

5-HTP, PRECURSOR DE SEROTONINA, PROMOVENDO A SACIEDADE, A TERMOGÊNESE E O EMAGRECIMENTO – UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

5-HTP, SEROTONIN PRECURSOR, PROMOTING SATIETY, THERMOGENESIS AND WEIGHT LOSS - A LITERATURE REVIEW

ERIN BARGA SILVA ANSANELLO^{1*}, WALTER ANSANELLO NETTO²

1. Farmacêutica, formada pela Universidade Santa Cecília; 2. Fisioterapeuta, Mestre em Fisioterapia pela Universidade Federal de São Carlos.

* Instituto de Terapia Especializada de Cravinhos (ITEC). Rua José Eduardo V. Palma, 291 - Centro - Cravinhos, São Paulo, Brasil. CEP: 14140-000. itec.contato@hotmail.com

Recebido em 15/07/2016. Aceito para publicação em 28/09/2016

RESUMO

A obesidade é um dos maiores problemas de saúde pública e tem aumentado as pesquisas na área para o seu entendimento. Uma das linhas de pesquisa é o uso do suplemento 5-hidroxitriptofano (5-HTP), atuante no sistema nervoso central. Com isso, o objetivo desta revisão visa identificar as evidências científicas mais atuais, na aplicação do uso do nutracêutico 5-HTP, como precursor direto de serotonina, induzindo à saciedade e termogênese, promovendo o emagrecimento. Foram encontrados seis estudos que analisaram o efeito do 5-HTP no controle do peso, tanto em animais quanto em seres humanos. Conclui-se que o 5-HTP como suplemento alimentar, utilizado de forma oral, é uma ferramenta coadjuvante e promissora no tratamento para a perda de peso.

PALAVRAS-CHAVE: 5-hidroxitriptofano, griffonia simplicifolia, obesidade, regulação do apetite, suplemento.

ABSTRACT

Obesity is one of the major problems related to public health and there have been an increasing number of researches on this subject in order to improve its understanding. One arm of research is the use of the supplement 5-hydroxytryptophan (5-HTP), which acts on the central nervous system. Thus, the objective of this review is to identify the latest scientific evidence in implementing the use of the nutraceutical 5-HTP as a direct precursor of serotonin, inducing satiety and thermogenesis, promoting weight loss. It was found six studies that examined the effect of 5-HTP on weight management on both animals and humans. It can be concluded that the 5-HTP, as an oral nutritional supplement, is a supporting and promising tool in the weight loss treatment.

KEYWORDS: 5-hydroxytryptophan, griffonia simplicifolia, obesity, appetite regulation, supplement.

1. INTRODUÇÃO

A Obesidade é uma doença que traz um grande desafio para a saúde humana, principalmente devido as suas consequências metabólicas, prejudicando a qualidade de vida do portador¹. Nesta condição, devido ao acúmulo de gordura corporal, o indivíduo aumenta seu risco em desenvolver doenças como diabetes tipo II, doença cardíaca coronariana, hipertensão arterial, dislipidemia, asma, osteoartrite, síndrome da apneia obstrutiva do sono, síndrome metabólica e certos tipos de câncer, o que confere um problema importante na saúde pública^{2,3}. Cerca de 15% da população mundial (300 milhões de pessoas) são obesas⁴. O número de obesos na Austrália em 1993, era estimado em dois milhões e aumentou para 3,1 milhões em 2005, o que gerou custos para a saúde de 1,721 milhões de dólares para o tratamento desta epidemia⁴. No Brasil, estima-se que ele se torne o quinto país com maior número de obesos em 10 anos, sendo de fundamental importância, pesquisas de apoio ao tratamento da obesidade¹.

Em decorrência das consequências da obesidade e seu crescimento endêmico, muitas pesquisas têm sido realizadas nessa área e direcionadas a compreender as relações complexas das redes neurais de áreas específicas do sistema nervoso central (SNC), como a chave para a regulação do apetite^{5,6,7}. Outros fatores envolvidos no apetite e saciedade para o controle da obesidade são os endócrinos, adipocitários, intestinais e até mesmo os psicológicos^{2,3,5,6,8,9}. Esses fatores influenciam a homeostase energética, a qual é determinada pelo equilíbrio entre a ingestão alimentar e o gasto energético^{2,3,5}.

