

Perspectivas no tratamento medicamentoso da obesidade

Perspectives of drug treatment of obesity

Alfredo Halpern¹, Marcio C. Mancini²

RESUMO

As perspectivas no tratamento medicamentoso da obesidade discutidas podem ser divididas em duas categorias, a saber: medicamentos comercializados, em estudo clínico avançado ou em via de aprovação, ou drogas em início de investigação. Entre os primeiros destacam-se anticonvulsivantes como o topiramato (que embora tenha sido estudado na indicação de tratamento de obesidade foi descontinuado para esta indicação devido ao elevado número de abandono por efeitos adversos) e a zonisamida (com alguns estudos de curta duração em adultos obesos); antidepressivos como a bupropiona (que não somente leva a reduções de peso como minimiza o ganho de peso associado a cessação de tabagismo) e a radafaxina (metabólito da bupropiona, sem estudos documentados em obesos); análogos do glucagon-like peptide-1 como a exenatida (exendina-4), a pramlintida e a liraglutida (com estudos em diabéticos tipo 2 obesos) e um bloqueador seletivo do receptor canabinoide tipo 1, o rimonabant, cujos estudos (Rimonabant in Obesity), RIO-Europe, RIO-North America, RIO-Lipids e RIO-Diabetes, envolvem mais de 6.600 pacientes com obesidade, com e sem diabetes e que se apresenta como perspectiva importante de tratamento da obesidade. Em início de investigação, estão moduladores da homeostase energética como antagonistas do neuropeptídeo Y, agonistas da melanocortina, leptina e análogos da leptina e fator neurotrófico ciliar (axokine); agentes termogênicos como os agonistas do receptor adrenérgico beta-3, agentes desacopladores da membrana mitocondrial e moduladores periféricos da homeostase energética como a colecistoquinina.

Descritores: Obesidade/fisiopatologia; Obesidade/quimioterapia; Dietilpropiona; Dexfenfluramina; Fenfluramina; Sibutramina; Orlistat; Rimonabant

ABSTRACT

The perspectives in the pharmacological treatment of obesity can be classified in two classes: drugs already in the market, in advanced clinical trial or in final approval, or drugs in early development. Among the first class are antiepileptic drugs like topiramate (although it was studied for obesity treatment it was discontinued for this indication because of the high drop-out rate in clinical trials) and zonisamide (with some short term studies in obese adults); antidepressives like bupropion (that leads to weight reduction and also diminishes the weight gain associated to smoking cessation) and radafaxine (a bupropion metabolite, without reported trials in obese subjects); glucagon-like peptide-1 analogues like exenatide (exendin-4), pramlintide and liraglutide (with studies in type 2 diabetic obese subjects) and the selective blocker of the cannabinoid-1 receptor, rimonabant, with a large body of studies (Rimonabant in Obesity), RIO-Europe, RIO-North America, RIO-Lipids and RIO-Diabetes, involving more than 6.600 patients with obesity, with and without diabetes, being an important perspective of treatment for obesity and metabolic syndrome. In early phase of development, we can report some energy balance modulators like neuropeptide Y antagonists, melanocortin agonists, leptine and its analogues and ciliary neurotrophic factor (axokine); termogenic agents like agonists of the beta-3 adrenergic receptor, uncoupling agents of the mitochondrial membrane and peripheral modulators of the energy balance (cholecystokinin).

Keywords: Obesity/physiopathology; Obesity/drug therapy; Diethylpropion; Dexfenfluramine; Fenfluramine; Sibutramine; Orlistat; Rimonabant

¹ Professor Livre-Docente da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia; Chefe do Grupo de Obesidade e Doenças Metabólicas do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP, São Paulo (SP), Brasil.

