

COMPORTAMENTO ALIMENTAR

BASES NEUROPSÍQUICAS E ENDÓCRINAS

Nuno M. F. Marçal Ferreira*, Miguel Guerra**, Soares-Fortunato***

Resumo

O comportamento alimentar de um indivíduo é determinante para a sua sobrevivência. A alimentação é um aspecto fundamental da homeostase energética, o processo através do qual a energia armazenada no organismo sob a forma de tecido adiposo é mantida constante ao longo de grandes períodos de tempo.

O cérebro desempenha um importante papel na regulação da homeostase energética, e fá-lo principalmente através de três acções fisiológicas: controlo da fome e da saciedade, controlo do consumo de energia, e regulação da secreção de hormonas envolvidas no armazenamento das reservas energéticas. O hipotálamo, o local do SNC mais envolvido no controlo do metabolismo energético, integra uma grande variedade de sinais internos e externos e produz sinais eferentes que promovem as alterações apropriadas do balanço energético.

As aferências aos centros cerebrais e respectivas respostas que regulam o balanço energético podem ser divididas em duas categorias: regulação a curto e a longo prazo. Os peptídeos envolvidos na

regulação de curto prazo são muitas vezes designados por factores de saciedade uma vez que se originam no decorrer da refeição e levam à interrupção desta. Entre estes está a CCK, que desempenha o papel mais relevante. Os factores envolvidos na regulação a longo prazo têm a seu cargo o controlo de todo o armazenamento de energia e do equilíbrio energético. Pensa-se que a leptina é o factor lipostático com maior relevância no controlo do equilíbrio energético, e fá-lo através de um sistema de feedback-negativo com origem no tecido adiposo e que exerce a sua influência a nível de centros hipotálamicos no SNC.

Outros intervenientes são a insulina, o Neuropeptídeo Y (NPY) e o Transcrito Regulado pela Cocaína e Anfetamina (CART). A insulina é uma hormona pancreática produzida pelas células beta, e a sua concentração na circulação é proporcional à glicemia e à massa adiposa. O excesso de insulina estimula a ingestão de alimentos através da aceleração do armazenamento de glicose nos tecidos periféricos, sinalizando um défice de glicose ao cérebro. O NPY está contido numa pequena população de neurónios hipotálamicos no núcleo arqueado. A partir daqui estes neurónios projectam-se extensamente para outras regiões do hipotálamo. A administração, a nível central, de NPY promove um balanço energético positivo e

* Aluno da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP).

** Monitor de Fisiologia FMUP.

*** Regente de Fisiologia da FMUP.

um aumento do armazenamento de gordura. O CART é expresso em áreas hipotalâmicas consideradas influentes no controlo da ingestão de alimentos. Esta hormona tem a capacidade de reduzir a quantidade de alimento. Este efeito é em parte conseguido através da “downregulation” da produção de RNA mensageiros de NPY no núcleo arqueado, e através da “upregulation” da expressão de RNAm de CART. A redundância e a plasticidade parecem ser importantes na homeostase energética. Falta ainda saber se todas estas moléculas representam múltiplos sistemas que se sobrepõem ou se existe uma hierarquia entre eles.

Palavras-chave: *Comportamento alimentar; Massa adiposa; Insulina; Leptina; CART; Neuropeptídeo Y.*

I. INTRODUÇÃO

O cérebro constitui o centro de controlo que monitoriza as condições internas e que regula a actividade dos principais órgãos, como por exemplo o coração, o fígado, os rins, assim como controla o comportamento alimentar de modo a assegurar as condições internas adequadas⁽¹⁾.

O comportamento alimentar de um indivíduo é determinante para a sua sobrevivência. Para além de fornecer todos os macronutrientes ao organismo (hidratos de carbono, lipídeos e proteínas) e grande parte dos micronutrientes (minerais e vitaminas), a alimentação é um aspecto fundamental da homeostase energética, o processo através do qual a energia armazenada no organismo sob a forma de tecido adiposo é mantida cons-

tante ao longo de grandes períodos de tempo⁽²⁾.

O apetite, o balanço energético e o peso corporal são modulados por uma grande diversidade de sinais neuroquímicos e neuro- -endócrinos que têm origem em diferentes órgãos e diferentes regiões do sistema nervoso central. O hipotálamo assume uma importante função de integração de todo este processo, agindo através de uma variedade de sistemas que envolvem uma íntima interacção entre nutrientes, aminas, neuropeptídeos e hormonas. Estes sistemas têm por base a normal ingestão e metabolismo dos nutrientes, e pensa-se que sejam os responsáveis pelas alterações no comportamento alimentar nos ciclos circadianos bem como pelas flutuações que se observam entre as diferentes idades e sexos. Pensa-se actualmente que alterações nestes sistemas neuroquímicos-neuroendócrinos estão relacionados com padrões anormais de alimentação, como por exemplo a anorexia nervosa, a bulimia e a obesidade. A compreensão dos mecanismos envolvidos na regulação da ingestão de alimentos pode fornecer a base de conhecimentos necessários para o tratamento destas doenças⁽³⁾.

