

Tecido adiposo marrom em adultos como alvo de estudo no desenvolvimento de novas terapias para o manejo e tratamento da obesidade: uma revisão integrativa

Brown adipose tissue in adults as a study target in the development of new therapies for the management and treatment of obesity: an integrative review

Juliana Moreira Schnaider¹, Beatriz Essenfelder Borges²

Schnaider JM, Borges BE. Tecido adiposo marrom em adultos como alvo de estudo no desenvolvimento de novas terapias para o manejo e tratamento da obesidade: uma revisão integrativa / *Brown adipose tissue in adults as a study target in the development of new therapies for the management and treatment of obesity: an integrative review*. Rev Med (São Paulo). 2021 set.-out.;100(5):460-71.

RESUMO: *Introdução:* O tecido adiposo marrom foi inicialmente evidenciado em animais e posteriormente em humanos tendo sua função principal a termorregulação. A partir disso, pesquisam-se possibilidades desse tecido auxiliar no controle de massa corporal, a fim de alcançar novas perspectivas no tratamento da obesidade, uma pandemia da atualidade. *Objetivo:* Compreender o tecido adiposo marrom e abordar hipóteses que caracterizam a contribuição deste no tratamento da obesidade e de suas comorbidades. *Materiais e Métodos:* Realizou-se uma revisão integrativa na qual foram usados os descritores *brown adipose tissue, obesity, thermogenesis, uncoupling protein 1, UCP* nas bases de dados PubMed® e Google Acadêmico. Ao todo, 19 artigos e 4 livros referentes às ciências Histologia, Biologia Celular e Fisiologia embasam a revisão. *Discussão:* O tecido adiposo está presente por todo corpo humano e ocasiona efeitos significantes na fisiologia e patologia do organismo. Os adipócitos que o compõem apresentam diferenças histológicas, biocelulares e de distribuição e subdividem-se em uniloculares e multiloculares. As células multiloculares formam a gordura marrom que é capaz de regular o gasto energético por meio da termogênese adaptativa via proteína desacopladora (UCP). Com esses conhecimentos, buscam-se relações entre o tecido adiposo composto pelas células uniloculares, o qual é o responsável pelo desenvolvimento da obesidade, e o tecido adiposo marrom. Nesse âmbito, dentre as possibilidades de estudo há fatores que influenciam a expressão tecidual da proteína desacopladora e aumentam a termogênese química, há o controle do balanço energético e, ainda, a capacidade de adipócitos marrons de sequestrarem o succinato (flavoproteína que exerce controle agudo sobre a termogênese) da circulação. *Conclusão:* Foi possível compreender a multifuncionalidade e as características físicas e químicas do tecido adiposo marrom e reconheceu-se esse tecido como um dos potenciais alvos de estudo dada a singularidade epidemiológica da obesidade e seu histórico de tratamentos.

Palavras-chave: Tecido adiposo marrom; Termogênese; Adipócitos; Obesidade.

ABSTRACT: *Introduction:* The brown adipose tissue was first evidenced in animals and later in humans being its main function the thermoregulation process. From this, possibilities of this auxiliary tissue in the control of body mass are investigated, in order to reach new perspectives in the treatment of obesity, a pandemic of today. *Objective:* To understand brown adipose tissue and address hypotheses that characterize its contribution to the treatment of obesity and its comorbidities. *Materials and Methods:* An integrative review was performed in which the keywords brown adipose tissue, obesity, thermogenesis, uncoupling protein 1, UCP were used in the PubMed® and Google Scholar databases. In all, 19 articles and 4 books referring to the histology, cell biology and physiology sciences support the review. *Discussion:* Adipose tissue is present throughout the human body and causes significant effects on the body's physiology and pathophysiology. The adipocytes that compose it present histological, biocellular and distribution differences and are subdivided into unilocular and multilocular. Multilocular cells form brown fat that is able to regulate energy expenditure through adaptive thermogenesis via an uncoupling protein (UCP). With this knowledge, we look for relationships between adipose tissue composed of unilocular cells, which is responsible for the development of obesity, and brown adipose tissue. In this context, among the study possibilities there are the factors that influence the tissue expression of the uncoupling protein and increase the chemical thermogenesis, there is the control of the energy balance, also, the capacity of brown adipocytes to sequester the succinate (flavoprotein that has acute control over thermogenesis) of the circulation. *Conclusion:* It was possible to understand the multifunctionality and the physical and chemical characteristics of the brown adipose tissue, and this tissue was recognized as one of the potential study targets given the epidemiological singularity of obesity and its treatment history.

Keywords: Brown adipose tissue; Adipocytes; Thermogenesis; Obesity.

1. Faculdades Pequeno Príncipe. <https://orcid.org/0000-0002-5968-1862>. E-mail: schnaiderjuliana@gmail.com.

2. Faculdades Pequeno Príncipe. <https://orcid.org/0000-0001-9750-5635>. E-mail: biaessenfelder@gmail.com

Endereço para correspondência: Avenida Sete de Setembro, nº 3000 – Centro. Curitiba, PR. CEP: 80230-010.

INTRODUÇÃO

Segundo a *Obesity and Comorbidities Research Center*¹, o tecido adiposo marrom (TAM) foi inicialmente evidenciado em animais que hibernam e roedores e, posteriormente, em recém-nascidos da espécie humana. A sua função seria produzir calor, utilizando a energia liberada pela oxidação de metabólitos, em especial ácidos graxos - capacidade desacopladora - durante um período de inatividade parcial e de redução metabólica extrema a fim de evitar a hipotermia, essencialmente aos animais². A partir dessa capacidade de gerar calor que o TAM apresenta, entende-se grande parte da importância do tecido adiposo marrom na termorregulação a todos os seres vivos que o possuem e avalia-se a relevância de novos estudos, visto que sua atividade termogênica pode contribuir para o controle de massa corporal em mamíferos^{2,3}.

Nesse contexto, a identificação do tecido adiposo marrom em adultos com a tomografia de emissão de pósitron marcado com 18-fluorodesoxiglicose (PET-FDG) caracterizou-se como um incentivo para novas pesquisas e descobertas nessa área do conhecimento⁴. Com isso, uma vez que o TAM pode oxidar ácidos graxos até vinte vezes mais rápido que o tecido adiposo branco (TAB) e, consequentemente, pode aumentar a produção de calor em ambientes frios, entende-se a relevância de explorar maiores evidências da presença de células do tecido adiposo marrom em adultos⁵. Dessa forma, pesquisas sobre esse processo fisiológico do tecido adiposo marrom tornam-se essenciais, pois podem resultar em avanços científicos sólidos ao se tratar de obesidade, a qual é uma ameaça severa para a saúde pública global^{6,7}.

A obesidade tomou proporções epidêmicas no âmbito mundial, a exemplo disso, têm-se os dados brasileiros apresentados em 2018 pelo Ministério da Saúde via Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel) que mostram que 19,8% da população brasileira está obesa, problema cuja prevenção e controle devem prever a oferta de um escopo amplo de ações que apoiem os indivíduos⁸.

Esse cenário, portanto, justifica a relevância de se entender a atividade do tecido adiposo, essencialmente o TAM, haja vista que é um tema atualmente pouco abordado visando ao tema da obesidade relacionado à saúde pública. Assim, os autores buscam contextualizar hipóteses a respeito desse tecido como possíveis novas abordagens clínicas no manejo e tratamento da obesidade e de suas comorbidades.

