

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA, FISIOTERAPIA E DANÇA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO HUMANO**

**MILENA ARTIFON**

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA  
(ETCC) ASSOCIADA AO EXERCÍCIO AERÓBICO NO TRATAMENTO DA  
COMPULSÃO ALIMENTAR**

**ORIENTADOR: PROFA. DRA. CAROLINE PIETTA DIAS**

**PORTO ALEGRE  
2020**

**MILENA ARTIFON**

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA  
(ETCC) ASSOCIADA AO EXERCÍCIO AERÓBICO NO TRATAMENTO DA  
COMPULSÃO ALIMENTAR**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Do Movimento Humano da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Ciências do Movimento Humano.

**ORIENTADOR: PROFA. DRA. CAROLINE PIETTA DIAS**

**PORTO ALEGRE**

**2020**

## SUMÁRIO

<b>SUMÁRIO</b> .....	<b>3</b>
<b>FICHA CATALOGRÁFICA</b> .....	<b>4</b>
<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	<b>5</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>6</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>8</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>9</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	<b>11</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>14</b>
2.1. Compulsão alimentar.....	14
2.2. Exercício físico no tratamento da compulsão alimentar .....	17
2.3. Neuromodulação no tratamento da compulsão alimentar .....	20
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>29</b>
<b>4. HIPÓTESES</b> .....	<b>30</b>
<b>5. CAPÍTULO I - EFEITO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC) NO TRANSTORNO DA COMPULSÃO ALIMENTAR: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA</b> .....	<b>31</b>
<b>6. CAPÍTULO II - EFEITOS AGUDOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC) E DO EXERCÍCIO AERÓBIO NA COMPULSÃO ALIMENTAR: ENSAIO RANDOMIZADO CONTROLADO</b> .....	<b>48</b>
<b>7. CAPÍTULO III - EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC) ASSOCIADA AO EXERCÍCIO AERÓBICO NO TRATAMENTO DA COMPULSÃO ALIMENTAR: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO</b> .....	<b>68</b>
<b>8. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>91</b>

## FICHA CATALOGRÁFICA

### CIP - Catalogação na Publicação

Artifon, Milena  
EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC) ASSOCIADA AO EXERCÍCIO AERÓBICO NO TRATAMENTO DA COMPULSÃO ALIMENTAR / Milena Artifon. -- 2020.

92 f.  
Orientadora: Caroline Pietta Dias.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Escola de Educação Física, Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Estimulação transcraniana por corrente contínua. 2. Compulsão alimentar. 3. Exercício. 4. Exercício aeróbio. I. Pietta Dias, Caroline, orient. II. Título.

## AGRADECIMENTOS

Esta dissertação de mestrado tornou-se possível graças à dedicação e disponibilidade de várias pessoas, as quais manifesto os meus sinceros e reconhecidos agradecimentos.

À Deus, pela vida e pela oportunidade de uma nova chance, permitindo com que eu chegasse até aqui. Os Teus planos são infinitamente maiores que os meus.

À minha orientadora, Profa. Dra. Caroline Pietta Dias, por sua competência em orientar-me na condução deste trabalho, pela sua disponibilidade e aceitar o desafio do tema, por reconhecer minhas dificuldades e incentivar-me a superá-las. Sua estratégia como orientador me fez crescer pessoal e profissionalmente.

À minha família: meus pais, Iracema e Merci, que me ensinaram os valores essenciais. Meus irmãos, Gustavo e Renato, cunhadas Tatiana, Morgana e Cristina, sobrinhas e afilhada Letícia e Lívia, sogros Edvigés e Elói. Vocês compreenderam a distância, a ausência, me deram a mão e estiveram ao meu lado sempre, minha eterna gratidão.

Ao meu esposo Marcelo, que esteve ao meu lado em todos os momentos, principalmente os mais difíceis, me dando a força necessária e o equilíbrio para continuar. Por acreditar e me lembrar que podemos ser muito mais fortes do que imaginamos. Tu me fazes lembrar, diariamente, a essência do companheirismo e de um amor verdadeiro.

À minha inspiração na Nutrição e amiga, Profa. Kally Berleze. Obrigada por estar comigo nessa caminhada, pelo companheirismo, oportunidades e todos os ensinamentos.

Também gostaria de agradecer à todas as pessoas que encontrei no meio acadêmico, em especial, Nathália Griebler e Gabriel Tossi, pela amizade, apoio e ativa colaboração no desenvolvimento teórico e prático deste projeto. Os demais colegas que se comprometeram de forma exemplar na coleta de dados deste estudo: Francesco Boeno, Cesar Moritz, Juliana Teodoro, Rodrigo Leal e Samuel Munhoz.

À NEMO-Neuromodulação Cerebral, Dr. Pedro Schestatsky, Dra. Lauren Adachi, Profa. Izabela Gavioli e Dra Jamile El Ammar, por permitirem a realização da pesquisa e concretização deste sonho.

## LISTA DE ABREVIATURAS

3hAD - 3 hours after dinner

3Hal - 3 hours after lunch

AB - At bedtime

AMPA - Receptor-amino-3-hidroxi-5-metil-4 isoxazolpropionato

APA - American Psychiatric Association

BD - Before dinner

BE – Binge eating

BED – Binge eating disorder

BES - Binge-Eating Escala

BIS - Escala de Impulsividade de Barratt

BL - Before lunch

CA – Compulsão alimentar

CPFDL - Córtex pré-frontal dorsolateral

DEBQ-R - Eating Behavior-Restraint

DEBQ-R - Subescala do Questionário de Comportamento Alimentar Holandês- Restrição

DMO – Densidade mineral óssea

DSM-5 - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

DXA - Dual-Energy X-ray Absorptiometry

EA – Exercício aeróbico

ECR – Ensaio clínico randomizado

EDE-Q - Questionário de exame de transtornos alimentares

EEG – Eletroencefalograma internacional

EF – Exercício físico

ETCC – Estimulação transcraniana por corrente contínua

EVA – Escala visual analógica

FCmax – Frequência cardíaca máxima

FCQ-S - Questionário de Desejo Alimentar-Estado (FCQ-S)

FCQ-T - Questionário de desejo alimentar - traço

FCT - Tarefa de desafio alimentar

GABA - Ácido gama-aminobutírico

GLP-1 - Glucagon-like peptide-1

HDL – High Density Lipoproteins ou Lipoproteínas de alta densidade  
IMC – Índice de Massa Corporal  
LDL – Low Density Lipoproteins ou Lipoproteínas de baixa densidade  
LPL - Lipoproteína lipase  
LSD – Least Significance Difference  
LTD - Depressão de longa duração  
LTP - Potenciação de longa duração  
mA - Miliampère  
NICE - Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados  
NMDAR – Receptor N-Metil-D-Aspartato  
OMS – Organização Mundial da Saúde  
Pedro - Physiotherapy Evidence Database  
PEMS - Escala de Motivos de Comer Palatáveis  
PP - Polipeptídeo pancreático  
PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses  
PYY – Peptídeo YY  
R24h – Recordatório alimentar de 24 horas  
RER – Relação de troca respiratória  
SPSS – Statistical Package for the Social Sciences  
SSS - Short Suggestibility Scale  
TCAP – Transtorno da Compulsão Alimentar Periódica  
TCC – Terapia Cognitivo-Comportamental  
TD - Tarefa Desconto Temporal  
TFEQ - Questionário de alimentação de três fatores  
UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
UPPS - Escala de Comportamento Impulsivo  
UW - Upon waking  
VGCC - Canais de cálcio dependentes de voltagem  
VO<sub>2</sub>max – Volume máximo de oxigênio  
VO<sub>2</sub>pico – Volume de oxigênio pico

## RESUMO

O Transtorno da Compulsão Alimentar (TCAP) é classificado como um Transtorno Alimentar Autônomo e caracterizado pelo consumo repetido de quantidades excepcionalmente grandes de alimentos acompanhado de um sentimento de perda de controle durante o episódio de compulsão alimentar (CA). Esta doença é de particular interesse por sua frequência na atenção primária, sua ligação com a obesidade e suas comorbidades médicas e psiquiátricas, levando a alto impacto socioeconômico devido à redução da qualidade de vida e aumento da utilização de serviços de saúde.

Estudos apontam que a fissura por alimentos, ou o desejo incontrolável em consumir determinados alimentos (food craving), está intimamente associada ao ganho de peso, principalmente quando considerada a teoria de que alguns alimentos altamente palatáveis funcionem como substâncias de adição, como as drogas. Também sugerem que a modificação na atividade de circuitos cerebrais na região do córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL) poderia gerar benefícios terapêuticos no tratamento da obesidade, tendo em vista que esta região cerebral foi previamente associada à redução do food craving. Neste sentido, a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) sobre o CPF DL emerge como uma possível técnica coadjuvante ao tratamento do sobrepeso e da obesidade.

A fim de melhorar o controle cognitivo em diversos contextos, a ETCC foi proposta através do direcionamento de uma corrente direta fraca através do tecido cortical por meio de eletrodos no couro cabeludo, onde a atividade de disparo espontâneo acarretada por um processo cognitivo pode ser ligeiramente aumentada ou atenuada, dependendo da região cerebral alvo e do fluxo de corrente direta. Essa técnica vem sendo amplamente investigada no contexto do comportamento alimentar, por seu papel na regulação do apetite e do consumo alimentar.

Por outro lado, o exercício aeróbico está relacionado à melhora dos hábitos alimentares devido à supressão de hormônios ligados à saciedade, regulando a CA. De fato, o exercício aeróbico regular promove um ambiente protetor, caracterizado pela redução do processo inflamatório crônico do tecido adiposo disfuncional e pela melhora da capacidade oxidativa do músculo esquelético, reduzindo no longo prazo o risco de eventos cardiovasculares.

O manejo de estratégias não farmacológicas como a ETCC e o exercício aeróbico no tratamento do TCAP, por atuarem em mecanismos distintos e não concorrentes à aplicação combinada das duas terapias pode gerar resultados superiores ao uso isolado da ETCC. Por outro lado, o efeito da combinação das duas técnicas até o presente momento foi investigado apenas de forma aguda sobre a sensação de apetite em indivíduos com sobrepeso. Assim, essa dissertação teve por objetivos: 1) revisar os parâmetros técnicos da ETCC e seus principais achados sobre os sintomas de CA; 2) investigar se uma única sessão de ETCC isolada ou combinada com exercícios aeróbicos poderia reduzir o consumo alimentar e a percepção de fome e saciedade em pacientes com compulsão alimentar; e 3) analisar os efeitos crônicos da ETCC associada ao exercício aeróbio sobre o controle e a percepção da ingestão alimentar, saciedade, composição corporal e desfechos cardiovasculares de adultos obesos com TCAP.

**Palavras-chave:** Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua, ETCC, compulsão alimentar, transtorno da compulsão alimentar periódica, exercício, exercício aeróbico.

## ABSTRACT

Binge Eating Disorder (BED) is classified as an Autonomous Eating Disorder and is characterized by repeated consumption of exceptionally large amounts of food accompanied by a feeling of loss of control during binge eating (BAC). This disease is of particular interest because of its frequency in primary care, its link with obesity and its medical and psychiatric comorbidities, leading to a high socioeconomic impact due to the reduction in quality of life and increased use of health services.

Studies show that the craving for food, or the uncontrollable desire to consume certain foods (food craving), is closely associated with weight gain, especially when considering the theory that some highly palatable foods work as addictive substances, such as drugs. They also suggest that changes in brain circuit activity in the dorsolateral prefrontal cortex (CPF DL) could generate therapeutic benefits in the treatment of obesity, given that this brain region was previously associated with a reduction in food craving. In this sense, transcranial direct current stimulation (ETCC)

on CPFDL emerges as a possible adjunctive technique for the treatment of overweight and obesity.

In order to improve cognitive control in various contexts, ETCC was proposed by directing a weak direct current through the cortical tissue through electrodes on the scalp, where the spontaneous triggering activity caused by a cognitive process can be slightly increased or attenuated, depending on the target brain region and the direct current flow. This technique has been widely investigated in the context of eating behavior, due to its role in regulating appetite and food consumption.

On the other hand, aerobic exercise is related to the improvement of eating habits due to the suppression of hormones linked to satiety, regulating AC. In fact, regular aerobic exercise promotes a protective environment, characterized by a reduction in the chronic inflammatory process of dysfunctional adipose tissue and an improvement in the oxidative capacity of skeletal muscle, reducing in the long run the risk of cardiovascular events.

The management of non-pharmacological strategies such as ETCC and aerobic exercise in the treatment of BED, since they act in different mechanisms and do not compete with the combined application of the two therapies, can generate results superior to the isolated use of ETCC. On the other hand, the effect of the combination of the two techniques to date has been investigated only acutely on the feeling of appetite in overweight individuals. Thus, this dissertation aimed to: 1) review the technical parameters of ETCC and its main findings on the symptoms of AC; 2) investigate whether a single session of ETCC alone or combined with aerobic exercise could reduce food consumption and the perception of hunger and satiety in patients with binge eating; and 3) to analyze the chronic effects of ETCC associated with aerobic exercise on the control and perception of food intake, satiety, body composition and cardiovascular outcomes in obese adults with BED.

**Keywords:** Transcranial direct current stimulation, ETCC, binge eating, binge eating disorder, exercise, aerobic exercise.

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1.** Representações esquemáticas dos circuitos cerebrais relacionados ao TCAP e um modelo neurobiológico proposto com relação à recompensa / motivação, controle inibitório e comportamento habitual.

**Figura 2.** Cascata de recompensa do cérebro e efeitos do exercício físico.

**Figura 3.** Mecanismo de efeitos neuroplásticos da ETCC.

## 1. INTRODUÇÃO

A hiperfagia, ou seja, a ingestão de grandes quantidades de alimentos, assim como hábitos alimentares inadequados e sedentarismo estão entre as principais causas relacionadas ao aumento excessivo do peso corporal e das doenças crônicas associadas ao estilo de vida (1-3). Assim, a busca por uma intervenção terapêutica voltada ao controle alimentar e do excesso de peso tem sido foco de estudos nos últimos anos (4,5). Recentemente definido, o Transtorno da Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) é uma categoria diagnóstica geralmente associada com psicopatologia e excesso de peso, podendo acarretar obesidade. Sua prevalência é de 0,7% a 4% na população em geral, 30% na população de obesos em tratamento e 50% na população de obesos graves. Nesse sentido, estudos sobre morbidade e sobrepeso apontam que os transtornos psiquiátricos serão um dos principais problemas de saúde pública neste século (6).