II. NEUROENDOCRINOLOGIA

Tradicionalmente, o sistema endócrino tem sido distinguido do sistema nervoso pelo facto deste último estar em contacto com os locais-alvo da sua acção através de células muito especializadas – os neurónios. Estas células transportam e transmitem sinais químicos às células sobre as quais actuam. O neurotransmissor, o qual medeia a transmissão sináptica entre dois neuró-

nios, é sintetizado no corpo celular (soma) do neurónio e depois é transportado através do axónio onde é armazenado em vesículas e libertado após despolarização da membrana.

A interacção entre os neurónios verifica-se na fenda sináptica, onde o neurotransmissor é libertado e se liga a receptores específicos na membrana pós-sináptica. Assim os neurotransmissores não são transportados na circulação e actuam de uma forma parácrina. Isto permite ao sistema nervoso libertar elevadas concentrações de neurotransmissor para um alvo sem afectar outros *loci*.

Em contraste com estas características, o sistema endócrino utiliza hormonas, que através da circulação são distribuídas a todos os tecidos. Neste caso temos que confiar nos receptores específicos existentes nas células-alvo, pois são eles que vão reconhecer a hormonas e gerar as respostas⁽⁴⁾. As hormonas actuam como mensageiros que conduzem informações dos diferentes órgãos para o sistema nervoso central (SNC) e que levam do SNC ordens para os órgãos⁽¹⁾.

A Neuroendocrinologia é a ciência cujo objecto de estudo é constituído pela interacção entre os sistemas nervoso e endócrino. A mesma molécula pode ser um neurotransmissor ou uma hormona; por exemplo, as catecolaminas quando libertadas pela medula adrenal constituem hormonas e quando libertadas pelos terminais nervosos constituem neurotransmissores. O próprio sistema nervoso central produz um certo número de hormonas, como por exemplo: TRH, CRH, etc.⁽⁴⁾. As interacções entre estes dois importantes sistemas vão constituir o principal meio de regulação do comportamento ali-

mentar principalmente através do eixo hipotálamo-hipofisário.

II.1 Hipotálamo

O hipotálamo é a divisão do diencefalo que se relaciona com as funções viscerais, autónomas e endócrinas. Todas estas funções estão intimamente relacionadas com o comportamento afectivo e emocional. A protrusão anterior do hipotálamo e o terceiro recesso ventricular formam o infundíbulo. A porção mais distal do processo infundibular é a neuro-hipófise. A eminência média representa o ponto de convergência final das vias originadas no sistema nervoso central e no sistema endócrino periférico. A eminência média é uma interface anatómica entre o cérebro e a adeno-hipófise. O hipotálamo desempenha um importante papel na regulação da actividade do lobo anterior da hipófise através do sistema porta-hipofisário, ou seja, os factores hipofisotróficos libertados nos terminais neuronais na eminência mediana são transmitidos para a adeno-hipófise através de uma restrita rede vascular, determinando assim a sua actividade⁽⁵⁾.

Em alguns núcleos hipotálamicos produzem-se neurotransmissores relacionados com as sensações de fome e saciedade. As experiências realizadas têm vindo a demonstrar que duas áreas hipotálamicas parecem estar primariamente relacionadas com a ingestão de alimentos; uma localizada no hipotálamo lateral e considerada o centro da fome, a outra constituída pelo núcleo ventromediano e considerada o centro da saciedade. A estimulação no hipotálamo lateral faz um animal comer vorazmente e uma lesão nesta área causa anorexia grave e letal. A estimulação do núcleo ventromediano do hi-

potálamo causa saciedade e, mesmo, na presença de alimentos apetitosos, o animal recusa-se a comer se esta área for estimulada. Uma lesão no centro da saciedade produz um efeito semelhante ao produzido por estimulação do centro da fome, ou seja, a ingestão voraz e contínua de alimento, o que naturalmente faz com que o animal se torne extremamente obeso. Verificou-se também que a glicose tem efeitos opostos na activação dos neurónios destas duas áreas; por isso foi proposto que a descida dos níveis de glicose, em consequência da privação de alimento, poderá regular o comportamento alimentar. No entanto, outras áreas do sistema nervoso central têm que estar envolvidas no controlo da ingestão de alimentos, uma vez que lesões a nível da área lateral do hipotálamo e do núcleo ventromediano não impedem respostas alimentares compensatórias quando expostas à fome^(6,7).

Assim, a integração da informação endócrino-metabólica proveniente da periferia requer o envolvimento de múltiplas funções especializadas de diversas áreas do cérebro. No entanto, o hipotálamo parece realizar a função crítica na sequência de acontecimentos. Esta estrutura, devido à sua extensa vascularização e às suas projecções neuronais, permite um íntimo contacto com as hormonas e nutrientes circulantes, e com os sinais neuronais provenientes da periferia. Esta informação tem um profundo impacto na actividade dos sistemas neuroquímicos e neuroendócrinos do hipotálamo, que por sua vez transmite sinais que afectam processos fisiológicos e comportamentais. Diversos sistemas neuroquímicos e neuroendócrinos

do hipotálamo foram identificados como estando envolvidos em mecanismos de controlo do apetite para determinados macronutrientes, além de afectarem o equilíbrio energético e o peso do indivíduo⁽³⁾.