OBJETIVO

O objetivo dessa revisão é compreender e descrever o tecido adiposo marrom em adultos, como alvo de estudo no desenvolvimento de novas terapias para o manejo e tratamento da obesidade.

MÉTODO

Para este estudo foi realizada uma revisão integrativa (RI) que seguiu as seis etapas propostas por Mendes et al.⁹.

Na primeira etapa foi definido o tema do estudo “Tecido Adiposo Marrom em Adultos e a Obesidade”, tendo como questão norteadora: “Como o tecido adiposo marrom poderia atuar para o possível tratamento da obesidade?”. Foram usados os descritores: *brown adipose tissue*, *obesity*, *thermogenesis*, *uncoupling protein 1*, *UCP* e o operador booleano “and”. A estratégia de busca utilizada consistiu na divisão dos descritores, de modo que cada busca tivesse ao menos uma combinação de descritores. Nesta etapa também foi elaborada uma revisão bibliográfica sobre o tema “tecido adiposo” abordando suas características morfofuncionais, juntamente com a evolução das pesquisas na área da saúde voltada à relação entre obesidade e a gordura marrom, bem como a importância das hipóteses atuais para o desenvolvimento de um tratamento eficaz para a obesidade, tanto em livros como nas bases de dados PubMed® e Google Acadêmico.

Na segunda etapa foram estabelecidos os critérios de inclusão e exclusão dos artigos. Para inclusão, foram selecionados artigos publicados no período de 2010 a 2020, em português e inglês, completos, de livre leitura, e que fossem referentes ao tecido em foco deste trabalho e que abordassem métodos para validação das hipóteses sobre a presença deste tecido adiposo em seres humanos adultos. Foram excluídos artigos que estavam em outra língua, artigos duplicados e que não tivessem o foco no funcionamento, ativação ou caracterização do tecido adiposo, bem como artigos que não abordavam uma correlação teórica plausível do tratamento de obesidade e o tecido adiposo marrom.

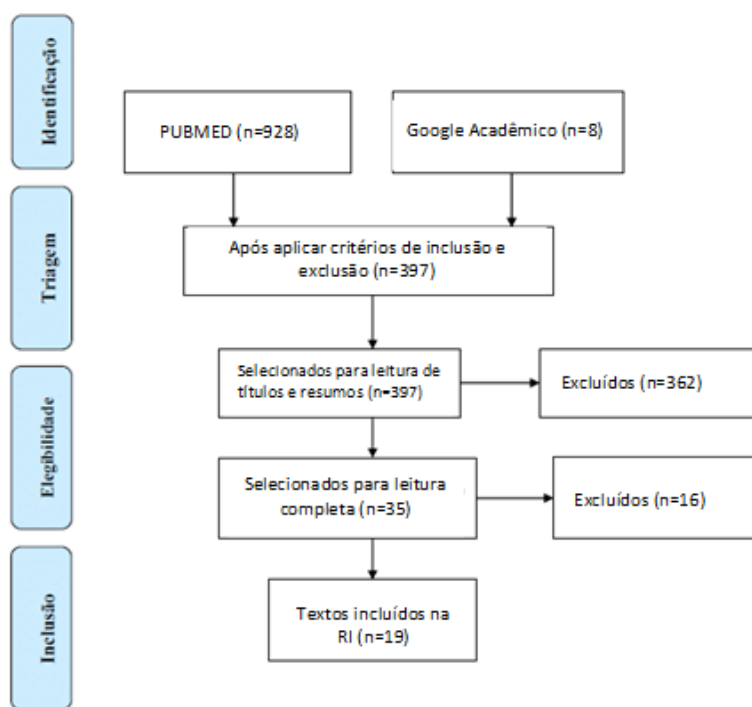
Na terceira etapa (Fluxograma 1), no PubMed®, foram encontrados com duas buscas 928 artigos. Após aplicar filtro para o período 2010-2020, foram achados 636 artigos. Após serem selecionados os textos de livre leitura, permaneceram 390 artigos e pelo filtro de idiomas português e inglês, permaneceram 389. Na leitura dos resumos e títulos, foram excluídos os artigos que não abordavam o tema desta revisão, ou seja, não contemplavam o tecido adiposo marrom nem sua correlação com a obesidade e comorbidades associadas. Assim, foram selecionados 27 para leitura completa, dentre os quais foram escolhidos 11

que se encaixam nos objetivos desta revisão.

Na busca isolada na base Google Acadêmico, optou-se pela busca por termos livres relacionados ao tema central desta revisão e, com essa estratégia, houve uma recuperação abrangente de referências, garantindo a seleção de 4 trabalhos publicados entre 2010 e 2020, e, com relevância imprescindível, de 4 artigos que tinham datas entre 1994 a 2008. Com isso, foram escolhidos 8 artigos, os quais são compatíveis com os critérios tanto de idioma

pré-estabelecidos como de temática.

Ao todo, portanto, foram utilizados no presente trabalho, 19 artigos, escritos em inglês e português, os descritores adotados para busca foram selecionados por meio do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Ademais, livros referentes às ciências Histologia, Biologia Celular e Fisiologia foram recursos utilizados para o embasamento técnico-teórico.



Fonte: autora, 2021

Fluxograma 1 – Seleção de artigos

Para a quarta etapa os estudos foram separados de acordo com pontos abordados no artigo: definição do tecido adiposo e suas características gerais, a identificação deste por meio de exames, bem como sua caracterização celular e fisiológica, a problematização da obesidade no panorama atual e a descrição de hipóteses científicas que abordam como a ativação do tecido adiposo marrom poderia ser opção para o tratamento da obesidade.

A quinta etapa consistiu na reflexão dos textos analisados e na compilação dos artigos, para formulação dos resultados dessa RI referente à gordura marrom associada ao tratamento da obesidade. Finalmente, a sexta etapa objetivou apresentar a síntese do conhecimento evidenciado

nos artigos analisados, tal como do conhecimento produzido.

RESULTADOS

Após a seleção dos artigos foi construída uma tabela de categorização dos materiais selecionados ordenada por data de publicação para auxiliar a discussão do trabalho (Tabela 1). A tabela apresenta a distribuição dos trabalhos segundo o primeiro autor, ano de publicação, tipo de estudo, amostragem, objetivo e sua respectiva categoria neste artigo.

Tabela 1. Distribuição dos trabalhos pesquisados segundo o primeiro autor, ano de publicação, tipo de estudo, amostragem, objetivo e sua respectiva categoria quanto ao tema abordado

