

FATOR NEUROTRÓFICO CILIAR (CNTF), PESO CORPORAL E APETITE: ACHADOS DE UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Laura Vargas Hoffmann¹; Guilherme Ribeiro Ferreira Cardozo²;
Helena Storch Vieira³; Carlos Castilho de Barros⁴

¹Universidade Federal de Pelotas, Faculdade de Nutrição – lauravh.nutri@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas, Faculdade de Nutrição –
guilherme_ribeiro_ferreira_cardozo@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas, Faculdade de Nutrição – hsv.r@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas, Faculdade de Nutrição – barroscapel@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica caracterizada pelo excesso de peso proveniente do acúmulo de gordura corporal, com prevalência crescente tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento (WHO, 2000). Além disso, trata-se de um grave problema de saúde pública, sendo também um fator de risco para diversos problemas de saúde associados, como hipertensão, diabetes mellitus do tipo 2, doenças cardiovasculares, dislipidemias e doenças respiratórias (FORMIGUERA; CANTÓN, 2004).

O excesso de peso possui uma etiologia complexa e multifatorial, com inúmeros determinantes. Desta forma, o processo de perda de peso compreende múltiplos fatores limitantes, entre eles a manutenção do peso perdido em longo prazo e o controle do apetite em situações de restrição calórica, fundamental para a adesão à dieta. Por isso, apesar do frequente sucesso no início do tratamento, estima-se que apenas 20% dos indivíduos com sobrepeso tem sucesso na manutenção da perda de peso, ou seja, perdem ao menos 10% da massa corporal e conservam essa perda por um ano ou mais (WING; PHELAN, 2005).

Embora a solução para o problema da epidemia de obesidade ainda não tenha sido encontrada, a busca por novas estratégias para o tratamento vem sendo conduzida por inúmeros grupos de pesquisa, com o objetivo de atingir resultados eficazes frente às limitações anteriormente citadas. Neste contexto, uma importante descoberta é o Fator Neurotrófico Ciliar (CNTF – Ciliary Neurotrophic Factor), o qual exerce uma influência significativa no controle do peso corporal (XU; XIE, 2016). Trata-se de uma citocina que participa de diversos processos no corpo humano, como a proteção do sistema nervoso em resposta à lesão e a regulação do gasto energético (DUFF; BAILE, 2004). Inicialmente, o CNTF recombinante foi estudado como um possível tratamento para a esclerose lateral amiotrófica, tendo como efeitos colaterais anorexia e perda de peso significativa, que se manteve após o término do tratamento (MILLER et al., 1996). Da mesma forma, a administração intraperitoneal de CNTF em modelos animais teve como resultado a redução da hiperfagia, da insulinemia e da adiposidade, fatores relacionados à resistência à leptina presente nestes animais (GLOAGUEN et al., 1997).

A ação do CNTF sobre o peso corporal e o balanço energético tem sido evidenciada em diversos estudos, sendo considerada uma potencial intervenção para pacientes obesos. Portanto, este trabalho tem como objetivo identificar evidências e avanços recentes sobre o papel do CNTF na perda de peso e no controle do apetite, a partir dos dados encontrados na condução de uma revisão sistemática.

2. METODOLOGIA

O trabalho tem sido conduzido na forma de uma revisão sistemática, a partir de estudos referentes aos efeitos do Fator Neurotrófico Ciliar (CNTF) no apetite, emagrecimento e manutenção da massa corporal. A busca eletrônica por artigos para compor a revisão foi realizada na base de dados PubMed, utilizando como estratégia de pesquisa uma combinação de palavras-chave incluindo o fator neurotrófico ciliar e termos relacionados ao peso, apetite e saciedade. A partir dessa busca, foram selecionados 216 artigos a serem incluídos na revisão sistemática.

Os critérios de inclusão compreenderam artigos publicados na língua inglesa, que caracterizem a relação do CNTF com o tratamento da obesidade, a perda de peso e seus efeitos na fome, no apetite e na saciedade, a partir de estudos realizados em modelos animais. Os artigos que não se encaixaram nesses critérios foram excluídos da revisão.

A partir dessa triagem, possibilitou-se o agrupamento dos artigos de acordo com temas principais. Posteriormente, foi realizada a extração de dados, reunindo informações referentes à publicação, metodologia utilizada, resultados esperados e resultados obtidos. Com base nestes dados, possibilitou-se a realização de análise e comparação das evidências presentes na literatura.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da seleção dos artigos, com base nos critérios estabelecidos para inclusão e exclusão, obteve-se um total de 38 artigos a serem incluídos na revisão, principalmente relacionados ao tratamento com CNTF recombinante em modelos animais de obesidade.

De acordo com as análises apresentadas pelos estudos, evidenciou-se redução do peso a partir do tratamento com CNTF, mesmo em diferentes doses e vias de administração, como subcutânea (BLÜHER et al, 2008), intraperitoneal (GLOAGUEN et al, 1997) e intracerebroventricular (COTA et al, 2008). Da mesma forma, verificou-se redução do apetite e da ingestão calórica destes animais, caracterizando uma importante resposta anorexígena. Quanto à manutenção do peso em longo prazo, os resultados ainda são controversos e, portanto, ainda inconclusivos (BORG et al, 2016; KOKOEVÁ et al, 2005).

