

Sinalização cerebral do apetite*

Appetite brain sinalization

Daniel Damiani¹, Durval Damiani²

*Recebido do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). São Paulo, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Os mecanismos de controle do apetite têm sido estudados, focados principalmente nas funções hipotalâmicas, regulando o aspecto metabólico da alimentação. O objetivo deste estudo foi demonstrar alguns dos principais mecanismos reguladores centrais do apetite, incluindo suas conexões com centros corticais superiores.

CONTEÚDO. Os sistemas de controle do apetite estão muito mais voltados para o armazenamento energético do que para a perda de peso. O desejo de comer, os estímulos olfatórios, visuais, de memória e de recompensa passam por centros superiores, em regiões de córtex orbitofrontal, núcleo *accumbens*, pálido ventral, dentre outras numerosas estruturas, modulando assim o apetite.

CONCLUSÃO: A compreensão desses mecanismos não só hipotalâmicos, mas também corticais do apetite abrem novos alvos terapêuticos para o tratamento da obesidade.

Descritores: Apetite, Controle central do apetite, Obesidade.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The mechanisms that control the appetite have been studied mainly focusing on the hypothalamic functions, which regulates the metabolic aspects of feeding. We will describe others cerebral connections in food intake regulation.

CONTENTS: Systems appetite control is much more focused on the energy storage than for weight loss. The desire to eat, olfactory stimuli, visual, memory and reward go through higher centers in regions of orbitofrontal cortex, nucleus accumbens,

ventral pallidum, among numerous other structures, thereby modulating the appetite.

CONCLUSION: Understanding these mechanisms not only hypothalamic but also cortical, opens new therapeutic targets for the treatment of obesity.

Keywords: Appetite, Central appetite control, Obesity.

INTRODUÇÃO

A vida moderna traz consigo uma verdadeira “explosão” de obesidade, acometendo praticamente todas as regiões do mundo e todas as classes sociais. Com a obesidade, que muitas vezes já se inicia na infância, vem uma série de consequências metabólicas deletérias para o organismo, reduzindo a qualidade de vida e a longevidade. A mudança ambiental e do estilo de vida, associada a padrões de respostas fisiológicas que são trazidas do homem primitivo (fenótipo poupador de energia) acabam por ser a resposta mais provável para essa verdadeira explosão na prevalência de obesidade^{1,2}. Os genes, em humanos, não causam diretamente a obesidade, mas predis põe o indivíduo a se tornar obeso. Assim, pode-se dizer que uma fração da população é geneticamente predisposta aos estímulos ambientais para a obesidade, enquanto outra fração é resistente³.

Pode-se dizer que a “obesidade exógena” ocorre quando a predisposição individual para lidar com um ambiente restritivo, marcada pela genética, epigenética e/ou experiências no início da vida, é confrontada com um ambiente de plenitude e abundância alimentar. Dessa forma, a adiposidade aumentada, em indivíduos predispostos, deve ser vista como uma resposta fisiológica normal a um ambiente modificado e não uma doença do sistema regulador⁴.

O CONTROLE DO PESO – UM GRANDE DESAFIO!

A ingestão alimentar e o gasto de energia são controlados por sistemas neurais complexos e redundantes, verdadeiros sistemas integradores, recebendo sinais aferentes desde o sistema digestório passando pelo tecido adiposo e chegando às estruturas centrais. Tem ocorrido muito progresso na identificação do papel do hipotálamo e do tronco encefálico (porção caudal) nos vários mecanismos hormonais e neurais pelos quais o cérebro é informado sobre a disponibilidade dos nutrientes ingeridos e estocados. Em consequência, vias eferentes determinam uma resposta comportamental, autonômica e endócrina, levando à redução da ingestão alimentar e ao aumento do gasto energético. Pouca atenção, no entanto, tem sido dada aos sistemas corticais que, em muitas situações, “vencem” os sistemas de controle metabólico, exercidos pelo hipotálamo.

1. Biomédico da Universidade de Santo Amaro (UNISA); Professor de Neurociências da Faculdade Santa Marina e Interno do Curso de Medicina da Faculdade Cidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

2. Professor Livre-Docente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Chefe da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, (FMUSP). São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 31 de agosto de 2010

Aceito para publicação em 12 de novembro de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. Daniel Damiani

Rua Bela Cintra, 2117/09 – Jardins

01415-000 São Paulo, SP.

Fone: (11) 9655-2577

Email: dani.neurocirurgia@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

No cérebro, os três maiores componentes desse sistema parecem ser: o tronco encefálico, hipotálamo (centro integrador) e o córtex (órbitofrontal, núcleos da base, ínsula, sistema límbico, núcleo *accumbens* e complexo amigdalóide).

A primeira estação de controle para a interpretação nutricional está na porção caudal do tronco encefálico, que recebe informação das papilas gustativas, do aparelho olfativo e do trato gastrintestinal, este último, através de aferências vagais. Com esta informação, a maquinaria oromotora (presente nos núcleos do tronco encefálico bem como nos núcleos da base) é ativada para a ingestão do alimento e sua evolução pelo trato gastrintestinal.

O hipotálamo, especialmente no núcleo arqueado (ARC) é o local de integração nutricional, recebendo informações que se originam em órgãos periféricos e mediados por hormônios circulantes e metabólitos, bem como por vias neurais procedentes do tronco cerebral. O ARC é influenciado também por sinais provenientes dos núcleos laterais e paraventriculares do hipotálamo. Os núcleos laterais recebem diversas aferências: sistema de recompensa, informações relacionadas à memória, sistemas motivacionais e de aprendizado, sinais vagais, do núcleo *accumbens*, do complexo amigdalóide, do núcleo pálido ventral; todos, sendo integrados nestes locais e correlacionando-se diretamente (via produção de histamina, neurotensina, hipocretina, orexina e melanina) com o ARC.

O sistema córtico-límbico permite interagir com o ambiente que oferece o alimento, incluindo a sua procura e seu armazenamento, levando em conta a experiência, a disponibilidade e o custo. A visão, o apetite hedônico e a palatabilidade de alimentos já familiares contam nessas escolhas. O contexto social, os hábitos e as regras religiosas também determinam as escolhas alimentares.