² Médico Assistente do Grupo de Obesidade e Síndrome Metabólica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP - São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Marcio C. Mancini - Rua Alves Guimarães, 462/72 - CEP 05410-000 - São Paulo (SP), Brasil - Tel.: 11 30630063 - e-mail: nmancini@usp.br

INTRODUÇÃO

Infelizmente, a eficácia a longo prazo do tratamento farmacológico da obesidade, em muitos casos leva a desapontamento. Um medicamento antiobesidade ideal deve, além de eficaz e tolerável a longo prazo, ter benefícios sobre fatores de risco cardiovasculares e metabólicos, como pressão arterial, lipídeos séricos e tolerância à glicose.

As perspectivas no tratamento medicamentoso da obesidade serão divididas em duas categorias: 1) Medicamentos comercializados, em estudo clínico avançado ou em via de aprovação e 2) Drogas em início de investigação.

PERSPECTIVAS FARMACOLÓGICAS

1. Medicamentos comercializados ou em via de aprovação

Anticonvulsivantes

Topiramato

O topiramato é comercializado há quase dez anos como um agente anticonvulsivante, e recentemente foi aprovado para profilaxia de enxaqueca. Além disso, o topiramato foi superior ao placebo no tratamento a curto prazo de transtorno do comer compulsivo associado a obesidade⁽¹⁾.

Em um estudo de um ano que envolveu 1289 obesos, doses de topiramato de 100 a 300mg levaram a perda de peso entre 7 e 9,7% do peso inicial, contrastando com uma perda de peso de 1,7% observada no grupo tratado com placebo⁽¹⁻²⁾. A perda de peso com topiramato foi acompanhada de reduções da pressão arterial e melhora da tolerância à glicose. A tolerabilidade do topiramato foi preocupante, uma vez que 2% dos indivíduos tratados desenvolveram efeitos colaterais graves. Os efeitos adversos mais frequentes foram parestesia, dificuldade de concentração e memória, depressão, problemas de linguagem, nervosismo e lentificação psicomotora. Quatro indivíduos no grupo de tratamento ativo relataram ideação suicida, e dois tentaram suicidar-se. Os efeitos colaterais ocorreram com mais frequência na fase de ajuste de dose. Uma formulação de liberação lenta do topiramato ainda não comercializada foi desenvolvida, no sentido de aumentar a tolerabilidade, mas estudos fase II em obesos e diabéticos tipo 2 demonstraram que esta nova formulação não apresenta vantagens significantes em comparação com a formulação de liberação normal⁽³⁾.

Zonisamida

Perda de peso foi também relatada como efeito colateral em estudos clínicos em epiléticos com a zonisamida, agente epilético indicado para crises parciais ainda não lançado no Brasil. Um estudo randomizado

controlado prospectivo de 16 semanas de duração avaliou a eficácia da zonisamida de promover perda de peso em 60 adultos obesos⁽⁴⁾. A perda média de peso com zonisamida e placebo foi, respectivamente, de 6kg e 1kg. O grupo zonisamida teve reduções significantes de pressão arterial. Um subgrupo desses pacientes teve o tratamento estendido por 32 semanas e perdeu cerca de 9kg (-9,4%), comparado com 1,5kg (-1,8%) no grupo placebo. Zonisamida foi bem tolerada nesse estudo de curto prazo. Os efeitos colaterais mais frequentes foram fadiga e elevações pequenas e clinicamente não significantes de creatinina. Como o ganho de peso é uma razão comum para uma baixa aderência a tratamentos contra epilepsia, o uso de zonisamida poderia aumentar a aderência em indivíduos com epilepsia parcial, apesar dos efeitos relacionados ao peso corporal a longo prazo não estarem ainda estabelecidos.

Antidepressivos

Bupropiona

A bupropiona (ou anfebutamona) é um antidepressivo que inibe a recaptção de noradrenalina e dopamina e também é indicada como terapia adjuvante para cessação de tabagismo. Três estudos clínicos fase II exploraram o efeito da bupropiona sobre o peso corporal. A redução de peso com bupropiona é dependente da dose. Um estudo de múltiplas doses, multicêntrico, randomizado controlado, demonstrou que, com a dose de 400mg, 83% dos pacientes perderam pelo menos 5% do peso corporal, em 48 semanas. Apesar da perda de peso, não foram observadas reduções de pressão arterial e o risco de convulsão com a dose de 400mg foi de 0,5%⁽⁵⁾. Num desses estudos, de 24 semanas de duração, o uso de bupropiona 200mg/dia foi associado a 13% de perda de peso. Dessa perda, 73% foi às expensas de massa adiposa medida por DEXA, em mulheres obesas⁽⁶⁾. A bupropiona pode ser particularmente útil em pacientes com obesidade e depressão.

