



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**REGULAÇÃO DO COMPORTAMENTO ALIMENTAR E NOVOS
ALVOS TERAPÊUTICOS**

Trabalho submetido por
Christelle Sophia Paulino Rodrigues
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Doutora Véronique Sena

Outubro de 2013

Agradecimentos

Embora esta tese seja individual, não poderia deixar de usar este espaço para agradecer quem me apoiou durante esta fase e durante os cinco anos anteriores aquando a minha formação académica. As palavras não são suficientes para descrever o sentimento de agradecimento, mas o sentimento é real e profundo.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer o Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz que me forneceu o ensino adequado para me ajudar a cumprir os meus objetivos.

À professora Véronique pela presença, pela orientação, pelo tempo de dedicou e pela ajuda que forneceu. Este trabalho não teria existido sem a professora.

À Salete e ao Francisco que se disponibilizaram para me ajudar a corrigir a gramática e a ortografia.

Ao meus amigos, familiares e colegas, que sempre acreditaram em mim.

Ao meu irmão, por ser quem é.

Aos meus pais pelo apoio moral, pela dedicação, pelo carinho e pelos sacrifícios que fizeram para eu chegar ao fim desta etapa. Dedico-lhes esta tese por isso, e por tudo o mais que fizeram por mim.

A todos, obrigado.

Resumo

O comportamento alimentar depende da regulação do equilíbrio entre a ingestão de calorias e o gasto energético. Esta regulação ocorre a nível cerebral onde o hipotálamo exerce um papel fundamental. Recebe sinais de adiposidade através da insulina e da leptina que o informam sobre o estado das reservas energéticas. Quando estas estão diminuídas, os núcleos do hipotálamo enviam sinais orexigénicos através dos neuropéptidos NPY, AgRP, CRH e orexinas e da grelina, um péptido periférico, para estimular a ingestão e repor as reservas. Aquando a ingestão, os primeiros sinais recebidos pelo cérebro são os estímulos hedónicos influenciando o centro da recompensa cortico-límbico, e estímulos mecânicos devido à distensão do estômago que é comunicado ao bulbo raquidiano através do nervo vago. A digestão provoca a libertação de hormonas periféricas que funcionam como sinais de saciedade, atuando no bulbo raquidiano ou no núcleo arqueado (ARC) do hipotálamo. São exemplos destas hormonas a amilina, o polipéptido pancreático (PP), a oxintomodulina (OXM), a colescistocinina (CCK), o péptido relacionada com glucagon (GLP-1) e o péptido YY (PYY). A regulação do comportamento alimentar também envolve as monoaminas dopamina, serotonina e noradrenalina que intervêm no sistema da recompensa, um sistema que valoriza a ingestão pelo sentimento de prazer que provoca, e o sistema dos endocanabinóides que protege da ansiedade e estimula a alimentação. Existem atualmente poucas alternativas medicamentosas para tratar a obesidade de forma eficaz e segura porque as vias envolvidas no comportamento alimentar são complexas, muitas vezes facilmente compensadas por outras vias, e envolvidas na regulação de outros sistemas.

Palavras-chave: comportamento alimentar, obesidade, hipotálamo, tratamento da obesidade

Abstract

Feeding behavior depends on the balance between food intake and energy expenditure. This regulation occurs in the brain where the hypothalamus plays a key role. The hypothalamus receives adiposity signals by insulin and leptin that gives information about the state of energy reserves. When their levels are low, hypothalamus nuclei send signals through the orexigenic neuropeptides NPY, AgRP, CRH and orexins and ghrelin, a peripheral peptide that stimulate food intake. During ingestion, the first signals received by the brain are the pleasure channeled through the reward system, and the distension of the stomach that is communicated to the brainstem via the vagus nerve. Digestion causes the release of hormones that act as peripheral satiety signals, operating in the brainstem or in the arcuate nucleus (ARC) of the hypothalamus. Examples of such hormones are amylin, pancreatic polypeptide (PP), oxyntomodulin (OXM), cholecystinin (CCK), glucagon-related peptide (GLP- 1) and peptide YY (PYY). The regulation of feeding behavior also involves the monoamines dopamine, noradrenalin and serotonin involved in the reward center, a system that values the intake by the feeling of pleasure, and the endocannabinoid system that protects from anxiety and stimulates feeding. Actually, there are few alternative drugs to treat obesity that are effective and safe because the pathways involved in feeding behavior are often easily compensated by other pathways, and are involved in the regulation of other systems.

Keywords : feeding behavior , obesity , hypothalamus, obesity treatment

Índice

1. Introdução	11
2. Homeostase energética	11
3. Ingestão: da fome à saciedade	13
3.1. Tecido adiposo.....	16
3.1.1. Leptina	16
3.1.2. Adiponectina	17
3.1.3. Resistina	17
3.2. Pâncreas.....	18
3.2.1. Insulina.....	18
3.2.2. Amilina.....	19
3.2.3. Polipéptido pancreático (PP).....	20
3.3. Intestino e estômago	21
3.3.1. Péptido glucagon-like (GLP-1)	21
3.3.2. Oxintomodulina (OXM)	22
3.3.3. Péptido tirosina-tirosina (PYY).....	23
3.3.4. Colecistocinina (CCK).....	23
3.3.5. Grelina.....	24
3.4. Outros.....	25
4. Estimulação vagal e papel do tronco cerebral	26
5. O hipotálamo: região fundamental na regulação da ingestão	29
5.1. Núcleo arqueado	29
5.1.1. Neurónios POMC	30
5.1.2. Neurónios NPY/AgRP	32
5.1.3. Influências periféricas	34
5.2. Núcleo hipotalâmico dorso-medial.....	35
5.3. Área hipotalâmica lateral	35

5.3.1.	Neurónios MCH	36
5.3.2.	Neurónios OX.....	36
5.4.	Núcleo paraventricular	37
5.4.1.	Neurónios TRH	38
5.4.2.	Neurónios CRH	38
5.4.3.	Neurónios ocitocina	39
5.5.	Núcleo hipotalâmico ventro-medial.....	40
5.6.	Função dos nutrientes	41
6.	Sistema da recompensa.....	45
6.1.	Estruturas envolvidas no centro da recompensa.....	45
6.2.	Sistema Serotoninérgico.....	48
6.3.	Sistema Noradrenérgico	49
7.	Sistema dos endocanabinóides.....	49
8.	Farmacoterapia.....	51
8.1.	História dos medicamentos para tratamento da obesidade	52
8.1.1.	Anfetaminas.....	52
8.1.2.	Antagonistas dos endocanabinóides	54
8.2.	Novos alvos terapêuticos.....	55
8.2.1.	Medicamentos no mercado.....	56
8.2.2.	Medicamentos em desenvolvimento e ensaios clínicos.....	58
8.3.	Futuras perspectivas	62
8.3.1.	Prolicarboxipeptidase (PRCP).....	63
8.3.2.	Proteína morfogénica óssea 7 (BMP7)	63
9.	Conclusão	64
	Bibliografia.....	66

Índice de tabelas

Tabela 1: Reguladores da secreção de insulina	18
Tabela 2: Funções periféricas do GLP-1.....	21
Tabela 3: Funções periféricas da CCK	24
Tabela 4: Hormonas envolvidas na homeostase energética, a sua localização e o seu efeito na ingestão	26
Tabela 5: Localização e função dos recetores das melanocortinas.....	31
Tabela 6: Efeito no apetite e ação no metabolismo dos ácidos gordos de nutrientes, neuropéptidos e hormonas da saciedade	44
Tabela 7: Ação da noradrenalina na ingestão consoante o recetor.....	49
Tabela 8: Funções dos endocabinóides nos tecidos periféricos	50
Tabela 9: Resultados dos ensaios clínicos de fase III do lorcaserin	56
Tabela 10: Resultados dos estudos de fase III do Qsymia	58
Tabela 11: Resultados do estudo de fase II da tesofensina	61
Tabela 12: Resultados dos ensaios clínicos de fase II do Velneperit	61
Tabela 13: Moléculas em ensaios clínicos de fase I/II.....	62
Tabela 14: Ações favoráveis do BMP7 para o tratamento da obesidade.....	64

Índice de ilustrações

Figura 1: Ingestão versus Gasto energético.....	12
Figura 2: Sobre nutrição e desequilíbrio energético	12
Figura 3: Efeito da perda e do ganho de peso a nível da homeostase energética.....	13
Figura 4: Sistemas envolvidos na regulação da ingestão.....	15
Figura 5: Localização do hipotálamo.....	29
Figura 6: Formação de melanocortinas a partir do POMC	30
Figura 7: Os neurónios do ARC e as influências periféricas	35
Figura 8: Projeções entre os núcleos do hipotálamo.....	40
Figura 9: Metabolismo dos ácidos gordos.....	42
Figura 10: Papel do Querer e do Gostar da alimentação.....	45
Figura 11: Interações entre o centro da recompensa e outros núcleos.....	48

Índice de gráficos

Gráfico 1: Comparação entre a combinação de bupropiom e naltrexona com placebo e monoterapia	59
Gráfico 2: Eficácia do liraglutido na perda de peso.....	60

Abreviaturas

2-AG – 2-araquinonoilglicerol

5-HT – serotonina

α -MSH – hormona estimuladora dos melanocitos α

ACC - acetil-CoA carboxilase

ACTH – adrenocorticotropina

AG – ácido gordo

AgRP – péptido relacionado com o gene agouti

AMPK – cinase ativada pela adenosina monofosfato

AP – área postrema

Apo A-IV – alipoproteína A-IV

ARC – núcleo arqueado

BDNF – fator neurotrófico derivado do cérebro

BHE – barreira hemato-encefálica

CA – catecolaminas

CART – transcrito regulado por cocaína e anfetaminas

CB – recetor dos endocanabinóides

CCK – colecistocinina

CPT-1 – carnitina palmitoiltransferase-1

CRH – hormona libertadora de corticotropina

DA – dopamina

DIO – obesidade induzida pela dieta

DMH – núcleo hipotalâmico dorso-medial

DMV – núcleo motor dorsal

DPP-4 – dipeptidil-peptidase-4

DVC – complexo dorso vagal

FAS – sintetase de ácidos gordos

GHS-R – recetor dos secretagogos da hormona de crescimento

GLP-1 – péptido glucagon-like 1

LCFAs – ácidos gordos de cadeia comprida

LH – área hipotalâmica lateral

MCD – malonil-coA decarboxilase

MCH – hormona concentradora de melanina

MCR – recetor das melanocortinas

NA – noradrenalina

NAc – núcleo accumbens

NPY – neuropéptido Y

NTS – núcleo de trato solitário

OX - orexina

OXM – oxintomodulina

PACAP – péptido ativado pelo adenolase pituitário

PBN – núcleo parabraquial

POMC – pró-opiomelanocortina

PP – polipéptido pancreático

PrRP – péptido secretor da prolactina

PVN – núcleo paraventricular

PYY – péptido YY

SNC – sistema nervoso central

TGI – trato gastrointestinal

TRH – hormona libertadora de tirotropina

VMH – núcleo hipotalâmico ventro-medial

VTA – área ventral do teto

Y1R – recetor Y 1

Y5R – recetor Y 5

1. Introdução

A obesidade é uma doença crónica de prevalência mundial que dá origem a vários tipos de problemas, quer sejam de saúde, sociais ou psicológicos (WHO, n.d.). Devido a vários problemas cardiovasculares e à incidência de efeitos secundários psiquiátricos graves, muitos fármacos foram retirados do mercado e a necessidade de pesquisa de novas moléculas tornou-se essencial (Dietrich & Horvath, 2012).

As abordagens mais seguras para o tratamento da obesidade incidem na reeducação alimentar, no exercício físico e no uso de suplementos alimentares, no entanto a adesão aos programas de redução de peso é fraca devido aos efeitos psicológicos negativos induzidos pela restrição calórica, tais como a constante preocupação com a comida e a vontade de comer e a dificuldade em resistir a certos impulsos (Halford et al., 2010; Tseng, Cypess, & Kahn, 2010; Wong, Sullivan, & Heap, 2012). Outra abordagem disponível é a cirurgia bariátrica que, apesar de eficaz, é considerada um procedimento perigoso (Tseng et al., 2010; Wong et al., 2012).

Atualmente, o tratamento farmacológico da obesidade é limitado a poucos medicamentos aprovados (Tseng et al., 2010) que, de forma geral, têm mecanismos de ação que incidem no controlo do apetite e na supressão da necessidade de se alimentar (Dietrich & Horvath, 2012).

Para desenvolver novas moléculas, tornou-se imprescindível estudar e perceber os mecanismos hormonais e neuronais envolvidos na regulação do comportamento alimentar (Beale et al., 2013). O objetivo desta tese consiste em explicar a regulação do comportamento alimentar pelos vários sistemas envolvidos e descrever as novas terapias no mercado ou em fase de desenvolvimentos.

2. Homeostase energética

Devido a pressão da seleção natural, o corpo humano está programado para sobreviver à penúria de alimentos, tendo, por isso, a capacidade de armazenar energia para despender posteriormente (Hofbauer, Nicholson, & Boss, 2007). Para manter um peso estável, é necessário existir um equilíbrio entre a ingestão de calorias e o gasto energético (Figura 1). Na maioria dos seres humanos, este equilíbrio está bem controlado e qualquer mudança na ingestão origina uma adaptação no gasto e vice-versa. A homeostase energética consiste então *“em processos inter-relacionados integrados pelo cérebro para manter as reservas energéticas a níveis apropriados em condições ambientais dadas”* (Stephen C Woods & D’Alessio, 2008).

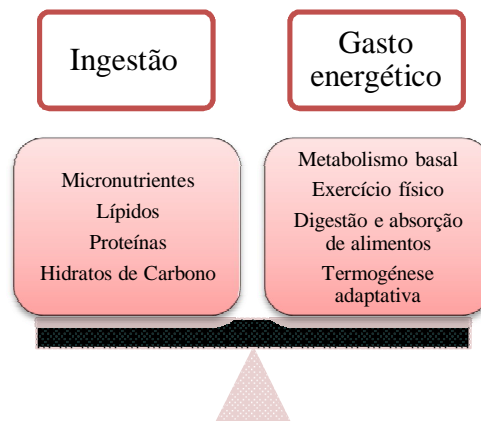


Figura 1: Ingestão versus Gasto energético

A sobre nutrição traduz-se num desequilíbrio energético (figura 2) em que a ingestão supere o gasto, levando a uma acumulação de tecido gordo que origina obesidade (Dietrich & Horvath, 2012; Tseng et al., 2010). Este desequilíbrio traduz-se num balanço energético positivo que leva a um aumento do tecido adiposo, onde são armazenadas as calorias ingeridas em excesso, e, conseqüentemente, ao ganho de peso. Por isso, a maior parte dos fármacos desenvolvidos para o tratamento da obesidade têm com objetivo criar um balanço energético negativo (Colman et al., 2012).

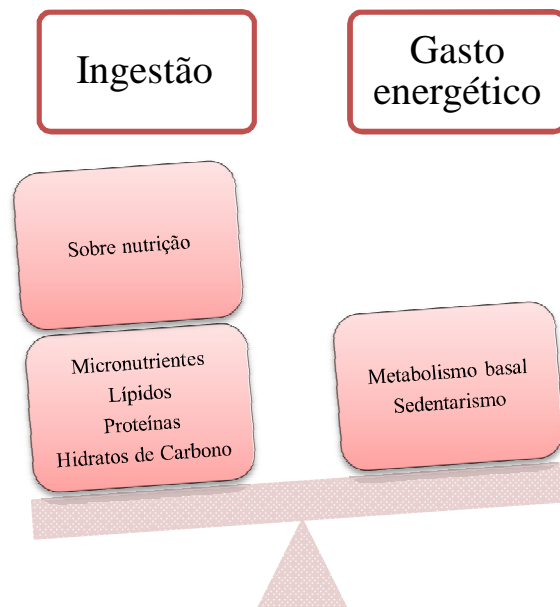


Figura 2: Sobre nutrição e desequilíbrio energético

No organismo humano, existem vários mecanismos de defesa contra a perda de peso, principalmente no caso de dietas restritivas em termos de calorias (Schwartz & Niswender, 2004). Como exemplo destes mecanismos, na perda de peso, ocorre uma redução do metabolismo basal e um aumento da fome dificultando a necessidade de diminuir a ingestão, o que complica a criação de um balanço energético negativo, essencial para a perda de peso. Para poder atuar dessa forma, o sistema nervoso central (SNC) é informado acerca da quantidade de energia armazenada por péptidos específicos. Estes péptidos são chamados sinais de adiposidade e são libertados na circulação em quantidade proporcional ao tecido adiposo atuando a nível central para diminuir a ingestão e aumentar a saciedade (Kennedy, 1953; Schwartz et al., 2000). Destes sinais, o primeiro descoberto foi a insulina, seguida pela leptina. Quando se perde peso, ou mais especificamente tecido adiposo, o cérebro interpreta a diminuição dos níveis destes sinais como uma diminuição das reservas energéticas e a necessidade de as repor. Por outro lado, as flutuações dos níveis de insulina e leptina vão influenciar a resposta do cérebro às hormonas de saciedade, descritas no capítulo seguinte (Stephen C Woods & D'Alessio, 2008). A figura 3 exemplifica este fenómeno.

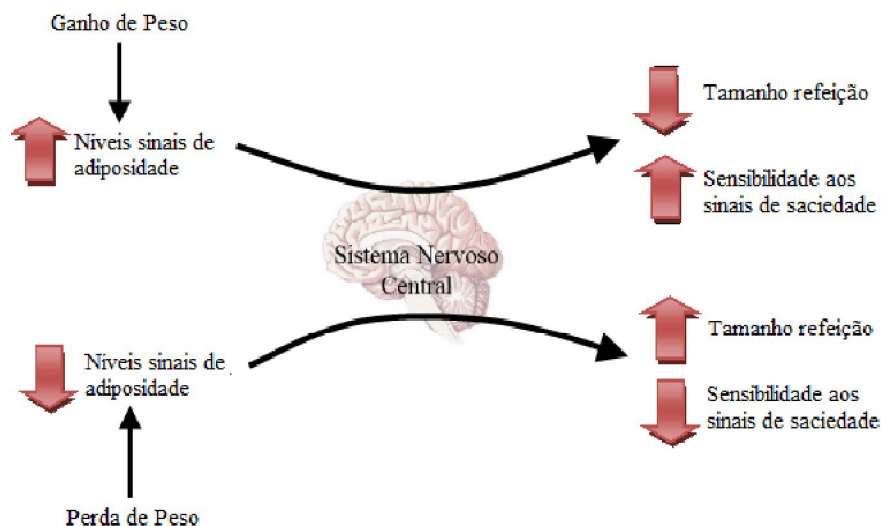


Figura 3: Efeito da perda e do ganho de peso a nível da homeostase energética

(Adaptado de Stephen C Woods & D'Alessio, 2008)

3. Ingestão: da fome à saciedade

A ingestão é controlada por vários fatores: fatores a curto termo (segundos), a médio termo (minutos, horas) e a longo termo (horas, dias, meses). Os fatores a curto termo envolvem os sistemas sensoriais (visão, gosto, olfato, audição...), o sistema da

recompensa, os fatores sociais e os fatores cognitivos (Berthoud & Morrison, 2008; Chambers, Sandoval, & Seeley, 2013). Os fatores a médio termo implicam a libertação de péptidos pelo trato gastrointestinal (TGI) que podem atuar diretamente a nível central ou indiretamente através da estimulação do nervo vago (Hofbauer et al., 2007), e envolvem os sinais nutricionais (glucose, leucina, ácido oleico) (Lopaschuk, Ussher, & Jaswal, 2010; Sandoval, Cota, & Seeley, 2008). Os fatores a longo termo envolvem os sinais de adiposidade (Schwartz et al., 2000).

A fome determina o início da refeição. Apesar dos hábitos alimentares (fator cognitivo) e da disponibilidade de comida (fator social) terem um papel importante (Chambers et al., 2013), também participa um péptido produzido pelo estômago, a grelina, com propriedades orexigénicas, ou seja, capazes de induzir o apetite e envolvido na estimulação da ingestão de alimentos. Os seus níveis aumentam com a fome, enquanto que os níveis plasmáticos das hormonas da saciedade diminuem (Dietrich & Horvath, 2012). Além da grelina, os sentidos de visão e olfato também influenciam o início da refeição podendo aumentar o desejo de se alimentar e a motivação para tal (Berthoud & Morrison, 2008).

Após a ingestão ocorre a saciedade. Existem dois tipos de saciedades, a saciedade pré-absortiva (*satiation*) e a saciedade pós-absortiva (*satiety*). A primeira refere-se às sensações que advêm da refeição, incluindo o prazer por parte do sistema da recompensa, e a impressão de plenitude, através da distensão do estômago. Este tipo de saciedade opera para dar fim à refeição. A saciedade pós-absortiva (*satiety*) corresponde à sensação de fome ou plenitude entre refeições, ou seja, controla o tempo entre as refeições mantendo o apetite diminuído (Cremonini et al., 2005).

A estimulação dos sistemas sensoriais e a sensação mecânica (mastigação, distensão do TGI) pelos alimentos consumidos enviam sinais ao centro da recompensa (Berthoud & Morrison, 2008). Após a deglutição, o primeiro sinal de saciedade emitido ao SNC advém da distensão do estômago e do intestino delgado, através de mecanoreceptores (Rui, 2013). A alteração da motilidade do tubo digestivo estimula as células endócrinas do tubo digestivo (I e L) ou da sua glândula anexa para libertarem mediadores da saciedade, nomeadamente a colecistocinina (CCK), o péptido YY e a proteína glucagon-like (GLP-1), e a insulina e amilina pelo pâncreas (Rui, 2013). Estas hormonas, mediadoras da saciedade pré-absortiva, regulam a homeostase energética a curto prazo, por outras palavras, estão principalmente responsáveis pelo fim e pelo controlo do tamanho das refeições (Chaudhri, Wynne, & Bloom, 2008; Hofbauer et al.,

2007). Contudo, estes mediadores podem manter-se em concentrações elevadas após a refeição durante bastante tempo, conjuntamente com os nutrientes absorvidos (sinais nutricionais) e a insulina (sinal de adiposidade), podendo, assim, também controlar a saciedade pós-absortiva, tal como o polipéptido pancreático que permanece em circulação até seis horas após a refeição (T.E. Adrian et al., 1976).

Após a refeição, ocorre a absorção e o armazenamento dos nutrientes absorvidos (Dietrich & Horvath, 2012). Os sinais de adiposidade, a leptina e a insulina, comunicam ao SNC o estado das reservas energéticas e, desta forma, participam na regulação da saciedade pós-absortiva (Rui, 2013). Neste tipo de saciedade, intervêm os nutrientes que indicam o estado nutricional do organismo. A muito longo prazo, após o armazenamento das calorias, intervêm os sinais de adiposidade que, consoante os seus níveis vão prolongar ou encurtar o processo de saciedade pós-absortiva. Assim, influenciam a frequência das refeições, em função das reservas disponíveis, tendo como principal função diminuir o apetite (Hofbauer et al., 2007).

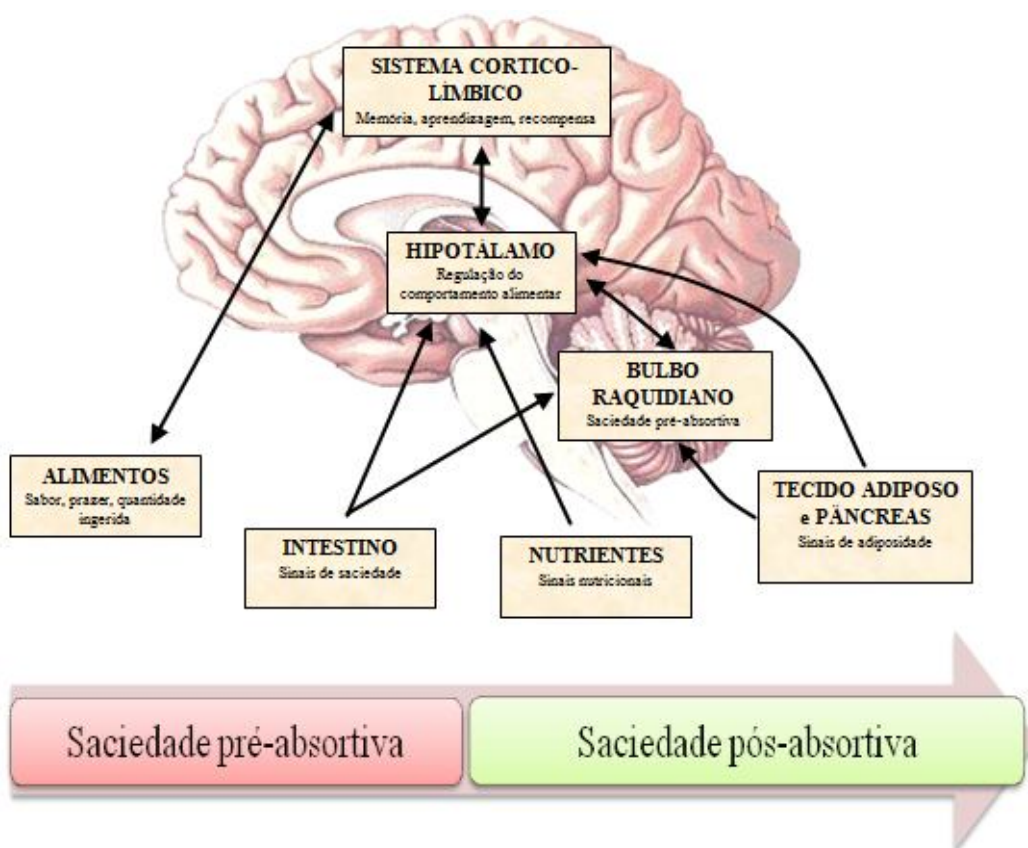


Figura 4: Sistemas envolvidos na regulação da ingestão

3.1. Tecido adiposo

Até à descoberta da leptina, em 1994, pensava-se que o tecido adiposo era apenas um órgão de armazenamento de gordura (Y. Zhang et al., 1994). Esta capacidade de armazenamento é, de facto, uma das funções mais importantes dos adipócitos que acumulam as calorias consumidas em excesso sob a forma de triglicéridos e, quando necessário, as libertam sob forma de ácidos gordos para fornecer energia aos músculos e outros órgãos (Lafontan, 2005). No entanto, o tecido adiposo também funciona como um órgão endócrino que comunica com os circuitos nervosos através de vários tipos de péptidos que liberta na circulação sanguínea (Waki & Tontonoz, 2007). Desta forma, este tecido participa na regulação de vários sistemas, entre os quais a regulação do comportamento alimentar (Waki & Tontonoz, 2007).

3.1.1. Leptina

A leptina é principalmente produzida pelos adipócitos (Y. Zhang et al., 1994), mas também pela placenta, mucosa gástrica e epitélio mamário, entre outros (González-Jiménez & Schmidt Río-Valle, 2012). É secretada em quantidade proporcional à massa gorda corporal e, assim, comunica ao sistema nervoso central (SNC) as reservas energéticas disponíveis (Maffei et al., 1995). Quando os níveis plasmáticos de leptina estão diminuídos, o cérebro interpreta esta falta como a necessidade de ingerir alimentos (Cottrell & Mercer, 2012). Efetivamente, ratinhos com deficiência genética de leptina por mutação do gene *ob/ob* ou do seu recetor (gene *db/db*) apresentam hiperfagia e obesidade mórbida (Cohen et al., 2001; Y. Zhang et al., 1994). Assim, percebe-se que a leptina tem um papel fundamental no controlo e diminuição do apetite.

Quando se descobriu esta hormona e as suas funções anorexigénicas, pensou-se ter descoberto, igualmente, a cura para a obesidade. Inesperadamente, a injeção de leptina não resultou da forma desejada (Valentino, Lin, & Waldman, 2010). Esses resultados, juntamente com o facto dos níveis plasmáticos de leptina se encontrarem elevados nos indivíduos com obesidade (Maffei et al., 1995), permitiram a introdução do conceito de resistência à leptina (Enriori et al., 2007). Esta resistência pode dever-se a uma alteração do transportador da leptina na barreira hemato-encefálica (BHE) e a uma conseqüente diminuição da sua concentração no tecido cerebral (Caro et al., 1996), ou à ineficácia da leptina em atuar no seu recetor a nível central (Levin, Dunn-Meynell, & Banks, 2004), onde promove saciedade por ação direta sobre os centros da regulação

hipotalâmicos ou de indiretamente potenciando o efeito dos sinais de saciedade ao nível do tronco cerebral (Schwartz et al., 2000).

Existem diferenças entre a concentração de leptina nos homens e nas mulheres, sendo mais baixa no sexo masculino, possivelmente devido à ação dos androgénios (Kelesidis, Kelesidis, Chou, & Mantzoros, 2010). Devido à localização dispersa pelo organismo do seu recetor (LepR ou ObR), a leptina apresenta várias outras funções, a saber, a regulação da glicemia, o crescimento, a reprodução, a imunidade e ainda exerce um papel no sistema cardiovascular (Cottrell & Mercer, 2012).

3.1.2. Adiponectina

A adiponectina é outra hormona produzida e secretada pelos adipócitos (Waki & Tontonoz, 2007). Encontra-se em quantidade abundante no soro e os seus níveis plasmáticos são inversamente proporcionais à quantidade de massa gorda (Arita et al., 1999).

Esta hormona é considerada protetora contra os problemas metabólicos derivados da obesidade e exerce funções na proteção da aterosclerose e da diabetes mellitus, tais como, o aumento da sensibilidade à insulina, a inibição da produção hepática de glucose e a inibição da aterogénese (Goldstein & Scalia, 2004; Yamauchi et al., 2001). No entanto, em doentes obesos a produção desta hormona protetora é inibida por citocinas inflamatórias originadas pelo excesso de peso (M. Liu & Liu, 2010). Portanto, a diminuição dos níveis séricos da adiponectina na obesidade é relacionada com o aparecimento de resistência à insulina e, conseqüentemente, da Diabetes mellitus tipo 2 (Waki & Tontonoz, 2007).

Existem dúvidas em relação ao seu papel no comportamento alimentar, mas, de acordo com alguns autores, trata-se de uma proteína orexigénica devido ao seu mecanismo de ação a nível central (Lopaschuk et al., 2010).

