

LEPTINA E ANOREXIA NERVOSA

*Roberta de Oliveira Corrêa**
*Silvia Cristina da Silva Pimentel***
*Célia Martins Cortez****

Resumo

Estudos recentes comprovam a importância da leptina no comportamento alimentar. A diminuição das concentrações séricas desse hormônio está diretamente relacionada com a variação da taxa de gordura corporal e provoca alterações em eixos neuroendócrinos, levando à amenorreia e à hiperatividade, entre outras consequências. Neste trabalho estamos apresentando uma revisão bibliográfica dos principais focos de estudo que relacionam a LEP com a ANN, bem como dos efeitos do excesso e da deficiência desse hormônio sobre o comportamento alimentar. Trata-se de um esforço para converter uma grande gama de conhecimentos obtidos da literatura em um texto, objetivando prover uma visão de como a LEP, funcionando como um sinal periférico de disponibilidade de energia, pode influenciar a atividade de circuitos neuronais que controlam mecanismos associados à regulação da homeostasia energética.

Palavras-chave: leptina; homeostasia energética; anorexia; hipotálamo.

Abstract

LEPTIN AND ANOREXIA NERVOSA

Recent studies demonstrate the importance of leptin in feeding behavior. The decreasing of the serum concentration of this hormone is directly related to the body fatty amount and provokes alterations in neuroendocrine axis, causing amenorrhea and hyperactivity, among others consequences. In this paper, a review of the main aspects interconnecting leptin and anorexia nervosa is made,

* Instituto de Psicologia, UERJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. E-mail: bertacore@yahoo.com.br.

** Instituto de Psicologia, UERJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. E-mail: silviacris_p@yahoo.com.br.

*** Departamento de Fisiologia, Instituto de Biologia, UERJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. E-mail: ccortez@uerj.br.

as well as of the effects of excess and deficiency of this hormone on feeding disease. It was an effort to convert a large amount of knowledge obtained from literature into a condensed text, aiming to provide an updated view, how leptin functioning as a peripheral signal of energy availability to central nervous system influences on the neural activity involved in regulation of body weight and energy homeostasis.

Keywords: leptin; energetic homeostasis; anorexia hypothalamic.

Introdução

A descoberta da leptina (LEP) fez brilhar uma nova luz no caminho da investigação da fisiopatologia e psicofisiologia dos transtornos alimentares. A LEP é um hormônio proteico (proteína glicosilada), liberado pelos adipócitos, pelo estômago e pela placenta (Sabath Silva, 2002), que alcança o cérebro através da corrente sanguínea e se liga a receptores específicos. A taxa plasmática de LEP é proporcional à massa de tecido adiposo e reflete, portanto, a quantidade de energia armazenada no organismo em forma de gordura.

A LEP é hoje considerada um dos maiores reguladores da ingestão de alimentos e da taxa metabólica, pois está associada ao balanço energético, à modulação da glicemia e ao metabolismo das gorduras, ou seja, a fatores determinantes para o comportamento alimentar e o peso corporal. A LEP atua no hipotálamo ativando mecanismos anorexígenos, ou seja, mecanismos desencadeadores do estado de saciedade (Konstantinidis, Paletas, Koliakos & Kaloujianni, 2009; Kim et al., 2006; Friedman & Halaas, 1997). O hipotálamo é o mediador primário do efeito da LEP na redução do peso.

A administração de LEP, além de melhorar a função reprodutiva e a tireoidiana, parece aumentar a ação do hormônio do crescimento e dos marcadores de formação de osso, considerado um sinal periférico necessário para o bom desempenho das funções neuroendócrina e reprodutiva (Welt et al., 2004). A idade, o sexo, o início da puberdade e a ingestão alimentar são os mais importantes fatores fisiológicos na determinação da concentração de LEP, mas sua secreção também é regulada por outros hormônios como a insulina, os glicocorticoides (GC) e os esteroides sexuais (Sabath Silva, 2002). Tal como o cortisol e a melatonina, a LEP é um hormônio regulador com ritmo circadiano definido (Aschoff, 1984).

Muitos estudos têm sido desenvolvidos a respeito dos efeitos fisiológicos provocados por alterações na concentração da LEP no organismo humano, objetivando a compreensão da sua implicação nos complexos mecanismos desen-

cadeantes e mantenedores da *anorexia nervosa* (ANN) (Blüher & Mantzoros, 2009). Por estar diretamente relacionada ao índice de gordura corporal, a queda no nível de LEP é significativa neste transtorno, que envolve uma intensa redução de peso.

A ANN é caracterizada por um medo mórbido de engordar, distorção da imagem corporal e gradativa redução do peso por restrição alimentar. Como em todo transtorno alimentar, fatores psicológicos, biológicos, ambientais e socioculturais estão envolvidos no desencadeamento e na persistência da ANN, frequentemente com resultados conflitantes (Lo Sauro, Raval di, Cabras, Favarelli & Ricca, 2008; Bouça & Sampaio, 2002). Segundo Ballone (2003), raramente um paciente com ANN se queixa da perda de peso em si. Essas pessoas frequentemente não possuem *insight* para o problema ou negam a sua existência. De acordo com Uher *et al.* (2005), o processamento envolvido na consciência das formas do corpo move uma *rede neural distribuída*. Partes desta seriam subativas em mulheres com transtornos alimentares, havendo uma atividade diferenciada no córtex pré-frontal, a qual seria responsável pela grande variabilidade de reações emocionais típicas de tais pacientes com relação às suas formas corporais.

