

ANDERSON FELIPE DA SILVA SANTOS

**EXPRESSÃO DOS RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS D1 NO
NÚCLEO ACCUMBENS E ESTRIADO DE RATAS DESNUTRIDAS
DURANTE O PERÍODO PERINATAL**

Recife

2015

ANDERSON FELIPE DA SILVA SANTOS

**EXPRESSÃO DOS RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS D1 NO
NÚCLEO ACCUMBENS E ESTRIADO DE RATAS DESNUTRIDAS
DURANTE O PERÍODO PERINATAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de Mestre em Patologia.

Linha de pesquisa: Modelos morfofisiológicos e imunológicos das doenças

Orientadora: Profa. Dra. Manuela Figueiroa Lyra de Freitas

Co-orientadora: Profa. Dra. Sandra Lopes de Souza

Recife

2015

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Gláucia Cândida, CRB4-1662

S237e Santos, Anderson Felipe da Silva.
Expressão dos receptores dopaminérgicos D1 no núcleo accumbens e estriado de ratas desnutridas durante o período perinatal / Anderson Felipe da Silva Santos. – Recife: O autor, 2015.
59 f. : il. ; 30 cm.

Orientadora: Manuela Figueiroa Lyra de Freitas.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2015.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Desnutrição Proteica. 2. Receptores de Dopamina D1. 3. Obesidade. I. Freitas, Manuela Figueiroa Lyra de (Orientadora). II. Título.

616.07

CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2015-171)

**DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE
MESTRE EM PATOLOGIA**

AUTOR: Anderson Felipe da Silva Santos

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: PATOLOGIA

**TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: "Expressão Tecidual dos Receptores
Dopaminérgicos D1 no Núcleo Accumbens e Estriado de Ratas
Desnutridas"**

ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. Manuela Figueiroa Lyra de Freitas

DATA DA DEFESA: 21 de agosto de 2015.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

Prof^a. Dr^a. Lisiane dos Santos Oliveira

Prof^a. Dr^a. Diana Jussara do Nascimento Malta

Dedico este trabalho às minhas três mães: uma, a Mãezinha do céu, Maria, e as outras duas, que Deus me concedeu aqui na terra, Edileuza e minha avó Didi. Amo vocês.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que me deu a vida, meu Guia, Meta Última de minha existência.

À minha família. Vocês são meu tudo, meu tesouro maior. Mãe e pai, obrigado por tudo que fizeram por mim. Alysson, meu irmão único que, mesmo tão diferente de mim, é meu grande amigo. Minhas tias e tios, meus avós, a vocês devo o que sou. Primos e primas, que fazem nossa alegria, quando a tensão chega.

Ao meu companheiro, Ivan Lima Jr., por todo amor e carinho, por estar comigo todas as horas.

Ao Programa de Pós-graduação em Patologia, de forma tão especial a Margarete, nossa secretária e a Sylvania, nossa técnica. Obrigado por tudo!

À minha orientadora, Profa. Dra. Manuela Figueiroa (Manu), por todo aprendizado nestes 2 anos, pela ajuda mútua e paciência. À Profa. Dra. Sandra Lopes, pela contribuição à nossa pesquisa.

Aos colegas da BibCAV, pelos momentos de descontração, pela compreensão e ajuda nesta etapa de minha vida: Anderson Gustavo, Eugênio, Eliabe, Weverton, Filipe, Catarine, Amandinha, Aninha Lígia, Lígia Dueire, Jaci, Rose, Ewerton, Alessandra, Robson Hugo, Paloma, Dayvid, Douglas (...) e, de modo todo especial, nossa líder, Giane da Paz.

A Aninha Lígia, pelas valorosas contribuições acerca da normatização das bibliografias.

Ao Prof. Dr. Francisco Amanajás, que inspirou em mim a paixão pela Patologia.

À turma de Mestrado 2013, a “Melhor turma da Patologia”, pelos momentos agradáveis que passamos juntos: Zilma, Kleudma, Lianne, Mirella, Almerinda, Glauber, Ana Paula, Emanuela, Alyssandra, Neyla e Priscila.

Aos amigos que a vida me deu, que sempre trago no coração: Walter Wagner, Hedpo, Ceça, Robson, Bruno Rodolfo e Davidson Penafiel, Eveline (Átrio), Adri, Lays, Bellinha, Anne, Netinho, Yzabel e meu "Quinteto": Gleice, Cryslaine, Maristela, Késsia.

A Lívia, doutoranda em Neurociências, pela valiosíssima ajuda que me deu neste trabalho. Um “anjo bom” que Deus colocou na minha formação acadêmica.

*“Ninguém é melhor do que ninguém, todo mundo está caminhando.
Ninguém é o Mestre de ninguém, todo mundo está aprendendo.
Ninguém é o senhor de ninguém, todo mundo está pra dar,
Pra servir e amar na liberdade.
O jeito melhor de caminhar é de mãos dadas,
O jeito melhor de aprender é saber ouvir,
O jeito melhor de amar é servir na liberdade...”*

(Mandamentos da Comunidade – Pe. Geraldo Leite Bastos)

RESUMO

A desnutrição durante o período perinatal tem sido associada a aumento da compulsão alimentar, preferência por alimentos palatáveis e risco de desenvolvimento de obesidade na vida adulta. O apetite é controlado por vários sistemas fisiológicos, dentre os quais o sistema neural de recompensa. A dopamina é um conhecido neurotransmissor deste sistema, estando envolvida nas relações de prazer proporcionado por alimentos e drogas, agindo através da ligação em receptores neuronais, de duas classes: D1-like e D2-like. O objetivo deste trabalho foi avaliar a expressão dos receptores dopaminérgicos D1 no *Núcleo Accumbens* e estriado, áreas relacionadas ao comportamento alimentar, em ratas desnutridas. Dois grupos experimentais foram formados: grupo-controle (CF - fêmeas gestadas por mães normonutridas durante a gestação e lactação) e grupo-desnutrido (DF - fêmeas gestadas por mães que receberam dieta hipoprotéica no período perinatal). Os animais passaram a receber dieta-padrão de laboratório após o desmame e tiveram o peso avaliado em diferentes momentos da vida. No 120º dia, foram sacrificadas e submetidas à perfusão, para retirada dos encéfalos. Após os cortes dos cérebros em micrótomo de congelamento, procedeu-se a Imunohistoquímica para contagem de neurônios marcados para DRD1. As imagens foram obtidas através de câmera acoplada ao microscópio óptico e a morfometria realizada no software livre ImageJ. Os dados estatísticos foram expressos em média±desvio-padrão, sendo analisados no software livre GraphPad Prism 5. Os animais desnutridos apresentaram menor peso em relação aos normonutridos desde o nascimento até o sacrifício. Não foi encontrada diferença significativa entre os grupos na expressão de DRD1 nas áreas cerebrais analisadas (Estriado: CF: $230,0 \pm 86,40$, n=4; DF: $225,50 \pm 89,90$, n=4; *Núcleo Accumbens*: CF: $109,80 \pm 41,40$, n=4; DF: $128,0 \pm 49,50$, n=5; test t de Student, $p < 0,05$). Estes dados sugerem que a expressão dos receptores D1 está diretamente relacionada à quantidade de dopamina liberada na fenda sináptica, quantidade essa que é maior na apresentação de alimentos novos e palatáveis.

Palavras-chave: Desnutrição protéica. Receptores de Dopamina D1. Obesidade.

ABSTRACT

Malnutrition during the perinatal period has been linked to increased binge eating, preference for palatable foods and risk of obesity developing in adulthood. Appetite is controlled by several physiological systems, including the neural reward system. Dopamine is a neurotransmitter in this system and it is involved in relations of pleasure provided by foods and drugs, acting through its binding to neuronal receptors of two classes: *D1-like* and *D2-like*. The goal of this study was to evaluate the expression of dopamine D1 receptors in the striatum and *Nucleus Accumbens*, areas related to feeding behavior, in malnourished rats. Two experimental groups were formed: the control group (CF - rats coming from normonutritas mothers during pregnancy and lactation) and group-malnourished (DF - coming rats of mothers who received low protein diet during the perinatal period). The animals began to receive standard laboratory diet after weaning and had the weight assessed at different times of life. In 120 days, they were sacrificed and submitted to perfusion, to remove the brains. After the cuts of the brains in freezing microtome, it proceeded to Immunohistochemistry for counting neurons marked for DRD1. The images were obtained through camera coupled to an optical microscope and morphometry performed on the Free Software ImageJ. Statistical data were expressed as mean \pm standard deviation and analyzed the free software GraphPad Prism 5. Malnourished animals showed lower weight compared to well-nourished from birth to the sacrifice. There was no significant difference between groups in the expression of DRD1 the analyzed brain areas (Striatum: CF: 230.0 ± 86.40 , $n = 4$; DF: 225.50 ± 89.90 , $n = 4$; *Nucleus Accumbens*: CF: 109.80 ± 41.40 , $n = 4$; DF: 128.0 ± 49.50 , $n = 5$; Student's t test, $p < 0.05$). These data suggest that the expression of D1 receptors is directly related to the amount of dopamine released in the synaptic cleft, which amount is higher in presenting new and palatable food.

Key-words: Protein Malnutrition. Receptors, Dopamine D1. Obesity.

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	10
1.1 - Caracterização do problema	10
1.2 - Justificativa	11
1.3- Objetivos	12
1.3.1 - Objetivo geral	12
1.3.2 - Objetivos específicos	12
1.4 - Hipótese	12
2. INFLUÊNCIA DA DOPAMINA E SEUS RECEPTORES NA GÊNESE DA OBESIDADE: REVISÃO SISTEMÁTICA	13
3. MÉTODO	28
3.1 – Animais	28
3.2 - Pesagem dos animais	29
3.3 - Perfusão transcardíaca e retirada dos encéfalos	29
3.4 – Imunohistoquímica	29
3.5 - Contagem de células	30
3.6 - Análise estatística	32
4. EXPRESSÃO DOS RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS D1 NO <i>NÚCLEO ACCUMBENS</i> E ESTRIADO DE RATAS DESNUTRIDAS	33
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
REFERÊNCIAS	46
APÊNDICE	49
A - Artigo de revisão sistemática, publicado na Revista Neurociências (UNIFESP)	49
ANEXOS	57
A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Animais	57
B - Comprovante de submissão do artigo original à Revista de Nutrição	58

1. APRESENTAÇÃO

1.1 - Caracterização do problema

Os índices alarmantes de obesidade, aumento da adiposidade corpórea, tem despertado grande interesse da comunidade científica ao redor do mundo, na tentativa de elucidar a sua origem (GUIMARÃES *et al.*, 2006). Além de fatores sócio-ambientais, como redução da atividade física nas ocupações e aumento da disponibilidade de alimentos ricos em gordura, também há componentes fisiológicos envolvidos na gênese da obesidade, dentre os quais estímulos periféricos (leptina, insulina) e estímulos centrais (neurotransmissores), o que coloca a obesidade como distúrbio metabólico de origem multifatorial (PINHEIRO *et al.*, 2004).

Desnutrição no período intra-uterino ou perinatal, um fator ambiental, tem sido associada ao desenvolvimento de hiperfagia e obesidade na vida adulta. A restrição proteica ou calórica nestes períodos críticos do desenvolvimento pode alterar a plasticidade e estrutura cerebral, alterações estas que podem persistir na vida adulta e se refletir em obesidade, distúrbios cardiovasculares e diabetes (LOPES DE SOUZA *et al.*, 2008). Em linhas gerais, diante da injúria nutricional nestes períodos críticos do desenvolvimento, se alcança um estado de adaptação fisiológica, que pode ser benéfico, caso se mantenham as condições que o gerou, ou maléfico quando o indivíduo adquire acesso a alimentos abundantes e saborosos (MANUEL-APOLINAR *et al.*, 2014).

A preferência por alimentos palatáveis está intimamente associada ao sistema de recompensa cerebral e a sensação de prazer que provocam (BERRIGDE, 2008; SANTOS *et al.*, 2014). Um dos componentes deste sistema, o neurotransmissor dopamina, é conhecido por estar envolvido na compulsão por alimentos (SANTOS *et al.*, 2014), drogas (FOKI *et al.*, 2001), álcool (MCKINNEY *et al.*, 2000) e, inclusive, sexo (ZEKI, 2007).

A dopamina faz parte da família das catecolaminas de neurotransmissores, juntamente com a norepinefrina e epinefrina. A tirosina é precursora de todas as catecolaminas, sendo obtida da dieta e, em menor proporção, do fígado, a partir da fenilalanina (STANDAERT & GALANTER, 2008).

Neurônios que nascem na substância negra (cuja pigmentação resulta da decomposição da dopamina em melanina), lançam suas terminações no estriado (formado pelo núcleo caudado e putâmen), estando envolvidos na estimulação do movimento em direção a recompensas (VALLONE *et al.*, 2000). A área tegmentar ventral abriga vários corpos celulares, cujas projeções involvam várias regiões, especialmente o córtex cerebral e *Núcleo Accumbens (NAcc)*. Esta via dopaminérgica, conhecida como meso-límbica ou meso-cortical, desempenha papel pouco elucidado nos comportamentos de motivação e recompensa (KOOB, 1992; KOOB & BLOOM, 1988; GALANTER & LOWENSTEIN, 2008).

A dopamina, nestas regiões, age por meio da ligação a receptores de membrana específicos (GINGRICH & CARON, 1993), os quais fazem parte da família de receptores com sete domínios transmembrana acoplados à proteína G. Cinco receptores dopaminérgicos já foram isolados e subdivididos em duas subclasses, de acordo com suas propriedades bioquímicas e farmacológicas (VALLONE *et al.*, 2000): A subclasse *D1-like* agrupa os receptores D1 e D5, enquanto a subclasse *D2-like* agrupa os receptores D2, D3 e D4. Os receptores D1 estão expressos em altos níveis no estriado e no *NAcc* (GALANTER & LOWENSTEIN, 2008).

Drogas aditivas, como a cocaína, causam aumento nos níveis de dopamina no *NAcc* e estriado (VOLKOW *et al.*, 2009). O álcool também dispara a liberação de dopamina no *NAcc* (DIANA *et al.*, 1992). Da mesma forma, a dopamina é liberada no *NAcc* de ratos que, após período prolongado de jejum, retornam o acesso ao alimento, ou são expostos a alimentos palatáveis (SWIFT & LEWIS, 2008).

Ao se ligar no receptor dopaminérgico D1, a dopamina parece influenciar na motivação do apetite, estimulando o animal a ingerir mais alimentos (SANTOS *et al.*, 2014). Ao se ligar nos receptores da classe D2, a dopamina parece ter efeito contrário, inibindo o consumo de alimentos; estes receptores estariam, pois, relacionados à saciedade e não à motivação (BEAULIEU *et al.*, 2011; ROBINSON *et al.*, 2005; SANTOS *et al.*, 2014).

Diversos estudos tem tentado elucidar o papel destes receptores na origem da obesidade, porém poucos trabalhos correlacionam a desnutrição perinatal com a função destes receptores (MARTIMIANO *et al.*, 2014). Possivelmente, a desnutrição perinatal pode alterar um dos mecanismos neurais que favorecem o aumento alarmante da obesidade na população mundial atual: o sistema dopaminérgico.

1.2 - Justificativa

O aumento nas taxas de obesidade em nível mundial e o conhecimento da gama de possíveis doenças decorrentes deste distúrbio nutricional tem despertado grande interesse na comunidade científica. A desnutrição perinatal tem sido amplamente relacionada na literatura como uma das possibilidades de causa da obesidade na vida adulta, causando alterações permanentes nos mecanismos neurais que controlam a ingestão de alimentos. Apesar disso, há poucos trabalhos publicados que explanam a relação entre desnutrição perinatal e sistema de recompensa dopaminérgico na origem da obesidade.

Levando-se em consideração o papel da dopamina no estímulo à busca de alimentos e o aumento alarmante dos casos de obesidade, é importante compreender as implicações deste neurotransmissor em modelos experimentais submetidos à desnutrição perinatal. Isto poderá

contribuir para a obtenção de maior respaldo sobre os mecanismos cerebrais envolvidos na origem da obesidade, de forma a utilizar este conhecimento em futuras formas de prevenção e tratamento.

1.3 - Objetivos

1.3.1 - Objetivo geral

- Analisar, em ratas, o efeito da desnutrição protéica perinatal em áreas cerebrais relacionadas ao comportamento alimentar.

1.3.2 - Objetivos específicos

- Acompanhar, ao longo do período de estudo, a evolução ponderal das ratas submetidas à desnutrição protéica perinatal.
- Analisar a expressão do DRD1 no *NAcc* e estriado de ratas submetidas à desnutrição protéica perinatal.

1.4 - Hipótese

A desnutrição protéica, em ratas, durante períodos críticos do desenvolvimento, pode predispor alterações no sistema dopaminérgico de recompensa cerebral ao longo da vida. Como os receptores dopaminérgicos D1 estão envolvidos na compulsão alimentar, espera-se que a expressão destes receptores esteja aumentada em áreas cerebrais relacionadas ao comportamento alimentar.

