

*Marcio C. Mancini
Alfredo Halpern*

*Serviço de Endocrinologia e Metabologia,
Hospital das Clínicas da Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo,
FMUSP, São Paulo, SP.*

*Recebido em 20/12/01
Revisado em 27/02/02
Aceito em 16/04/02*

RESUMO

Esta revisão apresenta informações a respeito de substâncias fisiológicas que afetam a homeostase energética. Os autores fizeram uma extensa revisão em relação aos mecanismos fisiológicos que modulam o balanço energético quando administrados central ou periféricamente (por exemplo, nutrientes, monoaminas e peptídeos). (**Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/3:230-248**)

Descritores: Obesidade; Fisiologia; Fisiopatologia; Nutrientes; Monoaminas; Peptídeos

ABSTRACT

Physiologic Aspects of Energy Balance.

This review presents information regarding physiologic compounds that affect energetic homeostasis. Authors made an extensive review about physiological mechanisms that modulate energy balance centrally and/or peripherally (e.g., nutrients, monoamines and peptides). (**Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/3:230-248**)

Keywords: Obesity; Physiology; Pathophysiology; Nutrients; Monoamines; Peptides

Há vários mecanismos fisiológicos moduladores da homeostase energética conhecidos. Nesta revisão, abordamos os nutrientes, monoaminas e peptídeos que podem levar a redução da ingestão e, em alguns casos, aumentar a ingestão de alimentos. Vários desses mecanismos podem levar ao desenvolvimento de novas abordagens no tratamento da obesidade ou na elucidação do mecanismo de ação de agentes farmacológicos.

NUTRIENTES

Agentes de Ação Periférica

a. Análogos e metabólitos da hexose

A teoria glicostática (1) propõe que taxas de utilização de glicose podem ser sinais para iniciar ou ultimar a ingestão alimentar.

Glicose. Uma diminuição no nível de glicose pode preceder e iniciar a alimentação em animais e humanos (2,3). Infusões periféricas de glicose diminuem a ingestão alimentar em animais experimentais, sendo o nervo vago a conexão entre os glicorreceptores periféricos e o cérebro. Quando glicose é infundida na circulação portal, a descarga de aferentes vagais é reduzida à medida que a concentração de glicose aumenta (4). A infusão de glicose ou arginina diminui a taxa de transmissão aferente e aumenta a transmissão simpática eferente ao tecido adiposo marrom (5).

Deoxifrutose. Deoxifrutose (ou 5,7-anidromanitol) é um análogo da frutose que diminui a concentração hepática de ATP e estimula a ingestão quando administrado periféricamente (6). Outro análogo (2,5-anidromanitol) estimula a ingestão alimentar quando administrado por via intracerebroventricular (icv), mas não quando administrado por via intraperitoneal (ip) (7). Piruvato e lactato, dois metabólitos da glicose, também diminuem a ingestão alimentar quando injetados periféricamente (8). Glucosamina e N-acetilgluco-samina aumentam a ingestão alimentar quando administrados a ratos por via oral (vo) (22). A estimulação da alimentação pela N-acetilglucosamina é diminuída pela vagotomia, mas o efeito da glucosamina é apenas modestamente atenuado. Glucosamina, quando administrada icv, estimula a ingestão alimentar, acelerando a atividade neuronal hipotalâmica lateral e freando a atividade ventromedial (9), enquanto a N-acetilglucosamina não possui efeito quando administrada centralmente.

b. Cetonas, ácidos graxos e lipoproteínas

Ácido hidroxibutírico. A administração ip de ácido 3-hidroxibutírico (3-OHB), um produto metabólico da oxidação de ácidos graxos, diminui a ingestão alimentar (24,10), sendo que o nível circulante deste metabólito é considerado um fator de saciedade (11,12). A inibição da ingestão alimentar pelo 3-OHB é dependente do nervo vago, uma vez que a vagotomia ou o tratamento por capsaicina (que destrói as fibras aferentes vagais) bloqueiam os efeitos inibitórios sobre a alimentação (13).

Derivados de ácidos graxos. Derivados endógenos de ácidos graxos circulantes podem afetar a alimentação em ratos e humanos (14), inibindo (15-17) ou estimulando a ingestão (18). Não está definida a importância biológica da modulação da atividade neuronal no hipotálamo lateral por essas substâncias (19).

A inibição da oxidação de ácidos graxos pelo 2-mercaptoacetato, um inibidor da enzima acetil-CoA desidrogenase, ou pelo metilpalmoxirato, um inibidor da enzima carnitina aciltransferase I, leva a aumento da ingestão alimentar (20,21). Os efeitos periféricos do 2-mercaptoacetato são bloqueados pela vagotomia hepática, o que não ocorre com o metilpalmoxirato (22).

Os nutrientes que afetam a ingestão alimentar administrados periféricamente estão apresentados na tabela 1.

Agentes de Ação Central

a. Glicose e análogos da glicose

Os mesmos nutrientes que regulam a alimentação peri-

féricamente podem também agir no sistema nervoso central (SNC).

Glicose. A injeção de glicose no sistema ventricular em doses de 2 a 30 μ mol levou à redução da ingestão alimentar (23,24), e a presença de glicoreceptores no hipotálamo (25) sugere que ela esteja envolvida no controle da alimentação. A glicose, quando injetada no terceiro ventrículo, leva a aumento da descarga simpática ao tecido adiposo marrom, demonstrando um papel funcional dos glicoreceptores hipotalâmicos na modulação de ingestão alimentar e atividade nervosa autonômica (26).

Deoxiglicose. Análogos da glicose, como a 2-deoxi-D-glicose (2-DG), foram estudados para tentar explorar o papel da glicose na alimentação. 2-DG é transportado para o interior das células e fosforilado, mas não mais metabolizado, bloqueando o metabolismo da glicose-6-fosfato e levando a glucopenia intracelular, que estimula o apetite em estudos experimentais em animais e humanos, administrada tanto periférica quanto centralmente (39,27). 2-DG aumenta o apetite, inibe a atividade simpática ao tecido adiposo marrom e aumenta a descarga dos nervos adrenais, que leva a aumento de secreção de epinefrina (28,29). A hiperglicemia promovida pela 2-DG pode ser bloqueada por adrenodemedulação, indicando que é a liberação de epinefrina e a glicogenólise hepática que sucede essa liberação que eleva a glicose plasmática. O aumento do consumo de alimentos induzido pela 2-DG pode ser antagonizado por injeção de anfetamina no núcleo paraventricular (PVN) (30). A injeção de 2-DG ativa vários grupos neuronais cerebrais, incluindo o núcleo do trato solitário, o núcleo parabraquial lateral e o núcleo central da amígdala. Essa ativação não é bloqueada por vagotomia hepática seletiva e pode envolver receptores do ácido γ -aminobutírico (GABA), uma vez que a estimulação da alimentação induzida pela 2-DG é bloqueada pela injeção de picrotoxina, um antagonista de receptores GABA_A (38,39,31).

Thioglicose. A 5-thioglicose é um segundo análogo da glicose que prejudica o metabolismo da glicose e estimula a ingestão (32), enquanto a glicose é transportada até o hipotálamo, onde o glicose deposita-se, danificando o tecido neuronal e levando a hiperfagia e obesidade (33).

A phlorizina é um inibidor competitivo do transporte de glicose, aumentando o apetite quando é administrado no sistema cerebroventricular, que reforça a sugestão de um papel da glicose cerebral regulando o apetite (39,34).

b. Ácidos graxos e cetonas

A infusão de 3-hidroxibutirato no sistema cerebro-ventricular reduz a ingestão de alimento em animais e aumenta a atividade simpática (27,35), o que é coerente com a presença de neurônios responsivos a ácidos graxos no hipotálamo lateral (36).

c. Aminoácidos

Triptofano. A administração de 5-hidroxitriptofano a indivíduos obesos e diabéticos diminui a ingestão de alimento (37,38), provavelmente por elevação do triptofano cerebral, que é convertido em serotonina, um neurotransmissor que reduz a ingestão alimentar. O triptofano é transportado através da barreira hema-to-encefálica por um transportador que também transporta outros aminoácidos. Quando há abundância desses outros aminoácidos, a entrada de triptofano é reduzida por competição pelo transportador.

Os aminoácidos podem ser inibitórios ou excitatórios no SNC. O ácido glutâmico em geral tem atividade neuronal excitatória e o GABA e a glicina, inibitória. A infusão de glutamato na área perifornical do hipotálamo leva a aumento da ingestão de alimento e do peso corporal (39).

Ácido gama-aminobutírico. O GABA pode aumentar ou diminuir a ingestão de alimento, na dependência do seu sítio de ação. Quando microinjetado no hipotálamo medial, ocorre aumento de ingestão, enquanto no hipotálamo lateral, leva a diminuição (40). Antagonistas do GABA, como picrotoxina ou bicuculina, podem bloquear a estimulação do apetite promovida pela 2-DG (56), sugerindo que neurônios GABAérgicos participam dessa regulação.

Ácido glutâmico. Glutamato monossódico, que é utilizado para realçar o sabor dos alimentos, quando injetado em ratos recém-nascidos, provoca lesão hipotalâmica, seguindo-se um quadro de obesidade que se desenvolve sem hiperfagia significativa, mas com diminuição da atividade simpática (41).

Medicações que agem via neurotransmissão do GABA ou via glutamato possuem um potencial de uso clínico, sugerido por estudos com drogas desenvolvidas para tratamento da epilepsia. Valproato, que age em receptores GABA, produz ganho de peso na maioria dos pacientes tratados (42). Uma outra medicação anti-epilética da classe dos sulfamatos, topiramato, que também age sobre receptores GABA, produz uma redução do peso corporal que é dependente da dose usada (43,44). O topiramato bloqueia os canais de sódio (45) e os canais de kainato (46), aumentando a atividade do receptor GABA_A (47) e inibindo fracamente a anidrase carbônica (48). Em doses menores

que 200mg por dia, a perda de peso foi 1,7% (1,3kg) e aumentou para 7,2% (6,1kg) em pacientes que receberam mais que 800mg por dia. A perda de peso foi evidente em 3 meses e continuou além de 6 meses de tratamento. Embora tenha ocorrido alguma recuperação de peso, 50 pacientes tratados por 60 a 66 meses estavam 3,3kg abaixo do peso inicial (8). Em outro estudo (59), 14 de 16 pacientes que permaneceram no estudo por pelo menos 6 meses tiveram uma perda de peso média de 11%. Num estudo retrospectivo (60), os prontuários de 40 pacientes foram revisados após o topiramato ser adicionado a outras medicações anti-epiléticas (como ácido valpróico, carbamazepina, fenitoína). A adição de topiramato foi acompanhada de perda de peso significativa, particularmente em pacientes recebendo terapia concomitante com ácido valpróico, que perderam em média 8kg. Um relato de caso (49) mostra uma perda de peso de 10kg em paciente recebendo topiramato, a despeito de continuar sendo tratada com ácido valpróico e clorpromazina, que sabidamente contribuem para ganho de peso. O exato mecanismo indutor de perda de peso com topiramato não foi totalmente elucidado, embora tenha sido sugerido que isso seria atribuído a suas propriedades anti-glutamatergias (50).

MONOAMINAS

Agentes de Ação Periférica

a. Norepinefrina e compostos relacionados

A injeção periférica de norepinefrina (NE) em animais reduz a ingestão de alimentos (51). Os receptores β_2 - e β_3 -adrenérgicos podem mediar este efeito. O tratamento com agonistas β_2 -adrenérgicos leva a redução da ingestão alimentar, com pouco efeito sobre a termogênese (52). Clembuterol tem potência 10 a 30 vezes maior que agonistas β_1 (dobutamina) ou agonistas β_3 (ICI D-7114) em relação a redução de ingestão de alimentos (68). Porém, agonistas β_3 levam a redução aguda da ingestão em roedores obesos, efeito que não é obtido com tratamento contínuo (53). Em camundongos, a eliminação (*knock out*) dos receptores β_3 -adrenérgicos na gordura branca bloqueia a redução de ingestão alimentar pelos agonistas β_3 , indicando que há um envolvimento desses receptores periféricos na modulação da ingestão agindo nos adipócitos e possivelmente outros tecidos, que produzem sinais inibitórios da ingestão (54).