O início dos transtornos alimentares é frequentemente precedido por eventos severos da vida; e o estresse crônico tem sido associado com a persistência dos mesmos. De fato, a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), que é a resposta fisiológica natural ao estressor, tem sido correlacionada com a ANN (Lo Sauro *et al.*, 2008).

Neste trabalho estamos apresentando uma revisão bibliográfica dos principais focos de estudo que relacionam a LEP com a ANN, bem como dos efeitos do excesso e da deficiência desse hormônio sobre o comportamento alimentar. Trata-se de um esforço para condensar em um texto uma grande gama de conhecimentos obtidos até o presente momento sobre esse tema, objetivando prover uma visão de como a LEP, funcionando como um sinal periférico de disponibilidade de energia, pode influenciar a atividade de circuitos neuronais que controlam mecanismos associados à regulação da homeostasia energética.

Breve histórico da LEP

A descoberta da LEP se deu com a investigação experimental sobre a obesidade em camundongos por um grupo liderado por J. M. Friedman, na Ro-

ckefeller University, que conseguiu identificar um fator circulante presente no tecido adiposo desses animais. Este fator foi denominado de fator *ob* ou LEP e uma homologia equivalente a 84% foi encontrada entre os genes da LEP dos camundongos e os de seres humanos (Halaas & Friedman, 1997; Friedman & Halaas, 1998). Segundo Gale, Castracane & Mantzoros (2004), os genes *ob/ob* impossibilitavam o organismo do camundongo de produzir LEP funcional, resultando em grande obesidade. Nesses experimentos foi observado que a média de peso corporal dos camundongos com gene *ob/ob* chegava a ser quatro vezes maior do que aquela encontrada para o grupo de controle. A administração de LEP foi capaz de reverter o ganho de peso nesta variante genética, indicando a sua importância no controle de ingestão alimentar.

LEP e homeostasia energética

A homeostasia energética depende de uma integração precisa de múltiplos sistemas periféricos com o sistema nervoso central para que sejam ativados os mecanismos geradores de comportamentos capazes de regular o peso corporal. Mas tal regulação envolve caminhos neurais que são comuns para outros comportamentos complexos, incluindo o aprendizado e o abuso de drogas (Benoit, Tracy, Davis, Choi & Legg, 2008), criando uma interdependência que dificulta o entendimento desses mecanismos.

Estudos realizados na primeira parte do século passado demonstraram que lesões no *núcleo ventromedial* (NVM) do hipotálamo causam hiperfagia e obesidade, enquanto lesões no *hipotálamo lateral* (HL) causam afagia, que pode resultar em morte por inanição (Hetherington & Ranson, 1940; Anand & Brobeck, 1951). Tais resultados deram ao hipotálamo o *status* de *centro primário para a regulação da ingestão alimentar e do peso corporal*, com o NVM ocupando a posição de “centro da saciedade” e o HL, de “centro da fome”. Desde então, numerosos neuropeptídeos têm sido caracterizados em distintos núcleos hipotalâmicos, dentro de intrincados circuitos que interagem com sinais originados de órgãos periféricos, como a LEP e a insulina, para gerar sinais orexigênicos e anorexigênicos. Essa complexa rede participa não só no controle do apetite e saciedade como na modulação do balanço energético (Turenius et al., 2009; Sahu, 2004).

De fato, no hipotálamo há regiões que possuem neurônios com receptores de LEP (rLEP) que se comunicam entre si; esses neurônios enviam sinais para o sistema nervoso autônomo e regiões corticais que funcionam no sentido de produzir respostas metabólicas e manifestações comportamentais típicas desse hormônio (Zhao et

al., 2004). Acredita-se que a forma longa do rLEP seja responsável pela transdução do sinal intracelular da LEP (Lee et al., 1996; Malik & Young, 1996). Esta forma de rLEP tem sido localizada em vários sítios hipotalâmicos, incluindo o NVM, HL, núcleo arqueado (NAQ), núcleo dorsomedial (NDM) e núcleo paraventricular (PVN) (Mercer et al., 1996). Injeções centrais de LEP ativam neurônios nesses sítios (Elmqvist, Ahima, Maratos-Flier, Flier & Saper, 1997; Hakansson, Brown, Ghilardi, Skoda & Meister, 1998). O NAQ integra sinais periféricos e modula o apetite e o metabolismo, sendo ele e o NVM os sítios onde a ação da LEP é mais efetiva para a redução da ingestão de alimento e do peso corporal (Jacob et al., 1997).

Além do hipotálamo, rLEPs também são encontrados no plexo coroide (Lynn, Cao, Considine, Hyde & Caro 1996; Malik & Young 1996) e na área tegmentar ventral (ATV). Neurônios dopaminérgicos importantes para modulação do comportamento motivado e dependência são encontrados na ATV. Estes neurônios respondem à LEP reduzindo a sua taxa de disparo e têm um papel importante na regulação do comportamento alimentar (Hommel et al., 2006).