Estudos têm mostrado recentemente que as diferenças individuais no autocontrole e na resposta a imagens de alimentos em regiões cerebrais de recompensa e/ou relacionadas com a motivação estão associadas positivamente com a ingestão de alimentos e podem predizer o ganho de peso corporal (7,8). A saciedade pode ser definida como a sensação de plenitude e/ou a inibição das sensações de fome, após uma refeição. A regulação do apetite tem inúmeros determinantes, incluindo a composição dos alimentos, os níveis de glicose no sangue, alterações hormonais, disponibilidade de alimentos, estado emocional, atividade física, microbiota intestinal, memória, sendo que essas informações são processadas nas redes neurais associadas à tomada de decisão (9-11).

Um estudo randomizado controlado mostrou que tanto a terapia nutricional quanto o exercício físico apresentaram efeitos igualmente benéficos como a terapia cognitivo-comportamental na redução dos sintomas bulímicos (12). Embora a literatura sugira uma associação positiva entre práticas saudáveis de controle de peso, como atividade física e comportamentos alimentares, poucos estudos têm explorado a atividade física ou exercício para prevenir, controlar ou reduzir sintomas de distúrbios alimentares e as disparidades de saúde (13). Atividades que requerem

ativação prolongada dos mecanismos aeróbicos, isto é, a capacidade do sistema cardiopulmonar fornecer oxigênio aos músculos, principalmente aquelas de alta intensidade ( $\geq 60\%$  do volume de oxigênio máximo) comumente promovem uma supressão transitória do apetite em indivíduos eutróficos, frequentemente associado a alterações nos hormônios de regulação do apetite (14,15).

A estimulação elétrica cerebral ou estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) tem sido estudada nos últimos anos e emerge como uma técnica promissora de neuromodulação em uma variedade de condições clínicas. Estudos em neurociências demonstram que a modificação na atividade do córtex pré-frontal dorsolateral atua em um mecanismo de autorregulação geral do domínio e modula a autorregulação afetiva e de apetite (16,17). Em alguns estudos foram observadas reduções significativas na ingestão de calorias após a ETCC ativa em relação aos seus controles (18-21). Portanto, a neuromodulação pode ser uma possível abordagem na regulação da ingestão alimentar em pacientes com compulsão alimentar. Uma revisão sistemática que avaliou estratégias cognitivas e de neuromodulação para alimentação não saudável e obesidade verificou que o treinamento cognitivo e estratégias de neuromodulação ambas afetam a neuroplasticidade, e intervenções combinadas podem gerar um efeito sinérgico (17). Em suma, como os estudos existentes mostram que são necessárias várias sessões de estimulação para alcançar mudanças sustentadas na alimentação não saudável, os autores defendem que são necessárias mais pesquisas sobre intervenções de neuromodulação e seus resultados a longo prazo (22). Da mesma forma, foi encontrado apenas um estudo que avaliou os efeitos da ETCC associada ao exercício aeróbico de forma aguda.

Nesse contexto, técnicas não-farmacológicas/invasivas podem ser usadas para controle da ingestão alimentar e melhora da composição corporal, como exercícios aeróbicos e ETCC. A combinação dessas técnicas pode possibilitar a saúde e qualidade de vida desses indivíduos. Desta forma, é possível que os efeitos do exercício aeróbico associado à ETCC possam facilitar o controle e a percepção da ingestão alimentar se contrapondo aos mecanismos biológicos que levam ao ganho de peso, tornando possível resultados mais consistentes com o tratamento proposto.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

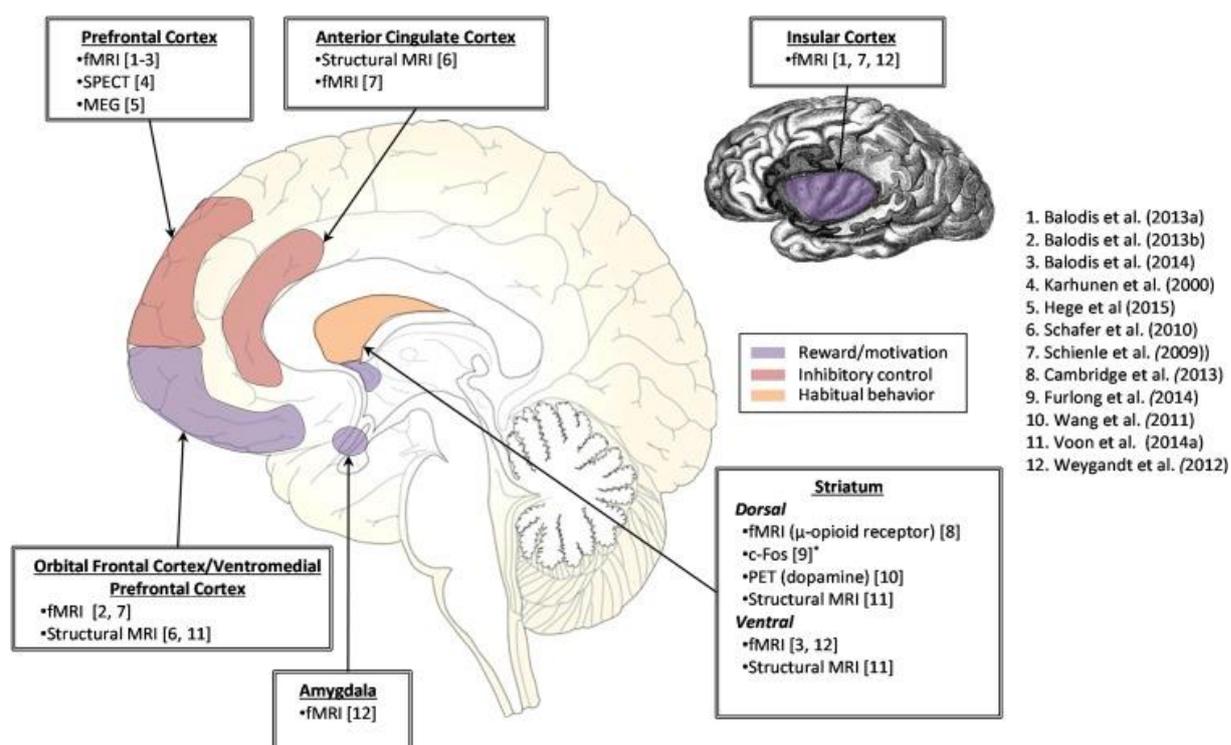
### 2.1. Compulsão alimentar

O transtorno alimentar compulsivo periódico (TCAP) pode ser conceituado como um transtorno impulsivo/compulsivo, com sensibilidade à recompensa alterada e vieses atencionais relacionados à alimentação (23). Sua prevalência é de 0,7% a 4% na população em geral, 30% na população de obesos em tratamento e 50% na população de obesos graves. Nesse sentido, estudos sobre morbidade e sobrepeso apontam que os transtornos psiquiátricos serão um dos principais problemas de saúde pública neste século. O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) (24) da *American Psychiatric Association* (APA) caracteriza o TCAP como episódios recorrentes de compulsão alimentar que devem ocorrer, em média, ao menos uma vez por semana durante três meses. Um episódio de compulsão alimentar é definido como a ingestão, em um período determinado, de uma quantidade de alimento definitivamente maior do que a maioria das pessoas consumiria em um mesmo período sob circunstâncias semelhantes (24). Assim, uma ocorrência de consumo excessivo de alimento deve ser acompanhada por uma sensação de falta de controle para ser considerada um episódio de compulsão alimentar (24). Um indicador da perda de controle é a incapacidade de evitar comer ou de parar de comer depois de começar (24).

Estudos sobre bulimia nervosa e TCAP, que abordaram os alimentos consumidos durante os episódios de compulsão alimentar, evidenciaram que há um aumento da participação de carboidratos e gorduras na composição da dieta, sendo que, durante os episódios, são preferidos os alimentos consumidos habitualmente como lanches e sobremesas. Marcus, Wing e Hopkins (25), em estudos com obesos com compulsão alimentar, encontraram que os alimentos e preparações preferidos eram: doces (54%), biscoitos salgados (46%), cookies (20%), dentre outros.

A base neural do comportamento alimentar está associada a uma interação entre vias de recompensa (vias mesolímbica e mesocortical) e circuitos homeostáticos que regulam as necessidades de energia dietética percebida de um

indivíduo (23). Alterações nos circuitos corticoestriatais de indivíduos com TCAP são semelhantes àquelas relatadas em estudos de pessoas com abuso de substâncias químicas, com alterações na função do córtex pré-frontal, insular, córtex orbitofrontal e estriado (23). Conforme esquematicamente delineado na figura abaixo (Figura 1), o perfil neurocomportamental observado no TCAP parece ser subservido por regiões do cérebro, incluindo o estriado ventral, que é a base dos comportamentos de busca de objetivos, motivação e sensibilidade à recompensa; o estriado dorsal, que está por trás dos comportamentos habituais e compulsivos; o córtex pré-frontal, que sustenta a função executiva; e a ínsula, que fundamenta a interocepção, a tomada de decisões, a percepção do paladar e a regulação alimentar. Essas regiões podem estar relacionadas ao TCAP de maneira semelhante à de dependências e transtornos do controle de impulsos.



**Figura 1.** Representações esquemáticas dos circuitos cerebrais relacionados ao TCAP e um modelo neurobiológico proposto com relação à recompensa / motivação, controle inibitório e comportamento habitual (23).

Lavagnino et al. (26) realizaram uma revisão sistemática e metanálise de estudos neurocognitivos e de neuroimagem para avaliar o controle inibitório na obesidade e TCAP (26). Dos seis estudos incluídos nesta metanálise (27-32), três deles compararam participantes obesos com e sem TCAP, e observaram comprometimento significativo no controle inibitório nos indivíduos com TCAP em comparação aos participantes sem esta condição (26). Além disso, um outro estudo de revisão sistemática e metanálise (33) associou o TCAP à um pior estado psicológico e físico, incluindo transtornos psiquiátricos, função social prejudicada, dor crônica, obesidade, predispondo os indivíduos à síndrome metabólica independente do ganho de peso, diabetes tipo 2, diabetes de início precoce, e piores complicações e desfechos relacionados ao diabetes, devido à não adesão às modificações dietéticas recomendadas (33).

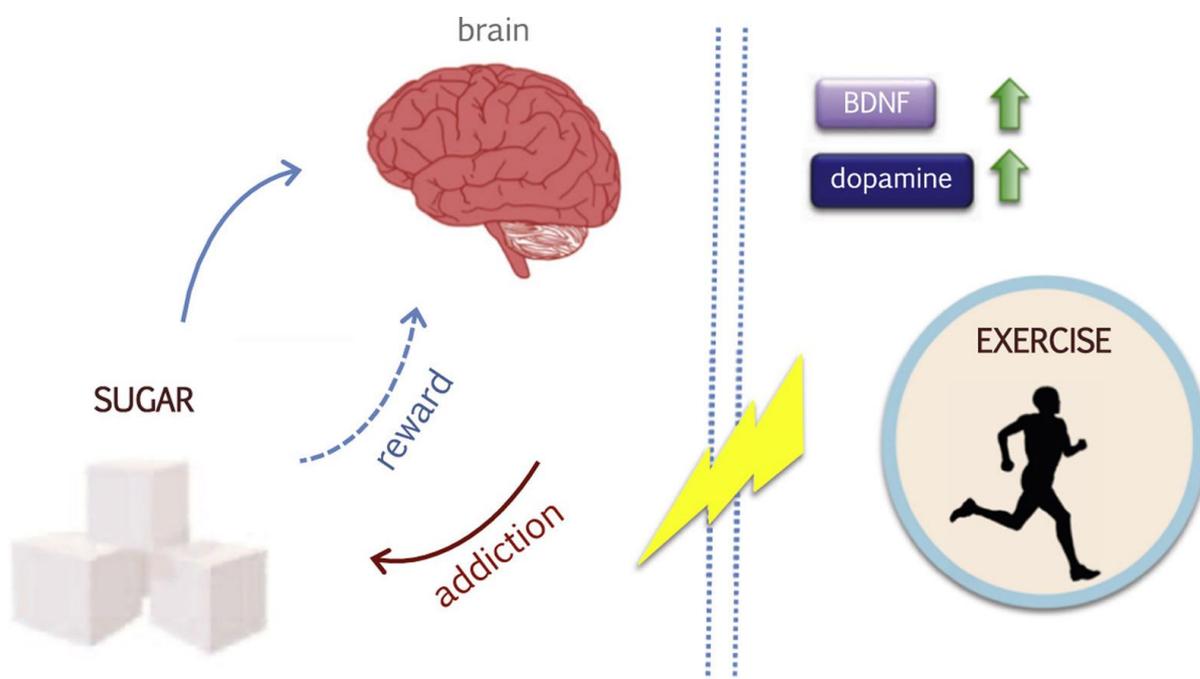
As abordagens estudadas sobre o tratamento do TCAP com mais ênfase são os tratamentos farmacológicos e as psicoterapias, sendo que as intervenções combinadas parecem ser mais eficazes (34). O objetivo do tratamento é estabelecer hábitos saudáveis de alimentação e ajudar o paciente a evitar todas as formas de hiperalimentação (34). A terapia cognitivo-comportamental (TCC) é a que tem sido mais estudada e a que aponta melhores resultados (33,34). Trata-se de uma psicoterapia de curto prazo (cerca de 12 a 16 sessões), que enfoca aspectos cognitivos do problema (pensamentos distorcidos) como a auto-avaliação centrada no peso e forma do corpo, baixa auto-estima, perfeccionismo e outros aspectos, enquanto a parte comportamental enfoca os hábitos alimentares inadequados (33,34).

As diretrizes atuais da APA e do Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (NICE) (33) apoiam o uso de TCC e inibidores seletivos de recaptção de serotonina, mas diferem em conteúdo e tempo. Neste sentido, a APA recomenda uma abordagem de equipe (incluindo psiquiatras, psicólogos, nutricionistas e assistentes sociais) com TCC e medicação como terapia adjuvante. Em contraste, o NICE recomenda uma abordagem de autoajuda baseada em TCC, mas também reforça a monoterapia de medicamentos como tratamento suficiente para alguns pacientes. As melhores práticas para o controle de peso não são claras, em parte devido às diferentes perspectivas sobre abordagens baseadas em dietas e cirurgia bariátrica em obesos com TCAP. Além disso, pouco se sabe sobre o efeito dos fatores do paciente, do provedor e do nível de ajuste nos resultados do tratamento

(33). Embora as terapias psicológicas sejam a principal abordagem para o tratamento de transtornos alimentares, os avanços na pesquisa etiológica emergem a necessidade do desenvolvimento de tratamentos mais direcionados e focados no cérebro.