Os receptores α -adrenérgicos são universalmente distribuídos no organismo e têm múltiplas

funções, mas parecem não participar da regulação periférica da ingestão alimentar.

b. Serotonina

A injeção periférica de serotonina reduz a ingestão alimentar e especialmente a ingestão de gordura (55). Os receptores serotoninérgicos no trato gastrointestinal (GI) provavelmente exercem um papel importante na modulação da ingestão em resposta a sinais enterais ou à taxa de esvaziamento gástrico.

Agentes de Ação Central

As monoaminas, incluindo a NE, a serotonina, a dopamina e a histamina têm importante papel na regulação do apetite e dependendo do sistema de receptor que é ativado, elas podem levar tanto a aumento como a diminuição da ingestão alimentar. Por exemplo, a ligação ao receptor serotoninérgico 1A, ao receptor de NE α_2 ou ao auto-receptor de histamina-3 levam a aumento do apetite, enquanto que a ativação de outros receptores pela NE, serotonina, dopamina e histamina reduzem a ingestão.

a. Norepinefrina

Lesões do feixe noradrenérgico ventral abolem a liberação de NE na área perifornical e estão associadas a ganho de peso (56). Essa lesão bloqueia o efeito anorético da anfetamina e da dietilpropiona (57). Além disso, o bloqueio da tirosina hidroxilase através de injeção de α -methyl-*p*-tirosina na área perifornical leva a aumento da ingestão por bloqueio da síntese de NE (58). Finalmente, a infusão de NE no núcleo ventromedial (VMN) aumenta a ingestão alimentar, diminui a atividade simpática e produz obesidade (59).

A NE pode aumentar ou diminuir a ingestão alimentar na dependência do tipo de receptor adrenérgico envolvido. Quando a NE age em receptores α_1 -adrenérgicos no núcleo paraventricular (PVN), leva a diminuição da ingestão de alimento. Agonistas adrenérgicos como fenilpropanolamina e metaraminol reduzem o apetite agindo nesse receptor e esse efeito é bloqueado pela injeção de antagonistas α_1 -adrenérgicos. O antagonista α_1 -adrenérgico terazosina, usado no tratamento de hipertensão, está associado a pequeno ganho de peso em estudos controlados com placebo (60-62).

Há três receptores α_2 -adrenérgicos: α_{2A} , α_{2B} e α_{2C} . Esses receptores, quando ativados no PVN pela NE ou pela clonidina em animais, levam a estímulo da ingestão, que pode ser bloqueado por antagonistas α_2 -adrenérgicos como ioimbina ou idazoxana, embora

cl clinicamente nenhuma dessas drogas tenha efeito consistente sobre o peso corporal em ensaios clínicos (63).

A estimulação de receptores β_2 -adrenérgicos localizados na área perifornical leva a diminuição da ingestão alimentar. Agonistas de receptores β_2 -adrenérgicos como clenbuterol e salbutamol e agonistas β_3 -adrenérgicos levam a redução do apetite quando injetados diretamente no SNC (78).

b. Serotonina

Há sete famílias diferentes de receptores da serotonina (5-HT) com vários subtipos de receptores em algumas dessas famílias, principalmente em receptores 5-HT₁ e 5-HT₂ (64). Esses receptores são responsáveis pela redução da ingestão de alimento associada à injeção de agonistas serotoninérgicos como quipazina, meta-clofenoilpiperazina (mCPP) e *d*-norfenfluramina no PVN (65).

Com exceção do receptor 5-HT₃, que age através de canais de cálcio, os receptores de serotonina agem através de ativação ou inibição da adenil ciclase acoplada à proteína G (80).

A ativação do receptor 5-HT_{1A} e a administração aguda do agonista flesinoxana na dose de 10mg/kg em ratos aumenta a ingestão de alimento, assim como aumenta o nível de neuropeptídeo Y (NPY) no PVN e no núcleo arqueado (ARC). No entanto, a administração crônica desse agonista leva a sub-regulação dos receptores perdendo o poder de estimular a ingestão (66).

A estimulação do receptor 5-HT_{1B} leva a diminuição da ingestão. A deleção gênica desse receptor bloqueia a redução da ingestão de alimento, sugerindo um importante papel desse receptor na homeostase energética. O mCPP, um agonista 5-HT_{1B/2C}, reduz o nível de NPY e a ingestão de alimento agudamente e após 7 dias de administração na dose de 10mg/kg em ratos (82).

Os receptores 5-HT_{2C} e 5-HT₃ parecem ter um envolvimento menor sobre a regulação da ingestão alimentar, quando comparados aos discutidos anteriormente. Mesmo assim, ratos transgênicos sem receptor 5-HT_{2C} apresentam epilepsia e aumento de peso (67) e o receptor 5-HT₃ parece estar envolvido em resposta anorética a dietas deficientes em determinados aminoácidos (68).

Medicamentos que bloqueiam a recaptção de serotonina, como a fluoxetina e a sertralina, diminuem significativamente a ingestão alimentar. O efeito da fluoxetina sobre o apetite não é inibido pela metergolina (antagonista serotoninérgico), sugerindo que a droga pode ter uma ação por outro mecanismo além da

serotonina (69). Medicamentos como a dexfenfluramina, que liberam serotonina na fenda sináptica e que agem como inibidores parciais da recaptação também diminuem a ingestão de alimento e esses efeitos são atenuados pela metergolina e bloqueados por lesões no núcleo parabraquial lateral do hipotálamo (70).

c. Dopamina

Foram identificados cinco receptores dopaminérgicos: D₁, D₂, D₃, D₄ e D₅. Os medicamentos que agem sobre esses receptores estão associados a efeitos sobre o humor e sobre a ingestão alimentar. O receptor D₁ guarda uma similaridade notável com o receptor D₅, enquanto que os receptores D₂, D₃ e D₄ são parecidos (71).

Agonistas D₁/D₅ reduzem a ingestão alimentar por uma diminuição do número de episódios de alimentação, enquanto que agonistas D₂ diminuem a quantidade de alimento ingerido (87). Sulpiride é um antagonista do receptor D₁, aumentando a ingestão alimentar e a apomorfina é um agonista D₁/D₅, promovendo diminuição da ingestão. A *d*-anfetamina também age como inibidor da recaptação da dopamina (72).

A bromocriptina é um agonista específico D₂, usado no tratamento de adenomas produtores de prolactina, não havendo documentação de perda de peso nesses pacientes. Há estudos em animais, nos quais a secreção de prolactina está associada a acúmulo de gordura em pássaros na fase pré-migratória e em mamíferos na fase de pré-hibernação. Baseado nesses dados, foi conduzido um estudo com a bromocriptina que documentou perda de peso e redução de pregas cutâneas em relação a placebo (73).

O ecopipam atua em receptores D₁/D₅ reduzindo o efeito de reforço relacionado à cocaína e o desejo de consumo da droga; estudos em humanos para sua avaliação no tratamento da obesidade estão em andamento (74).

d. Histamina

Existem evidências experimentais da implicação de receptores histaminérgicos H₁ e H₃ na modulação da ingestão. O receptor H₃ é um auto-receptor através do qual a histamina inibe a liberação de histamina em terminações nervosas. A tioperamida, um antagonista H₃, suprime a ingestão de alimento por bloqueio do auto-receptor levando a liberação de histamina. Sua ação pode ser bloqueada pelo antagonista H₁ clorfeniramina, que impede que a histamina liberada aja no receptor H₁. A depleção de histamina neuronal por destruição da descarboxilase com α -fluor-histadina leva a aumento da ingestão de alimento, sugerindo ação da histamina em receptores H₁ como uma monoamina inibitória (75).

Há dois estudos em humanos usando cimetidina, um medicamento bloqueador H₂, com resultados contraditórios (um deles resultou em perda de 7,3kg mais que placebo em oito semanas e no outro não houve variação de peso no mesmo período, com 200mg de cimetidina 30 minutos antes das refeições) (76,77).

Alguns neurolépticos fracos como clorpromazina, tioridazina e mesoridazina poderiam levar a aumento do peso corporal por suposta ação em receptores histaminérgicos e serotoninérgicos.

PEPTÍDEOS

Agentes de Ação Periférica

Vários peptídeos promovem diminuição da ingestão alimentar quando administrados periféricamente (tabela 1).

Tabela 1. Compostos que afetam a ingestão quando administrados periféricamente.

| Efeito sobre a ingestão alimentar | |
|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Aumento da ingestão alimentar | Diminuição da ingestão alimentar |
| <i>Nutrientes</i> | <i>Nutrientes</i> |
| 2-deoxi-D-glicose | Glicose |
| 2,5-anidromanitol | Lactato |
| Glucosamina | Piruvato |
| N-acetilglucosamina | 3-hidroxiacetato |
| 1,5-anidroglucitol | 3,4-dihidroxiacetato |
| Metilpalmitato | 2-buten-4-olide |
| 2,4,5-triidroxipentanoato | 2-mercaptoacetato |
| | 5-hidroxitriptofano |
| <i>Monoaminas</i> | <i>Monoaminas</i> |
| - | Norepinefrina |
| | Serotonina |
| <i>Peptídeos</i> | <i>Peptídeos</i> |
| Insulina | Amilina |
| Ghrelin | Apolipoproteína IV |
| | Bombesina |
| | Ciclo (His-Pro) |
| | Colecistoquinina |
| | Enterostatina |
| | Glucagon |
| | GLP-1 |
| | Peptídeo liberador de gastrina (GRP) |
| | Insulina |
| | Leptina |
| | Neuromedinas B e C |
| | Somatostatina |
| <i>Esteróides</i> | <i>Esteróides</i> |
| Megesterol | DHEA |
| Medroxiprogesterona | 7-oxo-DHEA |
| | Oleilestrona |

a. Colecistoquinina

A colecistoquinina (CCK) é produzida no trato GI sob a forma de peptídeos de 33 aminoácidos (CCK-33) e oito aminoácidos (CCK-8). Existem dois mecanismos que estimulam a liberação de CCK. O primeiro é o assim chamado peptídeo monitor, produzido nas células acinares pancreáticas e secretados no lúmen intestinal. O segundo é um fator intestinal (fator liberador de CCK luminal) que estimula a liberação de CCK em resposta à ingestão de proteína ou gordura, ou em resposta a inibidores de protease. Este sistema coordenado regula o nível de CCK no trato GI (78,79).

Quando administrado por via parenteral, CCK-8 provoca uma redução da ingestão de alimentos dependente da dose em animais (80) e em humanos (81). Existem dois receptores para colecistoquinina: o receptor CCK_A e o receptor CCK_B. O receptor CCK_A localiza-se no trato gastrointestinal e o receptor CCK_B, no cérebro. Acredita-se que a CCK exerça sua ação no receptor CCK_A a nível do piloro, determinando a sua constrição e dessa forma diminuindo a velocidade de esvaziamento gástrico (82). O rato Otsuka Long-Evans Tokushima, que não tem receptores CCK_A, é obeso e não responde a CCK exógena (83). Análogos da CCK são, evidentemente, um campo na pesquisa de medicações anti-obesidade. Recentemente foram descritos benzodiazepínicos que são agonistas da CCK (84). Substâncias que diminuem a degradação da CCK e de fatores de liberação da CCK no trato gastrointestinal representam uma outra estratégia que visa aumentar o efeito da CCK sobre o esvaziamento gástrico, distensão gástrica e/ou ingestão de alimento (94). Embora o tratamento com injeções de CCK reduza agudamente a ingestão alimentar, a redução de peso e de ingestão de alimento a longo prazo só foi conseguida em animais que recebem alimento em um período de tempo restrito (alimentação programada). Além disso, a vagotomia bloqueia a redução de ingestão provocada por injeção periférica de CCK, sugerindo que mensagens aferentes são geradas a nível hepático e gastroduodenal e encaminhadas ao cérebro via nervo vago. Essas mensagens ativam vários complexos neuronais cerebrais, incluindo o núcleo do trato solitário, o núcleo parabraquial lateral e o núcleo central da amígdala (85). É interessante que a produção de saciedade precoce pela CCK independe da integridade do hipotálamo medial, uma vez que ocorre em humanos com lesão hipotalâmica e obesidade. Estudos em humanos demonstram que a CCK reduz a ingestão alimentar em aproximadamente 27% em indivíduos não obesos e 21% em obesos e que os efeitos colaterais são basicamente gastrintestinais (8).