A influência límbica é maior que a necessidade metabólica do alimento.

O CONTROLE DE A INGESTÃO ALIMENTAR

Diante das necessidades energéticas de todo ser vivo, a obtenção de nutrientes é um passo extremamente importante para a sobrevivência e não é de se estranhar que seu controle seja extremamente complexo e confiável. O sistema funciona como “recepção de sinal – integração – saída do sinal” (Figura 1).

INFORMAÇÃO SOBRE OS NUTRIENTES

Uma vez diante do alimento, o odor, o aspecto e o paladar são essenciais para a ingestão. As papilas gustativas discriminam o tipo de sabor que o alimento apresenta: para o doce e para os aminoácidos (considerados alimentos “benéficos”), o amargo (que pode incluir várias toxinas potencialmente danosas) e os transmitidos através de receptores acoplados à proteína G. O sabor salgado é mediado através de canais de sódio sensíveis a amilorida e o sabor azedo é mediado por um transportador de canal iônico (TRP). Ainda há dúvidas se existe um receptor específico para gordura, como ocorre em roedores. Dessa forma, informações sobre glicose, aminoácidos e lipídeos são levadas ao cérebro para o processo de “integração”.

Piruvato e lactato inibem a ingestão alimentar diferentemente em animais que se tornam obesos, comparados aos magros. Durante a hidrólise da caseína produz-se um heptapeptídeo que estimula a ingestão alimentar em animais de experimentação – é

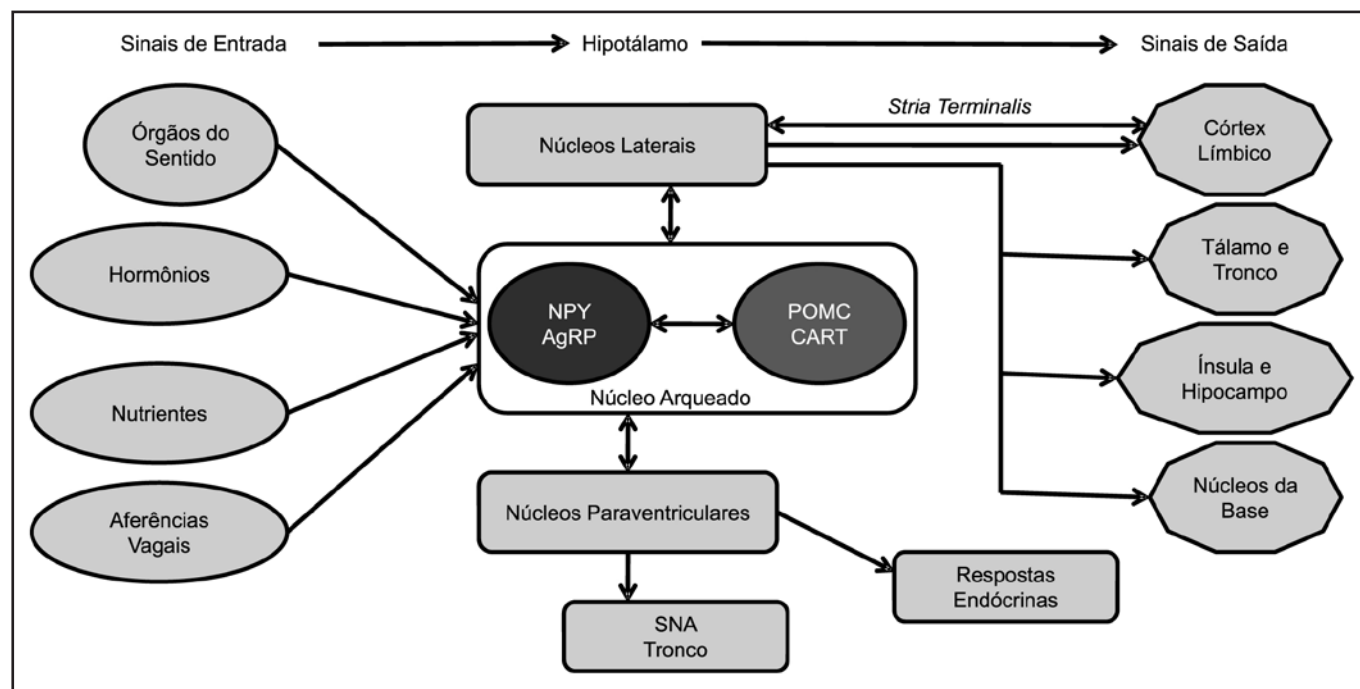


Figura 1 – Sistema simplificado de recepção de sinal (input) proveniente dos vários sensores periféricos, integração do sinal, analisando as ações adequadas àquele “input” e comando para alguma ação frente aos sinais recebidos.

NPY = neuropeptídeo Y; AgRP = peptídeo relacionado ao gene agouti, POMC = pró-ópio melanocortina; CART = transcritos relacionados à anfetamina e cocaína; SNA = sistema nervoso autônomo.

a β -casomorfina. Os outros peptídeos desse grupo inibem a ingestão alimentar, incluindo calcitonina, apolipoproteína A-IV, a forma cíclica da histidil-prolina, várias citocinas e TRH (hormônio liberador de tireotrofina). Vários desses peptídeos agem em receptores gastrintestinais ou hepáticos e encaminham seus sinais via aferente vagal⁵.

OS SINALIZADORES INTESTINAIS

No tubo digestivo, quimiorreceptores e mecanorreceptores informam sobre a quantidade de nutrientes que está estocada temporariamente no trato gastrintestinal. Estabelece-se aí, uma importante comunicação intestino-cérebro⁶. No estômago, os nutrientes são percebidos por estiramento vagal e sensores presentes na mucosa gástrica. Fatores neurotróficos (como o BDNF – *brain-derived neurotrophic factor* e Neurotrofina-3) são essenciais para a aferência vagal da parede do estômago. A ghrelina, secretada no fundo gástrico quando o estômago está vazio, dá um poderoso sinal de fome para o cérebro e sua secreção é inibida com a ingestão alimentar.

