

## Obesidade: Controle Neural e Hormonal do Comportamento Alimentar

Obesity: Neuro-hormonal control of food intake

Fernanda Montero Landeiro<sup>1</sup>, Lucas de Castro Quarantini<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Doutoranda em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde - Universidade Federal da Bahia;* <sup>2</sup> *Professor Adjunto do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia - Universidade Federal da Bahia.*

### RESUMO

**Introdução:** A obesidade é considerada um problema grave de saúde pública e seu crescimento endêmico na população mundial tem levado ao desenvolvimento de diversas pesquisas nessa área. Cada vez mais estudos apontam na direção de fatores hormonais e neuroquímicos como importantes elementos relacionados a essa patologia complexa. **Objetivo:** Identificar as evidências relativas a associação entre os processos psicobiológicos e o comportamento alimentar. **Método:** Revisão baseada nos artigos completos publicados em inglês e português, indexados na base de dados Pubmed, nos últimos 5 anos, com as palavras-chave "obesity", "hormonal regulation" e "food intake". **Resultados:** Foram encontrados 439 artigos no cruzamento das palavras "obesity" AND e "hormonal regulation" e 129 artigos com as palavras "obesity" AND e "hormonal regulation" AND e "food intake". **Conclusões:** Apesar dos avanços dos estudos nessa área, muitos mecanismos envolvidos no processo de fome e saciedade ainda precisam ser esclarecidos. Dessa forma, pesquisas nesse campo devem ser incentivadas para um melhor embasamento das medidas de promoção à saúde, prevenção e tratamento da obesidade e suas comorbidades. **Palavras-chave:** Obesidade. Regulação do apetite. Comportamento Alimentar.

### ABSTRACT

**Introduction:** Obesity is considered a serious public health problem and its endemic growth in the world has led to the development of much research in this area. These studies have pointed towards hormones and neurochemical as important factors to this complex pathology. **Objective:** To identify evidence regarding the association between the psychobiological processes and feeding behavior. **Methods:** A review was based on the collection of full text articles, published in Portuguese and English, indexed in PubMed, in the last five years, with the keywords "obesity", "hormonal regulation" and "food intake". **Results:** We found 439 articles on the intersection of the words "obesity" and "hormonal regulation" and 129 articles with the words "obesity" and "hormonal regulation" and "food intake". **Conclusions:** Despite the advances of studies in this area, many mechanisms involved in the process of hunger and satiety need to be clarified. Thus, researches in this field should be encouraged for better grounding of the measures of health promotion, prevention and treatment of obesity and its comorbidities.

**Keywords:** Obesity. Appetite regulation. Feeding behavior.

### INTRODUÇÃO

A obesidade é um dos principais problemas de saúde pública da atualidade, apresentando etiologia multifatorial. Entre os determinantes fisiológicos do controle do peso e do apetite, estão fatores neuronais, endócrinos, adipocitários, intestinais e psicológicos. A prevalência de pessoas com sobrepeso e obesidade nas nações desenvolvidas atingiu proporções epidêmicas. Estima-se que mais de 60% dos americanos estão acima do peso e aproximadamente metade deles está com índice de massa corporal (IMC) correspondente à obesidade (OGDEN et al., 2006).

Atualmente, buscam-se compreender as relações entre algumas áreas específicas do sistema nervoso

central (SNC), sistemas de neurotransmissão, processos sensoriais e a ingestão de alimentos. Os aspectos psicobiológicos primordiais ao desencadeamento da alimentação estão cada vez mais interligados às causas do excesso de peso e, sabe-se que algumas estruturas neuroanatômicas, neurotransmissores, precursores, sensorialidade, apetite e saciedade estão intimamente envolvidos nesse processo (COLL, FAROOQI; O'RAHILLY, 2007).

Os fatores relacionados à obesidade são complexos e multideterminados, envolvendo mecanismos biológicos, ambientais e neuropsicológicos. Estudam-se os mecanismos cerebrais envolvidos no controle da saciedade, mudanças na disponibilidade dos alimentos e o aumento do apelo sensorial, associado ao seu valor hedônico, como principais responsáveis pelo excesso no consumo (BERTHOUD, 2007). A obesidade é associada

Recebido: 30 de setembro de 2011; revisado: 20 de dezembro de 2011.  
Correspondência / Correspondence: Fernanda Montero Landeiro.  
Av. Sete de Setembro, nº 2265, apto. 301, Corredor da Vitória.  
40080-002. Salvador, Bahia, Brasil. Tel.: (71) 3337-2744/ 9918-5343.  
E-mail: fmlandeiro@gmail.com

a diversas condições médicas, chamadas comorbidades, que caracterizam as síndromes metabólicas, incluindo diabetes tipo II (DUVAL et al., 2006; REAGAN, 2007; TAYLOR; MACQUEEN, 2007). A obesidade está relacionada também a um desequilíbrio no balanço energético, ou seja, um desequilíbrio entre a ingestão alimentar e o gasto energético. Esse desequilíbrio é influenciado por múltiplos fatores: genéticos, endocrinológicos, do metabolismo, fatores neuronais e comportamentais. Todos esses fatores podem estar envolvidos na patogênese da obesidade, apesar de sua relativa participação diferir de acordo com as diversas síndromes (RIBEIRO, 2009; SERPA NETO et al., 2008).

Muito se discute e se pesquisa a respeito das doenças e transtornos físicos e psicológicos causados pela obesidade, mas a literatura científica acerca das causas da obesidade ainda é escassa. Sabe-se, como já foi dito até aqui, que a obesidade é multideterminada, ou seja, causada por diversos fatores. Cada vez mais estudos apontam na direção hormonal e neuroquímica como um dos importantes fatores relacionados a essa complexa patologia. O objetivo desse artigo de revisão é evidenciar a intensa relação entre os processos psicobiológicos e a alimentação, ampliar os estudos acerca da neurociência e contribuir para o amplo campo de estudo do comportamento alimentar.

## MATERIAIS E MÉTODOS

A revisão do tema proposto foi elaborada a partir dos artigos completos de revisão relacionado a humanos contidos no *PubMed*, nos últimos 5 anos, com as palavras-chave “obesity” e “hormonal regulation”, com as quais foram encontrados 439 artigos e “obesity” e “hormonal regulation” e “food intake”, com as quais foram encontrados 129 artigos.