Com ação atuante no SNC, a suplementação do 5-hidroxitriptofano (5-HTP) pode ser uma das estratégias para o emagrecimento¹⁰⁻¹⁷. O 5-HTP é um aminoácido aromático normalmente presente em baixos níveis no SNC, mas convertido rapidamente em serotonina

(5-HT) e tem sido recomendado para tal finalidade^{7,18,19}.

Com isso, o objetivo desse estudo é revisar e elucidar os mecanismos envolvidos na utilização do 5-HTP como precursor de serotonina com ênfase na saciedade e emagrecimento.

Objetivo

Identificar as evidências científicas para o uso do nutracêutico 5-HTP, como precursor de serotonina, promovendo a saciedade e a termogênese, no manejo da obesidade.

2. MATERIAL E MÉTODOS

A revisão bibliográfica foi realizada por meio de uma consulta de artigos publicados, teses, monografias e consultas periódicas na base de dados Pubmed, Scielo e Google acadêmico durante todo o mês de julho de 2015. Os critérios das fontes bibliográficas foram: idioma inglês e português e a presença dos seguintes descritores de busca: 5-HTP, saciedade, 5-hidroxitriptofano, obesidade, regulação do apetite, receptor de serotonina, 5-HT, serotonina, triptofano, griffonia simplicifolia, nutracêutico, serotonin, satiety, 5-hydroxytryptophan, satiation, obesity, appetite regulation, serotonin receptors, tryptophan, nutraceutical, com prioridade para os artigos mais recentes. Levantamento bibliográfico foi realizado entre os anos de 1992 a 2015.

3. RESULTADOS

Foram encontrados 8 estudos que utilizaram o 5-HTP para o controle de peso e saciedade¹⁰⁻¹⁷ (Tabela 1).

Relacionando o 5-HTP como precursor de 5-HT foram achados 16 estudos^{7,11-25}. Detalhando a influência da 5-HT no controle do apetite e na homeostase energética, foram vinte e dois^{2,3,5-7,10-19,21,23,25-29}. A biodisponibilidade e absorção do 5-HTP, após 4 semanas de uso, é confirmada pelo aumento significativo na excreção urinária do metabólito 5-HIAA¹⁶. O comportamento alimentar sobre a diminuição da ingestão de carboidratos, está relacionado mais provavelmente com subtipos de receptores serotoninérgicos específicos (5-HT1A e 5-HT1B), que relacionam-se com a promoção da saciedade¹¹. O 5-HTP pode diminuir o peso corporal por meio do seu efeito inibitório sobre o consumo de energia, devido ao aumento da sinalização de 5-HT, a qual é capaz de aumentar o gasto energético no repouso¹⁰.

Tabela 1. 5-HTP no controle do peso.

