

CENTRO DE ESTUDOS JOSÉ DE BARROS FALCÃO
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM PSIQUIATRIA
MONOGRAFIA DE CONCLUSÃO DE CURSO



*Centro de Estudos José de Barros Falcão
Federada da ABP*

O PAPEL DA DOPAMINA NA GÊNESE DA OBESIDADE

GRACIELA CASTRO SANT 'ANNA

Porto Alegre

2017

GRACIELA CASTRO SANT 'ANNA

O PAPEL DA DOPAMINA NA GÊNESE DA OBESIDADE

Monografia apresentada como requisito para a conclusão do Curso de Especialização em Psiquiatria do Centro de Estudos José de Barros Falcão.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Francisco Maineri Brum

Porto Alegre
2017

GRACIELA CASTRO SANT 'ANNA

O PAPEL DA DOPAMINA NA GÊNESE DA OBESIDADE

Aprovada em: ____ de _____ de 2017.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Antônio Francisco Maineri Brum
Prof. Orientador

Prof. Avaliador

Porto Alegre

2017

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus, por ter me dado forças para chegar onde estou.

Em especial, ao meu noivo, Leonardo Tietz Perleberg, pelo grande incentivo e apoio neste momento tão importante da minha vida.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Antônio Francisco Maineri Brum, por ter, gentilmente, me guiado no decorrer deste trabalho, me dando todo o suporte necessário.

RESUMO: Com o desenvolvimento da industrialização de alimentos, a obesidade está crescendo em proporções alarmantes e pode ser considerada um dos principais problemas de saúde pública. Decorrente disso, percebe-se um aumento significativo de doenças cardiovasculares, bem como de câncer e problemas respiratórios oriundos do excesso de peso. Muitos pesquisadores tentam descobrir a origem da obesidade e acreditam que a causa é multifatorial. Inúmeros estudos comprovam que fatores genéticos e ambientais são os principais contribuintes dessa doença, e acredita-se que o sistema dopaminérgico está diretamente relacionado com a busca por alimentos como fonte de prazer. Diante dessa realidade, este trabalho busca fazer uma revisão de artigos científicos atualizados que comprovem a importância da desordem do sistema dopaminérgico na síndrome da recompensa e consequente obesidade. Foram utilizadas as bases de dados Medline, Lilacs e SciELO, com descritores e termos livres relacionados à obesidade e sua gênese. Dentre os 46 artigos encontrados, foram escolhidos 17, os quais apontam uma forte associação entre a desregulação do sistema dopaminérgico e a obesidade. Concluiu-se que mais estudos devem ser realizados a fim de diminuir as altas taxas de morbimortalidade causadas por essa grave doença.

Palavras-chave: Obesidade. Industrialização. Alimentação. Dopamina. Receptores de dopamina.

ABSTRACT: With the development of food industrialization, obesity is growing at alarming rates and can be considered a major public health problem. As a result, there is a significant increase in cardiovascular diseases, as well as cancer and respiratory problems caused by overweight. Many researchers try to discover the origin of obesity and believe that the cause is multifactorial. Numerous studies have shown that genetic and environmental factors are the main contributors to this disease, and it is believed that the dopaminergic system is directly related to the search for food as a source of pleasure. Given this reality, this work seeks to review updated scientific articles that prove the importance of dopaminergic disorder in the reward syndrome and consequent obesity. The databases Medline, Lilacs and SciELO were used, with descriptors and free terms related to obesity and its genesis. Among the 46 articles found, 17 were chosen, which point to a strong association between dopaminergic deregulation and obesity. It was concluded that further studies should be carried out in order to reduce the high morbimortality rates caused by this serious disease.

Keywords: Obesity. Industrialization. Food. Dopamine. Dopamine receptors.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
2 MÉTODOS.....	7
3 DISCUSSÃO	8
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	10
REFERÊNCIAS	11

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, a obesidade é um problema mundial de saúde pública, que vem aumentando cada vez mais. Esse dado é preocupante, visto que ela é responsável por diversos problemas de saúde, como doenças cardiovasculares, câncer, diabetes, hipertensão, e pelo consequente aumento das taxas de mortalidade.¹