2. INFLUÊNCIA DA DOPAMINA E SEUS RECEPTORES NA GÊNESE DA OBESIDADE: REVISÃO SISTEMÁTICA

Introdução

A obesidade, aumento da adiposidade corpórea, é um problema crescente de saúde pública mundial, sendo responsável por altas taxas de morbi-mortalidade, em decorrência de problemas diversos, desde distúrbios locomotores e respiratórios, até diabetes, câncer¹ e doenças cardiovasculares².

Dados da Organização Mundial de Saúde, em 2005, apontam para a existência de 1,6 bilhões de pessoas em situação de sobrepeso³. Projeções para o futuro indicam que, em 2030, estes números chegarão a 3,3 bilhões de pessoas, o que significa que 57,8% da população mundial estará com sobrepeso ou obesidade⁴. No Brasil, a obesidade como problema de saúde pública é acontecimento relativamente recente, provavelmente devido à urbanização tardia⁵. Apesar de nas últimas décadas ter sido observado no país um aumento dos índices de obesidade⁶, a pesquisa oficial VIGITEL-2013 mostrou, pela primeira vez, uma tendência de estabilização das taxas de sobrepeso e obesidade⁷. Apesar disso, estudos estimam que o país estará no 5º lugar do ranking mundial em 2025⁸.

A determinação da origem da obesidade não é simples: fatores genéticos e ambientais sempre permearam estas discussões⁵, sendo, portanto, uma doença com causa multifatorial. Alterações no padrão de vida atual trouxeram consigo mudanças no perfil de comportamento alimentar, juntamente com redução da atividade física². A coexistência da obesidade em vários membros de uma família confirma a contribuição genética na gênese da obesidade⁹. Sistemas fisiológicos, como as vias da leptina, da insulina e das catecolaminas estão implicados na regulação do consumo e gasto alimentar, podendo responder a cerca de 40% do balanço energético¹⁰.

O sistema dopaminérgico é apontado na literatura como importante contribuinte na busca por alimentos, uma vez que este sistema está relacionado com o prazer oferecido por recompensas naturais (alimentos) e artificiais (drogas)¹¹. A dopamina faz parte da família das catecolaminas de neurotransmissores, juntamente com a norepinefrina e epinefrina¹². Neurônios dopaminérgicos que

se projetam da área tegmentar ventral para o *Núcleo Accumbens (NAcc)* são essenciais na via de recompensa encefálica. O bloqueio desta via reduz os efeitos de recompensa decorrentes da estimulação da área tegmentar ventral. Sabe-se que a dopamina é liberada no *NAcc* de ratos que, após período prolongado de jejum, retornam o acesso ao alimento, ou são expostos a alimentos palatáveis¹³. O acesso a esse tipo de alimento, que confere prazer, é considerado um fator de risco para surgimento da obesidade^{14,15}.

As duas classes de receptores da dopamina – D1 e D2 – são expressas no *NAcc*, estriado, hipotálamo e córtex cerebral. Os receptores dopaminérgicos D1 podem influenciar na motivação do apetite, estimulando o indivíduo a ingerir mais alimentos. Já os receptores D2 parecem inibir o consumo de alimentos, estando relacionados à saciedade e não à motivação^{16,17}. Apesar disso, o papel da dopamina na gênese da obesidade ainda é um fenômeno pouco compreendido¹⁸.

O objetivo deste estudo é levantar dados, na literatura disponível, que confirmem, através de testes experimentais, as alterações na liberação de dopamina e de expressão de seus receptores, em participantes obesos.

Método

A revisão da literatura foi realizada nas bases de dados eletrônicas Lilacs, MedLine e SciELO. Foram pesquisados os seguintes descritores (DeCS) e cruzamentos com termos livres relacionados ao assunto deste trabalho (TL), com seus correspondentes em português: *dopamine* (DeCS), *receptors, dopamine* (DeCS), *dopamine (receptors, dopamine) and appetite* (TL), *dopamine (receptors, dopamine) and obesity* (TL), *dopamine (receptors, dopamine) e food intake* (TL). A pesquisa foi realizada no período compreendido entre maio de 2013 e março de 2014.

Para refinar a pesquisa, selecionou-se a busca apenas para artigos completos livres, sem restrições de datas. Artigos de revisão foram excluídos da pesquisa, levando-se em consideração, apenas trabalhos com testes experimentais. Foram aceitas tanto pesquisas envolvendo seres humanos quanto aquelas envolvendo outros animais.

Foram considerados como artigos válidos para discussão neste trabalho apenas aqueles que relacionavam a dopamina e seus receptores com o consumo de alimentos e/ou obesidade. Artigos que se referiam a drogas de abuso (como álcool e cocaína), a outras doenças que não a obesidade, a outros sistemas fisiológicos ou ao transportador da dopamina foram excluídos.

Resultados

Na base de dados do SciELO foi encontrado um total de 50 artigos dos quais, por leitura do título, apenas 1 foi selecionado, o único a relacionar os receptores dopaminérgicos ao consumo de alimentos. Os demais se referiam a drogas de abuso ou à doença de Parkinson, esquizofrenia ou síndrome de hiperatividade, patologias decorrentes de alterações no sistema dopaminérgico¹², tendo sido rejeitados para discussão. A exclusão por títulos nesta revisão só foi feita quando o título do artigo indicava diferença substancial do objetivo principal. Caso o título não fornecesse informações suficientes para exclusão ou inclusão, procedia-se a leitura do *Abstract*. O artigo encontrado na base de dados Scielo foi o único escrito em língua espanhola; os demais foram publicados em língua inglesa.

Ao pesquisar os cruzamentos nas bases de dados MedLine e Lilacs, foi encontrado um total de 331 e 10 artigos, respectivamente. Destes artigos, por leitura do título, 140 foram excluídos, pelo fato de fazerem menção a outros sistemas fisiológicos, como o da leptina, insulina e grelina, ou por abordarem o transportador da dopamina, polimorfismos em genes dos receptores, ou correlacionarem dopamina com doenças de mudanças de humor, além de drogas de abuso. Os demais artigos foram selecionados para leitura do *Abstract*. Após leitura do *Abstract*, apenas 41 artigos foram aceitos para leitura completa, conforme um dos critérios de exclusão, uma vez que boa parte dos artigos encontrados era de revisão. Após leitura do texto completo, e retirando as repetições, selecionamos um total de 17 artigos para discussão (Figura 1).

Apesar de haver outras bases de dados *on line* disponíveis para pesquisa e possivelmente outros artigos sobre o tema nestas bases, os artigos selecionados para este trabalho foram suficientes

para ilustrar alterações no sistema dopaminérgico em participantes hiperfágicos ou obesos, além de os resultados dos trabalhos não divergirem entre si.

Os resultados da leitura dos artigos foram colocados na forma de tabela, com as principais informações de cada trabalho, bem como o padrão de qualidade do periódico, tomando como base o mais recente fator de impacto calculado (Tabela 1).

A obesidade desperta atenção, como alarmante problema de saúde pública, especialmente em países desenvolvidos. Nos EUA, as taxas de sobrepeso e obesidade estão em constante aumento, com cerca de 35% da população adulta de ambos os sexos obesa, enquanto a taxa em adolescentes e crianças obesos chega até 15 a 30%¹⁹. Isso pôde ser evidenciado no fato de a maioria dos estudos (12 dos 17) ter sido conduzida nos EUA^{20-26, 29-30, 32, 36-37}.

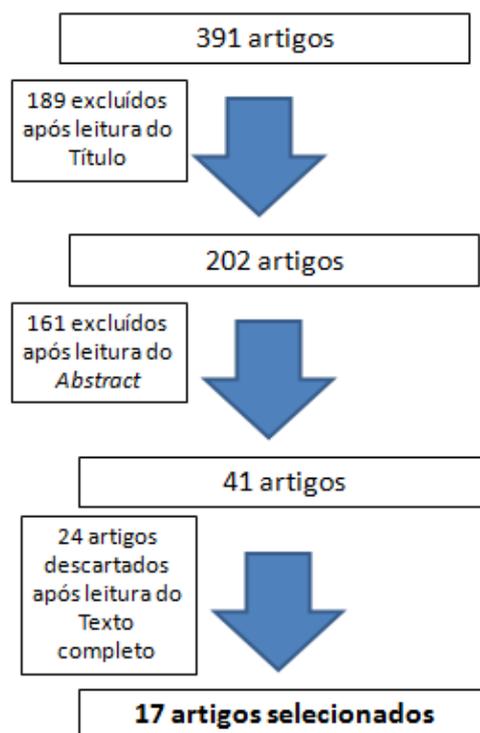


Figura 1 – Quantidade inicial de artigos encontrados e artigos selecionados para discussão.

Tabela 1 – Resultados obtidos: quadro-resumo, com as principais informações de cada trabalho selecionado para a revisão, abordando autores, ano de publicação, país onde os estudos foram conduzidos, fator de impacto do periódico (padrão de qualidade), grupos experimentais, técnica (s) empregada (s) e principais resultados obtidos (os artigos estão em ordem cronológica de publicação).

Legenda: DA (dopamina); IMC (Índice de massa corpórea); *NAcc* (*Núcleo accumbens*); HPLC (Cromatografia líquida de alta performance); OP (propenso à obesidade); DRD- (receptor de dopamina tipo-).

Autores/ano	País	Fator de impacto do periódico	Grupos experimentais ou de estudo	Técnica utilizada	Resultados obtidos: grupos de estudo e desfecho final
Johnson 2010 ²⁰	EUA	14,976	Ratos <i>Wistar</i> (n=31).	Imuno-histoquímica	O grupo que consumiu dieta de cafeteria (palatável) mostrou redução da disponibilidade de DRD2 no estriado, em comparação com o grupo que consumiu ração-padrão. Observou-se também uma relação inversa entre peso corpóreo e expressão de DRD2 no estriado.
Stice 2010 ²¹	EUA	6,910	Mulheres entre 11-21 anos (n=26).	Ressonância magnética	Mulheres que ganharam peso apresentaram menor ativação dopaminérgica no estriado que mulheres com peso corpóreo estável (baixa responsividade do sistema de recompensa).
Stice 2008 ²²	EUA	4,646	Mulheres adolescentes (n=33).	Ressonância magnética	Adolescentes obesas mostraram menor ativação do sistema dopaminérgico no estriado, em relação às jovens de peso normal. Além disso, o IMC se relaciona com alterações no sistema de recompensa.
Mathes 2010 ²³	EUA	3,393	Camundongos obesos M16 (obesos selecionados) e ICR (não-obesos) (n total não informado).	HPLC para análise da DA e seus metabólitos	Ratos M16 (obesos) possuem desregulação da neurotransmissão dopaminérgica no <i>NAcc</i> e estriado em relação aos ratos-controle não-obesos. Esta desregulação reforça a motivação para busca de alimentos em animais obesos, na tentativa de aumentar a sinalização de dopamina.
Rada 2010 ²⁴	EUA	3,150	Ratos <i>Sprague–Dawley</i> (n=55).	Microdiálise HPLC para análise da DA e metabólitos Análise comportamental	Ratos propensos à obesidade apresentam menor liberação de DA no <i>NAcc</i> do que os resistentes à obesidade. A busca contínua de alimentos nos ratos obesos é tentativa de regular os níveis basais de DA.
Geiger 2008 ²⁵	EUA	5,480	Ratos <i>Sprague–Dawley</i> (n total não informado).	Microdiálise e eletroencefalograma	Redução do volume de DA em terminações de neurônios dopaminérgicos no <i>NAcc</i> , estriado dorsal, córtex pré-frontal medial em ratos propensos à obesidade (ratos OP).
Geiger 2009 ²⁶	EUA	3,458	Ratos <i>Sprague-Dawley</i> (n=56).	Microdiálise e HPLC para análise da DA e metabólitos	Ratos alimentados com dieta palatável de cafeteria desenvolveram obesidade (ganho de mais de 20% da massa corpórea inicial) e apresentaram redução nos níveis basais de dopamina no <i>NAcc</i> , quando comparados com o grupo alimentado com ração de laboratório.
Ahn 1999 ²⁸	Canadá	6,910	Ratos <i>Long-Evans</i> (n=28).	Microdiálise	Níveis de DA aumentam no córtex pré-frontal medial após apresentação de novo alimento palatável em animais com ração <i>ad libitum</i> .
Davis 2008 ²⁹	EUA	2,634	Ratos <i>Long-Evans</i> (n total não informado).	HPLC para análise da DA e metabólitos	Redução do volume de DA no <i>NAcc</i> dos animais que receberam dieta rica em gorduras em comparação com os que receberam dieta-padrão de laboratório.
Nair 2011 ³⁰	EUA	7,833	Ratos <i>Long-Evans</i> (n=114).	Microdiálise	O antagonista de receptores D1 (SCH23390) reduziu a busca de alimentos. Receptores D1 estão envolvidos na recaída à busca de alimentos.

Juárez 2010 ³¹	México	0,2889	Ratos <i>Wistar</i> (<i>n</i> total não informado).	Microdiálise	A ativação dos receptores D2/D3 (uso de agonistas) diminuiu o consumo de alimentos dos ratos, que foram avaliados durante 2 horas.
Thanos 2011 ³²	EUA	3,393	Ratos OM e S5B (<i>n</i> total não informado).	Análise comportamental	A aplicação de bromocriptina (agonista de DRD2) levou à redução da busca de alimentos.
Anderberg 2014 ³³	Suécia	3,150	Ratos Sprague-Dawley (Grupos: com/sem restrição alimentar noturna). (<i>n</i> total não informado).	HPLC para análise da DA e seus metabólitos Análise comportamental	Após o jejum noturno e retorno à alimentação, os ratos apresentaram aumento nos níveis da dopamina e seus metabólitos na amígdala em relação aos ratos sem restrição alimentar. A estimulação e bloqueio de receptores D1 na amígdala não alteraram o comportamento em busca do alimento e a ingestão nos ratos em jejum noturno. A estimulação de receptores D2 da amígdala reduziu o consumo alimentar nos ratos em jejum noturno; o bloqueio apresentou efeito contrário.
Zendehdel 2014 ³⁴	Irã	1,364	Frangos de corte (<i>n</i> =308).	Cirurgia e injeção intracerebral de dopamina, L-Dopa, 6-OHDA e antagonistas dos receptores D1, D2, D3 e D4.	Injeção de dopamina e L-Dopa levou à redução no consumo de alimento. Injeção de 6-OHDA (inibidor da dopamina) em solução salina a 300nmol mostrou aumento do consumo de alimento. Após injeção de SCH 23390 (antagonista de D1), em concentrações 2,5 e 5 nmol não houve alteração do consumo alimentar, enquanto a injeção de 10nmol do mesmo antagonista conduziu a aumento na ingestão. Da mesma forma, os grupos que receberam injeções separadas do antagonista DRD2 AMI-193 (2.5, 5 e 10 nmol), antagonista DRD3 NGB2904 (3.2, 6.4 e 12.8 nmol) e antagonista DRD4 L-741, 742 (1.5, 3 e 6 nmol) não mostraram alterações no consumo alimentar. Quando os 4 antagonistas foram administrados juntos, houve leve redução no consumo de alimentos, provavelmente pela ação isolada do antagonista DRD1.
Weijer 2011 ³⁵	Holanda	5,217	Mulheres (<i>n</i> =30).	Tomografia computadorizada	Indivíduos obesos apresentam redução da expressão dos receptores D2/D3 no estriado em relação aos não-obesos.
Dunn 2012 ³⁶	EUA	7,735	Mulheres (<i>n</i> =22).	Tomografia por emissão de pósitrons (PET)	Aumento da disponibilidade de D2 livre está relacionado a um aumento no IMC. Este aumento foi observado pelo fato de o radio-ligante fallypride ter se ligado ao receptor livre, dada a baixa liberação de dopamina. O resultado foi diferente do observado em outros estudos; isso pode ser explicado pelo fato de os experimentos terem sido realizados durante a noite, diferente de outros trabalhos, realizados de dia. O ciclo circadiano interfere diretamente na neurotransmissão dopaminérgica e dos reguladores da dopamina.
Dunn 2010 ³⁷	EUA	2,957	Mulheres obesas submetidas a cirurgia de redução de estômago (<i>n</i> =5).	Tomografia por emissão de pósitrons (PET) antes e após a cirurgia bariátrica	7 semanas após a realização da cirurgia, observou-se redução da quantidade de receptores D2 livre em várias regiões do cérebro, essenciais para comportamento alimentar (caudado, putâmen, estriado ventral, hipotálamo, substância negra, tálamo e amígdala). Esta redução é explicada como resultado da elevação dos níveis de dopamina extracelular, que compete com o radio-ligante na ligação aos receptores D2. A elevação dos níveis de DA reduz a ansiedade por busca de alimentos após a cirurgia, ativando receptores D2, dando a sensação de saciedade.

Discussão

A heterogeneidade dos estudos utilizados nesta revisão, bem como as diferenças na natureza (espécie/raças) dos participantes e variedade de metodologias não permitiram a realização de metanálise (estudo estatístico).

A dopamina tem sido apontada na literatura como um dos contribuintes na gênese da obesidade. Alterações no sistema de recompensa cerebral podem ser notadas em indivíduos ou animais obesos. Este achado foi unânime em todos os artigos selecionados.