Primeiro autor	Ano	Tipo de estudo	Achado principal
Cangiano	1992	Experimental em seres humanos	Estudo duplo-cego, com 20 obesos receberam por 2 períodos consecutivos de 6 semanas, 900mg/dia de 5-HTP, sem dieta. Observaram redução significativa do peso em ambos os períodos, diminuição da ingestão de carboidratos e saciedade precoce, quando comparado ao grupo placebo. O tratamento foi bem tolerado e seguro.
Cangiano	1998	Experimental em seres humanos-RCT	Estudo duplo-cego, randomizado e controlado, com 25 pacientes sobrepesados, portadores de diabetes tipo II receberam por 2 semanas, 750mg/dia de 5-HTP, sem dieta. Os pacientes que receberam o 5-HTP tiveram redução significativa da ingestão energética diária, por reduzir a ingestão de gorduras e carboidratos e reduziram seu peso corpóreo, quando comparado com o grupo controle. Observaram que a disponibilidade do triptofano cerebral foi significativamente reduzida nos pacientes diabéticos tipo II, quando comparada ao grupo controle com indivíduos saudáveis.
Ron-donelli	2012	Experimental em seres humanos	Aumento do metabólito excretado após absorção do 5-HTP, e o efeito sobre saciedade em mulheres com excesso de peso após administração oral de spray, obteve um aumento da sensação de saciedade e na mudança da composição corporal, associada com uma diminuição do índice de massa corporal (IMC)
Amer	2004	Experimental em ratos e humanos	Diminuição da ingestão de alimentos em ratos, especialmente no grupo dos ratos estressados, quando comparado com o grupo controle. Aumento nos níveis plasmáticos de 5-HTP em humanos, suprimindo o consumo excessivo de alimentos, especificamente os ricos em carboidratos.
Mancilla-Diaz	2005	Experimental em ratos	A utilização do 5-HTP foi capaz de suprimir a ingestão de alimentos, principalmente os ricos em carboidratos. O comportamento alimentar é afetado pela transmissão serotoninérgica, e o efeito hipofágico parece estar mais associado aos receptores 5-HT1A e 5-HT1B.
Carnevale	2011	Experimental em ratos	As dosagens (50 e 100 mg / kg), prejudicou o comportamento sexual quando administrado de forma aguda, quando administrado subcronicamente, foi eficaz na redução da ingestão de alimentos e o peso corporal. Identificou-se que a dose mais baixa (25 mg / kg) é ineficaz na redução da ingestão de alimentos e o peso corporal. O 5-HTP, presente no extrato da semente da planta, pode atravessar a barreira hematoencefálica e pode ser convertido em 5-HT. Os níveis elevados de 5-HT e do seu metabólito 5-HIAA foram detectados no hipotálamo de ratos agudamente tratados com a dose mais elevada (100 mg / kg) do extrato.
Carnevale	2010	Experimental em ratos	Todas as doses testadas (25, 50 e 100 mg / kg) foram capazes de diminuir significativamente a ingestão de alimentos e o peso corporal depois de um tratamento de 9 dias, em comparação com o grupo controle. Foi verificado uma influência negativa sobre o comportamento sexual feminino.
Choi	2003	Experimental em ratos	Diminuição do consumo de alimento e peso corporal pelo efeito inibitório sobre o consumo de energia e aumento do gasto energético.

4. DESENVOLVIMENTO

Os estudos fundamentam o uso do 5-HTP para redu-

ção da ingestão de alimentos e conseqüentemente do peso corporal, principalmente devido à sua capacidade em atuar como um precursor da síntese de serotonina, aumentando seus níveis no sistema nervoso central¹⁰⁻¹⁷. Em 1992, foi realizado um estudo clínico duplo-cego, com 20 obesos recebendo por 2 períodos consecutivos de 6 semanas, 900mg/dia de 5-HTP sem prescrição de dieta¹⁴. Observaram redução significativa do peso em ambos os períodos, diminuição da ingestão de carboidratos e saciedade precoce, quando comparado ao grupo placebo identificando também, que o tratamento foi bem tolerado e seguro¹⁴. Em outro estudo randomizado e controlado, duplo-cego com 25 pacientes sobrepesados, portadores de diabetes tipo II receberam por 2 semanas, 750mg/dia de 5-HTP, sem nenhuma restrição dietética prescrita¹⁵. Os pacientes que receberam o 5-HTP tiveram redução significativa da ingestão energética diária, por reduzir a ingestão de gorduras e carboidratos e reduziram seu peso corpóreo, quando comparado com o grupo controle¹⁵. Eles também observaram que as concentrações cerebrais de serotonina estão reduzidas devido a uma disponibilidade menor de seu precursor, o triptofano¹⁵. Mais recentemente, em 2012, foi feita uma pesquisa em seres humanos, onde demonstrou que a absorção de 5-HTP, foi adequada, administrando um spray oral, durante um mês, em conjunto com uma dieta personalizada de baixa caloria, em mulheres com excesso de peso quando comparada com o grupo controle¹⁶. Verificou-se que com essa suplementação esse grupo obteve um aumento da sensação de saciedade e na mudança da composição corporal, associada com uma diminuição do índice de massa corporal (IMC)¹⁶. Outro estudo, conduzido por Amer e colaboradores (2004), realizado em ratos e seres humanos, encontrou que o 5-HTP diminui a ingestão de alimentos nos ratos, especialmente no grupo dos ratos estressados, quando comparado com o grupo controle¹⁷. Identificou-se também, após a administração do 5-HTP nos seres humanos, que houve um aumento nos níveis plasmáticos de 5-HTP, suprimindo o consumo excessivo de alimentos, especificamente os ricos em carboidratos¹⁷. Com resultados semelhantes, outros estudos experimentais em ratos, observaram, que o comportamento alimentar é profundamente afetado pela neurotransmissão serotoninérgica no hipotálamo, aumentando a saciedade e também desempenhando um papel significativo no controle da ingestão de carboidratos e peso corporal¹⁰⁻¹³. Outro achado interessante foi o de Choi e colaboradores (2003) que verificaram o efeito termogênico do 5-HTP em animais¹⁰. Foi ofertado a mesma quantidade de alimento à grupos distintos, sendo que o que ingeriu o 5-HTP emagreceu mais do que o outro grupo comendo o mesmo volume¹⁰.