As informações importantes foram compiladas da literatura científica para elaboração dessa revisão explanatória. No entanto, algumas referências mais antigas publicadas em português e/ou inglês, que foram necessárias ao enfoque proposto nesse artigo, também foram citadas.

Obedecendo a metodologia proposta, foram encontrados 568 artigos que serviram para o embasamento teórico e explanatório da presente revisão. No entanto, foram selecionados para citação alguns dos estudos com melhor metodologia e didática e publicados em revistas de relevância na área ou artigos que se aproximavam mais do objetivo proposto.

## A FUNÇÃO DOS HORMÔNIOS NO CONTROLE DA FOME E DA SACIEDADE

Evidências sugerem que a ingestão de nutrientes, assim como o metabolismo destes nutrientes, podem ser controlados ou modulados por estruturas neurais e por sistemas neuroquímicos e neuroendócrinos específicos. Alterações nestes sistemas neurais podem

estar associadas às mudanças no comportamento alimentar. Pesquisas sobre o controle neuroendócrino do metabolismo energético identificaram os peptídeos leptina e insulina como os dois maiores sinalizadores de adiposidade que informam ao cérebro a quantidade de energia corporal armazenada como excessiva (HALLSCHMID et al., 2008).

Fatores neuroendócrinos vêm sendo apontados como os mais relevantes para a manutenção do balanço energético do nosso organismo, evitando a perda ou ganho de peso. Diversos sinais, pela interação com neurônios do núcleo arqueado no terceiro ventrículo hipotalâmico, são capazes de aumentar a termogênese e estimular a saciedade em momentos de muita oferta energética. Esses sinais são capazes também de promover o contrário, estimulando a fome e inibindo a termogênese em momentos de privação. Entre esses mediadores, os mais importantes são a leptina, a grelina e a insulina (SIMPSON; MARTIN; BLOOM, 2009).

A leptina e a insulina são hormônios secretados em proporção à massa adiposa e atuam periféricamente, estimulando o catabolismo (SIMPSON; MARTIN; BLOOM, 2009; KHOK, JAKOBSDOTTIR; DRENT, 2007). No SNC, a insulina e a leptina interagem com receptores hipotalâmicos, favorecendo a saciedade. Indivíduos obesos têm maiores concentrações séricas destes hormônios e apresentam resistência à sua ação. Os peptídeos intestinais, combinados a outros sinais, podem estimular (grelina e orexina) ou inibir (colecistocinina, leptina e oximodulina) a ingestão alimentar. Todos atuam nos centros hipotalâmicos, que são os grandes responsáveis pelo comportamento alimentar. Embora as relações entre IMC e perda cognitiva ainda não estejam totalmente esclarecidas, evidências têm demonstrado que o impacto da hiperglicemia e da resistência à insulina sob a estrutura e função do hipocampo acarreta perdas na plasticidade sináptica hipocampal nos sujeitos diabéticos e pode afetar adversamente o desempenho cognitivo e aumentar a vulnerabilidade para doenças do estresse e depressão (TAYLOR; MACQUEEN, 2007; REAGAN, 2007). Muitos estudos com animais têm sugerido que a dieta rica em gordura influencia o desenvolvimento normal do SNC e pode comprometer o desempenho cognitivo independente do tecido adiposo acumulado. Em humanos, aumenta os níveis de cortisol e pode afetar negativamente a função cerebral (LINDQVIST et al., 2006).

A leptina é uma proteína secretada pelos adipócitos com papel regulador em vários sistemas do organismo, como sistema imune, respiratório e reprodutivo, bem como no balanço energético via ação hipotalâmica. Sua ação primária ocorre no núcleo hipotalâmico arqueado, no qual inicia uma cascata de eventos para inibição da ingestão energética e aumento do gasto energético. As concentrações de leptina são influenciadas pela adiposidade, fatores hormonais e nutricionais (KHOK; JAKOBSDOTTIR; DRENT, 2007).

A restrição e os episódios de compulsão alimentar, presentes na anorexia nervosa e bulimia, respectivamente, são considerados na literatura científica, fatores determinantes na leptinemia. Seus níveis também alterados no tratamento desses distúrbios alimentares sugerem uma relação entre as alterações neuroendócrinas e consequentes modificações nos sinais de fome e saciedade, com a patogenia ou manutenção dos quadros clínicos (KHOK; JAKOBSDOTTIR; DRENT, 2007).

A grelina é responsável por estimular o apetite. Ela é produzida no estômago e no intestino e sinaliza, no cérebro, a vontade de comer. Sua concentração no sangue varia durante o dia. Antes das refeições, ela atinge picos, criando a sensação de fome. Depois, ela cai, contribuindo para a sensação de saciedade. Já a leptina é produzida nas células de gordura e em quantidades proporcionais à massa do indivíduo. Quanto maior a quantidade de gordura estocada, maior a sua concentração (KHOK; JAKOBSDOTTIR; DRENT, 2007). A grelina atua na regulação da ingestão alimentar, peso corporal, síntese do hormônio de crescimento e secreção de gastrina e insulina. Dentre esses hormônios, a colecistocinina apresenta grande relevância nos processos digestivos e de saciedade e é um dos mais abundantes neuropeptídeos no cérebro (HEISLER et al., 2007).

Historicamente, o cérebro era considerado insensível à insulina. Atualmente, já se sabe que a insulina exerce ações metabólicas, neurotróficas, neuromodulatórias e neuroendócrinas no cérebro (PLIQUETT et al., 2006). Participa da plasticidade sináptica, regulação da ingestão de alimento e peso corporal. A resistência à absorção de insulina pode induzir indiretamente à obesidade, à intolerância à glicose e dislipidemia (PLIQUETT et al., 2006) associadas com uma resistência neuronal central aos sinais de adiposidade insulínicos, principalmente nos homens (HALLSCHMID et al., 2008). O SNC controla a ingestão e o gasto de energia por meio de um complexo circuito de neurotransmissores e neuromoduladores. Atualmente, busca-se compreender a relevância fisiológica desses sistemas e o papel que desempenham na obesidade (RIBEIRO, 2009). Esse complexo circuito age de forma integrada, interferindo nas sensações de fome, saciedade, esvaziamento e plenitude gástrica. De forma simplificada, esse processo ocorre da seguinte maneira: primeiramente, o cérebro é informado sobre a quantidade de alimentos ingeridos e sobre o seu conteúdo em nutrientes por sinais aferentes. O trato gastrointestinal é equipado com quimiorreceptores e mecanorreceptores especializados que monitoram a atividade fisiológica e passam informações ao cérebro, principalmente, por meio do nervo vago. Essas informações aferentes constituem uma classe de “sinais de saciedade” e formam parte do controle do apetite pré-absortivo. A fase pós-absortiva inicia-se quando

os nutrientes sofrem digestão e atravessam a parede intestinal para entrar na circulação.