Outras áreas nervosas envolvidas com a ação da LEP são: a *amígdala* (central e posterodorsal), a qual modula, pelo menos parcialmente, a LEP circulante; o *núcleo accumbens*; as porções caudal e intermediária do *núcleo solitário* (no tronco encefálico) e a *área postrema*. Todas essas áreas estão envolvidas no controle de comportamentos relacionados com os estímulos naturais tais como ingestão de alimentos, comportamento sexual, incentivo e aprendizado instrumental, tendo também um papel na dependência química (Yang et al., 2009; Kelley, 2004).

Pesquisas têm demonstrado que a LEP modula o apetite por inibição da formação de neuropeptídios orexigênicos e aumento dos neuropeptídios anorexígenos (Romero & Zanesco 2006). Entre os neurônios sensíveis à LEP estão incluídos aqueles que produzem o *neuropeptídio Y* (NPY), a *galanina*, a *orexina*, os *endocanabinoides* (ECB), a *neurotensina*, o *fator liberador da corticotrofina* (CRF) etc (Tsuneki, Wada & Sasaoka, 2009; Aszalós, 2007).

O NPY tem sido apontado como o principal sistema de neuropeptídios orexigênico implicado na ação mediada da LEP no hipotálamo. O NPY parece ser o mais potente sinal orexigênico endógeno em vários mamíferos; sua atividade neural é aumentada na hiperfagia observada no diabetes mellitus experimental bem como em vários modelos experimentais e genéticos de obesidade. A administração central contínua ou repetida de NPY produz hiperfagia, ganho de peso corporal e obesidade (Jirmeson & Wolfe, 2004; Kalra, Dube, Sahu, Phelps & Kalra, 1991; Kalra et al., 1999, Sahu, Kalra & Kalra, 1983; Sahu et al., 1992; Catzeflis et al., 1993; Zarjevski, Cusin, Vettor, Rohner-Jeanrenaud & Jeanrenaud, 1993).

Além da importante função dos receptores de orexina no controle das ações insulina/leptina hipotalâmicas, estudos têm demonstrado que os *receptores canabinoides* (rCB) parecem estar envolvidos nos efeitos moduladores de LEP sobre a homeostasia energética.

O primeiro receptor canabinoide, CB1, foi identificado em 1988 (Devane et al., 1988) e logo em seguida foi descoberto um segundo, o CB2 (Munro, Thomas & Abu-Shaar, 1993). O nome desses receptores se deve à história da sua identificação, que foi motivada pela busca do local de ação no sistema nervoso do princípio ativo da *Cannabis sativa* (maconha ou marijuana), o Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (THC). Em 1992, dois ligantes endógenos desses receptores foram isolados, a *anandamida* (*N*-araquidonoil etanolamina) e o *2-araquidonoil glicerol* (2-AG), que receberam a denominação genérica de *endocanabinoides* (ECB). Os rCBs são ativados naturalmente pelos ECB, que estão presentes principalmente em áreas cerebrais envolvidas com o comportamento alimentar.

Embora a *Cannabis* seja cultivada há mais de cinco mil anos para aplicação na manufatura de tecidos e aplicação medicamentosa (na Medicina Tradicional Chinesa tem indicação no tratamento de câimbras, dores reumáticas e menstruais), somente em 1964 o THC, o seu princípio ativo, foi isolado e a sua estrutura química determinada por Y. Gaoni e R. Mechoulam. Atualmente, análogos sintéticos do THC têm sido usados como antieméticos e estimulantes do apetite em casos específicos. A distribuição tecidual dos receptores CB1 explica a maior parte dos efeitos psicotrópicos do THC, estando os receptores periféricos CB2 mais associados à resposta imune (Francischetti & Abreu, 2006). O sistema endocanabinoide inclui os dois receptores canabinoides, CB1 e CB2, os ligantes endógenos e as enzimas que catalisam sua biossíntese e degradação (Devane et al., 1992).

A LEP diminui os níveis de ECB no hipotálamo, à semelhança do que faz com outros mediadores orexigênicos. Na realidade, o efeito canabinoide pode ser no sentido de estimular ou inibir o comportamento alimentar, dependendo da taxa do mesmo. Camundongos obesos, geneticamente deficientes nas vias de sinalização da LEP, apresentam elevadas concentrações hipotalâmicas de ECB.

Há evidências de que a LEP exerça influência na regulação *feedback* dos neurônios secretores de TRF, que é o fator hipotalâmico regulador da secreção dos *hormônios tireoidianos*, T3 e T4, que são os maiores reguladores da homeostasia energética. Baixos níveis de T3 e T4 refletem uma disfunção dos eixos *hipotálamo-hipófise-tireoide* (HHT) e *hipotálamo-hipófise-adrenal* (HHA) em pacientes com ANN (Torsello et al., 2007; Riccioni et al., 2004).

A insulina e as citocinas promovem a liberação da LEP, enquanto a testosterona, as catecolaminas e a exposição ao frio reduzem a produção da mesma. Fatores como jejum prolongado, exercício físico e estresse diminuem os níveis circulantes desse hormônio no organismo. De fato, a insulina funciona como um dos hormônios reguladores da secreção de LEP pelo tecido adiposo. Já os GCs têm sua taxa aumentada pela redução ou restrição alimentar, inibindo a secreção dessa substância durante o dia pela redução da sensibilidade à insulina (Romero & Zanesco, 2006; Hermsdorff, Vieira & Monteiro, 2006).

