL, Ravussin E. Brown Adipose Tissue: An Update on Recent Findings. *Curr Obes Rep*. 2017;6:389–396.

11. Shamsi F, Xue R, Huang TL, Lundh M, Liu Y, Leiria LO, et al. ARTICLE FGF6 and FGF9 regulate UCP1 expression independent of brown adipogenesis. *Nat Comumunications* [Internet]. 2020 [citado 11 de maio de 2021];11:1421. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15055-9>

12. Qatanani M, Lazar MA. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: Many choices on the menu [Internet]. Vol. 21, *Genes and Development*. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2007 [citado 20 de maio de 2021]. p. 1443–55. Available at: <http://www.genesdev.org/cgi/doi/10.1101/gad.1550907>.

13. Cairó M, Villarroya J. The role of autophagy in brown and beige adipose tissue plasticity [Internet]. Vol. 76, *Journal of Physiology and Biochemistry*. Springer; 2020 [citado 23 de maio de 2021]. p. 213–26. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31811543/>

14. Palou A, Bonet ML. Challenges in obesity research. *Nutr Hosp* [Internet]. 2013 [citado 23 de maio de 2021];28(5):144–53. Available at: <http://www>.

15. Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, Kameya T, Nakada K, Kawai Y, et al. Brown Adipose Tissue, Whole-Body Energy

Expenditure, and Thermogenesis in Healthy Adult Men. 2011 [citado 20 de maio de 2021]; Available at: www.obesityjournal.org

16. Chouchani ET, Kazak L, Spiegelman BM. New Advances in Adaptive Thermogenesis: UCP1 and Beyond [Internet]. Vol. 29, *Cell Metabolism*. Cell Press; 2019 [citado 20 de maio de 2021]. p. 27–37. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30503034/>

17. Brondani L de A, Assmann TS, Duarte GCK, Gross JL, Canani LH, Crispim D. The role of the uncoupling protein 1 (UCP1) on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus Papel da proteína desacopladora 1 (UCP1) no desenvolvimento da obesidade e do diabetes melito tipo 2. Vol. 56, *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2012.

18. Trayhurn P. Origins and early development of the concept that brown adipose tissue thermogenesis is linked to energy balance and obesity. Vol. 134, *Biochimie*. Elsevier B.V.; 2017. p. 62–70.

19. Porter C. Quantification of UCP1 function in human brown adipose tissue [Internet]. Vol. 6, *Adipocyte*. Taylor and Francis Inc.; 2017 [citado 23 de maio de 2021]. p. 167–74. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28453364/>

20. Boon MR, Lichtenbelt WD van M. Brown adipose tissue: A human perspective. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer New York LLC; 2016. p. 301–19.

Reservado aos Editores

Data de submissão: _02/07/2021

Data de aprovação: 13/12/2021