Não é claro se o hipofuncionamento do sistema dopaminérgico se manifesta antes do desenvolvimento da obesidade (“síndrome da deficiência de recompensa”), ou se a obesidade é causa das alterações na neurotransmissão dopaminérgica²⁰. Nenhum dos trabalhos aceitos para discussão elucidou se as alterações neste sistema de recompensa são causa ou consequência da obesidade.

Indivíduos obesos apresentam baixa responsividade no sistema de recompensa. A análise, via ressonância magnética, do cérebro de 26 mulheres entre 11 e 21 anos, mostrou hipofuncionamento do estriado naquelas com propensão a ganhar peso²¹. Em outro estudo do mesmo autor, foi relatada uma relação entre a elevação do Índice de Massa Corpórea (IMC) e a baixa ativação dopaminérgica no estriado em mulheres obesas²². Em uma pesquisa experimental, também foi encontrado este hipofuncionamento do sistema dopaminérgico em ratos M16 (obesos selecionados), quando foram comparados com ratos não selecionados²³.

Em outro estudo experimental, foram demonstrados baixos níveis de dopamina no *NAcc* de ratos propensos à obesidade, o que os motiva a buscar mais alimentos, na tentativa de regular os níveis deste neurotransmissor²⁴. Similarmente, outros autores observaram redução dos níveis de dopamina no *NAcc*, córtex pré-frontal medial e estriado dorsal de ratos propensos à obesidade (OP)²⁵ e, em outro trabalho, notaram redução na exocitose de dopamina em neurônios pré-sinápticos no *NAcc* de animais obesos, quando comparados com o grupo controle não-obeso²⁶.

A teoria chamada *Síndrome da Deficiência de recompensa* afirma que indivíduos com baixa função dopaminérgica buscam substâncias recompensadoras, como alimentos e drogas de abuso, para aumentar os níveis de dopamina endógena e melhorar o humor²⁷.

Em estudo de saciedade sensorial específica, foi comprovado aumento nos níveis de dopamina no córtex pré-frontal medial após a apresentação de novos alimentos palatáveis, aumento não observado quando na re-apresentação do mesmo alimento²⁸. Por outro lado, outros autores em um estudo utilizando HPLC, observaram baixas concentrações de dopamina no *NAcc* de animais que receberam dieta rica em gordura, reforçando o papel da exposição crônica e hiperfagia de alimentos palatáveis nas alterações deste sistema neural²⁹. A preferência por alimento palatável é explicada porque este alimento leva a um retorno temporário nos níveis normais de dopamina. Isto parece ser, na atualidade, um agravante para o aumento dos casos de obesidade ao redor do mundo¹⁴.

A expressão dos receptores de dopamina parece também estar alterada em indivíduos obesos. A administração, em ratos, do antagonista de receptores D1 (SCH23390), levou a uma redução na procura de alimentos nestes animais³⁰, o que reforça o papel de DRD1 na recaída à busca de reforços naturais.

Em dois trabalhos de diferentes autores, foi observado que a ativação de receptores da classe D2 levou à redução na busca de alimento^{31,32}. Achado semelhante foi obtido em outro estudo: a comparação entre animais que recebiam dieta palatável de cafeteria com os que recebiam dieta-padrão de laboratório revelou redução da disponibilidade de DRD2 no grupo dieta de cafeteria, o que explicava a compulsão destes animais para ingestão de alimento palatável²⁰.

A estimulação de DRD2 na amígdala central reduziu o consumo alimentar, ao passo que o bloqueio ou estimulação de DRD1, na mesma região, não repercutiram no comportamento motivacional³³. Como justificativa para este achado, acredita-se que se tivesse sido feita injeção bilateral de antagonistas/agonistas de DRD1, bem como administradas doses mais concentradas dos fármacos no estudo, poderia ter se obtido maiores informações sobre o papel deste receptor. De

fato, neste estudo, os antagonistas e agonistas de DRD1 e DRD2 eram aplicados unilateralmente na amígdala. Para os receptores D1, a injeção unilateral não mostrou resultados; para DRD2 não foi necessária injeção bilateral.

Em um único estudo com frangos de corte, realizado no Irã, foram testados os efeitos da injeção de dopamina, L-Dopa, 6-OHDA (inibidor da dopamina) e antagonistas dos receptores D1 e de receptores da classe *D2-like* (D2, D3 e D4). Ao injetar L-Dopa e dopamina nos frangos privados de alimento, observaram redução do consumo alimentar³⁴. A injeção de 6-OHDA, que inibe a função da dopamina, mostrou efeito contrário, elevando o consumo. Ao aplicar o antagonista de D1 (SCH23390), obtiveram redução do consumo de alimentos em relação aos frangos que recebiam apenas solução salina como veículo. Nenhum efeito foi visualizado na administração de antagonistas dos receptores da classe *D2-like*, o que reforça o papel da ativação desta classe de receptores na sensação saciedade.

Uma correlação negativa entre o IMC e a disponibilidade dos receptores D2/D3 foi traçada em um estudo com mulheres obesas e não-obesas: estes receptores estavam 23% menos expressos no estriado das mulheres obesas³⁵. Em estudo experimental, também foi encontrada essa correlação²⁰. Isto sugere que a dopamina pode produzir efeitos inibitórios da ingestão alimentar, através da sua ligação aos receptores *D2-like*³¹.

Resultado diferente foi encontrado em um estudo conduzido nos EUA: correlação positiva entre a disponibilidade de DRD2 e IMC³⁶. A justificativa encontrada pelos autores para este achado diz respeito ao horário em que o estudo foi conduzido. Os participantes do estudo foram monitorados no período noturno, enquanto outros trabalhos haviam sido realizados no período diurno. A neurotransmissão dopaminérgica, bem como os reguladores da dopamina (grelina, leptina e insulina) respondem ao ciclo circadiano. Além disso, o estudo utilizou um pequeno número de mulheres (n=22), ao passo que outros compararam maiores números de mulheres e também homens. Em geral, os autores corroboraram a idéia de que a obesidade é um estado com baixa sinalização dopaminérgica no tangente aos circuitos de recompensa e motivação.

O tratamento de maior sucesso para a obesidade é a cirurgia bariátrica, que reduz o peso corpóreo e a morbi-mortalidade resultante deste distúrbio alimentar. Em um estudo pioneiro sobre a relação dopamina-cirurgia bariátrica³⁷, cinco mulheres obesas foram submetidas à tomografia por emissão de pósitrons para comparação da disponibilidade dos receptores DRD2 em várias regiões de influência no comportamento alimentar antes da cirurgia bariátrica e após 7 semanas de realização da cirurgia. Houve redução na disponibilidade de DRD2 livre. Esta redução ocorreu pela elevação dos níveis de dopamina extracelular, que competia com o radio-ligante na ligação aos receptores DRD2. A elevação dos níveis de DA reduziu a ansiedade por busca de alimentos após a cirurgia. Apesar destes achados, não se sabe qual a como a cirurgia bariátrica altera o sistema de recompensa dopaminérgico. É nítida, porém, a maior eficácia deste procedimento em relação a outros tratamentos convencionais para a obesidade³⁸.

Observando a obesidade como epidemia global e diante da emergência da necessidade de melhorar a qualidade e eficácia dos tratamentos disponíveis³⁹, o conhecimento sobre as relações entre a dopamina e os distúrbios nutricionais pode oferecer grande arcabouço para futuras pesquisas neste campo da saúde.

Conclusões

Apesar das variações metodológicas e estatísticas, os estudos analisados sugerem alterações no sistema dopaminérgico encontradas no estado de obesidade. Estudos futuros precisam levar em condição esta condição, com desenhos experimentais adequados, seguindo o CONSORT, com grupos-controle, além de desfechos bem definidos e dados validados internacionalmente, buscando meios de normalização da neurotransmissão da dopamina em indivíduos obesos.

Referências

1. Monteiro CA, Conde WL. A tendência secular da obesidade segundo estratos sociais: nordeste e sudeste do Brasil, 1975-1989-1997. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 1999; 43; 186-94.

2. Ferreira SRG, Zanella MT. Epidemiologia da hipertensão arterial associada à obesidade. Rev Bras Hipertens. 2000; 7: 128-35.
3. Obesity and overweight (endereço na Internet). Suíça: World Health Organization (WHO) (Última atualização: maio de 2014. Citado em 23/05/2014). Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
4. Kelly T, Yang W, Chen C-S, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. Int J Obes (Lond) 2008; 32: 1431-7.
5. Pinheiro ARO, Freitas SFT, Corso ACT. Uma abordagem epidemiológica da obesidade. Rev Nutr 2004; 17: 523-33.
6. Bahia LR, Araújo DV. Impacto econômico da obesidade no Brasil. HUPE 2014; 13:13-7.
7. Vigitel - Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (endereço na internet). Brasil. Ministério da Saúde. (Última atualização: abril de 2014. Citado em 13/08/2014). Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/30/Lancamento-Vigitel-28-04-ok.pdf>
8. Romero, E. M.; Zanesco, A. The role of leptin and ghrelin on the genesis of obesity. Rev Nutr 2006; 19: 85-91.
9. Marques-Lopes I, Marti A, Moreno-Aliaga MJ, Martínez A. Aspectos Genéticos da obesidade. Rev Nutr 2004; 17: 327-38.

10. Buchard C, Pérruse L, Rice T, Rao DC. The genetics of human obesity. *In: Bray GA, Bouchard C, James WPT. Handbook of obesity. New York: Marcel Dekker; 1998. p. 157-85.*
11. Egecioglu E, Skibicka KP, Hansson C, Alvarez-Crespo M, Friberg PA, Jerlhag E, *et al.* Hedonic and incentive signals for body weight control. *Rev Endocr Metab Disord.* 2011; 12:141–51.
12. Standaert DG, Galanter JM. Farmacologia da Neurotransmissão Dopaminérgica. *In: Golan DE, Tashjian-Jr AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. Princípios de Farmacologia - A base fisiopatológica da terapêutica, 2ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008, p.166-85.*
13. Swift RM, Lewis DC. Farmacologia da dependência e abuso de drogas. *In: Golan DE, Tashjian-Jr AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. Princípios de Farmacologia - A base fisiopatológica da terapêutica, 2ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008, p. 260-78.*
14. Berridge KC. The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacol* 2007; 191:391–431.
15. Volkow ND, Wise RA. How can drug addiction help us understand obesity? *Nat Neurosci* 2005; 8:555–60.
16. Beaulieu JM; Gainetdinov RR. The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors. *Pharmacol Rev* 2011; 63:182-217.
17. Robinson S, Sandstrom SM, Denenberg VH, Palmiter RD. Distinguishing whether dopamine regulates liking, wanting, and/or learning about rewards. *Behav Neurosci* 2005; 119:5–15.

18. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, *et al.* Brain dopamine and obesity. *Lancet* 2001; 357: 354–57.
19. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of Body Mass Index among US adults, 1999-2010. *JAMA* 2012; 307:491-7.
20. Johnson PM, Kenny PJ. Addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats: Role for dopamine D2 receptors. *Nat Neurosci* 2010; 13: 635–41.
21. Stice E, Yokum S, Blum K, Bohon C. Weight Gain Is Associated with Reduced Striatal Response to Palatable Food. *J Neurosci* 2010; 30:13105–9.
22. Stice E, Spoor S, Bohon C, Veldhuizen MG, Small DM. Relation of Reward From Food Intake and Anticipated Food Intake to Obesity: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *J Abnorm Psychol* 2008; 117: 924–35.
23. Mathes WF, Nehrenberg DL, Gordon R, Hua H, Garland-Jr T, Pomp D. Dopaminergic dysregulation in mice selectively bred for excessive exercise or obesity. *Behav Brain Res* 2010; 210: 155–63.
24. Rada P, Bocarsly ME, Barson JR, Hoebel BG, Leibowitz SF Reduced accumbens dopamine in Sprague–Dawley rats prone to overeating a fat-rich diet. *Physiol Behav* 2010; 101: 394–400.
25. Geiger BM, Behr GG, Frank LE, Caldera-Siu AD, Veinfield MC, Kokkotou EG, *et al.* Evidence for defective mesolimbic dopamine exocytosis in obesity-prone rats. *The FASEB J* 2008; 22: 2740-6.

26. Geiger BM, Haburcak M, Avena NM, Moyer MC, Hoebel BG, Pothos EN. Deficits of mesolimbic dopamine neurotransmission in rat dietary obesity. *Neuroscience* 2009; 159: 1193–9.
27. Blum K, Braverman ER, Holder JM, Lubar JF, Monastra VJ, Miller D, *et al.* Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *J Psychoact Drugs* 2000; 32(Suppl): 1–112.
28. Ahn S, Phillips AG. Dopaminergic Correlates of Sensory-Specific Satiety in the Medial Prefrontal Cortex and Nucleus Accumbens of the Rat. *J Neurosci* 1999; 29: 1-6.
29. Davis JF, Tracy AL, Schurdak JD, Tschöp MH, Lipton JW, Clegg DJ, *et al.* Exposure to elevated levels of dietary fat attenuates psychostimulant reward and mesolimbic dopamine turnover in the rat. *BehavNeurosci* 2008; 122: 1257–63.
30. Nair SG, Navarre BM, Cifani C, Pickens CL, Bossert JM, Shaham Y. Role of Dorsal Medial Prefrontal Cortex Dopamine D1-Family Receptors in Relapse to High-Fat Food Seeking Induced by the Anxiogenic Drug Yohimbine. *Neuropsychopharmacol* 2011; 36: 497–510.
31. Juárez JGT, Díaz JMM, Garduño BF, Pérez REE. Los receptores dopaminérgicos D2/D3 hipotalámicos participan en La regulación del comportamiento alimentario. *MexJ behav anal* 2010; 2: 53-69.
32. Thanos PK, Cho J, Kim R, Michaelides M, Primeaux S, Bray G, *et al.* Bromocriptine Increased Operant Responding for High Fat Food but Decreased Chow Intake in Both Obesity-Prone and Resistant Rats. *Behav Brain Res* 2011; 217: 165–70.

33. Anderberg RH, Anefors C, Bergquist F, Nissbrandt H, Skibicka KP. Dopamine signaling in the amygdala, increased by food ingestion and GLP-1, regulates feeding behavior. *Physiol Behav* 2014; In Press, Corrected Proof: 1-10.
34. Zendejdel M, Hasani K, Babapour V, Mortezaei SS, Khoshbakht Y, Hassanpour S. Dopamine-induced hypophagia is mediated by D1 and 5HT-2c receptors in chicken. *Vet Res Commun* 2014; 38:11–9.
35. Weiger BA, van de Geissen E, van Amelsvoort TA, Braak B, Janssen IM, van de Laar A, *et al.* Lower striatal dopamine D2/3 receptor availability in obese compared with non-obese subjects. *EJNMMI Res* 2011; 1:37.
36. Dunn JP, Kessler RM, Feurer ID, Volkow ND, Patterson BW, Ansari MS, *et al.* Relationship of dopamine type 2 receptor binding potential with fasting neuroendocrine hormones and insulin sensitivity in human obesity. *Diabet care* 2012; 35: 1105-11.
37. Dunn JP, Cowan RL, Volkow ND, Feurer ID, Li R, Williams DB, *et al.* Decreased dopamine type 2 receptor availability after bariatric surgery: preliminary findings. *Brain Res* 2010; 1350: 123–30.
38. Sjostrom L, Lindroos A-K, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, *et al.* Swedish Obese Subjects Study Scientific, G. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2683–93.
39. Mancini MC, Halpern A. Tratamento farmacológico da obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006; 46: 497-513.

3. MÉTODO

3.1 – Animais

Os animais utilizados neste trabalho foram provenientes do Biotério de Criação do Departamento de Nutrição da UFPE e os experimentos realizados foram amparados pelo Comitê de Ética da UFPE através do processo nº 23076.037409/2011-64, seguindo as normas para pesquisas com animais de laboratório do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA).

Ratas albinas da linhagem *Wistar* foram acasaladas na proporção de duas fêmeas para um macho. A prenhez foi identificada pela presença de espermatozoides no esfregaço vaginal e aumento do ganho ponderal. A partir do diagnóstico, as ratas foram transferidas para gaiolas individuais e passaram a receber, durante a gestação e lactação, dietas com diferentes concentrações protéicas, conforme sugerido por VUCETIC *et al.*, 2010 (**Tabela 1**): dieta normoprotéica (17% de proteína, n=13) e dieta hipoprotéica (8% de proteína, n=13).

Tabela 1 - Composição das dietas experimentais oferecidas durante o período de gestação e lactação. Para ambas as dietas, os constituintes são os mesmos, variando apenas a concentração de proteínas. Os dados estão apresentados em porcentagem.

Constituintes	Dieta hipoprotéica (394,8 kcal)	Dieta normoprotéica (394,8 kcal)
Proteínas (caseína)	8,20	17,05
Carboidratos	74,75	65,90
Lipídios	7,00	7,00
Fibras	5,00	5,00
Vitaminas	1,00	1,00
Minerais	3,50	3,50
Metionina	0,30	0,30
Colina	0,25	0,25

Após o desmame dos filhotes, foi realizada a separação de uma fêmea por mãe, obtendo, pois os seguintes grupos experimentais:

Grupo A (CF): *controle-fêmea (n=13)* - fêmeas gestadas por mães que receberam dieta normoprotéica durante a gestação e lactação;

Grupo B (DF): desnutrido-fêmea (n=13) - fêmeas gestadas por mães que receberam dieta hipoprotéica durante a gestação e lactação.

