

Serotonina e controle hipotalâmico da fome: uma revisão

FERNANDA DE MATOS FEIJÓ¹, MARCELLO CASACCIA BERTOLUCI², CÍNTIA REIS³

¹ Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Medicina - Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande de Sul - UFRGS; Mestre em Medicina - Ciências Médicas pela UFRGS, Porto Alegre, RS

² Doutorado em Medicina - Ciências Médicas pela UFRGS; Professor-Associado do Departamento de Medicina Interna da UFRGS e Professor Permanente do Programa de Pós-Graduação em Medicina - Ciências Médicas da UFRGS e Membro da Comissão Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina - Ciências Médicas da UFRGS, Porto Alegre, RS

³ Mestrado em Medicina, Ciências Médicas pela UFRGS, Porto Alegre, RS

RESUMO

Este trabalho revisa a participação do sistema serotoninérgico no controle da ingestão de alimentos e saciedade. É de grande interesse compreender a relevância desse sistema para o controle fisiológico do balanço energético e da obesidade. Mais de 35 anos de pesquisas sugerem que a serotonina (5-HT) desempenha um importante papel na saciedade. Assim, o sistema serotoninérgico tem sido um alvo viável para o controle de peso. A 5-HT apresenta controle sobre a fome e a saciedade através de diversos receptores, com diferentes funções. O receptor 5-HT_{2C} parece ser o mais importante na relação entre ingestão alimentar e balanço energético. Nesta revisão serão discutidos os mecanismos do sistema serotoninérgico envolvidos no controle da ingestão de alimentos e saciedade.

Unitermos: Serotonina; receptor 5-HT_{2C} de serotonina; regulação do apetite; resposta de saciedade; hipotálamo.

SUMMARY

Serotonin and hypothalamic control of hunger: a review

This paper reviews involvement of the serotonergic system in the control of food intake and satiety. It is of great interest to understand the relevance of this system for physiological control of energy balance and obesity. Over 35 years of research suggest that serotonin (5-HT) plays an important role in satiety. Thus, the serotonergic system has been a viable target for weight control. The 5-HT has control over hunger and satiety through different receptors with distinct functions. The 5-HT_{2C} receptor may be more important in the relationship between food intake and energy balance. This review will discuss the mechanisms of the serotonergic system involved in the control of food intake and satiety.

Keywords: Serotonin; receptor, serotonin, 5-HT_{2C}; appetite regulation; satiety response; hypothalamus.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Serviço de Medicina Interna do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS

Artigo recebido: 09/09/2010
Aceito para publicação: 02/11/2010

Correspondência para:
Fernanda de Matos Feijó
Rua Tamarandé, 1020 ap 210
CEP 91900-790
Porto Alegre, RS
Tel: (51) 99781106
femattosfeijo@hotmail.com

Conflito de interesses: Não há.

INTRODUÇÃO

A serotonina (5-HT) desempenha um importante papel no sistema nervoso, com diversas funções, como a liberação de alguns hormônios, regulação do sono, temperatura corporal, apetite, humor, atividade motora e funções cognitivas. Alterações nos níveis de 5-HT (baixos níveis ou problemas na sinalização com o receptor) têm sido relacionadas ao aumento do desejo de ingerir doces e carboidratos. Com quantidades normais de 5-HT, a pessoa atinge mais facilmente a saciedade e consegue maior controle sobre a ingestão de açúcares. Os níveis adequados deste neurotransmissor no cérebro dependem da ingestão alimentar de triptofano (aminoácido precursor da serotonina) e de carboidratos¹⁻³.

Mais de 35 anos de pesquisas sugerem que a 5-HT desempenha um importante papel na saciedade. Assim, o sistema serotoninérgico tem sido um alvo viável para o controle de peso. Medicamentos que inibem a recaptção de 5-HT são cada vez mais utilizados para emagrecer, sendo usados no tratamento da obesidade, pois intensificam o poder de saciedade nos componentes de pós-ingestão e pós-absorção dos alimentos. Vários subtipos de receptores de serotonina foram identificados, dos quais o 5-HT_{1B} e o 5-HT_{2C} têm sido reconhecidos por induzir a saciedade³⁻⁶. Revisamos a participação do sistema serotoninérgico cerebral no controle da ingestão de alimentos e saciedade, sendo este o objetivo desta revisão.