Radafaxina

A radafaxina é um metabólito derivado da bupropiona, que poderia ser útil para o tratamento da obesidade. Há perda de peso a curto prazo em estudos clínicos fase IIB em deprimidos, mas não foi até o momento iniciado estudo clínico com uma casuística de pacientes obesos⁽⁷⁾.

Análogos do GLP-1

Exenatida

A exenatida (ou exendina-4) é uma molécula que mimetiza incretinas, com efeitos parecidos com os do

GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon-1). Estudos clínicos de 52 semanas de duração envolvendo pacientes com diabetes tipo 2 demonstraram que a exenatida promove redução de hemoglobina glicada e peso corporal. O efeito colateral mais freqüente da exenatida é náusea, além de hipoglicemia (particularmente em indivíduos tratados com sulfoniluréias). Não há estudos em andamento em obesos não diabéticos⁽⁸⁾.

Pramlintida

A pramlintida é um análogo da amilina com atividade agonista do GLP-1, investigado em estudos de fase III para tratamento de diabetes tipo 1 e tipo 2, aprovado pelo FDA como adjuvante do tratamento com insulina em março de 2005. A associação de pramlintida à insulina no tratamento de diabéticos tipo 1 e tipo 2 levou a melhora do controle glicêmico e redução ponderal⁽⁹⁻¹⁰⁾.

Um estudo ainda não publicado mas divulgado pela Amylin Pharmaceuticals⁽⁷⁾ documentou resultados positivos de um estudo fase II em obesos. Indivíduos obesos não diabéticos tratados com pramlintida em injeções subcutâneas por 16 semanas apresentaram uma redução de 3,6% no peso corporal. O efeito colateral mais comum é náusea leve auto-limitada. Sistemas de administração transdérmica, bucal e pulmonar estão em desenvolvimento.

Liraglutida

A liraglutida é um peptídeo derivado do GLP-1, mas resistente à inativação pela dipeptidilpeptidase IV, que está sendo investigado como agente antidiabético (tipo 2) e anorexiantes. Os estudos preliminares mostram redução estatisticamente significativa de massa gordurosa e leves reduções de peso corporal⁽¹¹⁻¹²⁾. Os estudos fase III estão sendo iniciados neste ano⁽⁷⁾.

A perda de peso induzida pelos agonistas de GLP-1 pramlintida, liraglutida e exenatida é modesta, o que pode impossibilitar o seu uso por pacientes com obesidade não complicada. Como esses compostos reduzem consistentemente a glicemia e facilitam o controle do peso corporal, serão particularmente úteis no tratamento de pacientes com obesidade e diabetes.

Bloqueador do receptor canabinóide 1

Rimonabant

Em animais, o bloqueio do receptor canabinóide CB1 leva a perda de peso e resistência ao desenvolvimento de obesidade. O rimonabant é um bloqueador seletivo desse receptor. Recentemente, o primeiro estudo, de um ano de duração, em uma coorte de pacientes obesos, mostrou que o rimonabant nas doses

de 5mg e de 20mg em dose única diária, associado a dieta hipocalórica levou a perda de peso, respectivamente, em relação ao placebo, de -3.4kg e de -6.6kg. Mais pacientes tratados com rimonabant perderam >5% ou >10%, havendo ainda melhora dos níveis de HDL, triglicérides, resistência à insulina e prevalência de síndrome metabólica⁽¹³⁾. O conjunto de todos os estudos clínicos fase III conduzidos pela Sanofi-Aventis (Rimonabant in Obesity), RIO-Europe, RIO-North America, RIO-Lipids e RIO-Diabetes, envolve mais de 6.600 pacientes com obesidade, com e sem diabetes. Não houve redução de pressão arterial nos estudos com rimonabant, a despeito das reduções de peso e de circunferência abdominal. Os efeitos colaterais mais comuns, que levaram a descontinuação do tratamento em aproximadamente 13% dos pacientes, foram humor depressivo, irritabilidade, ansiedade, tontura e náusea.