É importante lembrar que, além dos hormônios que funcionam como sinais metabólicos periféricos, promovendo a ativação de circuitos neuronais homeostáticos, como a LEP e a insulina, há os estímulos sensoriais, que terminam por ativar também circuitos hipotalâmicos reguladores do apetite ou da saciedade. O paladar da comida e o nível de oferta da mesma são reconhecidos como um dos maiores fatores envolvidos na regulação da alimentação (Könner, Klöckner & Brüning, 2009).

LEP na anorexia nervosa

Os transtornos alimentares, particularmente a ANN, são transtornos psiquiátricos de alta morbidade e mortalidade que são caracterizados por alterações na ingestão de alimentos e em funções neuroendócrinas (Licinio, 1997). Segundo Bouça e Sampaio (2002), a ANN pode estar relacionada a fatores genéticos variáveis que possivelmente criam riscos de outros familiares desenvolverem esse transtorno. Sem dúvida, o conjunto formado por fatores biológicos, psicológicos e familiares é determinante para o desenvolvimento de ANN.

Como mostrado acima, estudos tentam evidenciar a implicação de alterações dos sinais orexigênicos e anorexigênicos veiculados no sangue e fluido cérebro-espinhal no desenvolvimento e/ou manutenção dos distúrbios alimentares (Williams, Scott & Elmquist 2009; Hermsdorff et al., 2006). Baixos níveis plasmáticos de LEP são associados ao baixo peso e à baixa taxa de gordura corporal dos indivíduos anoréxicos, sugerindo um papel importante dos níveis dessa substância na ANN (Dickson et al., 2008). Mulheres magras possuem níveis mais altos do hormônio que mulheres anoréxicas, sendo importante ressaltar que esse primeiro grupo possui uma porcentagem de gordura maior do que o segundo grupo, no qual as perdas de gordura corporal são drásticas (Tolle et al., 2003).

Por serem mais resistentes aos efeitos da LEP, as mulheres necessitam de uma concentração desse hormônio de duas a três vezes mais alta que os homens.

Isto pode explicar a maior susceptibilidade feminina aos distúrbios alimentares e de peso corporal. Ou seja, as mulheres necessitam liberar uma taxa maior do hormônio em cada pulso para a devida regulação do apetite e manutenção do peso corporal dentro do ideal (Ribeiro et al., 2007; Licinio, Negrão & Mantzoros, 1998; Negrão et al. 1998).

LEP e amenorreia

Há evidências de que a LEP tenha um importante papel na função reprodutiva e no disparo da puberdade. A administração de LEP em mulheres com amenorreia hipotalâmica e deficiência relativa deste hormônio melhorou a atividade do eixo reprodutivo (eixo HHG), sugerindo que a LEP seja um sinal periférico necessário para a função reprodutiva normal (Welt et al., 2004). De fato, como um marcador do estado nutricional, a LEP atua no eixo HHG, regulando a secreção do fator liberador de gonadotrofina (GRF) e a secreção do LH. Além disso, rLEPs têm sido descobertos em tecidos reprodutores (Cervero et al., 2006).

Casos avançados de ANN podem ser acompanhados de *amenorreia*, que, segundo o CID-10 (*Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde*), é a ausência de pelo menos três ciclos menstruais consecutivos. A ANN é o único transtorno psiquiátrico que requer um déficit endócrino específico para sua confirmação diagnóstica, a amenorreia (Licinio, 1997). Segundo Vyver, Steinegger e Katzman (2008), a etiologia da disfunção menstrual é multifacetada e resulta de uma interação complexa de muitos fatores, incluindo perda de peso, diminuição da gordura corporal, hipoleptinemia, atitudes e comportamento alimentares anormais, exercícios intensos e estressores psicológicos.

Köpp et al., em 1997, testaram certos fatores séricos ligados à amenorreia (LEP, FSH, LH, estradiol e progesterona) com relação a sua capacidade de ser um marcador em pacientes de ANN e bulimia e somente a LEP se relacionou diretamente com a ocorrência de amenorreia no grupo estudado. O nível plasmático mínimo encontrado desse hormônio para que os episódios menstruais estejam presentes em mulheres com ANN é cerca de 1,85g/l, o qual permitiu a distinção entre pacientes anoréticas e bulímicas. Assim, a LEP tem um papel fundamental na manutenção da menstruação.

É importante considerar que uma intensa atividade física é frequentemente observada em pacientes de ANN e usualmente precede a dieta restritiva,

sendo a insatisfação com o corpo mais frequente em pacientes que praticam exercícios. A hiperatividade é muito frequente (47,42%) na ANN e pode ser descoberta em mais de 80% dos casos em estágios severos, seguida pela atividade de ginástica (25,79%), sem que haja diferença significativa entre homens e mulheres.