II.2 Relações entre os sistemas nervoso e endócrino

A interface neuroendócrina é realizada, como já foi referido, entre o hipotálamo e a hipófise. O hipotálamo é constituído por uma variedade de núcleos, que contêm grupos de células especializados na produção de determinada(s) hormona(s). O hipotálamo contém dois grandes grupos de células neurosecretoras que propagam potenciais de acção, libertam hormonas, e são reguladas pelas informações hormonais e nervosas que chegam ao cérebro. Os axónios magnocelulares libertam vasopressina (ADH) e oxitocina (OT) através dos seus terminais nervosos directamente na porção posterior da hipófise, neuro-hipófise. Os neurónios hipofisotróficos libertam diversas hormonas a nível da eminência mediana e a partir daqui elas são transportadas pelos vasos do sistema porta-hipofisário para a porção anterior da hipófise, adeno-hipófise. Grande parte das hormonas envolvidas nestas interacções vão estar integradas nos sistemas de regulação da ingestão de alimentos, como veremos posteriormente⁽⁴⁾.

III. Comportamento Alimentar e Mecanismos de Regulação

O cérebro desempenha um importante papel na regulação da homeostase energética, e fá-lo principalmente através de três acções fisiológicas: controlo da fome e da saciedade, controlo do consumo de

energia, e regulação da secreção de hormonas envolvidas na formação das reservas energéticas. O hipotálamo, o local do SNC mais envolvido na regulação do metabolismo energético, integra uma grande variedade de sinais internos e externos e envia sinais eferentes que promovem as alterações apropriadas do balanço energético⁽⁸⁾. Estes sinais podem ser: os nutrientes transportados no sangue, nomeadamente glicose, ácidos gordos e aminoácidos; moléculas neurotransmissoras clássicas, que permitem uma rápida comunicação na regulação a curto prazo; neuropeptídeos de maiores dimensões que permitem uma comunicação mais lenta e que são importantes na regulação a longo prazo; e hormonas que intervêm tanto nos processos neuromodulatórios como nos metabólicos.

Estes sinais, que ajudam a coordenar a componente comportamental da ingestão de alimentos, derivam de diferentes órgãos periféricos (ex. fígado, pâncreas, tracto gastrointestinal, etc.) e também de diferentes áreas do sistema nervoso central. Além disso, estes sinais são modulados por outras secreções internas; por exemplo, os esteróides gonadais são responsáveis pelas diferenças entre os dois sexos verificadas a nível dos padrões alimentares, da composição corporal e contribuem para as alterações alimentares verificadas em determinadas idades e estados fisiológicos como a gravidez⁽³⁾. Assim, a alteração dos mecanismos hipotlâmicos que controlam a ingestão de alimentos e o gasto de energia, e consequentemente a homeostase energética, é hoje em dia considerado como elemento chave na perda de peso e no desenvolvimento de obesidade⁽⁹⁾.

As aferências aos centros cerebrais que regulam o balanço podem ser divididas em duas categorias. Há sinais relacionados com as refeições ou com situações específicas, e que podem ter origem interna (ex. estômago), origem externa (sugestões alimentares existentes no meio que nos rodeia), ou origem em centros cerebrais relacionados com os aspectos cognitivos e emocionais relacionados com a alimentação. Estes sinais influenciam principalmente o tamanho e o número de refeições. Sinais relacionados com as reservas energéticas do organismo, constituem um sistema de regulação a longo prazo que permite minimizar o impacto das flutuações a curto prazo do balanço energético sobre a massa adiposa, permite também através da sua acção central acoplar a ingestão alimentar e o gasto energético com a quantidade de reservas energéticas existentes no organismo. Elementos críticos deste sistema são os sinais de adiposidade, como a leptina e os seus alvos hipotlâmicos^(8,10).

Os aspectos moleculares dos mecanismos através dos quais os sinais periféricos influenciam as eferências do SNC só agora começaram a ser conhecidos.

IV. REGULAÇÃO DO NÚMERO DE REFEIÇÕES E DO SEU VOLUME (REGULAÇÃO A CURTO PRAZO)

Há sinais gerados pelos alimentos que se acumulam durante a refeição e contribuem para o término da mesma, determinando assim a quantidade de alimentos ingeridos, isto é, o tamanho da refeição. A eficácia destes factores em afectar o tamanho da refeição é modulada

pela massa corporal. Os peptídeos envolvidos neste mecanismo sinalizam o sistema nervoso central através de nervos periféricos, como o nervo vago. Apesar destes peptídeos poderem afectar o tamanho de refeições individuais, a sua administração repetida não altera o peso corporal⁽¹¹⁾.

Os peptídeos envolvidos na regulação a curto prazo são muitas vezes designados por factores de saciedade. Estes podem ser considerados em dois grupos: factores metabólicos e peptídeos gastrointestinais. A colecistocinina (CCK), a bombesina, a somatostanina e o glucagon são alguns exemplos de factores de saciedade. Destes, aquele que tem o papel fisiológico mais evidente e melhor determinado experimentalmente é a colecistocinina⁽⁸⁾.

IV.1 Colecistocinina

A CCK é um peptídeo libertado no tracto gastrointestinal após a ingestão de uma dieta rica em gorduras e proteínas. A CCK influencia as secreções exócrinas do pâncreas, a contracção da vesícula biliar e também estimula a secreção de insulina⁽¹⁾. Além de diversas funções metabólicas, digestivas e de absorção, este peptídeo também transmite ao SNC, através do nervo vago, informação relacionada com a saciedade e com o término da refeição. A informação relativa à saciedade é transmitida inicialmente ao núcleo do tracto solitário que integra sinais aferentes provenientes da língua (gosto) e do tracto gastrointestinal. A informação neuronal aferente passa depois para o hipotálamo⁽²⁾.