Artigos	Ano	Primeiro autor	Resumo	Categoria
1	1994	Kozak	Investiga a região do mini gene da UCP1 com detalhes em células tumorais de adipócitos marrons cultivadas em camundongos. A análise de deleção de dois tipos de genes de cloranfenicol acetiltransferase sob controle do promotor UCP definiu o mini gene como um intensificador em um fragmento essencial para a especificidade do TAM e a indutibilidade da noradrenalina	Mitocôndria e UCP
2	2004	Cannon	Apresenta funções do tecido adiposo marrom, bem como sua importância para a termogênese clássica sem tremores, contando com especificações sobre a proteína UCP1. Além disso, trata de mecanismos de ativação desse tecido e, a partir disso, justifica, por exemplo, como grandes quantidades de lipídio e glicose são usadas pelo tecido	As células e o tecido Mitocôndria e UCP Obesidade e Hipóteses
3	2006	Alaniz	Esta revisão aborda aspectos funcionais dos adipócitos, como o metabolismo, a participação na homeostase energética, a sua habilidade endócrina e a adipogênese, entendida como a capacidade de pré-adipócitos se diferenciarem em novos adipócitos e reconstituírem o tecido. Além disso, estudos sobre as relações entre o tecido adiposo e a glândula pineal, aspecto pouco conhecido, mas promissor da fisiologia do adipócito com possíveis repercussões favoráveis para a terapêutica da obesidade	As células e o tecido Mitocôndria e UCP Termogênese
4	2008	Murano	Tomados em conjunto, os dados sugerem que a aclimação a frio induz a ramificação da fibra noradrenérgica no órgão adiposo de camundongos adultos, e que essas alterações podem ser uma condição prévia para sua transformação plástica em um fenótipo marrom	As células e o tecido Mitocôndria e UCP Termogênese Obesidade e Hipóteses
5	2012	Broetto	Esta revisão buscou descrever o funcionamento do tecido adiposo marrom em indivíduos normais e os mecanismos pelos quais sua deficiência poderia contribuir para o surgimento da obesidade, bem como os possíveis mecanismos pelos quais sua ativação poderia minimizá-la	Obesidade e Hipóteses
6	2012	Cassolla	Trabalho com objetivo principal de investigar a importância da atividade termogênica do tecido adiposo marrom interestapular nos efeitos induzidos pela administração de C75 em ratos com privação alimentar de 24 horas	Mitocôndria e UCP Obesidade e hipóteses
7	2012	Vicente	Comenta sobre o metabolismo da gordura, as causas da captação da gordura marrom com F18FDG e alguns protocolos adotados para evitar esta captação	As células e o tecido Identificação Obesidade e Hipóteses
8	2014	Crane	Aborda achados recentes que sugerem que o aumento da serotonina periférica e polimorfismos no TPH1 estão associados à obesidade. Observa que camundongos com deficiência de Tph1 alimentados com uma dieta rica em gordura (HFD) são protegidos contra obesidade, resistência à insulina e doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), enquanto exibem maior gasto de energia pelo TAM	Obesidade e Hipóteses
9	2014	Halpern	Esta revisão discute como conceitos antigos e novos, alguns marginalizados por décadas, podem auxiliar no entendimento da termogênese induzida por dieta no tecido adiposo marrom	Obesidade e Hipóteses
10	2015	Vieira	Trabalho que avaliou o impacto da redução de peso após cirurgia bariátrica na atividade do tecido adiposo marrom e sua conexão com o hipotálamo em humanos	As células e o tecido Identificação Termogênese Obesidade e Hipóteses

Tabela 1. Distribuição dos trabalhos pesquisados segundo o primeiro autor, ano de publicação, tipo de estudo, amostragem, objetivo e sua respectiva categoria quanto ao tema abordado *continuação*

Artigos	Ano	Primeiro autor	Resumo	Categoria
11	2015	Rachid	Artigo que avaliou 12 indivíduos obesos, não diabéticos, submetidos à derivação gástrica e 12 magros, quanto à atividade hipotalâmica em resposta ao frio por ressonância magnética, enquanto a atividade do TAM foi avaliada por meio de uma tomografia por emissão pósitron por fluorodóxiglicose e PCR em tempo real	Obesidade e Hipóteses
12	2015	Wang	Esta revisão discute as evidências que sustentam um papel independente da termogênese da gordura marrom, principalmente por meio da liberação de fatores secretados e suas implicações na fisiologia e no desenvolvimento terapêutico	Mitocôndria e UCP Termogênese
13	2017	Emmett	Apresenta que a histona desacetilase 3 (HDAC3) é necessária para ativar os intensificadores de tecido adiposo marrom para garantir a aptidão termogênica. Além disso, mostra que a proteína desacopladora 1 (UCP1) está quase ausente no tecido adiposo marrom sem HDAC3, e também há uma regulação negativa acentuada dos genes de fosforilação oxidativa mitocondrial, resultando em diminuição da respiração mitocondrial	Termogênese
14	2017	Marzetti	Esta revisão fornece uma visão geral do conhecimento atual sobre a regulação da função do tecido adiposo marrom e discute a possibilidade de estimulá-lo para tratar a obesidade e outros distúrbios metabólicos	As células e o tecido Termogênese
15	2017	Marlatt	Avalia o potencial papel no estímulo ao gasto energético da ativação do tecido adiposo marrom que se tornou um tópico de tendência como tratamento antiobesidade	Obesidade e Hipóteses
16	2017	Ricquier	O texto resume qual a eficiência da proteína desacopladora 1 (UCP1), o desacoplador mitocondrial de adipócitos marrons. A pesquisa teve como objetivo identificar os mecanismos de produção de calor por adipócitos marrons que ocorrem em mamíferos no nascimento ou durante exposição ao frio	Mitocôndria e UCP
17	2018	Chouchani	Revisa as evidências para reguladores da produção de calor em adipócitos termogênicos no contexto dos princípios termodinâmicos e cinéticos que apresentam utilidade terapêutica	Mitocôndria e UCP As células e o tecido
18	2018	Mills	Identifica um mecanismo pelo qual a oxidação do succinato conduz a respiração termogênica, enquanto a inibição da succinato desidrogenase suprime a termogênese	Obesidade e Hipóteses
19	2019	Symonds	Revisa os mecanismos potenciais pelos quais a glicose pode ser utilizada pelo TAM em humanos adultos e até que ponto são sensíveis à temperatura e à dieta. Incluindo a proporção de oxidação da glicose que pode ser independente da UCP1	Identificação Mitocôndria e UCP Termogênese

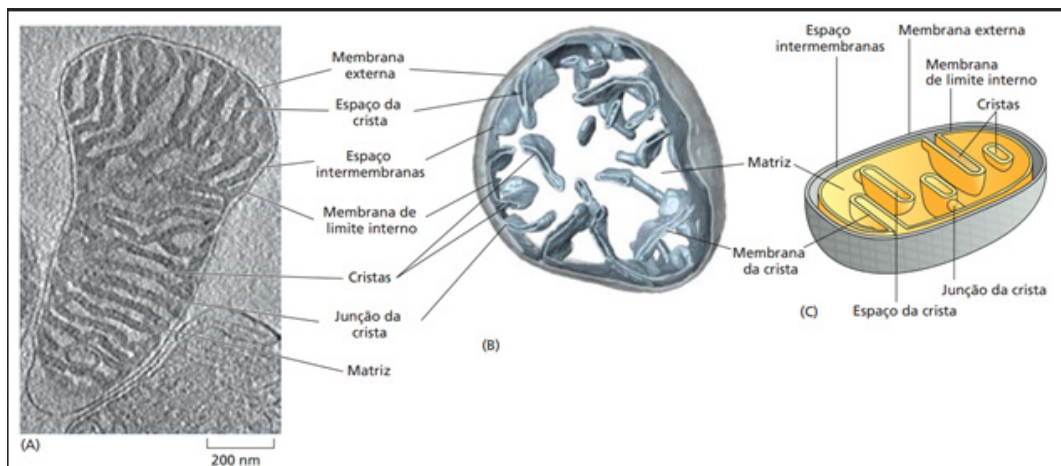
Fonte: autora, 2021

DISCUSSÃO

Mitocôndria e UCP

As mitocôndrias são organelas substanciais ao tecido adiposo, por isso faz-se importante entender suas características moleculares e funcionais. As mitocôndrias, em geral, realizam a maior parte das oxidações celulares e produzem energia, adenosina trifosfato (ATP) das células animais, além de apresentarem genoma próprio,

ribossomos e RNA (ácido ribonucleico) transportador exclusivos^{10,11}. Dado o exposto, para realizar sua principal função, a respiração celular, as mitocôndrias possuem duas membranas, uma externa e uma interna (Figura 1). A interna projeta cristas para dentro da matriz mitocondrial, as quais apresentam enzimas que participam de reações de oxidação para produção de moléculas que transferem elétrons de alta energia para a cadeia respiratória^{10,12}.