Na porção alta do intestino delgado, a colecistocinina (CCK), uma incretina, atuando via receptor CCK-A no trato gastrintestinal, sinaliza a saciedade via vagal, motivado principalmente pela presença de lípidos e proteínas⁷. Esses sinais são transmitidos ao núcleo do trato solitário (NTS) e daí, a centros superiores, incluindo o núcleo parabraquial e o complexo amigdalóide, dentre outros.

Nas porções mais baixas do intestino delgado e colo, o peptídeo YY (PYY) e o peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1), também uma incretina, são secretados pela estimulação direta dos nutrientes na parede intestinal, bem como por reflexos originados na porção mais alta do intestino. Tanto PYY₍₃₋₃₆₎ quanto GLP-1 são anoréxicos. O PYY₍₃₋₃₆₎ além de suprimir a ingestão alimentar, modula a atividade da área tegumentar ventral (VTA) e o núcleo *striatum* ventral⁸.

Sinais advindos do fígado, pâncreas e músculos também são enviados ao cérebro informando sobre a disponibilidade de nutrientes, mediados por diversas outras incretinas. A enterostatina, um pentapeptídeo produzido da clivagem da colipase pancreática reduz a ingestão alimentar. Este peptídeo difere da CCK, reduzindo seletivamente a ingestão de gorduras. A bombesina e seu análogo humano GIP (peptídeo inibidor de gastrina ou peptídeo insulina-gastrina) reduz a ingestão alimentar em indivíduos obesos e em magros. Hormônios pancreáticos incluindo glucagon, amilina e polipeptídeo pancreático também reduzem a ingestão alimentar⁵.

SINALIZADORES DO TECIDO ADIPOSEO

De especial importância são os sinais advindos do tecido adiposo, o maior local de estoque energético do organismo e um dos mais importantes órgãos endócrinos.

A leptina, uma proteína de 16kDa, produzida principalmente pelo tecido adiposo subcutâneo, informa o cérebro da presença de excesso de tecido adiposo, induzindo bloqueio do neuropeptídeo Y (NPY), um potente orexígeno e suprimindo o apetite. Quando as reservas de gordura estão baixas, a diminuição de leptina estimula a produção de NPY com aumento de apetite. Além disso,

a reduzida secreção de leptina reduz o gasto energético, reduz a secreção de hormônios tireoidianos e de gonadotrofinas e aumenta a secreção de cortisol⁹, levando ao depósito central de gordura. O tecido adiposo secreta uma série de substâncias, chamadas em conjunto de adipocitocinas, que são marcadores inflamatórios: interleucina 6 (IL-6), leptina, fator de necrose tumoral (TNF), resistina, adiponectina, PAI-1 (inibidor do ativador de plasminogênio 1), angiotensinogênio, visfatina, interleucina 1 (IL-1).

A obesidade é marcada pelo aumento das citocinas séricas, com exceção da adiponectina. A resistina é uma proteína de 12kDa, sendo também uma molécula de sinalização durante o processo inflamatório, produzida por macrófagos, tecido adiposo, pâncreas e placenta. Sua função é aumentar a síntese hepática de glicose e reduzir a utilização de glicose no tecido muscular; sua atividade é anti-insulínica levando à hiperglicemia. Os níveis de resistina são diretamente relacionados aos níveis de tecido adiposo presentes no organismo. O PAI-1 inibe a fibrinólise, sendo então, pró-trombótico. O PAI-1 aumenta suas concentrações na vigência de hipertrigliceridemia e hiperinsulinemia. A visfatina (*visceral fat*), produzida no tecido adiposo visceral, tem um papel ainda controverso em relação à obesidade e à resistência à insulina¹⁰. Em alguns estudos, ela aumenta de acordo com o ganho de peso e a resistência à insulina e, em outros, parece haver redução. A apelina, descrita em 2005¹¹ é produzida no tecido adiposo e aumenta sob estímulo de insulina e de TNF α (fator de necrose tumoral α), estando envolvida na resistência à insulina. A omentina, descrita em 2006¹² tem grande produção no tecido adiposo omental e tem relação inversa com a obesidade, parecendo ser, da mesma forma que a adiponectina, uma adipocitocina protetora da resistência a insulina e da síndrome metabólica. Apresenta correlação negativa com o HOMA (*homeostasis model assessment* – um índice de resistência à insulina) e positiva com a adiponectina e com o HDL colesterol. Como se pode perceber, o tecido adiposo produz uma série de substância pró-inflamatórias, havendo, de certa forma, uma importante integração entre o tecido adiposo e o sistema imunológico (por exemplo: enquanto que a leptina induz uma maior resposta Th1, a adiponectina suprime a fagocitose – papel anti-inflamatório) não sendo exagero dizer que quando estamos subnutridos ou mesmo desnutridos, há um estado de “imunossupressão”, enquanto que, quando se está obeso, há um estado de “inflamação crônica”.

HIPOTÁLAMO – UM CONTROLADOR MAIOR DO APETITE

O núcleo arqueado (ARC) constitui-se, dentro do hipotálamo, numa área maior de integração entre os diversos sinais oriundos da periferia e do tronco cerebral, determinando ações que visam adequar o balanço energético do organismo. A leptina é um dos sinais que provém do tecido adiposo, informando o cérebro sobre os estoques de gordura do corpo. A leptina inibe, no ARC, a produção de dois potentes orexígenos: Neuropeptídeo Y (NPY) e a proteína relacionada ao gene Agouti (AgRP). Os neurônios NPY/AgRP são estimuladores de a ingestão alimentar, mas curiosamente, em animais *knock-out* para os genes *NPY* e *AgRP* observa-se pouca interferência na ingestão alimentar, enquanto que a ablação aguda desses neurônios no animal adulto levava

a profunda perda de peso e inibição do apetite. Isto indica que outras vias podem compensar a perda de NPY/AgRP no início do desenvolvimento, mas não em fase posterior da vida¹³.