Experiências realizadas em cobaias demonstraram que a administração de CCK dava origem a padrões de comportamento semelhantes aos adoptados após uma

refeição. Estas observações levaram a propor-se a CCK como um factor de saciedade endógeno, segregado durante a refeição e que teria como função limitar a ingestão de alimentos. Mais tarde, outras investigações vieram mostrar que a CCK era mais eficaz na inibição da ingestão de alimentos quando havia comida no estômago do que quando o estômago se encontra vazio⁽¹⁾. Verificou-se também que a administração intraperitoneal era mais eficaz que a administração intravenosa, sendo necessário que o nervo vago esteja intacto para se verificar a redução da ingestão alimentar; conclui-se assim a importância dos aferentes vagais que conduzem a informação até ao hipotálamo⁽⁸⁾.

Verificou-se que a administração de CCK em doses que afectam o comportamento alimentar poderá provocar náusea, sensação esta que levava o animal a não ingerir alimentos por considerar que eram estes que estavam na origem do mal-estar⁽¹⁾. No entanto, mais tarde, experiências com doses de CCK que produzem modestas reduções no tamanho das refeições verificou-se que não ocorriam náuseas⁽²⁾.

Apesar dos peptídeos "de saciedade" terem a capacidade de alterar o volume das refeições individuais, a sua repetida administração, não tem a capacidade de alterar o peso corporal. Uma vez que os animais compensam este facto aumentando o número de refeições realizadas^(2,11).

A acção destes factores de saciedade é modulada pela actividade dos peptídeos envolvidos na regulação a longo prazo da massa corporal.

V. REGULAÇÃO DA HOMEOSTASIA ENERGÉTICA (REGULAÇÃO A LONGO PRAZO)

Os factores envolvidos na regulação a longo-prazo têm a seu cargo o controlo de todo o armazenamento de energia e do equilíbrio energético⁽⁸⁾.

A homeostasia energética é conseguida através de um sistema neuro-humoral, altamente integrante e redundante, que minimiza as flutuações produzidas pelos factores de regulação a curto-prazo. Elementos críticos deste sistema de controlo são as hormonas segregadas em proporção com a adiposidade corporal, incluindo a leptina e a insulina, e os alvos no sistema nervoso central sobre os quais eles actuam. Os locais do SNC sobre os quais eles actuam têm a capacidade de provocar uma potente alteração unidireccional no equilíbrio energético em resposta a uma alteração na massa adiposa. Estas respostas incluem aquelas que estimulam a ingestão alimentar e promovem aumento de peso (vias anabólicas), como por exemplo o eixo hipotalâmico do neuropeptídeo Y; incluem também aquelas que levam à redução da ingestão de alimentos e provocam perda de peso (vias catabólicas), como por exemplo o sistema hipotalâmico da melanocortina. As hormonas que regulam a quantidade de tecido adiposo (leptina e insulina) inibem as vias centrais anabólicas e estimulam as catabólicas⁽²⁾.

Além destas vias e substâncias já referidas existem igualmente outras que se pensa terem importância na regulação da homeostasia energética.

V.1 Leptina

A quantidade da gordura corporal pode ser regulada por vários sinais hormonais periféricos. Pensa-se que a leptina é o factor lipostático com maior relevância no controlo do equilíbrio energético, e fá-lo através de um sistema de *feedback* negativo com origem no tecido adiposo e que exerce a sua influência a nível de centros hipotálamicos⁽⁹⁾.

Kennedy⁽¹²⁾ foi o primeiro a formular a teoria lipostática da regulação do peso corporal. A existência de um factor circulante no controlo do consumo alimentar foi evidenciada em experiências de parabiose realizadas entre dois camundongos geneticamente obesos (Coleman)⁽¹³⁾. A parabiose entre os dois camundongos revelou que, enquanto o camundongo *db/db* (diabético) não era afectado, o camundongo *ob/ob* (obeso) tornou-se hipofágico e morreu. Isto sugeriu que os dois camundongos apresentavam mutações em genes distintos, que davam origem a fenótipos semelhantes, e que o camundongo *db/db* produzia um factor circulante, o qual regula o consumo de alimentos nos camundongos *ob/ob*. Assim, o camundongo *ob/ob* reage a um sinal de saciedade que é ineficaz nos camundongos *db/db*. Zhang *et al.*⁽¹⁴⁾ identificaram e caracterizaram o gene *ob* do camundongo e o seu homólogo humano. A proteína por ele produzida designa-se por leptina. O gene *db* é responsável pela produção do receptor da leptina⁽¹⁵⁾.

A nível do cérebro o principal local de acção da leptina parece ser o hipotálamo. Esta estrutura diencefálica, tem nos mamíferos um papel chave na regulação do apetite e verificou-se que a isoforma lon-

ga do receptor de leptina tem aqui grande expressão. Estes receptores são encontrados em vários núcleos, mas a sua concentração é especialmente elevada no núcleo arqueado, no núcleo ventromediano, no núcleo dorsomediano e no núcleo ventral pré-mamilar⁽¹⁶⁾.