O ambiente moderno é um dos principais potencializadores dessa crescente obesidade. Nos tempos mais remotos, todos os alimentos consumidos eram de origem natural, além disso a prática do seu cultivo ou sua caça exigiam dos homens um gasto maior de energia. O acesso aos alimentos não era tão prático como hoje em dia, em que os produtos industrializados são acessíveis e cada vez mais presentes em nossa alimentação. A facilidade de locomoção e a diminuição da atividade física trouxeram o sedentarismo.² Esse fator, aliado ao grande consumo de alimentos industrializados, como os chamados *fast-foods*, com alto teor de gordura e baixo valor nutritivo, tem como consequência o aumento dos índices de obesidade.³

Na composição da estrutura cerebral existe uma região chamada de Núcleo Accumbens, também conhecida como “centro do prazer”, que nos ajuda a compreender o papel da compulsão.⁴ Tal região é importante na regulação da emoção e motivação. É um local de convergência de fibras procedentes da amígdala, do hipocampo e dos lobos temporais que emitem projeções para regiões como córtex cingulado, lobos frontais e hipotálamo. O conjunto dessas substâncias libera grandes quantidades do neurotransmissor chamado dopamina, que se liga a dois tipos de receptores de dopamina: D1 e D2.

Acredita-se que os receptores de dopamina D1 estão relacionados com o aumento na motivação do apetite para o maior consumo de alimento, enquanto o D2 inibe o consumo de alimentos, causando maior saciedade.^{5,6}

O presente trabalho, portanto, visa demonstrar, através de uma compilação de vários estudos, a comprovação de que diversos fatores são responsáveis pelo aumento da obesidade, podendo ser destacados as questões ambientais (sedentarismo e a busca por alimentos com alto teor de gordura) e os fatores genéticos.² Ademais, mostra que existe uma desordem no sistema dopaminérgico que pode estar relacionada com a causa da síndrome da recompensa, que seria um fator intimamente relacionado à obesidade, porém ainda não totalmente elucidado.⁷

2 MÉTODOS

Para a realização desta revisão de literatura, foram consultadas as bases eletrônicas SciELO, Medline e Lilacs. Foram usados os descritores (DeCS) e cruzamentos com os termos livres relacionados ao assunto deste trabalho (TL), com seus correspondentes termos em português: *dopamine* (DeCS), *receptors*, *dopamine* (DeCS), *dopamine (receptors, dopamine) and appetite* (TL) *dopamine (receptors, dopamine) and obesity* (TL) – unitermos: obesidade, dopamina e receptores dopaminérgicos. Esta pesquisa foi realizada no período compreendido entre dezembro de 2016 a fevereiro de 2017.

Os artigos permitidos para a seleção envolvem tanto pesquisas com seres humanos quanto com animais. Foram considerados como artigos válidos para a discussão apenas aqueles que relacionavam a dopamina e seus receptores associados ao consumo de alimentos e consequente obesidade.

3 DISCUSSÃO

Nesta revisão bibliográfica, foram utilizados diversos artigos que se distinguem por diferentes regiões geográficas, espécies e época. Apesar de todas essas diferenças, os resultados foram unânimes quando relacionam diretamente a desordem no sistema dopaminérgico e a forte associação com a obesidade. No entanto, os estudos não puderam elucidar se essa desordem dopaminérgica era a causa ou consequência da obesidade.⁷

Um estudo realizado em 2010 nos Estados Unidos observou 31 ratos, os quais foram divididos em dois grupos com dietas diferentes. Um grupo recebeu dieta de cafeteria (altamente palatável) e outro recebeu ração padrão. Os pesquisadores concluíram que o grupo que recebeu dieta de cafeteria mostrou redução da disponibilidade de receptores dopaminérgicos do tipo D2 (DRD2) no estriado, em comparação com os ratos que receberam dieta padrão. Essa pesquisa afirma que há uma relação inversa entre peso corpóreo e expressão de DRD2 no estriado. Assim, quanto menos ativação do D2, maior o peso.⁸

Em outro estudo realizado no mesmo período e também nos Estados Unidos, foram observadas 26 mulheres entre as idades de 11 e 21 anos através de exames de ressonância magnética. Cientistas perceberam que as mulheres com aumento de peso apresentaram menor ativação dopaminérgica no estriado do que as mulheres com peso corpóreo estável.⁹

Em 2011, na Holanda, foram observadas 30 mulheres através de tomografia computadorizada. Os pesquisadores concluíram que as obesas apresentavam redução da expressão dos receptores de D2 no estriado em relação às não obesas.¹⁰

No México, em 2010, foi realizado um estudo com ratos através da técnica chamada Microdiálise. Os estudiosos concluíram que usando os agonistas de receptores D2 houve diminuição no consumo de alimentos dos ratos que foram avaliados.¹¹