De fato, já foi observado que os níveis plasmáticos de LEP podem ser reduzidos pelo exercício de treinamento. Tal efeito tem sido atribuído às alterações no balanço de energia por melhora na sensibilidade à insulina, alterações no metabolismo dos lipídios e fatores desconhecidos (Kraemer, Chu & Castracane, 2002). Já a elevação subcrônica do nível central de LEP parece, em longo prazo, enfraquecer a ativação do eixo HHA induzida pelo exercício, através da inibição da ativação dos neurônios produtores de CRF do NPV, e potencialmente aumenta os efeitos anoréticos do CRF via a estimulação da expressão do receptor de rCRF(2) neste núcleo (Huang, Timofeeva & Richard, 2006).

LEP e o tratamento da anorexia

A descoberta da LEP ampliou o campo de estudo do comportamento alimentar, sendo bem evidente agora a implicação do metabolismo energético e das funções neuroendócrina e imune nos distúrbios alimentares, bem como o fato de este hormônio ter um efeito direto na regulação dessas funções.

Como visto acima, a variação na massa de gordura corporal implica diretamente na concentração sérica de LEP, ou seja, com a perda de gordura corporal o nível de LEP diminui (Uzum, Yucel, Omer, Issever & Ozbey, 2009). Isto promove alterações nos eixos HHG e HHT e as complicações já mencionadas acima. Logo, a hipoleptinemia é considerada o aspecto desencadeador das características somáticas e comportamentais dos pacientes com ANN (Müller, Föcker, Holtkamp, Herpertz-Dahlmann & Hebebrand, 2009).

Por essas razões, pesquisas farmacológicas têm se voltado para o desenvolvimento de sensibilizadores para a LEP, pois ela só age na presença de receptores específicos. Formas isômeras desse hormônio já são utilizadas em terapia de reposição, que vem sendo uma promessa de tratamento para a regulação de várias alterações endocrinológicas comuns na deficiência desse hormônio, como exemplo a regulação do comportamento alimentar, regulação neuroendócrina e função imune etc (Blüher & Mantzoros, 2009).

Além da proposta de reposição, com o objetivo de regular os aspectos endocrinológicos, estudos recentes apontam a relação da LEP com a depressão, tão presente em pacientes com ANN. O conhecimento a respeito da presença de rLEP em estruturas do sistema límbico estimulou estudos sobre o potencial do efeito antidepressivo da LEP, não havendo, no entanto, resultados conclusivos (Støving et al., 2008).

Outro sistema endógeno cuja intervenção constitui uma possibilidade terapêutica no controle da ANN é o endocanabinoide (Francischetti & Abreu, 2006). Há sugestões de que alterações neste sistema poderiam estar envolvidas na fisiopatologia das desordens alimentares, onde a sinalização deficiente da LEP tem sido também apontada. Frieling et al. (2009) observaram um aumento na expressão do receptor CB1 na ANN, já tendo sido sugerido que o aumento observado do nível plasmático de LEP poderia estar envolvido com a elevação na produção de ECN (Monteleone et al., 2005). Estudos clínicos e experimentais têm demonstrado que com os ECB ativando os receptores CB1 reduz-se a sensação de dor, controlam-se movimentos, mas também são inibidas a memória de curto prazo e a secreção de hormônios (GH, prolactina, gonadais), além de haver atuação sobre o eixo HHA e interferência no sono e no apetite (Tallet, Blundell & Rodgers, 2008; Di Marzo et al., 1998).

Ainda não há estudos clínicos que permitam sugestões de protocolos de tratamentos fármaco-psicoterapêuticos, envolvendo a LEP, para os transtornos alimentares. Porém o seu papel na motivação do comportamento alimentar e a relação do aumento de LEP na ANN apontam para a necessidade de estudos que esclareçam essa interação (Støving et al., 2008).

Considerações finais

A ANN continua sendo um desafio multidisciplinar, a complexidade desse transtorno é objeto de pesquisa em várias áreas. Algumas das descobertas apresentadas aqui, sobre a ação da LEP e a sua importância na regulação de várias funções orgânicas que se encontram alteradas em paciente com ANN, apontam para a necessidade de estudos mais aprofundados com o intuito de obterem-se dados mais precisos sobre a eficácia de um tratamento de reposição desse hormônio, bem como sobre o efeito da sua interação com outros hormônios na manutenção dos sintomas da anorexia.

A alta taxa de mortalidade associada à ANN e as importantes descobertas sobre a relevância da LEP, tanto no desencadeamento como na manutenção desse

transtorno, constituem um impulso motivador para o desenvolvimento de novos tipos de tratamento farmacológico a fim de restabelecer a homeostasia energética e melhorar o comportamento alimentar, diminuindo o risco de mortalidade e contribuindo com o trabalho do psicoterapeuta.