A leptina actua, no hipotálamo, directamente através dos receptores de isoforma longa, activando o STAT3 (*signal transducers and activators of transcription*) uma proteína mensageira que se segue ao receptor da leptina na cascata de transdução. A administração intravenosa, intraperitoneal e intraventricular activa diversas áreas hipotalâmicas, mas activa também células do núcleo parabraquial, localizado na protuberância. Estes neurónios contêm CCK e projectam-se para os núcleos ventromediano e dorsomediano. A leptina e a CCK inibem sinergicamente a ingestão de alimentos, sugerindo assim uma interacção entre a regulação a longo-prazo e a regulação a curto-prazo.

As melhores provas de que a leptina afecta a actividade neuronal foram obtidas através de estudos electrofisiológicos em ratos. Verifica-se que a leptina modula rapidamente a actividade sináptica, reduzindo as correntes pós-sinápticas excitatórias no núcleo arqueado. Além disso verifica-se que a leptina hiperpolariza os neurónios hipotalâmicos sensíveis às concentrações de glicose através da activação dos canais potássio ATPase dependentes.

Dados recentes sugerem que múltiplas vias paralelas respondem simultaneamente à leptina circulante, e a activação destas vias está na base da regulação da ingestão de alimentos. Além das eferências autónomas (simpáticas e parassimpáticas) e

endócrinas do núcleo paraventricular, estruturas corticais mais altas têm que estar envolvidas na regulação do comportamento alimentar pela leptina⁽¹⁰⁾. A área hipotalâmica lateral parece ser a região mais provável a estabelecer esta ligação. Esta área possui neurónios que se projectam monossinápticamente para diversas regiões do córtex cerebral. Incluídos nestas projecções estão neurónios que contêm a hormona de concentração da melanina (MCH). Outra família de peptídeos hipotalâmicos que tem uma distribuição anatómica semelhante a esta são as orexinas. Estes peptídeos são encontrados exclusivamente nos corpos celulares dos neurónios da área lateral do hipotálamo e, tal como a MCH, as fibras destes neurónios são encontradas por todo o cérebro. Os padrões de projecção dos neurónios da área lateral do hipotálamo sugerem que a sua acção pode ser crítica no comportamento alimentar⁽⁷⁾.

Um aspecto interessante, da resposta catabólica à leptina, é o facto da sua administração, poder virtualmente eliminar as reservas adiposas de um organismo devido ao aumento da taxa metabólica acompanhada por uma redução da captação de energia.

A leptina é portanto um elo de ligação fundamental entre os sinais metabólicos periféricos e o cérebro⁽¹⁰⁾.

Apesar da maior parte do interesse actual se centrar nas acções da leptina, temos também que considerar a insulina como um importante factor de *feedback*-negativo no sistema de sinalização do SNC⁽⁹⁾.

V.2 Insulina

A insulina é uma hormona pancreática produzida pelas células beta, e a sua

concentração na circulação é proporcional aos níveis de glicemia e à adiposidade do organismo⁽²⁾.

Um efeito directo da insulina sobre a alimentação foi pela primeira vez considerado há mais de cinquenta anos, após se ter observado que injeções de insulina originavam fome em humanos e outros animais. O excesso de insulina estimula a ingestão de alimentos através da aceleração do armazenamento de glicose nos tecidos periféricos, causando hipoglicemia. O SNC detecta o decréscimo de glicose e origina a sensação de fome. De um modo semelhante, a ingestão de alimentos é estimulada quando há uma descida nos níveis de glicose cerebral, produzida pela administração de drogas que especificamente inibem o metabolismo de glicose sem aumentar os níveis de insulina no sangue e sem baixar a concentração de glicose no sangue.

São três as principais respostas do organismo, quando detecta níveis baixos de glicose a nível cerebral: (1) uma grande descarga do sistema nervoso simpático, que estimula a mobilização da glicose a partir dos seus locais de armazenamento, ao mesmo tempo que inibe a secreção pancreática da insulina; (2) aumento da velocidade de esvaziamento do estômago, e conseqüentemente o aumento da velocidade de absorção a nível do cólon dos nutrientes ingeridos; (3) um aumento da sensação de fome e aumento da ingestão de alimentos, comportamentos que permitem a captação de nutrientes. Estas constituem as respostas do organismo a uma emergência que não é excepcional – a hipoglicemia.

Verifica-se também que, nos indivíduos com diabetes, a ingestão de alimentos

está anormalmente aumentada. Uma vez que a insulina é necessária tanto para o armazenamento como para a utilização de hidratos de carbono, os ratos com diabetes devoram grandes quantidades de comida sem que haja um aproveitamento equitativo. Apesar do referido, os ratos diabéticos consomem quantidades normais de alimento quando submetidos a dietas ricas em gorduras, uma vez que estas contêm os nutrientes que eles podem utilizar e armazenar mesmo na ausência de insulina. É portanto possível atingir a saciedade sem a insulina⁽¹⁾.

A leptina e a insulina, como sinais de adiposidade, têm uma série de características em comum. Apesar da insulina ser produzida nas células beta do pâncreas e não nos adipócitos, a sua concentração na circulação é proporcional à quantidade de tecido adiposo existente no organismo. Assim como a leptina, a insulina também atinge as estruturas-alvo do sistema nervoso central através de mecanismos de transporte mediados por receptores saturáveis, existentes a nível das células endoteliais dos capilares cerebrais. Além disso, os receptores de insulina estão localizados nas mesmas áreas hipotalâmicas que têm uma função chave na acção da leptina. A outra característica comum é que quando administradas directamente no SNC, nenhuma das duas hormonas provoca indisposição.