Assim, esses produtos que refletem o alimento consumido podem ser metabolizados nos tecidos ou órgãos periféricos, ou podem entrar diretamente via circulação, sendo que, em qualquer dos casos, esses produtos constituem uma outra classe de sinais metabólicos da saciedade. Adicionalmente, os produtos de digestão e agentes responsáveis por seu metabolismo podem alcançar o cérebro e ligar-se a quimiorreceptores específicos, influenciar a síntese de neurotransmissores ou alterar algum aspecto do metabolismo neuronal, sendo que em cada caso, o cérebro é informado sobre alguns aspectos do estado metabólico resultante do consumo de alimentos.

Complementando esse mecanismo, Naslund et al. (1997) relatam que isto ocorre porque após ingestão alimentar uma cascata de hormônios é liberada de diferentes partes do trato gastrointestinal e esses podem influenciar funções que promovem digestão de nutrientes por meio de ações na motilidade, secreção e absorção. Entre os principais hormônios liberados com a presença do alimento na luz gastrointestinal tem-se a colecistocinina (CCK), secretina, gastrina, peptídeo YY (PYY), polipeptídeo inibidor da gastrina, grelina dentre outros. O esvaziamento gástrico, motilidade gastrointestinal e funções biliares são promovidos pelo CCK e PYY, enquanto o estímulo da secreção do suco gástrico, impedimento do refluxo gástrico para o esôfago durante aumento da atividade gástrica e aumento do esvaziamento gástrico é promovido pela gastrina. A presença de alimentos na luz intestinal favorece o aumento de CCK, gastrina e secretina, estimulando com isso a secreção gástrica e secreção pancreática exócrina. A CCK estimula a liberação do PYY e esse inibe a liberação da CCK, sendo que o PYY pode também atuar freando o íleo, diminuindo o esvaziamento gástrico e trânsito intestinal.

Da mesma forma, o hipotálamo também exerce influência na auto-seleção de alimentos, nas respostas a dietas com alto conteúdo protéico, no desbalanceamento de aminoácidos, na placentofagia, no estresse alimentar, na textura dietética, na consistência e paladar, na aprendizagem aversiva, no olfato e nos efeitos de manipulações hormonais. O hipotálamo é referido como o “*gate keeper*” da sinalização do apetite e recebe respostas do córtex e da periferia do cérebro. O controle hipotalâmico do apetite é um mecanismo complexo e está ligado não somente ao cérebro, mas a sistemas e sinais periféricos que atuam via circuitos de recompensa (HEISLER et al., 2007). O hipotálamo lateral está envolvido nos sistemas catecolaminérgico e serotoninérgico, participa do controle circadiano da alimentação, de atividades espontâneas devidas à excitabilidade de neurônios no sistema motor e de diferenças sexuais típicas na alimentação. O hipotálamo basomedial e a expressão

gênica do neuropeptídeo Y (NPY) estão diretamente relacionados com o decréscimo protéico na dieta e com o aumento na ingestão de alimento (SIMPSON, MARTIN & BLOOM, 2009). Associado ao hipotálamo, o NPY é um importante regulador do peso corporal e da ingestão alimentar. O NPY age em cinco diferentes receptores (Y1 a Y5) e a maioria dos neurônios que expressam o NPY está localizada no núcleo arqueado do hipotálamo (ARC).

O ARC vem sendo considerado, em estudos recentes (HEISLER et al., 2007; HISLER et al., 2006; WARD et al., 2008) como a chave para a regulação do apetite. Em ratos, lesões no ARC resultaram em obesidade e hiperfagia (HEISLER et al., 2007; WADE et al., 2008). Os neurônios do ARC expressam neurotransmissores anabólicos (orexígenos, responsáveis pela sensação de fome) e catabólicos (anorexígenos, responsáveis pela saciedade) e estão inervados com o núcleo ventromedial (VMH), o núcleo paraventricular (PVN) e o hipotálamo lateral (LH). A ingestão alimentar é modulada também pelas estruturas límbico-corticais do cérebro, como a amígdala e o córtex pré-frontal, que estabelecem mecanismos de *feedback* com o hipotálamo lateral e estão relacionados à atribuição de valor hedônico ao alimento, como sabor, aparência, textura etc. (HEISLER et al., 2007).

O hipocampo, além de exercer funções essenciais nos processos de aprendizagem e memória, também participa do controle da alimentação. Possui múltiplas funções na motivação para consumo de alimentos, e pesquisadores começam a enfatizar o papel dos mecanismos de aprendizagem e memória no controle do comportamento alimentar. É reconhecido que o controle da ingestão de alimento depende da habilidade dos animais em codificar e representar na memória uma variedade de informações sobre suas experiências com os alimentos. Estudos farmacológicos de funções serotoninérgicas e colinérgicas no hipocampo contribuem para o conhecimento dos mecanismos envolvidos em alterações de longo prazo da memória e da aprendizagem.

O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) participa no controle da ingestão energética e também na preferência pela gordura. Animais que exibem alta preferência por gordura podem apresentar exagerada sensibilidade ao hormônio liberador da corticotropina. Estudo desenvolvido por Leal e Moreira (1996) investigou em ratos o efeito da restrição de alimentos nos ritmos de diferentes níveis de atividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e a variação diurna das respostas da pituitária e adrenal aos seus principais hormônios (SIMPSON; MARTIN; BLOOM, 2009). A desregulação do eixo HPA está implicada na fisiopatologia de várias outras doenças, além da obesidade, como transtornos de humor e distúrbios de ansiedade generalizada (HEISLER et al., 2007). A atividade do eixo HPA é mediada por múltiplas

respostas, convergindo para o núcleo paraventricular do hipotálamo (PVH).