3.1.3. Resistina

O papel da resistina na regulação da homeostase energética ainda se encontra pouco esclarecido (Lafontan, 2005) mas verifica-se que os níveis plasmáticos estão diminuídos em situação de fome e que aumentam após ingestão de alimentos (Steppan et al., 2001). Tal como a adiponectina, a resistina participa no desenvolvimento da resistência à insulina em doentes obesos, mas ao contrário da precedente os seus níveis séricos estão mais elevados na obesidade, bem como em ratos geneticamente obesos

(*ob-ob*) (Steppan et al., 2001). O mecanismo de ação no desenvolvimento da resistência à insulina deve-se ao fato de ela reverter o efeito hipoglicémico da insulina (Steppan et al., 2001). Exerce uma diminuição da ingestão pela sua ação a nível do hipotálamo em ratos (Cifani et al., 2009), mas esse efeito é apenas transitório (Tovar et al., 2005).

3.2. Pâncreas

3.2.1. Insulina

A insulina é uma hormona muito conhecida devido ao seu papel numa patologia comum, a diabetes mellitus. É produzida nas células β pancreáticas que secretam a hormona em duas fases: uma secreção contínua e diminuta de insulina que dá origem à insulina basal, e uma secreção abrupta provocada, principalmente, pela ingestão de hidratos de carbono (S C Woods, 1991) (outros reguladores da secreção de insulina estão citados na tabela abaixo).

Tabela 1: Reguladores da secreção de insulina

Reguladores da secreção de insulina

Estado nutricional

Péptido Glucagon-Like 1 (GLP-1)

Polipéptido insulínico dependente de glucose (GIP)

Fatores neuronais

Glucose

(Adaptado de Seino, Shibasaki, & Minami, 2011)

A secreção de insulina, tal como a leptina, é proporcional à quantidade de tecido adiposo corporal (Stephan, Reville, Thierry, & Schlienger, 1972). Este fenómeno aplica-se tanto à insulina basal como à insulina de secreção estimulada pelas refeições. De facto, em indivíduos obesos os níveis encontram-se aumentados (Stephan et al., 1972).

Em relação às funções da insulina, a função principal é a diminuição da glucose circulante pós-prandial. O seu efeito hipoglicémico deve-se às suas ações nos tecidos sensíveis à insulina, como o tecido muscular, o tecido adiposo e, em particular, o fígado (Cooney, Caterson, & Newsholme, 1985). Esta hormona pancreática também exerce funções sobre o metabolismo proteico e lipídico. Atua nos adipócitos para estimular a captura de lípidos e inibir a libertação de ácidos gordos (Prior & Smith, 1982), e acentua

a captura de aminoácidos por parte do músculo-esquelético (Pozefsky, Felig, Tobin, Soeldner, & Cahill, 1969).

A insulina também exerce ações no SNC. Efetivamente, o seu recetor, IR, é encontrado em várias áreas do cérebro, tais como o hipotálamo, o córtex cerebral, o cerebelo e o hipocampo (Begg & Woods, 2012; Hill, Lesniak, Pert, & Roth, 1986). Foi demonstrado que, apesar de ser uma grande molécula, a insulina era capaz de atravessar a BHE através da ligação a um transportador nos capilares cerebrais e de atuar sobre os recetores insulínicos no SNC, onde participa na regulação da saciedade pós-absortiva e controlo do peso a longo termo (Banks, Jaspan, Huang, & Kastin, 1997). Pois, à semelhança da leptina, a insulina é considerada um sinal de adiposidade e a sua ação no cérebro diminui o apetite e aumenta a saciedade (S C Woods, Lotter, McKay, & Porte, 1979). Curiosamente, a insulina administrada periféricamente, tal como no tratamento da diabetes mellitus tipo I, exerce o efeito oposto, isto é, aumenta o apetite e, conseqüentemente, o peso (Bryden et al., 1999). Este efeito pode ser devido ao facto das insulinas exógenas serem incapazes de atravessar a BHE para atuarem a nível central e o seu efeito hipoglicemiante transitório provocar hiperfagia crónica (Begg & Woods, 2012).

3.2.2. Amilina

A amilina é um péptido também produzido pelas células β do pâncreas (Moore & Cooper, 1991), homólogo do péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) (G. J. S. Cooper, 1994). Após uma refeição, o nervo vago (par craniano X) estimula a libertação da amilina, juntamente com a insulina, originando então uma elevação dos seus níveis plasmáticos (Koda et al., 1992).

Este péptido exerce várias funções das quais o controlo sinérgico com a insulina da glucose pós-prandial, a diminuição do apetite e do esvaziamento gástrico, bem como a inibição da libertação de glucagon (Foster-Schubert & Cummings, 2006). Os seus efeitos anorexigénicos são dose-dependentes e devem-se a sua atuação na área postrema, uma região do chão do quarto ventrículo envolvida na saciedade, através do sistema vago (Thomas Alexander Lutz, Mollet, Rushing, Riediger, & Scharrer, 2001). Este sistema parece fundamental para as ações da amilina porque uma vagotomia origina perda dos seus efeitos (Jodka, Green, & Young, 1996).

Além de apresentar as características de um sinal de saciedade pré-absortiva, também apresenta algumas propriedades dos sinais de adiposidade (Thomas Alexander

Lutz, 2012). Efetivamente, por um lado reduz o tamanho das refeições sem interferir na frequência das mesmas (T. A. Lutz, Geary, Szabady, Del Prete, & Scharrer, 1995). Por outro lado, os seus níveis basais são mais elevados em indivíduos obesos, sem a relação níveis plasmáticos/tecido adiposo típica da leptina e da insulina (Enoki et al., 1992).

Devido ao seu reduzido tempo de semi-vida, a amilina não pode ser utilizada como tratamento. No entanto, foi desenvolvido um análogo sintético com características semelhantes capaz de assegurar efeitos prolongados (Young et al., 1996). Esta molécula, a pramlintide, é comercializada para o tratamento da diabetes mellitus e, ao contrário de muitos anti-diabéticos, favorece a perda de peso e protege da obesidade (Hollander et al., 2003).

3.2.3. Polipéptido pancreático (PP)

O polipéptido pancreático (PP) é um péptido com funções parácrina e endócrina produzida pelas células PP, também conhecidos por células F, situadas na periferia das ilhotas de Langerhans do pâncreas (Larsson, Sundler, & Håkanson, 1975). A sua libertação pós-prandial é proporcional às calorias ingeridas, mantendo-se os níveis elevados durante seis horas após ingestão (T.E. Adrian et al., 1976). A sua libertação é estimulada pelo nervo vago e por várias hormonas periféricas como a grelina, a secretina e a colecistocinina (S. Kojima et al., 2007; Taylor, Impicciatore, Carter, & Walsh, 1978). Este péptido retarda o esvaziamento gástrico, inibe a contração da vesícula biliar, a motilidade intestinal e a secreção exócrina pancreática além de diminuir a ingestão (T E Adrian, Mitchener, Sagor, & Bloom, 1982; A Asakawa et al., 1999; S. Kojima et al., 2007; Lin, Evans, Chance, & Spray, 1977). Liga-se aos recetores Y4R e Y5R, com mais afinidade para o primeiro tipo (Berglund, Hipskind, & Gehlert, 2003). Também apresenta um papel no gasto energético porque potencia o consumo de oxigénio e induz a estimulação simpática nas glândulas adrenais e no tecido adiposo castanho (Akihiro Asakawa et al., 2003).

Em doentes anoréticos, os seus níveis encontram-se elevados devido a uma expressão exagerada (Fujimoto et al., 1997). Já, nos doentes obesos, ocorre o contrário (Reinehr, Enriori, Harz, Cowley, & Roth, 2006).

3.3. Intestino e estômago

3.3.1. Péptido glucagon-like (GLP-1)

O GLP-1 resulta da clivagem do precursor do proglucagon (Bell, Santerre, & Mullenbach, 1983), sendo a sua produção efetuada nas células L do íleo e do cólon (Varndell et al., 1985). A sua secreção é estimulada por hidratos de carbono e gorduras e é realizada de forma proporcional à quantidade de calorias ingeridas (Brubaker, 2006).

O seu recetor, GLP-1R, pertence a família dos recetores acoplados à proteína G (GPCR) e é expresso em vários tecidos, entre os quais o pâncreas, onde a hormona vai exercer a função de incretina, ou seja, vai estimular a secreção pós-prandial de insulina e, assim, participar na homeostase da glucose (Baggio & Drucker, 2007). O GLP-1 exerce várias outras funções no organismo (ver tabela 2) devido a mecanismos diretos ou indiretos sobre diversos tecidos, tais como o fígado, o tecido adiposo e o músculo (Gallwitz, 2012).

Tabela 2: Funções periféricas do GLP-1

Órgão alvo	Funções
Estômago	Inibição do esvaziamento gástrico
	Diminuição da secreção de ácido gástrico
Pâncreas	Aumento da produção e secreção de insulina
	Inibição da secreção de glucagon
	Estimulação da proliferação das células β
	Inibição da apoptose das células β
Fígado	Diminuição da produção hepática de glucose
Tecido adiposo e músculo	Aumento do uptake de glucose e seu armazenamento
Sistema cardiovascular	Proteção cardíaca
	Melhoria da função cardíaca
	Diminuição da pressão arterial sistólica
Sistema nervoso central	Proteção neurológica
	Diminuição do apetite

(Adaptado de Gallwitz, 2012)

O GLP-1R também é encontrado no SNC, nas regiões responsáveis pelo controlo do apetite (Shughrue, Lane, & Merchenthaler, 1996). Exerce um efeito

anorexigénico dose-dependente (Näslund et al., 2004) que, juntamente com o seu efeito incretina, tornou esta hormona como grande alvo de investigação. Por causa do seu curto tempo de semi-vida, devido à sua rápida degradação pela dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4) (Mentlein, Gallwitz, & Schmidt, 1993), o GLP-1 não pode ser usado como tratamento e tornou-se necessário desenvolver agonistas resistentes a ação da enzima proteolítica ou inibidores da mesma (Field, Chaudhri, & Bloom, 2009).

Já estão comercializados análogos do GLP-1 e inibidores da DPP-4 com indicação para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 (Field et al., 2009; G. W. Kim, Lin, Valentino, & Colon-gonzalez, 2011). Dos análogos do GLP-1 destacam-se a exenatide, a forma sintética de um agonista natural presente numa espécie de réptil, e a liraglutida. Ambos apresentam tempos de semi-vida muito superiores ao da hormona endógena devido a algumas diferenças na sua estrutura química que impede a ação da DPP-4. Também é reconhecido a capacidade destes fármacos em diminuir o apetite e contribuir para uma diminuição do peso progressiva (Amori, Lau, & Pittas, 2007). Os inibidores da DPP-4, a vildagliptina e sitagliptina, são menos efetivos na diminuição do apetite (Amori et al., 2007).

3.3.2. Oxintomodulina (OXM)

Tal como o GLP-1, a oxintomodulina (OXM) deriva do precursor do proglucagon (Bell et al., 1983). Liga-se igualmente, ainda que com menor afinidade, ao GLP-1R mas não tem funções iguais à hormona anterior (Baggio, Huang, Brown, & Drucker, 2004). De facto, atua através de mecanismos diferentes, tem um efeito incretina menor (Wynne et al., 2005), um efeito no controlo do apetite mais potente e age no equilíbrio energético (Baggio et al., 2004; Wynne et al., 2005). Em relação às suas propriedades farmacocinéticas, a OXM exhibe também um tempo de semi-vida curto devido à degradação por parte da DPP-4 (Chaudhri et al., 2008).

A OXM é produzida e libertada das células L, juntamente com a GLP-1, e nas mesmas condições que esta última (Maralyn R Druce & Bloom, 2006). Uma vez em circulação vai exercer o seu efeito na regulação do comportamento alimentar, diminuindo o apetite através da inibição do esvaziamento gástrico e da sua ação a nível central (Dakin et al., 2004; Wynne et al., 2005). Também estimula o gasto energético, beneficiando assim a perda de peso (Baggio et al., 2004).

3.3.3. Péptido tirosina-tirosina (PYY)

O péptido YY (PYY) pertence à família do polipéptido pancreático, apresentando similaridades na sua estrutura. Ostenta duas isoformas: a primeira, PYY₁₋₃₆ é agonista de vários recetores Y e, tal como o GLP-1, é alvo da enzima DPP-4. No entanto, da sua proteólise, resulta uma isoforma ativa, predominante na circulação, e seletiva para o recetor Y2R, o PYY₃₋₃₆ (Larhammar, 1996).

Esta hormona é produzida em células endócrinas, localizadas no íleo distal e no cólon, que são denominadas células L. A sua secreção é realizada de forma pós-prandial proporcionalmente às calorias ingeridas e em conjunto com o GLP-1 e a OXM (Field et al., 2009; Pedersen-Bjergaard et al., 1996). Além de ser um regulador fisiológico do apetite, o PYY inibe a secreção de ácido gástrico, estimula a absorção de fluidos e eletrólitos e retarda o esvaziamento gástrico (T E Adrian et al., 1985; C. D. Liu et al., 1996).

Exerce um efeito saciante dose-dependente, diminuindo, assim, o tamanho das refeições, devido à sua ação no SNC e no sistema vagal (Batterham et al., 2002). Na obesidade, apesar da sensibilidade aos seus efeitos manter-se intacta, observa-se um défice em PYY₃₋₃₆, ou seja, uns níveis basais atenuados e uma libertação pós-prandial reduzida, que vai resultar num decréscimo da sua ação anorexigénica (le Roux et al., 2006).

3.3.4. Colecistocinina (CCK)

Esta hormona é produzida e libertada pelas células I, umas células endócrinas localizadas na parte superior do intestino delgado, mais precisamente no duodeno e no jejuno (Polak et al., 1975). A sua secreção pós-prandial é estimulada pela ingestão de alimentos ricos em gorduras e proteínas (Crawley & Corwin, 1994).

A CCK exerce vários efeitos periféricos (ver tabela 3). Sendo incapaz de atravessar a BHE, acredita-se que atua apenas através do nervo vago. Suportam esta ideia, o facto de o seu recetor, CCK-1R, existir nas extremidades nervosas vagais, e da vagotomia aniquilar o seu efeito anorexigénico (Moran, Baldessarini, Salorio, Lowery, & Schwartz, 1997). Contudo, a CCK e os recetores também foram encontrados a nível central (Bi, Scott, Kopin, & Moran, 2004).

Tabela 3: Funções periféricas da CCK

Efeitos periféricos da CCK
Contração da vesícula biliar
Relaxamento do esfíncter de Oddi
Libertação de enzimas pancreáticas e somatostatina
Inibição do esvaziamento gástrico

(Adaptado de Field, Chaudhri, & Bloom, 2009)

Através da ligação ao seu recetor, tanto nas terminações vagais como no hipotálamo, a CCK influencia o fim da refeição diminuindo o seu tamanho, no entanto, vai originar um aumento da frequência das mesmas (West, Fey, & Woods, 1984). Assim o seu efeito da perda de peso não é considerado significativo.

Esta molécula não pode ser usada como terapêutica devido ao facto da sua administração crónica originar taquifilaxia (Crawley & Beinfeld, 1983). A única opção seria a terapia combinada com leptina, porque a CCK potencia os efeitos deste último, podendo assim reverter a resistência à leptina (Matson & Ritter, 1999).

3.3.5. Grelina

Este péptido é a única hormona conhecida proveniente do trato gastrointestinal com função orexigénica (Wiedmer, Nogueiras, Broglio, D'Alessio, & Tschöp, 2007). É sintetizado em células endócrinas do estômago a partir da clivagem da preprorelina (M. Kojima et al., 1999). Os seus níveis plasmáticos estão elevados antes de uma refeição, isto é, a sua libertação precede a sensação de fome, e diminui durante a ingestão de alimentos (Cummings et al., 2001).

Devido à sua ligação ao recetor dos secretagogos da hormona de crescimento (GHS-R), a grelina vai estimular a libertação da somatotrofina ou hormona de crescimento (GH) (M. Kojima et al., 1999). Também exerce um papel importante na regulação da homeostase energética e aumenta a ingestão de alimentos de forma dose-dependente, levando a hiperfagia (L. Wang, Saint-Pierre, & Taché, 2002).

Esta hormona é sensível às alterações de peso corporal, ocorrendo um aumento dos seus níveis plasmáticos com a perda de peso. Na população obesa, os níveis plasmáticos encontram-se diminuídos porque a hiperfagia crónica característica da DIO (diet induced obesity) desregula a libertação da grelina (Tschöp et al., 2001). No

entanto, os obesos são mais sensíveis ao seu efeito orexigénico e a diminuição dos níveis pós-prandiais encontra-se atenuada (M R Druce et al., 2005).

3.4. Outros

O glucagon deriva do mesmo percurso que o GLP-1 mas exerce um efeito oposto na homeostase da glucose (J. Parker et al., 2013). Apesar da sua ação anorexigénica (Schulman, Carleton, Whitney, & Whitehorn, 1957), a sua capacidade hiperglicemiante (Van Itallie & Bentley, 1955) não faz deste péptido um alvo atrativo para o desenvolvimento de novas terapias para a obesidade. No entanto, Parker et al. (2013) descobriram que a combinação de glucagon e GLP-1 originava um efeito sinérgico que permite o uso de doses inferiores de ambos os péptidos e que esta co-administração consegue prevenir a hiperglicemia provocada pelo glucagon.

Na mucosa intestinal, produz-se a partir dos lípidos digeridas a alipoproteína A-IV (Apo A-IV) que é posteriormente integrada nas quilomicras e nas lipoproteínas (Qin & Tso, 2005). Este péptido relacionado com a digestão de gorduras tem a capacidade de diminuir a ingestão de uma forma dependente da CCK (Lo et al., 2012). A enterostatina, também produzida no intestino, deriva da colipase, uma enzima pancreática que atua na digestão das gorduras (Erlanson-Albertsson & York, 1997). Exerce uma ação anorexigénica mas apenas diminui a ingestão de gorduras (Okada, York, Bray, Mei, & Erlanson-Albertsson, 1992).

A bombesina, o péptido libertador de gastrina (GRP) e a neuromedina-B pertencem à mesma família e são todos anorexigénicos (Ladenheim, Wirth, & Moran, 1996; Muurahainen, Kissileff, & Pi-Sunyer, 1993; Stephen C Woods & D'Alessio, 2008). Ao contrário dos vários péptidos descritos anteriormente, esta família não afeta o tamanho da refeição mas aumenta o tempo até à próxima refeição (Rushing, Henderson, & Gibbs, 1998).

Tabela 4: Hormonas envolvidas na homeostase energética, a sua localização e o seu efeito na ingestão

Localização	Hormona	Efeito na ingestão
Tecido adiposo	Leptina	↓
	Adiponectina	↑ (?)
	Resistina	↓
Pâncreas	Insulina	↓
	Amilina	↓
	PP	↓
	Glucagon	↓
	GLP-1	↓
Intestino	OXM	↓
	PYY	↓
	CCK	↓
	Apo A-IV	↓
	Enterostatina	↓
	Bombesina	↓
	Grelina	↑
Estômago	Grelina	↑

4. Estimulação vagal e papel do tronco cerebral

Como se referiu no capítulo anterior, a maioria dos mediadores periféricos dependem do sistema vagal para atuarem a nível central. O nervo vago, ou décimo par craniano, origina-se no tronco cerebral, mais precisamente no complexo dorso-vagal (DVC) do bulbo raquidiano (Dos Santos et al., 2007; K. A. Simpson, Martin, & Bloom, 2009). Sendo um nervo misto, contém fibras motoras que inervam os órgãos da cavidade torácica e abdominal bem como a maioria das fibras sensitivas destes órgãos, permitindo comunicar as alterações mecânicas e químicas das vísceras às estruturas superiores (Dos Santos et al., 2007). Tem, portanto, um papel fundamental na transmissão de informação entre o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central, demonstrado pelo facto de a vagotomia ou o tratamento com capsaicina, um fitoquímico extraído dos pimentos vermelhos que dessensibiliza o nervo vago (Blackshaw, Page, & Partosoedarso, 2000), ter um efeito aniquilante das funções de muitos mediadores da saciedade.

A maior parte das fibras nervosas sensitivas vagais enviam informação ao núcleo do trato solitário (NTS) que pertence ao DVC no bulbo raquidiano. A distensão gástrica, através da ativação dos mecanoreceptores, e as hormonas libertadas do TGI que se ligam aos seus recetores nas extremidades nervosas vagais, estimulam o nervo vago que, por sua vez, exerce uma função excitatória no NTS (Travagli, Hermann, Browning, & Rogers, 2006). No entanto, devido a uma barreira hemato-encefálica incompleta, o NTS e outros núcleos adjacentes também podem ser diretamente ativados pelos péptidos reguladores do apetite (K. A. Simpson et al., 2009).

Dos restantes núcleos do DVC, destaca-se a área postrema (AP) que comunica com o NTS enviando os sinais de saciedade provocados pela ação da amilina através de neurónios noradrenérgicos (Potes et al., 2010). A amilina ativa diretamente estes neurónios, ligando-se ao seu recetor, e provoca uma inibição do apetite (Potes et al., 2010). No entanto, esta atividade da amilina depende da glucose, uma vez que não consegue exercer o seu efeito anorexigénico em condições de hipoglicémia (Gedulin & Young, 1998; Thomas Alexander Lutz, 2012). Os neurónios da AP também projetam até ao núcleo parabraquial (PBN), através do qual a amilina vai atuar na área hipotalâmica lateral (LH) (Riediger, Zuend, Becskei, & Lutz, 2004). O PP também atua na AP (Whitcomb, Taylor, & Vigna, 1990). Outro núcleo do bulbo raquidiano, o núcleo motor dorsal (DMV), controla a mobilidade gástrica através da sua comunicação com o hipotálamo (mais especificamente, com o núcleo arqueado) e o NTS (Cruz, Murphy, Sahibzada, Verbalis, & Gillis, 2007). Contém neurónios colinérgicos capazes de controlar a motilidade e secreção gastrointestinal (Rossi et al., 2011).

O núcleo do trato solitário (NTS) estabelece a ligação entre os sinais periféricos e o cérebro, incluindo o hipotálamo. É constituído por três tipos de neurónios: neurónios adrenérgicos, neurónios produtores de GLP-1 e neurónios produtores de pró-opiomelanocortina (POMC) (Rui, 2013).

Os neurónios produtores de catecolaminas (CA) são ativados pela CCK (Luckman, 1992) e inibidos pela grelina. Dos neurónios CA, uma subpopulação expressa igualmente o péptido secretor de prolactina (PrRP), um péptido envolvido no metabolismo energético (Ellacott et al., 2002). Ao contrário do que o nome indica, não foi comprovada nenhuma ação libertadora da prolactina *in vivo* (Maniscalco, Kreisler, & Rinaman, 2012). Devido à sua localização em núcleos envolvidos na regulação da saciedade, Ellacott et al. (2002) testaram a hipótese de se tratar de um regulador da ingestão. Efetivamente, provaram que o PrRP tem uma função anorexigénica,

possivelmente controlada pela leptina, e que também aumenta o gasto energético (Ellacott et al., 2002). Além disso, Takayanagi et al. (2008) demonstraram que a ação anorexigénica da CCK era dependente dos neurónios produtores de PrRP, sem reciprocidade, confirmando a função do PrRP central como importante sinal de saciedade. Estes neurónios projetam até ao núcleo paraventricular (PVN) do hipotálamo estimulando os neurónios produtores da hormona libertadora de corticotropina (CRH) e os neurónios produtores da hormona libertadora de tirotropina (TRH) (Rinaman, 2010).

Outro grupo de neurónios expressa o GLP-1. Estes neurónios estão envolvidos no controlo da ingestão de alimentos. Recebem sinais vagais acerca da distensão do estômago que os ativam (Hayes, Bradley, & Grill, 2009). O seu efeito saciante deve-se à estimulação da proteína cinase A (PKA), uma proteína envolvida em várias vias de regulação da homeostase energética, levando à inibição da proteína cinase ativada pela adenosina monofosfato (AMPK), uma proteína importante no controlo da ingestão (ver secção 5.6) (Hayes et al., 2011). Os neurónios GLP-1 também são ativados pela leptina. A ação anorexigénica destes neurónios também se deve à ativação de neurónios presentes no sistema da recompensa (Alhadeff, Rupprecht, & Hayes, 2012).

Os neurónios que expressam o POMC são importantes para a regulação do apetite e do gasto energético (Zhan et al., 2013). Além do NTS, também existem em regiões no hipotálamo, mais precisamente no núcleo arqueado (ARC). Ao contrário dos neurónios presentes do hipotálamo, a ablação dos mesmos no NTS não apresenta consequências no comportamento alimentar e não origina obesidade (Zhan et al., 2013). Isto sugere que no NTS, os neurónios POMC estão responsáveis pela saciedade a curto prazo. De facto, a estimulação dos mesmos resulta numa inibição aguda do apetite (Zhan et al., 2013) e respondem aos sinais dos péptidos gastrointestinais da saciedade pré-absortiva, como a CCK (Appleyard et al., 2005). Ao contrário dos neurónios GLP-1, a leptina não ativa os neurónios POMC presentes no NTS (Huo, Grill, & Bjørbaek, 2006). No entanto, são estimulados pelos neurónios ocitocina do núcleo paraventricular do hipotálamo (Maejima et al., 2009).

Os núcleos presentes do tronco cerebral comunicam entre si e com outros núcleos do cérebro, sendo os do hipotálamo e do sistema da recompensa os mais relevantes para este tema. Como mencionado, o tronco cerebral exerce um papel fundamental na saciedade pré-absortiva mediado pela estimulação do nervo vago pela distensão do estômago e pelos péptidos gastrointestinais da saciedade (Maniscalco et al., 2012). No entanto, a saciedade pós-absortiva que determina a quantidade de comida

que é preciso ingerir para repor as reservas energéticas ou evitar a sobre acumulação das mesmas é mediado por outra zona cerebral fundamental para o controlo do apetite: o hipotálamo.

5. O hipotálamo: região fundamental na regulação da ingestão

O hipotálamo é uma região cerebral fundamental na regulação do comportamento alimentar e do peso corporal, recebendo os sinais de adiposidade como informação das reservas energéticas corporais (Rui, 2013). Situa-se no diencéfalo, ou cérebro intermédio, por baixo do tálamo e está dividido em três partes, supra-óptica, tuberal e mamilar, que se dividem em vários núcleos (Dos Santos et al., 2007).

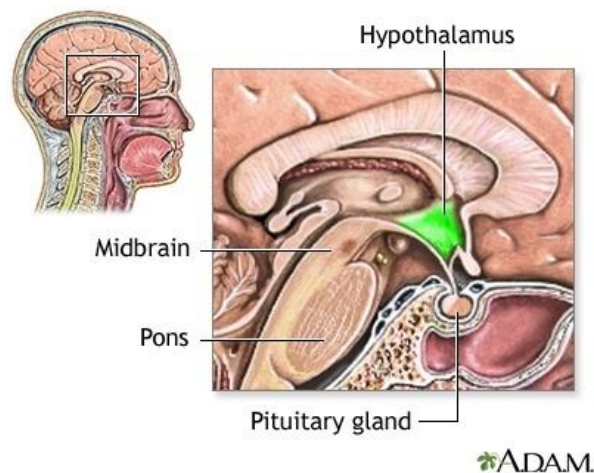


Figura 5: Localização do hipotálamo

Retirado de <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/imagepages/19239.htm>

Do hipotálamo, destacam-se cinco núcleos importantes para este tema: o núcleo arqueado (ARC), o núcleo hipotalâmico ventro-medial (VMH), o núcleo hipotalâmico dorso-medial (DMH), o núcleo paraventricular (PVN) e a área hipotalâmica lateral (LH) (Rui, 2013). Estes núcleos comunicam largamente entre si e com outras regiões importante na regulação da ingestão, tais como os núcleos do bulbo raquidiano (NTS, AP e DMV) e o sistema da recompensa (Rui, 2013).

5.1. Núcleo arqueado

O núcleo arqueado (ARC) localiza-se na parte inferior do hipotálamo onde a barreira hemato-encefálica (BHE) é praticamente inexistente, sendo possível que os seus neurónios sejam diretamente ativados ou inibidos por hormonas periféricas, nutrientes e outros sinais da circulação sanguínea (Rui, 2013).

O ARC é constituído por duas principais populações neuronais: os neurónios catabólicos que expressam o polipéptido pró-opiomelanocortina (POMC) e os neurónios anabólicos que expressam o neuropéptido Y (NPY) (G J Morton, Cummings, Baskin, Barsh, & Schwartz, 2006) dos quais cerca de 95% também expressam o péptido relacionado com o gene agouti (AgRP) (Broberger et al.,1998). Os neurónios POMC estão envolvidos na supressão do apetite enquanto os neurónios NPY/AgRP na sua estimulação (Schwartz et al., 2000).

5.1.1. Neurónios POMC

O POMC é um polipéptido precursor de várias hormonas (G. W. Kim et al., 2011) cujos níveis estão reduzidos em estados de fome e aumentam após refeição (Swart, Jahng, Overton, & Houpt, 2002). Está presente em vários tecidos, dos quais o SNC, incluindo o hipotálamo e o bulbo raquidiano, e a pele (Biebermann et al., 2012). A ação anorexigénica dos neurónios POMC deve-se sobretudo à produção, a partir do mesmo, de melanocortinas (ver figura 6), mais especificamente da hormona estimuladora dos melanocitos α (α -MSH) (Cone, 2005). Também origina a β -endorfina que exibe um efeito orexigénico funcionando como feedback negativo, e apresenta propriedades semelhantes às dos opióides ligando-se aos recetores opiáceos (Cone, 2005).