A administração sistemática de insulina como forma de provocar a perda de peso do organismo não constitui uma opção viável devido às suas acções periféricas, que provocam um aumento das reservas de gordura e uma redução dos níveis de glicose no sangue. Além disso, sabe-se que pelo menos algumas formas

de obesidade estão associadas à resistência aos efeitos desta substância no cérebro. Em ratos geneticamente obesos, com uma mutação no gene que codifica o receptor da leptina, a administração de insulina intracerebroventricular não produz uma redução na quantidade de comida ingerida. Isto sugere que a acção central da leptina pode ser necessária para que a insulina produza o seu efeito a nível do SNC⁽²⁾.

Os sinais periféricos actuam no hipotálamo desencadeando uma série de reacções que envolvem uma grande diversidade de neuropeptídeos. A seguir são descritos alguns dos mais importantes e dos quais já existem informações concretas.

V.3 Neuropeptídeo Y

O neuropeptídeo Y (NPY) é largamente distribuído nas regiões do cérebro. É um dos neuropeptídeos mais abundantes do sistema nervoso, tanto a nível central como periférico. A nível do hipotálamo existe uma via bem definida que implica o NPY na regulação da homeostase energética. O neuropeptídeo Y está contido numa pequena população de neurónios hipotálamicos no núcleo arqueado. A partir daqui estes neurónios projectam-se extensamente para outras regiões do hipotálamo originando uma intrincada enervação desta estrutura diencefálica. Uma das principais áreas para a qual estes neurónios se projectam é o núcleo paraventricular. O NPY tem um poderoso efeito sobre o comportamento alimentar, a nível do hipotálamo⁽¹⁷⁾.

A administração, a nível central, de NPY promove um estado positivo no balanço energético e um aumento no armazena-

mento de gordura. Verificou-se que o local mais sensível a esta aplicação é o núcleo paraventricular do hipotálamo, onde os receptores deste peptídeo são abundantes⁽¹⁸⁾. A injeção de NPY no SNC também reduz o gasto de energia e simultaneamente aumenta a expressão de enzimas envolvidas na lipogénese, que ocorre a nível do tecido adiposo branco. Assim a aplicação central de NPY aumenta o armazenamento de energia, diminui os gastos energéticos a nível do tecido adiposo castanho e aumenta a lipogénese a nível do tecido adiposo branco. A administração repetida de NPY a nível do núcleo paraventricular produz obesidade em poucos dias⁽²⁾.

Pensa-se que os neurónios contendo NPY são um dos principais alvos da leptina. Foi sugerido que esta hormona poderá inibir circunstancialmente os neurónios que contêm NPY⁽¹⁰⁾.

O NPY é único entre os neurotransmissores que provocam um aumento da ingestão alimentar, pois a sua contínua administração no cérebro reproduz os padrões normais de alimentação intermitente em animais saciados, sem desenvolver tolerância, e acelera o ganho de peso culminando em obesidade idêntica à produzida em modelos geneticamente modificados⁽⁹⁾.

A via do NPY é activada como resposta aos sinais associados com o declínio das reservas de gordura. Esta resposta ocorre quando o organismo é privado de alimento assim como nos indivíduos com deficiência de insulina em consequência da diabetes *mellitus* (quando não controlada). Esta resposta consiste num aumento da expressão do gene do NPY a nível do núcleo arqueado e o consequente aumento da libertação de NPY a nível do núcleo paraventricular. A

actividade deste peptídeo e da respectiva via de acção está aumentada em outras situações associadas à perda de peso, como por exemplo a restrição calórica, a lactação e o exercício físico. Esta resposta é imediata, pelo menos em parte, através da redução do *feedback* negativo da insulina e da leptina⁽²⁾.

A leptina inibe a actividade neuronal mediada pelo NPY no hipotálamo; além disso reduz os níveis de RNA mensageiro de NPY no núcleo arqueado e os níveis de NPY nos núcleos paraventricular, dorsomediano e arqueado. Recentemente foi demonstrada a co-expressão dos RNA mensageiros dos receptores de leptina e de NPY no núcleo arqueado⁽¹⁹⁾. A leptina inibe a transmissão sináptica nos neurónios do núcleo arqueado que contêm NPY e inibe também a actividade dos neurónios sensíveis à glicose nos núcleos ventromediano e arqueado através da sua acção sobre os canais de K⁺ ATPase-dependentes. Pensa-se que a leptina poderá também ter uma acção pós-sináptica uma vez que atenua a hiperfagia induzida pela injeção de NPY no hipotálamo. Nos animais com deficiência na produção de leptina (mutantes *ob/ob*) e naqueles resistentes à leptina (mutantes *db/db*) verifica-se uma produção excessiva de NPY, o que contribui para o síndrome de obesidade. A leptina inibe também a expressão exagerada a nível hipotalâmico do gene que codifica o NPY.