Além dos efeitos periféricos, a CCK injetada via cérebro-ventricular também leva à redução da ingestão de alimentos e aumenta a atividade simpática, por ação em receptores CCK_B (86).

b. Bombesina, neuromedina B e peptídeo liberador de gastrina (GRP)

A bombesina é um peptídeo com 40 aminoácidos que foi isolado da pele de anfíbios e que tem uma estrutura similar aos peptídeos de mamíferos neuromedina B e GRP (87). A bombesina age através de três diferentes receptores: o receptor para GRP, o receptor para neuromedina B e o receptor bombesina-3. A supressão de ingestão alimentar é maior com a bombesina do que com o GRP, que, por sua vez, é mais potente que a neuromedina B (88). Camundongos com deleção gênica do receptor bombesina-3 ficam moderadamente obesos após 6-8 semanas de idade, sugerindo que ao menos um dos três receptores para bombesina pode estar envolvido na regulação dos depósitos de gordura (89).

A administração parenteral de bombesina reduz a ingestão em animais e em homens (90,91), mas seu efeito não é bloqueado pela vagotomia (ao contrário do que ocorre com a CCK) (100). Além disso, os efeitos da bombesina independem da CCK, já que drogas que bloqueiam os efeitos da CCK não reduzem a ação da bombesina. Os efeitos sacietógenos da bombesina são maiores em mulheres não obesas do que em mulheres obesas (92). Além de levar à diminuição da ingestão, a bombesina também promove ativação do sistema nervoso simpático, com aumento de termogênese em tecido adiposo marrom (93).

O GRP tem 27 aminoácidos e inibe a ingestão de alimento em ratos e seres humanos (94,95). Para que aja resposta periférica ao GRP, devem estar íntegros tanto os receptores periféricos como os receptores centrais para GRP (96).

c. Glucagon

O glucagon tem 29 aminoácidos, leva à redução da ingestão alimentar quando administrado periféricamente e produz inibição da ingestão que é dependente da dose após administração portal em animais (97). Anticorpos anti-glucagon levam ao aumento de apetite, o que sugere que a sinalização gerada pelo glucagon pancreático é fisiologicamente relevante na regulação da alimentação. A infusão de glucagon e de CCK promovem redução da alimentação quando o peptídeo é administrado isoladamente, mas isso não ocorre quando os dois são infundidos simultaneamente (98).

O peptídeo semelhante ao glucagon-1 corresponde ao glucagon 6-29 e é chamado de GLP-1. Esse peptídeo é produzido por um processamento do proglucagon e acredita-se que é um sinal que leva a aumento da secreção de insulina (99). A infusão periférica de GLP-1 em humanos leva à redução de ingestão alimentar (100).

d. Insulina

O efeito da insulina sobre a ingestão de alimento depende da via de administração e da dose administrada. Em doses que diminuem a glicose plasmática, a insulina leva a hiperfagia, possivelmente por indução de hipoglicemia. Há autores que especulam que o declínio transitório na glicose plasmática que precede a refeição resulte de uma breve elevação nos níveis de insulina (101). De modo inverso, a infusão crônica de insulina em baixas doses no sistema ventricular inibe a ingestão alimentar e leva a perda de peso (102), mas somente em animais alimentados com dieta rica em carboidratos e não em dietas ricas em gordura (27). Além disso, a entrada de insulina no SNC se dá por um processo facilitado, estando o nível líquido de insulina relacionado à ingestão alimentar e sendo proporcional ao nível plasmático. Haveria um sistema de retroalimentação negativa em relação à regulação dos depósitos adiposos corpóreos (103). Em índios Pima, um nível baixo de secreção de insulina com aumento de sensibilidade à insulina prediz o ganho de peso (104).

Em animais, o tratamento com diazóxido reduzindo o nível de insulina logrou sucesso na diminuição de peso corporal (105). Há documentação de um caso de obesidade grave, no qual o tratamento com octreotide levou a perda de peso, diminuição da resistência à insulina e da acantose (106).

e. Enterostatina e ciclo-histidil-prolina (ciclo[His-Pro])

A enterostatina é um pentapeptídeo produzido pela clivagem por tripsina da procolipase pancreática no intestino e aparece nas células cromafins do estômago. A procolipase é secretada em resposta à gordura dietética (107). Injeções de enterostatina por via central e periférica reduzem a ingestão de gordura em cerca de 50% em animais. Seus efeitos são bloqueados por vagotomia ou tratamento com capsaicina, o que demonstra a importância da informação aferente vagal para a ação desse peptídeo (108). Essa informação aferente leva a ativação do núcleo do trato solitário (NTS), do núcleo parabraquial lateral, do núcleo central da amígdala e do núcleo supra-óptico, de modo similar ao que ocorre com a CCK (109). A curva que correlaciona a resposta e a dose de enterostatina é em

forma de “U” com um efeito inibitório ótimo da ingestão de ratos da dose de 1nmol, periféricamente. Doses altas e baixas são menos efetivas, e, na verdade, doses muito elevadas podem ter um efeito estimulatório sobre a ingestão alimentar. A enterostatina reduz a ingestão alimentar, estimula o sistema nervoso simpático e leva à redução de peso em animais (110), mas não em um único estudo em humanos (111).

f. Somatostatina

A somatostatina é um peptídeo de 14 aminoácidos que inibe a motilidade gastrointestinal e diminui secreções endócrinas e exócrinas. Está presente no pâncreas, no trato gastrointestinal e no cérebro. Em estudos com animais e humanos levou à redução da ingestão (112,113). A sensação de fome foi reduzida na primeira hora após a infusão.

g. Amilina

Amilina ou polipeptídeo associado à ilhota é um peptídeo com 37 aminoácidos que é co-secretado com a insulina pela célula β . Várias atividades biológicas mimetizam as do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, que não é um peptídeo da célula β . O nível de amilina tem correlação com o nível de insulina, sendo mais elevado em animais mais velhos e mais obesos. A relação amilina/insulina está aumentada em animais geneticamente obesos e em diabéticos tipo 1 a amilina está ausente (114). Amilina leva à diminuição de apetite em camundongos e ratos quando administrada por via periférica ou por via cerebroventricular, causando uma inibição do esvaziamento gástrico (115,116). Estudos em humanos não foram até o momento publicados.

h. Leptina

A leptina foi descoberta em 1994 pela clonagem do gene *ob* no camundongo obeso, um modelo de estudo de obesidade, diabetes e resistência à insulina (117). A leptina é um peptídeo de 167 aminoácidos cujo receptor é membro da superfamília de receptores de citocinas, sintetizada e secretada primariamente por adipócitos, embora possa também ser produzida pela placenta. O nível circulante de leptina correlaciona-se com a quantidade de gordura corporal em animais e humanos (118-120). Em mulheres obesas e de peso normal de nossa população, obtivemos correlação entre leptinemia e adiposidade avaliada pelo índice de massa corpórea e pela porcentagem de gordura corporal (136). Obtivemos correlação significativa entre adiposidade central medida pela relação abdome-quadril em pacientes brancas, porém não obtivemos em pacientes negras (136).

A produção de leptina pelos adipócitos é estimulada pela insulina e pelos glicocorticóides, e é inibida pelo estímulo β -adrenérgico e a leptina circulante pode ligar-se a uma proteína carreadora (121). A deficiência de leptina em camundongos e humanos determina obesidade grave (122). A leptina reduz a ingestão de alimento e aumenta a atividade do sistema nervoso simpático e sua administração crônica a animais e humanos (123), bem como a hiperexpressão da leptina em camundongos transgênicos leva à redução de peso que está relacionada à dose.

No estudo clínico em humanos com leptina, 54 não obesos (72kg) e 73 obesos (90kg) receberam durante quatro semanas de tratamento três injeções subcutâneas por dia de *r*-met-HuLeptin em doses de 0,01 a 0,3mg/kg ou placebo. Ao fim das quatro semanas, 60 obesos continuaram no estudo por mais 20 semanas, submetidos a uma deficiência calórica de 500kcal por dia. Os autores demonstraram um efeito dose-resposta nos obesos tratados por 24 semanas, com uma perda de 7,1kg com a dose de 0,3mg/kg *versus* -1,7kg com placebo. O efeito colateral mais comum foi reações no local da injeção, porém apenas dois indivíduos abandonaram o estudo por esse motivo (139).

O tratamento com leptina de uma criança com deficiência de leptina, que é extremamente rara, levou à dramática redução do apetite e perda de peso (124).

i. Apolipoproteína A-IV

A apolipoproteína A-IV é produzida no intestino e incorporada em lipoproteínas e quilomícrons. A injeção periférica leva à redução de apetite em animais, postulando-se uma ação sacietógena relacionada à ingestão de gordura (125).

j. Ghrelina

Foi recentemente descoberto um peptídeo de 28 aminoácidos que é um ligante endógeno de receptores (localizados na pituitária, no hipotálamo e em várias outras regiões cerebrais) de moléculas secretagogas de hormônio de crescimento (GHS-R), denominado ghrelina. É interessante que a ghrelina é produzida no estômago, o que suscitou a hipótese de um novo sistema sinalizador entre a periferia (sistema digestório) e o cérebro, com implicações óbvias na homeostase energética (126). A ghrelina também está presente no ARC no hipotálamo, onde está presente a maior concentração de GHR-S, assim como na pituitária de roedores e humanos e em adenomas pituitários funcionantes e não funcionantes. Nessas localizações postula-se que exerça sua ação de modo autócrino e/ou

parácrino (127). Injeções cerebroventriculares de ghrelina estimulam intensamente a ingestão alimentar em ratos, induzindo ganho de peso, e evocam a ativação neuronal de regiões de importância básica na regulação da alimentação, incluindo neurônios produtores de NPY e proteína agouti-relacionada (AGRP), havendo um aumento da expressão destes peptídeos (128,129). Em contrapartida, a administração tanto de imunoglobulina IgG anti-ghrelina, assim como de antagonistas do NPY e da AGRP suprime esse comportamento, o que sugere a existência de uma interação competitiva entre ghrelina e leptina na regulação alimentar, assim como participando como mediador fisiológico de crescimento, já que a um só tempo estimula a alimentação e aumenta a liberação de GH (144). Finalmente, em caucasianos e índios Pima (uma população com prevalência muito alta de obesidade), a ghrelina plasmática em jejum correlacionou-se negativamente com a porcentagem de gordura corporal, com a insulinemia em jejum e com a concentração de leptina. A concentração plasmática de ghrelina foi menor em caucasianos obesos quando comparados com caucasianos não obesos, e foi menor nos índios Pima quando comparados com o grupo de caucasianos (130). Parece, portanto, que, embora seja adipogênica, contrariamente ao que se esperaria, a ghrelina está diminuída na obesidade humana. Pode-se especular que este fato possa ser uma consequência do nível elevado de leptina e/ou insulina e ainda que a ghrelina baixa possa ser responsável pelo nível baixo de GH observado em obesos.