O 5-HTP é um aminoácido aromático sintetizado a partir de outro aminoácido, o L-triptofano, por meio es-

pecialmente da atividade das enzimas triptofano hidroxilase e indoleamina 2,3-dioxigenase e vem sendo utilizado na clínica há mais de 35 anos^{7,18,19}. É encontrado em baixos níveis no sistema nervoso central (SNC), onde é convertido em serotonina (5-HT), nos neurônios serotoninérgicos, pela enzima descarboxilase de aminoácidos aromáticos^{21,24}. É administrado de forma oral, com ou sem alimentos e aproximadamente 70% é absorvido no intestino delgado, rapidamente, com níveis de pico após 30 minutos da administração, apresentando sua concentração máxima entre 1h à 2h^{13,18}. Atravessa facilmente a barreira hemato-encefálica sem a necessidade de transportador^{12,13,16,22}. Cerca de 25% é eliminado na primeira passagem hepática e o tempo de meia vida de excreção é de 4h, como confirmado pelo aumento do marcador metabólico, 5-hidroxi-indole-3-ácido acético (5-HIAA), em urina de 24h^{13,16,21,24}. Há relatos de significativa redução na ingestão alimentar após 24h da primeira administração¹⁷.

Os possíveis efeitos adversos gastrointestinais, como náusea, diarreia e vômito, são geralmente moderados e muitas vezes diminuem ou desaparecem quando uma dose estável é alcançada¹⁸. Geralmente, doses orais de 200-300mg/dia de 5-HTP são bem toleradas²². O 5-HTP é encontrado em altas concentrações, nas sementes da *griffonia simplicifolia*, arbusto tropical nativo da África Ocidental, coletada a partir de diferentes regiões¹². Pode ter sua produção parcialmente inibida por numerosos fatores, incluindo tensão, estresse, resistência à insulina e baixos níveis de vitamina B6 e magnésio^{20,22,24}.

Segundo Camfield (2011), a utilização de L-triptofano administrada oralmente para aumentar os níveis cerebrais de 5-HT não é uma estratégia particularmente bem-sucedida, pois, estima-se que apenas cerca de 2% do L-triptofano ingerido é utilizado para a síntese de 5-HT no cérebro, com sua maior concentração usada para a síntese proteica²³. Tornando interessante a escolha do suplemento 5-HTP, como precursor direto de 5-HT, uma estratégia potencial para melhorar a transmissão serotoninérgica no SNC^{7,11,21,25}. A 5-HT em si, não pode cruzar a barreira hemato-encefálica, por conseguinte, o precursor biossintético de serotonina, o 5-HTP, tem sido utilizado como um suplemento dietético para tratar transtornos relacionados a 5-HT²¹.

Está bem estabelecido que a 5-HT desempenha um papel importante no balanço de energia, dentro do núcleo arqueado do hipotálamo (ARC), induzindo a supressão do apetite^{10-13,16,17,26}. A homeostase energética é um sistema complexo que envolve sinais aferentes e eferentes que se relacionam, regulando o consumo e gasto energético do organismo, por meio de combinação de mecanismos centrais e moleculares para o seu equilíbrio, sendo seu desequilíbrio relacionado à obesidade e suas comorbidade²⁷. A regulação do apetite ocorre por meio de fatores neuronais, intestinais, endócrinos e adipocitários³. Os