Outra sub-população neuronal expressa pró-ópio-melanocortina (POMC) e transcritos relacionados à anfetamina e cocaína (CART) com papel anoréxico. A POMC é precursora de vários produtos, especialmente o α MSH ou seu análogo estável melanotan II (MTII) que atuam em receptores de melanocortina (especialmente o tipo 4 –MC4R) induzindo perda de apetite. Esses dois grupos de neurônios presentes no ARC, NPY/AgRP de um lado e POMC/CART de outro funcionariam como um sistema de “acelerador – freio” para a ingestão alimentar com colaterais axonais (sinapses GABAérgicas) locais ligando esses grupos de neurônios¹⁴. Como os neurônios NPY produzem ácido gama aminobutírico (GABA) eles inibem os neurônios POMC através de receptores Y1, assim como de receptores GABA. Na ausência dessa atividade GABAérgica, nota-se uma prevalência do comportamento orexígeno (Figura 2).

INTEGRAÇÃO ENTRE OS SINAIS EMITIDOS PELOS NUTRIENTES E A SECREÇÃO HORMONAL

Tanto os neurônios NPY/AgRP quanto os da POMC expressam receptores de leptina e são regulados diretamente pela leptina. Dessa forma, baixas concentrações de leptina resultam em aumento de apetite e supressão do gasto energético enquanto altas concentrações levam a inibição do apetite e aumento do gasto energético. Além de sua ação através dos receptores da classe das citocinas, ativando as enzimas Jannus quinase 2 (JAK2) e STATs, especialmente o STAT 3, a leptina atua em outras vias intracelulares incluindo a ERK (quinase sensível a estímulos externos), o PI3K (fosfatidil inositol 3 quinase) e cAMP/PDE3B (AMP cíclico e fosfodiesterase 3B). A perda do sinal de PI3K atenua a inibição do apetite induzida pela leptina e a estimulação do sistema nervoso simpático (que leva a aumento do gasto energético). A insulina atua no cérebro, suprimindo a atividade dos neurônios produtores de NPY e aumentando a atividade dos neurônios

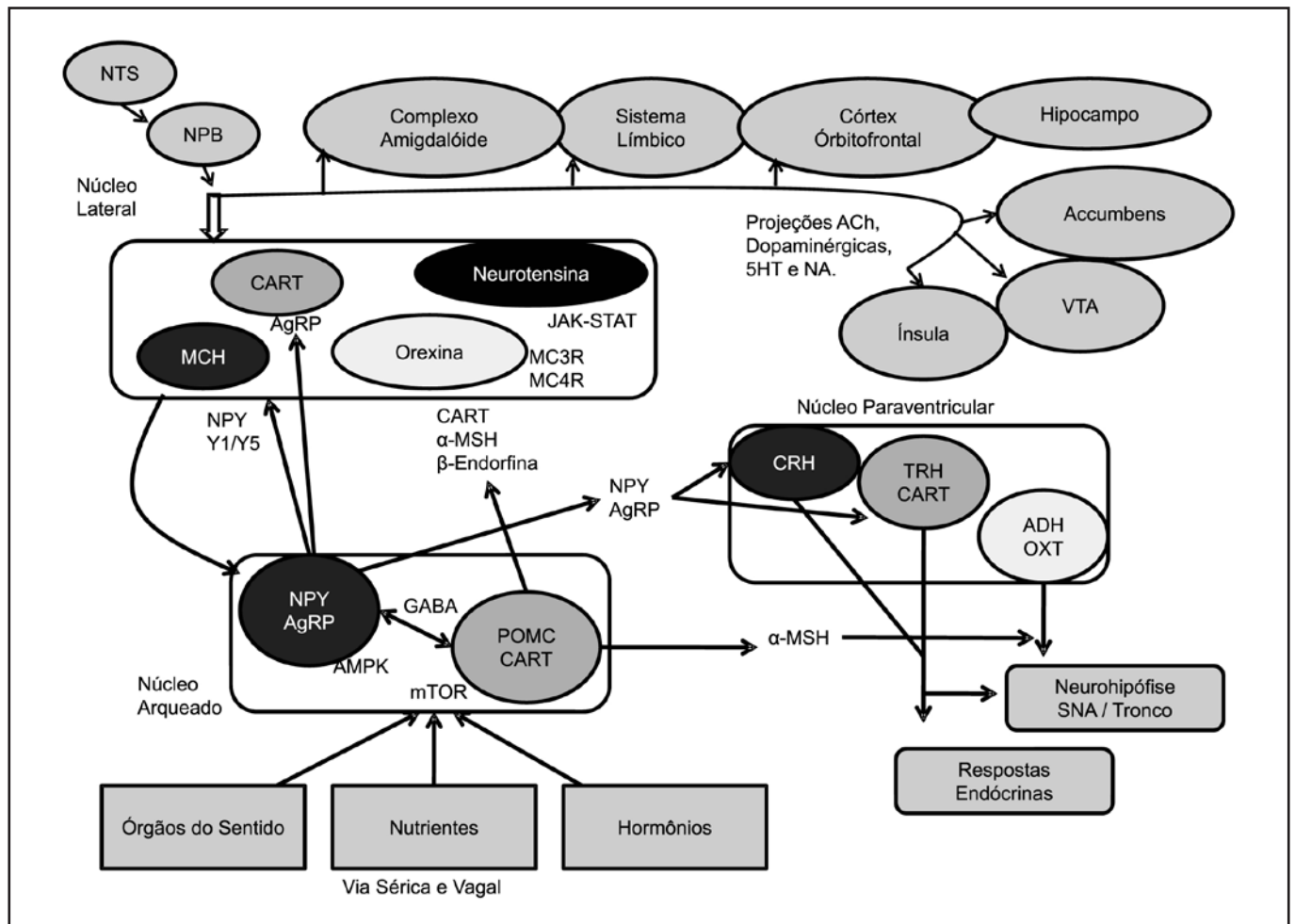


Figura 2 – Mecanismos conhecidos de sinalização alimentar. Note que os núcleos hipotálamicos também estão interconectados: AMPK tem função orexígena (estimuladora do núcleo NPY/AgRP), sendo inibido pela ação da insulina, glicose e leptina. Já o mTOR constitui-se num sensor do estado metabólico do organismo, sendo um estimulador anorexígeno (estimuladores do núcleo POMC/CART). AMPK – quinase ativada por AMP cíclico.