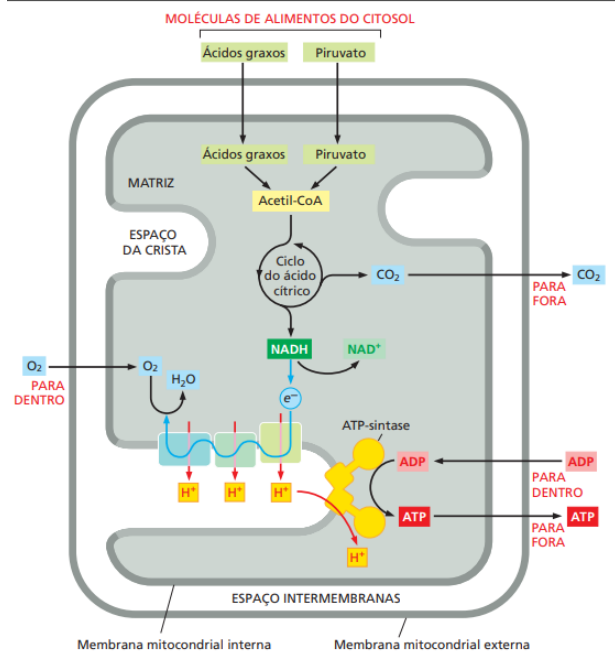


Fonte: Alberts B, et al.¹⁰

Figura 1. Estrutura da mitocôndria. Imagem de microscopia eletrônica de uma mitocôndria (A) e imagem ilustrativa (B, C), contendo a identificação e localização das principais estruturas da organela.

A cadeia respiratória (Figura 2), então, usa a energia derivada do transporte de elétrons para produzir um gradiente eletroquímico de prótons através da membrana mitocondrial interna¹³. Assim, a grande quantidade de energia livre liberada quando os prótons fluem novamente para dentro da matriz fornece a base para a produção de ATP pela ATP-sintase¹⁰.

Após essa visão geral do funcionamento das mitocôndrias nas células, volta-se a atenção às células adiposas especializadas marrons, em que a respiração mitocondrial é desacoplada da síntese de ATP por proteínas específicas. Nessas células adiposas, a maior parte da energia de oxidação é dissipada preferencialmente na forma de calor e não pela conversão em ATP^{14,15}. Nas membranas internas das mitocôndrias de células multiloculares, as proteínas desacopladoras possibilitam que os prótons se movam contra o gradiente eletroquímico sem passar pela ATP-sintase¹⁴. Dessa forma, a gordura marrom serve como “bloco de aquecimento”, capaz de reanimar animais em hibernação e proteger do frio os humanos recém-nascidos¹⁰. Sendo assim, todo o processo é ativado quando a geração de calor é necessária, levando as células a oxidarem suas reservas lipídicas rapidamente^{13,14}. Diante disso, considera-se que a respiração desacoplada e a termogênese são responsáveis pelos benefícios metabólicos do tecido adiposo marrom aos mamíferos¹⁵.



Fonte: Alberts B, et al.¹⁰

Figura 2. Produção de energia mitocondrial. O piruvato e os ácidos graxos entram na mitocôndria (parte superior da figura) e são convertidos em acetil-CoA que é metabolizada pelo ciclo do ácido cítrico, que reduz NAD^+ a NADH , que então transfere seus elétrons de alta energia ao primeiro complexo da cadeia transportadora de elétrons. No processo de fosforilação oxidativa, esses elétrons são transferidos ao longo da cadeia transportadora de elétrons nas cristas da membrana interna até o oxigênio (O_2). Processo que gera um gradiente de prótons, que é utilizado para direcionar a produção de ATP pela ATP-sintase. Elétrons provenientes de um processo de oxidação seguem um caminho separado para a cadeia transportadora de elétrons

Nesse viés, conhecida desde 1982 quando foi identificada no tecido adiposo marrom de roedores, a proteína desacopladora (termogenina ou UCP) é a principal fonte de geração de calor celular¹³. A UCP está localizada na membrana interna da mitocôndria e seu mecanismo de ação é desacoplar a fosforilação oxidativa da molécula de adenosina difosfato (ADP)^{12,16}. Dadas as descobertas, a primeira UCP que foi identificada no tecido adiposo marrom passou a ser denominada de UCP1. Então em 1997, duas novas isoformas dessa proteína foram identificadas: a UCP2, que devido a sua ampla distribuição nos tecidos, incluindo o tecido adiposo branco, pode atuar na determinação da taxa metabólica basal; e a UCP3 que é encontrada apenas nos músculos esqueléticos¹⁰. Devido ao fato de a UCP funcionar consumindo os estoques de energia e liberando calor, a sua presença em uma grande variedade de tecidos, trouxe novas perspectivas em relação ao seu possível papel na clínica da obesidade e patologias

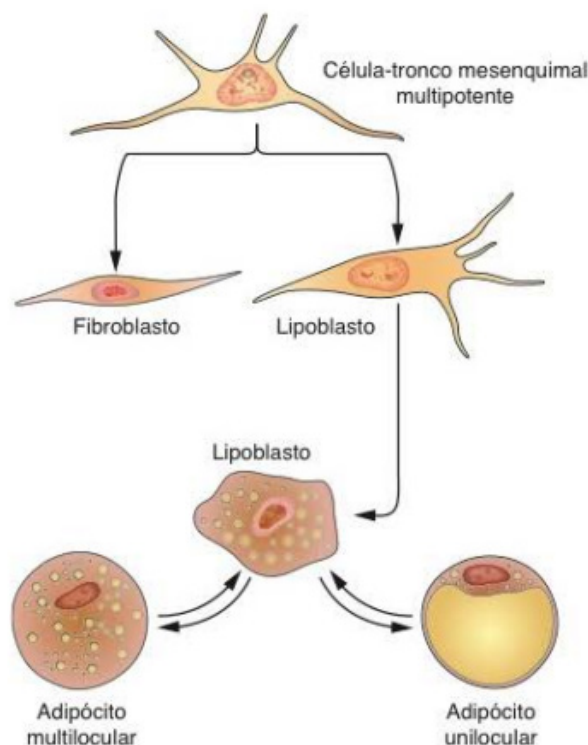
relacionadas¹⁷.

Como já mencionado, no processo de síntese de ATP ocorre a passagem de elétrons pela cadeia transportadora, os quais, em seguida, retornam para a matriz mitocondrial passando por proteínas ATP-sintetases que utilizam a energia para síntese do ATP a partir do ADP e do fosfato^{10,16,17}. Sendo assim, quando a UCPI é estimulada nesse processo, serve como um canal alternativo para que os elétrons atravessem de volta para matriz¹². Essa proteína é responsável por desacoplar a fosforilação oxidativa do transporte de elétrons, sendo assim, parte da energia de oxidação é dissipada na forma de calor e não pela conversão em adenosina trifosfato^{10,18}. Nesse sentido, essa proteína desacopladora é imprescindível para o processo de produção de calor, ou seja, a termogênese facultativa independente de tremor⁵. Com isso, a partir da expressão exclusiva do gene que codifica a proteína UCP, nota-se a indução de resposta à temperatura¹⁹.