SISTEMA SEROTONÉRGICO

A 5-HT ou 5-hidroxitriptamina é uma indolamina, produto da hidroxilação e carboxilação do aminoácido triptofano. É produzida nos núcleos da rafe e lançada em todo o cérebro. A 5-HT é um neurotransmissor e, como tal, serve para conduzir a transmissão de uma célula nervosa (neurônio) para outra. A 5HT é secretada por neurônios serotoninérgicos e age em receptores de neurônios pós-sinápticos⁷⁻⁹.

As concentrações de 5-HT cerebrais estão relacionadas a alterações de comportamento e humor, ansiedade, agressividade, depressão, sono, fadiga, e ainda na supressão de apetite^{7,10}.

A 5-HT tem efeito inibidor da conduta juntamente a um efeito modulador geral da atividade psíquica. Assim, ela influi sobre quase todas as funções cerebrais, inibindo ou estimulando o ácido gama-aminobutírico (GABA). É dessa forma que a 5-HT regula o humor, o sono, a atividade sexual, o apetite, o ritmo circadiano, as funções neuroendócrinas, a temperatura corporal, a sensibilidade à dor, a atividade motora e as funções cognitivas^{7,8}.

O transportador de 5-HT (5-HTT) é responsável pela recaptção de 5-HT nos terminais nervosos serotoninérgicos. Estudos têm demonstrado que a inibição do 5-HTT, aumentando a estimulação pós-sináptica de 5-HT, diminui a ingestão alimentar e o ganho de peso corporal em ratos e humanos^{11,12}.

NEUROMODULAÇÃO ALIMENTAR

Numerosos peptídeos agem como neurotransmissores ou peptídeos hormonais, que aumentam ou diminuem a ingestão de alimento. A alimentação também está sob controle de um sistema central que é regulado por um delicado balanço entre monoaminas europeptídeos¹³⁻¹⁵.

Os níveis e as possíveis funções de diversos neurotransmissores são influenciados pelo estoque de seus precursores dietéticos. Os principais neurotransmissores incluem as aminas biogênicas (5-HT, dopamina, noradrenalina, histamina) formadas a partir de triptofano, tirosina e histidina, além de acetilcolina e glicina, que podem constituir-se a partir de colina e treonina. Os efeitos dos precursores podem ser suficientes para influenciar o humor e o comportamento em algumas circunstâncias, sendo a administração de componentes dietéticos purificados um meio de alterar parcialmente o metabolismo dos neurotransmissores, em experimentos ou procedimentos terapêuticos com animais e humanos^{7,13,14}.

A 5-HT, também envolvida na modulação do comportamento alimentar, tem sua atividade avaliada pela determinação do nível de seu principal metabólito, o ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). Em pacientes com anorexia nervosa, a concentração de 5-HT apresenta-se reduzida, enquanto em pacientes em tratamento apresenta-se acima da média dos indivíduos controle. A redução da 5-HT poderia estar relacionada com a redução na ingestão de aminoácidos essenciais, conseqüentemente do triptofano, precursor da serotonina, bem como na sensibilidade do receptor serotoninérgico (5-HT_{2C})^{14,15}.

Estudos animais sugerem que a 5-HT 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 carboidrato em relação à proteína^{3,13}.

Entre diversas espécies, em várias condições experimentais, existe forte evidência que o aumento na atividade pós-sináptica dos receptores serotoninérgicos provoca, posteriormente, redução na quantidade de alimento ingerido durante uma refeição e modifica o padrão de alimentação. A mesma evidência existe para o papel anorético da 5-HT, particularmente como resposta às dietas com desbalanceamento de aminoácidos^{13,16,17}.

Com níveis normais de 5-HT a pessoa sacia-se mais facilmente e inibe mais facilmente a ingestão de açúcares, sente-se satisfeita com mais facilidade e tem maior controle na vontade de comer doce^{3,8,18}.