Referências

- Anand, B. K. & Brobeck, J. R. (1951). Localization of a "Feeding Center" in the hypothalamus of the rat. *Proc Soc Exp Biol Med*, 77, 323-324.
- Aschoff, J. (1984). Circadian timing. *Ann. NY Acad. Sci.*, 423, 442-468.
- Aszalós, Z. (2007). Some neurological and psychiatric complications of the disorders of the hypothalamo-hypophyseal system. *Orv Hetil.*, 148, 723-730.
- Ballone, G. J. (2003). Transtornos alimentares em adolescentes. Disponível em <<http://gballone/alimentar/alimentar2.html>>. Recuperado em 10 de março de 2009.
- Benoit, S. C., Tracy, A. L., Davis, J. F., Choi, D. & Clegg, D. J. (2008). Novel functions of orexigenic hypothalamic peptides. From genes to behavior. *Nutrition*, 24, 842-847.
- Blüher, S. & Mantzoros, C. S. (2009). Leptin in humans: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr*, 89, 991S-997S.
- Bouça, D. & Sampaio, D. (2002). Avaliação clínica das doenças do comportamento alimentar. *Rev. Portug. Psicossom*, 24, 121-133.
- Catzeflis, C., Pierroz, D. D., Rohner-Jeanrenaud, F., Rivier, J. E., Sizonenko, P. C. & Aubert, M. L. (1993). Neuropeptide Y administered chronically into the lateral ventricle profoundly inhibits both the gonadotropic and the somatotrophic axis in intact adult female rats. *Endocrin.*, 132, 224-234.
- Cervero, A., Domínguez, F., Horcajadas, J. A., Quiñonero, A., Pellicer, A. & Simón, C. (2006). The role of the leptin in reproduction. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 18(3), 297-303.
- CID-10. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. Disponível em <<http://www.datasus.gov.br/cid10/webhelp/cid10.htm>>. Recuperado em 3 de julho de 2009
- Cota, D., Marsicano, G., Lutz, B., Vicennati, V., Stalla, G. K., Pasquali, R. & Pagotto, U. (2003). Endogenous cannabinoid system as a modulator of food intake. *Int J Obes*, 27, 289-301.
- Devane, W. A., Dysarz, F. A., Johnson, M. R., Melvin, L. S. & Howlett, A. C. (1988). Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol. Pharmacol.*, 34, 605-613.
- Devane, W. A., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R. G., Stevenson, L. A., Griffin, G., Gibson, D., Mandelbaum, A., Etinger, A. & Mechoulam, R. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, 258, 1946-1949.

- Dickson, H., Brooks, S., Uher, R., Tchanturia, K., Treasure, J. & Campbell, I. C. (2008). The inability to ignore: distractibility in women with anorexia nervosa. *Psychol. Med.*, *1*, 1741-1748.
- Di Marzo, V., Melck, D., Bisogno, T. & De Petrocellis, L. (1998). Endocannabinoid: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends Neurosci.*, *21*, 521-528.
- Elmqvist, J. K., Ahima, R. S., Maratos-Flier, E., Flier, J. S. & Saper, C. B. (1997). Leptin activates neurons in ventrobasal hypothalamus and brainstem. *Endocrinology*, *138*, 839-842.
- Francischetti, A. E. & Abreu, V. G. (2006). O sistema endocanabinóide: nova perspectiva no controle de fatores de risco cardiometabólico. *Arq. Bras. Cardiol.*, *87*, 548-558.
- Friedman, J. M. & Halaas, J. L. (1998). Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, *395*, 763-770.
- Frieling, H., Albrecht, H., Jedtberg, S., Gozner, A., Lenz, B., Wilhelm, J., Hillemecher, T., de Zwaan, M., Kornhuber, J. & Bleich, S. (2009). Elevated cannabinoid 1 receptor mRNA is linked to eating disorder related behavior and attitudes in females with eating disorders. *Psychoneuroendocrin.*, *34*, 620-624.
- Gale, S. M., Castracane, V. D. & Mantzoros, C. S. (2004). Grelina e controle da energia de homeostase. *NewsLab*, *64*, 130-138.
- Gaoni, Y. & Mechoulam, R. (1964). Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc*, *86*, 1646-1647.
- Hakansson, M. L., Brown, H., Ghilardi, N., Skoda, R. C. & Meister, B. (1998). Leptin receptor immunoreactivity in chemically defined target neurons of the hypothalamus. *J. Neurosci.*, *18*, 559-572.
- Halaas, J. L. & Friedman, J. M. (1997). Obesity and the adipocyte. Leptin and its receptor. *J. Endocrin.*, *155*, 215-216.
- Hermisdorff, H. H. M., Vieira, M. A. Q. M. & Monteiro, J. B. R. (2006). LEP e sua influência na patofisiologia de distúrbios alimentares. *Rev. Nutr.*, *19*, 369-379.
- Hetherington, A.W. & Ranson, S.W. (1940). Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat Rec.*, *78*, 149-172.
- Hommel, J. D., Trinko, R., Sears, R. M., Georgescu, D., Liu, Z. W., Gao, X. B., Thurmon, J. J., Marinelli, M. & DiLeone, R. J. (2006). Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron*, *51*, 801-810
- Huang, Q., Timofeeva, E. & Richard, D. (2006). Regulation of corticotropin-releasing factor and its types 1 and 2 receptors by leptin in rats subjected to treadmill running-induced stress. *J. Endocrinol.*, *191*, 179-188.
- Jimerson, D. C. & Wolfe, B. E. (2004). Neuropeptides in eating disorders. *CNS Spectr.*, *9*, 516-522.