## 2.2. Exercício físico no tratamento da compulsão alimentar

Dentre as abordagens não farmacológicas para o tratamento da compulsão alimentar, o exercício tem sido extensamente associado com a promoção de numerosos mecanismos neuroplásticos, além de uma série de benefícios para o bem-estar social, físico e afetivo de indivíduos com transtornos psiquiátricos (35). A figura 2 descreve a disfunção da cascata de recompensa do cérebro. O consumo excessivo de um alimento (como o açúcar) altera o sistema de recompensa, resultando em uma deficiência que antecede o vício do açúcar. Esse círculo vicioso pode ser atenuado pelo exercício físico por meio do aumento do fator neurotrófico (BDNF) e do sistema dopaminérgico (36).



**Figura 2.** Cascata de recompensa do cérebro e efeitos do exercício físico (36).

Um estudo de revisão epidemiológica mostrou consistentemente que o exercício físico (EF) habitual está associado a uma melhor saúde física e mental (37). O EF demonstrou eficácia como estratégia de prevenção secundária, promovendo perda/manutenção de peso e controle glicêmico, atenuando o declínio funcional e melhorando os sintomas de humor e ansiedade em indivíduos com doenças crônicas, como o diabetes tipo 2 (38-40).

Ao avaliar a importância das intervenções direcionadas ao movimento no tratamento multidisciplinar do TCAP, Vancampfort et al. (41) encontraram oito estudos que evidenciaram os efeitos e benefícios que o movimento e o exercício físico podem ter em pessoas com TCAP. Evidência forte foi encontrada para: 1) perda de peso significativa após intervenções de movimento e 2) menos sintomas de depressão após uma combinação de movimento e TCC comparada a TCC isolada. Havia apenas evidência limitada para 1) o fato de que a combinação de movimento e TCC leva a menor desordem alimentar do que TCC sozinha; 2) os efeitos benéficos do Yoga na perda de peso, bem como na redução da patologia do transtorno alimentar. Porém, a literatura vem sugerindo que a caminhada pode ser útil na redução da patologia do transtorno alimentar (41,42).

O efeito do EF como uma possibilidade terapêutica no tratamento da CA começou a ser explorado por Levine, Marcus e Molton (43) quando realizaram uma intervenção de exercício no tratamento de mulheres obesas com TCAP. Os autores observaram que no pós-tratamento, 81,4% dos indivíduos que receberam tratamento estavam abstinentes da compulsão alimentar (43). Em revisão sistemática conduzida por Baillot et al. (44) que avaliou o impacto da atividade física e aptidão física em indivíduos obesos, o exercício foi prescrito tanto sozinho quanto em combinação com intervenções comportamentais e dietéticas. Vários desses estudos relataram mudanças favoráveis na composição corporal, como reduções na gordura corporal e nenhum efeito adverso foi relatado (45-47). Apenas um único estudo (46) analisou desfechos de saúde mental associados a intervenções de exercícios para perda de peso, sendo observado que escores de qualidade de vida melhoraram nos grupos de exercícios de intensidade moderada e alta em comparação com os controles sem exercício.

Tem sido sugerido que o EF aborda os mecanismos subjacentes da TCAP (obesidade, depressão, preocupações com a forma do corpo ou com o peso, ansiedade) aumentando assim, a eficiência do tratamento (48). Uma revisão

sistemática conduzida por Blanquet et al. (47) avaliou os benefícios do EF no tratamento de indivíduos com TCAP, e observaram a redução dos episódios de compulsão alimentar e melhora de outras comorbidades associadas. Tem sido proposto que potenciais mecanismos de ação do EF incluem alterações neuroquímicas que afetam o sistema de recompensa, redução do afeto negativo e seus efeitos anorexígenos (47). O EF regular pode facilitar o controle de emoções negativas, mas é raramente usado em clínicas devido ao medo de reforçar o exercício excessivo usado para compensar a compulsão alimentar (49,50). Um estudo controlado randomizado anterior mostrou que o EF regular é tão eficaz quanto a TCC no alívio dos sintomas da bulimia nervosa (51).

Pesquisas anteriores demonstraram que exercícios aeróbicos e de ioga podem de fato reduzir significativamente o número de compulsões e índice de massa corporal (IMC) de pessoas com TCAP, enquanto o exercício aeróbico também pode reduzir os sintomas depressivos (52). Estudo qualitativo utilizando entrevistas semiestruturadas em mulheres com TCAP (53) indicou que as principais barreiras à participação de atividade física incluem ansiedade, problemas de saúde, questões compulsivas, um nível reduzido de aptidão física, falta de tempo para realizar atividade física, falta de apoio social e acesso limitado às instalações.

Pendleton et al. (54) avaliou os efeitos do exercício físico associado à TCC para TCAP em mulheres obesas durante 16 meses, randomizadas em grupos com manutenção à TCC, com e sem exercício. Das 84 mulheres que completaram o estudo, as que receberam TCC com exercício demonstraram reduções significativas na frequência de compulsão alimentar comparadas aquelas que receberam apenas TCC. A manutenção da TCC com exercício apresentou uma taxa de abstinência de 58% no final do período de estudo e uma redução média de 2,2 unidades de IMC. O IMC foi significativamente reduzido nas condições de manutenção da TCC com exercício. Os autores sugerem que adicionar exercícios à TCC e prolongar a duração do tratamento aumenta os resultados e contribui para a redução da compulsão alimentar e do IMC (54).

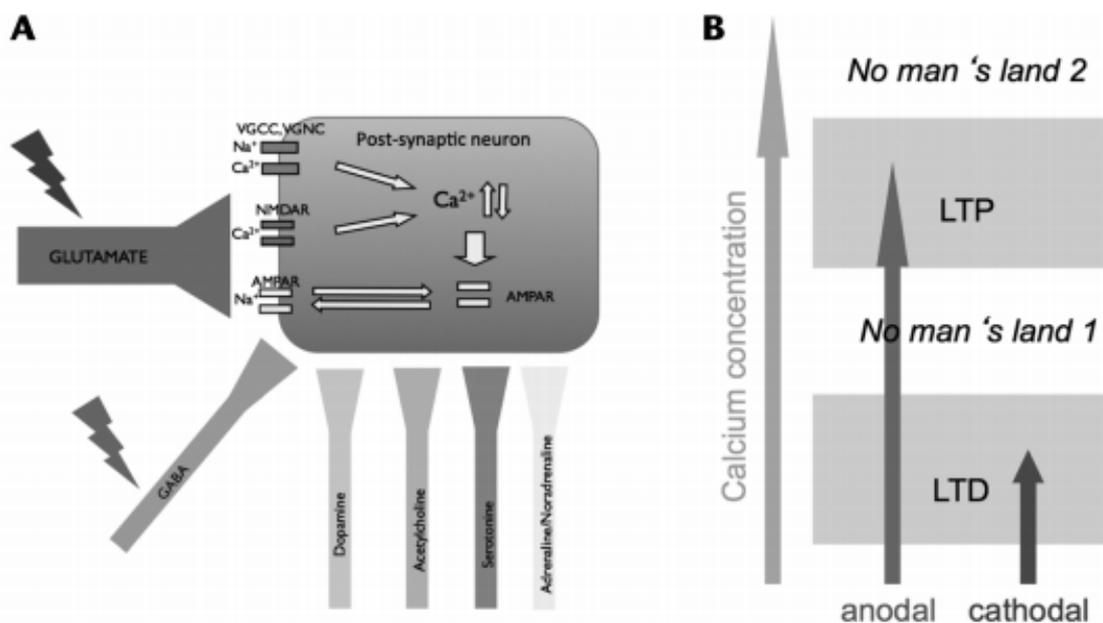
Determinar a magnitude do impacto que o EF tem no funcionamento do cérebro é importante para avaliar a eficácia terapêutica de uma intervenção que seja associada ao mesmo e compará-la objetivamente com a de outras abordagens de tratamento (35). Desta forma, levando em consideração a capacidade do EF influenciar uma ampla gama de mecanismos neuroplásticos e sua natureza de baixo

risco e baixo custo (35), torna-o uma forma de tratamento desejável e altamente acessível para em diversas sintomatologias.

### **2.3. Neuromodulação no tratamento da compulsão alimentar**

Uma propriedade adaptativa crucial do cérebro humano é sua capacidade de reorganização e reestruturação, ou seja, sua neuroplasticidade. Essa neuroplasticidade refere-se à capacidade do sistema nervoso de se reorganizar de acordo com influências intrínsecas e extrínsecas (35), onde estão envolvidos vários neurotransmissores e neuromoduladores como dopamina, adenosina, serotonina e acetilcolina. Neste contexto, a estimulação cerebral não invasiva refere-se a métodos usados para avaliar e modular esta função cerebral e um dos métodos mais utilizados é a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) (35). Foi demonstrado que o bloqueio da dopamina e de receptores específicos de adenosina impede a indução de plasticidade devido à ETCC. Na verdade, a modulação da atividade de diferentes grupos de neuromoduladores tem um impacto sobre os efeitos da ETCC. Assim, em conjunto, tanto quanto é conhecido atualmente, a ETCC induz plasticidade dependente de cálcio nas sinapses glutamatérgicas, que é provavelmente bloqueada pela redução da atividade GABA (55). Na figura 3A, presume-se que a ETCC induz a plasticidade das sinapses glutamatérgicas e que a redução da atividade GABA bloqueia esses efeitos. Neuromoduladores como a dopamina e a acetilcolina têm um impacto modulador nos efeitos da ETCC. Para sinapses glutamatérgicas, por seus efeitos de despolarização ou hiperpolarização da membrana, a ETCC aumentará ou reduzirá o influxo de cálcio via receptores NMDA (NMDAR) e canais de cálcio dependentes de voltagem (VGCC). Na dependência da alteração do cálcio intraneuronal, são ativadas cascatas enzimáticas, que inserem os receptores glutamatérgicos AMPA (AMPA) ou os removem da membrana subsináptica, fortalecendo ou enfraquecendo as conexões sinápticas. A figura 3B demonstra que a quantidade de alteração do cálcio intracelular determina se LTP aumenta a excitabilidade ou LTD diminui a excitabilidade. A baixa concentração de cálcio intracelular, presumivelmente induzida por ETCC catódica, resultará em LTD, enquanto que a alta concentração de cálcio, induzida por ETCC anódica, resultará em LTP. Este conceito explica por que a estimulação intensificada dentro de certos

limites resulta em efeitos mais fortes de estimulação, mas também por que protocolos específicos podem resultar em uma conversão de efeitos colaterais (por exemplo, de LTD-para plasticidade semelhante a LTP para protocolos de ETCC catódicos intensificados) (55).



**Figura 3.** Mecanismo de efeitos neuroplásticos da ETCC.

A ETCC consiste na aplicação de corrente elétrica baixa (até 2mA) para regiões do cérebro através de eletrodos colocados no couro cabeludo para despolarizar (anódica) ou hiperpolarizar (catódica) os neurônios residentes (56). Estão consolidados os benefícios da ETCC para diversas indicações clínicas como o transtorno obsessivo compulsivo, depressão, ansiedade, dor crônica, reabilitação no acidente vascular cerebral e dependências, e vem sendo explorados os potenciais deste tratamento para os transtornos alimentares (56).

O sistema neurotransmissor envolvido na compulsão alimentar (CA) se sobrepõe substantivamente com aquele envolvido no desejo de drogas, ou seja, a exposição a estímulos provocadores de desejo por comida e drogas está associado a níveis aumentados de circuitos de recompensa de ativação dopaminérgica no cérebro (57). Desejo por comida e desejo por drogas também são mediados pela neuroanatomia funcional compartilhada, assim várias regiões cerebrais parecem estar envolvidas (57). Em uma revisão conduzida por Tang et al. (58), sugere que o córtex pré-frontal dorsolateral é ativado em resposta a sensações que induzem a vontade por alimentos (59,60) e fissura por drogas (61-63).

A modificação na atividade do córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL) atua em um mecanismo de modulação, atuando na autorregulação afetiva e de apetite (18-21). Kekic et al. (64) avaliou os efeitos da ETCC no córtex pré-frontal sobre o desejo por comida e o desconto temporal em 17 mulheres com compulsões alimentares frequentes. Foi realizado um delineamento cruzado randomizado intra-sujeitos para examinar se uma sessão de 20 minutos de ETCC bilateral no CPF DL modificaria transitoriamente os desejos de comida e o desconto temporal (uma medida de impulsividade de escolha). Observou-se redução temporária nos desejos por comida, efeito inibitório mais forte no desejo por alimentos doces do que por comidas salgadas, assim como comportamentos de escolha mais reflexivos (64).

Em ensaio clínico conduzido por Burgess et al. (64), foi observado que uma única sessão de ETCC ativa de 20 minutos em 30 pacientes com CA foi capaz de diminuir o desejo por doces, proteínas salgadas e uma categoria de todos os alimentos, com reduções mais significativas nos homens. A ETCC também diminuiu consideravelmente o consumo alimentar total e preferido independentemente do sexo. As reduções no desejo e ingestão de alimentos foram previstas por comer com menos frequência por motivos de recompensa e maior intenção de restringir calorias, respectivamente. No estudo de Sheeraj et al. (65) que relatou os efeitos da ETCC em um paciente foi possível observar melhor controle sobre a alimentação, sensação de saciedade e capacidade de comer após exposição à alimentos sugeridos, além de perda de peso de 3kg após 10 sessões diárias. Após 10 meses de acompanhamento, a melhora no padrão de compulsão alimentar persistiu com perda adicional de peso de 7kg (65).

## REFERÊNCIAS

1. Magno FCCM, Silva MSD, Cohen L, Sarmiento LdA, Rosado EL, Carneiro JRI. Nutritional profile of patients in a multidisciplinary treatment program for severe obesity and preoperative bariatric surgery. ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo). 2014;27:31-4.
2. Kruschitz R, Wallner-Liebmann SJ, Lothaller H, Luger M, Schindler K, Hoppichler F, et al. Evaluation of a meal replacement-based weight management program in primary care settings according to the actual European Clinical Practice

Guidelines for the Management of Obesity in Adults. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2014;126(19-20):598-603.