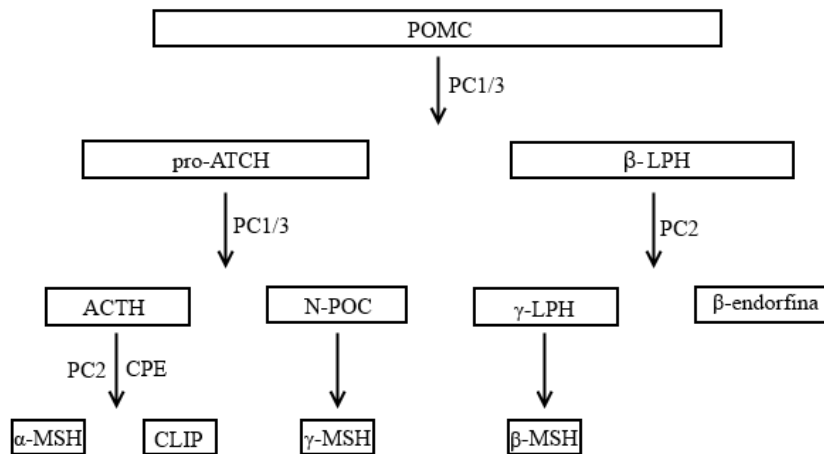


Figura 6: Formação de melanocortinas a partir do POMC

Legenda: ATCH – hormona adrenocorticotrófica; PC 1/3 e 2 – prohormonas convertases; LPH – lipotropina; N-POC – POMC N-terminal; CPE – carboxipeptidase E; CLIP – péptido corticotrofina-like do lobo intermediário

(Adaptado de Biebermann, Kühnen, Kleinau, & Krude, 2012)

As hormonas melanocito-estimulantes ligam-se aos recetores das melanocortinas, uma família de cinco recetores acoplados à proteína G (MC1R a MC5R) (ver a tabela 5). Os MCRs são naturalmente inibidos pelo AgRP a nível central e pela proteína agouti a nível periférico (Shutter et al., 1997; Yen, Gill, Frigeri, Barsh, & Wolff, 1994). Apenas os recetores MC3R e MC4R têm um papel importante na regulação da ingestão, apesar de apresentarem funções diferentes (Biebermann et al., 2012). De facto, a inibição ou a deleção genética do MC3R em ratos, origina um aumento da adiposidade, embora a ingestão esteja reduzida (A. S. Chen et al., 2000). Por outro lado, no caso do MC4R, a sua falta provoca um estado de obesidade severa caracterizado por hiperfagia, hiperinsulinémia e hiperglicémia com um gasto energético reduzido (Huszar et al., 1997; Ste Marie, Miura, Marsh, Yagaloff, & Palmiter, 2000). Ademais, consoante a sua localização no cérebro, o MC4R é responsável por funções diferentes, pois, a sua presença no PVN está associada ao controlo da ingestão e noutras áreas ao gasto energético (Balthasar et al., 2005).

Tabela 5: Localização e função dos recetores das melanocortinas

Recetor	Localização	Função
MC1R	Pele e folículos pilosos (melanócitos)	Pigmentação da pele e do cabelo
	Substância cinzenta periaquedutal (PAG)	Controlo da dor
MC2R	Córtex das glândulas supra-renais	Produção de glucocorticóides e esteróides
	Hipotálamo (ARC)	Metabolismo energético
MC3R	Periferia (pâncreas, estômago e placenta)	Controlo hemodinâmico, sistema imunitário
MC4R	SNC (PVN, medula espinal, neurónios pré-ganglionares simpáticos, bulbo raquidiano)	Regulação do comportamento alimentar
MC5R	Glândulas exócrinas periféricas	Promoção da produção de sebo

(Adaptado de Biebermann et al., 2012; Wikberg & Mutulis, 2008)

Além do hipotálamo, o MC4R também é expresso no bulbo raquidiano, mais especificamente no DMV e no NTS (Kishi et al., 2003). A α -MSH, derivada dos neurónios POMC do NTS ou das projeções dos neurónios POMC do ARC, atua no DMV e no NTS modulando as contrações gástricas e o tónus gástrico (Richardson et al., 2013).

No rato, cerca de 90% dos neurónios POMC também expressam o transcrito regulado por cocaína e anfetaminas (CART) (Elias et al., 1998), um neuropéptido hipotalâmico envolvido na regulação do apetite. Além do ARC, o CART também é expresso noutros núcleos importantes da regulação da homeostase energética, tais como o PVN, DMH, LH e VMH, tanto no rato como no homem (Elias et al., 2001). O papel deste péptido está bem estabelecido nos roedores, sendo considerado um fator anorexigénico devido ao facto da sua administração resultar num decréscimo da ingestão e deposição de gorduras (Kristensen et al., 1998) e da sua expressão diminuir com a fome (Robson, Rousseau, Loudon, & Ebling, 2002). No entanto, no ser humano, o papel do CART ainda permanece pouco esclarecido. Em 2007, Menyhért e colegas descobriram que, no hipotálamo humano, o CART não coexiste com o POMC, ao contrário do que foi demonstrado no rato, mas é co-expresso com o NPY e AgRP (Menyhért et al., 2007). Além disso, exerce uma função orexigénica quando administrado diretamente em alguns núcleos, como no PVN (Stanley et al., 2001). Porém, estudos genéticos em crianças, em japoneses e em franceses comprovaram que mutações no gene do CART originam obesidade (Guérardel et al., 2005; Miraglia Del Giudice et al., 2001; Yamada et al., 2002). Assim, presume-se que este neuropéptido possa apresentar as duas funções, orexigénico através do hipotálamo e anorexigénico através do bulbo raquidiano (J. A. Parker & Bloom, 2012).

O recetor do CART ainda não foi identificado, mas sabe-se que o seu mecanismo de ação envolve a enzima succinato desidrogenase mitocondrial (Cheung & Mao, 2012; Mao et al., 2007). Também atua no sistema da recompensa, o CART é expresso por neurónios produtores da hormona concentradora de melanina (MCH) na LH que projetam até à área ventral do teto (VTA) do sistema da recompensa estimulando os neurónios dopaminérgicos (Dominguez et al., 2004); na regulação endócrina onde regula a secreção mediada pela TRH da prolactina inibindo-a (Fekete et al., 2000); no stress e na ansiedade. De facto, estudos genéticos em adolescentes mostraram que a mutação Leu34Phe do gene *cart* origina obesidade e depressão, existindo uma possível relação entre o CART e estes fenómenos (Miraglia del Giudice et al., 2006).

5.1.2. Neurónios NPY/AgRP

O neuropéptido Y pertence à família do polipéptido pancreático e do péptido YY (Chambers & Woods, 2012). É muito abundante e é expresso em várias zonas cerebrais,

estando presente nos núcleos ARC e DMV a nível do hipotálamo (Arora & Anubhuti, 2006). Exerce a sua função orexigénica ativando os recetores Y1R e Y5R, preferencialmente (Nguyen et al., 2012). O Y1R está principalmente presente no ARC e no PVN, onde os neurónios NPY projetam a fim de estimular a ingestão (Jain, Horvath, Kalra, & Kalra, 2000; Kopp et al., 2002). O Y5R situa-se no PVN, LH, ARC, bem como no córtex cerebral, no hipocampo e na amígdala, e ainda no NTS e na AP do bulbo raquidiano (Morin & Gehlert, 2006). A deleção genética de qualquer um destes recetores ou a administração de um antagonista específico resulta em hipofagia e perda de peso (Nguyen et al., 2012). O mesmo não ocorre com a deleção genética de NPY em recém-nascidos que origina um fenótipo normal (Erickson, Clegg, & Palmiter, 1996), porque ocorre compensação da via perdida, sugerindo que esta via é apenas uma de várias vias anabólicas (González-Jiménez & Schmidt Río-Valle, 2012; Qian et al., 2002).

A nível central, o NPY atua aumentando a ingestão e, conseqüentemente, a adiposidade (Jain et al., 2000). A nível periférico, aumenta a pressão arterial, a angiogénese no tecido adiposo, a proliferação de adipócitos e participa no processo inflamatório da obesidade (Chambers & Woods, 2012). Apesar de existir pouca evidência acerca da sua função no gasto energético, pensa-se que o NPY iniba o efeito do sistema simpático sobre o tecido adiposo castanho, responsável pelo gasto energético (Chambers & Woods, 2012).

Cerca de 95% dos neurónios NPY no ARC expressam igualmente a proteína relacionada com o gene *agouti* (AgRP) (Broberger et al., 1998). A sua descoberta advém da mutação genética de um rato amarelo e obeso (Cuenot, 1909). Neste rato existe uma produção excessiva de uma molécula paracrina expressa na derme, o péptido *agouti*. Como visto anteriormente, as melanocortinas, através do MC1R, estimulam a produção do pigmento escuro, denominado eumelanina. O *agouti*, sendo uma substância antagonista dos MCRs, inibe a formação deste pigmento, dando origem a pigmentos claros, as feomelaninas (Biebermann et al., 2012). Este fenótipo também apresenta um excesso de peso porque a proteína *agouti*, devido à sua elevada expressão, é também antagonista do MC4R no hipotálamo e, assim, estimula a ingestão (Yen et al., 1994). Este modelo genético permitiu a identificação do AgRP, um neuropéptido exclusivo do ARC, que, tal como o NPY, exerce uma função orexigénica (Shutter et al., 1997).

O AgRP é, então, o antagonista endógeno dos recetores da melanocortina, em particular, do MC3R e do MC4R (Haskell-Luevano & Monck, 2001). Impede a ação

anorexigénica da α -MSH mas também atua como agonista inverso dos seus recetores, inibindo a sua atividade constitucional (Haskell-Luevano & Monck, 2001). Os seus níveis aumentam em estado de depleção de reservas de modo a repô-las (Mizuno & Mobbs, 1999). A deleção dos neurónios AgRP é similar à do NPY porque coexistam, isto é, a deleção dos neurónios NPY leva obrigatoriamente a deleção do AgRP, originando um fenótipo normal. Assim, esta via catabólica consegue ser compensada por outras (Qian et al., 2002).

Além de expressarem o NPY e o AgRP, estes neurónios também secretam o neurotransmissor ácido γ -aminobutírico (GABA) que vai inibir os neurónios POMC (Atasoy, Betley, Su, & Sternson, 2012). Alguns autores alegam que esta inibição é unilateral (Atasoy et al., 2012), ou seja que os neurónios POMC não inibem os neurónios NPY/AgRP, porém, outros autores defendem que a inibição é bidirecional (Wikberg & Mutulis, 2008), pelo facto dos neurónios NPY/AgRP possuírem recetores MC3R (Mounien, Bizet, Boutelet, Vaudry, & Jégou, 2005) onde possa atuar as melanocortinas derivados do POMC.

5.1.3. Influências periféricas

Os neurónios NPY/AgRP, tal como os neurónios POMC, expressam ainda vários recetores para as hormonas circulantes que vão regular a expressão dos neuropeptídeos consoante as necessidades do organismo. Quando as reservas energéticas diminuem, a grelina ativa os neurónios NPY/AgRP estimulando a sua ação orexigénica e potenciando a inibição dos neurónios POMC (L. Wang et al., 2002). Pelo contrário, quando as reservas aumentam, a leptina e a insulina ligam-se aos seus recetores para inibir a atividade destes neurónios e estimular os neurónios POMC (Benoit et al., 2002; Cowley et al., 2001; Sato et al., 2005). Além dessas ações, a leptina e a insulina também aumentam a secreção de α -MSH (Benoit et al., 2002; Enriori et al., 2007). Outros mediadores, tais como o PYY, o GLP-1, a CCK e a resistina, também influenciam os neurónios NPY/AgRP inibindo-os. A inibição dos neurónios NPY/AgRP leva a uma desinibição dos neurónios POMC, e, conseqüente, ao aumento da sua atividade (Batterham et al., 2002; Bi et al., 2004; Furuse et al., 1997; Vázquez et al., 2008). A OXM, tal como a leptina e a insulina, tem uma ação direta sobre os neurónios POMC, estimulando-os (Dakin et al., 2004) (ver figura 7).

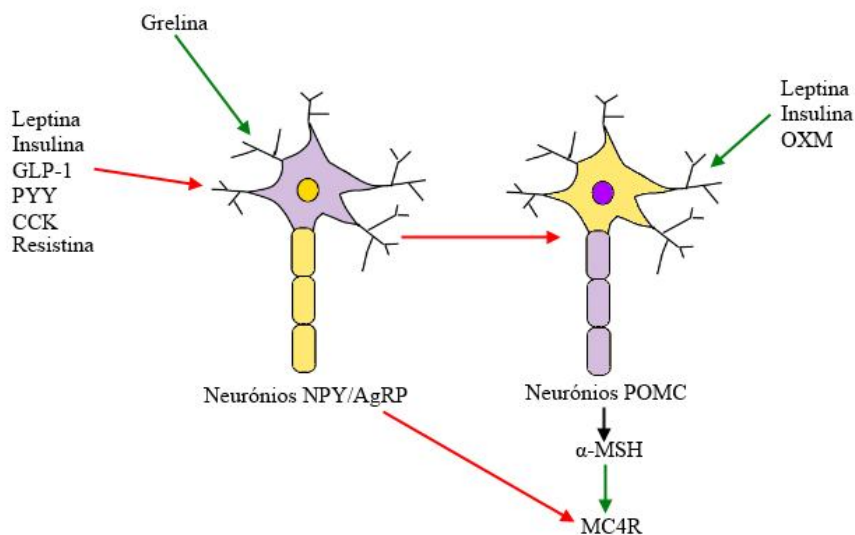


Figura 7: Os neurónios do ARC e as influências periféricas

Legenda: setas vermelhas = inibição; setas verdes = estimulação; GLP-1 = péptido glucagon-like; PYY = péptido YY; CCK = colecistocinina; OXM = oxintomodulina; α -MSH = α -hormona melanocito-estimulante; MC4R = recetor das melanocortinas 4

5.2. Núcleo hipotalâmico dorso-medial

O núcleo dorso-medial (DMH), tal como o ARC, contém neurónios NPY (S. J. Lee et al., 2013). No entanto, estes não co-expressam o AgRP, que é exclusivo do ARC. Também não expressam os recetores da leptina, não sendo, por isso, regulados por este sinal de adiposidade (Bi, Robinson, & Moran, 2003). No entanto, o recetor da colecistocinina (CCK1R) está presente nestes neurónios onde a CCK os inibe, diminuindo o apetite (Bi et al., 2004). Os neurónios NPY projetam para o PVN, LH e VMH onde o NPY se liga aos seus recetores, exercendo a sua função orexigénica (S. J. Lee et al., 2013).

5.3. Área hipotalâmica lateral

Historicamente, a área hipotalâmica lateral (LH) foi considerada o centro da fome porque em 1951 foi descoberto que a destruição deste núcleo levava os ratinhos a cessarem de se alimentar (Anand & Brobeck, 1951) e a sua estimulação originava hiperfagia (Delgado & Anand, 1953). A LH contém duas principais populações neuronais envolvidas na regulação da homeostase energética, os neurónios MCH (que expressam a hormona concentradora de melanina) e os neurónios OX (que expressam as orexinas) (Rui, 2013). Ambas as populações neuronais projetam para várias áreas cerebrais, sendo praticamente as mesmas nos dois casos (hipocampo, tálamo, centro da

recompensa, córtex...) (Barson, Morganstern, & Leibowitz, 2013). Também interagem diretamente entre elas, sendo que os neurónios OX ativam os neurónios MCH e estes últimos exercem o efeito oposto (Barson et al., 2013).

5.3.1. Neurónios MCH

A hormona concentradora de melanina (MCH) é um neuropéptido orexigénico expresso na LH e na zona incerta (Bittencourt et al., 1992). Ao contrário dos roedores, no ser humano apresenta dois tipos de recetores acoplados à proteína G, MCHR1 e MCHR2 (J. A. Parker & Bloom, 2012). Apenas o primeiro é responsável pela ação da MCH no apetite (Marsh et al., 2002). Além do apetite, a MCH regula também a atividade locomotora, a ansiedade, a agressividade, a aprendizagem e o ciclo sono-vigília (Pissios, Bradley, & Maratos-Flier, 2006). Estas ações verificam-se nos fenótipos resultantes da manipulação genética, em que um ratinho com deleção dos neurónios MCH apresenta-se como hipofágico, magro, com aumento do gasto energético e da atividade locomotora, tornando-se resistente à obesidade induzida pela dieta (DIO) (Y. Chen et al., 2002). Ao contrário do NPY, estes estudos genéticos mostram que a via anabólica da MCH não é facilmente compensada, visto que a sua deleção genética não origina um fenótipo normal (J. A. Parker & Bloom, 2012).

Como verificado, a MCH aumenta a ingestão e diminui o gasto energético, a fim de manter as reservas elevadas (Ludwig et al., 2001). Para tal, potencia a escolha de alimentos ricos em calorias (Gomori et al., 2003). Devido à localização do MCHR1 no núcleo accumbens do sistema da recompensa, a MCH, cujos neurónios projetam até lá, também é implicada na motivação em comer (Mul et al., 2011). Devido às projeções até ao músculo masseter (um músculo mastigador que eleva a mandíbula (Dos Santos et al., 2007)) e às glândulas salivares, pensa-se que a MCH também possa influenciar o apetite ativando as vias de regulação destes alvos (Pérez et al., 2011).

Estes neurónios também participam ativamente no ciclo sono-vigília, sendo regulados por este (Barson et al., 2013). Pois, além de promoverem o sono, a sua atividade aumenta quando se está a dormir (Hassani, Lee, & Jones, 2009; Verret et al., 2003).

5.3.2. Neurónios OX

Existem dois tipos de orexinas (ou hipocretinas), a orexina A (OX-A) e a orexina B (OX-B), que derivam do mesmo precursor, a pré-proorexina (Sakurai et al.,

1998). Apresentam dois recetores expressos em todo o cérebro, o OX1R, com mais afinidade para a orexina A, e o OX2R, com igual afinidade para as duas orexinas (Sakurai et al., 1998). A nível do hipotálamo, o OX1R é mais abundante no VMH e o OX2R no PVN (Trivedi, Yu, MacNeil, Van der Ploeg, & Guan, 1998). Tal como a MCH, as orexinas são neuropéptidos orexigénicos e a sua administração na LH, no PVN e no DMH resulta em aumento da ingestão (Dube, Kalra, & Kalra, 1999), apesar de o efeito ser inferior ao do NPY (Edwards et al., 1999). A deleção dos neurónios OX resulta num fenótipo hipofágico, mas a principal característica é a narcolepsia (Chemelli et al., 1999; J. A. Parker & Bloom, 2012). De facto, as orexinas têm um papel diferente da MCH no ciclo sono-vigília, pois, estimulam a vigília e a atividade dos seus neurónios diminui com o sono (Espana, Baldo, Kelley, & Berridge, 2001; Hassani et al., 2009). Outra diferença entre os dois neuropéptidos está relacionada com o gasto energético. Efetivamente, enquanto a MCH diminui o gasto energético, as orexinas estimulam-no (Funato et al., 2009).

Os recetores OX1R e OX2R estão igualmente localizados no sistema da recompensa, sendo que as orexinas apresentam um papel importante na motivação de se alimentar, principalmente com alimentos ricos em gorduras (Clegg, Air, Woods, & Seeley, 2002; Trivedi et al., 1998). Ambos os neurónios da LH projetam para o ARC. As orexinas, bem como a MCH, estimulam a atividade dos neurónios NPY, aumentando a expressão do mesmo, e diminuem a atividade dos neurónios POMC (Della-Zuana et al., 2002; Muroya et al., 2004). Aquando a administração de um antagonista do NPY, verifica-se uma diminuição do efeito orexigénico das orexinas, sugerindo que o neuropéptido Y seja responsável por parte desse efeito (Jain et al., 2000).

5.4. Núcleo paraventricular

O núcleo paraventricular (PVN) tem um papel importante na regulação endócrina (Sabatier, Leng, & Menzies, 2013). Participa na regulação do metabolismo corporal e no gasto energético através de neurónios produtores da hormona libertadora de tirotropina (TRH); regula a produção de glucocorticóides aumentando a secreção de adrenocorticotropina (ACTH) via estimulação pelos neurónios produtores da hormona libertadora de corticotropina (CRH); envia projeções para os neurónios pré-ganglionares da medula espinal, controlando desta forma, o sistema nervoso simpático (Ferguson, Latchford, & Samson, 2008); e ainda, participa no comportamento sexual e na lactação através de neurónios produtores de ocitocina (Sabatier et al., 2013). Além

dessas funções, o PVN é considerado um núcleo anorexigénico, já que produz neuropeptídeos com essa característica. Devido à presença de recetores GABA e Y1R, os neurónios anorexigénicos do PVN são inibidos pelos neurónios NPY/AgRP do ARC (Atasoy et al., 2012; Yokosuka, Kalra, & Kalra, 1999). Por outro lado, recebem projeções POMC que os estimulam (Cone, 2005). Devido à projeções para o NTS, o PVN também regula a saciedade no bulbo raquidiano (Geerling, Shin, Chimenti, & Loewy, 2010). Contudo, a sua principal ação envolve o gasto energético.

5.4.1. Neurónios TRH

A principal função da hormona libertadora de tirotropina é a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-tiróide através do qual vai estimular a libertação de tirotropina (TSH) pela adenohipófise (Silva, 1995). A TRH atua através de dois recetores, o TRH-R1, principalmente localizado no hipotálamo, e o TRH-R2, situado maioritariamente no tálamo e no córtex cerebral (Hillebrand, de Wied, & Adan, 2002). Exerce uma ação anorexigénica através de dois mecanismos: diminui a ingestão através das ações da leptina e da α -MSH (ambas estimulam a expressão e secreção de TRH) (M. S. Kim et al., 2000) e, sobretudo, aumenta o gasto energético devido à estimulação da termogénese e do controlo da temperatura corporal e da taxa metabólica (Suzuki, Kohno, Sakurada, Tadano, & Kisara, 1982; Zoeller, Kabeer, & Albers, 1990). Ademais, a TRH inibe os neurónios orexigénicos MCH na área hipotalâmica lateral (X. Zhang & van den Pol, 2012) e estimula os neurónios histaminérgicos no núcleo tuberomamilar (TMN) incentivando a libertação de histamina que possui a capacidade de reduzir o apetite (Gotoh et al., 2007).

5.4.2. Neurónios CRH

A hormona libertadora de corticotropina é um mediador do eixo hipotálamo-hipófise-glândula supra-renal onde vai estimular a libertação de ACTH da adenohipófise que atua no córtex supra-renal favorecendo a libertação de cortisol (Herman et al., 2003). Assim, participa na resposta ao stress, controlando também a ingestão, as funções gastrointestinais e cardiovasculares e os processos inflamatórios (Herman et al., 2003; Hillebrand et al., 2002). Em relação à ingestão, a CRH é considerada um potente anorexigénico e está relacionada com a inibição do apetite em situações de stress (Lu, Barsh, Akil, & Watson, 2003). É possivelmente uma via essencial no efeito anorexigénico da leptina e orexigénico do NPY porque a

administração de um antagonista do seu recetor (CRH1-R) origina a redução do efeito da leptina e o aumento do efeito do NPY (Heinrichs, Menzaghi, Pich, Hauger, & Koob, 1993; Uehara, Shimizu, Ohtani, Sato, & Mori, 1998). Pois, o CRH1-R existe nos neurónios NPY do ARC tendo um efeito inibitório quando ativado (Heinrichs et al., 1993). A leptina tem a capacidade de aumentar a expressão e a atividade da CRH (Q. Huang, Rivest, & Richard, 1998).

5.4.3. Neurónios ocitocina

A ocitocina, uma hormona essencial para a expulsão do feto no parto e para a excreção de leite materno, é expressa nos neurónios parvocelulares e magnocelulares do PVN e do núcleo supra-óptico do hipotálamo (SON) (Sabatier et al., 2013). Os primeiros neurónios projetam até à medula espinhal, amígdala e tronco cerebral, onde a ocitocina regula a motilidade gástrica (Sabatier et al., 2013; Sofroniew, 1980). Os neurónios magnocelulares projetam para a hipófise posterior, a partir de onde a ocitocina é secretada para o sangue (Sabatier et al., 2013). Nestes neurónios também são co-expressos o CART, o péptido ativado pela adenilato ciclase pituitária (PACAP), o fator libertador de corticotropina (CRF), a CCK, e a nesfastina-1 (Sabatier et al., 2013). Esta última exerce uma ação anorexigénica mediada pela ocitocina que tem a capacidade de induzir a sua libertação (Maejima et al., 2009).

A importância do papel da ocitocina no comportamento alimentar surgiu com a descoberta do gene *Sim1* cuja mutação está associada à obesidade monogénica (Holder, Butte, & Zinn, 2000). De facto, a deleção do gene *Sim1* origina uma redução dos níveis de ocitocina bem como hiperfagia e obesidade (Michaud et al., 2001). Da mesma forma, os doentes que apresentam a síndrome de Prader-Willi, caracterizados por hiperfagia e obesidade mórbida, apresentam valores inferiores em neurónios ocitocina no PVN (Swaab, Purba, & Hofman, 1995). A administração exógena de ocitocina comprova o efeito anorexigénico do neuropéptido, pois, os resultados mostram um início de refeição retardado e com menor duração (Gregory J Morton et al., 2012). Além disso, a ocitocina facilita a libertação de serotonina, inibe os neurónios CRH e NPY/AgRP, aumenta a sensibilidade do NTS aos fatores de saciedade e é estimulado pela leptina e pela α -MSH (Rui, 2013).

5.5. Núcleo hipotalâmico ventro-medial

O núcleo hipotalâmico ventro-medial é maioritariamente constituído por neurónios glutamatérgicos que projetam para o ARC onde estimulam os neurónios POMC e pelo qual recebe projeções também (Sternson, Shepherd, & Friedman, 2005; Q. Tong et al., 2007). Expressa o fator neurotrófico derivado de cérebro (BDNF) que pertence à família dos fatores neurotróficos (C. Wang, Bomberg, Levine, Billington, & Kotz, 2007). Devido ao facto dos polimorfismos genéticos deste péptido ou do seu recetor, TrkB, originam obesidade em roedores e humanos, atribui-se-lhe propriedades anorexigénicas (Cordeira & Rios, 2011; Gray et al., 2006). Efetivamente, além de estimular a expressão de MC4R, ocitocina e CRH (Gray et al., 2006), demonstrou-se que o BDNF medeia parte da ação anorexigénica da leptina a nível do hipotálamo e do NTS (Spaeth, Kanoski, Hayes, & Grill, 2012). O VMH também expressa o fator esteroideogénico-1 (SF-1) cuja deleção genética impede o normal desenvolvimento do VMH, levando a obesidade (K. W. Kim et al., 2011). Os neurónios do VMH também libertam o PACAP, um péptido anorexigénico que também medeia parte de ação da leptina (Hawke et al., 2009).

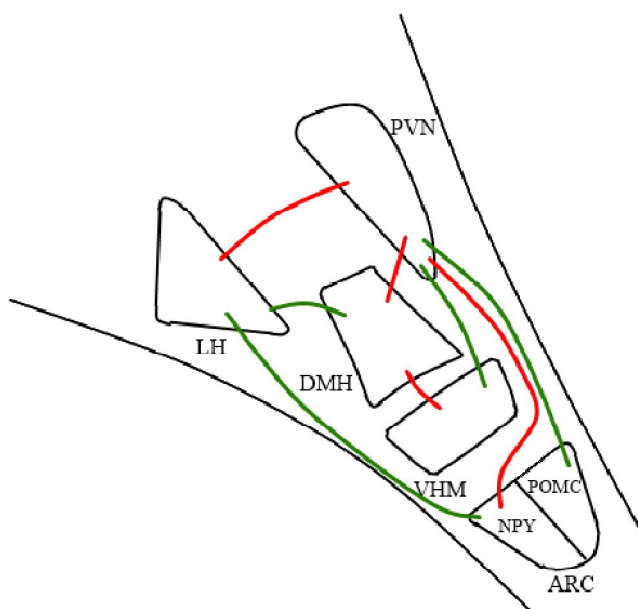


Figura 8: Projeções entre os núcleos do hipotálamo

Legenda: o vermelho representa as projeções inibitórias e o verde as projeções excitatórias; ARC = núcleo arqueado; NPY = neuropeptido Y; POMC = pró-opiomelanocortina; VMH = núcleo hipotalâmico ventro-medial; DMH = núcleo hipotalâmico dorso-medial; LH = área hipotalâmica lateral; PVN = núcleo paraventricular

5.6. Função dos nutrientes

Além dos fatores de saciedade pré e pós-absortiva, que comunicam ao SNC informações acerca das calorias ingeridas e do estado das reservas energéticas, respetivamente, os núcleos do hipotálamo contêm igualmente recetores para os nutrientes circulantes, tais como a glucose, os ácidos gordos (AG) e o aminoácido leucina (Chambers & Woods, 2012). Estes nutrientes também intervêm na regulação da homeostase energética, informando o cérebro sobre o estado nutricional e originando, assim, respostas metabólicas no sentido de satisfazer as necessidades do organismo (Obici, 2009; Sandoval et al., 2008). O facto da hipo e hiperglicémia afetarem o apetite sugeriu que os nutrientes poderiam exercer o papel de sinal ao SNC, tal como as hormonas descritas anteriormente (Cai et al., 2001).

Apesar de não serem considerados uma fonte de energia importante para o sistema nervoso (pois, a glucose é a principal fonte de ATP dos neurónios (Sokoloff et al., 1977)), os ácidos gordos participam ativamente na regulação do apetite (Lopaschuk et al., 2010). O ARC, por exemplo, expressa várias enzimas envolvidas no metabolismo dos AG (as enzimas da β -oxidação na mitocôndria e as enzimas de formação de fosfolípidos) (Obici, 2009).

O malonil-coenzima A, intermediário do metabolismo dos AG, exerce um papel importante no controlo da ingestão e do gasto energético (Loftus et al., 2000). Efetivamente, quando a modulação de enzimas do metabolismo do AG resulta no aumento dos níveis de malonil-CoA, observa-se uma diminuição significativa da ingestão (Loftus et al., 2000). Acrescenta-se a isto, o facto de níveis elevados de malonil-CoA serem capazes de inibir os neurónios NPY/AgRP e estimular os neurónios POMC (Loftus et al., 2000). Os níveis deste metabolito estão intimamente relacionados com o estado nutricional, aumentando após refeições e diminuindo com a fome, dando o sinal ao SNC que é necessário alimentar-se (Hu, Cha, Chohnan, & Lane, 2003).