NPY = neuropeptídeo Y; AgRP = proteína relacionada ao gene Agouti; POMC = pró-ópio melanocortina; CART = transcritos relacionados a cocaína e anfetamina; CCK = colecistocinina; GLP = peptídeo semelhante ao glucagon.

produtores de POMC, sendo, portanto, no SNC, um potente anoréxico. As ações superpostas de insulina e leptina são explicadas porque ambas ativam o PI3K no interior dos neurônios hipotalâmicos e o PI3K é requerido para a supressão do apetite. Um dado a ser lembrado é que a hipoglicemia motivada pela insulina é um poderoso estímulo à ingestão alimentar: a concentração de glicose sofre diminuição antes do início da maioria das refeições, tanto em humanos quanto em roedores. Quando se evita esta queda glicêmica, a próxima refeição é retardada.

A ghrelina estimula os neurônios produtores de NPY através de um receptor secretagogo de GH (GHS-R), pertencente à família da rodopsina, enquanto o PYY₍₃₋₃₆₎ inibe os neurônios produtores de NPY através da via de receptores Y2. A clivagem dos dois primeiros aminoácidos transforma um peptídeo orexígeno que atua nos receptores Y1 e Y5 em um anorexígeno, que atua no receptor Y2. O GLP-1, produzido nas células L do íleo também funciona como um inibidor de apetite. Além disso, sinais intestinais chegam ao núcleo arqueado através da via de projeções ascendentes do complexo vagal dorsal. É curioso notar que alguns neurônios são sensíveis a variações das concentrações de glicose, atuando de modo muito semelhante à célula beta pancreática. Também, os sinais originados em ácidos graxos e aminoácidos suprimem o apetite, atuando nesses neurônios hipotalâmicos do ARC⁶. Em contraste a leptina, a ghrelina parece facilitar o comportamento de “armazenar” alimentos e aumenta os processos de recompensa, como parte de sua ação orexígena.

A leptina é estimulada pela insulina (via metabolismo de glicose) e inibida por catecolaminas e por tiazolidinedionas (através da supressão do PPAR gama). Sua ação de inibição do apetite coincide com a da insulina e ambos os hormônios apresentam um fator comum de sinalização – fosfatidil-inositol 3 quinase (PI3K). Os receptores de leptina expressam-se em várias estruturas telencefálicas como: hipocampo, neocórtex, núcleo *accumbens*, área tegumentar ventral, tálamo, tronco caudal, neurônios aferentes vagais e até em receptores de paladar¹⁵.

Analisando o comportamento da leptina em obesos, onde suas concentrações elevadas não condicionam bloqueio do apetite, já que se desenvolve resistência à leptina, pode-se inferir que talvez a leptina não surgisse evolutivamente para prevenir a obesidade. Suas ações biológicas ocorrem em baixas concentrações plasmáticas, em que sua ausência é um forte estímulo para a procura e a ingestão alimentar. No entanto, quando as concentrações se normalizam, a emergência cessa e a posterior elevação de leptina não induz à redução do apetite. Isto ocorre porque pode ter sido desvantajoso para as espécies que viviam em ambiente restritivo ter esse bloqueio de ingestão, evoluindo então para um mecanismo que produz a resistência à leptina. Nos animais que hibernam, no final do verão, onde eles já estão obesos, eles continuam a comer, para aumentar as reservas para o inverno que vai chegar e isto ocorre porque se desenvolve resistência à leptina^{14,15}. Um mecanismo aventado para esta aquisição de resistência à leptina é a elevação de triglicerídeos, o que dificulta a passagem da leptina pela barreira hematoencefálica. Nas épocas de fome, era útil ter um mecanismo que limitasse a ação da leptina no bloqueio do apetite (resistência à leptina) e o sinalizador era o triglicerídeo, já que essa substância se eleva num período de fome prolongado. No entanto, com uma ingestão alta de gorduras, também aumen-

tam os triglicerídeos séricos e isto pode confundir o sistema, que passa a dificultar a ação da leptina quando, na verdade, deveria facilitá-la, evitando a obesidade. No recém-nascido, os triglicerídeos derivados do leite inibem o transporte de leptina para o SNC e isto tem importância num momento da vida em que o alimento é precioso e o ganho de peso é rapidamente necessário. É intrigante que esse achado de resistência à leptina em obesos possa ser uma “confusão de identidade” por parte dos sinalizadores que controlam a ingestão alimentar, não se tratando de falta de alimento, mas de excesso de alimentos gordurosos. Não se trata de um recém-nascido, que tem necessidade urgente em ganhar peso. Neste caso os triglicerídeos elevados não são os derivados do leite, mas derivados de uma alimentação inadequada.

Outra explicação para a resistência à leptina é um defeito de receptor que sinaliza para os neurônios produtores de NPY e POMC. A deleção de dois reguladores negativos da sinalização de leptina – supressor da sinalização de citocina 3 ou SOCS3 e tirosina fosfatase PTB1B protege camundongos de desenvolver resistência à leptina. Nos animais que hibernam, a reversibilidade da resistência à leptina no verão é uma propriedade fisiológica desses neurônios¹⁶.

A proteína ativadora da acetilação (ASP) atua por ação parácrina no tecido adiposo, sendo estimulada por insulina, por quilomícrons e VLDL, aumentando a captação de glicose, aumentando o diacilglicerol acil-transferase, reduzindo a lipase sensível a hormônio e aumentando a síntese de triglicerídeos. Quando se suprime a ação da ASP, o animal se torna resistente à obesidade. Seus efeitos ocorrem no fígado, músculo e SNC, aumentando a sensibilidade à insulina, reduzindo a produção hepática de glicose e aumentando a oxidação de ácidos graxos.

Já a adiponectina é estimulada pelas tiazolidinedionas (através de PPAR gama) e é inibida pelas catecolaminas, glicocorticoides e fator de necrose tumoral alfa. Possui dois receptores que já foram identificados: Adipo-R1 (expresso no tecido muscular) e Adipo-R2 (presente nos hepatócitos). Atua sistemicamente, no fígado, músculo e no SNC, aumentando a sensibilidade à insulina, reduzindo a produção hepática de glicose e estimulando a oxidação de ácidos graxos¹⁷.

