

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

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
manuelafit@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 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) 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 eletroencefalograma	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 S5B (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.
Zendehdel 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 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 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;32:14317. <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. Vigitel - 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-Vigitel-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. Egicioglu 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, Gaietdinov 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 T, 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, Veinfield 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. Zendejdel M, Hasani K, Babapour V, Mortezaei SS, Khoshbakht Y, Hasanpour 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 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. <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-2250>
35. 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. <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, 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.
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>