Em roedores, mostrou-se que a UCP é estimulada em duas situações que ativam o sistema nervoso simpático: quando são expostos a baixas temperaturas, em que a geração extra de calor faz a manutenção da temperatura corporal, e quando consomem uma quantidade calórica acima das necessidades, sendo uma forma de gastar a energia em excesso para manter o balanço energético. Com isso, entende-se que nesses animais a termogênese do tecido adiposo marrom desempenha um papel tanto na termorregulação como na manutenção da massa corporal¹⁸. A análise da expressão de UCP em camundongos transgênicos forneceu a informação que o gene continha informações regulatórias para expressão específica de gordura marrom e indução por frio. Nesse contexto, tem-se que a indução do gene desta proteína é controlada centralmente a partir do hipotálamo através do sistema nervoso simpático, com evidências que sugerem que a noradrenalina, um neurotransmissor adrenérgico, se liga a receptores beta para iniciar um sinal de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (AMP cíclico)¹⁹.

As células e o tecido

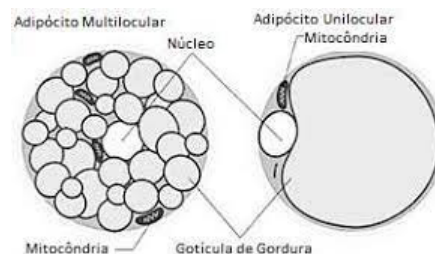
Os adipócitos são as células que formam o tecido adiposo e podem ser encontradas por todo o corpo humano, estejam elas isoladas, como no tecido conjuntivo frouxo, ou ainda agrupadas, formando o tecido adiposo^{10,16}. Os adipócitos são originados de células mesenquimatosas indiferenciadas (Figura 3), ou seja, células-tronco embrionárias indiferenciadas que, posteriormente, configuram-se em pré-adipócitos que sob a influência de diversos fatores ativadores, diferenciam-se completamente em adipócitos^{10,16,20}. Diante disso, especificam-se as células do tecido adiposo marrom clássicas as quais têm sua origem em uma linhagem celular que expressa o antígeno de superfície Myf-5, a qual também dá origem aos miócitos, por exemplo²¹.



Fonte: Junqueira LCU, et al.¹²

Figura 3. Origem e desenvolvimento de células adiposas. A célula mais superior é uma célula mesenquimal indiferenciada que dá origem aos fibroblastos (esquerda) e aos lipoblastos (direita). Os lipoblastos diferenciam-se em células adiposas

Dado o exposto, classificam-se os adipócitos em dois grupos (Figura 4), os uniloculares e os multiloculares²². Nas células adiposas uniloculares é vista apenas uma única e grande gotícula de lipídio, caracterizando a gordura branca. Nota-se também que os adipócitos do tecido adiposo branco são células grandes, esféricas e que armazenam gordura continuamente, podendo tornar seu citoplasma e núcleo periféricos¹⁶. Já nas células denominadas multiloculares há múltiplas pequenas gotículas de lipídio, as quais pertencem ao tecido adiposo marrom. Os adipócitos multiloculares diferem dos supracitados por serem mais poligonais e, como armazenam gordura em várias gotículas esféricas, o núcleo fica esférico e mais centralizado^{10,16}.



Fonte: Neves, N.²³

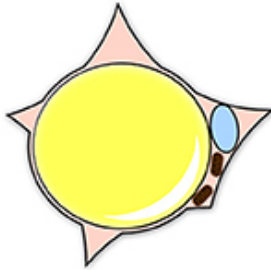
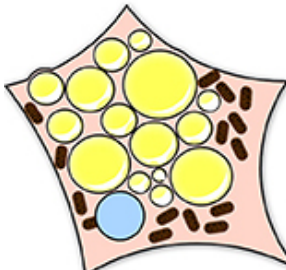
Figura 4. Representação de adipócito multilocular e adipócito unilocular

Além disso, as células do tecido adiposo marrom contêm menos ribossomos livres do que as células de gordura branca e muito mais mitocôndrias, as quais expressam exclusivamente a proteína desacopladora 1 (UCP1), responsável por desacoplar a fosforilação oxidativa do transporte de elétrons^{10,18,21}.

Dado o exposto, analisa-se também a formação primária de gordura no feto em desenvolvimento, em que os adipócitos se distribuem e gotículas de lipídios começam a acumular-se sob a forma de tecido adiposo marrom^{12,16}. Assim, perto do fim da vida fetal, células precursoras fusiformes diferenciam-se em muitas áreas do tecido conjuntivo dentro do feto e começam a acumular lipídios que coalescem formando as células de gordura

unilocular encontradas no adulto (formação secundária de gordura). Diante disso, entende-se que o tecido adiposo marrom está presente no embrião e que o branco aparece após o nascimento¹¹. Com sua formação, o tecido adiposo ocasiona efeitos significantes na fisiologia e patofisiologia do organismo humano, uma vez que conduz um terço do calor conduzido pelos outros tecidos^{3,20}. Os dois tipos de tecido adiposo, marrom e branco, diferenciam-se histofisiologicamente quanto à vascularização e inervação, - estas duas características estão em maior quantidade no TAM - mas na literatura não se aborda a diferença entre a distribuição desses vasos (Quadro 1). TAM e TAB também diferem no padrão de distribuição, uma vez que o branco é muito mais abundante que o TAM.^{21,22}

Quadro 1. Comparação entre células uniloculares e multiloculares

TIPO DE CÉLULA	Unilocular	Multilocular
TECIDO	TAB	TAM
REPRESENTAÇÃO		
Conteúdo lipídico	Maior quantidade, uma gota	Menor quantidade, múltiplas gotas
Quantidade de mitocôndrias	Poucas	Muitas
Expressão de UCP1	Muita	Pouca
Vascularização	Adequada, comprometida com obesidade	Muito vascularizada
Localização	Subcutânea ou intra-abdominal	Principalmente interescapular e subescapular
Função	Reserva de lipídios e função endócrina	Termogênese

Fonte: Adaptado de Hildebrand S, et al.²⁴

Diante disso, primeiramente, aborda-se o tecido adiposo branco (unilocular) que está presente na camada subcutânea e se acumula em locais característicos, como a cavidade abdominal, no pescoço, nos ombros, em torno do quadril, nas mamas e nas laterais das coxas, sendo irrigado por vasos sanguíneos que contemplam as terminações nervosas do tecido e que formam redes de capilares, tendo seu acesso através dos septos de tecido conjuntivo^{12,16}. Em segundo lugar, descreve-se o tecido adiposo marrom (multilocular), que se encontra na região do pescoço e na região interescapular, que apresenta sua cor podendo variar devido a sua extensa vascularização e também pelos citocromos das mitocôndrias²⁵. Além disso, as fibras nervosas penetram no tecido adiposo marrom e

os axônios terminam junto aos vasos e também junto às células adiposas¹².

Identificação

O tecido adiposo é o principal reservatório energético do organismo e a identificação do fenótipo marrom em adultos, com o desenvolvimento e uso da tomografia de emissão de pósitron marcado com 18-fluorodesoxiglicose (PET-FDG), mostrou como esse tecido é importante no metabolismo humano^{21,25}. O PET-FDG é um exame que tem a capacidade de detectar áreas metabolicamente ativas e que assim absorvam o FDG, um radioisótopo de glicose¹⁴. Esse exame PET-FDG começou a ser utilizado na década de 1990 em oncologia, para detectar tumores e metástases,

que geralmente apresentam alta taxa metabólica e, portanto, alta captação de glicose¹⁴.