Agentes de Ação Central

Vários peptídeos agem no SNC aumentando a ingestão de alimentos (tabela 2).

a. Neuropeptídeo Y

NPY é um peptídeo de 36 aminoácidos que representa um dos mais potentes agentes orexigênicos conhecidos. A administração crônica de NPY acarreta uma redução dependente da dose na atividade simpática e produz ganho de peso (131). O NPY estimula primariamente a ingestão de carboidratos agindo em receptores no PVN. Foram identificados cinco receptores para NPY, sendo o receptor Y-5 o mais implicado na regulação da homeostase energética (132). O efeito do NPY é bloqueado por anticorpos ou por oligonucleotídeos antissenso à síntese do NPY (133). É interessante que a deleção gênica (*knock out*) do NPY em camundongos não afeta a ingestão alimentar ou o peso corporal, sugerindo que a ação desse pep-

Tabela 2. Compostos que afetam a ingestão quando administrados centralmente.

| Efeito sobre a ingestão alimentar | |
|--|----------------------------------|
| Aumento da ingestão alimentar | Diminuição da ingestão alimentar |
| <i>Nutrientes</i> | <i>Nutrientes</i> |
| GABA | GABA |
| Glutamato | Glicose |
| Ouro thioglicose | 3-hidroxi-butarato |
| 2-deoxi-glicose | 5-hidroxitriptofano |
| 5-thioglicose | |
| <i>Monoaminas</i> | <i>Monoaminas</i> |
| Norepinefrina (α 2A, α 2B, α 2C) | Norepinefrina (α 1) |
| Serotonina (5HT1A, 5HT3?) | Serotonina (5HT1B, 5HT2C, 5HTD) |
| Histamina (H2, H3) | Histamina (H1) |
| <i>Peptídeos</i> | <i>Peptídeos</i> |
| AGRP | Atratina |
| Dinorfina | Calcitonina |
| Exendina | CART |
| Galanina | Ciclo (Asp-Pro) |
| GHRH (dose baixa) | Ciclo (His-Pro) |
| MCH | CGRP |
| Neuropeptídeo Y | CRH |
| Orexina A (ORX-A) | GLP-1 |
| Orexina B (ORX-B) | Neurotensina |
| Somatostatina (dose baixa) | Oxitocina |
| β -endorfina | Proteína mahogany |
| | Urocortina |
| | Vasopressina |
| | α -melanotropina |

tídeo, embora possa modificar o comportamento alimentar, não é essencial. Esses camundongos, porém, são mais susceptíveis a convulsões (134).

As vias que envolvem o NPY originam-se no ARC, projetando-se para a área perifornical e para o PVN. O nível de NPY no ARC é reduzido pela leptina e aumentado na presença de jejum ou diabetes. Em algumas circunstâncias existe uma co-secreção de NPY e NE (135). Antagonistas do NPY representam uma terapêutica promissora no tratamento da obesidade. O NPY é antagonizado por injeções parenterais de naloxona, sugerindo que pode haver uma ativação do sistema de receptores opióides pelo NPY, provavelmente no PVN (136).

b. Peptídeos opióides endógenos

Dinorfina e β -endorfina (produto de clivagem proteolítica da proopiomelanocortina – POMC) estimulam a ingestão alimentar quando administrados por injeção cerebroventricular. Estes efeitos podem ser bloqueados por antagonistas a receptores opióides κ . A estimulação de receptores opióides κ aumenta a ingestão

de gordura e o uso de naloxone, um antagonista de receptores opióides, diminui a ingestão de gordura e interfere com o efeito orexígeno do NPY (137).

Naltrexone, um antagonista opióide de longa ação, foi utilizado em ensaios clínicos, com resultados frustrantes em baixa dose. O uso de doses mais elevadas associou-se a toxicidade hepática (138).

c. Galanina

A galanina é um peptídeo de 29 aminoácidos isolado no cérebro e no trato gastrintestinal. A injeção de galanina no terceiro ventrículo ou no PVN leva a aumento da ingestão alimentar, efeitos que são bloqueados pelo M40, um peptídeo antagonista da galanina. Muito embora o tratamento crônico com galanina não leve a aumento de peso, antagonistas da galanina são potenciais agentes terapêuticos da obesidade (139,140).

d. GHRH e somatostatina

Tanto o GHRH como a somatostatina são liberados no hipotálamo e, respectivamente, estimulam ou inibem a liberação de GH na pituitária. Em doses baixas, ambos os peptídeos levam a aumento da ingestão alimentar. O GHRH parece levar a um aumento seletivo do consumo de proteína (141) e um peptídeo liberador de GH sintético, KP-102, também causa aumento de apetite em animais (142).

e. Hormônio concentrador de melanina (MCH)

O MCH, neuropeptídeo cíclico de 19 aminoácidos, expressa-se na região perifornical, na zona incerta e no hipotálamo lateral (143). Esses grupos de células nervosas emitem projeções para o córtex cerebral e para a medula espinhal (159). O nível de RNAm do MCH eleva-se com o jejum e queda da leptina e é restaurado com a realimentação ou com a administração de leptina (144). A injeção de MCH no ventrículo lateral deflagra alimentação (160) e a deleção gênica do MCH resulta em hipofagia e redução de peso em ratos (145). Os corpos celulares de neurônios que expressam o MCH recebem aferências de regiões mediobasais hipotalâmicas, em particular do ARC lateral (onde receptores para leptina estão densamente situados), de grupamentos neuronais que co-expressam α -MSH/CART (α -MSH: α -melanotropina; CART: transcrito regulado por cocaína e anfetamina), com influência negativa na liberação de MCH, e de outros neurônios que co-expressam NPY/AGRP, com efeito liberador de MCH (146). O camundongo *ob/ob*, deficiente em leptina, apresenta expressão aumentada de MCH (160). O MCH liga-se ao receptor órfão SLC-1, homólogo ao receptor da somatostatina. Muito embora existam antagonismos

funcionais entre MCH e α -MSH em animais e no homem (como, por exemplo, determinação da coloração da pele de alguns peixes, além do efeito oposto no comportamento alimentar), o MCH não é reconhecido pelos receptores de melanocortinas e o α -MSH não se liga ao receptor SLC-1, concluindo-se que o antagonismo entre as duas moléculas resulta da ativação de receptores distintos (147).

f. *Orexinas (ORX)*

As orexinas A (ORX-A) e B (ORX-B) são peptídeos que foram caracterizados simultaneamente ao seu receptor, como ligantes de receptores órfãos acoplados à proteína G (chamados de OX_1R e OX_2R). ORX-A (33 aminoácidos) e ORX-B (28 aminoácidos) derivam de um mesmo precursor, a prepro-orexina, por clivagem proteolítica, em neurônios do núcleo perifornical, do hipotálamo lateral e posterior e do subtálamo (ou tálamo ventral), mas está ausente no ARC e no PVN. A prepro-orexina está localizada quase que exclusivamente no SNC (exceto por uma pequena quantidade localizada nos testículos). A população de neurônios que expressam ORX sobrepõe-se com os neurônios produtores de MCH (embora sejam separados e independentes). A expressão das ORXs aumenta com o jejum e a injeção de ORX no ventrículo lateral promove hiperfagia (148). Foram caracterizados simultaneamente por outros pesquisadores que chamaram esses peptídeos de hipocretinas 1 e 2 (149).

g. *Proteína relacionada a agouti (AGRP)*

A AGRP (inicialmente chamada de ART, ou transcrito relacionado a *agouti*) foi recentemente clonada em virtude de sua homologia com a proteína *agouti* do camundongo (150). A AGRP tem 132 aminoácidos, um a mais que a proteína *agouti* (151).

A compreensão do papel das melanocortinas e de seus receptores na regulação do peso corporal aumentou com o estudo de um distúrbio que ocorre naturalmente em camundongos, chamado de síndrome do camundongo amarelo obeso (*agouti*), que decorrem de mutações de caráter autossômico dominante no locus *agouti*, levando a hiperfagia, diminuição da termogênese, hiperinsulinemia, obesidade, aumento do crescimento linear e pelagem amarela (152). A mutação leva a expressão em todos os tecidos do corpo da proteína *agouti*, normalmente presente apenas na pele e nos testículos adultos (153). A proteína *agouti* tem 131 aminoácidos e é um antagonista de alta afinidade do α -MSH, agindo nos receptores MC1 (pele) e MC4 (hipotálamo). O antagonismo farmacológico no receptor MC1 previne a sín-

tese de eumelanina (que levaria a pelagem preta), normalmente estimulada pelo α -MSH, levando a acúmulo de pigmento amarelo, responsável pela coloração da pelagem desses camundongos (154). O antagonismo farmacológico no receptor MC4, presente no hipotálamo, seria a causa de obesidade nesses animais (167). Haveria ainda um possível segundo mecanismo de desenvolvimento de obesidade nesses animais, uma vez que a proteína *agouti* aumenta o influxo de cálcio em adipócitos, estimulando a expressão e atividade da enzima ácido graxo sintase e aumentando o acúmulo de triglicérides em cultura de adipócitos (155).

Voltando ao papel da AGRP, essa proteína é expressada no cérebro, em neurônios do ARC e núcleos subtalâmicos, assim como nas adrenais, nos pulmões, nos rins e nos testículos. Em neurônios do ARC (que são alvos da leptina), existe uma co-expressão com NPY e esses neurônios emitem projeções que se dirigem para o PVN e para a HLA. Nesta última região, os axônios fazem conexão com corpos celulares que sintetizam MCH ou ORX (156). Os neurônios do ARC que expressam NPY/AGRP também possuem a isoforma longa dos receptores de leptina e, em modelos animais caracterizados por deficiência de leptina (camundongo *ob/ob*) ou por falta de ação da leptina (camundongo *db/db*) esses neurônios apresentam um aumento da expressão dos peptídeos (157).

h. *α -Melanotropina (α -MSH)*

O α -MSH é um peptídeo de 13 aminoácidos, produzido a partir da clivagem proteolítica da POMC. Embora a POMC esteja presente em vários tecidos, o seu processamento varia especificamente em cada um deles. Desta forma, na hipófise anterior, a ação da enzima pró-hormônio convertase (PC) 1 leva à formação de ACTH; no hipotálamo (mais especificamente no ARC lateral), além da PC 1, a PC 2 promove uma clivagem do ACTH, dando origem ao α -MSH (primeiros 13 aminoácidos da molécula do ACTH) (158). O α -MSH exerce sua ação numa superfamília de receptores acoplados à proteína G de melanocortinas MC1 a MC5. O receptor MC1 está presente na pele em melanócitos e são mais importantes na homeostase energética os receptores MC4 e MC3 (este último menos estudado), presentes no hipotálamo e possivelmente o receptor MC2, presente em adipócitos (vide supra).

Os axônios imuno-reativos para α -MSH projetam-se para o PVN, LHA (nesta área, conectam-se com corpos celulares positivos para MCH e ORX) e hipotálamo dorsomedial. Os neurônios do ARC lateral (que expressam a isoforma longa do receptor da leptina e são ativados em resposta à injeção intra-

peritoneal de leptina) co-expressam α -MSH e CART (162) e, além das conexões hipotalâmicas, que parecem ser importantes na regulação do apetite, projetam-se também para neurônios pré-gangliônicos simpáticos da medula espinhal, onde possivelmente participam da modulação do gasto energético, estabelecendo mudanças no tônus do sistema nervoso simpático (162).

A injeção de α -MSH em um dos ventrículos laterais de roedores leva à supressão da ingestão alimentar dependente da dose (159), a administração pela mesma via do agonista MTII inibe a ingestão de camundongos em jejum e do antagonista do receptor MC4 SHU9119 resulta em aumento do apetite (160). O agonista MTII (mas não o α -MSH) suprime a ingestão alimentar induzida pelo NPY (176).

Mutações de caráter autossômico dominante do receptor MC4, levando à perda de função, estão associadas à obesidade grave (sem insuficiência adrenal ou alterações da pigmentação de pele) em humanos (161,162). Mutações autossômicas recessivas que interferem na expressão da POMC foram documentadas e resultam em obesidade grave de início precoce, cabelos ruivos e insuficiência adrenal (por síntese de ACTH defeituoso) em humanos (163). Foi também documentado um relato de caso de uma mulher com diminuição da atividade da PC 1 por uma mutação inativadora do gene da PC 1, que apresentava obesidade desde a infância e várias anormalidades endócrinas, como insuficiência adrenal, hipogonadismo hipogonadotrófico, tolerância à glicose diminuída, como resultado de um processamento defeituoso da POMC e da proinsulina (164).