A interacção do NPY com os glicocorticóides parece também ocupar um papel importante nas respostas geradas por este neuropeptídeo, podendo-se verificar a existência de uma curva de *feedback* positivo entre NPY e glicocorticóides⁽⁹⁾. Uma grande variedade de dados sugere que dis-

túrbios na actividade endógena de esteróides e outros mediadores podem contribuir para o desenvolvimento e manutenção de padrões anormais de alimentação e de ganho de peso. Entre estas substâncias encontram-se a noradrenalina, o NPY, o GABA e a corticosterona. A injeção hipotalâmica de noradrenalina ou corticosterona provoca uma resposta nos animais que consiste no aumento do consumo de hidratos de carbono, o que leva a um aumento das reservas de gordura e um consequente aumento de peso⁽³⁾.

Conclui-se que o NPY desempenha um papel de algum relevo no balanço energético. No entanto, experiências realizadas com ratos *knockout* em relação ao gene responsável pelo NPY demonstraram que estes eram fenotipicamente normais, e que além disso são sensíveis aos efeitos anoréxicos da leptina. Isto leva-nos a crer que a leptina é capaz de actuar através de outras vias para além daquela que envolve o NPY⁽⁹⁾.

V.4 CART (Cocaine and amphetamine regulated transcript)

Outros locais que se pensa serem alvo da acção da leptina são os neurónios contendo CART. Neurónios que contêm este peptídeo são encontrados espalhados por todo o SNC, incluindo o núcleo arqueado. É aqui que se pensa que ocorre a interacção⁽¹⁰⁾.

Verificou-se que o CART é expresso em áreas hipotalâmicas consideradas influentes no controlo da ingestão de alimentos, nomeadamente os núcleos dorsal, ventromediano, lateral, paraventricular e núcleo arqueado⁽²⁰⁾. Pensa-se existir um papel específico para o CART no controlo alimentar, o que advém de

experiências que demonstram que a injeção intracerebroventricular de anticorpos específicos do CART estimula a ingestão de alimentos⁽²¹⁾. Na tentativa de explicar a capacidade do CART em reduzir a quantidade de alimentos ingeridos, realizaram-se estudos em torno do CART hipotalâmico. No seguimento destes estudos passou a considerar-se o CART a nível do núcleo arqueado como um dos mediadores dos efeitos anoréxicos da leptina. Esta hormona tem a capacidade de reduzir a quantidade de alimento. Este efeito é em parte conseguido através da "downregulation" da produção de RNA mensageiros de NPY no núcleo arqueado, e através da "upregulation" da expressão de RNAm de CART e de pré-ópiomelanocortina também no núcleo arqueado mas em grupos de neurónios diferentes. A produção de CART está reduzida nos ratos deficientes em leptina (*ob/ob*) expostos à fome, e está aumentada após tratamento com leptina.

Outro dado obtido experimentalmente foi o facto de o CART, ao contrário de outros peptídeos que afectam o tamanho da refeição, não afectar a duração da refeição. Verifica-se também que o CART pode ter efeitos sobre as capacidades motoras. Em conjunto estes dados sugerem que os efeitos do CART na ingestão de alimentos pode ser secundário a uma afectação das capacidades motoras⁽²²⁾.

Apesar destas observações, recentes investigações vieram mostrar que possui um poderoso efeito de inibição da fase oral, ao invés de um efeito na saciedade. Assim torna-se mais provável que o efeito anoréxico produzido pela injeção intracerebroventricular de CART seja devido a alterações motoras. No entanto, per-

manece ainda em aberto a hipótese do CART provocar uma acção hipofágica selectiva que é obscurecida pelas alterações motoras do comportamento⁽²³⁾.

V.5 Outras substâncias

Existe uma série de outros peptídeos hipotálamicos e de hormonas segregadas na periferia que hoje se pensa poderem também estar envolvidas na regulação hipotalâmica da função alimentar. Entre as moléculas que estimulam a ingestão de alimentos podemos encontrar: galanina, orexina, GABA, noradrenalina, opióides, o factor de libertação da hormona de crescimento (GRF), MCH, etc.. Entre as substâncias que potencialmente inibem a ingestão de alimentos temos: dopamina, serotonina, histamina, neurotensina, interleucina 1, etc..

Como é óbvio, não é possível abordar todas as substâncias intervenientes neste complexo processo, por isso foram seleccionadas aquelas que são mais relevantes e que, por conseguinte, estão mais estudadas, logo o papel por elas desempenhado melhor conhecido.

A redundância e a plasticidade parecem ser importantes na homeostasia energética. Falta ainda saber se todas estas moléculas representam múltiplos sistemas que se sobrepõem ou se existe uma hierarquia entre eles.

VI. PERSPECTIVAS

Parece assim consubstanciar-se uma ou várias bases neuroquímicas e reflexas para justificar a influência no comportamento alimentar de situações como o *stress*, os estados inflamatórios ou neoplásicos, a ansi-

idade, a depressão ou circunstâncias ambientais, culturais, hedônicas ou compulsivas.

A importância antropológica adaptativa e evolutiva, no sentido da conservação do ser e da espécie, de moléculas como a leptina que simultaneamente assegura reservas calóricas para períodos de carência e intervém na função reprodutora, abre novos conceitos à comunidade científica.

Abstract

Feeding behaviour is an anthropologic determinant of survival and evolution. From it depends the energetic homeostasis in which the formation of energetic pools in liver and fat mass maintained during long periods if there is a negative energetic balance.