Medicamentos que inibem a recaptção dos neurotransmissores de 5-HT, permitindo que os mesmos permaneçam em maior quantidade e por um tempo maior na fenda sináptica, promovem maior sensação de saciedade e, em estudos experimentais, demonstram aumento do metabolismo basal. Estes são cada vez mais utilizados nas dietas para perda de peso, como a sibutramina,

um sacietógeno que proporciona maior controle da fome (notadamente para doces). Os medicamentos que inibem seletivamente a recaptção de serotonina, como a fluoxetina e a sertralina, também diminuem a ingestão alimentar, porém não são indicadas para o tratamento da obesidade pois seu efeito não é específico em reduzir o peso, havendo recuperação de peso observada em estudos em longo prazo^{6,17-19}.

ASPECTOS FISIOLÓGICOS DA 5-HT NA INGESTÃO ALIMENTAR E NA SACIEDADE

A 5-HT apresenta controle sobre a fome e a saciedade através de diversos receptores, com diferentes funções. Existem sete famílias diferentes de receptores de 5-HT, e em algumas dessas famílias há vários subtipos de receptores, principalmente em receptores 5-HT1 e 5-HT2. Esses receptores são responsáveis pela redução da ingestão de alimentos associada à injeção de agonistas serotoninérgicos como quipazina, meta-clorofenilpiperazina e *d*-norfenfluramina no núcleo paraventricular²⁰⁻²⁷.

O receptor 5-HT_{2C} parece ser o mais importante na relação entre ingestão alimentar e balanço energético. Camundongos desprovidos desse gene tornam-se obesos e epiléticos, enquanto agonistas com atividade no receptor 5-HT_{2C} produzem diminuição da ingestão alimentar^{5,21-26}.

Agindo por meio de seu receptor 5-HT_{2C}, a 5-HT atua, diretamente, a clivagem da pró-ópio-melanocortina (POMC). Pelo receptor 5-HT_{1B}, a serotonina hiperpolariza e inibe, no núcleo arqueado, o neuropeptídeo Y (NPY) e a proteína relacionada à agouti (AGRP), deprimindo a transmissão inibitória gabaérgica da α -melanotropina (α -MSH) e do transcrito regulado por cocaína e anfetamina (CART). Estes mecanismos associados produzem saciedade e estímulo à termogênese. Por isso estes receptores têm sido investigados como metas fármaco-terapêuticas para o tratamento da obesidade^{17,30-32}.

A 5-HT, através da ação nos receptores 5-HT_{1B}, modula a liberação endógena de ambos os agonistas e antagonistas dos receptores da melanocortina, que são um dos componentes principais do circuito de controle da homeostase do peso corporal. A via da melanocortina é fundamental para hipofagia dos compostos serotoninérgicos. Pesquisas recentes esclareceram que os receptores de melanocortina 4 (MC4) são a chave que influenciam o apetite^{3,17,23,33}.

O agonista do receptor 5-HT_{2C}, BVT.X, em ratos obesos e magros, reduz significativamente o consumo alimentar sem alterar a atividade locomotora ou o consumo de oxigênio. A infusão prolongada com BVT.X em ratos obesos aumenta significativamente POMC mRNA e reduz o peso corporal, a gordura corporal e a ingestão alimentar. Camundongos sem o receptor de MC4 foram usados para avaliar a importância funcional da melanocortina no efeito da BVT.X sobre o comportamento alimentar. Estes não se mostraram sensíveis à hipofagia

induzida por BVT.X, demonstrando que o receptor de MC4 é uma via dependente de agonistas de 5-HT_{2C} para exercer efeitos sobre a ingestão de alimentos. O tratamento prolongado com BVT.X promove a perda de peso e a redução da gordura corporal^{3,31}.

O sistema canabinoide também apresenta interação com o sistema serotoninérgico. Estes sistemas podem sinergicamente modular o comportamento alimentar. Ainda são necessários estudos caracterizando as interações entre 5-HT e o receptor canabinoide 1 (CB1) para identificar os mecanismos subjacentes às interações entre o sistema canabinoide e serotoninérgico⁵.