2. Drogas em início de investigação

Moduladores centrais da homeostase energética

Antagonistas do neuropeptídeo Y

A pesquisa em relação aos peptídeos hipotalâmicos tem-se concentrado na busca de antagonistas do neuropeptídeo Y. No entanto, o problema de administração de peptídeos que têm meia-vida curta na corrente sanguínea e necessitam cruzar a barreira hemoliquórica para sua ação adiciona obstáculos logísticos importantes⁽¹⁴⁾. Em pequenos estudos clínicos, a administração intravenosa de PYY₃₋₃₆, que ativa os receptores Y-2 pré-sinápticos, levou a redução de 30% da ingestão em indivíduos magros e obesos.^[15] Uma forma de administração nasal de PYY₃₋₃₆ está sendo desenvolvida.

Agonistas da melanocortina

Um outro possível alvo farmacológico é o receptor de melanocortinas MC-4, que não teria o inconveniente de um agonista necessariamente peptídico⁽¹⁶⁾. Estudos pré-clínicos com o Melanotetan II levaram a diminuição da ingestão alimentar e peso em modelos de obesidade experimental e resistência à insulina⁽¹⁷⁻¹⁸⁾.

Leptina e análogos da leptina

Soma-se aos obstáculos ao uso da leptina no tratamento da obesidade o fato dela ser elevada na obesidade humana, que é tida como um estado de resistência à leptina⁽¹⁹⁾. O mesmo problema de labilidade do peptídeo na corrente sanguínea aplica-se à pesquisa com citoquinas, como a própria leptina⁽²⁰⁾.

Logo após a sua descoberta, a leptina foi considerada uma cura potencial para a obesidade. De fato, as

raríssimas crianças com obesidade monogênica por deficiência de leptina foram tratadas com leptina recombinante com sucesso. A obesidade poligênica, comum, não apresentou a mesma resposta. O efeito da leptina subcutânea associada a dieta hipocalórica em estudos clínicos mostrou ser dependente da dose, mas nem todos os indivíduos perderam peso, presumivelmente por resistência à ação da leptina. As reações locais no local de injeção foram comuns, mas bem toleradas⁽²¹⁾. Devido a resistência à leptina e resultados clínicos inconsistentes, as moléculas de leptina nativa e de segunda geração foram abandonadas como tratamentos potenciais da obesidade. No entanto, compostos que mimetizam a ação da leptina estão em desenvolvimento na esperança de vencer a resistência à leptina. Um desses compostos, CBT-001452 demonstrou ligar-se a receptores da leptina *in vitro* e produzir uma perda substancial de peso em ratos resistentes à leptina com obesidade induzida pela dieta⁽⁷⁾.

A perda de peso está associada a reduções da função tireoidiana e gasto metabólico. Doses baixas de leptina revertem os efeitos metabólicos da perda de peso e talvez a leptina possa ser útil como estabilizador do peso perdido⁽²²⁾.

Fator neurotrófico ciliar

O fator neurotrófico ciliar (CNTF) age em seu receptor hipotalâmico específico, mas ativa mecanismos e vias pós-receptor que são compartilhados com a leptina, a despeito de não estar quimicamente relacionado à leptina. O CNTF é capaz de promover perda de peso em modelos experimentais de obesidade irresponsivos à leptina, como o camundongo *db/db*⁽²³⁾.