Durante todo o experimento, os animais foram mantidos em condições-padrão de criação: temperatura $22\pm 1^{\circ}\text{C}$, ciclo claro/escuro invertido de 12 horas (luz acesa às 18h) e água e ração *ad libitum*.

3.2 - Pesagem dos animais

Para fins de comparação ponderal, foi observado o peso dos animais no desmame, aos 30, 45, 60, 75, 90 e 120 dias de vida. Para isso, utilizou-se uma balança eletrônica digital, marca Marte XL 500, classe II, capacidade máxima 500g.

3.3 - Perfusão transcardíaca e retirada dos encéfalos

No 120° dia de vida, os animais foram anestesiados via intramuscular com uma combinação de ketamina (1ml/Kg) e xilazina (0,1ml/kg). Em seguida, foi realizada incisão torácica e introduzida a cânula de perfusão no ventrículo esquerdo (SILVA *et al.*, 2013). A cânula foi mantida acoplada a uma bomba peristáltica em velocidade compatível com a manutenção da integridade dos vasos sanguíneos.

Inicialmente foi infundida 150mL de solução salina (NaCl, 0,9%) à temperatura ambiente, para remoção do sangue dos vasos. Em seguida, realizou-se infusão de 400 mL da solução fixadora (4% de paraformaldeído, pH 7,4, em 4°C). Ao final da passagem do fixador, os encéfalos foram retirados do crânio e pós-fixados na mesma solução fixadora, acrescida de sacarose (20%) durante 4 horas. Após esse período, foram armazenados em solução crioprotetora (PBS - sacarose 30%) até a realização dos cortes. Secções coronais dos cérebros foram obtidas por micrótomo de congelamento, com $40\mu\text{m}$ de espessura, sendo acondicionadas em placas de acrílico com 25 poços em solução crioprotetora (PBS + sacarose) a -20°C até a realização da Imunohistoquímica.

3.4 – Imunohistoquímica

De cada grupo experimental, foram selecionados, de forma aleatória, um número maior que três (VUCETIC *et al.*, 2010) encéfalos para realização de Imunohistoquímica (n=5), visando a análise da expressão do receptor D1 no *NAcc* e estriado.

Os cortes cerebrais foram submetidos a 3 banhos em PBS, de 10 minutos cada, em mesa agitadora e, em seguida, incubados em peróxido de hidrogênio a 3%, em temperatura ambiente,

durante 20 minutos. A lavagem em H₂O₂ é utilizada para bloqueio da peroxidase endógena e para evitar que o anticorpo primário (próxima etapa) se ligue em sítios não-específicos (SILVA *et al.*, 2013). Após mais 3 lavagens de 10 minutos em PBS, os cortes foram colocados em solução de Anticorpo primário Anti-DRD1 em PBS, na proporção de 1:500 (Sigma–Aldrich, St. Louis, MO, USA) e colocados em incubadora durante 18 horas (*overnight*) a 20°C. Para cada sessão de imunohistoquímica, o controle negativo foi feito sem Anticorpo primário.

Após 3 banhos em PBS (10 minutos cada), os cortes foram incubados em solução de anticorpo secundário (*Anti-rabbit produced in goat*, Sigma–Aldrich, St. Louis, MO, USA) em PBS, na proporção de 1:1000, durante 90 minutos a 20°C. Lavados em PBS (3x 10 minutos), os cortes foram incubados em solução de avidina-biotina (Vectastain; Camon, Wiesbaden, Germany) por 90 minutos a 20°C. Após 2 banhos em PBS (10 minutos cada), a reação foi revelada em solução de 3,3-diaminobenzidina (DAB; Sigma-Aldrich) diluído em água destilada, além de níquel amônio sulfato, solução de acetato de sódio e β-D-Glicose (SILVA *et al.*, 2013). Após lavagem em PBS (3x10 minutos), os cortes foram colocados em lâminas gelatinizadas, desidratados em soluções com concentrações crescentes de etanol (50 a 100%), clareados com xilol e montados permanentemente para microscopia com lamínula e Entellan®.

3.5 - Contagem de células

Fotomicrografias foram capturadas em uma câmera digital acoplada a microscópio óptico e computador em aumento de 100x, para identificação e quantificação dos neurônios marcados pela imunohistoquímica. O Atlas Estereotáxico (PAXINOS & WATSON, 2006) foi utilizado para delimitar o *Núcleo Accumbens* (bregma +1,44) e estriado (bregmas +1,44) (**Figura 1**). Para cada animal, foram considerados 3 cortes nesta faixa de bregmas. A contagem de neurônios foi feita utilizando o software livre ImageJ (version 1.45; <http://rsbweb.nih.gov/ij/>), considerando-se, para cada região de interesse, os hemisférios direito/esquerdo do cérebro.

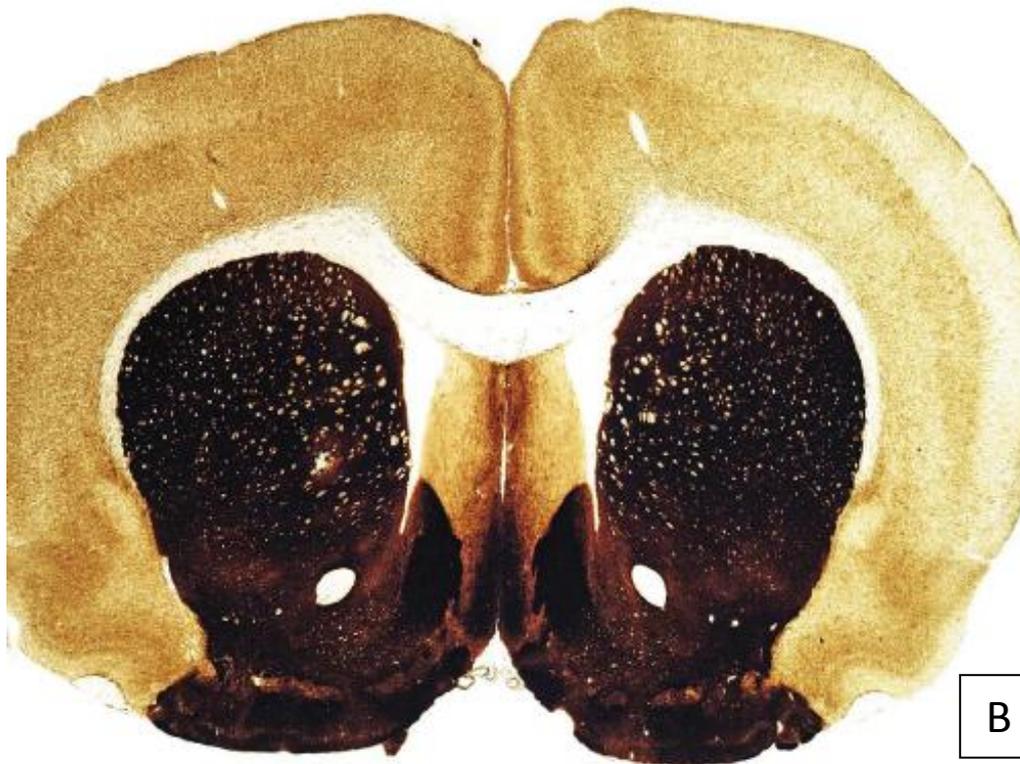
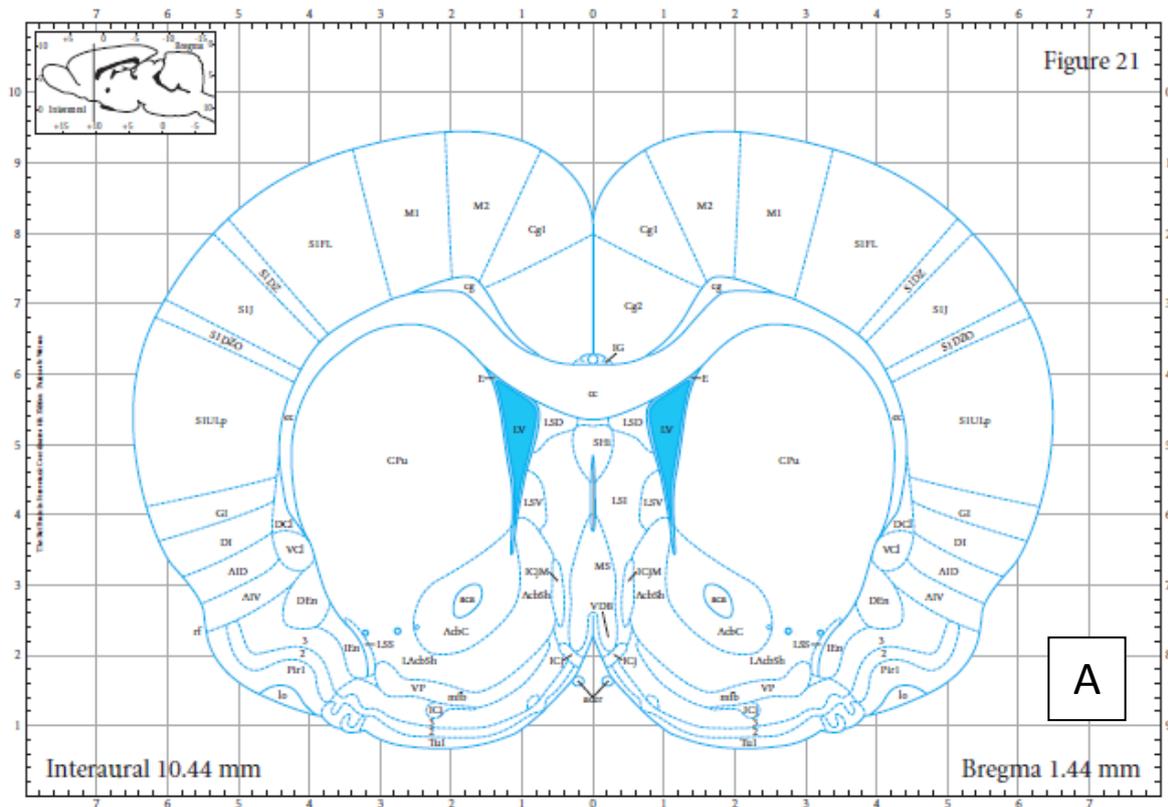


Plate 21

Figura 1 - A) Bregma +1,44: CPu (Caudado-putâmen), AcbC (Núcleo Accumbens), LV (em azul, Ventrículo Lateral). **B)** Visualização de corte cerebral na faixa de bregma +1,44. (Adaptado de PAXINOS & WATSON, 2006).

3.6 - Análise estatística

Dados do peso corporal e da expressão quantitativa de DRD1 no *NAcc* e estriado (caudado-putâmen) dos animais foram expressos em média±desvio-padrão. Para avaliação ponderal, foi utilizado ANOVA bifatorial seguido de Bonferroni Test. Teste t-Student foi utilizado para comparar os grupos desnutrido e controle quanto à expressão tecidual de DRD1. Para a comparação estatística, foi adotado como nível de significância 5%. Os testes estatísticos foram realizados no software GraphPad Prism 5 (versão 7; <http://www.graphpad.com>).

4. EXPRESSÃO DOS RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS D1 NO *NÚCLEO ACCUMBENS* E ESTRIADO DE RATAS DESNUTRIDAS

1. Introdução

Diversos estudos tem mostrado que a desnutrição no período perinatal (gestação e lactação) pode acarretar em aumento do consumo alimentar na vida adulta e preferência por alimentos palatáveis, em geral ricos em gordura^{1,2}. O acesso a esse tipo de alimento, que confere prazer, é considerado um fator de risco para surgimento da obesidade³. Em ratos desnutridos foi demonstrado que há redução do tempo entre refeições, bem como atraso na saciedade e ingestão de maior quantidade de alimentos⁴. Em linhas gerais, estudos epidemiológicos e experimentais tem correlacionado fortemente a agressão nutricional nos períodos críticos de desenvolvimento (gestação e lactação) a distúrbios crônicos no adulto, como obesidade⁵.

A obesidade, conceituada como aumento da adiposidade corpórea geral, apresenta-se como importante problema de saúde pública, despertando a atenção de pesquisadores ao redor do mundo⁶. É considerada doença crônica não-transmissível, de origem multifatorial, estando relacionada a distúrbios respiratórios, locomotores, dermatológicos, além de favorecer o surgimento de doenças como diabetes tipo II, dislipidemias, alguns tipos de câncer e doenças cardiovasculares, especialmente aquelas que acometem a região coronariana⁷.

O balanço energético é regulado por diversos sistemas fisiológicos, tanto através de estímulos periféricos (insulina, leptina) quanto centrais (neurotransmissores), além de estímulos do meio ambiente⁸. Além do controle homeostático, representado pelo hipotálamo, o sistema de recompensa cerebral está intrinsecamente relacionado com o comportamento alimentar. O sistema de recompensa pode ser estimulado pelas propriedades organolépticas (sabor, cheiro) do alimento, o que envolve estruturas cerebrais relacionadas ao comportamento hedônico⁹, dentre as quais o estriado (caudado-putâmen), *Núcleo Accumbens (NAac)*, amígdala e hipocampo, além de neurotransmissores, como serotonina e dopamina¹.

A dopamina tem sido apontada na literatura como um dos contribuintes na gênese da obesidade⁶, uma vez que este sistema está relacionado com o prazer oferecido por recompensas naturais (alimentos) e artificiais (drogas) através de mecanismo semelhante: a liberação de dopamina na fenda sináptica durante o consumo de alimentos ou drogas causa sensação de prazer e saciedade.

O estriado (caudado-putâmen) recebe projeções de neurônios dopaminérgicos da área tegmentar ventral (VTA) e substância negra, estando relacionado com aspectos motivacionais causados por propriedades organolépticas dos alimentos e controle dos movimentos em direção a estímulos prazerosos¹⁰. A VTA também envia projeções de neurônios dopaminérgicos para o *NAcc*, onde a dopamina vai estimular comportamentos de motivação e recompensa¹¹.

A dopamina realiza suas funções ligando-se a duas classes de receptores transmembrana acoplados à proteína G: *D1-like* (compreende os receptores D1 e D5) e *D2-like* (receptores D2, D3 e D4). Os receptores dopaminérgicos D1 parecem influenciar na motivação do apetite, estimulando o animal a ingerir mais alimentos, especialmente os palatáveis^{6,12}. Já os receptores D2 parecem ter efeito contrário, inibindo o consumo de alimentos, estando relacionados à saciedade e não à motivação⁶. O presente estudo propôs analisar o efeito da desnutrição proteica perinatal, em ratas, na expressão dos receptores dopaminérgicos D1 em áreas cerebrais hedônicas do comportamento alimentar.

2. Método

2.1 – Animais

Os animais utilizados neste trabalho foram provenientes do Biotério de Criação do Departamento de Nutrição da UFPE e os experimentos realizados foram amparados pelo Comitê de Ética da UFPE através do processo nº 23076.037409/2011-64, seguindo as normas para pesquisas com animais de laboratório do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA).

Ratas albinas da linhagem *Wistar* foram acasaladas na proporção de duas fêmeas para um macho. A prenhez foi identificada pela presença de espermatozoides no esfregaço vaginal e aumento do ganho ponderal. A partir do diagnóstico, as ratas foram transferidas para gaiolas individuais e passaram a receber, durante a gestação e lactação, dietas com diferentes concentrações protéicas, conforme sugerido por VUCETIC *et al.*, 2010 (Tabela 1): dieta normoprotéica (17% de proteína, n=13) e dieta hipoprotéica (8% de proteína, n=13).

Tabela 1 - Composição das dietas experimentais oferecidas durante o período de gestação e lactação. Os dados estão apresentados em porcentagem. Para ambas as dietas, os constituintes são os mesmos, variando apenas a concentração de proteínas.

Constituintes	Dieta hipoprotéica (394,8 kcal)	Dieta normoprotéica (394,8 kcal)
Proteínas	8,20	17,05
Carboidratos	74,75	65,90
Lipídios	7,00	7,00
Fibras	5,00	5,00
Vitaminas	1,00	1,00
Minerais	3,50	3,50
Metionina	0,30	0,30
Colina	0,25	0,25

Após o desmame dos filhotes, foi realizada a separação de uma fêmea por mãe, obtendo, pois os seguintes grupos experimentais:

Grupo A (CF): *controle-fêmea (n=13)* - fêmeas oriundas de mães que receberam dieta normoprotéica durante a gestação e lactação;

Grupo B (DF): *desnutrido-fêmea (n=13)* - fêmeas oriundas de mães que receberam dieta hipoprotéica durante a gestação e lactação.

Durante todo o experimento, os animais foram mantidos em condições-padrão de criação: temperatura $22\pm 1^{\circ}\text{C}$, ciclo claro/escuro invertido de 12 horas (luz acesa às 18h) e água e ração *ad libitum*.

2.2 - Pesagem dos animais

Para fins de comparação ponderal, foi observado o peso dos animais no desmame, aos 30, 45, 60, 75, 90 e 120 dias de vida. Para isso, utilizou-se uma balança eletrônica digital, marca Marte XL 500, classe II, capacidade máxima 500g.