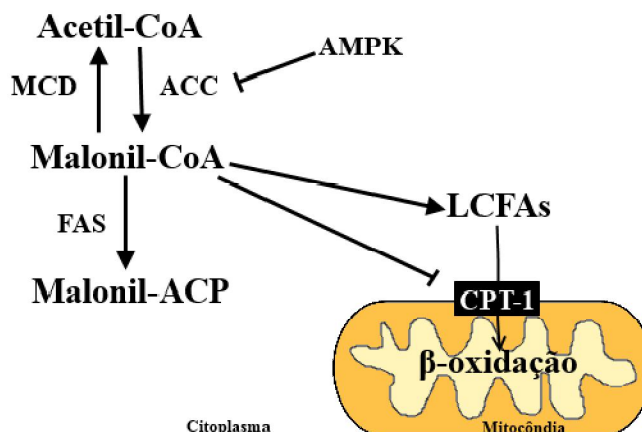


Figura 9: Metabolismo dos ácidos gordos

Legenda: MCD = malonil-coA decarboxilase; ACC = acetil-coA carboxilase; FAS = sintetase de ácidos gordos; LCFAs = ácidos gordos de cadeia comprida; CPT-1 = carnitina palmitoiltransferase-1

Na figura 9 está representado parte do metabolismo dos ácidos gordos e a ação de várias enzimas importantes. A acetil-CoA carboxilase (ACC) catalisa a produção de malonil-CoA a partir da carboxilação do acetil-CoA (Thampy, 1989). Existem duas isoformas do ACC, o ACC α , predominante no fígado e responsável pela síntese hepática de AG, e o ACC β que regula a oxidação de AG (Thampy, 1989). O uso de inibidores ou o défice genético de ACC resulta em hiperfagia devido à diminuição dos níveis de malonil-CoA e, também, devido à diminuição do efeito anorexigénico da leptina (Obici, 2009; Oh et al., 2005). O malonil-CoA decarboxilase (MCD) exerce o efeito oposto da enzima anterior, degradando o malonil-CoA e aumentando o apetite (W. He, Lam, Obici, & Rossetti, 2006). Também previne a acumulação de ácidos gordos de cadeia comprida (LCFAs) no citoplasma (W. He et al., 2006). A sintetase de ácidos gordos (FAS), como o MCD, provoca a degradação do malonil-CoA. A inibição desta enzima resulta em anorexia e perda abrupta do peso em roedores (Loftus et al., 2000). A FAS medeia a ação anorexigénica do tamoxifeno, um antiandrogénio usado no tratamento do cancro da mama, que inibe esta enzima no VMH (López et al., 2006). O malonil-CoA inibe a carnitina palmitoiltransferase-1 (CPT-1), uma proteína que transporta os LCFAs do citoplasma para a mitocôndria onde vão ser oxidados (Obici, 2009; Sandoval et al., 2008). A inibição desta translocação resulta na estimulação da oxidação da glucose e, pelo oposto, na inibição da oxidação de AG (Wortman, Clegg, D'Alessio, Woods, & Seeley, 2003). Assim, ocorre uma acumulação dos LCFAs no

citoplasma dando informação ao cérebro de um excesso de nutrientes que origina uma resposta anorexigénica (Wortman et al., 2003).

Uma das enzimas mais importantes no controlo do apetite é a proteína cinase ativada pela adenosina monofosfato (AMPK). Quando os níveis de ATP descessem ou a relação AMP/ATP aumenta, a AMPK é ativada para restaurar os níveis energéticos (Hardie & Carling, 1997). Esta enzima é altamente regulada pelo LKB1 (cinase supressora de tumor) e pela CaMKK β (proteína cinase cinase β cálcio/calmodulina dependente) que fosforilam a AMPK resultando na sua ativação (A. Woods et al., 2005). Esta ativação leva a um aumento da ingestão porque esta enzima fosforila o ACC, levando à sua desativação e, conseqüentemente, à diminuição dos níveis de malonil-CoA (Hu, Dai, Prentki, Chohnan, & Lane, 2005).

Outra enzima importante envolvida com os sinais nutricionais é o alvo mamífero da rapamicina (mTOR). O mTOR é uma cinase envolvida no controlo do crescimento celular e na regulação do apetite (Cota et al., 2006; Wullschleger, Loewith, & Hall, 2006). O mTOR e a AMPK estão localizados nos mesmos neurónios mas estão inversamente relacionados. Efetivamente, ao contrário da AMPK, o mTOR é ativado em estados de balanço negativo, ou seja, quando a razão AMP/ATP diminui, o que corresponde a um aporte de nutrientes (Ropelle et al., 2008). Portanto, quando a atividade da AMPK aumenta, a atividade do mTOR diminui, e vice-versa. Também as suas ações na regulação do apetite são contrárias, já que o mTOR tem propriedades anorexigénicas (Ropelle et al., 2008). Além disso, a AMPK tem a capacidade de inibir o mTOR (Inoki, Zhu, & Guan, 2003).

O aminoácido leucina ativa o mTOR, diminuindo assim o apetite (Ropelle et al., 2008). Pensa-se que o mTOR medeia parte da ação da leptina porque ela não é capaz de exercer o seu efeito anorexigénico em roedores tratados com rapamicina, um macrólido que antagoniza o mTOR (Cota et al., 2006). A rapamicina também impede a diminuição da ingestão provocada pelos inibidores da FAS, que conseguem estimular o mTOR (Proulx, Cota, Woods, & Seeley, 2008).

Em suma, os nutrientes exercem um papel importante na regulação do comportamento alimentar através de enzimas fundamentais para o seu metabolismo. Os neuropeptídeos e as hormonas periféricas também intervêm nesse processo e as suas ações no metabolismo dos AG estão identificadas na tabela 6.

Tabela 6: Efeito no apetite e ação no metabolismo dos ácidos gordos de nutrientes, neuropéptidos e hormonas da saciedade

		Efeito no apetite	Ação no metabolismo dos AG
NUTRIENTES	Glucose	Anorexigénico	Inibe AMPK
	Lactato / Piruvato	Anorexigénico	Inibe AMPK
	Fructose	Orexigénico	Ativa AMPK
	Citrato	Anorexigénico	Inibe AMPK
	Leucina	Anorexigénico	Inibe AMPK Ativa mTOR
HORMONAS PERIFÉRICAS	Insulina	Anorexigénico	Inibe AMPK Ativa mTOR
	Leptina	Anorexigénico	Inibe AMPK Ativa mTOR Ativa ACC
	Adiponectina	Orexigénico	Ativa AMPK
	GLP-1	Anorexigénico	Ativa mTOR
	Grelina	Orexigénico	Ativa AMPK Ativa CaMKK β Estimula CPT-1
NEUROPEPTÍDOS	NPY	Orexigénico	Ativa CaMKK β Ativa AMPK
	α -MSH	Anorexigénico	Inibe AMPK

(Adaptado de Lopaschuk et al., 2010)

6. Sistema da recompensa

Os alimentos não têm como única função fornecer a energia e os nutrientes necessários ao bom funcionamento do organismo (alimentação homeostática), também são fontes de prazer que vão influenciar o comportamento futuro (alimentação hedónica) (Berthoud, 2011; Menzies, Skibicka, Egecioglu, Leng, & Dickson, 2012). De facto, a comida ingerida vai ativar os órgãos sensoriais que, por sua vez, vão comunicar com o sistema corticolímbico da recompensa (Berthoud, 2011). Psicologicamente, este sistema está envolvido no Gostar e no Querer (ver figura 10), dois termos significativamente diferentes (Berridge, 2009). O Gostar resume-se ao prazer que certos alimentos trazem e é um fenómeno principalmente psicológico (Berthoud, 2012). O Querer, por sua vez, refere-se à motivação para se alimentar (Berthoud, 2012). Enquanto que o Gostar é controlado pelo córtex cingular e pelo córtex orbito-frontal, o Querer é regulado pelas estruturas límbicas (a amígdala, a área ventral do teto (VTA) e o núcleo accumbens (NAc)) (Rui, 2013). Todos estes sistemas estão envolvidos na recompensa e na aprendizagem que daí advém.

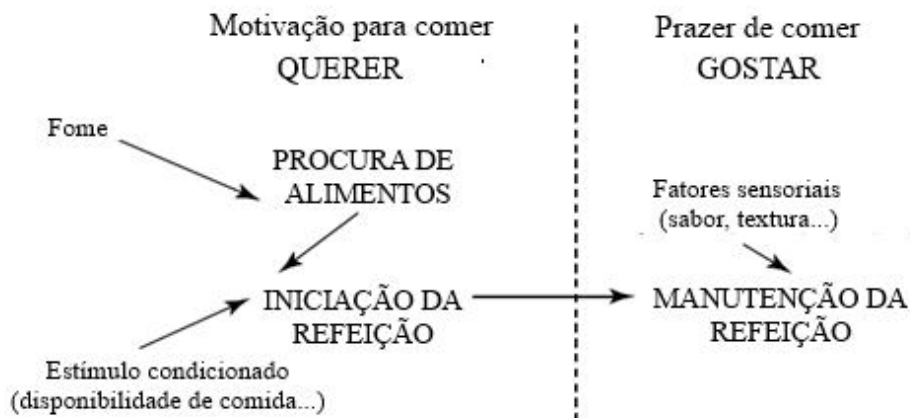


Figura 10: Papel do Querer e do Gostar da alimentação
(Adaptado de Kirkham & Rogers, 2010)

O sistema de recompensa depende de várias monoaminas para funcionar, tais como a dopamina (DA), a serotonina (5-HT) e a noradrenalina (NA) (K. A. Simpson et al., 2009).

6.1. Estruturas envolvidas no centro da recompensa

As principais estruturas do sistema da recompensa são a área ventral no teto (VTA) e o núcleo accumbens (NAc) (Rui, 2013). A VTA é constituída por duas principais populações neuronais, neurónios dopaminérgicos (DA) e neurónios colinérgicos (ACh)

(Rui, 2013). Ambos os neurónios projetam até ao NAc (Avena & Rada, 2012; Palmiter, 2007), sendo os neurónios DA responsáveis pelo Querer e consequente aumento na ingestão (Berthoud, 2012). Estes neurónios são excitados pelo glutamato e pela acetilcolina (Mameli-Engvall et al., 2006) e são inibidos pelo GABA (van Zessen, Phillips, Budygin, & Stuber, 2012). Os neurónios colinérgicos neutralizam o efeito dos neurónios DA no NAc (Avena & Rada, 2012). Alguns neurónios DA da VTA co-expressam a colecistocinina (Lança, De Cabo, Arifuzzaman, & Vaccarino, 1998). O recetor CCK-2 está presente no NAc, onde a CCK vai exercer uma função inibitória, diminuindo a libertação de dopamina neste núcleo (Voigt, Wang, & Westfall, 1985).

O sistema dopaminérgico é o mais importante do sistema da recompensa. Está envolvido no abuso de drogas e transforma o Gostar em Querer (Berthoud, 2011). É ainda essencial para a ingestão e a sobrevivência já que a lesão deste sistema resulta em diminuição da ingestão e na perda de motivação para se alimentar, resultando em morte (Zhou & Palmiter, 1995). No entanto, no hipotálamo, a dopamina exerce uma função completamente diferente inibindo o apetite através das suas ações do VMH e na LH e através da estimulação dos neurónios POMC no ARC (Y. Tong & Pelletier, 1992).

Existem cinco recetores para a dopamina (D1, D2, D3, D4 e D5) no sistema nervoso central, sendo o D1 e o D2 os mais importantes na regulação da ingestão (Gingrich & Caron, 1993). A estimulação do recetor D1 resulta no aumento da ingestão, enquanto a estimulação do recetor D2 provoca o efeito inverso (S. J. Cooper & Al-Naser, 2006). Quando este último apresenta uma expressão diminuída, existe uma procura obsessiva de comida por parte dos ratos (Johnson & Kenny, 2010). A isto adiciona-se o facto de os níveis de D2 estarem diminuídos em indivíduos obesos (G. J. Wang et al., 2001). A dopamina é efetivamente essencial para a ingestão já que a sua falta resulta em não alimentação, no entanto, em excesso, diminui o apetite, através do recetor D2.

A libertação da dopamina é inibida pela amilina, a leptina, o CART e a TRH (L Brunetti, Michelotto, Orlando, & Vacca, 1999; L Brunetti, Orlando, Michelotto, Recinella, & Vacca, 2000; Luigi Brunetti et al., 2002). Pensa-se que parte do efeito anorexigénico da leptina seja mediada por esta inibição (L Brunetti et al., 1999). A serotonina também inibe a dopamina (O'Dell & Parsons, 2004).

O NAc está dividido em *core* e *shell*. Apresenta predominantemente uma população neuronal expressora do GABA e recebe projeções da VTA, da amígdala e do hipocampo, sendo as primeiras projeções as mais importantes (Menzies et al., 2012). Expressa recetores D1 e D2, realçando a importância da dopamina para o sistema da

recompensa (Bernal et al., 2008). A administração de antagonistas da dopamina neste núcleo diminui a procura de alimentos e, conseqüentemente, a ingestão dos mesmos (Wise, Spindler, DeWit, & Gerberg, 1978). O NAc projeta para a amígdala, para o núcleo parabraquial do tronco cerebral (responsável pelo processamento do sabor) e, principalmente, para o córtex orbito-frontal (Berridge & Kringelbach, 2008). A via da recompensa pode então resumir-se a VTA – NAc – córtex orbito-frontal que medeiam as respostas hedónicas incentivadas e controlam a toma de decisões (Menzies et al., 2012).

Os neurónios GLP-1 do NTS também projetam até à VTA e ao NAc onde se encontram os recetores GLP-1R (Alhadeff et al., 2012). No centro da recompensa, o GLP-1 diminui a ingestão indicando que os fatores de saciedade também modulam o sistema da recompensa (Alhadeff et al., 2012). Do hipotálamo, os neurónios da LH também projetam até ao centro da recompensa (Bielajewl, Shizgal, & Neurobiology, 1986). A orexina liga-se ao seu recetor na VTA e a MCH liga-se no NAc (Chung et al., 2009; Zheng, Patterson, & Berthoud, 2007). Ambos favorecem a ingestão de comida rica em gordura. O NAc, no entanto, atua na LH inibindo os seus neurónios (Kelley, 2004). Os neurónios ocitocina do PVN também projetam até ao centro da recompensa, inibindo-o (Succu et al., 2008).

Em relação os péptidos periféricos, a leptina e a insulina ligam-se aos seus respetivos recetores na VTA exercendo uma ação inibitória nos neurónios dopaminérgicos (Hommel et al., 2006; Labouèbe et al., 2013). Esta inibição resulta na supressão da sensação da recompensa e da vontade de se alimentar. Ao contrário do esperado, o PYY₃₋₃₆, fator da saciedade que limita a ingestão de alimentos aquando a refeição, ativa os núcleos da recompensa (Batterham et al., 2007). É possível que o PYY, apesar de diminuir o tamanho da refeição, reforce o prazer que a mesma dá (Menzies et al., 2012). A grelina, como previsto, aumenta a expressão de dopamina na VTA e no NAc (Abizaid et al., 2006). Também ativa a amígdala, o córtex orbito-frontal e o núcleo estriado (Malik, McGlone, Bedrossian, & Dagher, 2008). Assim, além de aumentar a ingestão homeostásica, também aumenta a motivação para comer.

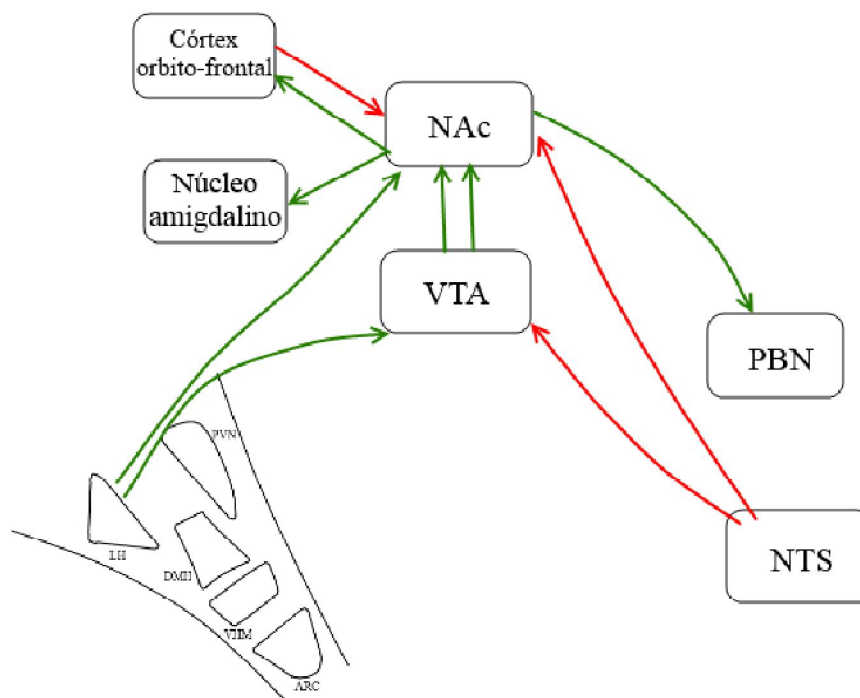


Figura 11: Interações entre o centro da recompensa e outros núcleos

Legenda: NAc = núcleo accumbens; VTA = área ventral do teto; PBN = núcleo parabraquial; NTS = núcleo do trato solitário; ARC = núcleo arqueado; VHM = núcleo hipotálamico ventro-medial; DMH = núcleo hipotálamico dorso-medial; LH = área hipotálamica lateral; PVN = núcleo paraventricular

6.2. Sistema Serotoninérgico

Tal como a dopamina, a serotonina também afeta o comportamento alimentar, estando envolvida na saciedade pré e pós-absortiva (Blundell, 1992; Halford & Harrold, 2012). A serotonina atua através de catorze recetores, mas apenas dois deles parecem ser responsáveis pela sua ação anorexigénica, o 5-HT_{2C} (Vickers, Clifton, Dourish, & Tecott, 1999) e o 5-HT_{1B} (Lucas, Yamamoto, Scearce-Levie, Saudou, & Hen, 1998).

Os neurónios serotoninérgicos têm origem nos núcleos do rafé do tronco cerebral que projetam, entre outras estruturas, ao NTS, diminuindo a ação excitatória dos neurónios glutamatérgicos no núcleo parabraquial (PBN) e inibindo, assim, a ingestão (Wu, Clark, & Palmiter, 2012). Outra parte dos neurónios projeta até o núcleo arqueado hipotalâmico. No ARC, a ativação dos recetores 5-HT_{2C} ou 5-HT_{1B} nos neurónios POMC estimula a libertação de α -MSH e inibe a libertação de AgRP dos neurónios NPY/AgRP, diminuindo, assim, o apetite (Heisler et al., 2006). A serotonina atua também hiperpolarizando os neurónios NPY/AgRP através da sua ligação ao recetor 5-HT_{1B}. Este fenómeno leva à diminuição da atividade dos neurónios orexigénicos e,

consequentemente, à desinibição dos neurónios POMC no ARC e dos neurónios TRH e CRH na PVN (Heisler et al., 2006).

A serotonina é regulada por hormonas periféricas e neuropéptidos. As orexinas A e B, bem como a grelina, inibem a libertação hipotalâmica de serotonina (Luigi Brunetti et al., 2002). A leptina, pelo contrário, estimula a libertação da hormona (Calapai et al., 1999).

6.3. Sistema Noradrenérgico

Os neurónios noradrenérgicos originam-se no locus coeruleus na protuberância do bulbo raquidiano e projetam para o hipotálamo, o tálamo e o córtex límbico (Schwartz et al., 2000). A sua ação no apetite depende do recetor ativado (Leibowitz, 1970). São nove os recetores que medeiam a ação simpática de noradrenalina: $\alpha_{1(A, B \text{ e } D)}$, $\alpha_{2(A, B \text{ e } C)}$, β_1 , β_2 e β_3 (Kintscher, 2012). As ações da noradrenalina nos recetores, relacionadas com o comportamento alimentar, estão resumidas na tabela 7.

Tabela 7: Ação da noradrenalina na ingestão consoante o recetor

Recetor	Ação NA
α_1	↓ Ingestão
α_2	↑ Ingestão
β_2	↓ Ingestão
β_3	Lipólise

(Adaptado de Larsen et al., 2002; Wellman, 2000)

A noradrenalina, através do recetor α_1 , tem a capacidade de estimular os neurónios serotoninérgicos (Mansur, Terenzi, Marino Neto, Faria, & Paschoalini, 2011). A leptina inibe a libertação de NA (L Brunetti et al., 1999).

7. Sistema dos endocanabinóides

O sistema dos endocanabinóides está envolvido na regulação da homeostase energética e está implicado no desenvolvimento da obesidade e dos problemas metabólicos associados (Cota et al., 2003; de Kloet & Woods, 2009). A história deste sistema começa em 1964, quando foi descoberto o princípio ativo da marijuana, denominado Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) (Gaoni & Mechoulam, 1964). Esta molécula é a responsável pelo aumento do apetite característico do uso dessa droga (Hollister, 1971).

No seguimento dessa descoberta, identificaram-se dois endocanabinóides, a N-arachidonoilethanolamine ou anandamida e o 2-araquinonoilglicerol (2-AG), ácidos gordos polinsaturados de cadeia comprida formados a partir dos fosfolípidos das membranas celulares (Devane et al., 1992). Além de aumentarem a ingestão (Jamshidi & Taylor, 2001; Kirkham, Williams, Fezza, & Di Marzo, 2002), atuam no stress e promovem analgesia (Suplita, Farthing, Gutierrez, & Hohmann, 2005). Estes endocanabinóides têm dois recetores acoplados à proteína G, com estrutura, localização e funções diferentes (de Kloet & Woods, 2009). O recetor CB1 está situado em vários tecidos periféricos onde exerce variadas ações, resumidas na tabela 8, e no SNC, em áreas envolvidas no comportamento alimentar (Hrabovszky et al., 2012), onde a sua estimulação leva a ação orexigénica dos endocanabinóides (Cota et al., 2003). Destas áreas, destaca-se o hipotálamo e, mais precisamente, os neurónios CART, CRH e MCH (Cota et al., 2003). O CB2, por sua vez, está associado à imunidade e à ação pró-inflamatória das citocinas (Rajesh et al., 2007). Outros constituintes importantes deste sistema são as enzimas que hidrolizam os endocanabinóides. A amido-hidrolase de ácidos gordos (FAAH) é específica da anandamida e a monoglicerido lipase é específica do 2-AG (Di Marzo, Bisogno, Sugiura, Melck, & De Petrocellis, 1998).

Tabela 8: Funções dos endocanabinóides nos tecidos periféricos

Orgão	Constituintes do sistema endocanabinóides	Função dos endocanabinóides
Tecido adiposo	CB1, enzimas	Formação e armazenamento de TG ↓ Adiponectina ↑ Captação de glucose Estimulação da lipoproteína lipase, aumentando captação de AG
Fígado	CB1	Síntese AG Desenvolvimento de esteatose hepática
Músculo-esquelético	CB1	↓ uptake glucose
TGI	CB1	↓ efeito CCK ↑ efeito grelina
Pâncreas	CB1 (células α) CB2 (células α e β)	↓ secreção insulina

(Adaptado de de Kloet & Woods, 2009)

Os níveis séricos dos endocanabinóides no hipotálamo e no sistema límbico variam com o estado nutricional. Os níveis de 2-AG, por exemplo, aumentam com a fome e diminuem, de forma rápida, após a refeição, indicando que possa participar no fim da refeição (Kirkham et al., 2002). A insulina e a leptina diminuem a ação dos endocanabinóides (Di Marzo et al., 2001, 2009). Os endocanabinóides promovem o efeito da grelina e pensa-se que o efeito desta hormona seja mediado por este sistema (Kola et al., 2008), já que o antagonista do CB1, rimonabant, inibe o efeito orexigénico da grelina (Tucci, Rogers, Korbonits, & Kirkham, 2004). No hipotálamo, a anandamida e o 2-AG estimulam a MCH e o CART e inibem as orexinas e a libertação de noradrenalina e serotonina (Göbel, Trendelenburg, Cox, Meyer, & Starke, 2000; H. Huang et al., 2007; Nakazi, Bauer, Nickel, Kathmann, & Schlicker, 2000; Osei-Hyiaman et al., 2005). Pensa-se que a ação orexigénica dos endocanabinóides seja mediada pelo CART (Osei-Hyiaman et al., 2005), que, como visto anteriormente, estimula o apetite no hipotálamo humano (Stanley et al., 2001).

Antagonizar o sistema dos endocanabinóides pareceu uma boa opção para o tratamento da obesidade. Pois, o uso de antagonistas do CB1 diminui a ingestão de forma dose-dependente e melhora o perfil lipídico, por aumento da oxidação de AG pelos músculos e fígado, e a glicemia, por aumento da sensibilidade à insulina (Christensen, Kristensen, Bartels, Bliddal, & Astrup, 2007; Van Gaal, Rissanen, Scheen, Ziegler, & Rössner, 2005). Além destes dados, os níveis plasmáticos e tecidulares dos endocanabinóides aparecem mais elevados em indivíduos obesos (Côté et al., 2007). Por essas razões, desenvolveram-se inibidores do CB1 na esperança de resolver este problema de ordem mundial. No entanto, como vai ser explicado na secção 8.1, estes fármacos originaram efeitos secundários que levarem ao seu retiro do mercado (Christensen et al., 2007).

8. Farmacoterapia

Idealmente, um fármaco deveria apresentar uma boa eficácia com o mínimo de efeitos adversos (Rodgers, Tschöp, & Wilding, 2012). Infelizmente, ao longo do tempo não se desenvolveram medicamentos para a regulação da homeostase energética com estas características. Pelo contrário, a história está repleta de exemplos de fármacos de eficácia reduzida e com efeitos secundários graves (Valentino et al., 2010). Efetivamente, a regulação do comportamento alimentar permaneceu durante muito tempo um enigma (Dietrich & Horvath, 2012). Além disso, como visto anteriormente,

os vários mecanismos neuronais estão envolvidos com outros sistemas, dificultando assim a pesquisa e o desenvolvimento de moléculas eficazes e seguras

A indústria farmacêutica esforçou-se bastante na área da obesidade, uma doença de prevalência mundial, de modo a desenvolver novos medicamentos. Felizmente, o conhecimento atual sobre os circuitos neurobiológicos está mais apurado, permitindo a formulação de novas moléculas que possam atuar em alvos mais específicos (Rodgers et al., 2012).

8.1. História dos medicamentos para tratamento da obesidade

No início do século XIX e durante cerca de oitenta anos, usaram-se hormonas da tiróide para a perda de peso. Esta perda de peso devia-se, principalmente, ao aumento da taxa metabólica por parte das hormonas tiroideias (Valentino et al., 2010). No entanto, mesmo que eficaz, esta terapia deixou de ser utilizada devido a efeitos secundários cardíacos graves, tal como a paragem cardíaca (Bhasin, Wallace, Lawrence, & Lesch, 1981). Efetivamente, a revisão sistemática de Kaptein, Beale e Chan (2009) mostrou que, mesmo quando administrado em níveis basais, o tratamento com hormonas da tiróide em pacientes com eutiroidismo pode resultar em hipertiroidismo, sendo então desaconselhado.

Usou-se ainda, nos anos 30, a 2,4-dinitroferol (DNP), um agente desacoplante da fosforilação oxidativa que, tal como a terapia anterior, diminuía o peso por aumento da taxa metabólica e inibição da lipogénese (Rognstad & Katz, 1969; Valentino et al., 2010). No entanto, esta terapia foi abandonada devido aos efeitos severos que apresentava, podendo ser fatais, como a hipertermia (Counsel on Pharmacy and Chemistry, 1935).

8.1.1. Anfetaminas

Ainda usadas nos Estados Unidos da América (Dietrich & Horvath, 2012), as anfetaminas ou os simpaticomiméticos atuam aumentando a atividade das monoaminas serotonina, dopamina e, principalmente, noradrenalina. Nos anos 60, apareceu no mercado a fentermina (que foi retirado do mercado europeu em 2001 pela European Medicines Agency (EMA)), a benzfetemina, o aminorex, o dietilpropiom e, mais tarde, o fendimetrazino (Valentino et al., 2010). O aminorex foi rapidamente retirado do mercado por ser demasiado perigoso, uma vez que originava hipertensão pulmonar frequentemente fatal (Weir et al., 1996).

Os outros fármacos estão atualmente indicados para o tratamento de curta duração, ou seja, não superior a três meses (Dietrich & Horvath, 2012). Pois, além de apresentar toxicidade cardíaca, estas substâncias têm um potencial risco de abuso. Assim, é preferível adotar uma terapia intermitente que apresenta a mesma eficácia com menos riscos (Munro, MacCuish, Wilson, & Duncan, 1968).

Em relação ao mecanismo de ação, estas moléculas promovem saciedade de forma não seletiva, ocorrendo um aumento dos níveis das monoaminas a nível cerebral. Destas, a noradrenalina atua por estimulação do recetor β_2 , que como descrito na tabela 7, participa na inibição da ingestão. Os simpaticomiméticos apresentam os seguintes efeitos adversos mais comuns: insónias, xerostomia, astenia, obstipação e elevação da pressão arterial (Bray & Ryan, 2012).

A partir destes fármacos, os investigadores tentaram desenvolver moléculas com ação específica para a serotonina cuja função anorexigénica está relativamente bem estudada. Assim, apareceu a fenfluramina, um agonista da serotonina não seletivo. Este fármaco tinha sucesso na perda de peso (Weintraub, Hasday, Mushlin, & Lockwood, 1984) porque estimulava o recetor 5-HT_{2C}, principal responsável pela inibição do apetite pela serotonina (Vickers et al., 1999). No entanto, apresentava riscos consideráveis. Pois, não sendo seletivo para este recetor, também ativa o recetor 5-HT_{2B} responsável pelo aparecimento de hipertensão pulmonar (Brenot et al., 1993; Launay et al., 2002) e valvulopatias (Fitzgerald et al., 2000) em doentes medicados com fenfluramina, e o recetor 5-HT_{2A} com propriedades alucinogénias (Nichols, 2004). A hipertensão pulmonar, além de poder derivar da ação da serotonina, também pode ser provocada pela despolarização das membranas celulares devido à inibição dos canais de potássio, originando a vasoconstrição pulmonar (Weir et al., 1996). Por isso, o medicamento foi retirado do mercado em 1997 (Food and Drug Administration, 1997).

Antes de ser abandonado como terapia, a fenfluramina foi combinada com a fentermina em 1992 originando o medicamento Fen-Phen ®. Esta combinação era eficaz na perda de peso (Weintraub et al., 1984) mas, devido à fenfluramina, apresentava um elevado risco de desenvolvimento de hipertensão pulmonar e problemas cardíacos pelas razões citadas anteriormente (Connolly et al., 1997). Assim, também foi retirado do mercado em 1997 (Food and Drug Administration, 1997).

Nesse mesmo ano, foi aprovada a sibutramina, um inibidor da recaptção das várias monoaminas, com mais afinidade para a noradrenalina e a serotonina (Buckett, Thomas, & Luscombe, 1988). Além de diminuir o apetite, estimula o gasto energético

potenciando a perda de peso (-3,7 a 5% comparado com placebo) (Hansen, Toubro, Stock, Macdonald, & Astrup, 1998; Rucker, Padwal, Li, Curioni, & Lau, 2007). No entanto, foi retirado do mercado recentemente devido aos efeitos secundários cardiovasculares (European Medicines Agency, 2010; Food and Drug Administration, 2010), pois, este fármaco provocava um aumento da pressão arterial e era responsável por paragens cardíacas (James et al., 2010).

8.1.2. Antagonistas dos endocanabinóides

Como visto anteriormente, o sistema endocanabinóico tem funções orexigénicas mediadas por recetores conhecidos. Era esperado que essa via fosse alvo de investigação de forma a formular fármacos capazes de a inibir. Assim, desenvolveu-se um potente antagonista e agonista inverso seletivo do CB1, o rimonabant (Rinaldi-Carmona et al., 1995). Este fármaco foi autorizado, com o nome comercial de Acomplia®, e posteriormente retirado do mercado europeu pela European Medicines Agency (EMA), tendo sido utilizado no Reino-Unido, mas nunca chegou a ser comercializado em Portugal (Carvalho, 2008; Wathion, 2009). A Food and Drug Administration (FDA) nunca autorizou a sua entrada no mercado americano (Dietrich & Horvath, 2012).