- Jacob, R. J., Dziura, J., Medwick, M. B., Leone, P., Caprio, S., During, M., Shulman, G. I. & Sherwin, R. S. (1997). The effect of leptin is enhanced by microinjection into the ventromedial hypothalamus. *Diabetes*, *46*, 150–152.
- Kalra, S. P., Dube, M. G., Sahu, A., Phelps, C. P. & Kalra, P. S. (1991). Neuropeptide γ secretion increases in the paraventricular nucleus in association with increased appetite for food. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, *88*, 10931-10935.
- Kalra, S. P., Dube, M. G., Pu, S., Xu, B., Horvath, T. L. & Kalra, P. S. (1999). Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr. Rev.*, *20*, 68–100.
- Kelley, A. E. (2004). Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, *27*, 765-776.
- Kim, S. K., Lee, G., Shin, M., Han, J. B., Moon, H. J., Park, J. H., Kim, K. J., Ha, J., Park, D. S. & Min, B. I. (2006). The association of serum leptin with the reduction of food intake and body weight during electroacupuncture in rats. *Pharm. Bioch. Behav.*, *83*, 145–149.
- Könner, A. C., Klöckner, T. & Brüning, J. C. (2009). Control of energy homeostasis by insulin and leptin: targeting the arcuate nucleus and beyond. *Physiol. Behav.*, *97*, 632-638.
- Konstantinidis, D., Paletas, K., Koliakos, G. & Kaloyianni, M. (2009). The ambiguous role of the Na⁺-H(+) exchange isoform 1 (NHE1) in leptin-induced oxidative stress in human monocytes. *Cell Stress Chaperones*, *14*, 591-601.
- Köpp, W., Blum, W. F., von Prittwitz, S., Ziegler, A., Lübbert, H., Emons, G., Herzog, W., Hepertz, S., Deter, H. C., Renschmidt, H. & Hebebrand, J. (1997). Low leptin levels predict amenorrhea in underweight and eating disordered females. *Mol. Psych.*, *2*, 335-340.
- Kraemer, R. R., Chu, H. & Castracane, V. D. (2002). Leptin and exercise. *Exp. Biol. Med.*, *227*, 701-708.
- Lee, G. H., Proenca, R., Montez, J. M., Carroll, K. M., Darvishzadeh, J. G., Lee, J. I. & Friedman, J. M. (1996). Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice, *Nature*, *379*, 632-635.
- Licínio, J. (1997). Leptin in anorexia nervosa and amenorrhea. *Mol. Psych.*, *2*, 267–269.
- Licínio, J., Negrão, A. B. & Mantzoros, C. (1998). Sex differences in circulating human leptin pulse amplitude: clinical implications. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, *83*, 1407-1413.
- Lobera, I. J. & Bolanos Rios, P. (2009). Eating behaviour and body image in a sample of adolescents from Sevilla. *Nutr. Hosp.*, *24*, 568-573.
- Lobera, I. J., Humanes, S. E. & Fernández, M. J. (2008). Physical activity, eating behavior, and pathology. *Arch. Latinoam. Nutr.*, *58*, 280-285.
- Lo Sauro, C., Ravaldi, C., Cabras, P. L., Faravelli, C. & Ricca, V. (2008). Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and eating disorders. *Neuropsychobiol.*, *57*, 95-115.

- Lynn, R. B., Cao, G. Y., Considine, R.V., Hyde, T. M. & Caro, J. F. (1996). Autoradiographic localization of leptin binding in the choroid plexus of ob/ob and db/db mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 219, 884-889.
- Malik, K. F. & Young III, W. S. (1996). Localization of binding sites in the central nervous system for leptin (OB protein) in normal, obese (ob/ob), and diabetic (db/db) C57BL/6J mice. *Endocrinology*, 137, 1497-1500.
- Mercer, J. G., Hoggard, N., Williams, L. M., Lawrence, C. B., Hannah, L. T. & Trayhurn, P. (1996). Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization. *FEBS Lett.*, 387, 113-116.
- Monteleone, P., Matias, I., Martiadis, V., De Petrocellis, L., Maj, M. & Di Marzo, V. (2005). Blood levels of the endocannabinoid anandamide are increased in anorexia nervosa and binge-eating disorder, but not in Bulimia Nervosa. *Neuropsychopharmacol.*, 30, 1216-1221.
- Müller, T. D., Föcker, M., Holtkamp, K., Herpertz-Dahlmann, B. & Hebebrand, J. (2009). Leptin-mediated neuroendocrine alterations in ANNN: somatic and behavioral implications. *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N Am.*, 18, 117-129.
- Munro, S., Thomas, K. L. & Abu-Shaar, M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 365, 61-65.
- Negrão, A. B., Licinio, J., Mantzoros, C., Wong M. L., Palladino-Negro, P., Cerneal, L. & Gold, P.W. (1998). Daily secretion differences of leptin in men and women: neuroendocrinology possible implications of eating disorders. *Rev Psiquiatr. Clin.*, 25, 184-190.
- Pagotto, U., Marsicano, G., Cota, D., Lutz, B. & Pasquali, R. (2006). The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr. Rev.*, 27, 73-100.
- Riccioni, G., Menna, V., Lambo, M. S., Della Vecchia, R., Di Ílio, C. & De Lorenzo D'Orazio, N. (2004). Leptin and hypothalamus-hypophysis-thyroid axis. *Clin. Ter.*, 155, 29-31.
- Ribeiro, S. M. L., dos Santos, Z. A., da Silva, R. J., Louzada, E., Donato Jr, J. & Tirapegui, J. (2007). LEP: aspectos sobre o balanço energético, exercício físico e amenorréia do esforço. *Arq Bras Endocrinol Metab.*, 51, 11-24.
- Romero, C. E. M. & Zanesco, A. (2006). O papel dos hormônios lep e grelina na gênese da obesidade. *Nutr.*, 19, 85-91.
- Sabath Silva, E. F. (2002). Leptin. *Ver. Invest. Clin.*, 54, 161-165.
- Sahu, A. (2004). Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance. *Front. Neuroendocr.*, 24, 225-53.
- Sahu, A., Kalra, P. S. & Kalra, S. P. (1983). Food deprivation and ingestion induce reciprocal changes in neuropeptide y concentrations in the paraventricular nucleus. *Peptides*, 9, 83-86.