O balanço na ingestão de carboidratos parece envolver a ação do ácido gama-aminobutírico (GABA), da noradrenalina e do NPY, em associação com corticosterona e glicose circulantes no sangue. Um dos locais de ação destas substâncias no cérebro é a região medial do hipotálamo. Experimentos nos quais ratos podem selecionar os três macronutrientes (proteína, carboidratos e gordura), separadamente oferecidos, revelam que estes neuroquímicos especialmente potencializam a ingestão de carboidratos e têm pequeno ou nenhum impacto no consumo de proteína e gordura. No caso do NPY, que participa no controle da ingestão e metabolismo dos carboidratos, o nível varia no hipotálamo do nascimento à puberdade e, somente em ratas fêmeas adultas, há variação na concentração deste neuropeptídeo. Nas fêmeas, a baixa preferência por gordura pode ser consequência do esteróide estrogênio, o qual tem sido associado à supressão de ingestão de gordura (WADE et al., 2008).

Um grupo de substâncias no hipotálamo controla especificamente a ingestão de gordura. Estas substâncias incluem o peptídeo galanina, peptídeos opióides e o mineralocorticoide aldosterona, que agem no hipotálamo medial potencializando a ingestão de gordura. Esta ação é mais intensa nas últimas horas do ciclo alimentar e pode ocorrer independentemente da ação da corticosterona. A monoamina dopamina pode atenuar os efeitos da galanina e dos opióides na ingestão de gordura.

A serotonina é liberada de neurônios serotoninérgicos e age em receptores de neurônios pós-sinápticos antes de ter significado funcional. O consumo de uma refeição altamente protéica aumenta o nível sanguíneo de muitos aminoácidos, contribuindo com mais aminoácidos neutros competindo com o triptofano, resultando em reduzida entrada de triptofano no cérebro e reduzida síntese de serotonina. A administração de triptofano pode aumentar a síntese de serotonina até duas vezes mais, entretanto, não potencializa a liberação de serotonina apreciavelmente. Uma questão relevante é determinar em que circunstância particular poderia o triptofano exibir uma possível ação antidepressiva. A relação entre serotonina (5-HT) e o HPA tem sido muito estudada nos últimos trinta anos, mas seus mecanismos de interação ainda não foram bem definidos (HEISLER et al., 2007). A serotonina tem efeito inibitório em agressão e dados clínicos sugerem que seu baixo nível no cérebro está associado à agressão direcionada a outros e à agressão por suicídio. Estudos animais sugerem que a serotonina esteja também envolvida no controle da ingestão de alimento, com altos níveis de serotonina diminuindo a ingestão energética total, ou seletivamente diminuindo a seleção de carboidratos em relação à proteína.

A tirosina é a substância precursora das catecolaminas dopamina e noradrenalina; o uso experimental e clínico de tirosina é similar ao de triptofano, a carga de tirosina não afeta necessariamente a neuropsicologia relacionada ao baixo nível de catecolaminas. O efeito da tirosina no humor tem sido estudado, revelando que o baixo nível de catecolaminas pode estar também relacionado com a etiologia da depressão. L-fenilalanina é precursor direto da tirosina e também um precursor das catecolaminas; no entanto, é ainda controverso o efeito deste precursor em diversas circunstâncias de consumo de alimento.

A histamina tem sido implicada no controle do despertar, metabolismo energético cerebral, atividade locomotora, liberação de hormônios, comportamento sexual, percepção de dor, alimentação e ingestão de água. É um dos neurotransmissores que suprimem o apetite, sendo que a interação de neurônios histaminérgicos com outros neurônios em centros de saciedade ainda não está clara. Estudo realizado por estes autores evidenciou que a histamina inibe a liberação de noradrenalina no hipotálamo e suprime a ingestão alimentar, apresentando ação anorética. Baseados em observação clínica, Morimoto, Yamamoto e Yamatodani (2001) verificaram que alguns antidepressivos e antipsicóticos com atividade anti-histaminérgica estimulam a ingestão de alimento e o aumento de peso corporal.

A colina é precursora do neurotransmissor acetilcolina; como o triptofano, tirosina, fenilalanina e histidina, que são aminoácidos, a colina está presente na dieta como um constituinte da gordura (fosfatidilcolina). Kopf et al. (2001) testaram os possíveis efeitos da administração combinada de glicose e colina na memória e aprendizagem de camundongos. Verificaram que baixas doses de colina agem sinergicamente melhorando a memória, efeito possivelmente devido à liberação de acetilcolina, reforçando o fato de as funções colinérgicas serem influenciadas por certas condições da ingestão de precursores dietéticos.

Uma vez compreendidos o papel desses diversos hormônios na alimentação, é importante também compreender que existem dois sistemas neuronais que estão intimamente associados à ingestão alimentar excessiva e, conseqüentemente, o excesso de peso. Esses sistemas são o sistema canabinóide (CB) e o sistema serotoninérgico (WARD et al., 2008). O papel da serotonina na regulação do apetite já foi discutido anteriormente. O sistema CB também exerce papel importante nesse mecanismo. O efeito da estimulação do apetite causado pela *cannabis sativa* (conhecida popularmente como maconha), já é conhecido há mais de dois mil anos. O princípio ativo da maconha e os receptores agonistas CB estão associados a esse excesso de apetite em humanos e animais. Estudos com

ratos (WARD et al., 2008; WADE et al., 2008) demonstraram que a destruição dos receptores CB diminuiu a ingestão alimentar e a escolha por alimentos mais palatáveis, como os carboidratos, a gordura e os açúcares, causando, conseqüentemente, a perda de peso nesses animais. De modo contrário, ratos sem o receptor serotoninérgico (5-HT), tornaram-se hiperfágicos e obesos. Esses mesmos estudos (WARD et al., 2008; WADE et al., 2008) demonstraram que o agonista do receptor 5-HT<sub>2C</sub> m-clorofenilpiperazina (mCPP) diminuiu a ingestão alimentar e produz uma redução crônica do peso corporal em animais de laboratório. Em humanos, o 5-HT agonista indireto (fenfluramina e dexfenfluramina) foi usado durante alguns anos para tratamento da obesidade, já que produz perda de peso significativa e diminuição sustentada do apetite. Esses resultados foram atribuídos ao receptor 5-HT<sub>2C</sub>, que vem sendo considerado como um agente antiobesidade. Entretanto, para reduzir efetivamente o apetite, essa substância deveria ser ministrada em uma dose que produz alto nível de ansiedade (WARD et al., 2008).