O rimonabant era um fármaco eficaz que diminuía o apetite e o peso de forma significativa (Christensen et al., 2007). Além disso, aumentava o gasto energético e melhorava o perfil lipídico (aumento dos níveis de HDL e diminuição dos triglicéridos) e glicémico (diminuição da resistência à insulina) (Van Gaal et al., 2005). Era bastante bem tolerado, provocando apenas náuseas e diarreia (Van Gaal et al., 2005). O rimonabant foi retirado do mercado devido aos efeitos psiquiátricos graves que podia induzir. Verificou-se um aumento de risco de ansiedade, depressão e suicídio em doentes medicados com Acomplia® (Christensen et al., 2007; European Medicines Agency, 2008). De facto, o sistema endocanabinóico responde ao stress e à ansiedade com a libertação de endocanabinóides para proteger o organismo, assim, um bloqueio desse sistema leva à incapacidade de lidar com situações de stress emocional (Jones, 2008). Outros inibidores deste sistema, tais como o taranabant e o CP-945598, foram descontinuados antes de serem aprovados (Koch, 2010; Pfizer Inc., 2008).

Devido aos eventuais problemas psiquiátricos, o sistema dos endocanabinóides deixou de ser um alvo terapêutico válido. Seria possível explorar novamente este sistema como alvo de tratamento da obesidade se algumas correções fossem feitas às moléculas desenvolvidas (Jones, 2008). Uma das hipóteses seria um fármaco que

atuasse apenas na periferia para diminuir a probabilidade de efeitos adversos psiquiátricos (Alonso et al., 2012; Tam et al., 2012). Para tal, estão a ser investigadas moléculas, como a LH-21 (Alonso et al., 2012) e o quercetin (Shrinivasan, Skariyachan, Aparna, & Kolte, 2012), incapazes de atravessar a BHE, que possam atuar nos recetores CB1 no tecido adiposo, favorecendo a lipólise e melhorando a resistência à insulina (Tam et al., 2012). Outra hipótese seria utilizar os fármacos já desenvolvidos, tal como o rimonabant, em combinação com outros fármacos, permitindo uma menor dosagem e, possivelmente, menos efeitos adversos (Jones, 2008). Por último, o desenvolvimento de moléculas com ação ligeiramente diferente das conhecidas poderia tornar-se mais seguro. Os fármacos já desenvolvidos eram agonistas inversos, ou seja, ligavam-se aos recetores bloqueando o efeito dos neurotransmissores mas também inibiam a atividade constitucional do recetor (Meye, Trezza, Vanderschuren, Ramakers, & Adan, 2012). Um antagonista neutro não interferia com a atividade normal do recetor e, assim, poderia não desencadear os efeitos secundários psiquiátricos (Meye et al., 2012).

8.2. Novos alvos terapêuticos

Atualmente, o único medicamento disponível em Portugal para o tratamento da obesidade a longo prazo é o orlistat (Xénical®). O orlistat é um inibidor da lipase, uma enzima presente no intestino que atua na absorção de lípidos. Este fármaco não promove saciedade mas apenas a mal absorção de gorduras, podendo, teoricamente, levar a fome. (Dietrich & Horvath, 2012)

Devido ao seu mecanismo de ação, o orlistat provoca alguns efeitos não desejáveis com impacto psicológico e social. São exemplos a flatulência e a esteatorreia. No entanto, Dietrich e Horvath (2012) consideram que esses efeitos secundários podem estar na origem da diminuição do peso ocasionado pelo tratamento. Pois, torna-se um motivo para preservar uma dieta pobre em gorduras.

Outro fármaco com um mecanismo de ação semelhante está em fase de ensaios clínicos. Além de inibir as lipases gastrointestinais, o cetilistat também inibe as lipases pancreáticas (Kopelman et al., 2007). Estas diferenças com o orlistat permitem um melhor perfil em relação aos efeitos adversos, sendo melhor tolerado (Bryson, de la Motte, & Dunk, 2009). Os ensaios clínicos de fase 2 mostram que o cetilistat é eficaz na perda de peso em doentes obesos e melhora as comorbilidades (Kopelman et al., 2007).

Assim, o tratamento farmacológico da obesidade é limitado. No entanto, a FDA autorizou recentemente a entrada no mercado americano de dois novos medicamentos, o

Belviq[®] (lorcaserin) (Yao, 2012) e o Qsymia[®] (uma combinação de fentermina e topiramato) (Liscinsky, 2012).

8.2.1. Medicamentos no mercado

8.2.1.1. Lorcaserin (Belviq[®])

O lorcaserin é um agonista seletivo do recetor 5-HT_{2c} (B. M. Smith et al., 2008), tendo, assim, um perfil risco/benefício melhor do que os agonistas da serotonina anteriores (Powell, Apovian, & Aronne, 2011). Como é visível na tabela 9, origina uma diminuição da peso bastante efetiva quando comparado com o placebo (Fidler et al., 2011; O'Neil et al., 2012; S. R. Smith et al., 2010). De facto, como mencionado na secção 6.2, o recetor 5-HT_{2c} é o principal recetor envolvido da ação anorexigénica da serotonina.

Tabela 9: Resultados dos ensaios clínicos de fase III do lorcaserin

	Perda de peso média (%)		Indivíduos com perda de peso ≥ 5% (%)			Indivíduos com perda de peso ≥ 10% (%)			
	Lorcaserin		Lorcaserin			Lorcaserin			
	10mg QD	Placebo	10mg QD	Placebo	10mg QD	Placebo	10mg BID	Placebo	
BLOOM¹	-	5,81	2,16	-	47,5	20,3	-	22,6	7,7
BLOSSOM²	4,7	5,8	2,8	40,2	47,2	25,0	17,4	22,6	9,7
BLOOM-DM³	5,8	5,5	1,7	41,0	75,0	28,0	17,0	35,0	9,0

Legenda: BID = duas vezes por dia; QD = uma vez por dia

Fontes: ¹(S. R. Smith et al., 2010); ²(Fidler et al., 2011); ³(O'Neil et al., 2012)

O lorcaserin apresenta outras vantagens, pois além de diminuir o peso, melhora o controlo glicémico quando co-administrado com metformina ou sulfonilureias (O'Neil et al., 2012). Apresenta ainda uma boa tolerabilidade e uma toxicidade baixa, sendo os seus principais efeitos adversos cefaleias, tonturas, náuseas, fadiga e xerostomia (Fidler et al., 2011; S. R. Smith et al., 2010).

Em 2010, a FDA não autorizou o Belviq[®] devido ao aparecimento de tumores cerebrais e mamários em ratos tratados com lorcaserin, mas provou-se que estes efeitos não afetam os seres humanos (Arena Pharmaceuticals Inc, 2010; Colman et al., 2012). Outra preocupação das autoridades foi a possibilidade de desenvolvimento de problemas cardiovasculares típicos dos agonistas da serotonina, tal como a valvulopatia

(Colman et al., 2012). Este problema deve-se à ativação do 5-HT_{2B} (Rothman & Baumann, 2009), um recetor pelo qual o lorcaserin é muito pouco seletivo. Assim, apesar de o risco existir, mesmo que menor (O'Neil et al., 2012; Powell et al., 2011), a FDA autorizou a sua entrada no mercado em 2012 (Yao, 2012).

8.2.1.2. Fentermina e topiramato (Qsymia ®)

O Qsymia ®, antigamente Qnexa, é um medicamento de libertação controlada constituído pela fentermina, uma anfetamina que já tinha sido utilizado no passado (ver secção 8.1.1.) em combinação com o topiramato, um anti-epiléptico com propriedades anorexigénicas (Roberts, 2012).

Em Portugal, o topiramato é apenas usado no controlo de crise epilépticas, sendo a anorexia e a perda de peso considerados como efeitos secundários deste anticonvulsivante (Infarmed, 2010). Efetivamente, foi aquando estudos para outras indicações terapêuticas que os investigadores depararam-se com a perda de peso originada pelo topiramato (Reife, Pledger, & Wu, 2000). O mecanismo de ação pelo qual este fármaco é capaz de inibir o apetite permanece pouco claro mas parece envolver a modulação dos recetores GABA (Astrup et al., 2004). Devido aos efeitos neopsiquiátricos bastantes graves (e.g. dificuldades de concentração, problemas de memória, depressão, suicídio...), aos efeitos consequentes da inibição da anidrase, causando, por exemplo, miopia aguda e glaucoma, e à sua teratogenicidade, o topiramato não pode ser usado em monoterapia para o tratamento da obesidade, sendo a relação risco/benefício não favorável (Bray et al., 2003; Dietrich & Horvath, 2012).

A utilização de uma combinação com outro fármaco permite diminuir as doses de cada um, melhorando assim o perfil de segurança, bem como manter ou melhorar a eficácia, devido a efeitos de adição ou sinergia dos efeitos anorexigénicos (Powell et al., 2011; Valentino et al., 2010). De facto, a combinação de fentermina com topiramato resulta numa perda de peso muito efetiva (Allison et al., 2012; Gadde et al., 2011; Garvey et al., 2012; Vivus, 2009), como se pode ver na tabela 10, ultrapassando os critérios de aprovação da FDA (Dietrich & Horvath, 2012). Além disso, diminui a pressão arterial, os níveis de triglicéridos e os níveis de hemoglobina glicosilada (HbA_{1C}) (Gadde et al., 2011; Garvey et al., 2012). O medicamento não apresenta os efeitos secundários severos do topiramato em monoterapia (Valentino et al., 2010), tendo como principais efeitos adversos parestesias, xerostomia, obstipação, disgeusia,

tonturas e insónias (Allison et al., 2012; Gadde et al., 2011; Garvey et al., 2012; Vivus, 2009).

Tabela 10: Resultados dos estudos de fase III do Qsymia

Estudos de fase III	Perda de peso média (%)			Indivíduos com perda de peso $\geq 5\%$ (%)			Indivíduos com perda de peso $\geq 10\%$ (%)		
	Placebo	Dose baixa	Dose alta	Placebo	Dose baixa	Dose alta	Placebo	Dose baixa	Dose alta
EQUATE^{1A}	1,7	8,5	9,2	15	62	66	7	39	41
CONQUER^{2A}	1,2	7,8	9,8	21	62	70	7	37	48
EQUIP^{3B}	2,13	6,67	14,36	25,5	59,1	83,5	13	27,7	67,7
SEQUEL^{4A}	2,2	9,3	10,7	30	75,2	79,3	11,5	50,3	53,9

Notas: Dose baixa^A = 7,5mg fentermina + 46mg topiramato; dose baixa^B = 3,75mg fentermina + 23mg topiramato; dose alta = 15mg fentermina + 92mg de topiramato

Fontes: ¹(Vivus, 2009); ²(Gadde et al., 2011); ³(Allison et al., 2012); ⁴(Garvey et al., 2012)

Em 2010, a FDA recusou a entrada no mercado de Qsymia ® (Vivus Inc, 2010) devido a preocupações com os efeitos secundários que foram posteriormente resolvidas com os resultados do teste SEQUEL. Aprovaram o medicamento em 2012, existindo ainda alguma preocupação acerca de possíveis problemas cardíacos a longo prazo, pois, o ritmo cardíaco parece aumentar de forma dependente com a dosagem do medicamento (Liscinsky, 2012). Após ter recusado a entrada no mercado em 2012, a EMA reavaliou este medicamento em 2013, com o nome comercial de Qsiva ® e manteve a sua recusa (European Medicines Agency, 2013a).

8.2.2. Medicamentos em desenvolvimento e ensaios clínicos

8.2.2.1. Bupropiom e naltrexona (Contrave ®)

O bupropiom é um inibidor da recaptção de noradrenalina e dopamina com estrutura semelhante ao dietilpropiom (Bymaster et al., 2002; Valentino et al., 2010). Este antidepressivo tem como indicação o tratamento da dependência de drogas, especialmente na cessação tabágica (Infarmed, 2010). O seu efeito anorexigénico deve-se possivelmente à estimulação dos neurónios POMC no ARC (Greenway, Whitehouse, et al., 2009). No entanto, apresenta uma eficácia limitada devido ao feedback negativo exercido pela β -endorfina, produzido junto com o α -MSH a partir do POMC (ver figura 6) (Cone, 2005). Por isso, e por não preencher os critérios da FDA, o bupropiom não foi aprovado para tratamento da obesidade em monoterapia (Powell et al., 2011).

A naltrexona é um antagonista dos recetores μ e κ dos opióides usado no tratamento da dependência de álcool e opiáceos (Infarmed, 2010; M. W. Lee & Fujioka, 2009). Exerce um efeito anorexigénico por inibição da ligação da β -endorfina aos recetores opióides dos neurónios POMC cuja estimulação exerce um efeito orexigénico por bloqueio da atividade dos neurónios POMC (Cone, 2005; Greenway, Whitehouse, et al., 2009). A naltrexona exerce efeitos mínimos no peso em monoterapia, não podendo ser usado para tratamento da obesidade (M. W. Lee & Fujioka, 2009).

O Contrave[®] origina uma perda de peso significativa (ver gráfico 1) devido ao efeito sinérgico entre o bupropiom que estimula a atividade dos neurónios POMC e a naltrexona que impede a inibição dos mesmos pela β -endorfina (Greenway, Dunayevich, et al., 2009). Além da diminuição do peso, este medicamento tem a capacidade de melhorar o perfil lipídico e glicémico. Apresenta poucos efeitos secundários, sendo estes, náuseas e vómitos, obstipação, cefaleias e xerostomia (Greenway, Dunayevich, et al., 2009). Espera-se que seja aprovado pela FDA em 2014 (Dietrich & Horvath, 2012).

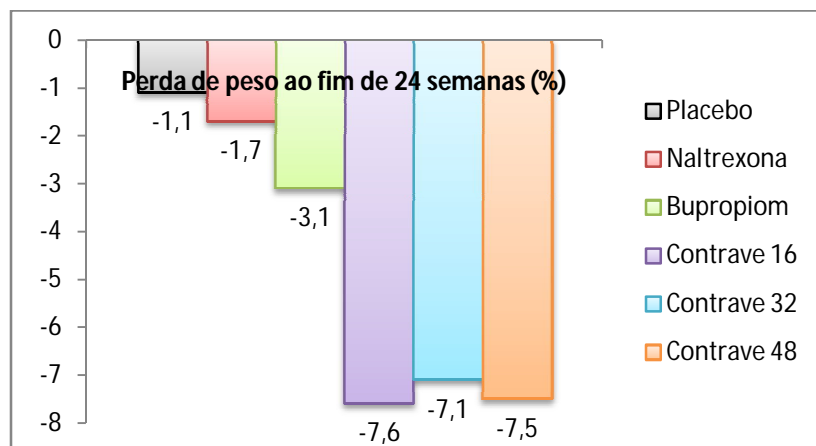


Gráfico 1: Comparação entre a combinação de bupropiom e naltrexona com placebo e monoterapia
(Adaptado de Greenway, Dunayevich, et al., 2009)

8.2.2.2. Liraglutido

Como discutido na secção 3.3.1., o liraglutido (Victoza[®]), um análogo do GLP-1, foi aprovado para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2, em 2009 pela EMA (European Medicines Agency, 2013b) e em 2010 pela FDA (Bobo, 2010). Este medicamento está em ensaios clínicos de fase III para aprovação da indicação para tratamento da obesidade (Wong et al., 2012). Pois, como se vê no gráfico 2, o liraglutido exerce uma diminuição do peso significativamente maior que o placebo e de forma dose-dependente (Astrup et al., 2009). Tem uma eficácia similar ao exenatide.

Em adição, melhora a pressão arterial apesar de não modificar o perfil lipídico (Astrup et al., 2009; Bray & Ryan, 2012). É muito bem tolerado, apresentando apenas náuseas e vômitos de forma transitória. (Astrup et al., 2009)

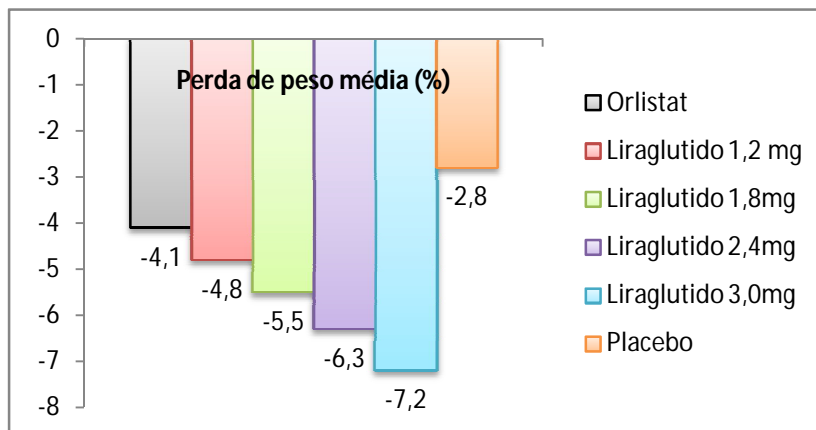


Gráfico 2: Eficácia do liraglutido na perda de peso

(Adaptado de Astrup et al., 2009)

8.2.2.3. Bupropiom e zonisamida (Empatic ®)

A zonisamida é um antiepilético aprovado para o tratamento de convulsões parciais (Infarmed, 2010). Apresenta anorexia como efeito secundário cujo mecanismo de ação é desconhecido mas parece envolver a dopamina e a serotonina (Powell et al., 2011).

Os dois fármacos, o bupropiom (descrito na secção 8.2.2.1.) e a zonisamida, apresentam ambas propriedades anorexigénicas que resultam numa perda de peso corporal moderada (Anderson et al., 2002; Gadde, Franciscy, Wagner II, & Krishnan, 2003). Em combinação, além de ocorrer um aumento da capacidade anorexigénica, o bupropiom anula as propriedades sedativas e depressivas da zonisamida e este último anula as propriedades epiléticas do outro. A combinação é, então, melhor tolerada que as monoterapias (Gadde, Yonish, Foust, & Wagner, 2007).

Este medicamento está em ensaios clínicos de fase II (Wong et al., 2012) apresentando bons resultados na perda de peso e pouco efeitos adversos (cefaleias, náuseas, insónias, ansiedade e xerostomia) (Gadde et al., 2007).

8.2.2.4. Tesofensina

A tesofensina é um inibidor da recaptação de serotonina, dopamina e noradrenalina (Lehr et al., 2008). Este fármaco foi em primeiro lugar desenvolvido para

tratamento das doenças de Alzheimer e de Parkinson (Astrup, Meier, Mikkelsen, Villumsen, & Larsen, 2008). Os investigadores depararam-se com o facto de a tesofensina ser capaz de diminuir o peso de forma notável (ver tabela 11) devido à diminuição do apetite e aumento da termogénese (Astrup, Madsbad, et al., 2008; Sjödin et al., 2010). Apresenta poucos efeitos secundários, entre os quais a xerostomia, náuseas, tonturas e obstipação. Não apresenta efeitos psiquiátricos (Astrup, Madsbad, et al., 2008). No entanto, existe alguma preocupação em relação aos efeitos cardiovasculares que possa apresentar, pois, o ritmo cardíaco aumenta com o aumento da dose e existe um ligeiro aumento da pressão arterial (Astrup, Madsbad, et al., 2008).

Tabela 11: Resultados do estudo de fase II da tesofensina

	Tesofensina			Placebo
	0,25mg	0,5mg	1,0mg	
Perda de peso média (%)	4,5	9,2	10,6	2,0

(Adaptado de Astrup, Madsbad, et al., 2008)

Este fármaco ainda se encontra em fase II (Wong et al., 2012). Devido aos problemas observados no ritmo cardíaco, principalmente nas doses mais elevadas, apenas as doses mais baixas (0,25 e 0,5) serão provavelmente testadas nos ensaios clínicos de fase III (Powell et al., 2011).

8.2.2.5. Velneperit

O velneperit é um antagonista do recetor Y5R. Impede a ligação do NPY ao seu recetor, inibindo, assim, a sua ação orexigénica (Shionogi, 2009). Os ensaios clínicos de fase II demonstraram que este antagonista atua de forma eficaz na perda de peso (ver tabela 12). O fármaco é bem tolerado, sendo os efeitos adversos mais frequentes a nasofaringite, infeções respiratórias superiores, sinusite e cefaleias. Também provocou uma ligeira diminuição dos parâmetros hematocitários (Shionogi, 2009).

Tabela 12: Resultados dos ensaios clínicos de fase II do Velneperit

		Velneperit 800mg	Placebo
Estudo RDC	Perda de peso média (%)	3,9	0,9
	Indivíduos com perda de peso \geq 5% (%)	35	12
Estudo LCD	Perda de peso média (%)	6,9	4,4
	Indivíduos com perda de peso \geq 5% (%)	52	35

(Adaptado de Shionogi, 2009)

8.2.2.6. Outras moléculas

Várias moléculas encontram-se atualmente em desenvolvimento e ensaios clínicos e pré-clínicos para o tratamento da obesidade. A tabela 13 ostenta algumas das moléculas cujo mecanismo de ação está envolvido com a regulação do comportamento alimentar.

Tabela 13: Moléculas em ensaios clínicos de fase I/II

Molécula	Mecanismo de ação	Resultados
Obinепitide	Análogo PYY ₍₃₋₃₆₎ e PP, agonista seletivo Y2R e Y4R	↓ Ingestão Boa tolerabilidade
TTP435	Inibidor do AgRP	↓ Ingestão ↓ Massa gorda ↓ Níveis de insulina
ZGN-433	Inibidor da metionina aminopeptidase (mecanismo desconhecido)	↓ Peso significativa Melhora controlo glicémico Melhora perfil lipídico
PP 1420	Análogo do polipéptido pancreático (PP)	Não disponíveis
GSK 598809	Antagonista do recetor D3 da dopamina	Ensaio clínico em realização
BMS-830216	Antagonista recetor MCH-1	Não disponíveis
TKS1225	Análogo da OXM	Não disponíveis
TM30339	Agonista seletivo do Y4R	Não disponíveis
SCH-497079	Antagonista recetor H ₃	Não disponíveis
PRX00933	Agonista 5HT-2 _C	↓ Peso Bem tolerado

(Adaptado de Elling, 2008; G. W. Kim et al., 2011; Powell et al., 2011; Proximagen, n.d.)

8.3. Futuras perspetivas

A regulação do comportamento alimentar continua em investigação e novas moléculas envolvidas nesta regulação são descobertas frequentemente. Nesta secção,

encontram-se exemplos de moléculas que se podem tornar novos alvos terapêuticos nos anos futuros.

8.3.1. Prolícarboxipeptidase (PRCP)

A PRCP é uma enzima envolvida na regulação da pressão arterial, na inflamação e na ingestão de comida (Shariat-Madar, Kolte, Verlangieri, & Shariat-Madar, 2010). O controlo do apetite mediado pela PRCP resulta da degradação da α -MSH₁₋₁₃, o potente anorexigénico derivado do POMC, em α -MSH₁₋₁₂, que, ao contrário do primeiro, estimula o apetite e exerce uma função inflamatória (Chiao, Foster, Thomas, Lipton, & Star, 1996; Shariat-Madar et al., 2010)

Ao degradar a α -MSH₁₋₁₃, a PRCP impede que ele se ligue aos recetores MC4R e MC1R e exerça a sua ação anorexigénica, antipirética e anti-inflamatória. Percebe-se, assim, que uma sobre-expressão ou um aumento da atividade do PRCP origine um aumento de peso e possa levar a obesidade. Por isso, o desenvolvimento de inibidores desta enzima seria uma opção atrativa para tratamento da obesidade. No entanto, devido às outras funções da PRCP, a sua administração crónica poderia levar a efeitos secundários cardiovasculares, como a hipertensão arterial, sendo necessário ter um especial cuidado aquando o seu desenvolvimento (Shariat-Madar et al., 2010).

8.3.2. Proteína morfogénica óssea 7 (BMP7)

Em 2012, Townsend et al. demonstraram que a BMP7 é um regulador do apetite que poderia levar ao desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da obesidade.

As BMPs pertencem à família do TGF- β e apresentam funções essenciais durante a embriogénese. Já foi demonstrado que estas proteínas têm a capacidade de regular o tecido adiposo castanho provocando a sua diferenciação e, assim, o aumento do gasto energético do organismo através da termogénese. Como foi descoberto a presença de BMP7, bem como os seus recetores, no hipotálamo, Townsend et al. (2012) investigaram a hipótese deste fator regular também a ingestão. Assim, após várias pesquisas, concluíram que o BMP7 diminuía o peso principalmente através da redução do apetite, sendo o aumento do gasto energético apenas um meio secundário. O efeito anorexigénico desta proteína parece estar dependente do mTOR, não necessitando da leptina ou das melanocortinas para atuar. Além disso, o BMP7 apresenta ainda várias ações favoráveis para o tratamento da obesidade (ver tabela 14)

Tabela 14: Ações favoráveis do BMP7 para o tratamento da obesidade

Ações do BMP7
↑ Formação de tecido adiposo castanho
↑ Gasto energético
↓ Massa gorda
↓ Ingestão e apetite
↑ Tolerância à glucose
↑ Sensibilidade à insulina
Reverte esteatose hepática
↑ Atividade POMC e α -MSH

(Adaptado de Townsend et al., 2012)

9. Conclusão

O comportamento alimentar é regulado por vários sistemas de modo a manter a homeostase energética que advém do equilíbrio entre a ingestão de alimentos e o gasto energético. Esta regulação depende de sinais periféricos originários de diversos órgãos (estômago, intestino, pâncreas) e tecidos (tecido adiposo), de mediadores centrais libertados por diversos núcleos hipotalâmicos com função orexigénica (NPY, AgRP, MHC, OX) ou anorexigénica (POMC, CART, TRH, CRH), do sistema da recompensa (dopamina) mas também dos sistemas serotoninérgico, noradrenérgico e endocanbinoinérgico. Todos estes sistemas estão interligados, sendo possível compensar a perda de umas vias por outras.

A sobre-nutrição e o sedentarismo, juntamente com alterações genéticas, resultam num desequilíbrio energético que origina obesidade (Dietrich & Horvath, 2012). A obesidade é um problema mundial cuja prevalência aumenta anualmente e cuja oferta de terapias farmacológicas é limitada e frequentemente pouco eficaz e segura. Pois, os sistemas envolvidos na regulação do comportamento alimentar estão ligados a outros sistemas como o comportamento, a ansiedade, o ciclo sono-vigília e o sistema cardiovascular entre outros. Por isso, é considerado praticamente impossível atuar em vias neuronais do controlo da ingestão sem interferir com a regulação de outros sistemas fisiológicos (Dietrich & Horvath, 2012).

Esta hipótese explica porque os fármacos desenvolvidos no passado têm tido insucesso, sendo necessário formular moléculas mais eficazes e seguras. Nesta esperança, dois novos medicamentos entraram no mercado americano, tendo sido autorizados pela FDA, o Belviq[®] e a Qsymiq[®], e outros fármacos em

desenvolvimentos e ensaios clínicos, tais como o Contrave[®] e o Empatic[®] anunciam-se promissores, tendo como previsão a sua comercialização em 2017 (Dietrich & Horvath, 2012).

Contudo, existe várias outras estratégias para tratar a obesidade sem alterar o comportamento alimentar. Uma delas é de atuar nas vias do gasto energético, tais como nos mecanismos estimulados pelo exercício físico (como, por exemplo, a autofagia dos músculos (C. He et al., 2012)) ou na termogénese originada pelo tecido adiposo castanho através da fosforilação da proteína decoplante-1 (UCP-1) (Cypess et al., 2009). Outra hipótese consiste em influenciar diretamente o tecido adiposo através de antagonistas dos endocanabinóides periféricos, tal como o quercetin (Shrinivasan et al., 2012) ou através da inibição da angiogénese para o tecido adiposo com inibidores da metionina aminopeptidase 2 (MetAP2) (Lijnen, Frederix, & Van Hoef, 2010), e inibidores das metaloproteases da matriz (MMPs) (Yoon et al., 2011). Estas moléculas não atuam a nível cerebral evitando assim os problemas relacionados com outras vias centrais, tal como possíveis efeitos secundários psiquiátricos (Dietrich & Horvath, 2012).

Em conclusão, a regulação do comportamento alimentar mantém-se um alvo importante de investigação e é importante analisar novas perspetivas para o tratamento da obesidade tendo em consideração os erros cometidos no passado.

Bibliografia

- Abizaid, A., Liu, Z.-W., Andrews, Z. B., Shanabrough, M., Borok, E., Elsworth, J. D., ... Horvath, T. L. (2006). Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite. *The Journal of clinical investigation*, 116(12), 3229–39.
- Adrian, T E, Mitchenere, P., Sagor, G., & Bloom, S. R. (1982). Effect of pancreatic polypeptide on gallbladder pressure and hepatic bile secretion. *The American journal of physiology*, 243(3), G204–7.
- Adrian, T E, Savage, A. P., Sagor, G. R., Allen, J. M., Bacarese-Hamilton, A. J., Tatemoto, K., ... Bloom, S. R. (1985). Effect of peptide YY on gastric, pancreatic, and biliary function in humans. *Gastroenterology*, 89(3), 494–9.
- Adrian, T.E., Bloom, S. R., Bryant, M. G., Polak, J. M., Heitz, P. H., & Barnes, A. J. (1976). Distribution and release of human pancreatic polypeptide. *Gut*, 17(12), 949–944.
- Alhadeff, A. L., Rupprecht, L. E., & Hayes, M. R. (2012). GLP-1 neurons in the nucleus of the solitary tract project directly to the ventral tegmental area and nucleus accumbens to control for food intake. *Endocrinology*, 153(2), 647–58.
- Allison, D. B., Gadde, K. M., Garvey, W. T., Peterson, C. a, Schwiers, M. L., Najarian, T., ... Day, W. W. (2012). Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 20(2), 330–42. doi:10.1038/oby.2011.330
- Alonso, M., Serrano, A., Vida, M., Crespillo, A., Hernandez-Folgado, L., Jagerovic, N., ... Pavón, F. J. (2012). Anti-obesity efficacy of LH-21, a cannabinoid CB(1) receptor antagonist with poor brain penetration, in diet-induced obese rats. *British journal of pharmacology*, 165(7), 2274–91.
- Amori, R. E., Lau, J., & Pittas, A. G. (2007). Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 298(2), 194–206. doi:10.1001/jama.298.2.194
- Anand, B. K., & Brobeck, J. R. (1951). Localization of a “feeding center” in the hypothalamus of the rat. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine*, 77(2), 323–4.
- Anderson, J. W., Greenway, F. L., Fujioka, K., Gadde, K. M., Mckenney, J., & Neil, P. M. O. (2002). Bupropion SR Enhances Weight Loss : A 48-Week Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Obesity research*, 10(7), 633–641.
- Appleyard, S. M., Bailey, T. W., Doyle, M. W., Yin, Y. H., Smart, J. L., Low, M. J., & Andresen, M. C. (2005). Proopiomelanocortin neurons in nucleus tractus solitarius are activated by visceral afferents: regulation by cholecystokinin and opioids. *Journal of Neurosciences*, 25, 3578–3585.