- Sahu, A., Sninsky, C. A., Phelps, C. P., Dube, M. G., Kalra, P. S. & Kalra, S. P. (1992). Neuropeptide y release from the paraventricular nucleus increases in association with hyperphagia in streptozotocin-induced diabetic rats. *Endocrin.*, *131*, 2979–2985.
- Støving, R. K., Andries, A., Brixen, K., Flyvbjerg, A., Hørder, K. & Frydstyk, J. (2009). Leptin, ghrelin, and endocannabinoids: potential therapeutic targets in ANNN. *J. Psychiatr Res.*, *43*, 671–679.
- Tallet, A. J., Blundell, J. E. & Rodgers, R. J. (2008). Endogenous opioids and cannabinoids: system interactions in the regulation of appetite, grooming and scratching. *Physiol. Behav.*, *94*, 422–431.
- Tolle, V., Kaden, M., Bluett-Pajot, M. T., Jure, D., Foulon, C., Bossu, C., Dardennes, R., Mounier, C., Zizzari, P., Lang, F., Epelbaum, J. & Estour, B. (2003). Balance in ghrelin and leptin plasma levels in ANNN patients and constitutionally thin women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, *88*, 109–116.
- Torsello, A., Brambilla, F., Tamiazzo, L., Bulgarelli, I., Rapetti, D., Bresciani, E. et al. (2007). Central dysregulations in the control of energy homeostasis and endocrine alterations in anorexia and bulimia nervosa. *J Endocrinol Investig.*, *30*, 962–976.
- Tsuneki, H., Wada, T. & Sasaoka, T. (2009). Role of orexin in the regulation of glucose homeostasis. *Acta Physiol.* *198*(3), 335–348.
- Turenius, C. I., Charles, J. R., Tsai, D. H., Ebersole, P. L., Htut, M. H., Ngo, P., Lara, R. & Stanley, B. G. (2009). The tuberous lateral hypothalamus is a major target for GABA(A) – but not GABA(B)-mediated control of food intake. *Brain Res.*, *1283*, 65–72.
- Uher, R., Murphy, T., Friederich, H. C., Brammer, M. J., Giampietro, V., Dalglish, T., Phillips, M. L., Ng, V. W., Andrew, C. M., Williams, S. C., Campbell, I. C. & Treasure, J. (2005). Functional neuroanatomy of body shape perception in healthy and eating-disordered women. *Biol. Psych.*, *58*, 990–997.
- Uzum, A.K., Yucel, B., Omer, B., Issever, H. & Ozbey, N. C. (2009). Leptin concentration indexed to fat mass is increased in untreated ANNN patients. *Clin. Endocrinol.*, *71*, 33–39.
- Vyver, E., Steinegger, C. & Katzman, D. K. (2008). Eating disorders and menstrual dysfunction in adolescents. *Ann. NY Acad. Sci.*, *1135*, 253–264.
- Welt, C. K., Chan, J. L., Bullen, J., Murphy, R., Smith, P., DePaoli, A. M., Karalis, A. & Mantzoros, C. S. (2004). Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N. Engl. J. Med.*, *351*, 987–997.
- Williams, K. W., Scott, M. M. & Elmquist, J. K. (March 2009). From observation to experimentation: leptin action in the mediobasal hypothalamus. *Am. J. Clin. Nutr.*, *89*, 985S–990S.
- Zarjevski, N., Cusin, I., Vettor, R., Rohner-Jeanrenaud, F. & Jeanrenaud, B. (1993). Chronic intracerebroventricular neuropeptide – y administration to normal rats mimics hormonal and metabolic changes of obesity. *Endocrin.*, *133*, 1753–1758.

- Zhao, J., Townsend, K. L., Schulz, L. C., Kunz, T. H., Li, C. & Widmaier, E. P. (2004). Leptin receptor expression increases in placenta, but not hypothalamus, during gestation in *Mus musculus* and *Myotis lucifugus*. *Placenta*, 25(8-9): 712-722.
- Yang, X., Yan, J., Lu, B., Zhao, X., Lei, Q., Yang, D., Chen, K. & Zhao, G. (2009). Fos expression and hormone changes following electrical stimulation of the posterodorsal amygdala and the effects on food intake in conscious female rats. *Brain Res.*, 1273, 83-91.

Recebido em 25 de junho de 2011

Aceito para publicação em 21 de dezembro de 2011