Em um estudo realizado por Rowland, Mukherjee e Robertson (2001) foi administrada a dexfenfluramina em ratos com livre acesso à comida. Após a administração da substância, observou-se uma redução drástica no consumo de alimentos, principalmente os que continham açúcar. Outro estudo realizado por Ward et al. (2008) demonstrou que a administração de substâncias que inibem os agonistas dos receptores CB diminuem a motivação em ratos para consumo de alimentos palatáveis. Apesar de esses estudos demonstrarem a importância do receptor CB na diminuição da ingestão alimentar, eles não especificam o caminho do mecanismo de ação desse efeito.

#### INTERAÇÕES ENTRE MECANISMOS NEUROLÓGICOS, BIOQUÍMICOS E AMBIENTAIS

Diversos autores têm adotado uma perspectiva evolucionista para explicar a ineficácia dos sistemas regulatórios do organismo em controlar o excesso de peso e o aumento do consumo de alimentos na sociedade moderna. Achados que suportam esta hipótese são abundantes na literatura (BERTHOUD, 2007; ROLLS, 2007a; ROLLS, 2007b; GRABENHORST, ROLLS; BILDERBECK, 2008; WARDLE, 2007; MIETUS-SNYDER; LUSTIG, 2008).

Considera-se que, durante a evolução da espécie humana, o sistema nervoso desenvolveu mecanismos dedicados à procura de alimento e à defesa contra a inanição, mas não contra a obesidade. O cérebro se especializou em escolher os alimentos mais em função de seus aspectos sensoriais como cor, formato, sabor e textura, do que de sua equivalência metabólica em termos de proteína, carboidrato ou gordura (ROLLS, 2007b). Além disso, os mecanismos de saciedade tomaram como critério a variedade de alimentos, garantindo a ingestão de toda a gama de substâncias nutricionais necessárias à sobrevivência.

Nas áreas gustativas do córtex orbitofrontal, dos 112 neurônios que respondem a cada uma destas

modalidades, muitos são unimodais (34% gustativos, 13% olfativos e 21% visuais), mas em estreita proximidade. Alguns apresentam convergência, respondendo aos inputs gustativos e visuais (13%), gustativos e olfatórios (13%) e olfatórios e visuais (5%). Os neurônios multimodais possuem sensibilidade correspondente à duas modalidades e exercem atividades discriminativas como, por exemplo, respondem mais para estímulos visuais que significam suco de fruta doce do que para aqueles que significam solução salina, ou respondem para gosto doce em uma tarefa de discriminação olfativa para odor de fruta. Isto parece acontecer nas áreas corticais orbitofrontais nas quais as representações do sabor são construídas e onde o sabor é utilizado para dar significado a uma representação que é melhor evocada por uma combinação de *inputs* gustativos e olfatórios. Sete dos nove neurônios olfatórios responsivos ao odor de alimentos declinam sua resposta para o odor de alimentos quando ingeridos até a saciação. E oito dentre os nove neurônios que apresentam resposta seletiva à direção do alimento também apresentam redução de sua resposta visual para alimentos após saciação. Uma parte da representação olfatória nesta região está relacionada ao valor hedônico do estímulo olfatório e o prazer eliciado pelo odor do alimento é, pelo menos em parte, o que é representado. Uma implicação disto é que, se um alimento é ingerido até a saciação, a redução do apetite para outros alimentos é, frequentemente, incompleta, e este efeito pode levar ao aumento da ingestão quando uma variedade de alimentos é disponibilizada (ROLLS, 2007b).

Portanto, o elemento sensorial, específico dos mecanismos de saciação, corresponde ao decréscimo do apetite por um alimento em particular quando a quantia ingerida se torna suficiente, sem haver decréscimo do apetite para outros alimentos. Este é um fator importante que influencia o quanto de cada alimento é ingerido em uma refeição e explica porque o organismo humano tende a aumentar a ingestão quando aumenta a variedade de alimentos disponíveis. Estes mecanismos, de suma importância para a sobrevivência humana nas épocas remotas, têm sido considerados responsáveis pela alimentação excessiva e aumento da incidência de obesidade nos últimos 30 anos (ROLLS, 2007b).

Um órgão sensorial é a parte especializada do corpo que é seletivamente sensível a alguns tipos de mudanças no ambiente e não a outros. Paladar, olfato, visão e audição, agindo principalmente por intermédio do hipotálamo, podem afetar o estado corporal e o comportamento; promovem reflexos, liberação de hormônios e ajustamento visceral, assim como, desempenho somático. O sabor do alimento e o estado corporal podem não ser tão essenciais ou críticos no controle da ingestão protéico-energética de animais de laboratório. Independente da fonte de carboidratos

(sacarose ou amido), animais adultos geralmente apresentam constante ingestão energética, apesar de que animais que consomem sacarose apresentam maior peso corporal. Algumas propriedades sensoriais do alimento ingerido recebem prioridade sobre os aspectos fisiológicos internos no controle da ingestão. Mudança na densidade energética das dietas promove efeito imediato no comportamento alimentar do rato; o padrão alimentar é claramente afetado por algumas propriedades dos alimentos.

Os receptores do paladar possuem habilidades sensoriais peculiares, e participam ainda sensorialmente no monitoramento da ingestão de alimento, associado ao olfato, ao tato e a temperatura, regulando o comportamento e a homeostase corporal. O senso do paladar ou a gustação é um mecanismo quimiosensório primário que detecta e identifica muitos estímulos em condições animais e humanas. O paladar define nossa ingestão de alimentos, bebidas e medicamentos; deficiência no paladar para substâncias doce, azeda, ácida e salgada pode estar associada a doenças e desordens que vão desde a obesidade, hipertensão, má nutrição e diabetes até algumas doenças neurodegenerativas.

Os botões do paladar são encontrados principalmente na língua, variando em número e tipo, em estruturas denominadas papilas. O processo quimiosensório apresenta um esquema de transdução de sinal para substâncias. Íons eletricamente ativados podem passar pelas células através das membranas celulares, via canais de íon. Sinais para doce e amargo são geralmente mais complexos quimicamente do que para o sal e o azedo. Diferenças genéticas na sensação do paladar influenciam o comportamento humano quanto à escolha de alimentos, e podem também afetar o peso corporal e mesmo a susceptibilidade a certas doenças.