mecanismos da fome e saciedade estão ligados a fatores anorexígenos e orexígenos, no hipotálamo, com a participação de diversos hormônios e neuro-hormônios como: insulina, leptina, ghrelina, neuropeptídeo Y (NPY), peptídeo YY (PYY), peptídeo agouti (AgRP), colecistoquinina (CCK), interleucina-1b, hormônio alfa-melanócito estimulador (Alfa-MSH), o transcrito relacionado à cocaína e à anfetamina (CART) e neurotransmissores hipotalâmicos^{3,9,28}. Entre os fatores que agem no sistema hipotalâmico, tem-se a 5-HT, amplamente estudada sobre o controle da fome e saciedade, através do sistema serotoninérgico, com diferentes funções e inúmeros receptores^{7,11,23}. Dos medicamentos descobertos até hoje, considerados eficazes para a perda de peso, são os que promovem o aumento da sinalização da 5-HT⁶. A 5-HT, provavelmente acelera e prolonga a saciedade, por meio de mecanismos periféricos e centrais, inibe a ingestão alimentar e aumenta o gasto energético^{9-13,16,17}. De acordo com Neto et al. (2007), a 5-HT se acopla no receptor 5-HT_{1B}, hiperpolariza e inibe no núcleo arqueado, os neuropeptídeos NPY/AgRP, deprimindo a transmissão inibitória GABAérgica aos neurônios alfaMSH/CART¹. No receptor 5-HT_{2C}, ativa diretamente a clivagem da POMC¹¹. Estes mecanismos associados, produzem saciedade e estímulo a termogênese¹¹. Existem aproximadamente 14 subtipos de receptores de serotonina reconhecidos, porém visando o comportamento alimentar, os que estão mais relacionados aos efeitos das drogas serotoninérgicas são: 5HT_{1A}, 5HT-2C e 5HT-1B, acionando a liberação de sinais anorexígenos por meio do hormônio alfa melanócito-estimulante (alfa-MSH), secretando melanocortina^{9,11,19}.

De modo geral, os estudos embasam cientificamente o uso do 5-HTP como indutor da saciedade, promovendo a termogênese, auxiliando na perda de peso, por aumentar as concentrações de 5-HT no sistema nervoso central^{11-13,16,17}. Não foram encontrados estudos sem efeito positivo para a saciedade, termogênese, assim como sendo precursor da 5-HT^{6,7,9,18,19,21,25,27-29}. Ou seja, todos os estudos propostos a investigar o 5-HTP tem-se mostrado com resultados encorajadores^{11-13,16-18,21}. Entretanto mais estudos devem ser realizados para confirmar esses achados e definir assim as doses mais eficientes^{22,23}.

5. CONCLUSÃO

O 5HTP como nutracêutico possui evidências científicas para o tratamento da obesidade. As estratégias envolvidas para o emagrecimento são a indução da hipofagia e termogênese por meio do aumento da sinalização da 5-HT após a conversão do 5-HTP.

Embora haja poucos estudos clínicos do uso do nutracêutico 5-HTP os resultados preliminares tanto em animais quanto em humanos são promissores. Mais estudos devem ser realizados para confirmar esses achados e definir assim as doses mais eficientes.

REFERÊNCIAS

- [01] Silva Neto AS, Saheb GCB, Arantes BS, Júnior JP, da Silva RBS, Buriti NA. Fatores ambientais, comportamentais e neuroendocrinológicos envolvidos na gênese da epidemia da obesidade. *Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde* 2007; 33(1):44-53.
- [02] Suzuki K, Jayasena CN, Bloom SR. Obesity and appetite control. *Experimental diabetes research* 2012; 2012:1-19.
- [03] Halpern ZS, Rodrigues MDB, Costa RD. Determinantes fisiológicos do controle do peso e apetite. *Revista de psiquiatria clinica* 2004; 31(4):150-153.
- [04] Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML. Health economics of weight management: evidence and cost. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007; 16(Suppl 1):329-338.
- [05] Landeiro FM, Quarantini LDC. Obesidade: controle neural e hormonal do comportamento alimentar. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas* 2011; 10(3):236-245.
- [06] Foster-Schubert KE, Cummings DE. Emerging therapeutic strategies for obesity. *Endocrine reviews* 2006; 27(7):779-793.
- [07] De Matos Feijó F, Bertoluci MC, Reis C. Serotonina e controle hipotalâmico da fome: uma revisão. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2011; 57(1):74-77.
- [08] Buhmann H, le Roux CW, Bueter M. The gut-brain axis in obesity. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2014; 28(4):559-571.
- [09] Iuras A. Estudo de fatores centrais e periféricos relacionados ao controle da ingestão alimentar em modelos experimentais. *Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde* 2009; 13(1):19-27.
- [10] Choi SH, Kwon BS, Lee S, Houpt TA, Lee HT, Kim DG, Jahng JW. Systemic 5-hydroxy-L-tryptophan down-regulates the arcuate CART mRNA level in rats. *Regulatory peptides* 2003; 115(2):73-80.
- [11] Mancilla-Diaz JM, Escartin-Perez RE, Lopez-Alonso VE, Floran-Garduño B, Romano-Camacho JB. Role of 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors in the hypophagic effect of 5-HT on the structure of feeding behavior. *American Journal of Case Reports* 2005; 11(3):BR74-BR79.
- [12] Carnevale G, Di Viesti V, Zavatti M, Benelli A, Zanoli P. Griffonia simplicifolia negatively affects sexual behavior in female rats. *Phytomedicine* 2010 17(12):987-991.
- [13] Carnevale G, Di Viesti V, Zavatti M, Benelli A, Zanoli P. Influence of Griffonia simplicifolia on male sexual behavior in rats: Behavioral and neurochemical study. *Phytomedicine* 2011; 18(11):947-952.
- [14] Cangiano C, Ceci F, Cascino A, Del Ben M, Laviano A, Muscaritoli M, Rossi-Fanelli F. Eating behavior and adherence to dietary prescriptions in obese adult subjects treated with 5-hydroxytryptophan. *The American journal of clinical nutrition* 1992; 56(5):863-867.
- [15] Cangiano C, Laviano A, Del Ben M, Preziosa I, Angelico F, Cascino A, Rossi-Fanelli F. Effects of oral 5-hydroxy-tryptophan on energy intake and macronutrient selection in non-insulin dependent diabetic patients. *International journal of Obesity* 1998; 22(7): 648-654.
- [16] Rondanelli M, Opizzi A, Faliva M, Bucci M, Perna S. Relationship between the absorption of 5-hydroxytryptophan from an integrated diet, by means of Griffonia simplicifolia extract, and the effect on satiety in