- Arena Pharmaceuticals Inc. (2010). FDA Issues Complete Response Letter for Lorcaserin New Drug Application. *Press releases*. Retirado a 22 de Outubro de 2013, de <http://invest.arenapharm.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=521977>
- Arita, Y., Kihara, S., Ouchi, N., Takahashi, M., Maeda, K., Miyagawa, J., ... Matsuzawaa, Y. (1999). Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 257, 79–83.
- Arora, S., & Anubhuti. (2006). Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity—a review. *Neuropeptides*, 40(6), 375–401. d
- Asakawa, A, Inui, A., Ueno, N., Fujimiya, M., Fujino, M. A., & Kasuga, M. (1999). Mouse pancreatic polypeptide modulates food intake, while not influencing anxiety in mice. *Peptides*, 20(12), 1445–8.
- Asakawa, Akihiro, Inui, A., Yuzuriha, H., Ueno, N., Katsuura, G., Fujimiya, M., ... Kasuga, M. (2003). Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance. *Gastroenterology*, 124(5), 1325–36.
- Astrup, A., Caterson, I., Zelissen, P., Guy-Grand, B., Carruba, M., Levy, B., ... Fitchet, M. (2004). Topiramate: long-term maintenance of weight loss induced by a low-calorie diet in obese subjects. *Obesity research*, 12(10), 1658–69.
- Astrup, A., Madsbad, S., Breum, L., Jensen, T. J., Kroustrup, J. P., & Larsen, T. M. (2008). Effect of tesofensine on bodyweight loss, body composition, and quality of life in obese patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 372(9653), 1906–13.
- Astrup, A., Meier, D. H., Mikkelsen, B. O., Villumsen, J. S., & Larsen, T. M. (2008). Weight loss produced by tesofensine in patients with Parkinson's or Alzheimer's disease. *Obesity*, 16(6), 1363–9.
- Astrup, A., Rössner, S., Van Gaal, L., Rissanen, A., Niskanen, L., Al Hakim, M., ... Lean, M. E. J. (2009). Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*, 374(9701), 1606–16.
- Atasoy, D., Betley, J. N., Su, H. H., & Sternson, S. M. (2012). Deconstruction of a neural circuit for hunger. *Nature*, 488(7410), 172–7.
- Avena, N. M., & Rada, P. V. (2012). Cholinergic modulation of food and drug satiety and withdrawal. *Physiology & behavior*, 106(3), 332–6.
- Baggio, L. L., & Drucker, D. J. (2007). Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*, 132(6), 2131–57. doi:10.1053/j.gastro.2007.03.054
- Baggio, L. L., Huang, Q., Brown, T. J., & Drucker, D. J. (2004). Oxyntomodulin and glucagon-like peptide-1 differentially regulate murine food intake and energy expenditure. *Gastroenterology*, 127(2), 546–58.

- Balthasar, N., Dalgaard, L. T., Lee, C. E., Yu, J., Funahashi, H., Williams, T., ... Lowell, B. B. (2005). Divergence of melanocortin pathways in the control of food intake and energy expenditure. *Cell*, 123(3), 493–505.
- Banks, W. A., Jaspan, J. B., Huang, W., & Kastin, A. J. (1997). Transport of insulin across the blood-brain barrier: saturability at euglycemic doses of insulin. *Peptides*, 18(9), 1423–9.
- Barson, J. R., Morganstern, I., & Leibowitz, S. F. (2013). Complementary Roles of Orexin and Melanin-Concentrating Hormone in Feeding Behavior. *International Journal of Endocrinology*, 2013.
- Batterham, R. L., Cowley, M. A., Small, C. J., Herzog, H., Cohen, M. A., Dakin, C. L., ... Bloom, S. R. (2002). Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature*, 418(6898), 650–4.
- Batterham, R. L., Ffytche, D. H., Rosenthal, J. M., Zelaya, F. O., Barker, G. J., Withers, D. J., & Williams, S. C. R. (2007). PYY modulation of cortical and hypothalamic brain areas predicts feeding behaviour in humans. *Nature*, 450(7166), 106–9.
- Beale, K., Gardiner, J. V., Bewick, G. a., Hostomska, K., Patel, N. a., Hussain, S. S., ... Dhillon, W. S. (2013). Peripheral administration of prokineticin 2 potentially reduces food intake and body weight in mice via the brainstem. *British journal of pharmacology*, 168(2), 403–10.
- Begg, D. P., & Woods, S. C. (2012). The Central Insulin System and Energy Balance. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 209, 111–129.
- Bell, G. I., Santerre, R. F., & Mullenbach, G. T. (1983). Hamster proglucagon contains the sequence of glucagon and two related peptides. *Nature*, 302(5910), 716–8.
- Benoit, S. C., Air, E. L., Coolen, L. M., Strauss, R., Jackman, A., Clegg, D. J., ... Woods, S. C. (2002). The catabolic action of insulin in the brain is mediated by melanocortins. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 22(20), 9048–52.
- Berglund, M. M., Hipskind, P. A., & Gehlert, D. R. (2003). Recent developments in our understanding of the physiological role of PP-fold peptide receptor subtypes. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, 228(3), 217–44.
- Bernal, S. Y., Dostova, I., Kest, A., Abayev, Y., Kandova, E., Touzani, K., ... Bodnar, R. J. (2008). Role of dopamine D1 and D2 receptors in the nucleus accumbens shell on the acquisition and expression of fructose-conditioned flavor-flavor preferences in rats. *Behavioural brain research*, 190(1), 59–66.
- Berridge, K. C. (2009). “Liking” and “wanting” food rewards: brain substrates and roles in eating disorders. *Physiology & behavior*, 97(5), 537–50.

- Berridge, K. C., & Kringelbach, M. L. (2008). Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals. *Psychopharmacology*, *199*(3), 457–80.
- Berthoud, H.-R. (2011). Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: who is the boss? *Current Opinion in Neurobiology*, *21*(6), 888–896.
- Berthoud, H.-R. (2012). The neurobiology of food intake in an obesogenic environment. *Proceedings of the Nutrition Society*, *71*(4), 478–487.
- Berthoud, H.-R., & Morrison, C. (2008). The brain, appetite, and obesity. *Annual Review of Psychology*, *59*(1), 55–92.
- Bhasin, S., Wallace, W., Lawrence, J. B., & Lesch, M. (1981). Sudden death associated with thyroid hormone abuse. *The American journal of medicine*, *71*(5), 887–90.
- Bi, S., Robinson, B. M., & Moran, T. H. (2003). Acute food deprivation and chronic food restriction differentially affect hypothalamic NPY mRNA expression. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, *285*(5), R1030–6. doi:10.1152/ajpregu.00734.2002
- Bi, S., Scott, K. A., Kopin, A. S., & Moran, T. H. (2004). Differential roles for cholecystikinin receptors in energy balance in rats and mice. *Endocrinology*, *145*(8), 3873–80.
- Biebermann, H., Kühnen, P., Kleinau, G., & Krude, H. (2012). The Neuroendocrine Circuitry Controlled by POMC, MSH, and AGRP. (H.-G. Joost, Ed.) *Handbook of Experimental Pharmacology*, *209*, 47–75.
- Bielajewl, C., Shizgal, P., & Neurobiology, B. (1986). Evidence Implicating Descending the Medial Forebrain Bundle Fibers in Self-Stimulation of. *The Journal of neuroscience*, *6*(April), 919–929.
- Bittencourt, J. C., Presse, F., Arias, C., Peto, C., Vaughan, J., Nahon, J. L., ... Sawchenko, P. E. (1992). The melanin-concentrating hormone system of the rat brain: an immuno- and hybridization histochemical characterization. *The Journal of comparative neurology*, *319*(2), 218–45.
- Blackshaw, L. a, Page, a J., & Partosoedarso, E. R. (2000). Acute effects of capsaicin on gastrointestinal vagal afferents. *Neuroscience*, *96*(2), 407–16.
- Blundell, J. E. (1992). Serotonin and the biology of feeding. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *55*, 155S–159S.
- Bobo, E. G. (2010). FDA Approves New Treatment for Type 2 Diabetes. *Food and Drug Administration*. Retirado a 24 de Outubro de 2013, de <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2010/ucm198638.htm>

- Bray, G. A., Hollander, P., Klein, S., Kushner, R., Levy, B., Fitchet, M., ... George, A. (2003). A 6-Month Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Trial of Topiramate for Weight Loss in Obesity. *Obesity research*, *11*(6), 722–733.
- Bray, G. A., & Ryan, D. H. (2012). Medical therapy for the patient with obesity. *Circulation*, *125*, 1695–703. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026567
- Brenot, F., Herve, P., Petitpretz, P., Parent, F., Duroux, P., & Sinonneau, G. (1993). Primary pulmonary hypertension and fenfluramine use. *British Heart Journal*, *70*, 537–541.
- Broberger, C., Johansen, J., Johansson, C., Schalling, M., Hökfelt, T., & Hokfelt, T. (1998). The neuropeptide Y/agouti gene-related peptide (AgRP) brain circuitry in normal, anorectic, and monosodium glutamate-treated mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *95*(25), 15043–15048.
- Brubaker, P. L. (2006). The glucagon-like peptides: pleiotropic regulators of nutrient homeostasis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1070*, 10–26.
- Brunetti, L., Michelotto, B., Orlando, G., & Vacca, M. (1999). Leptin inhibits norepinephrine and dopamine release from rat hypothalamic neuronal endings. *European journal of pharmacology*, *372*(3), 237–40.
- Brunetti, L., Orlando, G., Michelotto, B., Recinella, L., & Vacca, M. (2000). Cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide-(55-102) and thyrotropin releasing hormone inhibit hypothalamic dopamine release. *European journal of pharmacology*, *409*(2), 103–7.
- Brunetti, Luigi, Recinella, L., Orlando, G., Michelotto, B., Nisio, C. Di, & Vacca, M. (2002). Effects of ghrelin and amylin on dopamine, norepinephrine and serotonin release in the hypothalamus, *454*, 189–192.
- Bryden, K. S., Neil, A., Mayou, R. A., Peveler, R. C., Fairburn, C. G., & Dunger, D. B. (1999). Eating habits, body weight, and insulin misuse. A longitudinal study of teenagers and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes care*, *22*(12), 1956–60.
- Bryson, A., de la Motte, S., & Dunk, C. (2009). Reduction of dietary fat absorption by the novel gastrointestinal lipase inhibitor cetilistat in healthy volunteers. *British journal of clinical pharmacology*, *67*(3), 309–15.
- Buckett, W. R., Thomas, P. C., & Luscombe, G. P. (1988). The pharmacology of sibutramine hydrochloride (BTS 54 524), a new antidepressant which induces rapid noradrenergic down-regulation. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, *12*(5), 575–84.
- Bymaster, F. P., Katner, J. S., Nelson, D. L., Hemrick-Luecke, S. K., Threlkeld, P. G., Heiligenstein, J. H., ... Perry, K. W. (2002). Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder.

- Neuropsychopharmacology* : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 27(5), 699–711.
- Cai, X. J., Evans, M. L., Lister, C. A., Leslie, R. A., Arch, J. R. S., Wilson, S., & Williams, G. (2001). Hypoglycemia Activates Orexin Neurons and Selectively Increases Hypothalamic Orexin-B Levels: Responses Inhibited by Feeding and Possibly Mediated by the Nucleus of the Solitary Tract. *Diabetes*, 50, 105–112.
- Calapai, G., Corica, F., Corsonello, A., Sautebin, L., Di Rosa, M., Campo, G. M., ... Caputi, A. P. (1999). Leptin increases serotonin turnover by inhibition of brain nitric oxide synthesis. *The Journal of clinical investigation*, 104(7), 975–82.
- Caro, J. F., Kolaczynski, J. W., Nyce, M. R., Ohannesian, J. P., Opentanova, I., Goldman, W. H., ... Considine, R. V. (1996). Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet*, 348(9021), 159–61.
- Carvalho, L. (2008). Circular Informativa N.º 175/CD : Acomplia - Recomendação para suspensão de AIM. *Infarmed*. Retirado a 24 de Outubro de 2013, de [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS_ALERTAS/ALERTAS_DE_SEGURANCA/2008/Acomplia - Recomendação para a suspensão da AIM](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS_ALERTAS/ALERTAS_DE_SEGURANCA/2008/Acomplia-Recomendação+para+a+suspensão+da+AIM)
- Chambers, A. P., Sandoval, D. A., & Seeley, R. J. (2013). Integration of Satiety Signals by the Central Nervous System. *Current Biology*, 23(9), 379–388.
- Chambers, A. P., & Woods, S. C. (2012). The Role of Neuropeptide Y in Energy Homeostasis. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 209, 23–45.
- Chaudhri, O. B., Wynne, K., & Bloom, S. R. (2008). Can gut hormones control appetite and prevent obesity? *Diabetes care*, 31 Suppl 2, S284–9.
- Chemelli, R. M., Willie, J. T., Sinton, C. M., Elmquist, J. K., Scammell, T., Lee, C., ... Yanagisawa, M. (1999). Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell*, 98(4), 437–51.
- Chen, A. S., Marsh, D. J., Trumbauer, M. E., Frazier, E. G., Guan, X. M., Yu, H., ... Van der Ploeg, L. H. (2000). Inactivation of the mouse melanocortin-3 receptor results in increased fat mass and reduced lean body mass. *Nature genetics*, 26(1), 97–102.
- Chen, Y., Hu, C., Hsu, C.-K., Zhang, Q., Bi, C., Asnicar, M., ... Shi, Y. (2002). Targeted disruption of the melanin-concentrating hormone receptor-1 results in hyperphagia and resistance to diet-induced obesity. *Endocrinology*, 143(7), 2469–77.
- Cheung, W. W., & Mao, P. (2012). Recent Advances in Obesity : Genetics and Beyond. *ISRN Endocrinology*, 2012. doi:10.5402/2012/536905

- Chiao, H., Foster, S., Thomas, R., Lipton, J., & Star, R. A. (1996). Alpha-melanocyte-stimulating hormone reduces endotoxin-induced liver inflammation. *The Journal of clinical investigation*, 97(9), 2038–44.
- Christensen, R., Kristensen, P. K., Bartels, E. M., Bliddal, H., & Astrup, A. (2007). Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 370, 1706–13.
- Chung, S., Hopf, F. W., Nagasaki, H., Li, C.-Y., Belluzzi, J. D., Bonci, A., & Civelli, O. (2009). The melanin-concentrating hormone system modulates cocaine reward. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(16), 6772–7. doi:10.1073/pnas.0811331106
- Cifani, C., Durocher, Y., Pathak, a, Penicaud, L., Smih, F., Massi, M., ... Polidori, C. (2009). Possible common central pathway for resistin and insulin in regulating food intake. *Acta physiologica (Oxford, England)*, 196(4), 395–400.
- Clegg, D. J., Air, E. L., Woods, S. C., & Seeley, R. J. (2002). Eating elicited by orexin-a, but not melanin-concentrating hormone, is opioid mediated. *Endocrinology*, 143(8), 2995–3000.
- Cohen, P., Zhao, C., Cai, X., Montez, J. M., Rohani, S. C., Feinstein, P., ... Friedman, J. M. (2001). Selective deletion of leptin receptor in neurons leads to obesity. *The Journal of clinical investigation*, 108(8), 1113–21.
- Colman, E., Golden, J., Roberts, M., Egan, A., Weaver, J., Pharm, D., & Rosebraugh, C. (2012). The FDA's Assessment of Two Drugs for Chronic Weight Management. *The New England journal of medicine*, 1577–1579.
- Cone, R. D. (2005). Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nature neuroscience*, 8(5), 571–8.
- Connolly, H. M., Crary, J. L., McGoon, M. D., Hensrud, D. D., Edwards, B. S., Edwards, W. D., & Schaff, H. V. (1997). Valvular Heart Disease Associated with Fenfluramine-Phentermine. *The New England journal of medicine*, 337(9), 581–588.
- Cooney, G. J., Caterson, I. D., & Newsholme, E. A. (1985). The effect of insulin and noradrenaline on the uptake of 2-[1-14C]deoxyglucose in vivo by brown adipose tissue and other glucose-utilising tissues of the mouse. *FEBS letters*, 188(2), 257–61.
- Cooper, G. J. S. (1994). Amylin Compared with Calcitonin Gene-Related Peptide: Structure, Biology, and Relevance to Metabolic Disease. *Endocrine Reviews*, 15, 163–201.
- Cooper, S. J., & Al-Naser, H. a. (2006). Dopaminergic control of food choice: contrasting effects of SKF 38393 and quinpirole on high-palatability food preference in the rat. *Neuropharmacology*, 50(8), 953–63.

- Cordeira, J., & Rios, M. (2011). Weighing in the role of BDNF in the central control of eating behavior. *Molecular neurobiology*, *44*(3), 441–8.
- Cota, D., Marsicano, G., Tschöp, M., Grübler, Y., Flachskamm, C., Schubert, M., ... Stalla, G. K. (2003). The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *The Journal of Clinical Investigation*, *112*(3), 423–431.
- Cota, D., Proulx, K., Smith, K. a B., Kozma, S. C., Thomas, G., Woods, S. C., & Seeley, R. J. (2006). Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake. *Science (New York, N.Y.)*, *312*(5775), 927–30.
- Côté, M., Matias, I., Lemieux, I., Petrosino, S., Alméras, N., Després, J.-P., & Di Marzo, V. (2007). Circulating endocannabinoid levels, abdominal adiposity and related cardiometabolic risk factors in obese men. *International journal of obesity*, *31*(4), 692–9.
- Cottrell, E. C., & Mercer, J. G. (2012). Leptin Receptors. *Handbook of Experimental Pharmacology*, *209*, 3–21.
- Counsel on Pharmacy and Chemistry. (1935). Dinitrophenol Not Acceptable for N.N.R. *Journal of American Medical Association*, *105*, 31–33.
- Cowley, M. A., Smart, J. L., Rubinstein, M., Cerdán, M. G., Diano, S., Horvath, T. L., ... Low, M. J. (2001). Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature*, *411*(6836), 480–4.
- Crawley, J. N., & Beinfeld, M. C. (1983). Rapid development of tolerance to the behavioural actions of cholecystokinin. *Nature*, *302*(5910), 703–6.
- Crawley, J. N., & Corwin, R. L. (1994). Biological actions of cholecystokinin. *Peptides*, *15*(4), 731–55.
- Cremonini, F., Camilleri, M., Gonenne, J., Stephens, D., Oenning, L., Baxter, K., ... Foxx-, A. M. Y. (2005). Pharmacology and Therapeutics Effect of Somatostatin Analog on Postprandial Satiation in Obesity. *Obesity research*, *13*(9), 1572–1579.
- Cruz, M. T., Murphy, E. C., Sahibzada, N., Verbalis, J. G., & Gillis, R. A. (2007). A reevaluation of the effects of stimulation of the dorsal motor nucleus of the vagus on gastric motility in the rat. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, *292*(1), R291–307.
- Cuenot, L. (1909). Recent views of L. Cuenot on the origin of species by mutation. *Science (New York, N.Y.)*, *30*(778), 768–9.
- Cummings, D. E., Purnell, J. Q., Frayo, R. S., Schmidova, K., Wisse, B. E., & Weigle, D. S. (2001). A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*, *50*(8), 1714–9.

- Cypess, A. M., Lehman, S., Williams, G., Tal, I., Rodman, D., Goldfine, A. B., ... Kahn, C. R. (2009). Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *The New England journal of medicine*, 360(15), 1509–17.
- Dakin, C. L., Small, C. J., Batterham, R. L., Neary, N. M., Cohen, M. a, Patterson, M., ... Bloom, S. R. (2004). Peripheral oxyntomodulin reduces food intake and body weight gain in rats. *Endocrinology*, 145(6), 2687–95.
- De Kloet, A. D., & Woods, S. C. (2009). Minireview: Endocannabinoids and their receptors as targets for obesity therapy. *Endocrinology*, 150(6), 2531–6.
- Delgado, J. M. R., & Anand, B. K. (1953). Increase of food intake induced by electrical stimulation of the lateral hypothalamus. *The American journal of physiology*, 172(1), 162–8.
- Della-Zuana, O., Presse, F., Ortola, C., Duhault, J., Nahon, J. L., & Levens, N. (2002). Acute and chronic administration of melanin-concentrating hormone enhances food intake and body weight in Wistar and Sprague-Dawley rats. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*, 26(10), 1289–95. doi:10.1038/sj.ijo.0802079
- Devane, W. A., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R. G., Stevenson, L. A., Griffin, G., ... Mechoulam, R. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science (New York, N.Y.)*, 258(5090), 1946–9. Di Marzo, V., Bisogno, T., Sugiura, T., Melck, D., & De Petrocellis, L. (1998). The novel endogenous cannabinoid 2-arachidonoylglycerol is inactivated by neuronal- and basophil-like cells: connections with anandamide. *Biochemical Journal*, 331, 15–19.
- Di Marzo, V., Goparaju, S. K., Wang, L., Liu, J., Bátkai, S., Járαι, Z., ... Kunos, G. (2001). Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature*, 410(6830), 822–5.
- Di Marzo, V., Verrijken, A., Hakkarainen, A., Petrosino, S., Mertens, I., Lundbom, N., ... Taskinen, M.-R. (2009). Role of insulin as a negative regulator of plasma endocannabinoid levels in obese and nonobese subjects. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 161(5), 715–22.
- Dietrich, M. O., & Horvath, T. L. (2012). Limitations in anti-obesity drug development: the critical role of hunger-promoting neurons. *Nature Reviews Drug Discovery*, 675–691.
- Dominguez, G., Vicentic, A., Del Giudice, E. M., Jaworski, J., Hunter, R. G., & Kuhar, M. J. (2004). CART peptides: modulators of mesolimbic dopamine, feeding, and stress. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1025, 363–9.
- Dos Santos, J. M., Cavacas, A., Silva, A. J. S., Zagalo, C., Evangelista, J. G., Oliveira, P., & Tavares, V. (2007). *Anatomia Geral - Moreno* (4ª ed.). Egas Moniz Publicações.

- Druce, M R, Wren, A. M., Park, A. J., Milton, J. E., Patterson, M., Frost, G., ... Bloom, S. R. (2005). Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects. *International journal of obesity (2005)*, 29(9), 1130–6. doi:10.1038/sj.ijo.0803001
- Druce, Maralyn R, & Bloom, S. R. (2006). Oxyntomodulin : a novel potential treatment for obesity. *Treatments in endocrinology*, 5(5), 265–72.
- Dube, M. G., Kalra, S. P., & Kalra, P. S. (1999). Food intake elicited by central administration of orexins/hypocretins: identification of hypothalamic sites of action. *Brain research*, 842(2), 473–7.
- Edwards, C. M., Abusnana, S., Sunter, D., Murphy, K. G., Ghatei, M. A., & Bloom, S. R. (1999). The effect of the orexins on food intake: comparison with neuropeptide Y, melanin-concentrating hormone and galanin. *The Journal of endocrinology*, 160(3), R7–12.
- Elias, C. F., Lee, C. E., Kelly, J. F., Ahima, R. S., Kuhar, M., Saper, C. B., & Elmquist, J. K. (2001). Characterization of CART Neurons in the Rat and Human Hypothalamus. *The Journal of Comparative Neurology*, 432, 1–19.
- Elias, C. F., Lee, C., Kelly, J., Aschkenasi, C., Ahima, R. S., Couceyro, P. R., ... Elmquist, J. K. (1998). Leptin activates hypothalamic CART neurons projecting to the spinal cord. *Neuron*, 21, 1375–1385.
- Ellacott, K. L. J., Lawrence, C. B., Rothwell, N. J., & Luckman, S. M. (2002). PRL-Releasing Peptide Interacts with Leptin to Reduce Food Intake and Body Weight, *143(2)*, 368–374.
- Elling, C. E. (2008). 7TM Pharma initiates Phase II clinical study with the drug candidate Obinipide for the treatment of obesity. *7TM Pharma*. Retirado a 22 de Outubro de 2013, de http://www.7tm.com/News/News_Archive.aspx?M=News&PID=45&NewsID=7
- Enoki, S., Mitsukawa, T., Takemura, J., Nakazato, M., Aburaya, J., Toshimori, H., & Matsukara, S. (1992). Plasma islet amyloid polypeptide levels in obesity, impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*, 15(1), 97–1021
- Enriori, P. J., Evans, A. E., Sinnayah, P., Jobst, E. E., Tonelli-Lemos, L., Billes, S. K., ... Cowley, M. A. (2007). Diet-induced obesity causes severe but reversible leptin resistance in arcuate melanocortin neurons. *Cell metabolism*, 5(3), 181–94. 4
- Erickson, J. C., Clegg, K. E., & Palmiter, R. D. (1996). Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures of mice lacking neuropeptide Y. *Nature*, 381(6581), 415–21.
- Erlanson-Albertsson, C., & York, D. (1997). Enterostatin--a peptide regulating fat intake. *Obesity research*, 5(4), 360–72.

- España, R. A., Baldo, B. A., Kelley, A. E., & Berridge, C. W. (2001). Wake-promoting and sleep-suppressing actions of hypocretin (orexin): basal forebrain sites of action. *Neuroscience*, *106*(4), 699–715.
- European Medicines Agency. (2008). *Press Release: The European Medicines Agency recommends suspension of the marketing authorisation of Acomplia* (pp. 1–2). Retirado de http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/11/news_detail_000244.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- European Medicines Agency. (2010). European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisation for sibutramine. *Press releases*. Retirado de http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/01/news_detail_000985.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- European Medicines Agency. (2013a). *Refusal of the marketing authorisation for Qsiva (phentermine / topiramate)* (Vol. 44, pp. 1–2).
- European Medicines Agency. (2013b). Victoza - liraglutide. Retirado a 14 de Outubro de 2013, de http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001026/human_med_001137.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- Fekete, C., Mihály, E., Luo, L. G., Kelly, J., Clausen, J. T., Mao, Q., ... Lechan, R. M. (2000). Association of cocaine- and amphetamine-regulated transcript-immunoreactive elements with thyrotropin-releasing hormone-synthesizing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus and its role in the regulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *20*(24), 9224–34.
- Ferguson, A. V., Latchford, K. J., & Samson, W. K. (2008). The paraventricular nucleus of the hypothalamus - a potential target for integrative treatment of autonomic dysfunction. *Expert opinion on therapeutic targets*, *12*(6), 717–27.
- Fidler, M. C., Sanchez, M., Raether, B., Weissman, N. J., Smith, S. R., Shanahan, W. R., & Anderson, C. M. (2011). A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *96*(10), 3067–77.
- Field, B. C. T., Chaudhri, O. B., & Bloom, S. R. (2009). Obesity treatment: novel peripheral targets. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *68*(6), 830–843. x
- Fitzgerald, L. W., Burn, T. C., Brown, B. S., Patterson, J. P., Corjay, M. H., Valentine, P. a, ... Robertson, D. W. (2000). Possible role of valvular serotonin 5-HT(2B) receptors in the cardiopathy associated with fenfluramine. *Molecular pharmacology*, *57*(1), 75–81.
- Food and Drug Administration. (1997). FDA Announces Withdrawal Fenfluramine and Dexfenfluramine (Fen-Phen). Center for Drug Evaluation and Research. Retirado aa 25 de Outubro de 2013, de

- <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm179871.htm>
- Food and Drug Administration. (2010). Abbott Laboratories agrees to withdraw its obesity drug Meridia. *FDA News Releases*. Retirado a 25 de Outubro de 2013, de <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm228812.htm>
- Foster-Schubert, K. E., & Cummings, D. E. (2006). Emerging therapeutic strategies for obesity. *Endocrine reviews*, 27(7), 779–93. doi:10.1210/er.2006-0041
- Fujimoto, S., Inui, A., Kiyota, N., Seki, W., Koide, K., Takamiya, S., ... Kasuga, M. (1997). Increased cholecystokinin and pancreatic polypeptide responses to a fat-rich meal in patients with restrictive but not bulimic anorexia nervosa. *Biological psychiatry*, 41(10), 1068–70.
- Funato, H., Tsai, A. L., Willie, J. T., Kisanuki, Y., Williams, S. C., Sakurai, T., & Yanagisawa, M. (2009). Enhanced orexin receptor-2 signaling prevents diet-induced obesity and improves leptin sensitivity. *Cell metabolism*, 9(1), 64–76.
- Furuse, M., Matsumoto, M., Mori, R., Sugahara, K., Kano, K., & Hasegawa, S. (1997). Influence of fasting and neuropeptide Y on the suppressive food intake induced by intracerebroventricular injection of glucagon-like peptide-1 in the neonatal chick. *Brain research*, 764(1-2), 289–92. 7
- Gadde, K. M., Allison, D. B., Ryan, D. H., Peterson, C. a, Troupin, B., Schwiers, M. L., & Day, W. W. (2011). Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 377(9774), 1341–52.
- Gadde, K. M., Franciscy, D. M., Wagner II, H. R., & Krishnan, K. R. R. (2003). Zonisamide for Weight Loss in Obese Adults: a Randomized Controlled Trial. *Journal of American Medical Association*, 289(14), 1820–1825.
- Gadde, K. M., Yonish, G. M., Foust, M. S., & Wagner, H. R. (2007). Combination therapy of zonisamide and bupropion for weight reduction in obese women: a preliminary, randomized, open-label study. *The Journal of clinical psychiatry*, 68(8), 1226–9.
- Gallwitz, B. (2012). Anorexigenic Effects of GLP-1 and Its Analogues. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 209, 185–207. doi:10.1007/978-3-642-24716-3
- Gaoni, Y., & Mechoulam, R. (1964). Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *Journal of the American Chemical Society*, 86(8), 1646–1647.
- Garvey, W. T., Ryan, D. H., Look, M., Gadde, K. M., Allison, D. B., Peterson, C. A., ... Bowden, C. H. (2012). Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine / topiramate in obese and overweight adults (

- SEQUEL): a randomized , placebo-controlled , phase 3 extension study 1 – 3. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 95, 297–308.
- Gedulin, B. R., & Young, A. A. (1998). Hypoglycemia overrides amylin-mediated regulation of gastric emptying in rats. *Diabetes*, 47, 93–97.
- Geerling, J. C., Shin, J.-W., Chimenti, P. C., & Loewy, A. D. (2010). Paraventricular hypothalamic nucleus: axonal projections to the brainstem. *The Journal of comparative neurology*, 518(9), 1460–99. doi:10.1002/cne.22283
- Gingrich, J. A., & Caron, M. G. (1993). Recent advances in the molecular biology of dopamine receptors. *Annual Review of Neurosciences*, 16, 299–321.
- Göbel, I., Trendelenburg, A. U., Cox, S. L., Meyer, A., & Starke, K. (2000). Electrically evoked release of [(3)H]noradrenaline from mouse cultured sympathetic neurons: release-modulating heteroreceptors. *Journal of neurochemistry*, 75(5), 2087–94. 8
- Goldstein, B. J., & Scalia, R. (2004). Adiponectin: A novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 89(6), 2563–8.
- Gomori, A., Ishihara, A., Ito, M., Mashiko, S., Matsushita, H., Yumoto, M., ... Kanatani, A. (2003). Chronic intracerebroventricular infusion of MCH causes obesity in mice. Melanin-concentrating hormone. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 284(3), E583–8.
- González-Jiménez, E., & Schmidt Río-Valle, J. (2012). Regulación de la ingesta alimentaria y del balance energético; factores y mecanismos implicados. *Nutrición hospitalaria*, 27(6), 1850–9. doi:10.3305/nh.2012.27.6.6099
- Gotoh, K., Fukagawa, K., Fukagawa, T., Noguchi, H., Kakuma, T., Sakata, T., & Yoshimatsu, H. (2007). Hypothalamic neuronal histamine mediates the thyrotropin-releasing hormone-induced suppression of food intake. *Journal of neurochemistry*, 103(3), 1102–10.
- Gray, J., Yeo, G. S. H., Cox, J. J., Morton, J., Adlam, A.-L. R., Keogh, J. M., ... Farooqi, I. S. (2006). Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Diabetes*, 55(12), 3366–71.
- Greenway, F. L., Dunayevich, E., Tollefson, G., Erickson, J., Guttadauria, M., Fujioka, K., & Cowley, M. a. (2009). Comparison of combined bupropion and naltrexone therapy for obesity with monotherapy and placebo. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 94(12), 4898–906.
- Greenway, F. L., Whitehouse, M. J., Guttadauria, M., Anderson, J. W., Atkinson, R. L., Fujioka, K., ... Cowley, M. a. (2009). Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. *Obesity*, 17(1), 30–9.