Quanto ao mecanismo de ação desta citocina, são várias as hipóteses para sua atuação no organismo. Supõe-se que o CNTF produz respostas similares à leptina no hipotálamo, no entanto, estes efeitos são evidenciados mesmo em animais resistentes à leptina (SEELEY, 2005). De acordo com KOKOEVÁ et al (2005), a regulação do balanço energético a partir do tratamento com CNTF pode estar relacionado ao aumento da proliferação celular no hipotálamo, em áreas fundamentais para o controle da ingestão de alimentos e da manutenção do peso corporal. Ainda, outros estudos evidenciam menor expressão de hormônios relacionados ao apetite, como NPY (neuropeptídeo Y) e AgRP (proteína relacionada à agouti), além de maior expressão da UCP-1 no tecido adiposo marrom, fatores que também podem explicar o balanço energético negativo (BLÜHER et al, 2004; LIU et al, 2007).

Por se tratar de uma citocina, um importante questionamento sobre o efeito do CNTF é o possível efeito pró-inflamatório, gerando uma resposta de caquexia. Embora alguns estudos reportem respostas inflamatórias a partir do tratamento com CNTF (SOLYMÁR et al, 2011), evidencia-se também um efeito diferente de outras citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1 (LAMBERT et al, 2001). Quanto

aos efeitos do CNTF de produção endógena no organismo para a regulação do peso corporal, os resultados ainda são pouco conclusivos (CRON et al, 2016).

São diversas as hipóteses relacionadas ao mecanismo de ação do fator neurotrófico ciliar, bem como os questionamentos relacionados aos efeitos em longo prazo. No entanto, a investigação dos efeitos deste tratamento em modelos animais vem demonstrando importantes resultados na perda de peso e no controle do apetite.

4. CONCLUSÕES

De acordo com os resultados até então encontrados pela revisão da literatura, verifica-se que os efeitos do CNTF são promissores na redução do peso e na regulação da ingestão de alimentos em modelos animais. No entanto, ainda estão sendo elucidados os mecanismos de ação desta citocina, bem como seus efeitos em longo prazo, tanto para a manutenção do peso quanto relacionado a possíveis efeitos colaterais. Estudos preliminares mostraram que o uso do CNTF para tratamento de obesidade esbarra na produção endógena de anticorpos contra a proteína injetada, impedindo tratamentos prolongados. Portanto, são necessários novos estudos para analisar o mecanismo de ação e a possível aplicação em seres humanos, bem como o papel do CNTF endógeno no balanço energético.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: preventing and managing the global epidemic.** World Health Organization, 2000.

FORMIGUERA, X.; CANTÓN, A. Obesity: Epidemiology and clinical aspects. **Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology**, v. 18, n. 6, p. 1125–1146, 2004.

WING, R. R.; PHELAN, S. Long-term weight loss maintenance. **The American journal of clinical nutrition**, v. 82, n. 1, p. 222S–225S, 2005.

XU, B.; XIE, X. Neurotrophic factor control of satiety and body weight. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 17, n. 5, p. 282–292, 2016.

DUFF, E.; BAILE, C. A. Ciliary Neurotrophic Factor: A Role in Obesity? **Nutrition reviews**, v. 61, n. 12, p. 423–426, 2004.

MILLER, R. G. et al. Toxicity and tolerability of recombinant human ciliary neurotrophic factor in patients with amyotrophic lateral sclerosis. **Neurology**, v. 47, n. 5, p. 1329–1331, 1996.

GLOAGUEN, I. et al. Ciliary neurotrophic factor corrects obesity and diabetes associated with leptin deficiency and resistance. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 94, n. 12, p. 6456–6461, 1997.

BLÜHER, S.; BULLEN, J.; MANTZOROS, C. S. Altered levels of adiponectin and adiponectin receptors may underlie the effect of ciliary neurotrophic factor (CNTF)

to enhance insulin sensitivity in diet-induced obese mice. **Hormone and Metabolic Research**, v. 40, n. 3, p. 225-227, 2008.

COTA, D. et al. The role of hypothalamic mammalian target of rapamycin complex 1 signaling in diet-induced obesity. **Journal of Neuroscience**, v. 28, n. 28, p. 7202-7208, 2008.

BORG, M. L. et al. Central Administration of the Ciliary Neurotrophic Factor Analogue, Axokine, Does Not Play a Role in Long-Term Energy Homeostasis in Adult Mice. **Neuroendocrinology**, v.103, n. 3-4, p. 223-229, 2016.

KOKOEVÁ, M. V.; YIN, H.; FLIER, J.S. Neurogenesis in the Hypothalamus of Adult Mice : Potential Role in Energy Balance. **Science**, v. 310, n. 5748, p. 679-683, 2005.

SEELEY, R. J. More neurons, less weight. **Nature Medicine**, v. 11, n. 12, p. 1276-1278, 2005.

BLÜHER, S. et al. Ciliary Neurotrophic Factor Ax15 Alters Energy Homeostasis, Decreases Body Weight, and Improves Metabolic Control in Diet-Induced Obese and UCP1-DTA Mice. **Diabetes**, v. 53, n. 11, p. 2787-2793, 2004.

LIU, Q. et al. Recombinant human ciliary neurotrophic factor reduces weight partly by regulating nuclear respiratory factor 1 and mitochondrial transcription factor A. **European Journal of Pharmacology**, v. 563, n. 1-3, p. 77-82, 2007.

SOLYMÁR, M.; SZELENYI, Z.; PÉTERVÁRI, E. A fever-like effect of central infusion of CNTF in freely moving mice with diet-induced obesity. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 45, n. 2, p. 212-215, 2011.

LAMBERT, P. et al. Ciliary neurotrophic factor activates leptin-like pathways and reduces body fat, without cachexia or rebound weight gain, even in leptin-resistant obesity. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 98, n.8, p. 4652-4657, 2001.

CRON, L.; ALLEN, T.; FEBBRAIO, M. A. The role of gp130 receptor cytokines in the regulation of metabolic homeostasis. **Journal of Experimental Biology**, v. 219, n. 2, p. 259-265, 2016.