A expressão da POMC está diminuída em vários modelos animais caracterizados por nível baixo de leptina ou da ação da leptina, incluindo jejum, camundongo *ob/ob* e camundongo *db/db*, mas é parcialmente restaurada com administração de leptina no modelo de jejum e no camundongo *ob/ob* (165). A expressão da POMC também é deficiente em camundongos tratados com tioglicose e glutamato monossódico, que desenvolvem obesidade como resultado de perda neuronal no hipotálamo médiobasal, incluindo os neurônios positivos para POMC do ARC.

i. Transcrito regulado por cocaína e anfetamina (CART)

Recentemente, foi identificado no SNC de ratos um RNAm com expressão aumentada após a administração de psicoestimulantes cocaína ou anfetamina, sendo então denominado CART (167). O CART origina-se de um

pré-proCART, sendo processado especificamente em cada tecido, de modo a produzir formas de diferentes tamanhos em ratos. Apenas a forma curta, de 89 aminoácidos, existe em humanos (168).

O CART foi identificado em hipotálamo, na hipófise anterior, na medula espinhal, na retina, nas adrenais, nas ilhotas de Langerhans, em gânglios nodosos víscero-sensoriais e gânglios simpáticos periféricos, e em neurônios aferentes e eferentes do nervo vago (169,170).

A presença do CART em várias regiões hipotalâmicas e circuitos neurais associados, na pituitária e na adrenal, inspira uma possível participação no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, no controle neuroendócrino da alimentação, da função sexual e do balanço de fluidos (183,185). A sua demonstração no nervo vago e em gânglios nodosos víscero-sensoriais, e a co-expressão com o receptor CCK_A são compatíveis com um papel na sensação visceral gastrointestinal reguladora da saciedade pós-prandial (171). Os neurônios imuno-reagentes para CART estão encontrados em vários níveis no SNC. Não obstante, aqueles presentes no ARC lateral apresentam regulação pela leptina e co-expressam POMC, diferentemente dos neurônios situados na região medial do ARC, que co-expressam NPY e AGRP (172).

Postula-se, ainda, para esse peptídeo, participação fisiológica em outras funções: sensoriais olfativas, visuais e dolorosas; associadas com efeito de reforço de adição induzida por drogas e regulação autonômica (incluindo resposta comportamental e hormonal ao estresse, ansiedade e medo) (186,187,173).

A administração intra-cerebroventricular de CART e de seu anticorpo específico teve, respectivamente, efeito inibitório e efeito estimulatório da ingestão, sendo sugerido que o peptídeo CART endógeno manteria um tônus inibitório sobre a ingestão alimentar (188). Além disso, a injeção central de CART antes de NPY bloqueia a hiperfagia induzida pelo NPY em ratos normais (188). Ratos submetidos à privação de alimento apresentam redução da expressão de CART no ARC e em modelos animais de obesidade com ausência de sinalização da leptina (camundongo *ob/ob*, rato Zucker *fa/fa*) essa expressão é quase nula, sendo estimulada pela administração periférica de leptina (188). Postulou-se que a supressão da ingestão alimentar mediada pela leptina envolveria a diminuição do NPY e a indução do CART (188).

Foram detectados dois polimorfismos silenciosos, nenhum deles associado a ganho de peso nem obesidade (174).

j. CRH e urocortina

O CRH foi isolado e seqüenciado em 1981. É o hormônio primariamente hipotalâmico, produzido por neurônios que projetam-se pela zona externa da eminência média e secretado no sistema portal hipofisário para ser transportado até a hipófise anterior, onde estimula a liberação de ACTH (175). O CRH exerce ainda efeitos excitatórios sobre a vigília, a atividade locomotora exploratória e a indução de ansiedade em ratos (176) e injeções centrais de CRH produzem anorexia, evidenciada por atenuação de comportamento alimentar noturno e induzido por jejum (177). Esses diversos efeitos biológicos do CRH são exercidos em sítios específicos do cérebro. De fato, múltiplas sub-populações de neurônios produtores de CRH, terminações imunoreativas para CRH e sítios de ligação de alta afinidade foram reconhecidos em várias regiões do cérebro (178).

A infusão crônica de CRH no sistema ventricular leva à redução de peso em animais de experimentação obesos e não obesos (193,179) provavelmente por ação no PVN, mediada por receptores CRH-1 ou CRH-2. O CRH α -helical, um antagonista do CRH, atenua os efeitos anoréxicos da injeção de CRH no PVN, mas não no hipotálamo ventro-medial, sugerindo um envolvimento específico dos receptores do PVN na ação do CRH (193,180).

Por outro lado, existe um questionamento sobre o papel do CRH como sinalizador anorexigênico fisiologicamente relevante, já que: o padrão de secreção de CRH apresenta correlação inversa com o padrão alimentar, a indução experimental de restrição alimentar ativa o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal promovendo aumento do apetite e supressão de sinais endógenos anorexigênicos e, finalmente, a adrenalectomia leva a aumento de CRH sem alteração dos padrões alimentares dos animais (181).

A urocortina é um membro da família do CRH recentemente descrito, com 45% de homologia com o CRH, que se mostra mais potente que o CRH na supressão de ingestão alimentar noturna e induzida por jejum (por redução no tamanho e não na frequência de refeição) (182), o que questiona a participação fisiológica do peptídeo, já que a alimentação noturna do roedor é marcada por um aumento importante tanto na frequência como no tamanho das refeições. A topografia da urocortina também difere da do CRH, já que ela não está presente no PVN e injeções de urocortina no PVN não inibem a alimentação, mas sim quando é injetada no hipotálamo ventromedial (198). Desse modo, as evidências acumuladas até o momento não são consistentes com um papel fisiológico direto do CRH/urocortina na regulação diária do apetite.

k. Neurotensina

A injeção de neurotensina, isolada e caracterizada há cerca de 30 anos e presente em vários sítios hipotalâmicos (ARC, PVN e núcleo dorsomedial), tem efeitos modestos sobre a redução de ingestão alimentar (183). Porém, o aumento da neurotensina na circulação após a refeição sugere que possa participar da indução periférica de saciedade e a colocalização da neurotensina com a dopamina inspira um papel na regulação mesolímbica de sinais anorexigênicos dopaminérgicos (184).

l. Peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1)

GLP-1 é o fragmento 7-36 do proglucagon, processado nas células L intestinais e é um hormônio da família do glucagon/secretina de peptídeos. O GLP-1 apresenta sítios de ligação no ARC, no PVN e no núcleo do trato solitário (185,186).

A administração intraventricular de GLP-1 provoca inibição da ingestão alimentar de ratos em jejum e essa resposta é bloqueada pela administração simultânea de exendina, um antagonista do receptor de GLP-1 (187). Foi proposto um papel fisiológico do GLP-1 como fator de saciedade, uma vez que exendina induz a alimentação em roedores saciados durante período iluminado e que injeções diárias desse antagonista aumentam a ingestão alimentar e o peso corporal (203). A ação do GLP-1 parece dar-se através de modulação da ação do NPY, agindo na sinalização pós-sináptica e não na supressão da síntese (GLP-1 inibe e exendina exacerba a alimentação induzida pelo NPY). Neurônios do tronco cerebral co-expressam o RNAm do receptor de leptina e do GLP-1, e a administração de exendina bloqueia a inibição induzida por leptina da ingestão alimentar. Isso pode indicar que a via do GLP-1 pode ser um dos mediadores dos efeitos anoréticos da leptina (188), muito embora camundongos com deleção do gene do receptor de GLP-1 não exibam anormalidades do comportamento alimentar (189). Estudos em humanos demonstraram que a administração periférica de GLP-1 exerce influências sobre sensações subjetivas de apetite e reduz a ingestão de alimento em voluntários (190). O uso de doses elevadas esteve associado a náuseas (e eventualmente vômitos), resultantes provavelmente de efeito sobre a velocidade de esvaziamento gástrico – a ausência de diferenças em escores de palatabilidade sugere que o efeito não esteja relacionado a aversão ao alimento, mas sim a um efeito sobre o apetite propriamente dito (206).

m. Calcitonina e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP)

Variações do nível de cálcio circulante podem afetar a

ingestão alimentar. A disponibilidade de cálcio pode ser manipulada por injeções de cálcio ou calcitonina em vários modelos experimentais. Tanto a calcitonina como o CGRP diminuem a ingestão alimentar e presume-se que este efeito se deva à maior disponibilidade de cálcio aos canais iônicos (191).

n. Oxitocina e vasopressina

A gestão da homeostase energética reduzindo o apetite via oxitocina sob circunstâncias de estresse foi identificada e a ativação desta via pode também estar relacionada a diminuição da ingestão de sódio (192). Vasopressina também reduz a alimentação, supostamente via estimulação do sistema nervoso simpático (193). Há poucas evidências de que estes peptídeos, cujo papel fisiológico documentado relaciona-se à lactação e ao controle da excreção de água corporal, sejam alvos para desenvolvimento farmacológico de um agente anti-obesidade.

o. Ciclo-histidil-prolina (ciclo[His-Pro])

Ciclo(His-Pro), composto pelos dois aminoácidos carboxiterminais do TRH, porém formado independentemente no cérebro e no trato gastrointestinal, é eficaz em reduzir a ingestão alimentar (194). Vários derivados foram sintetizados, todos entretanto menos potentes que o dipeptídeo. Ciclo(His-Pro) e ciclo-aspartidil-prolina (ciclo[Asp-Pro], um derivado da enterostatina) diminuem a ingestão alimentar quando injetados por via periférica e central (195).

p. Atratina e proteína (mahogany ou) mogno (mg)

Como discutido anteriormente, a proteína *agouti* determina a produção de feomelanina (pigmento amarelo) pelos melanócitos dos folículos pilosos do camundongo, ao invés de eumelanina (pigmento marrom ou preto). A homozigose para o gene *mg* reduz a expressão do *agouti* e a heterozigose tem efeitos sutis, porém facilmente detectáveis, postulando-se que este efeito seja secundário à redução da sinalização do receptor MC-1 e não a um antagonismo direto. A proteína *mg* guarda enorme similaridade com a atratina, uma glicoproteína humana circulante, secretada pelas células T (implicada no agrupamento de células T e monócitos). *Mg* pode suprimir a obesidade induzida pela dieta (196,197).