Então, em 2009, com a publicação de artigos^{26,27,28} na mesma edição do *New England Journal of Medicine*, a comunidade científica concebeu que uma fração dos adultos humanos possui tecido adiposo marrom e voltou a chamar a atenção no meio científico. Nesses estudos publicados no *The New England Journal of Medicine* cinco indivíduos adultos saudáveis foram submetidos ao PET-CT durante a exposição ao frio. Todos apresentaram captação aumentada do FDG na região supraclavicular e três destes indivíduos foram submetidos à biópsia do tecido desta região que revelou a presença de marcadores do tecido adiposo marrom, como UCP-1 (*Uncoupling protein 1*), DIO2 (*type II iodothyronine deiodinase*), PGC1 α (*Peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1- α*), PRDM16 (*PR/SET domain 16*) e ADRB3 (*Adrenoceptor Beta 3*)^{26,27,28}.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (2015)²⁹, o coração e o cérebro também são detectados de forma consistente, haja vista que são órgãos com utilização marcada de glicose mesmo durante o jejum²⁹. Dessa forma, vê-se que, de fato, antes do advento do PET/CT a captação em gordura marrom poderia ser erroneamente interpretada como captação muscular ou tumoral¹⁸. Com esse conhecimento, Vieira²¹, em seu estudo investigativo sobre o TAM, evidenciou que, em uma fração dos exames PET realizados, foram detectadas áreas bilaterais de captação simétrica de FDG nas regiões supraclavicular, cervical e paraesternal em indivíduos adultos. Nesse contexto, anatomicamente, as áreas altamente ativas não puderam ser facilmente interpretadas inicialmente devido às características descritas, mas com as análises posteriores essas áreas foram reconhecidas como tecido adiposo marrom não antes reconhecido, que proliferaram sob estímulos noradrenérgicos crônicos nos pacientes, como a exposição ao frio e jejum prolongado²¹.

Termogênese

Funcionalmente o tecido adiposo marrom é capaz de regular o gasto energético através de um processo denominado termogênese adaptativa, o qual depende da expressão da proteína UCP1, mencionada anteriormente³. Dessa forma, considera-se que a capacidade termogênica total do tecido é determinada pelo número total de adipócitos marrons, ou seja, pelas taxas de proliferação e apoptose mais o grau de diferenciação do tecido, incluindo a densidade mitocondrial e a quantidade de UCP1²².

Nesse sentido, dentre os fatores que influenciam o adipócito marrom mais significativamente para que estimule a expressão tecidual da proteína desacopladora da fosforilação oxidativa das mitocôndrias e aumente a termogênese química ou termogênese sem calafrios, têm-se fibras simpáticas que liberam norepinefrina e epinefrina^{14,21}. A partir disso, a ativação do tecido adiposo

marrom leva ao aumento do gasto energético e à redução da adiposidade a níveis mais baixos de glicose e lipídios no plasma, contribuindo para uma melhor homeostase¹⁵. Dado o exposto, considera-se o principal sinal para ativação de adipócitos marrons a redução da temperatura corporal abaixo da termoneutra (23°C)²¹. Nesse viés, uma vez que mamíferos precisam manter sua temperatura, o frio é o principal estímulo fisiológico a essa ativação noradrenérgica¹⁸.

Um fator que afeta a intensidade da termogênese química, a qual não é provocada por calafrios e pode servir como tampão contra a obesidade, é a aclimação. Considerando que alguns animais, como os ratos, expostos ao ambiente frio durante várias semanas, apresentam aumento de 100% a 500% da produção de calor quando expostos agudamente ao frio, em contraste com o animal não aclimatado²⁰. Ainda que o tecido adiposo marrom seja um órgão termogênico que dissipa energia química na forma de calor, no ser humano adulto, é raro que a termogênese química aumente a produção de calor por mais de 10% a 15%. Contudo, em lactentes esse mecanismo comprovadamente pode aumentar a produção de calor até 100%³⁰, uma vez que a gestante nesse período apresenta número considerável de células gordurosas marrons, sendo um fator importante na manutenção da temperatura normal nos neonatos²⁰.

Nesse contexto, é relevante lembrar que essa termogênese elevada também leva ao aumento correspondente da ingestão de alimentos e após uma refeição. O efeito termogênico dos alimentos corresponde a 8% do gasto energético diário, na maioria das pessoas^{16,20}. Com a alimentação, portanto, os ácidos graxos ao chegar aos adipócitos, pelo mecanismo de β -oxidação, são convertidos em acil-coenzima A e posteriormente transformados em acil-carnitina e encaminhados às mitocôndrias, onde servem de substrato para a termogênese e regulam a função da UCP1⁵.

Obesidade e Hipóteses

O termo obesidade significa depósito de quantidade excessiva de gordura no corpo. Ela representa atualmente um dos maiores desafios em saúde pública no mundo e é uma das doenças de maior prevalência no planeta afetando 30% da população mundial^{20,21}. Em um estudo publicado no *International Journal of Obesity*, observou-se que havia uma correlação inversa entre a quantidade de tecido adiposo marrom e o índice de massa corpórea, o que sugeriu que o tecido adiposo marrom executaria um papel de controle metabólico, como mencionado anteriormente³¹.

A abordagem comportamental de obesos, com uso concomitante de dietas hipocalóricas e estímulo à atividade física leva à perda de no máximo 10 a 15% do peso inicial no período de 6 meses a 1 ano, porém, com frequência, ocorre uma falência tardia. Ademais, com relação aos fármacos atualmente aprovados para o uso, a

perda máxima em 6 meses dificilmente passa de 15% do peso inicial e recidivas também são recorrentes²¹. Nesse contexto, sabe-se que não há ainda abordagens terapêuticas humanamente eficientes para prevenir ou reverter o quadro de obesidade, justificando, assim, a intensa busca por novos alvos terapêuticos²⁵.

Com isso, ainda que possa desafiar a hipótese adipostática do controle de peso corporal, visto que sua ativação gera um gasto energético que não é compensado com o aumento da ingestão alimentar, a demonstração da presença de tecido adiposo marrom em seres humanos adultos gerou expectativas teóricas quanto ao seu potencial como alvo para abordagens terapêuticas¹¹. A fim de entender as possíveis abordagens de tratamento, é importante reconhecer a termogênese como o componente mais variável do gasto energético diário. Dessa forma, a busca de uma maneira segura e eficaz de aumentar a taxa metabólica tornou-se cada vez mais essencial, tanto para ajudar na perda de peso, como para neutralizar a adaptação metabólica que ocorre com restrição calórica e perda de peso⁷.

Dado o exposto, sabe-se que a prevalência de adipócitos marrons no tecido adiposo é responsável pela resistência à obesidade em pequenos mamíferos e alguns dados recentes parecem apontar para um mecanismo semelhante em humanos, uma vez que o RNA mensageiro da UCP1 (proteínas desacopladora 1) é reduzido no tecido adiposo visceral de pacientes obesos e os genes expressos no fenótipo marrom são subexpressos em pacientes com sobrepeso e com resistência à insulina¹⁸.