- Guérardel, A., Barat-houari, M., Vasseur, F., & et al. (2005). Analysis of sequence variability in the CART gene in relation to obesity in a Caucasian population. *BMC Genetics*, 6(19).
- Halford, J. C. G., Boyland, E. J., Blundell, J. E., Kirkham, T. C., & Harrold, J. a. (2010). Pharmacological management of appetite expression in obesity. *Nature reviews Endocrinology*, 6(5), 255–269.
- Halford, J. C. G., & Harrold, J. A. (2012). 5-HT 2C Receptor Agonists and the Control of Appetite. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 209, 349–356.
- Hansen, D. L., Toubro, S., Stock, M. J., Macdonald, I. a, & Astrup, a. (1998). Thermogenic effects of sibutramine in humans. *The American journal of clinical nutrition*, 68(6), 1180–6.
- Hardie, D. G., & Carling, D. (1997). The AMP-activated protein kinase--fuel gauge of the mammalian cell? *European journal of biochemistry / FEBS*, 246(2), 259–73.
- Haskell-Luevano, C., & Monck, E. K. (2001). Agouti-related protein functions as an inverse agonist at a constitutively active brain melanocortin-4 receptor. *Regulatory peptides*, 99(1), 1–7.
- Hassani, O. K., Lee, M. G., & Jones, B. E. (2009). Melanin-concentrating hormone neurons discharge in a reciprocal manner to orexin neurons across the sleep-wake cycle. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(7), 2418–22. doi:10.1073/pnas.0811400106
- Hawke, Z., Ivanov, T. R., Bechtold, D. A., Dhillon, H., Lowell, B. B., & Luckman, S. M. (2009). PACAP neurons in the hypothalamic ventromedial nucleus are targets of central leptin signaling. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(47), 14828–35.
- Hayes, M. R., Bradley, L., & Grill, H. J. (2009). Endogenous hindbrain glucagon-like peptide-1 receptor activation contributes to the control of food intake by mediating gastric satiation signaling. *Endocrinology*, 150, 2654–2659.
- Hayes, M. R., Leichner, T. M., Zhao, S., Lee, G. S., Chowansky, A., Zimmer, D., ... Bence, K. K. (2011). Intracellular signals mediating the food intake-suppressive effects of hindbrain glucagon-like peptide-1 receptor activation. *Cell metabolism*, 13(3), 320–30.
- He, C., Bassik, M. C., Moresi, V., Sun, K., Wei, Y., Zou, Z., ... Levine, B. (2012). Exercise-induced BCL2-regulated autophagy is required for muscle glucose homeostasis. *Nature*, 481, 511–515.
- He, W., Lam, T. K. T., Obici, S., & Rossetti, L. (2006). Molecular disruption of hypothalamic nutrient sensing induces obesity. *Nature neuroscience*, 9(2), 227–33.

- Heinrichs, S. C., Menzaghi, F., Pich, E. M., Hauger, R. L., & Koob, G. F. (1993). Corticotropin-releasing factor in the paraventricular nucleus modulates feeding induced by neuropeptide Y. *Brain research*, *611*(1), 18–24.
- Heisler, L. K., Jobst, E. E., Sutton, G. M., Zhou, L., Borok, E., Thornton-Jones, Z., ... Cowley, M. a. (2006). Serotonin reciprocally regulates melanocortin neurons to modulate food intake. *Neuron*, *51*(2), 239–49.
- Herman, J. P., Figueiredo, H., Mueller, N. K., Ulrich-Lai, Y., Ostrander, M. M., Choi, D. C., & Cullinan, W. E. (2003). Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Frontiers in neuroendocrinology*, *24*(3), 151–80.
- Hill, J. M., Lesniak, M. A., Pert, C. B., & Roth, J. (1986). Autoradiographic localization of insulin receptors in rat brain: prominence in olfactory and limbic areas. *Neuroscience*, *17*(4), 1127–38.
- Hillebrand, J. J. G., de Wied, D., & Adan, R. a H. (2002). Neuropeptides, food intake and body weight regulation: a hypothalamic focus. *Peptides*, *23*(12), 2283–306.
- Hofbauer, K. G., Nicholson, J. R., & Boss, O. (2007). The obesity epidemic: current and future pharmacological treatments. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *47*, 565–592.
- Holder, J. L., Butte, N. F., & Zinn, A. R. (2000). Profound obesity associated with a balanced translocation that disrupts the SIM1 gene. *Human molecular genetics*, *9*(1), 101–8.
- Hollander, P. A., Levy, P., Fineman, M. S., Maggs, D. G., Shen, L. Z., Strobel, S. A., ... Kolterman, O. G. (2003). Pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycemic and weight control in patients with type 2 diabetes: a 1-year randomized controlled trial. *Diabetes care*, *26*(3), 784–90.
- Hollister, L. E. (1971). Hunger and appetite after single doses of marihuana, alcohol, and dextroamphetamine. *Clinical pharmacology and therapeutics*, *12*(1), 44–9.
- Hommel, J. D., Trinko, R., Sears, R. M., Georgescu, D., Liu, Z.-W., Gao, X.-B., ... DiLeone, R. J. (2006). Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron*, *51*(6), 801–10.
- Hrabovszky, E., Wittmann, G., Kalló, I., Füzesi, T., Fekete, C., & Liposits, Z. (2012). Distribution of type 1 cannabinoid receptor-expressing neurons in the septal-hypothalamic region of the mouse: colocalization with GABAergic and glutamatergic markers. *The Journal of comparative neurology*, *520*(5), 1005–20.
- Hu, Z., Cha, S. H., Chohan, S., & Lane, M. D. (2003). Hypothalamic malonyl-CoA as a mediator of feeding behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *100*(22), 12624–9. doi:10.1073/pnas.1834402100

- Hu, Z., Dai, Y., Prentki, M., Chohnan, S., & Lane, M. D. (2005). A role for hypothalamic malonyl-CoA in the control of food intake. *The Journal of biological chemistry*, 280(48), 39681–3.
- Huang, H., Acuna-Goycolea, C., Li, Y., Cheng, H. M., Obrietan, K., & van den Pol, A. N. (2007). Cannabinoids excite hypothalamic melanin-concentrating hormone but inhibit hypocretin/orexin neurons: implications for cannabinoid actions on food intake and cognitive arousal. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(18), 4870–81.
- Huang, Q., Rivest, R., & Richard, D. (1998). Effects of leptin on corticotropin-releasing factor (CRF) synthesis and CRF neuron activation in the paraventricular hypothalamic nucleus of obese (ob/ob) mice. *Endocrinology*, 139(4), 1524–32.
- Huo, L., Grill, H. J., & Bjørbaek, C. (2006). Divergent regulation of proopiomelanocortin neurons by leptin in the nucleus of the solitary tract and in the arcuate hypothalamic nucleus. *Diabetes*, 55(3), 567–73.
- Huszar, D., Lynch, C. A., Fairchild-Huntress, V., Dunmore, J. H., Fang, Q., Berkemeier, L. R., ... Lee, F. (1997). Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell*, 88(1), 131–41.
- Infarmed. (2010). Prontuário Terapêutico Online. Retirado de <http://www.infarmed.pt/prontuario/index.php>
- Inoki, K., Zhu, T., & Guan, K.-L. (2003). TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. *Cell*, 115(5), 577–90.
- Jain, M. R., Horvath, T. L., Kalra, P. S., & Kalra, S. P. (2000). Evidence that NPY Y1 receptors are involved in stimulation of feeding by orexins (hypocretins) in sated rats. *Regulatory peptides*, 87(1-3), 19–24.
- James, W. P. T., Caterson, I. D., Coutinho, W., Finer, N., Van Gaal, L. F., Maggioni, A. P., ... Renz, C. L. (2010). Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *The New England journal of medicine*, 363(10), 905–917.
- Jamshidi, N., & Taylor, D. A. (2001). Anandamide administration into the ventromedial hypothalamus stimulates appetite in rats. *British journal of pharmacology*, 134(6), 1151–4.
- Jodka, C., Green, D., & Young, A. (1996). Amylin modulation of gastric emptying in rats depends upon an intact vagus nerve. *Diabetes*, 45(Suppl. 2), A235.
- Johnson, P. M., & Kenny, P. J. (2010). Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nature neuroscience*, 13(5), 635–41.
- Jones, D. (2008). End of the line for cannabinoid receptor 1 as an anti-obesity target? *Nature Reviews Drug Discovery*, 7, 961–962.

- Kaptein, E. M., Beale, E., & Chan, L. S. (2009). Thyroid hormone therapy for obesity and nonthyroidal illnesses: a systematic review. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *94*(10), 3663–75. 9
- Kelesidis, T., Kelesidis, I., Chou, S., & Mantzoros, C. S. (2010). Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Annals of internal medicine*, *152*(2), 93–100.
- Kelley, A. E. (2004). Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *27*(8), 765–76.
- Kennedy, G. C. (1953). The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in rats. *Proceedings of the Royal Society of London B*, *140*, 579–592.
- Kim, G. W., Lin, J. E., Valentino, M. A., & Colon-gonzalez, F. (2011). Regulation of appetite to treat obesity. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, *4*(2), 243–259. doi:10.1586/ecp.11.3.Regulation
- Kim, K. W., Zhao, L., Donato, J., Kohno, D., Xu, Y., Elias, C. F., ... Elmquist, J. K. (2011). Steroidogenic factor 1 directs programs regulating diet-induced thermogenesis and leptin action in the ventral medial hypothalamic nucleus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*(26), 10673–8. doi:10.1073/pnas.1102364108
- Kim, M. S., Small, C. J., Stanley, S. A., Morgan, D. G., Seal, L. J., Kong, W. M., ... Bloom, S. R. (2000). The central melanocortin system affects the hypothalamo-pituitary thyroid axis and may mediate the effect of leptin. *The Journal of clinical investigation*, *105*(7), 1005–11.
- Kintscher, U. (2012). Reuptake Inhibitors of Dopamine , Noradrenaline , and Serotonin. *Handbook of Experimental Pharmacology*, *209*, 339–347.
- Kirkham, T. C., & Rogers, E. K. (2010). Endocannabinoids in the aetiopathology of obesity – Central mechanisms. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*, *7*(3-4), e163–e168. doi:10.1016/j.ddmec.2010.12.003
- Kirkham, T. C., Williams, C. M., Fezza, F., & Di Marzo, V. (2002). Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. *British journal of pharmacology*, *136*(4), 550–7.
- Kishi, T., Aschkenasi, C. J., Lee, C. E., Mountjoy, K. G., Saper, C. B., & Elmquist, J. K. (2003). Expression of melanocortin 4 receptor mRNA in the central nervous system of the rat. *The Journal of comparative neurology*, *457*(3), 213–35.
- Koch, L. (2010). Obesity: Taranabant no longer developed as an antiobesity agent. *Nature Reviews Endocrinology*, *6*, 300.

- Koda, J., Fineman, M., Rink, T., Dailey, G., Muchmore, D., & Linarelli, L. (1992). Amylin concentrations and glucose control. *The Lancet*, 339(8802), 1179–1180.
- Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., & Kangawa, K. (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402(6762), 656–60.
- Kojima, S., Ueno, N., Asakawa, A., Sagiya, K., Naruo, T., Mizuno, S., & Inui, A. (2007). A role for pancreatic polypeptide in feeding and body weight regulation. *Peptides*, 28(2), 459–63.
- Kola, B., Farkas, I., Christ-Crain, M., Wittmann, G., Lolli, F., Amin, F., ... Korbonits, M. (2008). The orexigenic effect of ghrelin is mediated through central activation of the endogenous cannabinoid system. *PLoS one*, 3(3), e1797. doi:10.1371/journal.pone.0001797
- Kopelman, P., Bryson, a, Hickling, R., Rissanen, a, Rossner, S., Toubro, S., & Valensi, P. (2007). Cetilistat (ATL-962), a novel lipase inhibitor: a 12-week randomized, placebo-controlled study of weight reduction in obese patients. *International journal of obesity* (2005), 31(3), 494–9.
- Kopp, J., Xu, Z.-Q., Zhang, X., Pedrazzini, T., Herzog, H., Kresse, A., ... Hökfelt, T. (2002). Expression of the neuropeptide Y Y1 receptor in the CNS of rat and of wild-type and Y1 receptor knock-out mice. Focus on immunohistochemical localization. *Neuroscience*, 111(3), 443–532.
- Kristensen, P., Judge, M. E., Thim, L., Ribel, U., Christjansen, K. N., Wulff, B. S., ... et al. (1998). Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature*, 393, 72–76.
- Labouèbe, G., Liu, S., Dias, C., Zou, H., Wong, J. C. Y., Karunakaran, S., ... Borgland, S. L. (2013). Insulin induces long-term depression of ventral tegmental area dopamine neurons via endocannabinoids. *Nature neuroscience*, 16(3), 300–8.
- Ladenheim, E. E., Wirth, K. E., & Moran, T. H. (1996). Receptor subtype mediation of feeding suppression by bombesin-like peptides. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 54(4), 705–11.
- Lafontan, M. (2005). Fat cells: afferent and efferent messages define new approaches to treat obesity. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 45(1), 119–146.
- Lança, A. J., De Cabo, C., Arifuzzaman, A. I., & Vaccarino, F. J. (1998). Cholecystokinergic innervation of nucleus accumbens subregions. *Peptides*, 19(5), 859–68.
- Larhammar, D. (1996). Structural diversity of receptors for neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide. *Regulatory peptides*, 65(3), 165–74.
- Larsen, T. M., Toubro, S., van Baak, M. A., Gottesdiener, K. M., Larson, P., Saris, W. H. M., & Astrup, A. (2002). Effect of a 28-d treatment with L-796568, a novel

- beta(3)-adrenergic receptor agonist, on energy expenditure and body composition in obese men. *The American journal of clinical nutrition*, 76(4), 780–8.
- Larsson, L. I., Sundler, F., & Håkanson, R. (1975). Immunohistochemical localization of human pancreatic polypeptide (HPP) to a population of islet cells. *Cell and tissue research*, 156(2), 167–71.
- Launay, J.-M., Hervé, P., Peoc'h, K., Tournois, C., Callebert, J., Nebigil, C. G., ... Maroteaux, L. (2002). Function of the serotonin 5-hydroxytryptamine 2B receptor in pulmonary hypertension. *Nature medicine*, 8(10), 1129–35.
- Le Roux, C. W., Batterham, R. L., Aylwin, S. J. B., Patterson, M., Borg, C. M., Wynne, K. J., ... Bloom, S. R. (2006). Attenuated peptide YY release in obese subjects is associated with reduced satiety. *Endocrinology*, 147(1), 3–8.
- Lee, M. W., & Fujioka, K. (2009). Naltrexone for the treatment of obesity: review and update. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 10(11), 1841–5.
- Lee, S. J., Kirigiti, M., Lindsley, S. R., Loche, A., Madden, C. J., Morrison, S. F., ... Grove, K. L. (2013). Efferent projections of neuropeptide Y-expressing neurons of the dorsomedial hypothalamus in chronic hyperphagic models. *The Journal of comparative neurology*, 521(8), 1891–914. 5
- Lehr, T., Staab, A., Tillmann, C., Nielsen, E. Ø., Trommeshauser, D., Schaefer, H. G., & Kloft, C. (2008). Contribution of the active metabolite M1 to the pharmacological activity of tesofensine in vivo: a pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling approach. *British journal of pharmacology*, 153(1), 164–74.
- Leibowitz, S. F. (1970). Reciprocal hunger-regulating circuits involving alpha- and beta-adrenergic receptors located, respectively, in the ventromedial and lateral hypothalamus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 67(2), 1063–70.
- Levin, B. E., Dunn-Meynell, A. A., & Banks, W. A. (2004). Obesity-prone rats have normal blood-brain barrier transport but defective central leptin signaling before obesity onset. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 286(1), R143–50. doi:10.1152/ajpregu.00393.2003
- Lijnen, H. R., Frederix, L., & Van Hoef, B. (2010). Fumagillin reduces adipose tissue formation in murine models of nutritionally induced obesity. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 18(12), 2241–6.
- Lin, T. M., Evans, D. C., Chance, R. E., & Spray, G. F. (1977). Bovine pancreatic peptide: action on gastric and pancreatic secretion in dogs. *The American journal of physiology*, 232(3), E311–5.
- Liscinsky, M. (2012). FDA approves weight-management drug Qsymia. *U.S. Food and Drug Administration*. Retirado a 22 de Junho de 2013, de

- <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm312468.htm>
- Liu, C. D., Aloia, T., Adrian, T. E., Newton, T. R., Bilchik, A. J., Zinner, M. J., ... McFadden, D. W. (1996). Peptide YY: a potential proabsorptive hormone for the treatment of malabsorptive disorders. *The American surgeon*, 62(3), 232–6.
- Liu, M., & Liu, F. (2010). Transcriptional and post-translational regulation of adiponectin. *The Biochemical journal*, 425(1), 41–52.
- Lo, C. C., Langhans, W., Georgievsky, M., Arnold, M., Caldwell, J. L., Cheng, S., ... Tso, P. (2012). Apolipoprotein AIV requires cholecystokinin and vagal nerves to suppress food intake. *Endocrinology*, 153(12), 5857–65.
- Loftus, T. M., Jaworsky, D. E., Frehywot, G. L., Townsend, C. A., Ronnett, G. V., Lane, M. D., & Kuhajda, F. P. (2000). Reduced food intake and body weight in mice treated with fatty acid synthase inhibitors. *Science (New York, N.Y.)*, 288(5475), 2379–81.
- Lopaschuk, G. D., Ussher, J. R., & Jaswal, J. S. (2010). Targeting Intermediary Metabolism in the Hypothalamus as a Mechanism to Regulate Appetite. *Pharmacological Reviews*, 62(2), 237–264.
- López, M., Lelliott, C. J., Tovar, S., Kimber, W., Gallego, R., Virtue, S., ... Vidal-Puig, A. J. (2006). Tamoxifen-induced anorexia is associated with fatty acid synthase inhibition in the ventromedial nucleus of the hypothalamus and accumulation of malonyl-CoA. *Diabetes*, 55(5), 1327–36.
- Lu, X.-Y., Barsh, G. S., Akil, H., & Watson, S. J. (2003). Interaction between alpha-melanocyte-stimulating hormone and corticotropin-releasing hormone in the regulation of feeding and hypothalamo-pituitary-adrenal responses. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 23(21), 7863–72.
- Lucas, J. J., Yamamoto, A., Searce-Levie, K., Saudou, F., & Hen, R. (1998). Absence of fenfluramine-induced anorexia and reduced c-Fos induction in the hypothalamus and central amygdaloid complex of serotonin 1B receptor knock-out mice. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 18(14), 5537–44.
- Luckman, S. M. (1992). Fos-like immunoreactivity in the brainstem of the rat following peripheral administration of cholecystokinin. *Journal of Neuroendocrinology*, 4, 149–152.
- Ludwig, D. S., Tritos, N. A., Mastaitis, J. W., Kulkarni, R., Kokkotou, E., Elmquist, J., ... Maratos-Flier, E. (2001). Melanin-concentrating hormone overexpression in transgenic mice leads to obesity and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*, 107(3), 379–86.

- Lutz, T. A., Geary, N., Szabady, M. M., Del Prete, E., & Scharrer, E. (1995). Amylin decreases meal size in rats. *Physiology & behavior*, 58(6), 1197–202.
- Lutz, Thomas Alexander. (2012). Effects of Amylin on Eating and Adiposity. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 209, 231–250.
- Lutz, Thomas Alexander, Mollet, A., Rushing, P. A., Riediger, T., & Scharrer, E. (2001). The anorectic effect of a chronic peripheral infusion of amylin is abolished in area postrema/nucleus of the solitary tract (AP/NTS) lesioned rats. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*, 25(7), 1005–11. doi:10.1038/sj.ijo.0801664
- Maejima, Y., Sedbazar, U., Suyama, S., Kohno, D., Onaka, T., Takano, E., ... Yada, T. (2009). Nesfatin-1-regulated oxytocinergic signaling in the paraventricular nucleus causes anorexia through a leptin-independent melanocortin pathway. *Cell metabolism*, 10(5), 355–65.
- Maffei, M., Halaas, J., Ravussin, E., Pratley, R. E., Lee, G. H., Zhang, Y., ... Ranganathan, S. (1995). Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature medicine*, 1(11), 1155–61.
- Malik, S., McGlone, F., Bedrossian, D., & Dagher, A. (2008). Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior. *Cell metabolism*, 7(5), 400–9.
- Mameli-Engvall, M., Evrard, A., Pons, S., Maskos, U., Svensson, T. H., Changeux, J.-P., & Faure, P. (2006). Hierarchical control of dopamine neuron-firing patterns by nicotinic receptors. *Neuron*, 50(6), 911–21.
- Maniscalco, J. W., Kreisler, A. D., & Rinaman, L. (2012). Satiation and stress-induced hypophagia: examining the role of hindbrain neurons expressing prolactin-releasing Peptide or glucagon-like Peptide 1. *Frontiers in neuroscience*, 6(January), 199.
- Mansur, S. S., Terenzi, M. G., Marino Neto, J., Faria, M. S., & Paschoalini, M. A. (2011). Alpha1 receptor antagonist in the median raphe nucleus evoked hyperphagia in free-feeding rats. *Appetite*, 57(2), 498–503.
- Mao, P., Ardeshiri, A., Jacks, R., Yang, S., Hurn, P. D., & Alkayed, N. J. (2007). Mitochondrial mechanism of neuroprotection by CART. *The European journal of neuroscience*, 26(3), 624–32.
- Marsh, D. J., Weingarh, D. T., Novi, D. E., Chen, H. Y., Trumbauer, M. E., Chen, A. S., ... Qian, S. (2002). Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(5), 3240–5. doi:10.1073/pnas.052706899

- Matson, C. A., & Ritter, R. C. (1999). Long-term CCK-leptin synergy suggests a role for CCK in the regulation of body weight. *The American journal of physiology*, 276(4 Pt 2), R1038–45.
- Mentlein, R., Gallwitz, B., & Schmidt, W. E. (1993). Dipeptidyl-peptidase IV hydrolyses gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1(7-36)amide, peptide histidine methionine and is responsible for their degradation in human serum. *European journal of biochemistry / FEBS*, 214(3), 829–35.
- Menyhért, J., Wittmann, G., Lechan, R. M., Keller, É., Liposits, Z., & Fekete, C. (2007). Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript (CART) Is Colocalized with the Orexigenic Neuropeptide Y and Agouti-Related Protein and Absent from the Anorexigenic alpha-Melanocyte-Stimulating Hormone Neurons in the Infundibular Nucleus of the Human Hypoth. *Endocrinology*, 148(9), 4276–4281.
- Menzies, J. R. W., Skibicka, K. P., Egecioglu, E., Leng, G., & Dickson, S. L. (2012). Peripheral Signals Modifying Food Reward. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 209, 131–158.
- Meye, F. J., Trezza, V., Vanderschuren, L. J. M. J., Ramakers, G. M. J., & Adan, R. A. H. (2012). Neutral antagonism at the cannabinoid 1 receptor: a safer treatment for obesity. *Molecular psychiatry*.
- Michaud, J. L., Boucher, F., Melnyk, A., Gauthier, F., Goshu, E., Lévy, E., ... Fan, C. M. (2001). Sim1 haploinsufficiency causes hyperphagia, obesity and reduction of the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Human molecular genetics*, 10(14), 1465–73.
- Miraglia Del Giudice, E., Santoro, N., Cirillo, G., D'Urso, L., Di Toro, R., & Perrone, L. (2001). Mutational screening of the CART gene in obese children: identifying a mutation (Leu34Phe) associated with reduced resting energy expenditure and cosegregating with obesity phenotype in a large family. *Diabetes*, 50(9), 2157–2160.
- Miraglia del Giudice, E., Santoro, N., Fiumani, P., Dominguez, G., Kuhar, M. J., & Perrone, L. (2006). Adolescents carrying a missense mutation in the CART gene exhibit increased anxiety and depression. *Depression and anxiety*, 23(2), 90–2.
- Mizuno, T. M., & Mobbs, C. V. (1999). Hypothalamic agouti-related protein messenger ribonucleic acid is inhibited by leptin and stimulated by fasting. *Endocrinology*, 140(2), 814–7.
- Moore, C. X., & Cooper, G. J. S. (1991). Co-secretion of amylin and insulin from cultured islet β -cells: Modulation by nutrient secretagogues, islet hormones and hypoglycemic agents. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 179(1), 1–9.
- Moran, T. H., Baldessarini, A. R., Salorio, C. F., Lowery, T., & Schwartz, G. J. (1997). Vagal afferent and efferent contributions to the inhibition of food intake by cholecystokinin. *The American journal of physiology*, 272(4 Pt 2), R1245–51.

- Morin, S. M., & Gehlert, D. R. (2006). Distribution of NPY Y5-like immunoreactivity in the rat brain. *Journal of molecular neuroscience : MN*, 29(2), 109–14.
- Morton, G J, Cummings, D. E., Baskin, D. G., Barsh, G. S., & Schwartz, M. W. (2006). Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*, 443(7109), 289–95.
- Morton, Gregory J, Thatcher, B. S., Reidelberger, R. D., Ogimoto, K., Wolden-Hanson, T., Baskin, D. G., ... Blevins, J. E. (2012). Peripheral oxytocin suppresses food intake and causes weight loss in diet-induced obese rats. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 302(1), E134–44.
- Mounien, L., Bizet, P., Boutelet, I., Vaudry, H., & Jégou, S. (2005). Expression of melanocortin MC3 and MC4 receptor mRNAs by neuropeptide Y neurons in the rat arcuate nucleus. *Neuroendocrinology*, 82(3-4), 164–70.
- Mul, J. D., la Fleur, S. E., Toonen, P. W., Afrasiab-Middelmann, A., Binnekade, R., Schetters, D., ... Cuppen, E. (2011). Chronic loss of melanin-concentrating hormone affects motivational aspects of feeding in the rat. *PloS one*, 6(5), e19600. doi:10.1371/journal.pone.0019600
- Munro, J. F., MacCuish, A. C., Wilson, E. M., & Duncan, L. J. (1968). Comparison of continuous and intermittent anorectic therapy in obesity. *British medical journal*, 1(5588), 352–4.
- Muroya, S., Funahashi, H., Yamanaka, A., Kohno, D., Uramura, K., Nambu, T., ... Yada, T. (2004). Orexins (hypocretins) directly interact with neuropeptide Y, POMC and glucose-responsive neurons to regulate Ca²⁺ signaling in a reciprocal manner to leptin: orexigenic neuronal pathways in the mediobasal hypothalamus. *The European journal of neuroscience*, 19(6), 1524–34.
- Muurahainen, N. E., Kissileff, H. R., & Pi-Sunyer, F. X. (1993). Intravenous infusion of bombesin reduces food intake in humans. *The American journal of physiology*, 264(2 Pt 2), R350–4.
- Nakazi, M., Bauer, U., Nickel, T., Kathmann, M., & Schlicker, E. (2000). Inhibition of serotonin release in the mouse brain via presynaptic cannabinoid CB1 receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 361(1), 19–24.
- Näslund, E., King, N., Mansten, S., Adner, N., Holst, J. J., Gutniak, M., & Hellström, P. M. (2004). Prandial subcutaneous injections of glucagon-like peptide-1 cause weight loss in obese human subjects. *The British journal of nutrition*, 91(3), 439–46.
- Nguyen, A. D., Mitchell, N. F., Lin, S., Macia, L., Yulyaningsih, E., Baldock, P. a, ... Sainsbury, A. (2012). Y1 and Y5 receptors are both required for the regulation of food intake and energy homeostasis in mice. *PloS one*, 7(6), e40191. doi:10.1371/journal.pone.0040191
- Nichols, D. E. (2004). Hallucinogens. *Pharmacology & therapeutics*, 101(2), 131–81.