Considera-se que a ingestão de alimento é claramente controlada por uma série de fatores cognitivos, incluindo representações mnemônicas dos alimentos e seu contexto ambiental, bem como propriedades emocionais e de recompensa destas representações e seu impacto hedônico. Estes principais processos corticais determinam o quanto um alimento em particular é desejado e podem, frequentemente, se sobrepor à saciação. Como são constantemente estimulados no ambiente socioeconômico moderno, resultam em aumento do consumo de energia (BERTHOUD, 2007; GRABENHORST; ROLLS; BILDERBECK et al, 2007).

A motivação também exerce grande influência no consumo alimentar e tem um aspecto explícito e outro implícito ou inconsciente. Para Berridge e Robinson (2003) o querer ou saliência do incentivo é um aspecto motivacional mais que um componente afetivo da recompensa. Sua atribuição transforma informação meramente sensorial sobre a recompensa (localização,

sons e cheiros) em incentivos atrativos, desejados e capazes de levar a pessoa a um grande empenho para consegui-los. Os efeitos visuais e outros estímulos que conduzem ao alimento, incluindo os anúncios de publicidade, ativam os sistemas cerebrais associados à recompensa podendo, para alguns indivíduos, contribuir ainda mais para a obesidade. A ingestão excessiva de alimentos pode produzir respostas fisiológicas semelhantes àquelas da adição de drogas. Muitas pessoas referem utilizar a comida para se “automedicarem” contra problemas emocionais (DAVIS et al., 2004).

Os processos cognitivos podem ter uma influência fundamental no modo como o valor hedônico de um alimento é representado e, neste nível de processamento, as propriedades associadas a cada alimento exercem profunda influência no empenho do indivíduo para obtê-lo. Esta sensação de prazer é influenciada por elementos cognitivos e afetivos que vão além do sabor intrínseco do alimento (GRABENHORST; ROLLS; BILDERBECK, 2007). O valor de recompensa, atribuído cognitivamente e afetivamente, frequentemente se sobrepõe ao controle homeostático aos sinais fisiológicos da fome e saciedade que regulam a ingestão de alimento e peso corporal (TATARANNI e DELPARIGI, 2003). Estudos de neuroimagem demonstraram que o padrão de respostas cerebrais varia conforme as representações cognitivas e afetivas que são atribuídas ao alimento, antes mesmo de ingeri-lo: se é favorito ou não, se tem baixa ou alta caloria, é rico ou pobre em carboidratos ou em gorduras etc. Estas representações dependem do modo como ele é apresentado (imagem, som, cheiro, sabor) e das circunstâncias associadas. Estas redes cerebrais, especializadas em ativar o sistema de recompensa, incluem a ínsula, o cíngulo anterior e o córtex orbitofrontal (PLIQUETT et al., 2006).

Desde os tempos de Penfield e Faulk (1955), o córtex insular já era considerado responsável pelas funções psicossomáticas e de regulação autonômica. Possui conexões com diversas regiões e sistemas cerebrais envolvidos no processamento visceral, vestibular, da atenção, dor, emoção, informações verbais, motoras, musicais e sensoriais. Juntamente com o córtex orbitofrontal e o pólo temporal, o córtex insular também se relaciona de forma importante com várias classes de comportamento complexo e coordena nosso ambiente interno com o espaço extrapessoal, estabelecendo o equilíbrio entre experiência, afeto e comportamento. Como a alimentação é frequentemente direcionada pelo valor hedônico do alimento, a resposta cerebral ao componente afetivo do paladar e olfato pode contribuir para o que e o quanto nós comemos. A resposta insular a antecipação sensorial-estimulada da recompensa do alimento pode representar um marcador neural da propensão ao ganho de peso (TATARANNI e DELPARIGI, 2003). Nagai, Kishi e Kato (2007) realizaram

uma revisão da literatura investigando o papel integrativo destas estruturas na função psicossomática e concluíram que pode levar à hiperfagia ou anorexia. Afirmaram também que o córtex insular pode estar envolvido nas desordens do humor, nos transtornos do estresse pós-traumático, do pânico, alimentares, transtorno obsessivo-compulsivo e esquizofrenia.

O córtex pré-frontal ventromesial também tem sido fortemente implicado no sistema neural necessário para tomar decisões vantajosas quando várias opções estão disponíveis para a ação. Uma função crítica neste processo consiste em ativar sentimentos ou estados emocionais dos pensamentos (crenças) sobre eventos recompensadores ou punitivos que não estão cotidianamente presentes no ambiente imediato. Pacientes com lesão nesta estrutura apresentam incapacidade para acessar vantajosamente as consequências futuras, tanto positivas quanto negativas. Seu comportamento é sempre guiado pelas contingências imediatas, semelhante ao dos usuários de substâncias psicoativas (DAVIS et al., 2004). Os autores investigaram o comprometimento do processo de tomada de decisão em 41 mulheres com sobrepeso e obesidade aplicando um questionário que mensurou a tendência do indivíduo de comer em resposta à raiva/frustração, ansiedade ou depressão. Utilizaram também um teste para avaliar a tendência a tomar boas decisões e, conseqüentemente, a capacidade de aprender com a experiência a partir de situações da vida diária que acarretam recompensa ou punição, nos moldes de jogos de cartas (jogos de azar). Encontraram pior desempenho entre aqueles que comiam em excesso quando deprimidos e aqueles com maior IMC. Concluíram que o aumento do IMC pode levar a períodos mais frequentes de humor depressivo e, então, à maior hiperfagia. E que a manutenção de um corpo com peso normal parece depender da força dos processos inibitórios corticais necessários à boa tomada de decisão sobrepondo-se à força do impulso a consumir calorias. Os obesos seriam mais sensíveis às propriedades de recompensa do alimento e “míopes” para as consequências negativas futuras de determinada dieta com teor nutricional pobre, tornando-se propensos a comer mais por impulso que pela tomada de decisão.