REFERÊNCIAS

1. Mayer J. Glucostatic mechanism of regulation of food intake. **N Engl J Med** 1953;249:13-6.
2. Louis-Sylvestre J, Le Magnen J. A fall in blood glucose level precedes meal onset in free-feeding rats. **Neurosci Biobehav Rev** 1980;4:13-5.
3. Campfield LA, Smith FJ, Rosebaum M, Hirsch J. Human eating: evidence for a physiological basis using a modified paradigm. **Neurosci Biobehav Rev** 1996;20:133-7.
4. Nijijima A. Glucose-sensitive afferent fibers in the liver and their role in food intake and blood glucose regulation. **J Auton Nerv Syst** 1983;9:207-20.
5. Inoue S, Nagase H, Satoh S, Saito M, Egawa M, Tanaka K, et al. Role of the efferent and afferent vagus nerve in the development of the ventromedial hypothalamic (VMH) obesity. **Brain Res Bull** 1991;27:211-5.
6. Sakata T, Kurokawa M. Feeding modulation by pentose and hexose analogues. **Am J Clin Nutr** 1992;55(Suppl): 272S-277S.
7. Tordoff MG, Rawson N, Friedman MI. 2,5-Anhydro-D-mannitol acts in liver to initiate feeding. **Am J Physiol** 1991;261:R283-R288.
8. Langhans W. Role of the liver in the metabolic control of eating: what we know and what we do not know. **Neurosci Bull** 1996;20:145-53.
9. Fujimoto K, Sakata T, Shiraishi T, Kurata K, Terada K, Etou H. Anorexia induced in rat by D-glucosamine deoxidized at C-1. **Am J Physiol** 1986;251:R481-R491.
10. Blundell JE, Lawton CL, Halford JCG. Serotonin, eating behavior and fat intake. **Obes Res** 1995;3:471-6.
11. Arase K, Fislser JS, Shargill NS, York DA, Bray GA. Intracerebroventricular infusions of 3-OH and insulin in a rat model of dietary obesity. **Am J Physiol** 1988;255:R974-R981.
12. Fislser JS, Shimizu H, Bray GA. Brain 3-hydroxybutyrate, and GABA in a rat model of dietary obesity. **Physiol Behav** 1989;45:571-7.
13. Langhans W, Egli G, Scharrer E. Selective hepatic vagotomy eliminates the hypophagic effect of different metabolites. **J Auton Nerv Syst** 1985;13:255-62.
14. Oomura Y. Feeding regulation by endogenous sugar acids through hypothalamic chemosensitive neurons. **Brain Res Bull** 1986;17:551-62.
15. Terada K, Sakata T, Oomura Y, Fujimoto K, Arase K, et al. Hypophagia induced by endogenous or liposome-encapsulated 3,4-dihydroxybutanoic acid. **Physiol Behav** 1986;38:861-9.
16. Matsumoto I, Oomura Y, Nishino H, Nemoto S, Aou S, Aikawa T. Effects of 2-buten-4-olide, an endogenous satiety substance, on plasma glucose, corticosterone, and catecholamines. **Am J Physiol** 1994;266:R413-R418.
17. Fukuda A, Oomura Y, Plata-Salaman CR, Minami T, Ito C. A novel endogenous sugar acid despoliarizes ventromedial hypothalamic neurons *in vitro*. **Am J Physiol** 1988;255:R134-R140.
18. Sakata T, Terada K, Arase K, Fujimoto K, Oomura Y, Okukado N et al. Stereospecific feeding modulation by endogenous organic acid ?-lactone in rats. **Am J Physiol** 1989;256:R366-R370.
19. Silverstone PH, Oldman D, Johnson B, Cowen PJ. Ondansetron, a 5-HT₃ receptor antagonist, partially attenuates the effects of amphetamine: a pilot study in healthy volunteers. **Int Clin Psychopharmacol** 1992;7:37-43.

20. Horn CC, Friedman MI. Methylpalmitoxirate increases eating behavior and brain fos-like immunoreactivity in rats. **Brain Res** 1998;781:8-14.
21. Friedman MI. Control of energy intake by energy metabolism. **Am J Clin Nutr** 1995;62(Suppl):1096S-1100S.
22. Ritter S, Taylor JS. Vagal sensory neurons are required for lipoprivic but not glucoprivic feeding in rats. **Am J Physiol** 1990;258:R1395-R1401.
23. Tsujii S, Bray G. Effects of glucose, 2-deoxyglucose, phlorizin, and insulin on food intake of lean and fatty rats. **Am J Physiol** 1990;258:E476-E481.
24. Kurata K, Fujimoto K, Sakata T, Etou H, Fukagawa K. D-glucose suppression of eating after intra third ventricle infusion in rat. **Physiol Behav** 1986;37:615-20.
25. Oomura Y, Ono T, Ooyama H, Wayner MJ. Glucose and osmosensitive neurons of the rat hypothalamus. **Nature** 1969;222:282-4.
26. Bray GA. Reciprocal relation between the sympathetic nervous system and food intake. **Brain Res Bull** 1991;27:517-20.
27. Stricker EM, Rowland N. Hepatic vs. cerebral origin of stimulus for feeding induced by 2-deoxy-D-glucose in rats. **J Comp Physiol Psychol** 1978;92:126-32.
28. Thompson DA, Campbell RG. Hunger in man induced by 2-deoxy-D-glucose: glucoprivic controls of taste preference and food intake. **Science** 1977;198:1065-8.
29. Egawa M, Yoshimatsu H, Bray GA. Effects of 2-deoxy-(scap)d-glucose on sympathetic nerve activity to interscapular brown adipose tissue. **Am J Physiol** 1989;257:R1377-R1385.
30. Angel I, Stivers JA, Paul SM, Crawley JN. Site of action of anorectic drugs: glucoprivic- vs. food deprivation-induced feeding. **Pharmacol Biochem Behav** 1987;27:291-7.
31. Ritter S, Taylor JS. Capsaicin abolishes lipoprivic but not glucoprivic feeding in rats. **Am J Physiol** 1989;256:R1232-R1239.
32. Ritter RC, Slusser PG, Stone S. Glucoreceptors controlling feeding and blood glucose: location in the hindbrain. **Science** 1981;213:451-3.
33. Debons AF, Siclari E, Das KC, Fuhr B. Gold thioglucose-induced hypothalamic damage, hyperphagia, and obesity: dependence on the adrenal gland. **Endocrinology** 1982;110:2024-9.
34. Glick Z, Mayer J. Hyperphagia caused by cerebral ventricular infusion of phlorizin. **Nature** 1968;219:1374.
35. Davis JD, Wirtshafter D, Asin KE, Brief D. Sustained intracerebroventricular infusion of brain fuels reduces body weight and food intake in rats. **Science** 1981;212:81-3.
36. Oomura Y, Nakamura T, Sugimori M, Yamada Y. Effect of fatty acid on the rat lateral hypothalamic neurons. **Physiol Behav** 1975;14:483-6.
37. Cangiano C, Ceci F, Cascino A, Del Ben M, Laviano A, Muscaritoli M, et al. Eating behavior and adherence to dietary prescriptions in obese adult subjects treated with 5-hydroxytryptophan. **Am J Clin Nutr** 1992;56:863-7.
38. Cangiano C, Laviano A, Del Ben M, Preziosa I, Angelico F, Cascino A, et al. Effects of 5-hydroxy-tryptophan on energy intake and macronutrient selection in non-insulin dependent diabetic patients. **Int J Obes Relat Metab Disord** 1998;22:648-54.
39. Stanley BG, Willett VL, Donias HW, Ha LH, Spears LC. The lateral hypothalamus: a primary site mediating excitatory amino acid-elicited eating. **Brain Res** 1993;630:41-9.
40. Tsujii S, Bray GA. GABA-related feeding control in genetically obese rats. **Brain Res** 1991;540:48-54.
41. Yoshida T, Nishioka H, Nakamura Y, Kondo M. Reduced norepinephrine turnover in mice with monosodium glutamate-induced obesity. **Metabolism** 1984;33:1060-3.
42. Isojarvi JIT, Laatikarnen TJ, Knip M, Parkarinen AJ, Juntunen KTS, Myllyla VV. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. **Ann Neurol** 1996;39:579-84.
43. Norton J, Potter D, Edwards K. Sustained weight loss associated with topiramate (abstract). **Epilepsia** 1997;38(Suppl 3):60.
44. Rosenfeld WE, Schaefer PA, Pace K. Weight loss patterns with topiramate therapy (abstract). **Epilepsia** 1997;38(Suppl 3):58.
45. Sombati S, Coulter DA, DeLorenzo RJ. Effects of topiramate on sustained repetitive firing and low Mg²⁺-induced seizure discharges in cultured hippocampal neurons (abstract 2.15). **Epilepsia** 1995;36(Suppl 4):38.
46. Severt L, Coulter DA, Sombati S, DeLorenzo RJ. Topiramate selectively blocks kainate currents in cultured hippocampal neurons (abstract 2.16). **Epilepsia** 1995;36(Suppl 4):38.
47. White HS, Brown SD, Woodhead JH, Skeen GA, Wolf HH. Topiramate enhances GABA-mediated chloride flux and GABA-evoked chloride currents in murine brain neurons and increase seizure threshold. **Epilepsy Res** 1997;28:167-79.
48. Maryanoff BE, Costanzo MJ, Northey SO, Greco MN, Shank RP, Schupsky JJ, et al. Structure-activity studies on anticonvulsant sugar sulfamates related to topiramate. Enhanced potency with cyclic sulfate derivatives. **J Med Chem** 1998;41:1315-43.
49. Teter CJ, Early JJ, Gibbs CM. Treatment of affective disorder and obesity with topiramate. **Ann Pharmacoter** 2000;34:1262-5.
50. Ketter TA, Post RM, Theodore WH. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. **Neurology** 1999;53(Suppl 2):S53-S67.
51. Russek M. A hypothesis on the participation of hepatic glucoreceptors in the control of food intake. **Nature** 1963;197:79-80.
52. Yamashita J, Onai T, York DA, Bray GA. Relationship between food intake and metabolic rate in rats treated with α -adrenergic agonists. **Int J Obes Relat Metab Disord** 1994;18:429-33.
53. Tsujii S, Bray GA. α -adrenergic agonist (BRL-37344) decreases food intake. **Physiol Behav** 1998;63:723-8.