Nesse viés abordam-se diversas hipóteses no meio científico sobre como o tecido marrom envolve questões genéticas até térmicas em seu funcionamento. A exemplo disso, tem-se no Centro de Pesquisa em Obesidade e Comorbidades da universidade de São Paulo (USP)¹ pesquisadores que descobriram recentemente que o tecido marrom pode queimar ainda mais gordura por meio da interleucina 10 (IL-10)¹. Essa interleucina é produzida por células do sistema imunológico e geralmente atua como imunossupressora, sendo útil especialmente em situações inflamatórias. Ainda que seja um tema controverso e necessite maior aprofundamento, estudos em camundongos mostraram que a inibição de IL-10 resultou em um aumento da termogênese, gasto de energia e escurecimento do tecido adiposo branco³². A IL-10 se liga às células do tecido adiposo e reduz a expressão de genes de regulação do gasto energético, promovendo um fenótipo metabolicamente nocivo, por esse motivo a interleucina é um alvo de pesquisas a fim de comprovar se essa substância pode ter um papel semelhante na gordura branca humana ou se permanecerá o contraste com os modelos animais³².

Uma possibilidade implicada no controle do balanço energético é a molécula de sinalização primordial, a serotonina, que, em sua maioria, é produzida pela enzima TPH1 (triptofano hidroxilase 1). Níveis elevados de

serotonina central (5% da serotonina total) são capazes de reduzir o apetite, porém estudos relatam que a serotonina periférica (parte circulante no sangue – 95%), quando aumentada, pode reduzir a atividade do tecido adiposo marrom³³. Sabe-se, então, que em camundongos, se a TPH1 for geneticamente removida ou bloqueada, ainda que sejam alimentados com uma dieta rica em gordura, eles ficam protegidos da obesidade e da resistência à insulina, visto que há melhora da capacidade de ação do tecido adiposo multilocular em queimar calorias. Dessa forma, a inibição química de pequenas moléculas de TPH1 imita os benefícios atribuídos a sua deleção genética, efeitos dependentes da UCP1³³. Dessa forma, uma vez que a obesidade aumenta a serotonina periférica, a inibição da sinalização desta substância ou de sua síntese no tecido adiposo pode ser uma via de tratamento para a obesidade e a suas comorbidades³³.

A literatura ainda traz o desenvolvimento de drogas que poderiam aumentar a formação de células adiposas marrons ou ainda induzir a diferenciação de tecido adiposo branco em marrom, aumentando a termogênese. No entanto, o desenvolvimento mostra-se dependente de conhecimentos aprofundados de mecanismos celulares que controlam a formação e função de adipócitos marrons³⁴. Ademais, durante o desenvolvimento da obesidade ocorre uma progressiva deterioração da atividade hipotalâmica que resulta em perda progressiva da resposta a substâncias anorexígenas e pró-termogênicas. Reconhece-se, então, que o tecido adiposo marrom é um dos potenciais alvos da ação pró-termogênica do hipotálamo através de substâncias como leptina, insulina, adiponectina e o neuropeptídeo Y²¹.

Algumas hipóteses para a reversão do quadro de obesidade baseiam-se na atividade do tecido adiposo marrom em resposta ao frio, a qual depende de um sinal neural gerado no hipotálamo, considerando que essa resposta pode ser modulada durante a perda de peso²¹. Em camundongos e ratos, a exposição ao frio ou à administração de agonistas beta-adrenérgicos induz o aparecimento de adipócitos marrons em depósitos considerados específicos de gordura branca. Acredita-se, então, que a ativação de receptores, possa efetuar essa transformação de adipócitos e que esta conversão poderia contribuir para o tratamento da obesidade e diabetes¹⁸.

Diante disso, reafirma-se que o tecido adiposo marrom é ativado, principalmente, via receptores beta 3, com a noradrenalina sendo liberada pelos terminais simpáticos, junto aos adipócitos, e induzindo a maquinaria da célula para produzir calor, ainda que outros receptores adrenérgicos também possam ativá-lo^{5,21}. Um estudo em humanos saudáveis usando calorimetria indireta e isótopos estáveis mostrou que a exposição ao frio resultou em um aumento na taxa metabólica de repouso de 14% em indivíduos com níveis detectáveis de tecido adiposo marrom e que esse aumento foi alimentado por glicose derivada de plasma (30%) e oxidação livre de

ácidos graxos (70%). Da mesma forma, indivíduos com obesidade ou diabetes tipo 2 experimentaram uma melhora na sensibilidade à insulina após uma aclimatação ao frio a curto prazo de 10 dias, o que resultou em atividade do tecido adiposo marrom aprimorada e sensibilidade à insulina no corpo inteiro (43%) em homens com sobrepeso com diabetes tipo 2⁷.

Outro estudo trouxe a capacidade recém-descoberta de adipócitos marrons de sequestrar o succinato da circulação, uma vez que essa flavoproteína exerce controle agudo sobre a termogênese dependente de UCPI, desencadeando a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO mitocondrial) por oxidação. Com isso, em certos contextos fisiológicos, o acúmulo de succinato circulante no tecido adiposo marrom, aumentado mais ainda com a exposição a 4°C, sugere que os tecidos periféricos o fornecem ao tecido adiposo marrom através da circulação após exposição ao frio³⁵. Assim, além da identificação de uma nova via molecular para ativação da produção de calor de adipócitos, esses dados demonstram que o succinato atua como um sinal sistêmico que exerce efeitos profundos no metabolismo corporal³⁵.

A correlação do tecido adiposo marrom com a obesidade, portanto, é admitida como tema de amplas possibilidades e de caráter exploratório ainda em estudo, uma vez que, apesar da alta potencialidade do tecido adiposo marrom como alvo para o tratamento da obesidade e do papel do sistema nervoso simpático como ativador de sua função termogênica, estudos clínicos em sua maioria ainda falham em humanos ao tentar promover mudanças no balanço energético com fármacos com ação beta-adrenérgica². Diante do exposto, portanto, dada a singularidade epidemiológica da obesidade, compreende-se a importância da busca por novos alvos que proporcionem

avanços na profilaxia e terapêutica dessa problemática e entende-se como as hipóteses apresentadas precisam de maiores investigações a fim de tornarem-se fatos comprovados cientificamente.

CONCLUSÃO

Este trabalho apresentou informações referentes a um tecido pouco explorado no corpo humano adulto, o tecido adiposo marrom. Dado o exposto, foi possível perceber que o tecido adiposo em sua ampla abordagem é imprescindível ao reino animal, pois mostra-se multifuncional e como um tema alvo para novas pesquisas, uma vez que, durante a realização desta RI, percebeu-se a falta de comprovações práticas com relação às hipóteses teóricas feitas.

Compreendeu-se, portanto, a importância de diferenciar os tecidos adiposos marrom e branco quanto a sua anatomia e fisiologia, sendo necessário também entender os eventos que caracterizam a capacidade termogênica do TAM. Diante deste entendimento, observaram-se várias hipóteses que correlacionam a importância do papel fisiológico do TAM como alvo de estudos que abordem o desenvolvimento de novas terapias para o manejo e tratamento da obesidade.

Por fim, com os tópicos abordados neste trabalho e a construção do raciocínio microscópico até a possibilidade da devida abordagem clínica, afirma-se, diante das novas tecnologias e avanços na medicina, o quão significativa é a ampliação de pesquisas nessa área. Além disso, é necessária a ampliação da busca pelas correlações funcionais entre o tecido adiposo marrom e a obesidade em adultos, uma vez que se trata de um problema de cunho mundial no âmbito da saúde pública.

Participação dos autores: Juliana Moreira Schnaider é a autora que contribuiu com as pesquisas nas bases de dados e referências informadas, idealizou e escreveu a revisão integrativa. Beatriz Essfelder Borges é a autora que contribuiu com a orientação da autora principal, forneceu o suporte científico e metodológico, bem como atuou corrigindo a revisão integrativa.