Mais recentemente, o papel do receptor 5-HT_{2C} na homeostase da glicose também foi relatado em roedores. Estudos farmacológicos e genéticos mostram efeitos diretos do 5-HT_{2C} sobre a homeostase da glicose. Demonstrou-se melhora na tolerância à glicose em ratos tratados com inibidores da recaptção da serotonina. A interação entre serotonina e leptina na homeostase da glicose faz do sistema serotoninérgico um possível alvo para o tratamento de diabetes e obesidade.³⁴⁻³⁶

CONCLUSÃO

O sistema serotoninérgico apresenta controle sobre a fome e a saciedade através de diversos receptores, com diferentes funções. O receptor 5-HT_{2C} parece ser o mais importante na relação entre ingestão alimentar e balanço energético. Fica clara a importância deste sistema sobre o controle da ingestão e da saciedade e sua evidente interação sinérgica entre diferentes vias, especificamente entre 5-HT_{2C}, POMC e MC4 na regulação do balanço energético.

REFERÊNCIAS

1. Naves A, Paschoal V. Regulação Funcional da Obesidade. *Com Scientiae Saúde* 2007; 6(1):189-99.
2. Lam DD, Heisler LK. Serotonin and EnergyBalance: Molecular Mechanisms and Implications for Type 2 Diabetes. *Expert Reviews in Molecular Medicine* 2007; 9(5):1-24.
3. Lam DD, Przydzial MJ, Ridley SH, Yeo GSH, Roshford JJ, O'Rahilly S, Heisler LK. Serotonin 5-HT_{2C} Receptor Agonist Promotes Hypophagia via Downstream Activation of Melanocortin 4 Receptors. *Endocrinology* 2008; 149(3):1323-8.
4. Blundell JE. Serotonin and the Biology of Feeding. *Am J Clin Nutr* 1992; 55, 155S-9S.
5. Ward SJ, Lefever TW, Jackson C, Tallarida RJ, Walker EA. Effects of a Cannabinoid1 Receptor Antagonist and Serotonin_{2C} Receptor Agonist Alone and in Combination on Motivation for Palatable Food: Dose-Addition Analysis Study in Mice. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2008; 325:567-76.
6. Ferreira L, Gomes E. Estudo Sobre a Eficácia do Uso de Inibidores da Recaptção de Norepinefrina e Serotonina no Tratamento da Obesidade. *Revista Saúde e Pesquisa* 2009; 2(3):363-9.
7. Rossi L, Tirapegui J. Implicações do Sistema Serotoninérgico no Exercício Físico. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004; 48(2):227-33.
8. Ballone GJ-Serotonina- in. *PsiquWeb*, Internet, disponível em www.psiqweb.med.br, revisto em 2005.
9. Ribeiro EB. Studying the Central Control of Food Intake and Obesity in Rats. *Rev Nutr*. 2009; 22(1):163-71.
10. Bell C, Abrams J, Nutt D. Tryptophan Depletion and its Implications for Psychiatry. *Br J Psych*. 2001; 178:399-405.