54. Susulic VS, Frederic RC, Lawitts J, Tozzo E, Kahn BB, Harper ME, et al. Targeted disruption of the $\alpha(3)$ adrenergic receptor gene. **J Biol Chem** 1995;270:9483-92.
55. Bray GA, York DA. Studies on food intake of genetically obese rats. **Am J Physiol** 1972;223:176-9.
56. Ahlskog JE, Hoebel BG. Overeating and obesity from damage to a noradrenergic system in the brain. **Science** 1982;182:166-9.
57. Borsini F, Bendotti C, Carli M, Poggese E, Cohen H. The roles of brain noradrenaline and dopamine in the anorectic activity of diethylpropion in rats: a comparison with d-amphetamine. **Res Commun Chem Pathol Pharmacol** 1992;26:3-11.
58. Leibowitz SF, Brown LL. Histochemical and pharmacological analysis of catecholaminergic projections to the perifornical hypothalamus in relation of feeding inhibition. **Brain Res** 1980;201:315-45.
59. Shimazu T, Noma M, Saito M. Chronic infusion of norepinephrine into the ventromedial hypothalamus induces obesity in rats. **Brain Res** 1986;369:215-23.
60. Leibowitz SF. Reciprocal hunger-regulating circuits involving α - and β -adrenergic receptors located, respectively, in the ventromedial and lateral hypothalamus. **Proc Natl Acad Sci USA** 1970;67:1063-70.
61. Wellman PJ. A review of the physiological basis of the anorectic action of phenylpropanolamine (l-norephedrine). **Neurosci Biobehav Rev** 1990;14:339-55.
62. Physician Desk Reference. Terazosin. **Physician desk reference**, Medical Economics: Montvale, 1997,p. 435.
63. Tsujii S, Bray GA. Food intake of lean and obese Zucker rats following ventricular infusions of adrenergic agonists. **Brain Res** 1992;587:226-32.
64. Baez M, Kursar JD, Helton LA, Wainscott DB, Nelson DLG. Molecular biology of serotonin receptors. **Obes Res** 1995;3(Suppl.):4415-75.
65. Smith BK, York DA, Bray GA. Activation of hypothalamic serotonin receptors reduced intake of dietary fat and protein but not carbohydrate. **Am J Physiol** 1999;277:R802-11.
66. Dryden S, Wang Q, Frankish HM, Williams G. Differential effects of the 5-HT_{1B/2C} receptor agonist mCPP and the 5-HT_{1A} agonist flesinoxan on hypothalamic neuropeptide Y in the rat: evidence that NPY may mediate serotonin's effects on food intake. **Peptides** 1996;17:943-9.
67. Tecott LH, Sun LM, Skana SF, Strack AM, Lowenstein DH, Dallman MF, et al. Eating disorder and epilepsy in mice lacking the 5-HT_{2C} serotonin receptor. **Nature** 1995;374:542-6.
68. Hammer VA, Gietzen DW, Beverly JL, Rogers QR. Serotonin-3 receptor antagonists block anorectic responses to amino acid imbalance. **Am J Physiol** 1990;259:R627-R636.
69. Stark P, Fuller RW, Wong DT. The pharmacologic profile of fluoxetine. **J Clin Psychiatr** 1985;46:7-13.
70. Garattini S. Biological actions of drugs affecting serotonin and eating. **Obes Res** 1995;3:463-70.
71. Terry P, Gilbert DB, Cooper SJ. Dopamine receptor subtype agonists and feeding behavior. **Obes Res** 1995;3(Suppl.):515S.
72. Parada MA, Hernandez L, Paez X, Baptista T, Puig De Parada MP, DeQuijada M. Mechanism of body weight increase induced by systemic sulpiride. **Pharmacol Biochem Behav** 1989;33:45-50.
73. Cincotta AH, Meyer AH. Bromocriptine (ergoset) reduces body-weight and improves glucose-tolerance in obese subjects. **Diabetes Care** 1996;19:667-70.
74. Romach MK, Glue P, Kampman K, Kaplan HL, Somer GR, Poole S, et al. Attenuation of the euphoric effects of cocaine by the dopamine D1/D5 antagonist ecopipam. **Arch Gen Psychiatry** 1999;56:1101-6.
75. Sakata T, Fujimoto K, Fukushima M, Terada K, Arase K. 1-Deoxyglucosamine initiates, then effectively suppresses feeding in the rat. **Physiol Behav** 1985;34:969-72.
76. Stoa-Birketvedt G. Effect of cimetidine suspension on appetite and weight in overweight subjects. **Br Med J** 1993;306:1091-3.
77. Rasmussen MH, Andersen T, Breum L, Gotzsche PC, Hilsted J. Cimetidine suspension as adjuvant to energy restricted diet in treating obesity. **Br Med J** 1993;306:1093-6.
78. Liddle RA. Regulation of cholecystokinin secretion by intraluminal releasing factors. **Am J Physiol** 1995;269:G319-G327.
79. Miyasaka K, Funakoshi A. Stimulatory effect of synthetic luminal cholecystokinin releasing factor (LCRF) fragment (1-35) on pancreatic exocrine secretion in conscious rats. **Pancreas** 1997;15:310-3.
80. Gibbs J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin decreases food intake in rats. **J Comp Physiol Psychol** 1973;84:488-95.
81. Kissileff HR, Pi-Sunyer FX, Thornton J, Smith GP. C terminal octapeptide of cholecystokinin decreases food intake in man. **Am J Clin Nutr** 1981;34:154-60.
82. Corwin RL, Gibbs J, Smith GP. Increased food intake after type A but not type B cholecystokinin receptor blockade. **Physiol Behav** 1991;50:255-8.
83. Moran TH, Katz LF, Plata-Salaman CR, Schwartz GJ. Disordered food intake and obesity in rats lacking cholecystokinin A receptor. **Am J Physiol** 1998;274:R618-R625.
84. Henke BR, Wilson TM, Sugg EE, Croom DK, Dougherty RW, Queen KL, et al. 3-(1H-indazol-3-ylmethyl)-1,5-benzodiazepines: CCK-A agonists that demonstrate oral activity as satiety agents. **J Med Chem** 1996;39:2655-8.
85. Hamamura M, Leng G, Emson PC, Kiyama H. Electrical activation and c-fos mRNA expression in rat neurosecretory neurons after systemic administration of cholecystokinin. **J Physiol (Lond)** 1991;444:51-6.
86. Crawley JN, Corwin RL. Biological actions of cholecystokinin. **Peptides** 1994;15:731-55.
87. Lee MC, Schiffman SS, Pappas TN. Role of neuropeptides in the regulation of feeding behavior: a review of cholecystokinin, bombesin, neuropeptide Y, and galanin. **Neurosci Biobehav Rev** 1994;18:313-23.

88. Ladenheim EE, Wirth KE, Moran TH. Receptor subtype mediation of feeding suppression by bombesin-like peptides. **Pharmacol Biochem Behav** 1996;54:705-11.
89. Okki-Hamazaki H, Watase K, Yamamoto K, Ogura H, Yamano M, Yamada K, et al. Mice lacking bombesin receptor subtype-3 develop metabolic defects and obesity. **Nature** 1997;390:165-7.
90. Muurahainen NE, Kissileff HR, Pi-Sunyer FX. Intravenous infusion of bombesin reduces food intake in humans. **Am J Physiol** 1993;264:R350-R354.
91. Smith GP, Jerome C, Gibbs J. Abdominal vagotomy does not block the satiety effect of bombesin in the rat. **Peptides** 1981;2:409-11.
92. Lieveise RJ, Masclee AA, Jansen JB, Lam WF, Lamers CB. Obese women are less sensitive for the satiety effects of the bombesin than lean women. **Eur J Clin Nutr** 1998; 52:201-12.
93. Barton C, York DA, Bray GA. Bombesin-induced hypothermia in rats tested at normal ambient temperatures. Contribution of the sympathetic nervous system. **Brain Res Bull** 1996;37:163-8.
94. Stein LJ, Woods SC. GRP reduces meal size in rats. **Peptides** 1983;3:833-5.
95. Gutzwiller JP, Drewe J, Hildebrand P, Lauper JZ, Beglinger C. Effect of intravenous human gastrin-releasing peptide on food intake in humans. **Gastroenterology** 1994;106:1168-73.
96. Ladenheim EE, Taylor JE, Coy DH, Moore KA, Moran TH. Hindbrain GRP receptor blockade antagonizes feeding suppression by peripherally administered GRP. **Am J Physiol** 1996;271:R180-R184.
97. Geary N. Pancreatic glucagon signals postprandial satiety. **Neurosci Biobehav Rev** 1990;14:323-38.
98. Geary N, Kissileff HR, Pi-Sunyer FX, Hinton V. Individual, but not simultaneous, glucagon and cholecystokinin infusions inhibit feeding in men. **Am J Physiol** 1992;262:R975-80.
99. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretion activity of glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. **J Clin Invest** 1993;91:301-7.
100. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. **J Clin Invest** 1998;101:515-20.
101. Campfield LA, Smith FJ, Rosenbaum M, Hirsch J. Human eating: evidence for a physiological basis using a modified paradigm. **Neurosci Biobehav Rev** 1996;20:133-7.
102. Woods SC, Lotter EC, McKay LD, Porte D. Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. **Nature** 1979;282:503-5.
103. Schwartz MW, Figlewicz DP, Baskin DG, Woods SC, Porte D. Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. **Endocr Rev** 1994;13:387-414.
104. Schwartz MW, Boyko EJ, Kahn SE, Ravussin E, Bogardus C. Reduced insulin-secretion: an independent predictor of body weight gain. **J Clin Endocrinol** 1995; 80:1571-6.
105. Alemzadeh R, Jacobs W, Pitukcheewanont P. Antiobesity effect of diazoxide in obese Zucker rats. **Metabolism** 1996;45:334-41.
106. Lunetta M, Di Mauro M, Le Moli R, Burafato S. Long-term octreotide treatment reduced hyperinsulinemia, excess body weight and skin lesions in severe obesity with acanthosis nigricans. **J Endocrinol Invest** 1996;19:699-703.
107. Sorhede M, Erlanson-Albertsson C, Mei J, Nevalainen T, Aho A, Sundler F. Enterostatin in gut endocrine cells – immunocytochemical evidence. **Peptides** 1996;17:609-14.
108. Erlanson-Albertsson C, Mei J, Okada S, York DA, Bray GA. Pancreatic procolipase propeptide, enterostatin, specifically inhibits fat intake. **Physiol Behav** 1991;49: 1191-4.
109. Tian Q, Nagase H, York DA, Bray GA. Vagal-central nervous system interactions modulate the feeding responses to peripheral enterostatin. **Obes Res** 1994;2:527-34.
110. Nagase H, Bray GA, York DA. Effect of galanin and enterostatin on sympathetic nerve activity to interscapular brown adipose tissue. **Brain Res Bull** 1996;709:44-50.
111. Rossner S, Barkeling B, Erlanson-Albertsson C, Larsson P, Wahlin-Boll E. Intravenous enterostatin does not affect single meal food intake in man. **Appetite** 1995;34:37-42.
112. Lotter EC, Krinsky R, McKay JM, Treneer CM, Porte Jr D, Woods SC. Somatostatin decreases food intake of rats and baboons. **J Comp Physiol Psychol** 1981;5:278-87.
113. Lieveise RJ, Jansen JB, Masclee AM, Lamers CB. Effects of somatostatin on human satiety. **Neuroendocrinology** 1995;61:112-6.
114. Castillo MJ, Scheen AJ, Lefebvre PJ. Amylin/islet amyloid polypeptide: biochemistry, physiology, pathophysiology. **Diabete Metab** 1995;21:3-25.
115. Chance WT, Balasubramanian A, Zhang FS, Wimalawansa SJ, Fischer JE. Anorexia following the intrahypothalamic administration of amylin. **Brain Res** 1991;539: 352-4.
116. Chance WT, Balasubramanian A, Stallion A, Fischer JE. Anorexia following the systemic injection of amylin. **Brain Res** 1993;607:185-8.
117. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature** 1994;372:425-32.
118. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. **N Engl J Med** 1996;334:292-5.
119. Maffei M, Hallaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and *ob* mRNA in obese and weight-reduced subjects. **Nature Med** 1995;1:1155-61.
120. Mancini MC, Costa AP, Salem SM, Halpern A. Correlação entre nível sérico de leptina e adiposidade em mulheres. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1997;41:117-20.
121. Zhang Y, Leibel RL. Molecular physiology of leptin and its receptor. **Growth Gen Horm** 1998;14:17-26.
122. Montague CT, Farooqi S, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, et al. Congenital leptin deficiency is