A oxintomodulina foi descrita pela primeira vez em 1980, liberadas pelas células enteroendócrinas (porção distal do intestino), mostrando aumento de suas concentrações cerca de 5-10 minutos após a ingestão alimentar, sendo atingido seu pico máximo nos 30 minutos pós-prandiais. O gene produtor deste pró-glucagon é expresso no estômago, pâncreas e SNC; as enzimas convertases C1 e C2 clivam esta molécula dependendo do seu sítio de ação. A oxintomodulina pode ser secretada em conjunto com o PYY, e assim como o GLP-1 é anorexígena, agindo em vias distintas, mas em receptores semelhantes (GLP-1 e GLP-2). Sua atividade no sistema nervoso é encontrada na medula, bulbo olfatório, cerebelo, córtex e hipotálamo (inibem no núcleo arqueado, os neurônios NPY/AgRP) além de atuar por via nervo vago¹⁸.

ALÉM DO HIPOTÁLAMO, O QUE MAIS?

O estudo do controle do apetite tem focado o hipotálamo e, de certa forma, tem negligenciado outras importantes estruturas cerebrais. Os neurônios produtores de NPY/AgRP e POMC não

estão isolados do resto do cérebro, mas recebem informações neurais de várias áreas cerebrais, especialmente dos neurônios produtores de orexina/hipocretina no hipotálamo lateral (Figura 3). A importância dos processos cognitivos e emocionais para o equilíbrio energético não pode ser desprezada. As estruturas córtico-límbicas lidam com cognição, recompensa e emoção. Uma vez que o sistema de recompensa passa a ser o alvo na complexa circuitaria neuronal do controle do apetite, e sabendo que este sistema tem a capacidade de modular o comportamento alimentar, apenas pelo desejo de algum alimento e não pela sua necessidade metabólica, necessita-se sempre considerar a necessidade de terapias que atenuem, de certa forma, sua atividade. Para esse fim, os obesos muitas vezes necessitarão de apoio psicológico, bem como de farmacoterapia com antidepressivos.

Há um cérebro metabólico (que responde a sinais provindos do estômago, do intestino e de nutrientes) e um cérebro “cognitivo” onde uma complexa rede de integração parte do GOSTAR do alimento, QUERER, PROCURAR e INGERIR. Todas essas

ações apresentam representações corticais e límbicas e influenciam a quantidade de alimento ingerida. Estudos eletrofisiológicos em primatas mostram que neurônios do complexo amigdalóide, do núcleo *accumbens* e do córtex orbitofrontal respondem a atributos sensoriais específicos dos alimentos experimentados, como bebidas doces e alimentos cremosos¹⁵.

O “gostar” de um alimento envolve circuitos neurais que passam pelo núcleo *accumbens* e núcleo pálido ventral, na porção límbica e motora do cérebro, respectivamente. Os receptores opioides parecem ser muito importantes nesse processo: a injeção de um agonista de receptor opioide (DAMGO) no núcleo *accumbens* desencadeia uma fome voraz, especialmente de alimentos doces e com alto teor de gordura. Por outro lado, a injeção de um antagonista opioide seletivo para receptores mu reduz a ingestão de sacarose. Contrariamente ao que sempre se pensou o sistema mesolímbico dopaminérgico não tem qualquer papel nesse “gostar” do alimento, mas é importante para o comportamento motor para obter certos alimentos. Isto foi chamado de “querer”