2.3 - Perfusão transcardíaca e retirada dos encéfalos

No 120° dia de vida, os animais foram anestesiados via intramuscular com uma combinação de ketamina (1ml/Kg) e xilazina (0,1ml/kg). Em seguida, foi realizada incisão torácica e introduzida a cânula de perfusão no ventrículo esquerdo (SILVA *et al.*, 2013). A cânula foi mantida acoplada a uma bomba peristáltica em velocidade compatível com a manutenção da integridade dos vasos sanguíneos.

Inicialmente foi infundida 150mL de solução salina (NaCl, 0,9%) à temperatura ambiente, para remoção do sangue dos vasos. Em seguida, realizou-se infusão de 400 mL da solução fixadora (4% de paraformoldeído, pH 7,4, em 4°C). Ao final da passagem do fixador, os encéfalos foram retirados do crânio e pós-fixados na mesma solução fixadora, acrescida de sacarose (20%) durante 4 horas. Após esse período, foram armazenados em solução crioprotetora (PBS - sacarose 30%) até a realização dos cortes. Secções coronais dos cérebros foram obtidas por micrótomo de congelamento, com $40\mu\text{m}$ de espessura, sendo acondicionadas em placas de acrílico com 25 poços em solução crioprotetora (PBS + sacarose) a -20°C até a realização da Imunohistoquímica.

2.4 – Imunohistoquímica

De cada grupo experimental, foram selecionados, de forma aleatória, um número maior que três (VUCETIC *et al.*, 2010) encéfalos para realização de Imunohistoquímica (n=5), visando a análise da expressão do receptor D1 no *NAcc* e estriado.

Os cortes cerebrais foram submetidos a 3 banhos em PBS, de 10 minutos cada, em mesa agitadora e, em seguida, incubados em peróxido de hidrogênio a 3%, em temperatura ambiente, durante 20 minutos. A lavagem em H₂O₂ é utilizada para bloqueio da peroxidase endógena e para evitar que o anticorpo primário (próxima etapa) se ligue em sítios não-específicos (SILVA *et al.*, 2013). Após mais 3 lavagens de 10 minutos em PBS, os cortes foram colocados em solução de Anticorpo primário Anti-DRD1 em PBS, na proporção de 1:500 (Sigma–Aldrich, St. Louis, MO, USA) e colocados em incubadora durante 18 horas (*overnight*) a 20°C. Para cada sessão de imunohistoquímica, o controle negativo foi feito sem Anticorpo primário.

Após 3 banhos em PBS (10 minutos cada), os cortes foram incubados em solução de anticorpo secundário (*Anti-rabbit produced in goat*, Sigma–Aldrich, St. Louis, MO, USA) em PBS, na proporção de 1:1000, durante 90 minutos a 20°C. Lavados em PBS (3x 10 minutos), os cortes foram incubados em solução de avidina-biotina (Vectastain; Camon, Wiesbaden, Germany) por 90 minutos a 20°C. Após 2 banhos em PBS (10 minutos cada), a reação foi revelada em solução de 3,3-diaminobenzidina (DAB; Sigma-Aldrich) diluído em água destilada, além de níquel amônio sulfato, solução de acetato de sódio e β-D-Glicose (SILVA *et al.*, 2013). Após lavagem em PBS (3x10 minutos), os cortes foram colocados em lâminas gelatinizadas, desidratados em soluções com concentrações crescentes de etanol (50 a 100%), clareados com xilol e montados permanentemente para microscopia com lamínula e Entellan®.

2.5 - Contagem de células

Fotomicrografias foram capturadas em uma câmera digital acoplada a microscópio óptico e computador em aumento de 100x, para identificação e quantificação dos neurônios marcados pela imunohistoquímica. O Atlas Estereotáxico (Paxinos & Watson, 2006) foi utilizado para delimitar o *Núcleo Accumbens* (bregma +1,44) e estriado (bregmas +1,44). Para cada animal, foram considerados 3 cortes nesta faixa de bregmas. A contagem de neurônios foi feita utilizando o software livre ImageJ (version 1.45; <http://rsbweb.nih.gov/ij/>), considerando-se, para cada região de interesse, os hemisférios direito/esquerdo do cérebro.

2.6 - Análise estatística

Dados do peso corporal e da expressão quantitativa de DRD1 no *NAcc* e estriado (caudado-putâmen) dos animais foram expressos em média±desvio-padrão. Para avaliação ponderal, foi utilizado ANOVA bifatorial seguido de Bonferroni Test. Teste t-Student foi utilizado para comparar os grupos desnutrido e controle quanto à expressão tecidual de DRD1. Para a comparação estatística, foi adotado como nível de significância 5%. Os testes estatísticos foram realizados no software GraphPad Prism 5 (versão 7; <http://www.graphpad.com>).

3. Resultados

3.1 - Avaliação ponderal

A desnutrição perinatal foi capaz de promover redução do peso corporal ($p < 0,0001$) ao longo do período avaliado (figura 2), do desmame (CF=43,14g \pm 0,16, n=13; DF= 32,61g \pm 0,55, n=11; $p < 0,01$) aos 120 dias de vida (CF= 245,16g \pm 2,61, n=10; DF=234,37g \pm 1,42, n=10; $p < 0,05$).

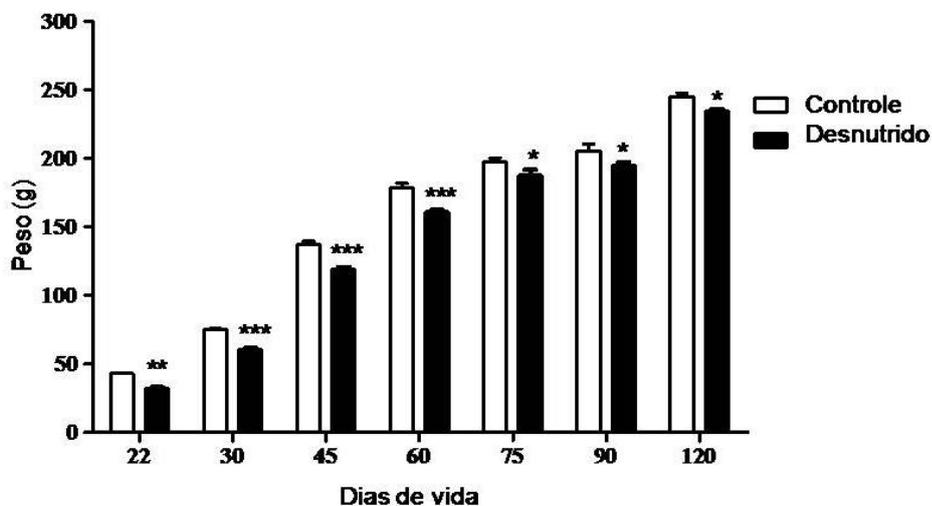


Figura 1: Avaliação do peso corporal de fêmeas submetidas à desnutrição proteica perinatal. Foi utilizado ANOVA bifatorial seguido do Teste de Bonferroni, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Dados apresentados em média \pm desvio-padrão.

3.2 - Contagem de neurônios imunorreativos para DRD1

Não foi observada diferença estatística na expressão de DRD1 nas áreas analisadas (figuras 2 e 3). No estriado (caudado-putamen), a expressão do receptor D1 foi basicamente semelhante entre os grupos (CF: 230,0 \pm 86,40, n=4; DF: 225,50 \pm 89,90, n=4; $p < 0,05$). No *NAcc* a contagem de neurônios marcados por imunohistoquímica mostrou uma tendência de aumento na expressão do receptor D1 no grupo desnutrido, porém não significativa (CF: 109,80 \pm 41,40, n=4; DF: 128,0 \pm 49,50, n=5; $p < 0,05$).

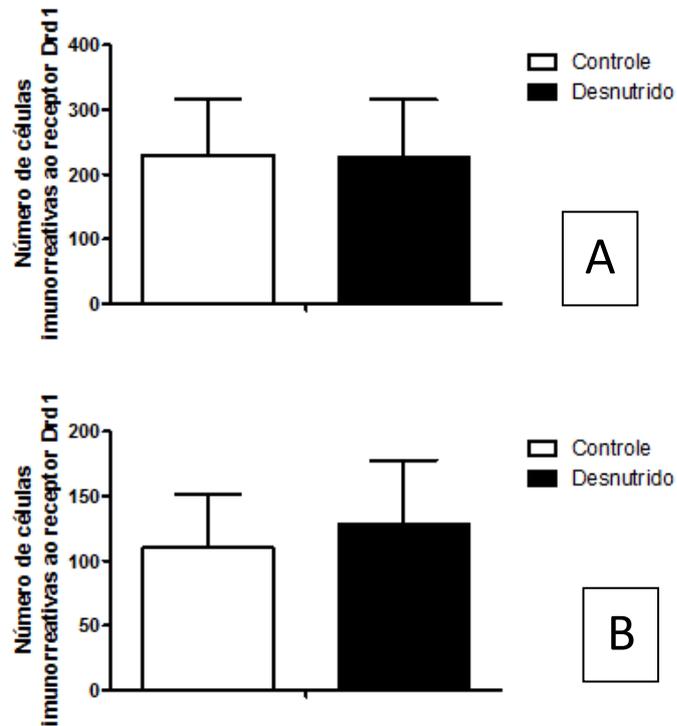


Figura 2 - Expressão tecidual de receptores dopaminérgicos D1: **A)** Estriado (Caudado-putâmen) e **B)** *Núcleo accumbens* (NAcc). Foi utilizado teste *t* de Student, sendo considerado $p < 0,05$. Dados apresentados em média \pm desvio-padrão.

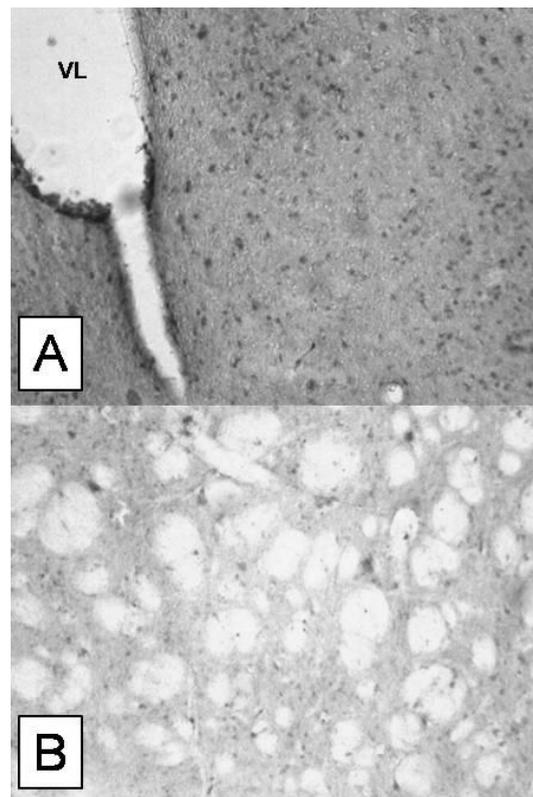


Figura 3 - Marcação tecidual por imuno-histoquímica com anticorpo anti-DRD1. **A)** NAcc; **B)** Estriado (caudado-putâmen). VL: Ventrículo lateral. Aumento de 100x.

Discussão

Um ambiente hostil encontrado na vida perinatal e primeira infância está associado a risco de doenças na vida adulta. Uma gravidez com restrição proteica na alimentação pode se refletir em diabetes ou obesidade da prole². As adaptações às situações adversas na fase crítica do desenvolvimento podem assegurar a homeostase: é a hipótese do “fenótipo poupador”. Esta programação fetal corresponde a uma tentativa do feto de se adaptar às condições adversas encontradas no útero. Essas alterações são benéficas, desde que se mantenham na vida adulta as mesmas condições que as gerou, ao passo que podem se tornar maléficas diante de uma alimentação palatável e abundante, favorecendo aparecimento da obesidade¹⁵.

Manipulações nutricionais no início da vida tendem a comprometer o peso corpóreo na vida adulta. Os relatos na literatura variam, de acordo com o modelo experimental utilizado. Estudos utilizando filhotes de mães que receberam dieta hipoproteica ou hipocalórica no período perinatal e passaram a receber dieta-padrão de laboratório no pós-desmame, como foi realizado neste estudo, indicaram que o baixo peso corpóreo foi mantido ao longo da vida^{16,17}. Por outro lado, a ingestão de dieta rica em gordura ou carboidratos no pós-desmame leva a um rápido ganho de peso corpóreo^{18,19}.

Independente da manipulação utilizada, a desnutrição nos períodos críticos do desenvolvimento pode alterar permanentemente mecanismos neurais relacionados ao controle da ingestão de alimentos⁴. Estudos sugerem que intervenções nutricionais no início da vida também podem alterar o comportamento alimentar na vida adulta, sobretudo aqueles relacionados ao sistema de recompensa cerebral¹². Dentre os componentes deste sistema, a dopamina tem sido amplamente relacionada na literatura com o envolvimento na compulsão por reforços, devido ao prazer proporcionado por alimentos⁶, drogas²⁰ e, inclusive, sexo²¹.

Neurônios dopaminérgicos que se projetam da área tegmentar ventral para o *NAcc* são essenciais na via de recompensa encefálica. Drogas aditivas, como a cocaína, causam aumento nos níveis de dopamina no *NAcc* e estriado²². Sabe-se, ainda, que a dopamina é liberada no *NAcc* de ratos que voltam a ter acesso ao alimento após período prolongado de jejum²³.

No presente estudo, a desnutrição protéica na gestação e lactação não induziu alterações da expressão de DRD1 nas áreas cerebrais hedônicas estudadas.

Em um estudo de saciedade sensorial específica, foi observado aumento nos níveis de dopamina no córtex pré-frontal medial de ratos após a apresentação de novos alimentos palatáveis, aumento não observado quando o mesmo alimento (ração-padrão de laboratório) era ofertado²⁴. Estudos que examinam as adaptações dos sistemas neurais e sensoriais indicam que a exposição repetida ao mesmo estímulo resulta em resposta neural atenuada ao estímulo e experiência perceptiva diminuída^{25,26}.

Ratos que recebem ração-padrão *ad libitum* mostram um maior efluxo de dopamina no *NAcc* após a ingestão de um alimento palatável²⁷. Considerando que a expressão dos receptores de dopamina no hipotálamo é controlada pela liberação de dopamina na fenda sináptica, é possível que em outras regiões cerebrais a quantidade dos receptores também seja modulada pela liberação deste neurotransmissor¹⁵.

Em contraste com este estudo, em que não foi ofertado o estímulo palatável durante a vida pós-natal dos animais, em um estudo em que foi disponibilizado estímulo palatável a ratos desnutridos em diferentes momentos da vida, observou-se aumento da expressão dos receptores D1 no *NAcc* e estriado¹². Em outro estudo¹, em que foi ofertado alimento palatável a ratos submetidos à desnutrição perinatal, dentre as áreas relacionadas ao comportamento hedônico analisadas quanto à expressão neuronal, as mais ativadas foram a amígdala e o corpo estriado (caudado-putânen). O uso da pista-incentivo neste trabalho¹ pode ter proporcionado aumento na atividade neuronal do corpo estriado, uma vez que esta região cerebral está relacionada com a motivação e controle do movimento²⁸. Em outro estudo, em que foram utilizados animais com restrição a alimento palatável, também se observou aumento na ativação neuronal no estriado, quando na apresentação de leite condensado²⁹.

Os achados deste estudo apontam que a expressão de DRD1 é diretamente proporcional à quantidade de dopamina liberada na fenda sináptica, quantidade esta que é maior na apresentação de alimentos saborosos. Apesar de se observar uma leve tendência a aumento na expressão dos receptores D1 no *NAcc*, a diferença não foi estatisticamente significativa. Certamente, se fosse apresentado algum estímulo hipercalórico ou palatável em diferentes momentos da vida pós-natal, a diferença de expressão de D1 teria sido significante no grupo desnutrido, semelhante ao encontrado em outros trabalhos^{1,12,29}, uma vez que estes animais são inclinados a ter compulsão ao consumo deste tipo de alimento³⁰.

Futuros estudos precisam elucidar melhor a expressão dos receptores de dopamina em indivíduos que sofreram injúrias nutricionais nos períodos críticos de desenvolvimento, sobretudo a expressão dos receptores da classe *D2-like*. Conhecer os mecanismos neurais que colaboram na origem da obesidade pode fornecer pistas para futuras intervenções de prevenção e tratamento deste distúrbio metabólico.

Conclusão

A expressão dos receptores D1 está relacionada com a liberação de dopamina na fenda sináptica; a quantidade deste neurotransmissor é maior na apresentação de alimentos novos e palatáveis. Portanto, no presente estudo, na ausência do estímulo saboroso, não foi encontrada diferença estatística na expressão destes receptores em áreas cerebrais relacionadas ao comportamento

hedônico nas ratas desnutridas. Estes dados apontam para a evidência que a desnutrição perinatal, seguida de alimentação não-repetida, abundante e palatável, programa um estado de obesidade na vida adulta, reforçando o papel da dopamina e seus receptores como um dos sistemas fisiológicos implicados na origem da compulsão alimentar.