11. Petrisic MS, Augood SJ, Bicknell RJ. Monoamine transporter gene expression in the central nervous system in diabetes mellitus. *Journal of Neurochemistry* 1997; 68, 2435- 2441.
12. Olivier B, Oorschot R V. 5-HT1B Receptors and Aggression: A Review. *Eur J Pharmacol* 2005; 526 (1-3):207-17.
13. Cambraia RPB. Aspectos Psicobiológicos do Comportamento Alimentar. *Rev Nutr.* 2004; 17(2):217-225.
14. Hermsdorff HHM, Vieira MAQM, Monteiro JBR. Leptina e sua Influência na Patofisiologia de Distúrbios Alimentares. *Rev Nutr.* 2006; 19(3):369-379, 2006.
15. Yakabi K, Kurosawa S, Tamai M, Yuzurihara M, Nahata M, Ohno S, *et al.* Rikkunshito and 5-HT2C receptor antagonist improve cisplatin-induced anorexia via hypothalamic ghrelin interaction. *Regulatory Peptides* 2010; 161, 97-105.
16. Luras A. Estudo de Fatores Centrais e Periféricos Relacionados ao Controle da Ingestão Alimentar em Modelos Experimentais. *Ensaios e Ciências: C. Biológicas, Agrárias e da Saúde* 2009; 13 (1):19-27.
17. Garfield AS, Heisler LK. Pharmacological Targeting of the Serotonergic System for the Treatment of Obesity. *J Physiol.* 2009; 587(1):49-60.
18. Simpson KA, Martin NM, Bloom SR. Hypothalamic Regulation of Food Intake and Clinical Therapeutic Applications. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009; 53(2):120-128.
19. Garfield AS and Heisler LK. Pharmacological targeting of the serotonergic system for the treatment of obesity. *J Physiol.* 2009; 587(1):49-60.
20. Mancini MD, Halpern A. Aspectos Fisiológicos do Balanço Energético. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002; 46(3):230-248.
21. Bickerdike MJ. 5-HT2C Receptor Agonists as Potential Drugs for the Treatment of Obesity. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2003; 3, 885- 897.
22. Miller KJ. Serotonin 5-HT2C Receptor Agonists: Potential for the Treatment of Obesity. *Mol Interv.* 2005; 5(5):282-91.
23. Heisler LK, Jobst EE, Sutton GM, Zhou L, Borok E, Thornton-Jones Z, *et al.* Serotonin Reciprocally Regulates Melanocortin Neurons to Modulate Food Intake. *Neuron.* 2006; 51(2):239-49.
24. Halford JC, Harrold JA, Boyland EJ, Lawton CL, Blundell JE. Serotonergic Drugs: Effects on Appetite Expression and Use for the Treatment of Obesity. *Drugs* 2007; 67(1):27-55.
25. Heisler LK, Pronchuk N, Nonogaki K, Zhou L, Raber J, Tung L, *et al.* Serotonin Activates the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis via Serotonin 2C Receptor Stimulation. *The Journal of Neuroscience* 2007; 27(26):6956-6964.
26. Canal CE, Mahautmr KC, Cao C, Bush ES and Airey DC. RNA editing of the serotonin 2C receptor and expression of Gaq protein: genetic mouse models do not support a role for regulation or compensation. *J Neurochem.* 2009; 108(5): 1136-1142.
27. Tarazi FI, Moran-Gates T, Wong EHF, Henry B, Shahid M. Asenapine induces differential regional effects on serotonin receptor subtypes. *J Psychopharmacol.* 2010; 24(3): 341-348.
28. Baez M, Kursar JD, Helton LA, Wainscott DB, Nelson DLG. Molecular biology of serotonin receptors. *Obes Res.* 1995; 3(Suppl.):4415-75.
29. Smith BK, York DA, Bray GA. Activation of hypothalamic serotonin receptors reduced intake of dietary fat and protein but not carbohydrate. *Am J Physiol.* 1999; 277:802-11.
30. Serpa NA, Saheb GCB, Arantes BS, Pedralli JJ, Silva RBS, Buriti NA. Fatores Ambientais, Comportamentais e Neuroendocrinológicos Envolvidos na Gênese da Epidemia da Obesidade. *Arq Bras de Ciências da Saúde* 2007; 33(1):44-53.
31. Qiu J, Xue C, Bosch MA, Murphy JG, Fan W, Rønnekleiv OK, Kelly MJ. **Serotonin 5-Hydroxytryptamine2C Receptor Signaling in Hypothalamic Proopiomelanocortin Neurons: Role in Energy Homeostasis in Females.** *Mol Pharmacol.* 2007; 72:885-896.
32. Xu Y, Jones EJ, Kohno D, Williams KW, Lee CE, Choi MJ, *et al.* 5-HT2CRs Expressed by Pro-Opiomelanocortin Neurons Regulate Energy Homeostasis. *Neuron.* 2008; 26; 60(4-2): 582-589.
33. Heisler LK, Cowley MA, Tecott LH, Fan W, Low MJ, Smart JL, *et al.* Activation of Central Melanocortin Pathways by Fenfluramine. *Science* 2002; 297 (5581):609-611.
34. Marston OJ, Heisler LK. Targeting the Serotonin 2C Receptor for the Treatment of Obesity and Type 2 Diabetes. *Hot Topics Neuropsychopharmacology* 2009; 34, 252-253.
35. Wade JM, Juneja P, MacKay AW, Graham J, Havel PJ, Tecott LH, Goulding EH. Synergistic Impairment of Glucose Homeostasis in ob/ob Mice Lacking Functional Serotonin 2C Receptors. *Endocrinology* 2008; 149(3):955-961.
36. Bechtholt AJ, Smith K, Gaughan S, Lucki I. Sucrose Intake and Fasting Glucose Levels in 5-HT1A and 5-HT1B Receptor Mutant Mice. *Physiol Behav.* 2008; 18; 93(4-5): 659-665.