Uma forma modificada do CNTF, batizada de Axokine®, foi testada em indivíduos obesos sem muito sucesso, já que 70% dos indivíduos desenvolveram anticorpos neutralizantes e não perderam peso. Os demais, após um ano, perderam 3,7kg a mais do que o grupo placebo⁽²⁴⁾. Um estudo de 12 semanas em diabéticos tipo 2 obesos mostrou redução de peso e melhora do perfil glicêmico⁽²⁵⁾.

Estão em andamento estudos com a forma pegilada do CNTF que apresenta uma quimioabsorção de um copolímero de polietilenoglicol (chamado de pegilação) que pode melhorar sua biodisponibilidade, aumentando a meia-vida e diminuindo a imunogenicidade⁽²⁶⁾.

Agentes termogênicos

Agonistas do receptor adrenérgico beta-3

Têm sido extensamente estudados compostos termogênicos, como os agonistas sintéticos do receptor adrenérgico beta-3, ainda sem sucesso no sentido de

elevar o gasto calórico sem, em paralelo, desencadear efeitos secundários de estimulação adrenérgica⁽²⁷⁾.

Agentes desacopladores da membrana mitocondrial

Outra classe de compostos termogênicos são os agentes desacopladores das proteínas desacopladoras da membrana mitocondrial (uncoupling proteins, UCP-1, UCP-2, etc)⁽²⁸⁾.

Moduladores periféricos da homeostase energética

Colecistoquininas

Várias colecistoquininas (CCK) são secretadas no duodeno em resposta à ingestão de gordura e proteína. As CCK regulam funções secretórias biliar e pancreática e, no SNC, liga-se ao receptor CCK_A promovendo supressão da expressão do NPY e consequentemente, saciedade, além de emitir sinais aferentes por via neural vagal⁽²⁹⁾. O problema de labilidade do peptídeo circulante aplica-se à CCK⁽¹⁷⁾.

CONCLUSÃO

A pesquisa dos mecanismos que regulam o apetite e a homeostase energética invariavelmente levarão ao desenvolvimento de drogas antiobesidade eficazes e seguras, sem potencial de adição, administráveis numa ampla faixa de idade, incluindo crianças e adolescentes. Entretanto, é improvável que seja desenvolvida uma pílula mágica que derrube o problema da obesidade. Numa comparação com o tratamento multifacetado da hipertensão arterial, o controle da obesidade provavelmente será atingido agindo sobre múltiplos sistemas críticos de controle de peso.

REFERÊNCIAS

- McElroy SL, Arnold LM, Shapira NA, Keck PE Jr, Rosenthal NR, Karim MR et al. Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160(2):255-61. Erratum in: *Am J Psychiatry*. 2003; 160(3):612.
- Wilding J, Van Gaal L, Rissanen A, Vercrusse F, Fitchet M; OBES-002 Study Group. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28(11):1399-410.
- OrthoMcnei. [homepage on the Internet]. Ortho-McNeil, Inc. c2005. [cited 2006 Jun 27]. Available from: www.orthomcnei.com/news/article120104.html
- Gadde KM, Franciscy DM, Wagner HR 2nd, Krishnan KR. Zonisamide for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 289(14):1820-25.
- Anderson JW, Greenway FL, Fujioka K, Gadde KM, McKenney J, O'Neil PM. Bupropion SR enhances weight loss: a 48-week double-blind, placebo-controlled trial. *Obes Res*. 2002; 10(7):633-41.
- Gadde KM, Parker CB, Maner LG. Bupropion for weight loss: an investigation of efficacy and tolerability in overweight and obese women. *Obes Res*. 2001; 9(9):544-51.