3. Relton C, Li J, Strong M, Holdsworth M, Cooper R, Green M, et al. Deprivation, clubs and drugs: results of a UK regional population-based cross-sectional study of weight management strategies. *BMC Public Health*. 2014;14(1):444.

4. Higuera-Hernández MF, Reyes-Cuapio E, Gutiérrez-Mendoza M, Rocha NB, Veras AB, Budde H, et al. Fighting obesity: Non-pharmacological interventions. *Clin Nutr Espen*. 2018;25:50-5.

5. Solmi M, Köhler CA, Stubbs B, Koyanagi A, Bortolato B, Monaco F, et al. Environmental risk factors and nonpharmacological and nonsurgical interventions for obesity: An umbrella review of meta-analyses of cohort studies and randomized controlled trials. *European journal of clinical investigation*. 2018;48(12):e12982.

6. Burrows T, Skinner J, McKenna R, Rollo M. Food Addiction, Binge Eating Disorder, and Obesity: Is There a Relationship? *Behavioral sciences (Basel, Switzerland)*. 2017;7(3):54.

7. Lawrence NS, Verbruggen F, Morrison S, Adams RC, Chambers CD. Stopping to food can reduce intake. Effects of stimulus-specificity and individual differences in dietary restraint. *Appetite*. 2015;85:91-103.

8. Salinas J, Lera L, Gonzalez CG, Villalobos E, Vio F. [Feeding habits and lifestyles of male construction workers]. *Revista medica de Chile*. 2014;142(7):833-40.

9. Savastano DM, Hodge RJ, Nunez DJ, Walker A, Kapikian R. Effect of two dietary fibers on satiety and glycemic parameters: a randomized, double-blind, placebo-controlled, exploratory study. *Nutr J*. 2014;13:45.

10. St-Onge MP, Mayrsohn B, O'Keeffe M, Kissileff HR, Choudhury AR, Laferrère B. Impact of medium and long chain triglycerides consumption on appetite and food intake in overweight men. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(10):1134-40.

11. Schwander F, Kopf-Bolanck KA, Buri C, Portmann R, Egger L, Chollet M, et al. A dose-response strategy reveals differences between normal-weight and obese men in their metabolic and inflammatory responses to a high-fat meal. *J Nutr*. 2014;144(10):1517-23.

12. Bakland M, Rosenvinge JH, Wynn R, Sørli V, Sundgot-Borgen J, Fostervold Mathisen T, et al. A new treatment for eating disorders combining physical exercise

and dietary therapy (the PED-t): experiences from patients who dropped out. *Int J Qual Stud Health Well-being*. 2020;15(1):1731994-.

13. Mama SK, Schembre SM, O'Connor DP, Kaplan CD, Bode S, Lee RE. Effectiveness of lifestyle interventions to reduce binge eating symptoms in African American and Hispanic women. *Appetite*. 2015;95:269-74.

14. Mazzoni G, Sassone B, Pasanisi G, Myers J, Mandini S, Volpato S, et al. A moderate 500-m treadmill walk for estimating peak oxygen uptake in men with NYHA class I-II heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):67-.

15. Holliday A, Blannin A. Appetite, food intake and gut hormone responses to intense aerobic exercise of different duration. *The Journal of endocrinology*. 2017;235(3):193-205.

16. Fregni F, Orsati F, Pedrosa W, Fecteau S, Tome FA, Nitsche MA, et al. Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates the desire for specific foods. *Appetite*. 2008;51(1):34-41.

17. Val-Laillet D, Aarts E, Weber B, Ferrari M, Quaresima V, Stoeckel LE, et al. Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity. *NeuroImage: Clinical*. 2015;8:1-31.

18. Wang GJ, Volkow ND, Telang F, Jayne M, Ma J, Rao M, et al. Exposure to appetitive food stimuli markedly activates the human brain. *Neuroimage*. 2004;21(4):1790-7.

19. Ljubisavljevic M, Maxood K, Bjekic J, Oommen J, Nagelkerke N. Long-Term Effects of Repeated Prefrontal Cortex Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Food Craving in Normal and Overweight Young Adults. *Brain stimulation*. 2016;9(6):826-33.

20. Pripfl J, Lamm C. Focused transcranial direct current stimulation (tDCS) over the dorsolateral prefrontal cortex modulates specific domains of self-regulation. *Neuroscience research*. 2015;91:41-7.

21. Goldman RL, Borckardt JJ, Frohman HA, O'Neil PM, Madan A, Campbell LK, et al. Prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) temporarily reduces food cravings and increases the self-reported ability to resist food in adults with frequent food craving. *Appetite*. 2011;56(3):741-6.

22. Forcano L, Mata F, de la Torre R, Verdejo-Garcia A. Cognitive and neuromodulation strategies for unhealthy eating and obesity: Systematic review and

discussion of neurocognitive mechanisms. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2018;87:161-91.

23. Kessler RM, Hutson PH, Herman BK, Potenza MN. The neurobiological basis of binge-eating disorder. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2016;63:223-38.

24. Sena T. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5, estatísticas e ciências humanas: inflexões sobre normalizações e normatizações. *Revista Internacional Interdisciplinar INTERthesis*. 2014;11:96.

25. Marcus MD, Wing RR, Hopkins J. Obese binge eaters: affect, cognitions, and response to behavioural weight control. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56(3):433-9.

26. Lavagnino L, Arnone D, Cao B, Soares JC, Selvaraj S. Inhibitory control in obesity and binge eating disorder: A systematic review and meta-analysis of neurocognitive and neuroimaging studies. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2016;68:714-26.

27. Bongers P, Giessen E, Roefs A, Nederkoorn C, Booij J, van den Brink W, et al. Being Impulsive and Obese Increases Susceptibility to Speeded Detection of High-Calorie Foods. *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*. 2014;34.

28. Chamberlain SR, Derbyshire KL, Leppink E, Grant JE. Obesity and dissociable forms of impulsivity in young adults. *CNS Spectr*. 2015;20(5):500-7.

29. Grant JE, Derbyshire K, Leppink E, Chamberlain SR. Obesity and gambling: neurocognitive and clinical associations. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;131(5):379-86.

30. Hendrick OM, Luo X, Zhang S, Li C-SR. Saliency processing and obesity: a preliminary imaging study of the stop signal task. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2012;20(9):1796-802.

31. Mole TB, Irvine MA, Worbe Y, Collins P, Mitchell SP, Bolton S, et al. Impulsivity in disorders of food and drug misuse. *Psychological medicine*. 2015;45(4):771-82.

32. Nederkoorn C, Smulders FT, Havermans RC, Roefs A, Jansen A. Impulsivity in obese women. *Appetite*. 2006;47(2):253-6.

33. Brownley KA, Berkman ND, Peat CM, Lohr KN, Cullen KE, Bann CM, et al. Binge-Eating Disorder in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2016;165(6):409-20.

34. Hutson PH, Balodis IM, Potenza MN. Binge-eating disorder: Clinical and therapeutic advances. *Pharmacol Ther*. 2018;182:15-27.

35. Hendrikse J, Kandola A, Coxon J, Rogasch N, Yücel M. Combining aerobic exercise and repetitive transcranial magnetic stimulation to improve brain function in health and disease. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2017;83:11-20.
36. Codella R, Terruzzi I, Luzi L. Sugars, exercise and health. *Journal of Affective Disorders*. 2017;224:76-86.
37. Hall KS, Hoerster KD, Yancy WS, Jr. Post-traumatic stress disorder, physical activity, and eating behaviors. *Epidemiologic reviews*. 2015;37:103-15.
38. Ströhle A. Physical activity, exercise, depression and anxiety disorders. *J Neural Transm (Vienna)*. 2009;116(6):777-84.
39. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2692-6.
40. Stewart AL, Hays RD, Wells KB, Rogers WH, Spritzer KL, Greenfield S. Long-term functioning and well-being outcomes associated with physical activity and exercise in patients with chronic conditions in the Medical Outcomes Study. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(7):719-30.
41. Vancampfort D, Vanderlinden J, De Hert M, Adámkova M, Skjaerven LH, Catalán-Matamoros D, et al. A systematic review on physical therapy interventions for patients with binge eating disorder. *Disabil Rehabil*. 2013;35(26):2191-6.
42. Nagata JM, Carlson JL, Kao JM, Golden NH, Murray SB, Peebles R. Characterization and correlates of exercise among adolescents with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *The International journal of eating disorders*. 2017;50(12):1394-403.
43. Levine MD, Marcus MD, Moulton P. Exercise in the treatment of binge eating disorder. *The International journal of eating disorders*. 1996;19(2):171-7.
44. Baillot A, Audet M, Baillargeon JP, Dionne IJ, Valiquette L, Rosa-Fortin MM, et al. Impact of physical activity and fitness in class II and III obese individuals: a systematic review. *Obesity Reviews*. 2014;15(9):721-39.
45. Peckmezian T, Hay P. A systematic review and narrative synthesis of interventions for uncomplicated obesity: weight loss, well-being and impact on eating disorders. *Journal of eating disorders*. 2017;5:15.
46. Reichkender MH, Rosenkilde M, Auerbach PL, Agerschou J, Nielsen MB, Kjaer A, et al. Only minor additional metabolic health benefits of high as opposed to

moderate dose physical exercise in young, moderately overweight men. *Obesity*. 2014;22(5):1220-32.

47. Blanchet C, Mathieu M, St-Laurent A, Fecteau S, St-Amour N, Drapeau V. A Systematic Review of Physical Activity Interventions in Individuals with Binge Eating Disorders. *Current obesity reports*. 2018;7(1):76-88.

48. Serrano-Troncoso E, Canas L, Carbonell X, Carulla M, Palma C, Matali J, et al. Diagnostic Distribution of eating disorders: Comparison between DSMIV- TR and DSM-5. *Actas espanolas de psiquiatria*. 2017;45(1):32-8.

49. Bratland-Sanda S, Sundgot-Borgen J, Rø Ø, Rosenvinge JH, Hoffart A, Martinsen EW. Physical activity and exercise dependence during inpatient treatment of longstanding eating disorders: an exploratory study of excessive and non-excessive exercisers. *The International journal of eating disorders*. 2010;43(3):266-73.

50. Bratland-Sanda S, Rosenvinge JH, Vrabel KA, Norring C, Sundgot-Borgen J, Rø Ø, et al. Physical activity in treatment units for eating disorders: clinical practice and attitudes. *Eat Weight Disord*. 2009;14(2-3):e106-12.

51. Sundgot-Borgen J, Rosenvinge JH, Bahr R, Schneider LS. The effect of exercise, cognitive therapy, and nutritional counseling in treating bulimia nervosa. *Med Sci Sports Exerc*. 2002;34(2):190-5.

52. Vancampfort D, Vanderlinden J, Stubbs B, Soundy A, Pieters G, De Hert M, et al. Physical activity correlates in persons with binge eating disorder: a systematic review. *Eur Eat Disord Rev*. 2014;22(1):1-8.

53. Crandall J, Eisenman P, Ransdell L, Reel J. Physical Activity Perceptions and Binge Eating Disorder in Community Dwelling Women. *Food and Public Health*. 2012;2:119-26.

54. Pendleton VR, Goodrick GK, Poston WS, Reeves RS, Foreyt JP. Exercise augments the effects of cognitive-behavioral therapy in the treatment of binge eating. *The International journal of eating disorders*. 2002;31(2):172-84.

55. Stagg CJ, Antal A, Nitsche MA. Physiology of Transcranial Direct Current Stimulation. *The Journal of ECT*. 2018;34(3):144-52.

56. Araujo C, Fitz RC, Nogara DA, Schestatsky P, Gerchman F. Effect of transcranial direct current stimulation associated with hypocaloric diet on weight loss and metabolic profile in overweight or obesity: study protocol for a double-blind, randomized controlled clinical trial. *Trials*. 2018;19(1):386.

57. Blum K, Liu Y, Shriner R, Gold MS. Reward circuitry dopaminergic activation regulates food and drug craving behavior. *Curr Pharm Des.* 2011;17(12):1158-67.
58. Tang DW, Fellows LK, Small DM, Dagher A. Food and drug cues activate similar brain regions: a meta-analysis of functional MRI studies. *Physiology & behavior.* 2012;106(3):317-24.
59. Gearhardt AN, Yokum S, Orr PT, Stice E, Corbin WR, Brownell KD. Neural correlates of food addiction. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(8):808-16.
60. Siep N, Roefs A, Roebroek A, Havermans R, Bonte ML, Jansen A. Hunger is the best spice: an fMRI study of the effects of attention, hunger and calorie content on food reward processing in the amygdala and orbitofrontal cortex. *Behav Brain Res.* 2009;198(1):149-58.
61. Bonson KR, Grant SJ, Contoreggi CS, Links JM, Metcalfe J, Weyl HL, et al. Neural systems and cue-induced cocaine craving. *Neuropsychopharmacology.* 2002;26(3):376-86.
62. Hayashi T, Ko JH, Strafella AP, Dagher A. Dorsolateral prefrontal and orbitofrontal cortex interactions during self-control of cigarette craving. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2013;110(11):4422-7.
63. Maas LC, Lukas SE, Kaufman MJ, Weiss RD, Daniels SL, Rogers VW, et al. Functional magnetic resonance imaging of human brain activation during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatry.* 1998;155(1):124-6.
64. Kekic M, McClelland J, Campbell I, Nestler S, Rubia K, David AS, et al. The effects of prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) on food craving and temporal discounting in women with frequent food cravings. *Appetite.* 2014;78:55-62.
65. Sreeraj VS, Masali M, Shivakumar V, Bose A, Venkatasubramanian G. Clinical Utility of Add-On Transcranial Direct Current Stimulation for Binge Eating Disorder with Obesity in Schizophrenia. *Indian J Psychol Med.* 2018;40(5):487-90.
66. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, Carbone S, Pandey A, Ortega FB, et al. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases. *Progress in cardiovascular diseases.* 2018;61(2):142-50.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo primário**

Comparar os efeitos da ETCC e da ETCC associada ao exercício aeróbico sobre a ingestão alimentar de pacientes com sintomas de compulsão alimentar.