Agradecimentos

A Alysson Bruno da Silva Santos, pela revisão dos escritos em língua Inglesa.

Referências

1. Silva AAM, Borba TKF, Lira LA, Cavalcante TCF, Freitas MFL, Leandro CVG, *et al.* Perinatal undernutrition stimulates seeking food reward. *Int. J Dev Neurosci.* 2013; 31: 334–41. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2013.05.001.
2. Lopes de Souza S, Orozco-Solis R, Grit I, Castro RM, Bolaños-Jiménez F. Perinatal protein restriction reduces the inhibitory action of serotonin on food intake. *Eur J Neurosci.* 2008; 27 (6): 1400–8. doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06105.x.
3. Berridge KC. The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology.* 2007; 191(3):391–431. doi: 10.1007/s00213-006-0578-x.
4. Orozco-Sólis R, Lopes de Souza S, Matos RJB, Grit I, Le Bloch J, Nguyen P, *et al.* Perinatal undernutrition-induced obesity is independent of the developmental programming of feeding. *Physiol Behav.* 2009; 96(3): 481–92. doi: [10.1016/j.physbeh.2008.11.016](https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2008.11.016).
5. Watzet JS, Delmont A, Bouvet M, Beseme O, Goers S, Delahaye F, *et al.* Maternal perinatal undernutrition modifies lactose and serotransferrin in milk: relevance to the programming of metabolic diseases? *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015; 308(5): 393-401. doi: 10.1152/ajpendo.00452.2014.
6. Santos AFS, Souza CSV, Oliveira LS, Freitas MFL. Influência da dopamina e seus receptores na gênese da obesidade: revisão sistemática. *Rev Neurocienc* 2014; 22(3): 373-380. doi: 10.4181/RNC.2014.22.03.960.8p.
7. Monteiro CA, Conde WL. A tendência secular da obesidade segundo estratos sociais: nordeste e sudeste do Brasil, 1975-1989-1997. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 1999; 43(3): 186-94.

8. Buchard C, Pérusse L, Rice T, Rao DC. The genetics of human obesity. *In: Bray GA, Bouchard C, James WPT. Handbook of obesity. New York: Marcel Dekker; 1998.*
9. Berridge, K.C., Kringelbach, M.L. Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals. *Psychopharmacology*. 2008; 199 (3): 457–80. doi: [10.1007/s00213-008-1099-6](https://doi.org/10.1007/s00213-008-1099-6).
10. Farooqi, I.S., Bullmore, E., et al., 2007. Leptin regulates striatal regions and human eating behavior. *Science* 317 (5843): 1355. doi: [10.1126/science.1144599](https://doi.org/10.1126/science.1144599).
11. Koob GF Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci* 1992, 13(5): 177-84.
12. Martimiano PHM, Silva GR, Coimbra VFSA, Matos RJB, Souza BFP, Silva AAM, *et al.* Perinatal malnutrition stimulates motivation through reward and enhances DRD1a receptor expression in the ventral striatum of adult mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 2015; 134: 106–14. doi: [10.1016/j.pbb.2015.04.008](https://doi.org/10.1016/j.pbb.2015.04.008).
13. Vucetic Z, Totoki K, Schochi H, Whitaker KW, Hill-Smith T, Lucki I, *et al.* Early life protein restriction alters dopamine circuitry. *Neuroscience*. 2010; 168(2): 359–70. doi: [10.1016/j.neuroscience.2010.04.010](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.04.010).
14. Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. 6^a ed. Estados Unidos: Elsevier Press; 2006.
15. Manuel-Apolinar L, Rocha L, Damasio L, Tesoro-Cruz E, Zarate A. Role of prenatal undernutrition in the expression of serotonin, dopamine and leptin receptors in adult mice: Implications of food intake. *Molecular Medicine Reports*. 2014; 9: 407-12. doi: [10.3892/mmr.2013.1853](https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1853).
16. Remmers F, Fodor M, Delemarre-van de Wall HA. Neonatal food restriction permanently alters rat body dimensions and energy intake. *Physiol Behav*. 2008; 95(1–2): 208–15. doi: [10.1016/j.physbeh.2008.05.021](https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2008.05.021).

17. Bol VV, Delattre A-I, Reusens B, Raes M, Remacle C. Forced catch-up growth after fetal protein restriction alters the adipose tissue gene expression program leading to obesity in adult mice. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2009; 297(2): R291-9. doi: 10.1152/ajpregu.90497.2008.
18. Bieswal F, Ahn M-T, Reusens B, Holvoet P, Raes M, Rees WD, *et al*. The importance of catch-up growth after early malnutrition for the programming of obesity in male rat. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 14(8): 1330–43. doi: 10.1038/oby.2006.151.
19. Parente LB, Aquila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Deleterious effects of high-fat diet on perinatal and postweaning periods in adult rat offspring. *Clin Nutr*. 2008; 27(4): 623–34. doi: 10.1016/j.clnu.2008.05.005.
20. Focchi GRA, Leite MC, Scivoletto S. Utilização do agonista dopaminérgico pergolida no tratamento da “fissura” por cocaína. *Rev Bras Psiquiatr*. 2001; 23(4):188-94.
21. Zeki S. The neurobiology of love. *FEBS Lett*. 2007; 581: 2575–9. doi:10.1016/j.febslet.2007.03.094.
22. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Baler R, Telang F. Imaging dopamine’s role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology*. 2009; 56 (suppl 1), 3-8. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.05.022.
23. Swift RM, Lewis DC. Farmacologia da dependência e abuso de drogas. *In*: Golan DE, Tashjian-Jr AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. *Princípios de Farmacologia - A base fisiopatológica da terapêutica*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
24. Ahn S, Phillips AG. Dopaminergic Correlates of Sensory-Specific Satiety in the Medial Prefrontal Cortex and Nucleus Accumbens of the Rat. *J Neurosci* 1999; 19: RC29.
25. Clifford CW, Webster MA, Stanley GB, Stocker AA, Kohn A, Sharpee TO, *et al*. Visual adaptation: neural, psychological and computational aspects. *Vision Res*. 2007; 47(25): 3125–31. doi: 10.1016/j.visres.2007.08.023.

26. Webster MA. Evolving concepts of sensory adaptation. *F1000 Biol. Rep.* 2012; 4:21. doi: 10.3410/B4-21.
27. Bassareo V, Di Chiara G. Differential influence of associative and nonassociative learning mechanisms on the responsiveness of prefrontal and accumbal dopamine transmission to food stimuli in rats fed *ad libitum*. *J Neurosci.* 2007; 17(2): 851–61.
28. Nestler EJ. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat Rev Neurosci.* 2001; 2 (3), 119–28. doi: 10.1038/35053570.
29. Furlong TM, Jayaweera HK, Balleine BW, Corbit LH. Binge-Like Consumption of a Palatable Food Accelerates Habitual Control of Behavior and Is Dependent on Activation of the Dorsolateral Striatum. *J Neurosci.* 2014; 34(14): 5012–22. doi: 10.1523/jneurosci.3707-13.2014.
30. Avena NM, Long KA, Hoebel BG. Sugar-dependent rats show enhanced responding for sugar after abstinence: evidence of a sugar deprivation effect. *Physiol Behav.* 2005; 84(3): 359–62. doi: [10.1016/j.physbeh.2004.12.016](https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.12.016).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A expressão dos receptores D1 está relacionada com a liberação de dopamina na fenda sináptica; a quantidade deste neurotransmissor é maior na apresentação de alimentos novos e palatáveis. Portanto, no presente estudo, na ausência do estímulo saboroso, não foi encontrada diferença estatística na expressão destes receptores em áreas cerebrais relacionadas ao comportamento hedônico nas ratas desnutridas. Estes dados, confrontados com outros da literatura, apontam para a evidência que a desnutrição perinatal, se seguida de alimentação não-repetida, abundante e palatável, programa um estado de obesidade na vida adulta, reforçando o papel da dopamina e seus receptores como um dos sistemas fisiológicos implicados na origem da compulsão alimentar. Futuros estudos precisam elucidar melhor a expressão dos receptores de dopamina em indivíduos que sofreram injúrias nutricionais nos períodos críticos de desenvolvimento, sobretudo a expressão dos receptores da classe *D2-like*. Conhecer os mecanismos neurais que colaboram na origem da obesidade pode fornecer pistas para futuras intervenções de prevenção e tratamento deste distúrbio metabólico.

REFERÊNCIAS

- BEAULIEU, J.M.; GAINETDINOV R.R. The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors. *Pharmacological Reviews*, Bethesda, v. 63, n. 1, p. 182-217, 2011.
- BERRIDGE K.C. The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology*, Alemanha, v. 191, n. 3, p. 391-431, 2008.
- DIANA M.; GESSA G.L.; ROSSETTI Z.L. Lack of tolerance to ethanol-induced stimulation of dopamine mesolimbic system. *Alcohol and Alcoholism*, Oxford, v. 2, n. 4, p. 329-33, 1992.
- FOCCHI G.R.A.; LEITE M.C.; SCIVOLETTO S. Utilização do agonista dopaminérgico pergolida no tratamento da “fissura” por cocaína. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, São Paulo, v. 23, n. 4, p. 188-194, 2001.
- GALANTER J.M.; LOWENSTEIN D.H. Princípios de Fisiologia e Farmacologia do Sistema Nervoso. In: GOLAN D.E. et al. *Princípios de Farmacologia - A base fisiopatológica da terapêutica*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 82-97, 2008.
- GINGRICH J.A.; CARON M.G. Recent advances in the molecular biology of dopamine receptors. *Annual Review of Neuroscience*, EUA, v. 16, p. 299-321, 1993.
- GUIMARÃES K.V. et al. Fatores associados ao sobrepeso em escolares. *Revista de Nutrição*, Campinas, v. 19, n. 1, p. 5-17, 2006.
- KOOB G.F.; BLOOM F.E. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science*, EUA, 1988, v. 242, p. 715-723, 1998.
- KOOB G.F. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends in Pharmacological Sciences*, California, v. 13, p. 177-184, 1992.
- LOPES DE SOUZA S. et al. Perinatal protein restriction reduces the inhibitory action of serotonin on food intake. *European Journal of Neuroscience*, Oxford, v. 27, n. 6, p. 1400-1408, 2008.

MANUEL-APOLINAR L. et al. Role of prenatal undernutrition in the expression of serotonin, dopamine and leptin receptors in adult mice: Implications of food intake. *Molecular Medicine Reports*, Atenas, v. 9, p. 407-412, 2014.

Martimiano P.H.M. et al. Perinatal malnutrition stimulates motivation through reward and enhances DRD1a receptor expression in the ventral striatum of adult mice. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, Oxford, v. 134, p; 106-114, 2015.

McKinney E.F. et al. Association between polymorphisms in dopamine metabolic enzymes and tobacco consumption in smokers. *Pharmacogenetics*, Oxford, v. 10, p. 483-491, 2000.

Paxinos, G.; Watson, C.. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. 6. ed. EUA: Elsevier Press, 2006. 451 p.

PINHEIRO A.R.O.; FREITAS S.F.T.; CORSO A.C.T. Uma abordagem epidemiológica da obesidade. *Revista de Nutrição*, Campinas, v. 17, n. 4, p. 523-533, 2004.

ROBINSON S. et al. Distinguishing whether dopamine regulates liking, wanting, and/or learning about rewards. *Behavioral Neuroscience*, Washington, v. 119, n. 1, p. 5-15, 2005.

SANTOS A.F.S. et al. Influência da dopamina e seus receptores na gênese da obesidade: revisão sistemática. *Revista Neurociências*, São Paulo, n. 22, v. 3, p. 373-380, 2014.

STANDAERT D.G.; GALANTER J.M. Farmacologia da Neurotransmissão Dopaminérgica. In: GOLAN D.E. et al. *Princípios de Farmacologia - A base fisiopatológica da terapêutica*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 166-185, 2008.

SILVA A.A.M. et al. Perinatal undernutrition stimulates seeking food reward. *International Journal of Developmental Neuroscience*, Texas, v. 31, p. 334-341, 2013.

SWIFT R.M.; LEWIS D.C. Farmacologia da dependência e abuso de drogas. In: GOLAN D.E. et al. *Princípios de Farmacologia - A base fisiopatológica da terapêutica*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 260-278, 2008.

VALLONE D.; PICETTI R.; BORRELLI E. Structure and function of dopamine receptors. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, Roma, v. 24, p. 125-132, 2000.

VOLKOW N.D. et al. Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology*, Inglaterra, v. 56 (suppl), p. 3-8, 2009.

VUCETIC Z. et al. Early life protein restriction alters dopamine circuitry. *Neuroscience*, Paris, v. 16, p. 359-370, 2010.

ZEKI S. The neurobiology of love. *FEBS Letters*, Heidelberg, v. 581, p. 2575-2579, 2007.

APÊNDICE

Apêndice A - Artigo de revisão sistemática, publicado na Revista Neurociências (UNIFESP)

doi: 10.4181/RNC.2014.22.03.960.8p

Influência da dopamina e seus receptores na gênese da obesidade: revisão sistemática

Influence of dopamine and its receptors in the genesis of obesity: systematic review

Anderson Felipe da Silva Santos¹, Cleidiane Silva Vieira de Souza², Lisiane dos Santos Oliveira³, Manuela Figueiroa Lyra de Freitas⁴

original

RESUMO

Introdução. A obesidade pode ser considerada um dos principais problemas de saúde pública mundial, com números alarmantes ao redor do mundo e correlação com diversas doenças de curso fatal. Fatores ambientais e vários sistemas fisiológicos estão implicados na causa da doença. Um destes sistemas, o de recompensa alimentar que envolve o neurotransmissor dopamina, é amplamente conhecido na literatura como responsável pela motivação à busca de recompensas naturais (alimentos) e artificiais (drogas). **Objetivo.** Levantar dados na literatura que comprovem o envolvimento da dopamina com a hiperfagia e obesidade. **Método.** Foi realizada pesquisa em três bases de dados (MedLine, Lilacs e SciELO) com descritores e termos livres relacionados ao assunto, no período de maio/2013 a março/2014. **Resultado.** Foram encontrados 391 artigos. Após seleção criteriosa, com base nos critérios de exclusão definidos para este trabalho, apenas 17 artigos foram selecionados para discussão, os quais foram unânimes em apontar mudanças no sistema dopaminérgico em participantes obesos, como alterações na liberação de dopamina e na expressão de seus receptores. **Conclusão.** Futuros estudos precisam explorar mais esta condição através de desenhos experimentais adequados, seguindo o CONSORT, com grupos-controle e resultados validados internacionalmente, na expectativa de controlar os índices de morbi-mortalidade decorrentes deste transtorno alimentar.

Unitermos. Obesidade, Dopamina, Receptores Dopaminérgicos

Citação. Santos AFS, Souza CSV, Oliveira LS, Freitas MFL. Influência da dopamina e seus receptores na gênese da obesidade: revisão sistemática.

ABSTRACT

Introduction. Obesity can be considered as a major global public health problem, with alarming numbers worldwide and correlation with several fatal diseases. Environmental factors, as well as various physiological systems are implicated in the cause of the disease. One of these systems, the one of the food reward involving the neurotransmitter dopamine is widely known in the literature as being responsible for motivating the search for natural rewards (food) and artificial rewards (drugs). **Objective.** To collect data in the literature showing the involvement of dopamine with hyperphagia and obesity. **Method.** A survey was conducted in three databases (MedLine, Lilacs and SciELO) with descriptors and free terms related to the subject, from May 2013 to March 2014. **Results.** 391 articles were found. After careful selection, based on exclusion criteria defined for this study, only 17 articles were selected for discussion. In all selected articles, changes in the dopaminergic system in obese participants were observed, including changes in dopamine release and expression of its receptors. **Conclusion.** Future studies need to further explore this condition through appropriate experimental designs with control groups, following the CONSORT and results validated internationally, to control the morbidity and mortality indices associated to this nutritional disorder.

Keywords. Obesity, Dopamine, Receptors Dopamine

Citation. Faria SS, Silva PL. Santos AFS, Souza CSV, Oliveira LS, Freitas MFL. Influence of dopamine and its receptors in the genesis of obesity: systematic review.

Trabalho realizado no Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE, Brasil.

1. Biólogo, Mestrando do Programa de Pós-graduação em Patologia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife -PE, Brasil.
2. Bióloga, Mestrando do Programa de Pós-graduação em Patologia, UFPE, Recife - PE, Brasil.
3. Nutricionista, Doutora, Docente do Centro Acadêmico de Vitória - UFPE, Vitória de Santo Antão-PE, Brasil.
4. Médica Veterinária, Doutora, Docente do Departamento de Anatomia, Centro de Ciências Biológicas - UFPE, Recife-PE, Brasil.

Endereço para correspondência:

Programa de Pós-graduação em Patologia
Prédio da Pós-graduação do Centro de Ciências da Saúde (CCS) - térreo
Av. Prof. Moraes Rego 1235 - Cidade Universitária
CEP: 50670-901, Recife-PE, Brasil
Fone/Fax: (81) 2126.8529
manuelaff@hotmail.com

Original
Recebido em: 26/05/14
Aceito em: 21/10/14

Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

A obesidade, aumento da adiposidade corpórea, é um problema crescente de saúde pública mundial, sendo responsável por altas taxas de morbi-mortalidade, em decorrência de problemas diversos, desde distúrbios locomotores e respiratórios, até diabetes, câncer¹ e doenças cardiovasculares².