- overweight females after oral spray administration. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity* 2012; 17(1):e22-e28.
- [17] Amer A, Breu J, McDermott J, Wurtman RJ, Maher TJ. 5-Hydroxy-L-tryptophan suppresses food intake in food-deprived and stressed rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2004; 77(1):137-143.
- [18] Turner EH, Loftis JM, Blackwell AD. Serotonin a la carte: supplementation with the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan. *Pharmacology & therapeutics* 2006; 109(3):325-338.
- [19] Halford JC, Harrold JA, Lawton C L, Blundell J E. Serotonin (5-HT) drugs: effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. *Current drug targets* 2005; 6(2):201-213.
- [20] Lozda R, Purvins I. Quantification of serotonin O-sulphate by LC-MS method in plasma of healthy volunteers. *Frontiers in pharmacology* 2015; 5:1-9.
- [21] Lynn-Bullock CP, Welshhans K, Pallas S L, Katz PS. The effect of oral 5-HTP administration on 5-HTP and 5-HT immunoreactivity in monoaminergic brain regions of rats. *Journal of chemical neuroanatomy* 2004; 27(2):129-138.
- [22] Iovieno N, Dalton ED, Fava M, Mischoulon D. Second-tier natural antidepressants: review and critique. *Journal of affective disorders* 2011; 130(3):343-357.
- [23] Camfield DA, Sarris J, Berk M. Nutraceuticals in the treatment of obsessive compulsive disorder (OCD): a review of mechanistic and clinical evidence. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2011; 35(4):887-895.
- [24] Das YT, Bagchi M, Bagchi D, Preuss HG. Safety of 5-hydroxy-L-tryptophan. *Toxicology letters* 2004; 150(1):111-122.
- [25] Lowe SL, Yeo KP, Teng L, Soon DK, Pan A, Wise SD, Peck RW. L-5-Hydroxytryptophan augments the neuroendocrine response to a SSRI. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31(4):473-484.
- [26] Heisler LK, Jobst EE, Sutton GM, Zhou L, Borok E, Thornton-Jones Z, Cowley MA. Serotonin reciprocally regulates melanocortin neurons to modulate food intake. *Neuron* 2006; 51(2):239-249.
- [27] Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. Appetite control. *Journal of Endocrinology* 2005; 184(2):291-318.
- [28] Damiani D, Damiani D. Sinalização cerebral do apetite. *Rev Bras Clin Med SP* 2011; 9(2):138-45.
- [29] Asarian L, Bächler T. Neuroendocrine control of satiation. *Hormone molecular biology and clinical investigation* 2014; 19(3):163-192.