#### **3.2 Objetivos secundários**

- Identificar se há alteração no comportamento alimentar de indivíduos submetidos ao tratamento com ETCC ativa por 10 semanas;
- Identificar se há alteração no comportamento alimentar de indivíduos submetidos ao tratamento com ETCC placebo mais exercício aeróbico por 10 semanas;
- Identificar se há alteração no comportamento alimentar de indivíduos submetidos ao tratamento com ETCC ativa mais exercício aeróbico por 10 semanas;
- Comparar o comportamento alimentar de indivíduos submetidos a ETCC ativa, o Exercício aeróbico mais ETCC placebo e ETCC ativa mais exercício aeróbico após 10 semanas de tratamento;
- Comparar a ingestão calórica de indivíduos submetidos a ETCC ativa, exercício aeróbico mais ETCC placebo e ETCC ativa mais exercício aeróbico após 10 semanas de tratamento;
- Comparar a composição corporal de indivíduos submetidos a ETCC ativa, exercício aeróbico mais ETCC placebo e ETCC ativa mais exercício aeróbico após 10 semanas de tratamento.

#### **4. HIPÓTESES**

Indivíduos que receberem o tratamento com ETCC ativa mais exercício aeróbico apresentarão melhores respostas no comportamento alimentar, diminuição da ingestão calórica, e alterações na composição corporal, em relação àqueles submetidos à ETCC ativa ou ETCC placebo associada ao exercício aeróbico isolados.

## 5. CAPÍTULO I - EFEITO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC) NO TRANSTORNO DA COMPULSÃO ALIMENTAR: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

### RESUMO

**Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática para verificar os efeitos da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) comparada ao placebo ou não-intervenção em indivíduos adultos com sintomas ou diagnóstico de transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP). **Fontes:** As buscas foram aplicadas nas bases de dados em saúde: PubMed (Medline); ScienceDirect (Elsevier); SciELO e LILACS, até agosto de 2020. Os estudos incluídos deveriam ter utilizado a ETCC nos sintomas da compulsão alimentar. **Resumo dos achados:** Foram encontrados 122 artigos nas bases de dados escolhidas. Dos seis artigos elegíveis, foi totalizada uma amostra de 194 indivíduos, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 55 anos, com diagnóstico ou sintomas de compulsão alimentar. **Conclusões:** Para os protocolos testados, a ETCC sobre o córtex pré-frontal dorsolateral melhorou os sintomas de compulsão alimentar, bem como o desejo e ingestão alimentar. Outros estudos controlados com tamanhos de amostra maiores e uma exploração mais ampla de diferentes protocolos de ETCC são necessários.

**Palavras-chave:** Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua, ETCC, compulsão alimentar, transtorno da compulsão alimentar periódica.

### INTRODUÇÃO

O transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP) é o distúrbio alimentar mais prevalente no mundo, e caracteriza-se pela ingestão de grande quantidade de alimentos em um período de tempo delimitado, acompanhado da sensação de perda de controle (1,2). A hiperfagia, impulsionada por inúmeros fatores biológicos e

ambientais, é uma das causas responsáveis pela atual epidemia de sobrepeso e de obesidade (1,2). Quando nos referimos as etiologias do TCAP, observa-se determinantes multifatoriais (1,2).

Os modelos neurobiológicos enfatizam a influência do estresse tanto no início quanto na manutenção do distúrbio e, também, o desenvolvimento de características semelhantes às do vício, como desejo, impulsividade e compulsividade, alterações na função executiva, atenção e tomada de decisão relacionada à recompensa (3). O processamento de recompensas é mediado pelo córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL), desempenhando um papel importante na inibição cognitiva e na regulação das emoções, tornando-se um alvo frequente de pesquisas relacionadas aos distúrbios alimentares (4,5). A atividade neural no córtex pré-frontal induzida por sinais alimentares também difere entre indivíduos obesos e eutróficos (6). Esta região está envolvida no impulso à ingestão alimentar que normalmente é estimulada pela dieta e pela fome. O cérebro de indivíduos obesos parece reagir a sinais de comida como se estivesse em balanço energético negativo, mesmo estando alimentado, ou seja, balanço energético positivo. Assim, o processamento cerebral aparentemente defeituoso em resposta aos estímulos alimentares pode resultar em recompensa inadequada, estimulando o consumo alimentar em indivíduos obesos, resultando em aumento de massa corporal (6).

Embora dieta e nutrição equilibradas sejam essenciais para o manejo da maioria dos distúrbios metabólicos, se não todos, muitas pessoas têm dificuldade em seguir um planejamento alimentar (7). Observa-se que as atuais abordagens monoterapêuticas no tratamento da obesidade não têm sido muito eficazes. Desta forma, as terapias combinadas, dieta mais medicamento, têm sido mais efetivas, provavelmente devido aos efeitos aditivos e sinérgicos proporcionados pelos medicamentos (8) que em sua maioria atuam no sistema nervoso para suprimir o apetite (9). Além das abordagens medicamentosas, as técnicas de neuromodulação, como a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) estão emergindo como uma técnica promissora não invasiva em uma variedade de condições clínicas. A ETCC permite a modificação da excitabilidade neuronal em regiões envolvidas em comportamentos específicos, fornecendo uma corrente fraca através do couro cabeludo (10). Assim, a ETCC é adequada para alvos corticais, especificamente setores laterais e dorsomediais do córtex pré-frontal que contribuem para o controle cognitivo.

Embora os mecanismos precisos de ação da ETCC ainda não são completamente compreendidos, uma hipótese em relação ao TCAP é que o aprimoramento da atividade do CPFDL através do estímulo elétrico pode modular o controle cognitivo e a supressão de mecanismos relacionados à recompensa que estimulam o desejo ou a ingestão excessiva de comida (2,11). Esta técnica mostrou-se promissora para reduzir agudamente o desejo por alimentos (12,13) e consequentemente para o tratamento de indivíduos obesos (14-16). As descobertas recentes da neuromodulação sugerem potenciais benefícios na auto-regulação da cognição, emoção e comportamento. Apesar do perfil favorável de segurança e tolerabilidade da ETCC, são necessárias investigações para comprovar a eficácia terapêutica no tratamento de várias patologias neurológicas, como o TCAP (8). Além disso, os estudos existentes que avaliaram especificamente os efeitos da ETCC no TCAP são escassos, e divergentes nos protocolos de intervenção. Desta forma, o objetivo deste estudo foi revisar de forma sistemática os efeitos da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) comparada ao placebo ou não-intervenção em indivíduos adultos com sintomas ou diagnóstico de TCAP.

## **METODOLOGIA**

O estudo caracteriza-se por uma revisão sistemática, com base nos critérios do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (Prisma) e registro nº CRD42020140950.

Foi aplicada uma estratégia de pesquisa em quatro bases de dados em saúde, para identificar os principais estudos que avaliaram o uso da estimulação elétrica por corrente contínua (ETCC) em indivíduos adultos com sintomas ou diagnóstico de transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP).

Para fins de avaliação da doença, foram adotados os critérios de avaliação subjetiva, por meio do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) (17). Assim, como desfecho primário foram adotados os escores do desejo incontrolável de comer.

## **Estratégia de busca**

Como estratégia de busca foi adotada a lógica baseada em descritores específicos (idioma: inglês-USA), vinculadas aos operadores booleanos (AND e OR), com auxílio de parênteses ( ) para delimitar intercalações dentro da mesma lógica e aspas (") para identificação de palavras compostas. Foi aplicada da seguinte forma: ("tDCS" OR "transcranial direct current stimulation") AND ("binge eating disorder OR BED"). As buscas foram aplicadas nas bases de dados: PubMed (Medline); ScienceDirect (Elsevier); SciELO e LILACS, em janeiro de 2020 e revisada em agosto de 2020, para fins de checagem de novos artigos.

Não foram adicionados filtros para limitações, como: idioma do artigo, público alvo ou data limite de publicação.

## **Critérios de inclusão**

Foram incluídos estudos de acordo com os seguintes critérios: (1) publicados em qualquer idioma; (2) sem limite de data; (3) população adulta (20 a 49 anos), ou conter um grupo que se enquadrasse nesta faixa etária; (4) um, ou mais grupos deveriam realizar algum protocolo de ETCC isolado comparado com placebo ou não-intervenção, sendo que a frequência, o tempo de duração e a intensidade não foram estabelecidos como um critério; (5) sintomas ou diagnóstico de TCAP segundo critérios de avaliação subjetiva do DSM-5; (6) delineamento do tipo ensaio clínico randomizado (ECR) (7) como desfecho deveriam avaliar os sintomas de compulsão alimentar (CA).

## **Seleção dos estudos**

Para a seleção dos estudos elegíveis, utilizou-se o software EndNote, que serviu como base na identificação dos artigos previamente selecionados para a elaboração do fluxograma do estudo, contemplando quatro fases: a) Identificação: recrutamento dos estudos; b) Seleção: duplicidade e exclusão a partir da leitura dos títulos e resumos; c) Elegibilidade: exclusão a partir da leitura integral dos estudos; e d) Inclusão: inclusão dos estudos elegíveis, conforme critérios de inclusão pré-estabelecidos. Cada fase foi realizada separadamente por dois pesquisadores e analisada por um terceiro revisor em caso de discordância, seguindo três critérios de

inclusão ou exclusão dos artigos: artigos selecionados igualmente pelos dois pesquisadores foram incluídos; artigos não selecionados foram excluídos; artigos incluídos por apenas um pesquisador foram analisados pelo revisor que, no caso de enquadramento, foram incluídos. Para fins de inclusão de estudos por outros métodos (literatura cinzenta), foi adotado o critério de avaliação/inclusão a partir da leitura das referências (citações) dos estudos incluídos na fase de elegibilidade (leitura integral dos artigos). Para sua inclusão na revisão sistemática, os artigos deveriam tratar-se de estudos que utilizaram protocolos de ETCC na população adulta, e que abordassem a avaliação da CA como desfechos primários ou secundários.

### **Avaliação da qualidade metodológica**

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada por meio da escala *Physiotherapy Evidence Database* (PEdro) composta por 11 itens. Se tratando de uma intervenção de estimulação elétrica cerebral, não é possível que o terapeuta seja cegado, então o critério foi removido, tornando a escala apropriada para os estudos que estão sendo avaliados, consistindo em 10 itens (18). O estudo recebeu um ponto quando apresentou de maneira satisfatória as informações exigidas. Quanto maior a pontuação, melhor é o escore de qualidade metodológica.

### **Extração e apresentação dos dados**

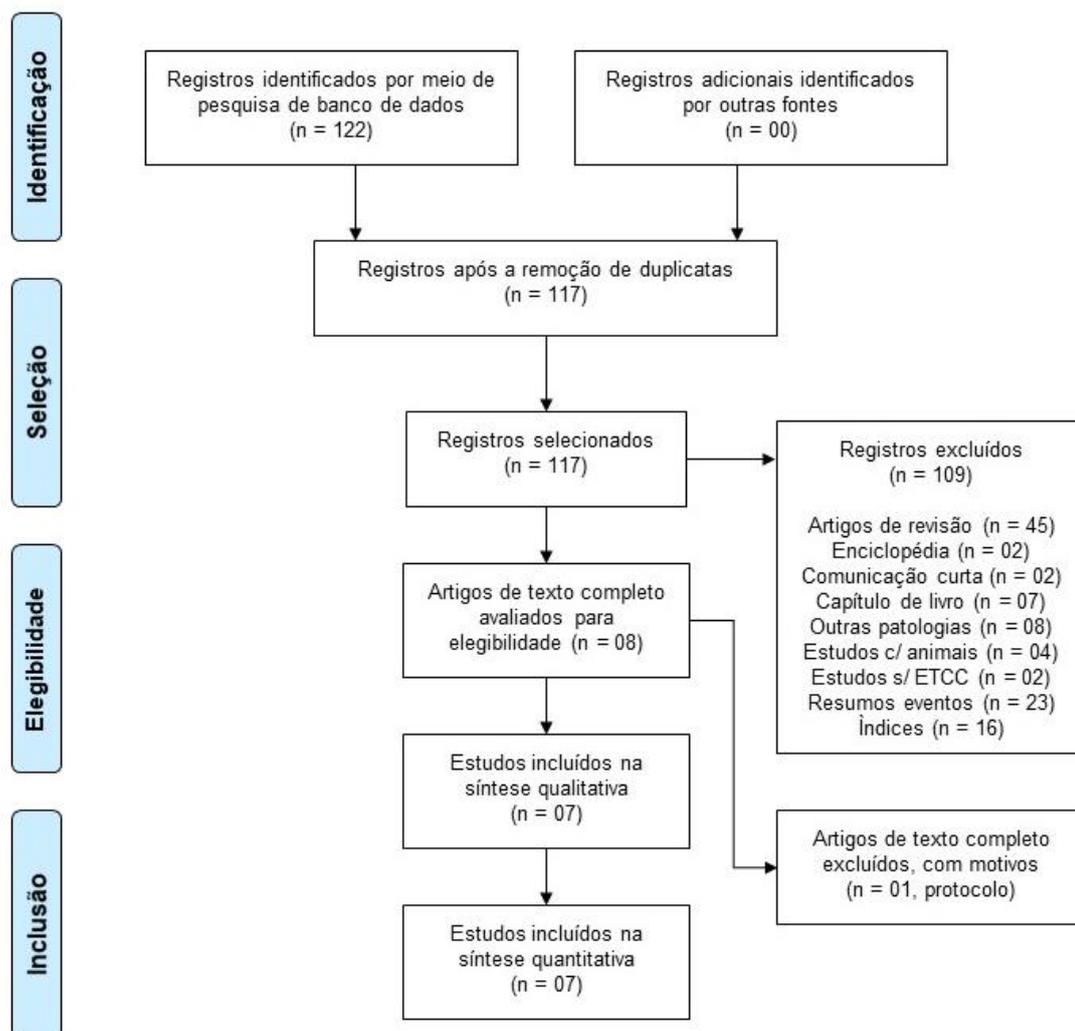
Para a extração dos dados e identificação dos estudos elegíveis foram utilizadas tabelas pré-formatadas de acordo com o autor e ano de publicação. Os dados relacionados à amostra, incluindo o número de participantes, idade e sexo dos sujeitos, informações referentes ao desenho do estudo, avaliação dos sintomas de compulsão alimentar, o protocolo de ETCC utilizado tanto para grupos com intervenção e controles e os resultados foram extraídos dos estudos.