- O'Dell, L. E., & Parsons, L. H. (2004). Serotonin1B receptors in the ventral tegmental area modulate cocaine-induced increases in nucleus accumbens dopamine levels. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, *311*(2), 711–9.
- O'Neil, P. M., Smith, S. R., Weissman, N. J., Fidler, M. C., Sanchez, M., Zhang, J., ... Shanahan, W. R. (2012). Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity*, *20*(7), 1426–36.
- Obici, S. (2009). Minireview: Molecular targets for obesity therapy in the brain. *Endocrinology*, *150*(6), 2512–7.
- Oh, W., Abu-Elheiga, L., Kordari, P., Gu, Z., Shaikenov, T., Chirala, S. S., & Wakil, S. J. (2005). Glucose and fat metabolism in adipose tissue of acetyl-CoA carboxylase 2 knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *102*(5), 1384–9. doi:10.1073/pnas.0409451102
- Okada, S., York, D. A., Bray, G. A., Mei, J., & Erlanson-Albertsson, C. (1992). Differential inhibition of fat intake in two strains of rat by the peptide enterostatin. *The American journal of physiology*, *262*(6 Pt 2), R1111–6.
- Osei-Hyiaman, D., Depetrillo, M., Harvey-White, J., Bannon, A. W., Cravatt, B. F., Kuhar, M. J., ... Kunos, G. (2005). Cocaine- and amphetamine-related transcript is involved in the orexigenic effect of endogenous anandamide. *Neuroendocrinology*, *81*(4), 273–82.
- Palmiter, R. D. (2007). Is dopamine a physiologically relevant mediator of feeding behavior? *Trends in neurosciences*, *30*(8), 375–81.
- Parker, J. A., & Bloom, S. R. (2012). Neuropharmacology Hypothalamic neuropeptides and the regulation of appetite. *Neuropharmacology*, *63*(1), 18–30.
- Parker, J., McCullough, K. a, Field, B. C. T., Minnion, J. S., Martin, N. M., Ghatei, M. a, & Bloom, S. R. (2013). Glucagon and GLP-1 inhibit food intake and increase c-fos expression in similar appetite regulating centres in the brainstem and amygdala. *International journal of obesity (2005)*, (November 2012), 1–8.
- Pedersen-Bjergaard, U., Høst, U., Kelbaek, H., Schifter, S., Rehfeld, J. F., Faber, J., & Christensen, N. J. (1996). Influence of meal composition on postprandial peripheral plasma concentrations of vasoactive peptides in man. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, *56*(6), 497–503.
- Pérez, C. A., Stanley, S. A., Wysocki, R. W., Havranova, J., Ahrens-Nicklas, R., Onyimba, F., & Friedman, J. M. (2011). Molecular annotation of integrative feeding neural circuits. *Cell metabolism*, *13*(2), 222–32.
- Pfizer Inc. (2008, November 5). Pfizer Discontinues Development Program for Its Phase 3 Obesity Compound (CP-945,598). *BusinessWire*. New York. Retirado de <http://www.businesswire.com/news/home/20081105006339/en/Pfizer-Discontinues-Development-Program-Phase-3-Obesity>

- Pissios, P., Bradley, R. L., & Maratos-Flier, E. (2006). Expanding the scales: The multiple roles of MCH in regulating energy balance and other biological functions. *Endocrine reviews*, 27(6), 606–20.
- Polak, J. M., Bloom, S. R., Rayford, P. L., Pearse, A. G., Buchan, A. M., & Thompson, J. C. (1975). Identification of cholecystokinin-secreting cells. *Lancet*, 2(7943), 1016–8.
- Potes, C. S., Turek, V. F., Cole, R. L., Vu, C., Roland, B. L., Roth, J. D., ... Lutz, T. A. (2010). Noradrenergic neurons of the area postrema mediate amylin's hypophagic action. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 299(2), R623–31. doi:10.1152/ajpregu.00791.2009
- Powell, a G., Apovian, C. M., & Aronne, L. J. (2011). New drug targets for the treatment of obesity. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 90(1), 40–51.
- Pozefsky, T., Felig, P., Tobin, J. D., Soeldner, J. S., & Cahill, G. F. (1969). Amino acid balance across tissues of the forearm in postabsorptive man. Effects of insulin at two dose levels. *The Journal of clinical investigation*, 48(12), 2273–82.
- Prior, R. L., & Smith, S. B. (1982). Hormonal effects on partitioning of nutrients for tissue growth: role of insulin. *Federation proceedings*, 41(9), 2545–9. 3
- Proulx, K., Cota, D., Woods, S. C., & Seeley, R. J. (2008). Fatty acid synthase inhibitors modulate energy balance via mammalian target of rapamycin complex 1 signaling in the central nervous system. *Diabetes*, 57(12), 3231–8.
- Proximagen. (n.d.). PRX00933 (5HT2c agonist for obesity). Retirado a 22 de Outubro de 2013, de <http://ikonyx.co.uk/science/pipeline/PRX00933>
- Qian, S., Chen, H., Weingarh, D., Trumbauer, M. E., Novi, D. E., Guan, X., ... Marsh, D. J. (2002). Neither agouti-related protein nor neuropeptide Y is critically required for the regulation of energy homeostasis in mice. *Molecular and cellular biology*, 22(14), 5027–35.
- Qin, X., & Tso, P. (2005). The role of apolipoprotein AIV on the control of food intake. *Current drug targets*, 6(2), 145–51.
- Rajesh, M., Mukhopadhyay, P., Bátkai, S., Haskó, G., Liaudet, L., Huffman, J. W., ... Pacher, P. (2007). CB2-receptor stimulation attenuates TNF-alpha-induced human endothelial cell activation, transendothelial migration of monocytes, and monocyte-endothelial adhesion. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 293(4), H2210–8.
- Reife, R., Pledger, G., & Wu, S. C. (2000). Topiramate as add-on therapy: pooled analysis of randomized controlled trials in adults. *Epilepsia*, 41 Suppl 1, S66–71.
- Reinehr, T., Enriori, P. J., Harz, K., Cowley, M. A., & Roth, C. L. (2006). Pancreatic polypeptide in obese children before and after weight loss. *International journal of obesity (2005)*, 30(10), 1476–81.

- Richardson, J., Cruz, M. T., Majumdar, U., Lewin, A., Kingsbury, K. a, Dezfuli, G., ... Sahibzada, N. (2013). Melanocortin signaling in the brainstem influences vagal outflow to the stomach. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 33(33), 13286–99.
- Riediger, T., Zuend, D., Becskei, C., & Lutz, T. A. (2004). The anorectic hormone amylin contributes to feeding-related changes of neuronal activity in key structures of the gut-brain axis. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 286(1), R114–22. doi:10.1152/ajpregu.00333.2003
- Rinaldi-Carmona, M., Barth, F., Héaulme, M., Alonso, R., Shire, D., Congy, C., ... Le Fur, G. (1995). Biochemical and pharmacological characterisation of SR141716A, the first potent and selective brain cannabinoid receptor antagonist. *Life sciences*, 56(23-24), 1941–7.
- Rinaman, L. (2010). Ascending projections from the caudal visceral nucleus of the solitary tract to brain regions involved in food intake and energy expenditure. *Brain research*, 1350, 18–34. doi:10.1016/j.brainres.2010.03.059
- Roberts, M. D. (2012). *Clinical Briefing Document Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting February 22, 2012* (pp. 1–200). Retirado de <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM292315.pdf>
- Robson, A. J., Rousseau, K., Loudon, A. S., & Ebling, F. J. (2002). Cocaine and amphetamine-regulated transcript mRNA regulation in the hypothalamus in lean and obese rodents. *Journal of Neuroendocrinology*, 14, 697–709.
- Rodgers, R. J., Tschöp, M. H., & Wilding, J. P. H. (2012). Anti-obesity drugs: past, present and future. *Disease models & mechanisms*, 5(5), 621–6.
- Rognstad, R., & Katz, J. (1969). The effect of 2,4-dinitrophenol on adipose-tissue metabolism. *The Biochemical journal*, 111(4), 431 – 44.
- Ropelle, E. R., Pauli, J. R., Fernandes, M. F. A., Rocco, S. A., Marin, R. M., Morari, J., ... Carvalheira, J. B. C. (2008). A central role for neuronal AMP-activated protein kinase (AMPK) and mammalian target of rapamycin (mTOR) in high-protein diet-induced weight loss. *Diabetes*, 57(3), 594–605.
- Rossi, J., Balthasar, N., Olson, D., Scott, M., Berglund, E., Lee, C. E., ... Elmquist, J. K. (2011). Melanocortin-4 receptors expressed by cholinergic neurons regulate energy balance and glucose homeostasis. *Cell metabolism*, 13(2), 195–204.
- Rothman, R. B., & Baumann, M. H. (2009). Serotonergic Drugs and Valvular Heart Disease. *Expert Opinion on Drug Safety*, 8(3), 317–329.
- Rucker, D., Padwal, R., Li, S. K., Curioni, C., & Lau, D. C. W. (2007). Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 335(7631), 1194–9. doi:10.1136/bmj.39385.413113.25

- Rui, L. (2013). Brain regulation of energy balance and body weight. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. doi:10.1007/s11154-013-9261-9
- Rushing, P. A., Henderson, R. P., & Gibbs, J. (1998). Prolongation of the postprandial intermeal interval by gastrin-releasing peptide 1-27 in spontaneously feeding rats. *Peptides*, 19(1), 175–7.
- Sabatier, N., Leng, G., & Menzies, J. (2013). Oxytocin, feeding, and satiety. *Frontiers in endocrinology*, 4(March), 35. doi:10.3389/fendo.2013.00035
- Sakurai, T., Amemiya, A., Ishii, M., Matsuzaki, I., Chemelli, R. M., Tanaka, H., ... Yanagisawa, M. (1998). Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*, 92(4), 573–85.
- Sandoval, D., Cota, D., & Seeley, R. J. (2008). The integrative role of CNS fuel-sensing mechanisms in energy balance and glucose regulation. *Annual Review of Physiology*, 70, 513–535.
- Sato, I., Arima, H., Ozaki, N., Watanabe, M., Goto, M., Hayashi, M., ... Oiso, Y. (2005). Insulin inhibits neuropeptide Y gene expression in the arcuate nucleus through GABAergic systems. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 25(38), 8657–64.
- Schulman, J. L., Carleton, J. L., Whitney, G., & Whitehorn, J. C. (1957). Effect of Glucagon on Food Intake and Body Weight in Man. *Journal of Applied Physiology*, 11(3), 419–421.
- Schwartz, M. W., & Niswender, K. D. (2004). Adiposity signaling and biological defense against weight gain: absence of protection or central hormone resistance? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 89(12), 5889–97.
- Schwartz, M. W., Woods, S. C., Porte, D. J., Seeley, R. J., & Baskin, D. G. (2000). Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404(6778), 661–671.
- Seino, S., Shibasaki, T., & Minami, K. (2011). Dynamics of insulin secretion and the clinical implications for obesity and diabetes. *The Journal of Clinical Investigation*, 121(6), 2118–2125.
- Shariat-Madar, B., Kolte, D., Verlangieri, a, & Shariat-Madar, Z. (2010). Prolylcarboxypeptidase (PRCP) as a new target for obesity treatment. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, 3, 67–78.
- Shionogi. (2009). Shionogi Announces Positive Top-Line Efficacy Results from Year-Long Studies of Velneperit, a Novel NPY Y5 Receptor Antagonist Being Investigated for the Treatment of Obesity. *PR Newswire*. Retirado de <http://www.prnewswire.com/news-releases/shionogi-announces-positive-top-line-efficacy-results-from-year-long-studies-of-velneperit-a-novel-ntp-y5-receptor-antagonist-being-investigated-for-the-treatment-of-obesity-65738442.html>

- Shrinivasan, M., Skariyachan, S., Aparna, V., & Kolte, V. R. (2012). Homology modelling of CB1 receptor and selection of potential inhibitor against Obesity. *Bioinformation*, 8(11), 523–8. doi:10.6026/97320630008523
- Shughrue, P. J., Lane, M. V., & Merchenthaler, I. (1996). Glucagon-like peptide-1 receptor (GLP1-R) mRNA in the rat hypothalamus. *Endocrinology*, 137(11), 5159–62.
- Shutter, J. R., Graham, M., Kinsey, A. C., Scully, S., Lüthy, R., & Stark, K. L. (1997). Hypothalamic expression of ART, a novel gene related to agouti, is up-regulated in obese and diabetic mutant mice. *Genes & development*, 11(5), 593–602.
- Silva, J. E. (1995). Thyroid hormone control of thermogenesis and energy balance. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 5(6), 481–92.
- Simpson, K. A., Martin, N. M., & Bloom, S. R. (2009). Hypothalamic regulation of food intake and clinical therapeutic applications. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 53(2), 120–128.
- Simpson, K., Parker, J., Plumer, J., & Bloom, S. (2012). CCK, PYY and PP: The Control of Energy Balance. (H.-G. Joost, Ed.) *Handbook of Experimental Pharmacology*, 209, 209–230.
- Sjödín, a, Gasteyger, C., Nielsen, A.-L., Raben, a, Mikkelsen, J. D., Jensen, J. K. S., ... Astrup, a. (2010). The effect of the triple monoamine reuptake inhibitor tesofensine on energy metabolism and appetite in overweight and moderately obese men. *International journal of obesity (2005)*, 34(11), 1634–43.
- Smith, B. M., Smith, J. M., Tsai, J. H., Schultz, J. A., Gilson, C. A., Estrada, S. A., ... Thomsen, W. J. (2008). Discovery and Structure–Activity Relationship of (1R)-8-Chloro-2,3,4,5-tetrahydro-1-methyl-1H-3-benzazepine (Lorcaserin), a Selective Serotonin 5-HT_{2C} Receptor Agonist for the Treatment of Obesity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51(2), 305–313.
- Smith, S. R., Weissman, N. J., Anderson, C. M., Sanchez, M., Chuang, E., Stubbe, S., ... Shanahan, W. R. (2010). Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *The New England journal of medicine*, 363(3), 245–56.
- Sofroniew, M. V. (1980). Projections from vasopressin, oxytocin, and neurophysin neurons to neural targets in the rat and human. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society*, 28(5), 475–8.
- Sokoloff, L., Reivich, M., Kennedy, C., Des Rosiers, M. H., Patlak, C. S., Pettigrew, K. D., ... Shinohara, M. (1977). The [14C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *Journal of neurochemistry*, 28(5), 897–916.
- Spaeth, A. M., Kanoski, S. E., Hayes, M. R., & Grill, H. J. (2012). TrkB receptor signaling in the nucleus tractus solitarius mediates the food intake-suppressive

- effects of hindbrain BDNF and leptin. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 302(10), E1252–60.
- Stanley, S. A., Small, C. J., Murphy, K. G., Rayes, E., Abbott, C. R., Seal, L. J., ... Bloom, S. R. (2001). Actions of cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) peptide on regulation of appetite and hypothalamo-pituitary axes in vitro and in vivo in male rats. *Brain Research*, 893, 186–194.
- Ste Marie, L., Miura, G. I., Marsh, D. J., Yagaloff, K., & Palmiter, R. D. (2000). A metabolic defect promotes obesity in mice lacking melanocortin-4 receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(22), 12339–44. doi:10.1073/pnas.220409497
- Stephan, F., Reville, P., Thierry, R., & Schlienger, J. L. (1972). Correlations between plasma insulin and body weight in obesity, anorexia nervosa and diabetes mellitus. *Diabetologia*, 8(3), 196–201.
- Steppan, C. M., Bailey, S. T., Bhat, S., Brown, E. J., Banerjee, R. R., Wright, C. M., ... Lazar, M. a. (2001). The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 409(6818), 307–12.
- Sternson, S. M., Shepherd, G. M. G., & Friedman, J. M. (2005). Topographic mapping of VMH --> arcuate nucleus microcircuits and their reorganization by fasting. *Nature neuroscience*, 8(10), 1356–63. doi:10.1038/nn1550
- Succu, S., Sanna, F., Cocco, C., Melis, T., Boi, A., Ferri, G.-L., ... Melis, M. R. (2008). Oxytocin induces penile erection when injected into the ventral tegmental area of male rats: role of nitric oxide and cyclic GMP. *The European journal of neuroscience*, 28(4), 813–21.
- Suplita, R. L., Farthing, J. N., Gutierrez, T., & Hohmann, A. G. (2005). Inhibition of fatty-acid amide hydrolase enhances cannabinoid stress-induced analgesia: sites of action in the dorsolateral periaqueductal gray and rostral ventromedial medulla. *Neuropharmacology*, 49(8), 1201–9.
- Suzuki, T., Kohno, H., Sakurada, T., Tadano, T., & Kisara, K. (1982). Intracranial injection of thyrotropin releasing hormone (TRH) suppresses starvation-induced feeding and drinking in rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 17(2), 249–53.
- Swaab, D. F., Purba, J. S., & Hofman, M. A. (1995). Alterations in the hypothalamic paraventricular nucleus and its oxytocin neurons (putative satiety cells) in Prader-Willi syndrome: a study of five cases. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 80(2), 573–9.
- Swart, I., Jahng, J. W., Overton, J. M., & Houpt, T. A. (2002). Hypothalamic NPY, AGRP, and POMC mRNA responses to leptin and refeeding in mice. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 283(5), R1020–6. doi:10.1152/ajpregu.00501.2001

- Takayanagi, Y., Matsumoto, H., Nakata, M., Mera, T., Fukusumi, S., Hinuma, S., ... Onaka, T. (2008). Endogenous prolactin-releasing peptide regulates food intake in rodents. *The Journal of Clinical Investigation*, 118(12), 4014–4024.
- Tam, J., Cinar, R., Liu, J., Godlewski, G., Wesley, D., Jourdan, T., ... Kunos, G. (2012). Peripheral cannabinoid-1 receptor inverse agonism reduces obesity by reversing leptin resistance. *Cell metabolism*, 16(2), 167–79.
- Taylor, I. L., Impicciatore, M., Carter, D. C., & Walsh, J. H. (1978). Effect of atropine and vagotomy on pancreatic polypeptide response to a meal in dogs. *The American journal of physiology*, 235(4), E443–7.
- Thampy, K. G. (1989). Formation of malonyl coenzyme A in rat heart. Identification and purification of an isozyme of A carboxylase from rat heart. *The Journal of biological chemistry*, 264(30), 17631–4.
- Tong, Q., Ye, C., McCrimmon, R. J., Dhillon, H., Choi, B., Kramer, M. D., ... Lowell, B. B. (2007). Synaptic glutamate release by ventromedial hypothalamic neurons is part of the neurocircuitry that prevents hypoglycemia. *Cell metabolism*, 5(5), 383–93.
- Tong, Y., & Pelletier, G. (1992). Role of dopamine in the regulation of proopiomelanocortin (POMC) mRNA levels in the arcuate nucleus and pituitary gland of the female rat as studied by in situ hybridization. *Brain research. Molecular brain research*, 15(1-2), 27–32.
- Tovar, S., Nogueiras, R., Tung, L. Y. C., Castañeda, T. R., Vázquez, M. J., Morris, A., ... Diéguez, C. (2005). Central administration of resistin promotes short-term satiety in rats. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 153(3), R1–5. doi:10.1530/eje.1.01999
- Townsend, K. L., Suzuki, R., Huang, T. L., Jing, E., Schulz, T. J., Lee, K., ... Tseng, Y.-H. (2012). Bone morphogenetic protein 7 (BMP7) reverses obesity and regulates appetite through a central mTOR pathway. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 26(5), 2187–96. doi:10.1096/fj.11-199067
- Travagli, R. A., Hermann, G. E., Browning, K. N., & Rogers, R. C. (2006). Brainstem circuits regulating gastric function. *Annual review of physiology*, 68, 279–305.
- Trivedi, P., Yu, H., MacNeil, D. J., Van der Ploeg, L. H., & Guan, X. M. (1998). Distribution of orexin receptor mRNA in the rat brain. *FEBS letters*, 438(1-2), 71–5.
- Tschöp, M., Weyer, C., Tataranni, P. A., Devanarayan, V., Ravussin, E., & Heiman, M. L. (2001). Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*, 50(4), 707–9.
- Tseng, Y.-H., Cypess, A. M., & Kahn, C. R. (2010). Cellular bioenergetics as a target for obesity therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, 9(6), 465–482.

- Tucci, S. A., Rogers, E. K., Korbonits, M., & Kirkham, T. C. (2004). The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 blocks the orexigenic effects of intrahypothalamic ghrelin. *British journal of pharmacology*, *143*(5), 520–3.
- Uehara, Y., Shimizu, H., Ohtani, K., Sato, N., & Mori, M. (1998). Hypothalamic corticotropin-releasing hormone is a mediator of the anorexigenic effect of leptin. *Diabetes*, *47*(6), 890–3.
- Valentino, M. A., Lin, J. E., & Waldman, S. A. (2010). Central and peripheral molecular targets for anti-obesity pharmacotherapy. *Clinical pharmacology and therapeutics*, *87*(6), 652–662.
- Van Gaal, L. F., Rissanen, A. M., Scheen, A. J., Ziegler, O., & Rössner, S. (2005). Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet*, *365*(9468), 1389–97. X
- Van Itallie, T. B., & Bentley, W. B. (1955). Glucagon-induced hyperglycemia as in index of liver function. *The Journal of clinical investigation*, *34*(12), 1730–7.
- Van Zessen, R., Phillips, J. L., Budygin, E. A., & Stuber, G. D. (2012). Activation of VTA GABA neurons disrupts reward consumption. *Neuron*, *73*(6), 1184–94.
- Varndell, I. M., Bishop, A. E., Sikri, K. L., Uttenthal, L. O., Bloom, S. R., & Polak, J. M. (1985). Localization of glucagon-like peptide (GLP) immunoreactants in human gut and pancreas using light and electron microscopic immunocytochemistry. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society*, *33*(10), 1080–6.
- Vázquez, M. J., González, C. R., Varela, L., Lage, R., Tovar, S., Sangiao-Alvarellos, S., ... Diéguez, C. (2008). Central resistin regulates hypothalamic and peripheral lipid metabolism in a nutritional-dependent fashion. *Endocrinology*, *149*(9), 4534–43.
- Verret, L., Goutagny, R., Fort, P., Cagnon, L., Salvert, D., Léger, L., ... Luppi, P.-H. (2003). A role of melanin-concentrating hormone producing neurons in the central regulation of paradoxical sleep. *BMC neuroscience*, *4*, 19.
- Vickers, S. P., Clifton, P. G., Dourish, C. T., & Tecott, L. H. (1999). Reduced satiating effect of d-fenfluramine in serotonin 5-HT(2C) receptor mutant mice. *Psychopharmacology*, *143*(3), 309–14.
- Vivus. (2009). Results From Phase 3 EQUATE Trial of VIVUS' Qnexa Highlighted at European Congress on Obesity. Retirado a 22 de Outubro de 2013, de <http://ir.vivus.com/releasedetail.cfm?releaseid=382339>
- Vivus Inc. (2010). FDA Issues Complete Response Letter to VIVUS Regarding New Drug Application for QNEXA(R). *PR Newswire*. Retirado de <http://ir.vivus.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=524576>

- Voigt, M. M., Wang, R. Y., & Westfall, T. C. (1985). The effects of cholecystokinin on the in vivo release of newly synthesized [3H]dopamine from the nucleus accumbens of the rat. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 5(10), 2744–9.
- Waki, H., & Tontonoz, P. (2007). Endocrine functions of adipose tissue. *Annual Review of Pathology*, 2, 31–56.
- Wang, C., Bomberg, E., Levine, A., Billington, C., & Kotz, C. M. (2007). Brain-derived neurotrophic factor in the ventromedial nucleus of the hypothalamus reduces energy intake. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 293(3), R1037–45. doi:10.1152/ajpregu.00125.2007
- Wang, G. J., Volkow, N. D., Logan, J., Pappas, N. R., Wong, C. T., Zhu, W., ... Fowler, J. S. (2001). Brain dopamine and obesity. *Lancet*, 357(9253), 354–7.
- Wang, L., Saint-Pierre, D. H., & Taché, Y. (2002). Peripheral ghrelin selectively increases Fos expression in neuropeptide Y - synthesizing neurons in mouse hypothalamic arcuate nucleus. *Neuroscience letters*, 325(1), 47–51.
- Wathion, N. (2009). *Public statement on Acomplia (rimonabant): Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union* (p. 39457).
- Weintraub, M., Hasday, J. D., Mushlin, A. I., & Lockwood, D. H. (1984). A Double-blind Clinical Trial in Weight Control: Use of Fenfluramine and Phentermine Alone and in Combination. *Archives of Internal Medicine*, 144(6), 1143–1148.
- Weir, E. K., Reeve, H. L., Huang, J. M. C., Michelakis, E., Nelson, D. P., Hampl, V., & Archer, S. L. (1996). Anorexic Agents Aminorex, Fenfluramine, and Dexfenfluramine Inhibit Potassium Current in Rat Pulmonary Vascular Smooth Muscle and Cause Pulmonary Vasoconstriction. *Circulation*, 94(9), 2216–2220.
- Wellman, P. J. (2000). Norepinephrine and the control of food intake. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 16(10), 837–42. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11054588>
- West, D. B., Fey, D., & Woods, S. C. (1984). Cholecystokinin persistently suppresses meal size but not food intake in free-feeding rats. *The American journal of physiology*, 246(5 Pt 2), R776–87.
- Whitcomb, D. C., Taylor, I. L., & Vigna, S. R. (1990). Characterization of saturable binding sites for circulating pancreatic polypeptide in rat brain. *The American journal of physiology*, 259(4 Pt 1), G687–91.
- WHO. (n.d.). Obesity. *Health topics*. World Health Organization. Retirado a 28 de Outubro de 2013, de <http://www.who.int/topics/obesity/en/>
- Wiedmer, P., Nogueiras, R., Broglio, F., D'Alessio, D., & Tschöp, M. H. (2007). Ghrelin, obesity and diabetes. *Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism*, 3(10), 705–12.

- Wikberg, J. E. S., & Mutulis, F. (2008). Targeting melanocortin receptors: an approach to treat weight disorders and sexual dysfunction. *Nature Reviews Drug Discovery*, 7(4), 307–323.
- Wise, R. A., Spindler, J., DeWit, H., & Gerberg, G. J. (1978). Neuroleptic-induced “anhedonia” in rats: pimozide blocks reward quality of food. *Science*, 201(4352), 262–4.
- Wong, D., Sullivan, K., & Heap, G. (2012). The pharmaceutical market for obesity therapies. *Nature reviews. Drug discovery*, 11(9), 669–70.
- Woods, A., Dickerson, K., Heath, R., Hong, S.-P., Momcilovic, M., Johnstone, S. R., ... Carling, D. (2005). Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase kinase-beta acts upstream of AMP-activated protein kinase in mammalian cells. *Cell metabolism*, 2(1), 21–33.
- Woods, S C. (1991). The eating paradox: how we tolerate food. *Psychological review*, 98(4), 488–505.
- Woods, S C, Lotter, E. C., McKay, L. D., & Porte, D. (1979). Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature*, 282(5738), 503–5.
- Woods, Stephen C, & D’Alessio, D. a. (2008). Central control of body weight and appetite. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 93(11 Suppl 1), S37–50.
- Wortman, M. D., Clegg, D. J., D’Alessio, D., Woods, S. C., & Seeley, R. J. (2003). C75 inhibits food intake by increasing CNS glucose metabolism. *Nature medicine*, 9(5), 483–5.
- Wu, Q., Clark, M. S., & Palmiter, R. D. (2012). Deciphering a neuronal circuit that mediates appetite. *Nature*, 483(7391), 594–7.
- Wullschleger, S., Loewith, R., & Hall, M. N. (2006). TOR signaling in growth and metabolism. *Cell*, 124(3), 471–84.
- Wynne, K., Park, A. J., Small, C. J., Patterson, M., Ellis, S. M., Murphy, K. G., ... Bloom, S. R. (2005). Subcutaneous oxyntomodulin reduces body weight in overweight and obese subjects: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes*, 54(8), 2390–5.
- Yamada, K., Yuan, X., Otabe, S., Koyanagi, A., Koyama, W., & Makita, Z. (2002). Sequencing of the putative promoter region of the cocaine- and amphetamine-regulated-transcript gene and identification of polymorphic sites associated with obesity. *International journal of obesity*, 26(1), 132–136.
- Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Terauchi, Y., Kubota, N., Hara, K., ... Kadowaki, T. (2001). The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nature Medicine*, 7, 941–946.

- Yao, S. (2012). FDA approves Belviq to treat some overweight or obese adults. *U.S. Food and Drug Administration*. Retirado dia 12 de Outubro, de <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm309993.htm>
- Yen, T. T., Gill, A. M., Frigeri, L. G., Barsh, G. S., & Wolff, G. L. (1994). Obesity, diabetes, and neoplasia in yellow A(vy)⁻ mice: ectopic expression of the agouti gene. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 8(8), 479–88.
- Yokosuka, M., Kalra, P. S., & Kalra, S. P. (1999). Inhibition of neuropeptide Y (NPY)-induced feeding and c-Fos response in magnocellular paraventricular nucleus by a NPY receptor antagonist: a site of NPY action. *Endocrinology*, 140(10), 4494–500.
- Yoon, M., Lee, H., Hong, Y., Park, D., Oh, J., Park, B.-Y., ... Kim, M.-Y. (2011, August 15). Reduction of adipose tissue mass by the angiogenesis inhibitor ALS-L1023. *Nature Precedings*. Nature Publishing Group. doi:10.1038/npre.2011.6256.1
- Young, A. A., Vine, W., Geduln, B. R., Pittner, R., Janes, S., Gaeta, L. S. L., ... Beaumont, K. (1996). Preclinical pharmacology of pramlintide in the rat: Comparisons with human and rat amylin. *Drug Development Research*, 37(4), 231–248.
- Zhan, C., Zhou, J., Feng, Q., Zhang, J.-E., Lin, S., Bao, J., ... Luo, M. (2013). Acute and long-term suppression of feeding behavior by POMC neurons in the brainstem and hypothalamus, respectively. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 33(8), 3624–32.
- Zhang, X., & van den Pol, A. N. (2012). Thyrotropin-releasing hormone (TRH) inhibits melanin-concentrating hormone neurons: implications for TRH-mediated anorexic and arousal actions. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 32(9), 3032–43.
- Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., & Friedman, J. M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human analogue. *Nature*, 372, 425–432.
- Zheng, H., Patterson, L. M., & Berthoud, H.-R. (2007). Orexin signaling in the ventral tegmental area is required for high-fat appetite induced by opioid stimulation of the nucleus accumbens. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(41), 11075–82.
- Zhou, Q.-Y., & Palmiter, R. D. (1995). Dopamine-deficient mice are severely hypoactive, adipsic, and aphagic. *Cell*, 83(7), 1197–1209.
- Zoeller, R. T., Kaber, N., & Albers, H. E. (1990). Cold exposure elevates cellular levels of messenger ribonucleic acid encoding thyrotropin-releasing hormone in paraventricular nucleus despite elevated levels of thyroid hormones. *Endocrinology*, 127(6), 2955–62.