Dados da Organização Mundial de Saúde, em 2005, apontam para a existência de 1,6 bilhões de pessoas em situação de sobrepeso³. Projeções para o futuro indicam que, em 2030, estes números chegarão a 3,3 bilhões de pessoas, o que significa que 57,8% da população mundial estará com sobrepeso ou obesidade⁴. No Brasil, a obesidade como problema de saúde pública é acontecimento relativamente recente, provavelmente devido à urbanização tardia⁵. Apesar de nas últimas décadas ter sido observado no país um aumento dos índices de obesidade⁶, a pesquisa oficial VIGITEL-2013 mostrou, pela primeira vez, uma tendência de estabilização das taxas de sobrepeso e obesidade⁷. Apesar disso, estudos estimam que o país estará no 5º lugar do ranking mundial em 2025⁸.

A determinação da origem da obesidade não é simples: fatores genéticos e ambientais sempre permearam estas discussões⁹, sendo, portanto, uma doença com causa multifatorial. Alterações no padrão de vida atual trouxeram consigo mudanças no perfil de comportamento alimentar, juntamente com redução da atividade física². A coexistência da obesidade em vários membros de uma família confirma a contribuição genética na gênese da obesidade⁹. Sistemas fisiológicos, como as vias da leptina, da insulina e das catecolaminas estão implicados na regulação do consumo e gasto alimentar, podendo responder a cerca de 40% do balanço energético¹⁰.

O sistema dopaminérgico é apontado na literatura como importante contribuinte na busca por alimentos, uma vez que este sistema está relacionado com o prazer oferecido por recompensas naturais (alimentos) e artificiais (drogas)¹¹. A dopamina faz parte da família das catecolaminas de neurotransmissores, juntamente com a norepinefrina e epinefrina¹². Neurônios dopaminérgicos que se projetam da área tegmentar ventral para o Núcleo Accumbens (NAcc) são essenciais na via de recompensa encefálica. O bloqueio desta via reduz os efeitos de recompensa decorrentes da estimulação da área tegmentar

ventral. Sabe-se que a dopamina é liberada no NAcc de ratos que, após período prolongado de jejum, retornam o acesso ao alimento, ou são expostos a alimentos palatáveis¹³. O acesso a esse tipo de alimento, que confere prazer, é considerado um fator de risco para surgimento da obesidade^{14,15}.

As duas classes de receptores da dopamina – D1 e D2 – são expressas no NAcc, estriado, hipotálamo e córtex cerebral. Os receptores dopaminérgicos D1 podem influenciar na motivação do apetite, estimulando o indivíduo a ingerir mais alimentos. Já os receptores D2 parecem inibir o consumo de alimentos, estando relacionados à saciedade e não à motivação^{16,17}. Apesar disso, o papel da dopamina na gênese da obesidade ainda é um fenômeno pouco compreendido¹⁸.

O objetivo deste estudo é levantar dados, na literatura disponível, que confirmem, através de testes experimentais, as alterações na liberação de dopamina e de expressão de seus receptores, em participantes obesos.

MÉTODO

A revisão da literatura foi realizada nas bases de dados eletrônicas Lilacs, MedLine e SciELO. Foram pesquisados os seguintes descritores (DeCS) e cruzamentos com termos livres relacionados ao assunto deste trabalho (TL), com seus correspondentes em português: *dopamine* (DeCS), *receptors, dopamine* (DeCS), *dopamine (receptors, dopamine) and appetite* (TL), *dopamine (receptors, dopamine) and obesity* (TL), *dopamine (receptors, dopamine) and food intake* (TL). A pesquisa foi realizada no período compreendido entre maio de 2013 e março de 2014.

Para refinar a pesquisa, selecionou-se a busca apenas para artigos completos livres, sem restrições de datas. Artigos de revisão foram excluídos da pesquisa, levando-se em consideração, apenas trabalhos com testes experimentais. Foram aceitas tanto pesquisas envolvendo seres humanos quanto aquelas envolvendo outros animais.

Foram considerados como artigos válidos para discussão neste trabalho apenas aqueles que relacionavam a dopamina e seus receptores com o consumo de alimentos e/ou obesidade. Artigos que se referiam a drogas de abuso (como álcool e cocaína), a outras doenças que não a obesidade, a outros sistemas fisiológicos ou ao transportador da dopamina foram excluídos.

RESULTADOS

Na base de dados do *SciELO* foi encontrado um total de 50 artigos dos quais, por leitura do título, apenas um foi selecionado, o único a relacionar os receptores dopaminérgicos ao consumo de alimentos. Os demais se referiam a drogas de abuso ou à doença de Parkinson, esquizofrenia ou síndrome de hiperatividade, patologias decorrentes de alterações no sistema dopaminérgico¹², tendo sido rejeitados para discussão. A exclusão por títulos nesta revisão só foi feita quando o título do artigo indicava diferença substancial do objetivo principal. Caso o título não fornecesse informações suficientes para exclusão ou inclusão, procedia-se a leitura do Abstract. O artigo encontrado na base de dados Scielo foi o único escrito em língua espanhola; os demais foram publicados em língua inglesa.

Ao pesquisar os cruzamentos nas bases de dados *MedLine* e *Lilacs*, foi encontrado um total de 331 e 10 artigos, respectivamente. Destes artigos, por leitura do título, 140 foram excluídos, pelo fato de fazerem menção a outros sistemas fisiológicos, como o da leptina, insulina e grelina, ou por abordarem o transportador da dopamina, polimorfismos em genes dos receptores, ou correlacionarem dopamina com doenças de mudanças de humor, além de drogas de abuso. Os demais artigos foram selecionados para leitura do Abstract. Após leitura do Abstract, apenas 41 artigos foram aceitos para leitura completa, conforme um dos critérios de exclusão, uma vez que boa parte dos artigos encontrados era de revisão. Após leitura do texto completo, e retirando as repetições, selecionamos um total de 17 artigos para discussão (Figura 1).

Apesar de haver outras bases de dados on line disponíveis para pesquisa e possivelmente outros artigos sobre o tema nestas bases, os artigos selecionados para este trabalho foram suficientes para ilustrar alterações no sistema dopaminérgico em participantes hiperfágicos ou obesos, além de os resultados dos trabalhos não divergirem entre si.

Os resultados da leitura dos artigos foram colocados na forma de tabela, com as principais informações de cada trabalho, bem como o padrão de qualidade do periódico, tomando como base o mais recente fator de impacto calculado (Quadro 1).



Figura 1. Quantidade inicial de artigos encontrados e artigos selecionados para discussão.

A obesidade desperta atenção, como alarmante problema de saúde pública, especialmente em países desenvolvidos. Nos EUA, as taxas de sobrepeso e obesidade estão em constante aumento, com cerca de 35% da população adulta de ambos os sexos obesa, enquanto a taxa em adolescentes e crianças obesos chega até 15 a 30%³⁶. Isso pôde ser evidenciado no fato de a maioria dos estudos (12 dos 17) ter sido conduzida nos EUA¹⁹⁻³⁵.

DISCUSSÃO

A heterogeneidade dos estudos utilizados nesta revisão, bem como as diferenças na natureza (espécie/raças) dos participantes e variedade de metodologias não permitiram a realização de metanálise (estudo estatístico).

A dopamina tem sido apontada na literatura como um dos contribuintes na gênese da obesidade. Alterações no sistema de recompensa cerebral podem ser notadas em indivíduos ou animais obesos. Este achado foi unânime em todos os artigos selecionados.

Não é claro se o hipofuncionamento do sistema dopaminérgico se manifesta antes do desenvolvimento da obesidade ("síndrome da deficiência de recompensa"), ou se a obesidade é causa das alterações na neurotransmissão

dopaminérgica¹⁹. Nenhum dos trabalhos aceitos para discussão elucidou se as alterações neste sistema de recompensa são causa ou consequência da obesidade.

Indivíduos obesos apresentam baixa responsividade no sistema de recompensa. A análise, via ressonância magnética, do cérebro de 26 mulheres entre 11 e 21 anos, mostrou hipofuncionamento do estriado naquelas com propensão a ganhar peso²⁰. Em outro estudo do mesmo autor, foi relatada uma relação entre a elevação do Índice de Massa Corpórea (IMC) e a baixa ativação dopaminérgica no estriado em mulheres obesas²¹. Em uma pesquisa experimental, também foi encontrado este hipofuncionamento do sistema dopaminérgico em ratos M16 (obesos selecionados), quando foram comparados com ratos não selecionados²².

Em outro estudo experimental, foram demonstrados baixos níveis de dopamina no NAcc de ratos propensos à obesidade, o que os motiva a buscar mais alimentos, na tentativa de regular os níveis deste neurotransmissor²³. Similarmente, outros autores observaram redução dos níveis de dopamina no NAcc, córtex pré-frontal medial e estriado dorsal de ratos propensos à obesidade (OP)²⁴ e, em outro trabalho, notaram redução na exocitose de dopamina em neurônios pré-sinápticos no NAcc de animais obesos, quando comparados com o grupo controle não-obeso²⁵.

A teoria chamada Síndrome da Deficiência de recompensa afirma que indivíduos com baixa função dopaminérgica buscam substâncias recompensadoras, como alimentos e drogas de abuso, para aumentar os níveis de dopamina endógena e melhorar o humor³⁷.

Em estudo de saciedade sensorial específica, foi comprovado aumento nos níveis de dopamina no córtex pré-frontal medial após a apresentação de novos alimentos palatáveis, aumento não observado quando na re-apresentação do mesmo alimento²⁶. Por outro lado, outros autores em um estudo utilizando HPLC, observaram baixas concentrações de dopamina no NAcc de animais que receberam dieta rica em gordura, reforçando o papel da exposição crônica e hiperfagia de alimentos palatáveis nas alterações deste sistema neural²⁷. A preferência por alimento palatável é explicada porque este alimento leva a um retorno temporário nos níveis normais de dopamina. Isto parece ser, na atualidade, um agravante para o au-

mento dos casos de obesidade ao redor do mundo¹⁴.

A expressão dos receptores de dopamina parece também estar alterada em indivíduos obesos. A administração, em ratos, do antagonista de receptores D1 (SCH23390), levou a uma redução na procura de alimentos nestes animais²⁸, o que reforça o papel de DRD1 na recaída à busca de reforços naturais.

Em dois trabalhos de diferentes autores, foi observado que a ativação de receptores da classe D2 levou à redução na busca de alimento^{29,30}. Achado semelhante foi obtido em outro estudo: a comparação entre animais que recebiam dieta palatável de cafeteria com os que recebiam dieta-padrão de laboratório revelou redução da disponibilidade de DRD2 no grupo dieta de cafeteria, o que explicava a compulsão destes animais para ingestão de alimento palatável¹⁹.

A estimulação de DRD2 na amígdala central reduziu o consumo alimentar, ao passo que o bloqueio ou estimulação de DRD1, na mesma região, não repercutiram no comportamento motivacional³¹. Como justificativa para este achado, acredita-se que se tivesse sido feita injeção bilateral de antagonistas/agonistas de DRD1, bem como administradas doses mais concentradas dos fármacos no estudo, poderia ter se obtido maiores informações sobre o papel deste receptor. De fato, neste estudo, os antagonistas e agonistas de DRD1 e DRD2 eram aplicados unilateralmente na amígdala. Para os receptores D1, a injeção unilateral não mostrou resultados; para DRD2 não foi necessária injeção bilateral.

Em um único estudo com frangos de corte, realizado no Irã, foram testados os efeitos da injeção de dopamina, L-Dopa, 6-OHDA (inibidor da dopamina) e antagonistas dos receptores D1 e de receptores da classe D2-like (D2, D3 e D4). Ao injetar L-Dopa e dopamina nos frangos privados de alimento, observaram redução do consumo alimentar³². A injeção de 6-OHDA, que inibe a função da dopamina, mostrou efeito contrário, elevando o consumo. Ao aplicar o antagonista de D1 (SCH23390), obtiveram redução do consumo de alimentos em relação aos frangos que recebiam apenas solução salina como veículo. Nenhum efeito foi visualizado na administração de antagonistas dos receptores da classe D2-like, o que reforça o papel da ativação desta classe de receptores na sensação saciedade.

Quadro 1. Resultados obtidos: quadro-resumo, com as principais informações de cada trabalho selecionado para a revisão, abordando autores, ano de publicação, país onde os estudos foram conduzidos, fator de impacto do periódico (padrão de qualidade), grupos experimentais, técnica (s) empregada (s) e principais resultados obtidos.

Autores/ano	País	Fator de impacto do periódico	Grupos experimentais ou de estudo	Técnica utilizada	Resultados obtidos: grupos de estudo e desfecho final
Johnson 2010 ¹⁹	EUA	14,976	Ratos Wistar (n=31)	Imuno-histoquímica	O grupo que consumiu dieta de cafeteria (palatável) mostrou redução da disponibilidade de DRD2 no estriado, em comparação com o grupo que consumiu ração-padrão. Observou-se também uma relação inversa entre peso corpóreo e expressão de DRD2 no estriado.
Stice 2010 ²⁰	EUA	6,910	Mulheres entre 11-21 anos (n=26)	Ressonância magnética	Mulheres que ganharam peso apresentaram menor ativação dopaminérgica no estriado que mulheres com peso corpóreo estável (baixa responsividade do sistema de recompensa).
Stice 2008 ²¹	EUA	4,646	Mulheres adolescentes (n=33)	Ressonância magnética	Adolescentes obesas mostraram menor ativação do sistema dopaminérgico no estriado, em relação às jovens de peso normal. Além disso, o IMC se relaciona com alterações no sistema de recompensa.
Mathes 2010 ²²	EUA	3,393	Camundongos obesos M16 (obesos selecionados) e ICR (não-obesos) (n total não informado)	HPLC para análise da DA e seus metabólitos	Ratos M16 (obesos) possuem desregulação da neurotransmissão dopaminérgica no NAcc e estriado em relação aos ratos-controle não-obesos. Esta desregulação reforça a motivação para busca de alimentos em animais obesos, na tentativa de aumentar a sinalização de dopamina.
Rada 2010 ²³	EUA	3,150	Ratos Sprague-Dawley (n=55)	Microdialise HPLC para análise da DA e metabólitos Análise comportamental	Ratos propensos à obesidade apresentam menor liberação de DA no NAcc do que os resistentes à obesidade. A busca contínua de alimentos nos ratos obesos é tentativa de regular os níveis basais de DA.
Geiger 2008 ²⁴	EUA	5,480	Ratos Sprague-Dawley (n total não informado)	Microdialise e electroencefalograma	Redução do volume de DA em terminações de neurônios dopaminérgicos no NAcc, estriado dorsal, córtex pré-frontal medial em ratos propensos à obesidade (ratos OP).
Geiger 2009 ²⁵	EUA	3,458	Ratos Sprague-Dawley (n=56)	Microdialise e HPLC para análise da DA e metabólitos	Ratos alimentados com dieta palatável de cafeteria desenvolveram obesidade (ganho de mais de 20% da massa corpórea inicial) e apresentaram redução nos níveis basais de dopamina no NAcc, quando comparados com o grupo alimentado com ração de laboratório.
Ahn 1999 ²⁶	Canadá	6,910	Ratos Long-Evans (n=28)	Microdialise	Níveis de DA aumentam no córtex pré-frontal medial após apresentação de novo alimento palatável em animais com ração ad libitum.
Davis 2008 ²⁷	EUA	2,634	Ratos Long-Evans (n total não informado)	HPLC para análise da DA e metabólitos	Redução do volume de DA no NAcc dos animais que receberam dieta rica em gorduras em comparação com os que receberam dieta-padrão de laboratório.
Nair 2011 ²⁸	EUA	7,833	Ratos Long-Evans (n=114)	Microdialise	O antagonista de receptores D1 (SCH23390) reduziu a busca de alimentos. Receptores D1 estão envolvidos na recaída à busca de alimentos.

DA (dopamina); IMC (Índice de massa corpórea); NAcc (Núcleo accumbens); HPLC (Cromatografia líquida de alta performance); OP (propenso à obesidade); DRD- (receptor de dopamina tipo-).