## RESULTADOS

### Resultado de busca e processo de inclusão/exclusão

Um total de 122 estudos foram encontrados nas bases de dados e nenhum foi encontrado a partir da literatura cinza. A base de dados PubMed retornou 19 estudos, ScienceDirect 103, Scielo e LILACS nenhum estudo. Um total de seis registros atenderam aos critérios de inclusão e foram selecionados para análise qualitativa. A figura 1 apresenta o detalhamento da busca.

**Figura 1.** Fluxograma PRISMA, consta todas as etapas do processo de seleção dos estudos incluídos.



## Qualidade dos estudos

Os estudos incluídos não relataram se havia intenção de tratar (Tabela 1). Somente dois estudos relataram o cegamento dos avaliadores, com baixo risco de viés<sup>19,22</sup> e um estudo atingiu seis pontos<sup>24,25</sup>, demonstrando alto risco de viés. Os demais itens avaliados encontravam-se bem esclarecidos nos estudos.

**Tabela 1 - Escala PEdro para avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos.**

Estudos	Max et al., 2020	Ray et al., 2019	Ljubisa vljevic et al., 2016	Burges s et al., 2016	Kekic et al. 2014	Goldma n et al., 2011
Critérios de elegibilidade foram especificados	√	√	√	√	√	√
Sujeitos foram aleatoriamente distribuídos	√	√	√	√	√	√
Alocação dos sujeitos foi secreta	√	√	√	√	√	√
Grupos semelhantes no início do estudo	√	√	√	√	√	√
Cegamento dos sujeitos	√		√	√	√	√
Cegamento dos avaliadores	√					√
Pelo menos um resultado-chave foi obtido em mais de 85% dos sujeitos	√	√	√	√	√	√
Tratamento ou controle conforme a alocação ou intenção de tratamento	√	√		√	√	√
Comparações estatísticas intergrupos foram descritas para pelo menos um resultado-chave	√	√		√	√	√
Apresenta tanto medidas de precisão como medidas de variabilidade	√	√		√	√	√
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>8</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>10</b>

### **Características dos sujeitos**

O total de indivíduos incluídos na presente revisão foi de 194, sendo que 64% eram do sexo feminino. As idades incluídas variaram entre 18 e 55 anos. Todos os indivíduos possuíam sintomas de CA<sup>21,22,25</sup> ou diagnóstico de TCAP<sup>19,20,23,24</sup> segundo o DSM-5 (17). Além disso, a maioria dos adultos apresentavam excesso de peso, e em alguns casos, obesidade.

### **Características dos protocolos de ETCC**

Dos seis estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade e foram selecionados para análise qualitativa, todos empregaram um protocolo de ETCC, que variaram a intensidade da corrente elétrica entre 1 e 2 mA, onde Max et al.<sup>19</sup> realizou o protocolo comparando ambas as intensidades, e os demais estudos adotaram 2mA. Os grupos controles receberam ETCC nos 30 segundos iniciais com posterior desligamento (placebo). Ray et al.<sup>23</sup>, Ljubisavljevic et al.<sup>25</sup>, Burgess et al.<sup>20</sup>, Kekic et al.<sup>21</sup> e Goldman et al.<sup>22</sup> estimularam a área do CPFDL com ânodo à direita e cátodo à esquerda (F4/F3), Max et al.<sup>19</sup> com ânodo direito em CPFDL (F4) e cátodo extracefálico no músculo deltóide esquerdo. A tabela 2 apresenta o protocolo dos estudos detalhadamente.

**Tabela 2.** Identificação geral dos estudos, protocolos utilizados e resultados principais.

Autor/ Ano	Delineamento/ Amostra	N/ Idade±DP (anos)	IMC Médio (Kg/m²)	Avaliação da CA	Protocolo de estimulação (ETCC)	Número/ Duração (min) sessões (ETCC ativa)	Número/ Duração (min) sessões (Controle)	Resultado principal
Max et al., 2020	Piloto randomizado duplo-cego/ Adultos com TCAP	27/ 35,7±13,0 (1mA) 40.6±15.6 (2mA)	32,1±10,9 (1mA) 33,8±9,6 (2mA)	Rastreamento ocular (SMI RED250mobile); Escala de impulsividade Baratt (BIS-15); Escala de Comportamento Impulsivo UPPS (UPPS); Questionário de alimentação de três fatores TFEQ; Tarefa anti-aceleração modificada por alimentos	Ânodo direito CPFDL (F4) / cátodo extracefálico no músculo deltóide esquerdo com 1mA (n=15) e 2mA (n=12)	1/20	1/20	Os efeitos foram melhores na condição 2mA (p<0,001). A frequência de episódios de CA diminuiu somente na condição de 2 mA (p=0,009). Foi encontrada uma correlação positiva entre a impulsividade (BIS-15) e rastreamento ocular (r <sub>s</sub> =0,60, p=0,001), bem como entre o comportamento impulsivo (UPPS) e os rastreamentos oculares (r <sub>s</sub> =0,46, p=0,019).
Ray et al. 2019	ECR/ Adultos com TCAP, sobrepeso e obesidade	74/ 19,9±3,4	31,8±5,5	Tarefa eletrônica de desejo por comida; Quantificação da ingestão alimentar; Avaliação da fome; Eating Behavior-Restraint (DEBQ-R); Binge-Eating Escala (BES); Short Suggestibility Scale (SSS); Escala de Impulsividade de Barratt (BIS); Escala de Motivos de Comer Palatáveis (PEMS)	CPFDL; ânodo direito / cátodo esquerdo (F4/F3) com 2mA	1/20	1/20	A ingestão alimentar foi menor nos participantes que receberam ETCC ativa em comparação ao placebo (p<0,01). Não houve efeito principal da ETCC ativa vs. placebo no desejo ou uma interação entre a condição de ETCC e a expectativa sobre o tratamento.
Ljubisavljevic et al., 2016	ECR/ Jovens adultos normais e com excesso de peso, TCAP subclínica	27/ 21,3±2,0	25,6±4,4	Questionários de Desejo de Alimentos Estado e Traço e Inventário de Desejo de Alimentos	CPFDL; ânodo direito / cátodo esquerdo (F4/F3) com 2mA	5/20	1/20 ETCC + 4/20 placebo	Uma sessão de ETCC reduziu a intensidade do desejo alimentar (p<0,05). Cinco dias de ETCC ativa reduziram as experiências habituais de desejo alimentar, quando comparadas aos níveis basais (p<0,05). Tanto o desejo atual quanto o habitual foram reduzidos 30 dias após a ETCC ativa (p<0,023 e p<0,001, respectivamente). A ETCC ativa diminuiu o desejo por <i>fast food</i> (p<0,001), doces (p<0,002) e por gordura (p<0,044).
Burgess et al., 2016	Prova de conceito/ Adultos com TCAP	30/-	36,1±6,1	Escala de Compulsão Alimentar (BES); Subescala do Questionário de Comportamento Alimentar Holandês-Restrição (DEBQ-R); Escala de Motivos Alimentares Palatáveis (PEMS); Humor; Teste de Desejo de Foto de Alimentos; Teste de comer; Inquérito sobre a compulsão alimentar em casa.	CPFDL; ânodo direito/cátodo esquerdo (F4/F3) com 2mA	1/20	1/20	ETCC ativa vs. placebo diminuiu o desejo por doces, proteínas salgadas e uma categoria de todos os alimentos, com reduções mais fortes em homens (p<0,05). A ETCC ativa diminuiu a ingestão alimentar total e preferencial em 11 e 17,5%, independentemente do sexo (p<0,05), e reduziu o desejo de comer compulsivamente nos homens no dia da administração da ETCC ativa (p<0,05).
Kekic et al. 2014	Crossover duplo-cego controlado por simulação/ TCAP subclínica	17/ 26,4±8,3	23,8±2,6	Questionário de exame de transtornos alimentares (EDE-Q); Questionário de Desejo; Escala visual analógica (VAS) para medida da fome; Questionário de desejo alimentar - traço FCQ-T; Tarefa de desafio alimentar (FCT);	CPFDL; ânodo direito/cátodo esquerdo (F4/F3) com 2 mA	1/20	1/20	O desejo por alimentos doces foi menor na ETCC ativa do que na ETCC placebo, enquanto o desejo por alimentos saborosos foi reduzido similarmente em ambas condições (p<0,05). Houve uma diminuição mais acentuada nas pontuações de desafio alimentar após ETCC ativa do que placebo (p<0,05).

				Questionário de Desejo Alimentar-Estado (FCQ-S); Amostra de saliva; e Tarefa Desconto Temporal (TD)				
Goldman et al., 2011	ECR crossover/ Adultos com TCAP subclínica, sobrepeso ou obesidade	19/ 32,5±10,9	27,3±6,2	Imagens computadorizadas de alimentos e Escalas Analógicas Visuais computadorizadas para classificar os desejos por comida e a incapacidade de resistir aos alimentos	CPFDL; ânodo direito/cátodo esquerdo (F4/F3) com 2 mA	1/20	1/20	As avaliações de desejo por comida foram reduzidas em ambas as condições, mas as classificações de desejos pré vs. pós foram maiores para ETCC ativa (-30,36%) do que para placebo (-13,38%) (p=0,035). Observou-se diminuição na incapacidade de resistir aos alimentos para ETCC ativa. A ETCC ativa diminuiu de forma aguda (-30,5%) o desejo por alimentos doces e carboidratos mais do que a ETCC placebo (-0,95%) (p=0,031).

*Legendas: ETCC-Estimulação transcraniana por corrente contínua; TCAP-Transtorno da compulsão alimentar periódica; CA-Compulsão alimentar; CPFDL-Córtex pré-frontal dorsolateral; mA – miliAmperes; min-minutos; IMC-índice de massa corporal; ECR-Ensaio clínico randomizado.*

## **Principais achados**

### *ETCC em sessão única para melhorar os sintomas de CA*

Max et al. (19) combinaram ETCC com a tarefa de rastreamento ocular modificada por alimentos para direcionar diretamente a inibição da resposta relacionada a alimentos como uma interseção de impulsividade e controle cognitivo. Observou-se a inibição da resposta melhorada aos estímulos alimentares, bem como frequência reduzida de CA ao longo do tempo na condição de 2mA. Além disso, apenas no grupo que recebeu 2mA, uma redução significativa dos episódios de CA autorrelatados ao longo do tempo pôde ser observada, enquanto nenhuma mudança foi evidente no grupo que recebeu 1mA. Da mesma forma, Burgess et al. (20) conduziram um protocolo com uma sessão de ETCC e uma sessão placebo para testar o efeito da ETCC na ingestão de alimentos, desejo por comida, desejo de comer compulsivamente e frequência de compulsão alimentar em indivíduos com CA. Os resultados revelaram que uma sessão de 20min de ETCC de 2mA visando o CPFDL reduziu significativamente a ingestão de alimentos, o desejo por alimentos e de comer compulsivamente, em comparação à sessão placebo. Em análise aos efeitos de sessão única, Kekic et al. (21) investigaram os efeitos da ETCC controlada por placebo em desejos alimentares, comportamento de escolha intertemporal e consumo real de comida. Os principais achados foram que a ETCC reduziu o desejo por alimentos doces, mas não salgados, e que os participantes que exibiram comportamento de escolha mais reflexivo eram mais suscetíveis aos efeitos anticraving da ETCC do que aqueles que exibiram comportamento de escolha mais impulsivo. Um protocolo semelhante foi utilizado por Goldman (22) observando que as avaliações de desejo por comida foram reduzidas em ambas as condições, no entanto, a mudança percentual nas classificações de desejos de pré para pós-estimulação foi significativamente maior para estimulação real do que para a placebo. A mudança percentual na incapacidade de resistir aos alimentos da pré para a pós-estimulação também mostrou uma diminuição maior na condição real do que para a placebo. Análises sugeriram que a ETCC ativa pré-frontal diminuiu de forma aguda e significativa as classificações de desejo por alimentos doces e carboidratos comparada a ETCC placebo. Nenhuma diferença significativa foi observada na quantidade de comida ingerida entre os dois protocolos.

Diferentemente, Ray et al. (23) avaliaram o efeito da ETCC na quantidade de desejo por comida e na ingestão de alimentos, controlando rigidamente a

expectativa de tratamento. Este foi o único estudo que informou aos participantes quais estavam recebendo ETCC real ou placebo. A expectativa sozinha rendeu uma redução de 37,4% nas kcal consumidas, ou seja, uma quantidade muito maior do que a atribuída à ETCC em estudos publicados anteriormente. Esses resultados são consistentes com o maior desempenho de tarefas mentais com ETCC em indivíduos saudáveis quando eles são preparados para esperar maior vs. menor eficácia da ETCC em uma tarefa de função executiva. Ao contrário da expectativa, a ETCC não teve efeito independente ou sinérgico sobre o desejo, a ingestão de alimentos e a expectativa ao tratamento.

#### *ETCC em múltiplas sessões para melhorar os sintomas de CA*

Analisando os efeitos de múltiplas sessões da ETCC em amostra maior, Ljubisavljevic (25) observou que uma única sessão de ETCC reduziu significativamente a intensidade do desejo alimentar atual, e cinco dias de ETCC ativa reduziram significativamente as experiências habituais de desejo alimentar, quando comparadas aos níveis basais de pré-estimulação. Além disso, as fissuras alimentares atuais e habituais foram significativamente reduzidas 30 dias após a ETCC ativa, enquanto a ETCC placebo não mostrou efeitos significativos.

## **DISCUSSÃO**

Neste estudo, investigamos por meio de uma revisão sistemática, os efeitos da ETCC sobre os sintomas de CA em adultos eutróficos ou com excesso de peso. Pesquisas anteriores não apontam um caminho conclusivo no que se refere ao público com TCAP diagnosticada ou subclínica. Poucos estudos, porém recentes, foram incluídos neste trabalho demonstrando que esta questão de pesquisa ainda não foi bem explorada na literatura. Apenas um estudo com múltiplas sessões foi encontrado na literatura, este apresentando alto risco de viés. Os demais estudos de sessão única apresentaram baixo risco, demonstrando melhor qualidade metodológica. Além disso, a principal limitação observada foi a diversidade de testes utilizados nos estudos, tornando difícil a obtenção de um resultado padrão.