The brain has a fundamental role in this homeostasis through three physiological mechanisms:

- Hunger/ satiety control;
- Caloric waste;
- Anabolic and catabolic regulation by autonomous nervous system and hormones.

The hypothalamus is the main local of central nervous system in the energetic metabolism coordination; it integrates a great variety of external and internal signalling and generates neuroendocrine outputs.

Afferents limbs to cerebral centres and the respective efferent loop have short or long term effect. The peptides involved in short term are the satiety factors produced during meal determining its interruption. Between them CCK has the more relevant role.

Long term factors have a main role in caloric homeostasis. Leptin is a relevant lipostatic factor controlling energetic equilibrium by a feedback mechanism originated in fat mass with coordinating effects in hypothalamus.

Other agents are insulin, Neuropeptide Y (NPY) and Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript (CART). Insulin secretion is triggered by glycemic increase and modulated by fat mass excess. Insulin increases glucose uptake in peripheral tissues provoking a deficit of glucose disposable to cerebral neurons. The neuropeptide Y gene is expressed in a small population of arcuate neurons, from where it is transported to other hypothalamic sites. NPY central infusion enhances a net energetic gain and fat mass accumulation. CART is expressed in hypothalamic areas that induce satiety by “downregulation” of NPY related RNA in the arcuate.

Redundancy and synaptic plasticity have an important role in energetic homeostasis. Further studies will decide if these molecules represent multiple systems or if they are hierarchyed.

Key Words: *Feeding behaviour; Fat mass; Insulin; Leptin; CART; Neuropeptide Y.*

BIBLIOGRAFIA

1. Becker JL, Breedcore SM, Crews D. *Behavioural Endocrinology*, MIT Press, Cambridge, 1992.
2. Woods SC, Seeley RJ, Porte Jr., Schwartz MW. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 1998; 280: 29.
3. Leibowitz SF. Neurochemical-neuroendocrine systems in the brain controlling macronutrient intake and metabolism. *TINS* 1992; 15: 12.

4. Greenspan FS, Strewler GJ. *Basic & Clinical Endocrinology*. 5th edition, Lange Editorial.
5. Carpenter MB. *Fundamentos de neuroanatomia*. 4ª edição, Editorial Médica Panamericana, 1999.
6. Williams, Warwick, Dyson, Bannister. *Gray Anatomia*. 37ª edição, Editora Guanabara Koogan S.A., 1995.
7. Sawchenko PE. Toward a new neurobiology of energy balance, appetite, and obesity: The anatomists weigh. In *J Compar Neurology* 1998; 402: 435-411.
8. Wilson, Foster, Kronenberg, Larsen. *Williams Textbook Of Endocrinology*. 9th edition.
9. Inui A. Feeding and body-weight regulation by hypothalamic neuropeptides – Mediation of the actions of leptin. *TINS* 1999; 22: 2.
10. Elmquist JK, Maratos-Flier E, Saper CB, Flier JF. Unravelling the central nervous system pathways underlying responses to leptin. *Nature Neurosciences* 1998; 1(6).
11. Boguszewski CL. Sistema de Regulação do Peso Corporal. www.hc.ufpr.br/hosp/clinica_medica/endocrinologia/aulas/leptina_port.htm.
12. Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc Royal Soc* 1953; 140: 578-592.
13. Coleman DL, Hummel KP. The influence of genetic background on the expression of the obese (ob) gene in the mouse. *Diabetologia* 1973; 9(4): 287-293.
14. Zhang Y, Proença R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; v. 372, 425-432.
15. Soares AM, Guimarães EF. O Papel da leptina e de seus receptores no metabolismo da gordura. 5 de Dezembro de 2001- Via Internet.
16. Elias CF, Kelly JF, Lee CE, Ahima RS, Drucker DJ, Saper CB, Elmquist JK. Chemical characterization of the leptin activated neurons in the rat brain. *J Compar Neurology* 2000; 423: 261-268.
17. Hökfelt T, Broberger C, Zhang X, Diez M, Kopp J, Xu Q, Landry M, Bao L, Schalling M, Koistinaho J, DeArmond SJ, Prusiner S, Gong J. Neuropeptide Y: some viewpoints on a multifaceted peptide in the normal and diseased nervous system. *Brain Res Revs* 1998; 26: 154-166.
18. Gerald C. et al. *Nature* 1996; 382: 168.
19. Clark JT, Kalra PS, Crowley WR, Kalra SP. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. *Endocrinology* 1984; 115: 427-429.
20. Kuhar MJ, Adams LD, Hunter RG, Dall Vechia S, Smith Y. CART peptides. *Regul Pept* 2000; 89: 1-6.
21. Kimmel HL, Gong W, Dall Vechia S, Hunter RG, Kuhar MJ. Intra-ventral tegmental area injection of rat cocaine and amphetamine –regulated transcript peptide induces locomotor activity and promotes conditioned place preference. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294: 784-792.
22. Aja S, Shwartz GJ, Kuhar MJ, Moran TH. Intracerebroventricular CART peptide reduces rat ingestive behavior and alters liking microstructure. *Am J Physiol Integ Comp Physiol* 2001; 280: 1613-1619.
23. Aja S, Sahandy S, Ladenheim E, Shwartz GJ, Moran TH. Intracerebroventricular CART peptide reduces food intake and alters motor behavior at a hindbrain site. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281: 1862-1867.