7. Investigational drug database [homepage on the Internet]. USA: Thompson; c2005. [cited 2006 Jun 27]. Available from: www.iddb.com
8. Amylin Pharmaceuticals [homepage on the Internet]. San Diego: Amylin Pharmaceuticals, Inc; c2006. [cited 2006 Jun 27]. Available from: www.amylin.com/pipeline/exenatide.cfm
9. Hollander P, Maggs DG, Ruggles JA, Fineman M, Shen L, Kolterman OG *et al*. Effect of pramlintide on weight in overweight and obese insulin-treated type 2 diabetes patients. *Obes Res*. 2004;12(4):661-8.
10. Ratner RE, Dickey R, Fineman M, Maggs DG, Shen L, Strobel SA *et al*. Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycaemic and weight control in Type 1 diabetes mellitus: a 1-year, randomized controlled trial. *Diabet Med*. 2004;21(11):1204-12.
11. Madsbad S, Schmitz O, Ranstam J, Jakobsen G, Matthews DR; NN2211-1310 International Study Group. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Care*. 2004; 27(6):1335-42.
12. Harder H, Nielsen L, Tu DT, Astrup A. The effect of liraglutide, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, on glycemic control, body composition, and 24-h energy expenditure in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(8):1915-21.
13. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S; RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet*. 2005; 365(9468):1389-97.
14. Gehlert DR. Role of hypothalamic neuropeptide Y in feeding and obesity. *Neuropeptides*. 1999; 33:329-38.
15. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS *et al*. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med*. 2003; 349(10):941-8.
16. Wikberg J. Melanocortin receptors: perspectives for novel drugs. *Eur J Pharmacol*. 1999; 375(1-3):295-310.
17. Zhang Y, Matheny M, Tumer N, Scarpace PJ. Aged-obese rats exhibit robust responses to a melanocortin agonist and antagonist despite leptin resistance. *Neurobiol Aging*. 2004;25(10):1349-60.
18. Kim YW, Choi DW, Park YH, *et al*. Leptin-like effects of MTLI are augmented in MSG-obese rats. *Regul Pept*. 2005;127(1-3):63-70.
19. Mancini MC, Costa AP, Salem SM, Halpern A. Correlação entre nível sérico de leptina e adiposidade em mulheres. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 1997;41:117-20.
20. Lönnqvist F, Nordfors L, Schalling M. Leptin and its potential role in human obesity. *J Intern Med*. 1999; 245(6):643-52.
21. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T *et al*. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA*. 1999;282(16):1568-75.
22. Rosenbaum M, Murphy EM, Heymsfield SB, Matthews DE, Leibel RL. Low dose leptin administration reverses effects of sustained weight-reduction on energy expenditure and circulation concentrations of thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(5):2391-4.
23. Lambert PD, Anderson KD, Sleeman MW, Wong V, Tan J, Hijarunguru A *et al*. Ciliary neurotrophic factor activates leptin-like pathways and reduces body fat, without cachexia or rebound weight gain, even in leptin-resistant obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(8):4652-7.
24. Regeneron announces results of phase III obesity study [text on the Internet]. [cited 2006 Mar 12]. Available from: www.regeneron.com/investor/press_detail.asp?v_c_id=169
25. Regenerons AXOKINE® Promotes Weight Loss In Study Of Overweight and Obese People With Type 2 Diabetes [text on the Internet]. [cited 2006 Mar 12]. Available from: www.regeneron.com/company/press_detail.asp?v_c_id=170
26. Winblade ND, Nikolic ID, Hoffman AS, Hubbell JA. Blocking adhesion to cell and tissue surfaces by the chemisorption of a poly-L-lysine-graft-(poly(ethylene glycol); phenylboronic acid) copolymer. *Biomacromolecules*. 2000;1(4):523-33.
27. Fernandez-Lopez JA, Remesar X, Foz M, Alemany M. Pharmacological approaches for the treatment of obesity. *Drugs*. 2002; 62(6):915-44.
28. Serra F, Bonet ML, Puigserver, Oliver J, Palou A. Stimulation of uncoupling protein 1 expression in brown adipocytes by naturally occurring carotenoids. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999; 23(6):650-5.
29. Asin KE, Gore PA Jr, Bednarz L, Holladay M, Nadzan AM. Effects of selective CCK receptor agonists on food intake after central or peripheral administration in rats. *Brain Res*. 1992; 571(1):169-74.