Os estudos de sessão única de ETCC nos sintomas de CA demonstraram melhorias na frequência de episódios de CA e no desejo alimentar, porém, não foi observada redução na ingestão alimentar associada ao estímulo. Os resultados

sugerem que a modificação dos mecanismos cognitivos e biopsicológicos em pacientes com TCAP através da estimulação do CPFDL direito pode ser útil para pacientes com TCAP em relação à inibição da resposta (19). Uma hipótese existente é de que a estimulação do CPFDL altera a sinalização de recompensa, inibindo seus os circuitos neurais (26). A maior capacidade de inibir ações impulsivas e o maior controle cognitivo é o mecanismo subjacente sugerido de redução da fissura produzida por ETCC sobre o CPFDL (14,26). Surpreendentemente, os homens foram em geral mais responsivos do que as mulheres no desejo e desejo de comer compulsivamente, o que pode haver uma fisiopatologia única em homens versus mulheres com TCAP, ou diferenças cerebrais físicas e funcionais mais generalizadas entre os sexos que pode afetar a forma como eles respondem ao ETCC (27,28). Estudos futuros devem testar se os resultados desta técnica em variáveis alimentares variam com a colocação de eletrodos unilateral versus bilateral em função do sexo (20). Da mesma forma, as diferenças interindividuais nas habilidades de tomada de decisão intertemporal podem moderar efeitos da fissura no córtex pré-frontal. Os participantes que exibiram comportamentos de escolha mais impulsivos mostraram menor redução nos desejos após estimulação ativa do que aqueles que exibiram comportamentos de escolha mais reflexivos. É possível que os mecanismos dos desejos subjacentes por diferentes grupos de alimentos sejam diferentes; com várias linhas de evidência que apoiam essa interpretação (21). Essas descobertas em indivíduos saudáveis indicam que a ETCC é capaz de reduzir temporariamente os desejos por comida e melhorar a capacidade de resistir aos alimentos. Algumas das variações nos resultados podem ser devido à lateralização da estimulação, já que os estudos sugerem que o CPFDL direito é melhor do que o CPFDL esquerdo em aliviar o desejo por comida (14).

Os estudos terapêuticos de múltiplas sessões com ETCC em obesidade e transtornos alimentares ainda estão apresentando resultados preliminares e são encorajadores (24,25). A estimulação dos neurônios glutamatérgicos pré-frontais mudaria a sensibilidade dopaminérgica da via de recompensa, reduzindo assim o desejo por alimentos específicos (12,29). No entanto, não é apenas o desejo, mas o aumento do controle cognitivo e a redução geral do apetite foram hipotetizados para reduzir o comportamento de consumo de alimentos através dos efeitos nas estruturas límbicas (12,29). Os resultados mostram que a repetição da ETCC sobre o CPFDL direito pode aumentar a duração de seus efeitos, que podem estar

presentes 30 dias após a estimulação (25). Estudos de neuroimagem na última década forneceram percepções significativas sobre a base neurobiológica do desejo anormal e do comportamento alimentar. No geral, eles apontam para disfunção de uma ampla gama de áreas no cérebro obeso, incluindo capacidade de resposta exagerada de áreas de motivação e recompensa e capacidade de resposta diminuída do corpo estriado aos estímulos alimentares, bem como desregulação entre elas (30). Além disso, indivíduos obesos também apresentam diminuição da ativação de áreas que fornecem controle cognitivo e ações motivadas por controle, como CPFDL (24,25).

## **CONCLUSÃO**

Sessões únicas quanto múltiplas de ETCC mostraram efeito positivo nos sintomas de compulsão alimentar, tanto em indivíduos eutróficos quanto com excesso de peso. Tornam-se necessárias mais pesquisas com a aplicação de protocolos crônicos para avaliação dos efeitos a longo prazo bem como a padronização da técnica. Resultados positivos poderão auxiliar na melhor adesão ao tratamento dietoterápico e redução dos episódios de compulsão alimentar.

## **REFERÊNCIAS**

1. McCuen-Wurst C, Ruggieri M, Allison KC. Disordered eating and obesity: associations between binge-eating disorder, night-eating syndrome, and weight-related comorbidities. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2018;1411(1):96-105.
2. Kessler RC, Berglund PA, Chiu WT, Deitz AC, Hudson JI, Shahly V, et al. The prevalence and correlates of binge eating disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Biological psychiatry*. 2013;73(9):904-14.
3. Razzoli M, Pearson C, Crow S, Bartolomucci A. Stress, overeating, and obesity: Insights from human studies and preclinical models. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2017;76(Pt A):154-62.

4. Vannucci A, Nelson EE, Bongiorno DM, Pine DS, Yanovski JA, Tanofsky-Kraff M. Behavioral and neurodevelopmental precursors to binge-type eating disorders: support for the role of negative valence systems. *Psychological medicine*. 2015;45(14):2921-36.
5. Smith DG, Robbins TW. The neurobiological underpinnings of obesity and binge eating: a rationale for adopting the food addiction model. *Biological psychiatry*. 2013;73(9):804-10.
6. Zheng H, Lenard NR, Shin AC, Berthoud HR. Appetite control and energy balance regulation in the modern world: reward-driven brain overrides repletion signals. *International Journal of Obesity*. 2009;33(2):S8-S13.
7. Koechlin E, Corrado G, Pietrini P, Grafman J. Dissociating the role of the medial and lateral anterior prefrontal cortex in human planning. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(13):7651.
8. Sellaro R, Derks B, Nitsche MA, Hommel B, van den Wildenberg WP, van Dam K, et al. Reducing Prejudice Through Brain Stimulation. *Brain stimulation*. 2015;8(5):891-7.
9. Vetter ML, Faulconbridge LF, Webb VL, Wadden TA. Behavioral and pharmacologic therapies for obesity. *Nature reviews Endocrinology*. 2010;6(10):578-88.
10. Dayan E, Censor N, Buch ER, Sandrini M, Cohen LG. Noninvasive brain stimulation: from physiology to network dynamics and back. *Nat Neurosci*. 2013;16(7):838-44.
11. Wu M, Brockmeyer T, Hartmann M, Skunde M, Herzog W, Friederich H-C. Reward-related decision making in eating and weight disorders: A systematic review and meta-analysis of the evidence from neuropsychological studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2016;61:177-96.
12. Fregni F, Orsati F, Pedrosa W, Fecteau S, Tome FA, Nitsche MA, et al. Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates the desire for specific foods. *Appetite*. 2008;51(1):34-41.
13. Montenegro RA, Okano A, Da Cunha F, Gurgel J, Bodnariuc Fontes E, Farinatti P. Prefrontal cortex transcranial direct current stimulation associated with

aerobic exercise change aspects of appetite sensation in overweight adults. *Appetite*. 2011;58:333-8.

14. Lapenta O, Sierve K, Macedo E, Fregni F, Boggio P. Transcranial direct current stimulation modulates ERP-indexed inhibitory control and reduces food consumption. *Appetite*. 2014;83.

15. Truong DQ, Magerowski G, Blackburn GL, Bikson M, Alonso-Alonso M. Computational modeling of transcranial direct current stimulation (tDCS) in obesity: Impact of head fat and dose guidelines. *NeuroImage Clinical*. 2013;2:759-66.

16. Artifon M, Schestatsky P, Griebler N, Tossi GM, Beraldo LM, Pietta-Dias C. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on the gut microbiome: a case report. *Brain stimulation*. 2020.

17. Sena T. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5, estatísticas e ciências humanas: inflexões sobre normalizações e normatizações. *Revista Internacional Interdisciplinar INTERthesis*. 2014;11:96.

18. Marchina S, Pisegna J, Massaro J, Langmore S, McVey C, Wang J, et al. Transcranial direct current stimulation for post-stroke dysphagia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Neurology*. 2020.

19. Max SM, Plewnia C, Zipfel S, Giel KE, Schag K. Combined antisaccade task and transcranial direct current stimulation to increase response inhibition in binge eating disorder. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2020.

20. Burgess EE, Sylvester MD, Morse KE, Amthor FR, Mrug S, Lokken KL, et al. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on binge eating disorder. *The International journal of eating disorders*. 2016;49(10):930-6.

21. Kekic M, McClelland J, Campbell I, Nestler S, Rubia K, David AS, et al. The effects of prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) on food craving and temporal discounting in women with frequent food cravings. *Appetite*. 2014;78:55-62.

22. Goldman RL, Borckardt JJ, Frohman HA, O'Neil PM, Madan A, Campbell LK, et al. Prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) temporarily reduces food cravings and increases the self-reported ability to resist food in adults with frequent food craving. *Appetite*. 2011;56(3):741-6.

23. Ray MK, Sylvester MD, Helton A, Pittman BR, Wagstaff LE, McRae TR, 3rd, et al. The effect of expectation on transcranial direct current stimulation (tDCS) to suppress food craving and eating in individuals with overweight and obesity. *Appetite*. 2019;136:1-7.
24. Sreeraj VS, Masali M, Shivakumar V, Bose A, Venkatasubramanian G. Clinical Utility of Add-On Transcranial Direct Current Stimulation for Binge Eating Disorder with Obesity in Schizophrenia. *Indian J Psychol Med*. 2018;40(5):487-90.
25. Ljubisavljevic M, Maxood K, Bjekic J, Oommen J, Nagelkerke N. Long-Term Effects of Repeated Prefrontal Cortex Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Food Craving in Normal and Overweight Young Adults. *Brain stimulation*. 2016;9(6):826-33.
26. Brunoni AR, Vanderhasselt MA. Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: a systematic review and meta-analysis. *Brain Cogn*. 2014;86:1-9.
27. Kuo DY. Co-administration of dopamine D1 and D2 agonists additively decreases daily food intake, body weight and hypothalamic neuropeptide Y level in rats. *Journal of biomedical science*. 2002;9(2):126-32.
28. Ingalhalikar M, Smith A, Parker D, Satterthwaite TD, Elliott MA, Ruparel K, et al. Sex differences in the structural connectome of the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014;111(2):823-8.
29. Alonso-Alonso M, Pascual-Leone A. The right brain hypothesis for obesity. *Jama*. 2007;297(16):1819-22.
30. Carnell S, Gibson C, Benson L, Ochner CN, Geliebter A. Neuroimaging and obesity: current knowledge and future directions. *Obes Rev*. 2012;13(1):43-56.

## 6. CAPÍTULO II - EFEITOS AGUDOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC) E DO EXERCÍCIO AERÓBIO NA COMPULSÃO ALIMENTAR: ENSAIO RANDOMIZADO CONTROLADO

### RESUMO

**Introdução:** As técnicas de exercícios físicos e de neuromodulação estão associadas ao autocontrole nas regiões cerebrais de recompensa, podendo ambas atuar positivamente no controle da compulsão alimentar (CA). **Objetivo:** Investigar se uma única sessão de estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) isolada ou combinada com exercícios aeróbicos pode reduzir o consumo alimentar e a percepção de fome e saciedade. **Métodos:** Foram recrutados 29 pacientes com compulsão alimentar em um estudo randomizado, duplo-cego e controlado. Os participantes receberam uma sessão de ETCC ativa ou simulada no córtex pré-frontal dorsolateral, isolada ou combinada com exercícios aeróbicos, simultaneamente com vídeos de alimentos que causam fissuras, como doces e *fast food*. O desfecho primário foi uma redução na ingestão de alimentos confirmada pelo registro de 24 horas com um desfecho secundário de fome, saciedade e desejo incontrolável de comer por escalas analógicas visuais. **Resultados:** Não foram observadas diferenças significativas intergrupos. Em comparação com a simulação combinada com exercício (n = 7), os participantes que receberam apenas ETCC (n = 11), obtiveram menos fome e saciedade ao acordar [5,0 (1,0-9,0) vs. 8,0 (5,0-9,0), P <0,05], o mesmo sendo observado sobre o desejo incontrolável de comer alimentos saborosos [8,0 (5,0-10,0) vs. 3,0 (2,0-8,0), P <0,05]. Além disso, a ETCC associada ao exercício reduziu a fome e a saciedade antes do jantar [1,0 (1,0-3,0) vs. 4,0 (4,0-7,0), P <0,01]. Nenhuma mudança significativa foi observada na ingestão de alimentos e outros parâmetros de fome, saciedade e desejo incontrolável de comer. **Conclusões:** Uma única sessão de ETCC no CPFDL esquerdo associada ao exercício aeróbio e ambiente de realidade virtual não diferiu entre os grupos analisados. **Registro do estudo:** identificador ReBEC RBR-3d8fd2.

**Palavras-chave:** Estimulação transcraniana por corrente contínua, ETCC, exercício, compulsão alimentar.

## INTRODUÇÃO

A compulsão alimentar, ou seja, a ingestão de grande quantidade de alimentos, bem como hábitos alimentares inadequados e inatividade física estão entre as principais causas relacionadas ao aumento excessivo do peso corporal e doenças crônicas associadas ao estilo de vida (1-3). Definido recentemente, o Transtorno Compulsivo Alimentar Periódico (TCAP) é uma categoria diagnóstica geralmente associada à psicopatologia e ao excesso de peso, que pode levar à obesidade.

As opções de tratamento baseadas em evidências para controlar o excesso de peso atualmente disponíveis são intervenção no estilo de vida, farmacoterapia e cirurgia bariátrica (13). As intervenções no estilo de vida são a primeira opção para a perda de peso, dado seu baixo custo e mínimo risco de efeitos adversos e complicações. A cirurgia bariátrica é frequentemente recomendada de acordo com critérios rigorosos de tratamento para pacientes que não respondem suficientemente à terapia de estilo de vida e / ou farmacoterapia (13). Assim, a utilização de ETCC e exercícios aeróbicos, técnicas bem toleradas, seguras e não invasivas, atuam como um tratamento complementar à terapia de estilo de vida para o controle do excesso de peso. Mazzoni et al. (14) mostraram que tanto a terapia nutricional quanto o exercício físico tiveram efeitos benéficos semelhantes aos da terapia cognitivo-comportamental na redução dos sintomas bulímicos (14). Embora a literatura sugira uma associação positiva entre práticas saudáveis de controle de peso, como atividade física e comportamentos alimentares, poucos estudos têm explorado a atividade física ou exercícios para prevenir, controlar ou reduzir sintomas de transtornos alimentares e disparidades de saúde (15). Atividades que requerem ativação prolongada dos mecanismos aeróbicos, ou seja, a capacidade do sistema cardiopulmonar de fornecer oxigênio aos músculos, especialmente aqueles de alta intensidade ( $\geq 60\%$  do volume máximo de oxigênio) comumente promovem uma supressão transitória do apetite em indivíduos eutróficos, frequentemente associados a mudanças nos hormônios reguladores do apetite (14,15).