- associated with severe early-onset obesity in humans. **Nature** 1997;387:903-8.
123. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. **JAMA** 1999;282:1568-75.
124. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. **N Engl J Med** 1999;341:879-84.
125. Fujimoto K, Machidori H, Iwakiri R, Yamamoto K, Fujisaki J, Tso P. Effect of intravenous administration of apolipoprotein A-IV on patterns of feeding, drinking and ambulatory activity of rats. **Brain Res** 1993;608:233-7.
126. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a novel growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. **Nature** 1999;402:656-60.
127. Korbonits M, Kojima M, Kangawa K, Grossman AB. Presence of ghrelin in normal and adenomatous human pituitary. **Endocrine** 2001;14:101-4.
128. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. **Nature** 2001;409:194-8.
129. Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K, Aizawa-Abe M, Miyanaga F, Tanaka K, et al. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel anorexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. **Diabetes** 2001;50:227-32.
130. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. **Diabetes** 2001;50:707-9.
131. Kalra SP, Crowley WR. Neuropeptide Y: a novel neuroendocrine peptide in the control of pituitary hormone secretion, and its relation to luteinizing hormone. **Front Neuroendocrinol** 1992;13:1-46.
132. Bloomquist BT, Cornfield LJ, Decarr LB, Floresri JR, Friedman L, Jiang PL, et al. Identification of a novel hypothalamic neuropeptide-Y receptor associated with feeding behavior. **J Biol Chem** 1996;271:6315-9.
133. Akabayashi A, Wahlestedt C, Alexander JT, Leibowitz SF. Specific inhibition of endogenous neuropeptide Y synthesis in arcuate nucleus by antisense oligonucleotides suppresses feeding behavior and insulin secretion. **Brain Res Mol** 1994;21:55-61.
134. Erickson JC, Clegg KE, Palmiter RD. Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures of mice lacking neuropeptide Y. **Nature** 1996;381:415-8.
135. Stanley BG, Magdalin W, Seirafi A, Thomas WJ, Leibowitz SF. The perifornical area: the major focus of (a) patchily distributed hypothalamic neuropeptide Y-sensitive feeding system(s). **Brain Res** 1993;604:304-17.
136. Kotz CM, Grace MK, Briggs J, Levine AS, Billington CJ. Effects of opioid antagonists naloxone and naltrexone on neuropeptide-Y induced feeding and brown fat thermogenesis in the rat. **J Clin Invest** 1995;96:163-70.
137. Kotz CM, Grace MK, Briggs J, Levine AS, Billington CJ. Effects of opioid antagonists naloxone and naltrexone on neuropeptide-Y induced and physiological food-intake. **Endocrinology** 1996;137:3177-82.
138. Atkinson RL, Berke LK, Drake CR, Bibbs ML, Williams FL, Kaiser DL. Effects of long-term therapy with naltrexone on body weight in obesity. **Clin Pharmacol Ther** 1985;38:419-22.
139. Koegler FH, Ritter S. Feeding induced by pharmacological blockade of fatty acid metabolism is selectively attenuated by hindbrain injections of the galanin receptor antagonist, M40. **Obes Res** 1996;4:329-36.
140. Merchenthaler I, Lopez FJ, Negro-Vilar A. Anatomy and physiology of central-galanin containing pathways. **Prog Neurobiol** 1993;40:711-69.
141. Vaccarino FJ, Hayward M. Microinjections of growth hormone-releasing factor into the medial preoptic area/suprachiasmatic nucleus region of the hypothalamus stimulate food intake in rats. **Regul Pept** 1988;21:21-8.
142. Okada K, Ishi S, Minami S, Sugihara H, Shibasaki T, Wakabayashi T. Intracerebroventricular administration of the growth hormone releasing peptide KP-102 increases food intake in free-feeding rats. **Endocrinology** 1996;137:5155.
143. Bittencourt JC, Presse F, Arias C, Peto C, Vaughan J, Nahon JL, et al. The melanin-concentrating hormone system of the rat brain: an immuno- and hybridization histochemical characterization. **J Comp Neurol** 1992;319:218-45.
144. Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S, Piper M, Pelleymounter MA, Cullen MJ, et al. A role for melanin concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. **Nature** 1996;380:243-7.
145. Shimada M, Tritos N, Lowell BB, Flier JS, Maratos-Flier E. Mice lacking melanin concentrating hormone are hypophagic and lean. **Nature** 1998;396:670-4.
146. Elmquist JK, Elias CF, Saper CB. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. **Neuron** 1999;22:221-32.
147. Saito Y, Nothacker H-P, Wang Z, Lin SHS, Leslie F, Civelli O. Molecular characterization of the melanin-concentrating-hormone receptor. **Nature** 1999;400:265-8.
148. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli R, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. **Cell** 1998;92:573-85.
149. De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao XB, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamic-specific peptides with neuroexcitatory activity. **Proc Natl Acad Sci USA** 1998;95:322-7.
150. Shutter JR, Graham M, Kinsey AC, Scully S, Luthy R, Stark KL. Hypothalamic expression of ART, a novel gene related to agouti, is up-regulated in obese and diabetic mutant mice. **Genes Dev** 1997;11:593-602.
151. Ollmann MM, Wilson BD, Yang YK. Antagonism of central melanocortin receptors *in vitro* and *in vivo* by agouti-related protein. **Science** 1997;278:135-8 (*erratum in Science* 1998;281:1615).

152. Barsh GS, Lovett M, Epstein CJ. Effects of the lethal yellow (A^Y) mutation in mouse aggregation chimeras. **Development** 1990;109:683-90.
153. Argeson AC, Nelson KK, Siracusa LD. Molecular basis of the pleiotropic phenotype of mice carrying the hyper-variable yellow (A^{HY}) mutation at the agouti locus. **Genetics** 1996;142:557-67.
154. Ollmann MM, Lamoreaux ML, Wilson BD, Barsh GS. Interaction of agouti protein with the melanocortin 1 receptor *in vitro* and *in vivo*. **Genes Dev** 1998;12:316-30.
155. Jones BH, Kim JH, Zemel MB. Upregulation of adipocyte metabolism by agouti protein: possible paracrine actions in yellow mouse obesity. **Am J Physiol** 1996;270:E192-E196.
156. Elias CF, Saper CB, Maratos-Flier E. Chemically defined projections linking the mediobasal hypothalamus and the lateral hypothalamic area. **J Comp Neurol** 1998;402:442-59.
157. Mizuno TB, Mobbs CV. Hypothalamic agouti-related protein messenger ribonucleic acid is inhibited by leptin and stimulated by fasting. **Endocrinology** 1999;140:814-7.
158. Mountjoy KG, Wong J. Obesity, diabetes and functions for proopiomelanocortin-derived peptides. **Mol Cell Endocrinol** 1997;128:171-7.
159. Tsujii S, Bray GA. Acetylation alters the feeding response to MSH and beta-endorphin. **Brain Res Bull** 1989;23:165-9.
160. Fan W, Boston BA, Kesterson RA, Hrubby VJ, Cone RD. Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouty obesity syndrome. **Nature** 1997;385:165-8.
161. Yeo GS, Farooqi IS, Aminian S, Halsall DJ, Stanhope RG, O'Rahilly S. A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity (letter). **Nat Genet** 1998;20:111-2.
162. Vaisse C, Clement K, Guy-Grand B, Froguel P. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity (letter). **Nature Genet** 1998;20:113-4.
163. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Gruters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. **Nat Genet** 1998;19:155-7.
164. Jackson RS, Creemers JW, Ohagi S. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. **Nat Genet** 1997;16:303-6.
165. Mizuno TM, Kleopoulos SP, Bergen HT, Roberts JL, Priest CA, Mobbs CV. Hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA is reduced by fasting and in *ob/ob* and *db/db* mice, but is stimulated by leptin. **Diabetes** 1998;47:294-7 (erratum in **Diabetes** 1998;47:696).
166. Bergen HT, Mizuno TM, Taylor J, Mobbs CV. Hyperphagia and weight gain after gold-thioglucose: relation to hypothalamic neuropeptide Y and proopiomelanocortin. **Endocrinology** 1998;139:4483-8.
167. Douglass J, McKinzie AA, Couceyro P. PCR differential display identifies a rat brain mRNA that is transcriptionally regulated by cocaine and amphetamine. **J Neurosci** 1995;15:2471-81.
168. Douglass J, Daoud S. Characterization of the human cDNA and genomic DNA encoding CART: a cocaine- and amphetamine-regulated transcript. **Gene** 1996;169:241-5.
169. Couceyro PR, Koylu EO, Kuhar MJ. Further studies on the anatomical distribution of CART by *in situ* hybridization. **J Chem Neuroanat** 1997;12:229-41.
170. Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL, Kalra OS. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. **Endocrine Rev** 1999;20:68-100.
171. Broberger C. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript in the rat vagus nerve: a putative mediator of cholecystokinin-induced satiety. **Proc Natl Acad Sci USA** 1999;96:13506-11.
172. Kristensen P, Judge ME, Thim L, Ribel U, Christjansen KN, Wulff BS, et al. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. **Nature** 1998;393:72-6.
173. Kuhar MJ, Dall Vechia SE. CART peptides: novel addiction- and feeding-related neuropeptides. **Trends Neurosci** 1999;22:316-20.
174. Challis BG, Yeo GSH, Aminian S, Halsall DJ, Wareham N, Farooqi IS, et al. Analysis of the CART gene in human morbid obesity (abstract). **The Endocrine Society's 81st Annual Meeting** p. 454, 1999.
175. Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. **Science** 1981;213:1394-7.
176. Dunn AJ, Berridge CW. Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration: is CRF a mediator of anxiety or stress responses? **Brain Res Rev** 1990;15:71-100.
177. Morley JE, Levine AS. Corticotropin releasing factor, grooming and ingestive behavior. **Life Sci** 1982;31:1459-64.
178. Potter E, Sutton S, Donaldson C, Chen R, Perrin M, Lewis K, et al. Distribution of corticotropin-releasing factor receptor mRNA expression in the rat brain and pituitary. **Proc Natl Acad Sci USA** 1994;91:8777-81.
179. Arase K, Shargill NS, Bray GA. Effect of corticotropin releasing factor on genetically obese (fatty) rats. **Physiol Behav** 1989;45:565-70.
180. Heinrichs SC, Menzaghi F, Pich EM, Hauger RL, Koob GF. Corticotropin-releasing factor in the paraventricular nucleus modulates feeding induced by neuropeptide Y. **Brain Res** 1993;611:18-24.
181. Kwak SP, Morano MI, Young EA, Watson SJ, Akil H. Diurnal CRH mRNA rhythm in the hypothalamus: decreased expression in the evening is not dependent on endogenous glucocorticoids. **Neuroendocrinology** 1993;57:96-105.
182. Spina M, Merlo-Pich E, Chan RK, Basso AM, Rivier J, Vale W, et al. Appetite-suppressing effects of urocortin, a CRF-related neuropeptide. **Science** 1996;273:1561-4.

183. Stanley BG, Hoebel BG, Leibowitz SF. Neurotensin: effects of hypothalamic and intravenous injections on eating and drinking in rats. **Peptides** 1983;4:493-500.
184. Sandoval SL, Kulkosky PJ. Effects of peripheral neurotensin on behavior of the rat. **Pharmacol Biochem Behav** 1992;41:385-90.
185. Shimizu I, Hirota C, Obhboshi C, Shima K. Identification and characterization of glucagon-like peptide 1 7-36 amide binding site in the rat brain and lung. **FEBS Lett** 1987;241:209-12.
186. Alvarez E, Roncero I, Chowen JA, Thorens B, Blazquez E. Expression of the glucagon-like peptide-1 receptor gene in rat brain. **J Neurochem** 1996;66:920-7.
187. Turton MD, O'Shea D, Gunn IN, Beak AS, Edwards CM, Meeran K, et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. **Nature** 1996;379:69-72.
188. Goldstone AP, Mercer JG, Gunn I, Moar KM, Edwards CM, Rossi M, et al. Leptin interacts with glucagons-like peptide-1 neurons to reduce food intake and body weight in rodents. **FEBS Lett** 1997;415:134-8.
189. Scrocchi LA, Brown TJ, MacLusky N, Brubaker PL, Auerbach AB, Joyner AL, et al. Glucose intolerance but normal satiety in mice with a null mutation in the glucagons-like peptide 1 receptor gene. **Nat Med** 1996;2:1254-8.
190. Flint A, Raben N, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and supresses energy intake in humans. **J Clin Invest** 1998;101:515-20.
191. Krahn DD, Gosnell BA, Levine AS, Morley JE. The effect of calcitonin gene-related peptide on food intake involves aversive mechanisms. **Pharmacol Biochem Behav** 1986;24:5-7.
192. Olson BR, Drutaros MD, Chow MS, Hruby VJ, Stricker EM, Verbalis JG. Oxytocin and an oxytocin agonist administered centrally decrease food intake in rats. **Peptides** 1991;12:113-8.
193. Langhans W, Delprete E, Scharrer E. Mechanisms of vasopressin anorectic effect. **Physiol Behav** 1991;49:169-76.
194. Prasad C, Mizuma H, Brock JW, Porter JR, Svec F, Hilton C. A paradoxical elevation of brain cyclo(His-Pro) levels in hyperphagic obese Zucker rats. **Brain Res** 1995;699:149-53.
195. Kow Lm, Pfaff DW. The effect of the TRH metabolite cyclo(His-Pro) and its analog on feeding. **Pharmacol Biochem Behav** 1991;38:359-64.
196. Nagle DL, McGrail SH, Vitale J, Woolf EA, Dussault Jr BJ, DiRocco L, et al. The *mahogany* protein is a receptor involved in suppression of obesity. **Nature** 1999;398:148-52.
197. Gunn TM, Miller KA, He L, Yyman RW, Davis RW, Azarani A, et al. The mouse *mahogany* locus encodes a transmembrane form of human attractin. **Nature** 1999; 398: 152-6.

Endereço para correspondência:

Marcio C. Mancini
Rua Romilda Margarida Gabriel, 81
04530-090 São Paulo, SP
Fax: (011) 3078-9513
e.mail: marcio.mancini@abeso.org.br