REFERÊNCIAS

1. Jornal da EPTV destaca pesquisa do OCRC sobre tecido adiposo marrom. Obesity and Comorbidities Research Center [citado 20 jan. 2021]. Disponível em: <https://www.ocrc.org.br/pesquisa-do-ocrc-e-destaque-do-jornal-da-eptv/>.
2. Halpern B, Mancini MC, Halpern A. Tecido adiposo marrom: o que aprendemos desde sua recente identificação em humanos adultos. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58(9):889-99. doi: 10.1590/0004-273000003492.
3. Marzetti E, D'Angelo E, Saveria G, Leeuwenburgh C, Calvani R. Integrated control of brown adipose tissue. *Heart Metabol*. 2016;69:9-14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4980093/>
4. Pessanha LB, Oliveira ARN, Guerra LFA, Martins DLN, Rondina RG, Mello MBN. PET/CT e gordura marrom na avaliação da resposta terapêutica no linfoma de Hodgkin. *Radiol Bras*. 2015;48(6):402-3. <http://dx.doi.org/10.1590/0100-3984.2015.0029>.
5. Cassolla P. Importância do tecido adiposo marrom na ativação da termogênese induzida pela injeção central do C75, um inibidor da ácido graxo sintase [doutorado]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; 2012. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17134/tde-24092012-155205/publico/Tese_Pri_definitivo.pdf
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: obesidade. Brasília; 2014 [citado 20 jan. 2021]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategias_cuidado_pessoa_doenca_cronica_cab35.pdf
7. Marlatt KL, Ravussin E. Brown adipose tissue: an update on recent findings. *Curr Obes Rep*. 2017;6(4):389-96. doi: 10.1007/s13679-017-0283-6
8. Brasil. Ministério da Saúde. Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde alerta para doenças desencadeadas pela obesidade. Brasília; 2020 [citado 20 jan. 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2020/03/ministerio-da-saude-alerta-para-doencas-desencadeadas-pela-obesidade>

9. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm*. 2008;17(4):758-64. <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>.
10. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts, K. *Biologia molecular da célula*. 6a. ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 2017.
11. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Am J Physiol*. 2004;277:359. doi: 10.1152/physrev.00015.2003
12. Junqueira LCU, Carneiro J. *Histologia básica*. 12a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013.
13. Chouchani ET, Kazak L, Spiegelman BM. New Advances in adaptive thermogenesis: UCP1 and beyond. *Cell Metab*. 2018;29(1):27-37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.11.002>
14. Symonds ME, Farhat G, Aldiss P, Pope M, Budge H. Brown adipose tissue and glucose homeostasis - the link between climate change and the global rise in obesity and diabetes. *Adipocyte*. 2019;8(1):46-50. doi: 10.1080/21623945.2018.1551689
15. Wang GX, Zhao XY, Lin JD. The brown fat secretome: metabolic functions beyond thermogenesis. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(5):231-7. doi: 10.1016/j.tem.2015.03.002
16. Gartner LP, Hiatt JL. *Tratado de histologia em cores*. 3a. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007.
17. Ricquier D. UCP1, the mitochondrial uncoupling protein of brown adipocyte: a personal contribution and a historical perspective. *Biochimie*. 2017;134:3-8. doi: 10.1016/j.biochi.2016.10.018.
18. Murano I, Barbatelli G, Giordano A, Cinti S. Noradrenergic parenchymal nerve fiber branching after cold acclimatisation correlates with brown adipocyte density in mouse adipose organ. *J Anat*. 2008;214(1):171-8. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2008.01001.x>
19. Kozak UC, Kopecky J, Teisinger J, Enerbäck S, Boyer B, Kozak LP. An upstream enhancer regulating brown-fat-specific expression of the mitochondrial uncoupling protein gene. *Mol Cell Biol*. 1994;14(1):59-67. doi: <https://doi.org/10.1128/mcb.14.1.59-67.1994>
20. Hall JE, Guyton AC. *Tratado de fisiologia medica*. 12a. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.
21. Vieira BRD. O tecido adiposo marrom e o hipotálamo são regulados de forma independente em resposta ao frio em humanos obesos [doutorado]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2015 [citado 20 jan. 2021]. Disponível em: <http://repositorio.unicamp.br/jspui/handle/REPOSIP/312819>
22. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(2):216-29. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000200008>
23. Neves NN. Indução do emagrecimento pela restrição calórica com dieta hiperlipídica e seus efeitos na inflamação do tecido adiposo de camundongos obesos [mestrado]. Diamantina: Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri; 2018. Disponível em: <http://acervo.ufvjm.edu.br/jspui/handle/1/1919>
24. Hildebrand S, Stumer J, Pfeifer A. PVAT and its relation to brown, beige, and white adipose tissue in development and function. *Front Physiol*. 2018;9:70. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00070>
25. Vicente A. Captação de gordura marrom em F18FDG PET/CT. *Medicina Nuclear do Instituto Cimas de Ensino*; 2012 [citado 20 jan. 2021]. Disponível em: <https://docplayer.com.br/14311725-Captacao-de-gordura-marrom-em-f-18-fdg-pet-ct-uptake-brown-fat-tissue-in-f-18-fdg-pet-ct.html>
26. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1518-25. doi: 10.1056/NEJMoa0808949
27. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *New Engl J Med*. 2009;360(15):1509-17. doi: 10.1056/NEJMoa0810780
28. Seale P, Kajimura S, Yang W, Chin LM, Rohas M, Uldry G, et al. Transcriptional control of brown fat determination by PRDM16. *Cell Metab*. 2007;6:38-54. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S155041310700157X>
29. Amorim BJ. *Guideline para PET/CT FDG-18F*. Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear, abr; 2016. Disponível em: <https://sbmn.org.br/wp-content/uploads/2016/04/Guideline-PET-CT-FDG-18F.pdf>
30. Emmett M, Lim HW, Jager J, et al. Histone deacetylase 3 prepares brown adipose tissue for acute thermogenic challenge. *Nature*. 2017;546:544-48. doi: <https://doi.org/10.1038/nature22819>
31. Rachid B, Van De Sande-Lee S, Rodovalho S, Folli F, Beltramini GC, Morari J, et al. Distinct regulation of hypothalamic and brown/beige adipose tissue activities in human obesity. *Int J Obes*. 2015;39:1515-22. doi: 10.1038/ijo.2015.94
32. Juan RA, Tavira B, Douagi I, Kulyté A, Arner P, Rydén M, et al. Human-Specific Function of IL-10 in Adipose Tissue Linked to Insulin Tissue. *J Clin Endocr Metab*. 2019;104(10):4552-62. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00341>
33. Crane JD, Palanivel R, Mottillo EP, Bujak AL, Wang H, Ford RJ, et al. Inhibiting peripheral serotonin synthesis reduces obesity and metabolic dysfunction by promoting brown adipose tissue thermogenesis. *Nature Med*. 2014;21(2):166-72. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3766>
34. Broetto FN, Brito MN. Tecido adiposo marrom e obesidade em humanos. *Rev Saúde Pesq*. 2012;5(1):121-35. Disponível em: <https://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/2083>
35. Mills EL, Pierce KA, Jedrychowski MP, Garrity R, Whinther S, Vidoni S, et al. Accumulation of succinate controls activation of adipose tissue thermogenesis. *Nature*. 2018;560:102. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0353-2>

Submetido: 15.02.2021

Aceito: 20.09.2021