A partir de uma revisão da literatura Mietus-Snyder e Lustig (2008) apresentaram um modelo teórico que integra os diferentes fatores cerebrais envolvidos na alimentação – saciação, recompensa e estresse – para explicar os sistemas que eliciam os mecanismos fisiológicos de sobrevivência humana que se sobrepõem à homeostase e contribuem para o ganho de peso. Para os autores, os centros de controle que regulam o apetite e o gasto de energia situam-se em regiões profundas, entre três áreas do sistema límbico primitivo compreendendo hipotálamo, área tegmental ventral e amígdala. Cada uma destas áreas percebe uma sensação distinta, mas complementar que leva ao

comportamento alimentar. Projeções descendentes dos neurônios hipotalâmicos podem modular a ingestão de alimento modificando a capacidade de controle da saciação. Sob ação crônica de insulina podem inibir a sinalização da lecitina que, por sua vez, provoca diminuição da atividade simpática e aumento da atividade vagal, reduzindo o gasto de energia e promovendo seu armazenamento. Além disso, a ação crônica da insulina na área tegmental ventral desregula as vias hedônicas da recompensa que, por seu turno, aumentam o comportamento de busca do alimento, especialmente para os ricos em gordura ou açúcar, e isto resulta na ingestão excessiva de energia. E, finalmente, a ativação crônica da amígdala, sob condições de estresse, depressão ou ansiedade, aumenta a secreção de cortisol. Esta produção excessiva de cortisol leva ao acúmulo de gordura visceral e aumento na sinalização da lecitina, perpetuando o ciclo vicioso de ganho de peso. De acordo com os autores, quando a pessoa entra neste “triângulo límbico”, é virtualmente impossível sair sem assistência adequada, incluindo, além das práticas nutricionais e farmacológicas, orientação familiar, intervenção psicológica e redução do estresse.

#### APETITE E SACIEDADE

Sob condições usuais, o alimento é ingerido após a percepção da fome e a ingestão termina quando a sensação de saciedade é alcançada. Sistemas distintos são responsáveis pelo início e término do consumo de alimento; cada um é regulado por sinais de respostas oriundos do sistema central e periférico, incluindo trato gastrointestinal, fígado, cérebro e sistemas sensoriais periféricos.

Alterações do apetite são observadas nas várias fases do ciclo reprodutivo. Nas fêmeas, geralmente, os períodos gestacional e puerperal ocorrem com maior consumo alimentar, tanto em relação aos outros períodos quanto em relação ao consumo alimentar verificado em machos da mesma espécie. As dietas afetam a secreção corporal de hormônios e estes influenciam o comportamento. Variação na ingestão de nutrientes depende do sexo e pode estar relacionada, em parte, aos hormônios circulantes, em particular os hormônios adrenais e esteróides gonadais.

Saciedade é o estado no qual a alimentação é inibida, e geralmente ocorre como consequência de haver comido. Após o consumo de uma refeição, o trato gastrointestinal parece ter a maior participação na saciedade, que resulta na cessação da refeição, assim como, no controle da duração da saciedade. A saciedade pode ser descrita pela duração e/ou tamanho da refeição. A intensidade de resposta da saciedade é correspondente ao intervalo entre refeições ou ocasiões de alimentação e/ou à quantidade de alimento consumido na próxima refeição.

Um regulador circadiano parece dominar a motivação alimentar durante o final da noite, interagindo com os sinais que reportam a quantidade de calorias nos intestinos. Estudo com ratas, conduzido por Strubbe e Gorissen (1980), demonstrou a contribuição dos sinais de saciedade e de regulação circadiana, no controle do comportamento alimentar. Estes sinais podem contribuir para a saciedade durante outras partes do ciclo claro-escuro, quando a alimentação é dependente dos requerimentos de energia mais imediatos.

Muitos neuropeptídeos têm sido propostos como fatores centrais da saciedade, mas poucos têm uma função fisiológica bem definida. A diminuição na ingestão de alimento provavelmente envolve também alguns dos processos reguladores da saciedade na manifestação do comportamento alimentar em condições experimentais. A redução na ingestão de dieta é o primeiro sinal comportamental de resposta à deficiência de aminoácidos, induzida após a refeição com uma dieta desbalanceada quanto ao conteúdo destes elementos. Estudos que envolvem os efeitos pós-prandiais do desbalanceamento de aminoácidos têm mostrado que respostas a estas dietas envolvem primeiro, o reconhecimento do desbalanceamento e após, a rejeição da dieta.

#### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Claramente, muitos neurotransmissores e estruturas do SNC participam na regulação do comportamento alimentar. Metodologias comportamentais sofisticadas têm-nos permitido compreender alguns dos parâmetros psicológicos que estão envolvidos nos processos neurais. No entanto, há reduzida informação sobre as mudanças celulares e moleculares que estão envolvidas na manifestação do comportamento e ação de eventos ambientais na modificação dos processos fisiológicos básicos. A psicobiologia tem contribuído com um impressionante conjunto de informações, que revela a plasticidade do sistema nervoso em todos os estágios de desenvolvimento.

Foi visto que o comportamento alimentar está diretamente relacionado ao cérebro e ao sistema nervoso, bem como às condições mentais e emocionais. A aplicação da dieta no estudo das desordens comportamentais representa uma nova fronteira no campo da psicobiologia. Em se tratando do ser humano, devem ser levados em conta fatores como variáveis sociais, hábitos alimentares, nível de informação ou educação. A pressão das indústrias de alimentos e da mídia leva às distorções cognitivas e um generoso aumento no consumo de alimentos, com aumento excessivo da ingestão de alimentos altamente palatáveis e de baixo valor energético (basicamente carboidratos e gorduras), com consequências preocupantes para a saúde da população.

A interação entre os aspectos neurais, fisiológicos, endócrinos e comportamentais no processo de regulação da fome e saciedade estão intimamente relacionados ao comportamento alimentar. A compreensão dos processos psicobiológicos ligados direta e indiretamente à alimentação favorece o desenvolvimento da neurociência nutricional, que proporciona compreensão mais clara da complexa relação sociobiológica dos seres vivos com o ambiente. Diante disso, conclui-se que vários mecanismos homeostáticos estão envolvidos no controle do equilíbrio energético. Mesmo diante de todo avanço científico que já ocorreu acerca dos sistemas neurais, muito ainda precisa ser esclarecido em relação a esse complexo mecanismo de regulação do consumo de alimentos.