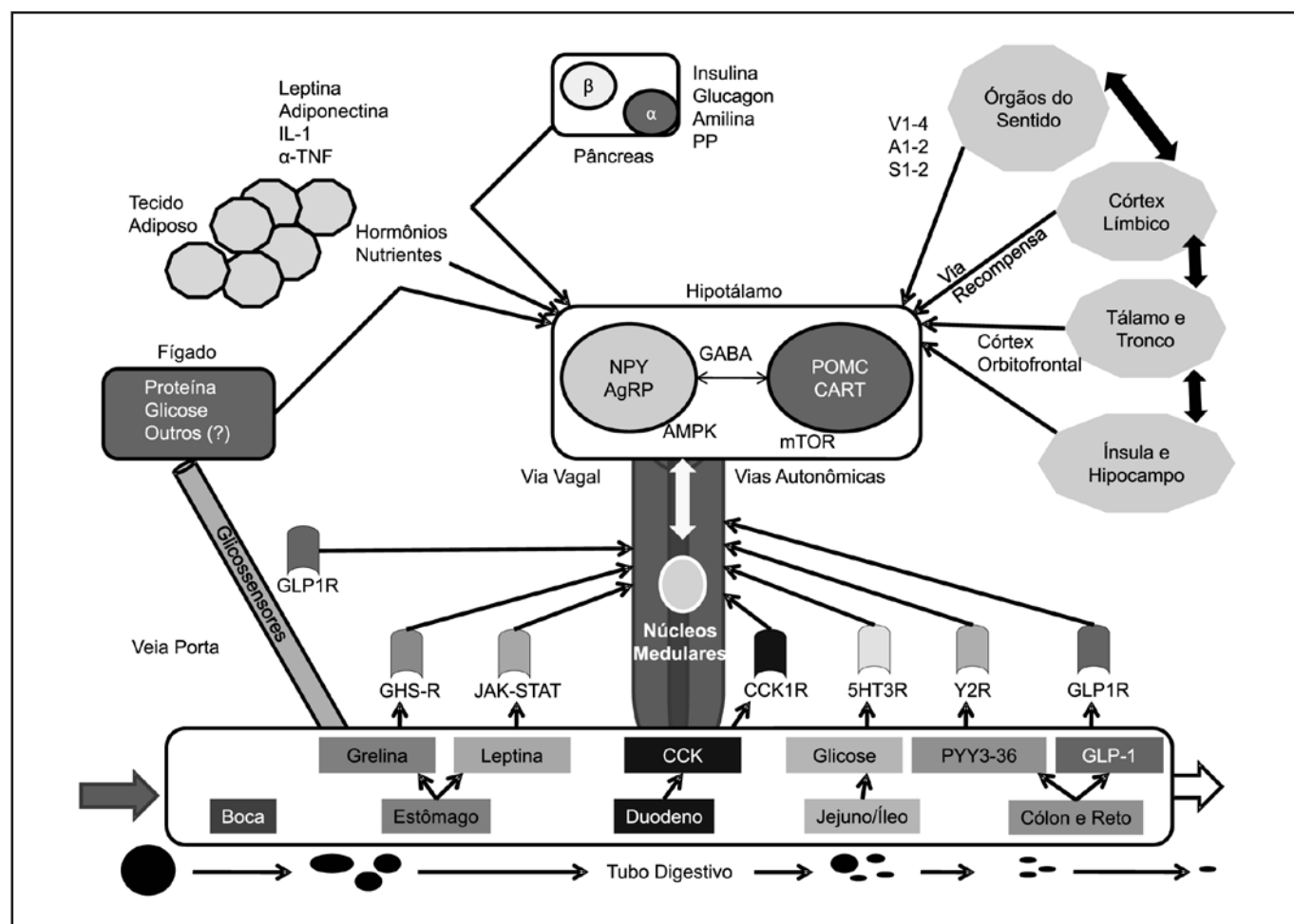


Figura 3 – Integração das regiões corticais superiores: sistema de recompensa – “O cérebro cognitivo no apetite”.

NTS = núcleo do trato solitário; NPB = núcleo parabraquial; VTA = área tegumentar ventral; CART = transcritos relacionados à cocaína e anfetamina; MCH = hormônio concentrador de melanócitos; CRH = hormônio liberador de corticotrofina; TRH = hormônio liberador de tireotrofina; ADH = hormônio antidiurético; OXT = ocitocina; NPY = neuropeptídeo Y; AgRP = peptídeo relacionado ao gene Agouti; MC3R = receptor de melanocortina 3; MC4R = receptor de melanocortina 4; ACh = acetilcolina; NA = noradrenalina; 5HT = serotonina; MSH = hormônio melanotrófico; GABA = ácido gama amino butírico; AMPK = quinase ativada por AMP cíclico; mTOR = alvo da rapamicina em mamíferos.

por Berridge e Robinson¹⁹. As projeções dopaminérgicas da área tegumentar ventral (VTA) para o núcleo *accumbens* (parte do sistema dopaminérgico mesolímbico) são os componentes mais cruciais desse sistema implícito ou inconsciente de “querer”. A manipulação desse sistema influencia poderosamente o “querer”, mas não o “gostar”. O hipotálamo lateral também está envolvido no “querer”, pois a estimulação elétrica nessa área em camundongos faz com que eles comam (queiram) a comida, mas não os faz “gostar” dessa comida. Um dado interessante é que a leptina modula os sinais aferentes provenientes do alimento, mesmo nos estágios iniciais do processamento alimentar, de modo que baixas concentrações de leptina podem baixar dramaticamente os limiares dos estímulos externos sinalizando a disponibilidade de nutrientes. Leptina e insulina podem também atuar diretamente nos neurônios dopaminérgicos mesolímbicos para modular o “querer” alimentar⁴ (Figura 3).

Quando se “gosta” de determinado alimento e se dá uma escala de valor a esse “gostar” (eu posso gostar em graus diferentes de diferentes alimentos) quem está envolvido nesse sentimento é o córtex pré-frontal e o cíngulo (Figura 3). Observam-se esses sentimentos sobre o alimento estão espalhados pelo cérebro e parece que o fator de união são os receptores opioides. Quando se administra cronicamente um antagonista opioide (naloxona), o que se verifica é que há uma clara redução da ingestão de alimentos palatáveis, mas não ocorrem mudanças significativas no balanço energético. Outro denominador comum para essa “rede de prazer alimentar” espalhada pelo cérebro é a sinalização por receptores canabinoides CB1. Como os opioides, a sinalização dos endocannabinoides através de receptores CB1 suprime seletivamente o apetite para comidas palatáveis²⁰. O sistema endocanabinoide atua localmente (autócrina e paracrinamente) sendo inativado muito rapidamente a partir de sua liberação. As substâncias agonistas endógenas são bem conhecidas e chamadas de 2AG (2-aracdonoil glicerol) e anandamida (N-aracdonoil etanolamina) – esta última possui como precursor os fosfolípidios e como metabólito, derivados do ácido araquidônico, resultando em hipomotilidade intestinal, analgesia, catalepsia e hipotermia. Este ligante atua nos receptores CB1 e CB2, ambos ligados à proteína G. Os receptores CB1 estão espalhados pelo organismo: cérebro (hipotálamo, hipófise, núcleos da base, cerebelo, sistema nervoso entérico), medula espinhal, sistema nervoso periférico, fígado, tecido adiposo, células endoteliais, músculo esquelético e trato gastrointestinal. Os receptores CB2 foram encontrados nas células do sistema imunológico (células B, T, baço, tonsilas e micróglia). A ativação do receptor CB1 possui efeito orexígeno (atuando sobre os núcleos hipotalâmicos) e efeito sobre o sistema límbico: aumenta a motivação para a alimentação e para o fumo. Uma vez ativados, os receptores CB1, acoplados à proteína G, bloqueiam a adenilato ciclase fechando os canais de cálcio e abrindo os de potássio. Nos tecidos periféricos, o receptor CB1 relaciona-se ao aumento da lipogênese (tecido adiposo, fígado, trato gastrointestinal e músculo esquelético) alterando assim o metabolismo da glicose. Já se dispõe atualmente de ferramentas farmacológicas que bloqueiam o receptor CB1, suprimindo assim o apetite. Especula-se que na obesidade este sistema permaneça ativado²¹. A tabela 1 mostra os principais orexígenos e anorexígenos, importantes na regulação alimentar^{22,23}.

Tabela 1 – Principais sinalizadores do apetite, seu local principal de produção e sua característica: anorexígena ou orexígena.