Em um estudo de 2007, os pesquisadores concluíram que a preferência por um alimento de sabor palatável acontece porque esse alimento leva a um retorno temporário da dopamina a seus níveis de normalidade, fazendo com que rapidamente necessite cada vez mais dopamina, principalmente quando estes retornam a seus níveis desregulados. Dessa forma, entra em um círculo vicioso, tendo como consequência a obesidade.¹²

Em 2000, os pesquisadores de um grande estudo afirmam que o abuso de alimentos está relacionado com uma baixa função dopaminérgica. Assim, come-se mais para melhorar o

humor, visto que uma das principais funções da dopamina é oferecer a sensação de bem-estar e prazer.¹³

Nesse mesmo sentido, outro estudo mostra que a estimulação dos receptores D2 resultam em uma melhor recepção de dopamina, trazendo uma considerável redução na necessidade de ingestão de alimentos.¹¹

Um estudo em 2010, realizado com ratos, comprovou que a desordem dopaminérgica pode gerar comportamentos aberrantes, como o vício e o exercício compulsivo, presentes na doença chamada Vigorexia. Também foi possível observar que a desregulação dopaminérgica reforça a motivação para a busca de alimentos em animais obesos na tentativa de aumentar a sinalização de dopamina.¹⁴

Um outro estudo experimental realizado em 2010 agrupou ratos propensos à obesidade e ratos resistentes a ela. Demonstrou-se que nos ratos propensos à obesidade há uma baixa quantidade nos níveis de dopamina no núcleo *accumbens*, o que contribui para que eles busquem mais comida na tentativa de regulação dos índices de dopamina. Nos não propensos há uma queda nos índices de dopamina, porém em uma proporção menor, por consequência não existe uma compulsividade na busca por alimentos.¹⁵

Um estudo foi realizado em 2010 nos Estados Unidos com 5 mulheres obesas submetidas à cirurgia bariátrica, as quais foram analisadas através de tomografia computadorizada, que comparou a quantidade de receptores de D2 antes da cirurgia bariátrica com um teste feito em um período posterior à cirurgia. Concluiu-se que houve uma redução na quantidade de receptores de dopamina livres. Logo, é possível deduzir que a elevação no nível de dopamina nesses receptores diminui a necessidade de busca voraz por alimentos. É possível afirmar que a cirurgia bariátrica é um meio eficaz de grande sucesso para o tratamento da obesidade, pois regula os níveis de dopamina nos receptores. Atualmente, ainda não está claro o mecanismo pelo qual a cirurgia altera o sistema de recompensa dopaminérgica e sua regulação, no entanto é nítida a superioridade de sua eficácia perante os demais métodos.^{16, 17.}

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante da reunião de inúmeros estudos científicos, com diferentes metodologias, é possível concluir que existe uma correlação entre a obesidade e a desordem dopaminérgica no sistema de recompensa. No entanto, nenhum dos trabalhos utilizados nesta revisão conseguiu deixar claro se as alterações nesse sistema são a causa ou a consequência da obesidade.

De maneira geral, os pesquisadores concluíram que a cirurgia bariátrica é o tratamento de melhor eficácia comparado com outros tratamentos convencionais. Não existe a comprovação da causa da regulação dos níveis de dopamina com essa cirurgia, mas é evidente sua superioridade em comparação aos demais tratamentos existentes.

O presente artigo tem o intuito de contribuir para que novos estudos sejam realizados, a fim de que seja encontrado um tratamento que ajude na regulação das taxas de dopamina em pacientes obesos, diminuindo assim a morbimortalidade que tanto assombra a saúde da população.