## REFERÊNCIAS

- BERRIDGE, K. C.; ROBINSON, T. E. Parsing reward. **Trends Neurosci.**, Cambridge, v. 26, n. 9, p. 507-513, Sep. 2003.
- BERTHOUD, H. R. Interactions between the “cognitive” and “metabolic” brain in the control of food intake. **Physiol. Behav.**, Elmsford, v. 91, n. 5, p. 486-498, Aug. 2007.
- COLL, A. P.; FAROOQI, I. S.; O’RAHILLY, S. The Hormonal control of Food Intake. **Cell**, Cambridge, v. 129, n. 2, p. 251-262, Apr. 2007.
- DAVIS, C. et al. Decision-making deficits and overeating: a risk model for obesity. **Obes. Res.**, Baton Rouge, v. 12, n. 6, p. 929-935, Jun. 2004.
- DUVAL, K. et al. Health-related quality of life in morbid obesity. **Obes. Surg.**, Oxford, v. 16, n. 5, p. 574-579, May 2006.
- GRABENHORST, F.; ROLLS, E.T.; BILDERBECK, A. How cognition modulates affective responses to taste and flavor: top-down influences on the orbitofrontal and pregenual cingulate cortices. **Cereb. Cortex**, New York, v. 18, n. 7, p. 1549-1559, Jul. 2008.
- HALLSCHMID, M. et al. Obese men respond to cognitive but not to catabolic brain insulin signaling. **Int. J. Obes. (Lond.)**, London, v. 32, n. 2, Feb. 2008.
- HEISLER L. K. et al. Serotonin activates the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis via Serotonin 2C receptor stimulation. **J. Neurosci.**, Baltimore, v. 27, n. 26, p. 6956-6964, Jun. 2007.
- HEISLER, L. K. et al. Serotonin reciprocally regulates melanocortin neurones to modulate food intake. **Neuron**, Cambridge, v. 51, n. 2, p. 239-249, Jul. 2006.
- KLOK, M. D.; JAKOBSDOTTIR, S.; DRENT, M. L. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. **Obes. Rev.**, Oxford, v. 8, n. 1, p. 21-34, Jan. 2007.
- KOPF, S. R. et al. Glucose plus choline improve passive avoidance behavior and increase hippocampal acetylcholine release in mice. **Neuroscience**, Oxford, v. 103, n. 2, p.365-371, 2001.
- LEAL, A. M.; MOREIRA, A. C. Feeding and the diurnal variation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and its responses to CRH and ACTH in rats. **Neuroendocrinology**, Basel, v. 64, n. 1, p. 14-19, Jul. 1996.
- LINDQVIST, A. et al. High-fat diet impairs hippocampal neurogenesis in male rats. **Eur. J. Neurol.**, Oxford, v. 13, n. 12, p. 1385-1388, Dec. 2006.
- MIETUS-SNYDER, M. L.; LUSTIG, R. H. Childhood obesity: adrift in the “limbic triangle”. **Annu. Rev. Med.**, Palo Alto, v. 59, p. 147-162, 2008.
- MORIMOTO, T.; YAMAMOTO, Y.; YAMATODANI, A. Brain histamine and feeding behavior. **Behav. Brain Res.**, Amsterdam, v. 124, n. 2, p. 145-150, Oct. 2001.
- NAGAI, M.; KISHI, K.; KATO, S. Insular cortex and neuropsychiatric disorders: a review of recent literature. **Eur. Psychiatry**, Paris, v. 22, n. 6, p. 387-394, Sep. 2007.
- NÄSLUND, E. et al. Gastrointestinal hormones and gastric emptying 20 years after jejunioileal derivation for massive obesity. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, London, v. 21, n. 5, p. 387-392, May 1997.
- OGDEN, C. L. et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. **JAMA**, Chicago, v. 295, n. 13, p. 1549-1555, Apr. 2006.
- PENFIELD, W.; FAULK, M. E. Jr. The insula; further observation on its function. **Brain**, London, v. 78, n. 4, p. 445-470, 1955.
- PLIQUETT, R. U. et al. The effects of insulin on the central nervous system – focus on appetite regulation. **Horm. Metab. Res.**, Stuttgart, v. 38, n. 7, p. 442-446, Jul. 2006.
- REAGAN, L. P. Insulin signaling effects on memory and mood. **Curr. Opin. Pharmacol.**, Oxford, v. 7, n. 6, p. 633-637, Dec. 2007.
- RIBEIRO, E. B. Studying the central control of food intake and obesity in rats. **Rev. Nutr.**, Campinas, v. 22, n. 1, p. 163-171, Feb. 2009.
- ROLLS, E. T. Sensory processing in the brain related to the control of food intake. **Proc. Nutr. Soc.**, London, v. 66, n. 1, p. 96-112, Feb. 2007b.
- ROLLS, E.T. Understanding the mechanisms of food intake and obesity. **Obes. Rev.**, Oxford, v. 8, suppl. 1, p. 67-72, Mar. 2007a.
- ROWLAND, N. E.; MUKHERJEE, M.; ROBERTSON, K. Effects of the cannabinoid receptor antagonist SR 141716, alone and in combination with dexfenfluramine or naloxone, on food intake in rats. **Psychopharmacology (Berl.)**, Berlin, v. 159, n.1, p. 111-116, Dec. 2001.
- SERPA NETO, A. et al. Fatores ambientais, comportamentais e neuroendócrinos envolvidos na gênese da epidemia da obesidade. **Arq. Bras. Ciênc. Saúde**. Santo André, v. 33, n. 1, p. 44-53, jan. 2008.
- SIMPSON, K. A.; MARTIN, N. M.; BLOOM, S. R. Hypothalamic regulation of food intake and clinical therapeutic applications. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, São Paulo, v. 53, n. 2, p. 120-128, Mar. 2009.

STRUBBE, J. H.; GORISSEN J. Meal patterning in the lactating rat. **Physiol. Behav.**, Elmsford, v. 25, n. 5, p. 775-777, Nov. 1980.

TATARANNI, P. A.; DELPARIGI, A. Functional neuroimaging: a new generation of human brain studies in obesity research. **Obes. Rev.**, Oxford, v. 4, n. 4, p. 229-238, Nov. 2003.

TAYLOR, V. H.; MACQUEEN, G. M. Cognitive dysfunction associated with metabolic syndrome. **Obes. Rev.**, Oxford, v. 8, n. 5, p. 409-418, Sep. 2007.

WADE, J. M. et al. Synergistic impairment of glucose homeostasis in ob/ob mice lacking functional serotonin 2C receptors. **Endocrinology**, Baltimore, v. 149, n. 3, p. 955-961, Mar. 2008.

WARD, S.J. et al. Effects of a Cannabinoid1 receptor antagonist and Serotonin2C receptor agonist alone and in combination on motivation for palatable food: a dose-addition analysis study in mice. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, Baltimore, v. 325, n. 2, p. 567-576, May 2008.

WARDLE, J. Eating behavior and obesity. **Obes. Rev.**, Oxford, v. 8, suppl. 1, p. 73-75, Mar. 2007.