Quadro 1. *Continuação.*

Autores/ano	País	Fator de impacto do periódico	Grupos experimentais ou de estudo	Técnica utilizada	Resultados obtidos; grupos de estudo e desfecho final
Juárez 2010 ²⁹	México	0,2889	Ratos Wistar (n total não informado)	Microdialise	A ativação dos receptores D2/D3 (uso de agonistas) diminuiu o consumo de alimentos dos ratos, que foram avaliados durante 2 horas.
Thanos 2011 ³⁰	EUA	3,393	Ratos OM e 55B (n total não informado)	Análise comportamental	A aplicação de bromocriptina (agonista de DRD2) levou à redução da busca de alimentos.
Anderberg 2014 ³¹	Suécia	3,150	Ratos Sprague-Dawley (Grupos: com/sem restrição alimentar noturna) (n total não informado)	HPLC para análise da DA e seus metabólitos Análise comportamental	Após o jejum noturno e retorno à alimentação, os ratos apresentaram aumento nos níveis de dopamina e seus metabólitos na amígdala em relação aos ratos sem restrição alimentar. A estimulação e bloqueio de receptores D1 na amígdala não alteraram o comportamento em busca do alimento e a ingestão nos ratos em jejum noturno. A estimulação de receptores D2 da amígdala reduziu o consumo alimentar nos ratos em jejum noturno; o bloqueio apresentou efeito contrário.
Zendejdel 2014 ³²	Irã	1,364	Frangos de corte (n=308)	Cirurgia e injeção intracerebral de dopamina, L-Dopa, 6-OHDA e antagonistas dos receptores D1, D2, D3 e D4.	Injeção de dopamina e L-Dopa levou à redução no consumo de alimento. Injeção de 6-OHDA (inibidor da dopamina) em solução salina a 300nmol mostrou aumento do consumo de alimento. Após injeção de SCH 23390 (antagonista de D1), em concentrações 2,5 e 5 nmol não houve alteração do consumo alimentar, enquanto a injeção de 10nmol do mesmo antagonista conduziu a aumento na ingestão. Da mesma forma, os grupos que receberam injeções separadas do antagonista DRD2 AM1-193 (2,5, 5 e 10 nmol), antagonista DRD3 NGB2904 (3,2, 6,4 e 12,8 nmol) e antagonista DRD4 L-741, 742 (1,5, 3 e 6 nmol) não mostraram alterações no consumo alimentar. Quando os 4 antagonistas foram administrados juntos, houve leve redução no consumo de alimentos, provavelmente pela ação isolada do antagonista DRD1.
Wéjjer 2011 ³³	Holanda	5,217	Mulheres (n=30)	Tomografia computadorizada	Indivíduos obesos apresentam redução da expressão dos receptores D2/D3 no estriado em relação aos não-obesos.
Dunn 2012 ³⁴	EUA	7,735	Mulheres (n=22)	Tomografia por emissão de pósitrons (PET)	Aumento da disponibilidade de D2 livre está relacionado a um aumento no IMC. Este aumento foi observado pelo fato de o radio-ligante fallypride ter se ligado ao receptor livre, dada a baixa liberação de dopamina. O resultado foi diferente do observado em outros estudos; isso pode ser explicado pelo fato de os experimentos terem sido realizados durante a noite, diferente de outros trabalhos, realizados de dia. O ciclo circadiano interfere diretamente na neurotransmissão dopaminérgica e dos reguladores da dopamina.
Dunn 2010 ³⁵	EUA	2,957	Mulheres obesas submetidas a cirurgia de redução de estômago (n=5)	Tomografia por emissão de pósitrons (PET) antes e após a cirurgia bariátrica	7 semanas após a realização da cirurgia, observou-se redução da quantidade de receptores D2 livre em várias regiões do cérebro, essenciais para comportamento alimentar (caudado, putâmen, estriado ventral, hipotálamo, substância negra, tálamo e amígdala). Esta redução é explicada como resultado da elevação dos níveis de dopamina extracelular, que compete com o radio-ligante na ligação aos receptores D2. A elevação dos níveis de DA reduz a ansiedade por busca de alimentos após a cirurgia, ativando receptores D2, dando a sensação de saciedade.

DA (dopamina); IMC (Índice de massa corpórea); NAcc (Núcleo accumbens); HPLC (Cromatografia líquida de alta performance); OP (propenso à obesidade); DRD- (receptor de dopamina tipo-).

Uma correlação negativa entre o IMC e a disponibilidade dos receptores D2/D3 foi traçada em um estudo com mulheres obesas e não-obesas: estes receptores estavam 23% menos expressos no estriado das mulheres obesas³³. Em estudo experimental, também foi encontrada essa correlação¹⁹. Isto sugere que a dopamina pode produzir efeitos inibitórios da ingestão alimentar, através da sua ligação aos receptores D2-like²⁹.

Resultado diferente foi encontrado em um estudo conduzido nos EUA: correlação positiva entre a disponibilidade de DRD2 e IMC³⁴. A justificativa encontrada pelos autores para este achado diz respeito ao horário em que o estudo foi conduzido. Os participantes do estudo foram monitorados no período noturno, enquanto outros trabalhos haviam sido realizados no período diurno. A neurotransmissão dopaminérgica, bem como os reguladores da dopamina (grelina, leptina e insulina) respondem ao ciclo circadiano. Além disso, o estudo utilizou um pequeno número de mulheres (n=22), ao passo que outros compararam maiores números de mulheres e também homens. Em geral, os autores corroboraram a idéia de que a obesidade é um estado com baixa sinalização dopaminérgica no tangente aos circuitos de recompensa e motivação.

O tratamento de maior sucesso para a obesidade é a cirurgia bariátrica, que reduz o peso corpóreo e a morbi-mortalidade resultante deste distúrbio alimentar. Em um estudo pioneiro sobre a relação dopamina-cirurgia bariátrica³⁵, cinco mulheres obesas foram submetidas à tomografia por emissão de pósitrons para comparação da disponibilidade dos receptores DRD2 em várias regiões de influência no comportamento alimentar antes da cirurgia bariátrica e após 7 semanas de realização da cirurgia. Houve redução na disponibilidade de DRD2 livre. Esta redução ocorreu pela elevação dos níveis de dopamina extracelular, que competia com o radio-ligante na ligação aos receptores DRD2. A elevação dos níveis de DA reduziu a ansiedade por busca de alimentos após a cirurgia. Apesar destes achados, não se sabe qual a como a cirurgia bariátrica altera o sistema de recompensa dopaminérgico. É nítida, porém, a maior eficácia deste procedimento em relação a outros tratamentos convencionais para a obesidade³⁸.

Observando a obesidade como epidemia global e

diante da emergência da necessidade de melhorar a qualidade e eficácia dos tratamentos disponíveis³⁹, o conhecimento sobre as relações entre a dopamina e os distúrbios nutricionais pode oferecer grande arcabouço para futuras pesquisas neste campo da saúde.

CONCLUSÕES

Apesar das variações metodológicas e estatísticas, os estudos analisados sugerem alterações no sistema dopaminérgico encontradas no estado de obesidade. Estudos futuros precisam levar em condição esta condição, com desenhos experimentais adequados, seguindo o CONSORT, com grupos-controle, além de desfechos bem definidos e dados validados internacionalmente, buscando meios de normalização da neurotransmissão da dopamina em indivíduos obesos.

REFERÊNCIAS

1. Monteiro CA, Conde WL. A tendência secular da obesidade segundo estratos sociais: nordeste e sudeste do Brasil, 1975-1989-1997. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 1999;43:186-94. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27301999000300004>
2. Ferreira SRG, Zanella MT. Epidemiologia da hipertensão arterial associada à obesidade. *Rev Bras Hipertens* 2000;7:128-35.
3. Obesity and overweight (endereço na Internet). Suíça: World Health Organization (WHO) (Última atualização: maio de 2014. Citado em 23/05/2014). Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
4. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:1431-7. <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2008.102>
5. Pinheiro ARO, Freitas SFT, Corso ACT. Uma abordagem epidemiológica da obesidade. *Rev Nutr* 2004;17:523-33. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-52732004000400012>
6. Bahia LR, Araújo DV. Impacto econômico da obesidade no Brasil. *HUPE* 2014;13:13-7. <http://dx.doi.org/10.12957/rhupe.2014.9793>
7. Vigil - Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (endereço na internet). Brasil. Ministério da Saúde. (Atualizado em 04/2014; acessado em 08/2014). Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/30/Lancamento-Vigil-28-04-ok.pdf>
8. Romero EM, Zanesco A. The role of leptin and ghrelin on the genesis of obesity. *Rev Nutr* 2006;19:85-91.
9. Marques-Lopes I, Marti A, Moreno-Aliaga MJ, Martínez A. Aspectos Genéticos da obesidade. *Rev Nutr* 2004;17:327-38. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-52732004000300006>
10. Buchard C, Pérusse L, Rice T, Rao DC. The genetics of human obesity. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT. *Handbook of obesity*. New York: Marcel Dekker, 1998, p. 157-85.
11. Eggecioglu E, Skibicka KP, Hansson C, Alvarez-Crespo M, Friberg PA, Jerlhag E, et al. Hedonic and incentive signals for body weight control. *Rev Endocr Metab Disord* 2011;12:141-51. <http://dx.doi.org/10.1007/s11154-011-9166-4>

12. Standaert DG, Galanter JM. Farmacologia da Neurotransmissão Dopaminérgica. In: Golan DE, Tashjian-Jr AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. *Princípios de Farmacologia - A base fisiopatológica da terapêutica*, 2ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008, p.166-85.
13. Swift RM, Lewis DC. Farmacologia da dependência e abuso de drogas. In: Golan DE, Tashjian-Jr AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. *Princípios de Farmacologia - A base fisiopatológica da terapêutica*, 2ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008, p. 260-78.
14. Berridge KC. The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacol* 2007;191:391-431. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-006-0578-x>
15. Volkow ND, Wise RA. How can drug addiction help us understand obesity? *Nat Neurosci* 2005;8:555-60. <http://dx.doi.org/10.1038/nn1452>
16. Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors. *Pharmacol Rev* 2011;63:182-217. <http://dx.doi.org/10.1124/pr.110.002642>
17. Robinson S, Sandstrom SM, Denenberg VH, Palmiter RD. Distinguishing whether dopamine regulates liking, wanting, and/or learning about rewards. *Behav Neurosci* 2005;119:5-15. <http://dx.doi.org/10.1037/0735-7044.119.1.5>
18. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, et al. Brain dopamine and obesity. *Lancet* 2001;357:354-57. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03643-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03643-6)
19. Johnson PM, Kenny PJ. Addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats: Role for dopamine D2 receptors. *Nat Neurosci* 2010;13:635-41. <http://dx.doi.org/10.1038/nn.2519>
20. Stice E, Yokum S, Blum K, Bohon C. Weight Gain Is Associated with Reduced Striatal Response to Palatable Food. *J Neurosci* 2010;30:13105-9. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2105-10.2010>
21. Stice E, Spoor S, Bohon C, Veldhuizen MG, Small DM. Relation of Reward From Food Intake and Anticipated Food Intake to Obesity: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *J Abnorm Psychol* 2008;117:924-35. <http://dx.doi.org/10.1037/a0013600>
22. Mathes WF, Nehrenberg DL, Gordon R, Hua H, Garland-Jr I, Pomp D. Dopaminergic dysregulation in mice selectively bred for excessive exercise or obesity. *Behav Brain Res* 2010;210:155-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2010.02.016>
23. Rada P, Bocarsly ME, Barson JR, Hoebel BG, Leibowitz SF. Reduced accumbens dopamine in Sprague-Dawley rats prone to overeating a fat-rich diet. *Physiol Behav* 2010;101:394-400. <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.07.005>
24. Geiger BM, Behr GG, Frank LE, Caldera-Siu AD, Veinfeld MC, Kokkotou EG, et al. Evidence for defective mesolimbic dopamine exocytosis in obesity-prone rats. *FASEB* 2008;22:2740-6. <http://dx.doi.org/10.1096/fj.08-110759>
25. Geiger BM, Haburcak M, Avena NM, Moyer MC, Hoebel BG, Pothos EN. Deficits of mesolimbic dopamine neurotransmission in rat dietary obesity. *Neuroscience* 2009;159:1193-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.02.007>
26. Ahn S, Phillips AG. Dopaminergic Correlates of Sensory-Specific Satiety in the Medial Prefrontal Cortex and Nucleus Accumbens of the Rat. *J Neurosci* 1999;19:RC29.
27. Davis JF, Tracy AL, Schurdak JD, Tschöp MH, Lipton JW, Clegg DJ, et al. Exposure to elevated levels of dietary fat attenuates psychostimulant reward and mesolimbic dopamine turnover in the rat. *Behav Neurosci* 2008;122:1257-63. <http://dx.doi.org/10.1037/a0013111>
28. Nair SG, Navarre BM, Cifani C, Pickens CL, Bossert JM, Shaham Y. Role of Dorsal Medial Prefrontal Cortex Dopamine D1-Family Receptors in Relapse to High-Fat Food Seeking Induced by the Anxiogenic Drug Yohimbine. *Neuropsychopharmacol* 2011;36:497-510. <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2010.181>
29. Juárez JGT, Díaz JMM, Garduño BF, Pérez REE. Los receptores dopaminérgicos D2/D3 hipotalámicos participan en La regulación del comportamiento alimentario. *Mex J Behav Anal* 2010;2:53-69.
30. Thanos PK, Cho J, Kim R, Michaelides M, Primeaux S, Bray G, et al. Bromocriptine Increased Operant Responding for High Fat Food but Decreased Chow Intake in Both Obesity-Prone and Resistant Rats. *Behav Brain Res* 2011;217:165-70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2010.10.027>
31. Anderberg RH, Anefors C, Bergquist F, Nissbrandt H, Skibicka KP. Dopamine signaling in the amygdala, increased by food ingestion and GLP-1, regulates feeding behavior. *Physiol Behav* 2014;pii:S0031-9384(14)00084-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.02.026>
32. Zendehelel M, Hasani K, Babapour V, Morzeaei SS, Khoshbakht Y, Hasanspour S. Dopamine-induced hypophagia is mediated by D1 and 5HT-2c receptors in chicken. *Vet Res Commun* 2014;38:11-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s11259-013-9581-y>
33. Weiger BA, van de Geissen E, van Amelsvoort TA, Braak B, Janssen IM, van de Laar A, et al. Lower striatal dopamine D2/3 receptor availability in obese compared with non-obese subjects. *EJNMMI Res* 2011;1:37. <http://dx.doi.org/10.1186/2191-219X-1-37>
34. Dunn JB, Kessler RM, Feurer ID, Volkow ND, Patterson BW, Ansari MS, et al. Relationship of dopamine type 2 receptor binding potential with fasting neuroendocrine hormones and insulin sensitivity in human obesity. *Diabet Care* 2012;35:1105-11. <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-2250>
35. Dunn JB, Cowan RL, Volkow ND, Feurer ID, Li R, Williams DB, et al. Decreased dopamine type 2 receptor availability after bariatric surgery: preliminary findings. *Brain Res* 2010;1350:123-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2010.03.064>
36. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of Body Mass Index among US adults, 1999-2010. *JAMA* 2012;307:491-7. <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2011.271>
37. Blum K, Braverman ER, Holder JM, Lubar JF, Monasta VJ, Miller D, et al. Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *J Psychoact Drugs* 2000;32(Suppl):1-112.
38. Sjostrom L, Lindroos A-K, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2683-93. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa035622>
39. Mancini MC, Halpern A. Tratamento farmacológico da obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;46:497-513. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302002000500003>

ANEXOS

Anexo A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Animais

Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências Biológicas
Av. Prof. Nelson Chaves, s/n
50670-420 / Recife - PE - Brasil
Fones: (55 81) 2126 8840 / 2126 8351
Fax: (55 81) 2126 8350
www.ccb.ufpe.br



Recife, 26 de outubro de 2011.

Ofício nº 416/11

Da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE

Para: **Profª. Sandra Lopes de Souza**
Departamento de Anatomia
Universidade Federal de Pernambuco
Processo nº 23076.037409/2011-64

Os membros da Comissão de Ética no Uso de Animais do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco (CEUA-UFPE) avaliaram seu projeto de pesquisa intitulado, "**Programação nutricional do controle herdônico do comportamento alimentar: Um estudo de mecanismos comportamentais e celulares regulados pelo sistema serotoninérgico**".

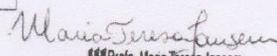
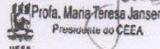
Concluímos que os procedimentos descritos para a utilização experimental dos animais encontram-se de acordo com as normas sugeridas pelo Colégio Brasileiro para Experimentação Animal e com as normas internacionais estabelecidas pelo National Institute of Health Guide for Care and Use of Laboratory Animals as quais são adotadas como critérios de avaliação e julgamento pela CEUA-UFPE.

Encontra-se de acordo com as normas vigentes no Brasil, especialmente a Lei 11.794 de 08 de outubro de 2008, que trata da questão do uso de animais para fins científicos e didáticos.

Diante do exposto, emitimos **parecer favorável** aos protocolos experimentais a serem realizados.

Origem dos animais: Biotério do Departamento de Nutrição-UFPE; Animais: Ratos Wistar; Sexo: Machos e Fêmeas; Idade: ratas adultas e seus filhotes; Peso: entre 240-260 gramas; Número de animais previsto no protocolo: 160 animais.

Atenciosamente,



Profª. Maria Tereza Jansen
Presidente do CEEA
UFPE

CCB: Integrar para desenvolver

Anexo B - Comprovante de submissão do artigo original à Revista de Nutrição **Revista de Nutrição****Submission
Confirmation**

Thank you for submitting your manuscript to *Revista de Nutrição*.

Manuscript ID: RN-2015-0207

Title: EXPRESSÃO DOS RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS D1 NO NÚCLEO ACCUMBENS
E ESTRIADO DE RATAS DESNUTRIDAS

Authors: Felipe, Anderson
D'Emery, Marcela
Falcão, Lívia
Silva, Amanda
Souza, Sandra
Freitas, Manuela

Date Submitted: 06-Jul-2015

 Print  Return to Dashboard

06/07/2015 01:19