Sinalizadores	Local de Produção	Ações
Ghrelin	Estômago e hipotálamo	Orexígena
Insulina	Pâncreas	Anorexígena
Anandamida e 2AG	Intestinal e cerebral	Orexígena
Leptina	Adipócitos e estômago	Anorexígena
CCK	Intestino	Anorexígena
PYY ₍₃₋₃₆₎	Íleo e cólon	Anorexígena
Opioides (endorfina)	Cérebro e tronco encefálico	Orexígena
NPY	Hipotálamo	Orexígena
AgRP	Hipotálamo	Orexígena
CART	Hipotálamo	Anorexígena
POMC	Hipotálamo	Anorexígena
MSH	Hipófise	Anorexígena
GLP-1	Íleo, cólon e reto	Anorexígena
Oxintomodulina	Final do jejuno e íleo	Anorexígena
PYY ₍₁₋₃₆₎	Íleo e cólon	Orexígena
Glicosensores Portais	Veia porta	Anorexígena
Amilina	Pâncreas	Anorexígena
Adiponectina	Adipócito	Anorexígena
Resistina	Células mononucleares, adipócito, pâncreas	Orexígena
Enterostatina	Intestino	Anorexígena
Bombesina e GIP	Estômago	Anorexígena
Glucagon	Pâncreas	Anorexígena
PP	Pâncreas	Anorexígena
mTOR	Hipotálamo	Anorexígena
AMPK	Hipotálamo	Orexígena

CCK = colecistocinina, PP = polipeptídeo P, GIP = peptídeo inibidor gástrico, NPY = neuropeptídeo Y, AgRP = peptídeo relacionado ao gene *agouti*, POMC = pró-ópio melanocortina, CART = transcritos relacionados à anfetamina e cocaína, PYY = peptídeo YY, GLP = peptídeo semelhante ao glucagon, MSH = hormônio melanocorticotrófico, 2AG: 2-aracdonoil glicerol, AMPK = quinase ativada por AMP cíclico.

CONCLUSÃO

A ingestão alimentar é claramente controlada por um conjunto de fatores cognitivos, emocionais que envolvem a recompensa, mesma via neuronal que o vício a uma determinada substância exerce, com todo seu impacto hedônico. Esses processos eminentemente corticais (consciente e inconsciente) podem ser mais fortes que os processos metabólicos de regulação da ingestão alimentar, centrados principalmente nos núcleos hipotalâmicos. Esses mecanismos subconscientes passam por cima da saciedade e levam o indivíduo a comer além de suas necessidades. Indivíduos com a síndrome de Prader-Willi, por exemplo, revelou nos exames de imagem funcional uma excitação patológica cortical quando visualizam carboidratos, não possuindo circuitaria neuronal (pré-frontal ventromedial) suficientemente eficaz para inibir o impulso dado pelo complexo amigdalóide. Muito ao contrário do esperado, seu córtex pré-frontal ventromedial apresenta uma desorganização estrutural, sendo superexcitado, resultando em hiperfagia e obesidade. Em longo prazo, a menos que mecanismos compensatórios entrem em cena para limitar a assimilação alimentar, a obesidade vai ser um resultado esperado.

REFERÊNCIAS

1. Lenard NR, Berthoud HR. Central and peripheral regulation of food intake and physical activity: pathways and genes. *Obesity* (Silver Spring) 2008;16(Suppl 3):S11-S22.
2. Prentice AM, Rayco-Solon P, Moore SE. Insights from the developing world: thrifty genotypes and thrifty phenotypes. *Proc Nutr Soc* 2005;64(2):153-61.
3. Speakman JR. Obesity: the integrated roles of environment and genetics. *J Nutr* 2004;134(Suppl 8):2090S-105S.
4. Zheng H, Lenard N, Shin A, et al. Appetite control and energy balance regulation in the modern world: reward-driven brain overrides repletion signals. *Int J Obes (Lond)* 2009;33(Suppl 2):S8-S13.
5. Bray GA. Afferent signals regulating food intake. *Proc Nutr Soc* 2000;59(3):373-84.
6. Berthoud HR, Morrison C. The brain, appetite, and obesity. *Annu Rev Psychol* 2008;59:55-92.
7. Geary N. Endocrine controls of eating: CCK, leptin, and ghrelin. *Physiol Behav* 2004;81(5):719-33.
8. Batterham RL, Ffytche DH, Rosenthal JM, et al. PYY modulation of cortical and hypothalamic brain areas predicts feeding behaviour in humans. *Nature* 2007;450(1766):106-9.
9. Jéquier E, Tappy L. Regulation of body weight in humans. *Physiol Rev* 1999;79(2):451-80.
10. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005;307(5708):426-30.
11. Boucher J, Masri B, Daviaud D, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005;146(4):1764-71.
12. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290(6):E1253-61.
13. Luquet S, Perez FA, Hnasko TS, et al. NPY/AgRP neurons are essential for feeding in adult mice but can be ablated in neonates. *Science* 2005;310(5748):683-5.
14. Roseberry AG, Liu H, Jackson AC, et al. Neuropeptide Y-mediated inhibition of proopiomelanocortin neurons in the arcuate nucleus shows enhanced desensitization in ob/ob mice. *Neuron* 2004;41(5):711-22.
15. Berthoud HR. Interactions between the "cognitive" and "metabolic" brain in the control of food intake. *Physiol Behav* 2007;91(5):486-98.
16. Król E, Duncan JS, Redman P, et al. Photoperiod regulates leptin sensitivity in field voles, *Microtus agrestis*. *J Comp Physiol B* 2006;176(2):153-63.
17. Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol* 2002;13(1):51-9.
18. Pimentel GD, Mota JF, Oyama LM. Oxintomodulina e obesidade. *Rev Nutr* 2009;22(5):727-737.
19. Berridge KC, Robinson TE. Parsing reward. *Trends Neurosci* 2003;26(9):507-13.
20. Cooper SJ. Endocannabinoids and food consumption: comparisons with benzodiazepine and opioid palatability-dependent appetite. *Eur J Pharmacol* 2004;500(1-3):37-49.
21. Godoy-Matos AF, Guedes EP, Souza LL, et al. O sistema endocanabinóide: novo paradigma no tratamento da síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50(2):390-9.
22. Linn SE. Food marketing to children in the context of a marketing maelstrom. *J Public Health Policy* 2004;25(3-4):367-78.
23. Rosenbaum M, Murphy EM, Heymsfield SB, et al. Low dose leptin administration reverses effects of sustained weight-reduction on energy expenditure and circulating concentrations of thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(5):2391-4.