REFERÊNCIAS

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Obesity**: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva, 2004. WHO Technical Report Series n. 894.
2. PINHEIRO, A. R. O.; FREITAS, S. F. T.; CORSO, S. C. T. Uma abordagem epidemiológica da obesidade. **Revista de Nutrição**, v. 17, n. 4, p. 523-533, 2004. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732004000400012&lng=pt&nrm=iso&tlng=en. Acesso em: 10 fev. 2017.
3. SERRA, G. M. A.; SANTOS, E. M. Saúde e mídia na construção da obesidade e do corpo perfeito. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 8, n. 3, p. 691-701, 2003. Disponível em: www.scielo.br/pdf/csc/v8n3/17450.pdf. Acesso em: 8 fev. 2017.
4. SWIFT, R. M.; LEWIS, D. C. Farmacologia da dependência e abuso de drogas. In: GOLAN, D. E.; TASHJIAN JR., A. H.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. W. **Princípios de farmacologia**: a base fisiopatológica da terapêutica. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 260-278.
5. BEAULIEU, J. M.; GAINETDINOV, R. R. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. **Pharmacological Reviews**, v. 63, n. 1, p. 182-217, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21303898>. Acesso em: 18 fev. 2017.
6. ROBINSON, S.; SANDSTROM, S. M.; DENENBERG, V. H.; PALMITER, R. D. Distinguishing whether dopamine regulates liking, wanting, and/or learning about rewards. **Behavioral Neuroscience**, v. 119, n. 1, p. 5-15, 2005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15727507>. Acesso em: 18 fev. 2017.
7. WANG, G. J.; VOLKOW, N. D.; LOGAN, J. *et al.* Brain dopamine and obesity. **Lancet**, v. 357, n. 9253, p. 354-357, 2001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11210998>. Acesso em: 11 fev. 2017.
8. JOHNSON, P. M.; KENNY, P. J. Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. **Nature Neuroscience**, v. 13, p. 635-641, 2010. Disponível em: <http://www.nature.com/neuro/journal/v13/n5/full/nn.2519.html>. Acesso em: 12 fev. 2017.
9. STICE, E.; SPOOR, S.; BOHON, C.; VELDHUIZEN, M. G.; SMALL, D. M. Relation of Reward from Food Intake and Anticipated Food Intake to Obesity: a Functional Magnetic Resonance Imaging Study. **Journal of Abnormal Psychology**, v. 117, n. 4, p. 924-935, 2008. Disponível em: <http://psycnet.apa.org/journals/abn/117/4/924/>. Acesso em: 10 fev. 2017.
10. WEIGER, B. A.; VAN DE GEISSEN, E.; VAN AMELSVOORT, T. A.; BRAAK, B.; JANSSEN, I. M.; VAN DE LAAR, A. *et al.* Lower striatal dopamine D2/3 receptor availability in obese compared with non-obese subjects. **EJNMMI Research**, p. 1-37, 2011. Disponível em: <https://ejnmires.springeropen.com/articles/10.1186/2191-219X-1-37>. Acesso em: 11 fev. 2017.

11. JUÁREZ, J. G. T.; DÍAZ, J. M. M.; GARDUÑO, B. F.; PÉREZ, R. E. E. Los receptores dopaminérgicos D2/D3 hipotalámicos participan em La regulación del comportamiento alimentario. **Mexican Journal Behavior Analysis**, v. 36, n. 2, p. 53-69, 2010. Disponível em: <http://www.journals.unam.mx/index.php/rmac/article/view/18482>. Acesso em: 11 fev. 2017.
12. BERRIDGE, K. C. The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. **Psychopharmacology**, v. 191, n. 3, p. 391-431, 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17072591>. Acesso em: 5 fev. 2017.
13. BLUM, K.; BRAVERMAN, E. R.; HOLDER, J. M.; LUBAR, J. F.; MONASTRA, V. J.; MILLER, D. *et al.* Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 32, suppl. i-iv, p. 1-112, 2000. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11280926>. Acesso em: 15 fev. 2017.
14. MATHES, W. F.; NEHRENBURG, D. L.; GORDON, R.; HUA, H.; GARLAND JR., T.; POMP, D. Dopaminergic dysregulation in mice selectively bred for excessive exercise or obesity. **Behavioural Brain Research**, v. 210, n. 2, p. 155-163, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20156488>. Acesso em: 10 fev. 2017.
15. RADA, P.; BOCARSLY, M. E.; BARSON, J. R.; HOEBEL, B. G.; LEIBOWITZ, S. F. Reduced Accumbens Dopamine in Sprague-Dawley Rats Prone to Overeating a Fat-Rich Diet. **Physiology & Behavior**, v. 101, p. 394-400, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2930885/>. Acesso em: 10 fev. 2017.
16. DUNN, J. P.; COWAN, R. L.; VOLKOW, N. D. *et al.* Decreased dopamine type 2 receptor availability after bariatric surgery: preliminary findings. **Brain Research**, v. 1350, p. 123-130, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20362560>. Acesso em: 11 fev. 2017.
17. SJOSTROM, L.; LINDROOS, A. K.; PELTONEN, M. *et al.* Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. **The New England Journal of Medicine**, v. 351, p. 2683-2693, 2004. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa035622#t=article>. Acesso em: 11 fev. 2017.