A estimulação elétrica cerebral ou ETCC tem sido estudada nos últimos anos e emerge como uma técnica de neuromodulação promissora em uma variedade de condições clínicas. Estudos de neurociência demonstram que a modificação na atividade do córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) atua em um mecanismo de autorregulação geral do domínio e modula a autorregulação afetiva e do apetite

(16,17). Em alguns estudos, reduções significativas na ingestão de calorias foram observadas após a ETCC ativa em comparação com seus controles (16,17). Portanto, a neuromodulação pode ser uma abordagem possível para regular a ingestão de alimentos em pacientes com compulsão alimentar. Uma revisão sistemática que avaliou estratégias cognitivas e de neuromodulação para alimentação não saudável e obesidade constatou que o treinamento cognitivo e as técnicas de neuromodulação afetam a neuroplasticidade e as intervenções combinadas podem gerar um efeito sinérgico (17).

Nesse contexto, técnicas não farmacológicas e não invasivas como o exercício aeróbico e a ETCC podem ser utilizadas para controlar a ingestão alimentar assim como melhorar a composição corporal e a combinação dessas técnicas pode permitir a melhora de sintomas relacionados à compulsão alimentar. Além disso, alguns estudos mostraram que várias sessões de estimulação são necessárias para alcançar mudanças sustentadas na alimentação não saudável (18,19). No entanto, levando-se em consideração o efeito da ETCC sobre o desejo e saciedade alimentar e o efeito do exercício sobre os mesmos parâmetros (20-22), até onde sabemos, as técnicas combinadas ainda não foram investigadas em uma única sessão. Assim, o objetivo deste estudo foi investigar se uma única sessão de ETCC isolada ou combinada com exercícios aeróbicos poderia reduzir o consumo alimentar e a percepção de fome e saciedade em pacientes com compulsão alimentar.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### *Desenho experimental*

Conduzimos este estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo na Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. Todos os procedimentos do estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFRGS, e o estudo foi registrado no RebeC (RBR-3d8fd2). Uma linha do tempo com o desenho experimental do estudo é mostrada na Figura 1.

**Figura 1.** Desenho experimental do estudo.

### *Participantes*

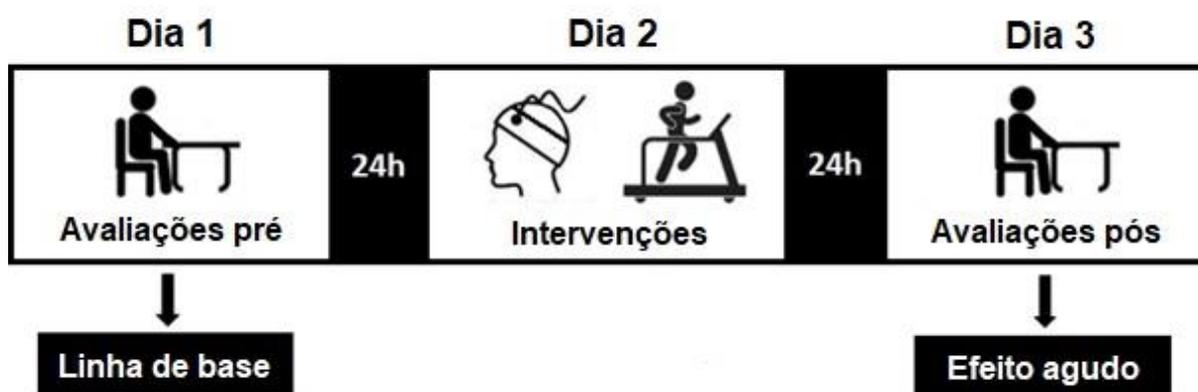
Recrutamos os participantes por meio de anúncios públicos em mídia eletrônica e revisão de prontuários em uma clínica médica com especialidade em endocrinologia, conforme os critérios de inclusão e exclusão (Tabela 1).

**Tabela 1.** Critérios de inclusão e exclusão do estudo.

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Entre 20 e 49 anos	Acompanhamento ou intervenção nutricional
Sobrepeso ou obesidade grau I de acordo com os critérios da OMS (66)	Mulheres com intenção de engravidar
Diagnóstico de compulsão alimentar de acordo com os critérios do DSM-5 (24)	Mulheres grávidas ou amamentando
Não ter praticado exercícios regularmente há 6 meses	História de depressão grave ou outras comorbidades psiquiátricas graves
	Uso de drogas inibidoras de apetite
	História de doença cardiovascular
	Insuficiência renal
	Diabetes mellitus
	Incapacidade de praticar exercícios

*DSM-5 - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais); OMS - Organização Mundial da Saúde.*

### *Triagem, randomização e procedimentos gerais*



Os participantes que atenderam aos critérios de inclusão durante a triagem inicial por questionário eletrônico foram orientados a comparecer para a avaliação inicial, onde assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Para a avaliação inicial, eles foram orientados a realizar jejum de oito horas e a preparar-se

para a análise da composição corporal, tais como: suspender medicamentos com cálcio 24 horas antes, não realizar treinamento físico no dia da avaliação e evitar acessórios contendo elementos metálicos. As avaliações iniciais incluíram: história clínica, coleta de sangue, avaliação da composição corporal (Absorciometria de raio-X de dupla energia-DXA), teste de consumo máximo de oxigênio (VO<sub>2</sub>max), recordatório alimentar de 24 horas (R24h), escalas visuais analógicas (EVAs) para avaliar a fome e saciedade durante o dia, fome na hora do teste e desejo incontrolável de comer. Um pesquisador independente designou aleatoriamente a condição de tratamento de cada sujeito por sorteio de envelopes. Assim, os participantes foram alocados em três grupos experimentais: (1) ETCC ativa, (2) ETCC placebo com exercício aeróbio e (3) ETCC ativa com exercício aeróbio. Os participantes desconheciam os tratamentos propostos, o profissional que aplicou o exercício aeróbio não tinha conhecimento sobre a ETCC (ativa ou placebo) e os pesquisadores que aplicaram os questionários e realizaram demais protocolos de avaliação, não sabiam em qual grupo de intervenção os participantes estavam alocados.

#### *Marcadores bioquímicos*

Amostras de sangue venoso foram coletadas em tubos anticoagulantes contendo EDTA de 4 mL após jejum noturno de pelo menos oito horas. Os tubos foram centrifugados e alíquotas de plasma congeladas a -80 °C para análise posterior. Os níveis de glicose (mg/dL), colesterol total (mg/dL), lipoproteína de alta densidade-HDL (mg/dL), triacilglicerol (mg/dL) e hemoglobina glicada (%) foram medidos usando um analisador automático (Cobas C111, Roche Diagnostics, Basel, Suíça), enquanto a lipoproteína de baixa densidade-LDL foi calculada pela equação de Friedewald (25). Os níveis plasmáticos de insulina (μUI/mL) e leptina (ng/dL) foram determinados por ELISA, de acordo com as instruções do fabricante (BosterBio, Pleasanton, EUA).

#### *Composição corporal*

A Absorciometria Radiológica de Dupla Energia (DXA) foi realizada na avaliação inicial em jejum de 8 horas. DXA realizou análises transversais de todo o corpo, em intervalos de 1 cm da cabeça aos pés, e com base em seus resultados, massa magra, massa adiposa, porcentagem de gordura corporal e densitometria

total - densidade mineral óssea (DMO) puderam ser quantificados. Para o dia da avaliação, os sujeitos foram orientados a usar roupas leves, o que permite a varredura adequada da composição corporal. Após o exame, os participantes receberam uma refeição padrão antes de iniciar os demais protocolos de avaliação.

#### *Avaliação da ingestão alimentar, fome na hora do teste, fome e saciedade ao longo do dia e desejo incontrolável de comer*

O consumo alimentar foi avaliado por meio de recordatório de 24 horas, aplicado por pesquisador treinado, que registrou todos os alimentos consumidos nas 24 horas anteriores à avaliação, referindo-se ao tipo de alimento e à quantidade consumida. A ingestão alimentar foi avaliada 24 horas antes e 24 horas após a sessão de ETCC. A experiência do entrevistador minimiza o viés de memória e permite uma avaliação precisa do tamanho da porção. A energia total (Kcal) e a composição de macronutrientes (g) da ingestão foram calculadas por meio do programa Dietbox®. Fome e saciedade ao longo do dia e desejo foram medidos duas vezes (pré e pós-intervenções) com uma escala subjetiva analógica visual (EVA) que variou de 0 a 10. A fome no momento do teste foi avaliada da mesma forma, porém, em uma escala que variou de 0 a 7.

#### *Teste de esforço máximo*

O  $VO_2$ pico e a frequência cardíaca máxima (FCmáx) dos participantes foram determinados por meio de um teste de exercício incremental em uma esteira (Inbramed, Porto Alegre / Brasil). O teste começou com um aquecimento de 5min (de 3 para 5km / h, aumentando 0,5km / h cada min, até 5min), seguido de aumentos de 2% na inclinação a cada min, mantendo uma velocidade constante de 5km / h durante todo o teste. Para ser considerado um teste de esforço máximo, os participantes devem ter atingido pelo menos dois dos seguintes critérios: (1) FCmáx prevista pela idade, (2) relação de troca respiratória (RER)  $\geq 1,1$ , (3) percepção subjetiva de esforço  $\geq 17$  (escala de Borg 6–20), (4) sinais de fadiga muscular, como perda da coordenação motora. Os parâmetros ventilatórios foram medidos continuamente, respiração a respiração, usando um sistema de espirometria de circuito aberto (Quark CPET, Cosmed Itália) calibrado de acordo com as instruções do fabricante antes de cada dia de teste. A FC também foi medida continuamente usando uma telemetria de cinta torácica (Polar Electro Oy, Kempele, Finlândia). O

VO<sub>2</sub>pico foi identificado como o maior valor de VO<sub>2</sub> em uma linha de tendência plotada contra o tempo. Os participantes foram encorajados verbalmente a realizar o esforço máximo durante o teste (26).

#### *Procedimentos de ETCC*

Os participantes foram instruídos a não comer pelo menos duas horas antes da intervenção, o que esperava aumentar o grau de desejo durante a sessão de ETCC.

*Sistema de terapia ETCC visando o CPFDL:* Foi utilizado o estimulador transcraniano de corrente contínua-ETCC 1x1, modelo no. 1300A (Soterix Medical®). O direcionamento ao local de estimulação (10) foi realizado a partir do ânodo ou cátodo posicionado na área F3 ou F4 de acordo com o sistema eletroencefalograma internacional (EEG) 10-20. Este método de localização do CPFDL foi usado anteriormente em estudos com ETCC (16). O eletrodo de referência foi posicionado na região supra-orbital contralateral.

*ETCC ativa:* ETCC foi administrada a 2mA por 20 minutos, configurando a sessão de tratamento.

*ETCC placebo:* o sistema placebo utilizado neste estudo foi o do próprio equipamento, no qual a sensação de ETCC ativa é imitada durante os 30 segundos iniciais e posteriormente bloqueada.

*Ambiente de realidade virtual:* por meio de óculos de realidade virtual (Oculus®), foi utilizada exposição estruturada de imagens de alimentos que geralmente causam desejos (doces, salgados, gordurosos), simultaneamente à sessão de ETCC.

#### *Procedimentos de exercícios aeróbicos*

O exercício aeróbio foi realizado em esteira elétrica (BF 601-Oneal) imediatamente após cada sessão de ETCC para o grupo ETCC+EA. O treinamento começou com cinco minutos de aquecimento em velocidade confortável na esteira. Posteriormente, o exercício aeróbio foi realizado em intensidade de 60-65% relacionada ao percentual do VO<sub>2</sub>pico e percepção subjetiva de esforço de 12 a 14, sendo monitorado por frequencímetro e escala de Borg (6–20) (18). Ao final de cada sessão, foram realizados cinco minutos de alongamento para membros inferiores.

### *Cálculo amostral*

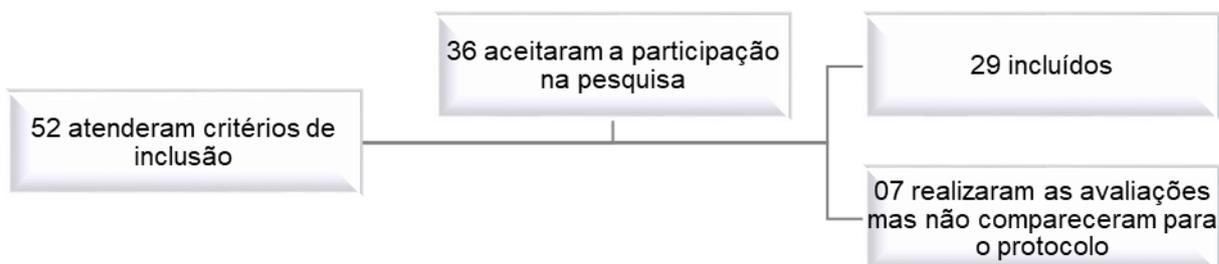
O cálculo do tamanho de amostra baseou-se no artigo de Lapenta e cols (2014), que verificou o efeito de duas sessões de ETCC (ativo ou placebo) na ingestão de calorias. O programa utilizado para o cálculo foi o G\*Power 3.1.9.2®, com  $\alpha = 0,05$ ,  $1-\beta = 0,8$  e tamanho de efeito ( $f$ ) = 1,0, totalizando 30 participantes, divididos em três grupos (10 por grupo).

### *Análise estatística*

O tratamento estatístico ocorreu segundo o tipo de variável e distribuição proposta por Field (27) e Ulbricht, Beraldo e Ripka (28). A normalidade foi analisada pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis são descritas por média  $\pm$  desvio padrão ou mediana (primeiro quartil - terceiro quartil). As comparações intergrupos foram realizadas por ANOVA de uma via e teste de Kruskal-Wallis seguido por Post hoc por Least Significance Difference (LSD). As comparações intragrupos foram realizadas pelo teste t dependente e teste dos postos sinalizados de Wilcoxon e o R de Pearson foi calculado conforme apontado por Rosenthal (29). Todas as análises foram realizadas no SPSS v.21.0, exceto o tamanho do efeito R calculado no Microsoft Excel 2010. Os tamanhos de efeito foram interpretados segundo Santo e Daniel (30). O nível de significância estabelecido foi de 0,05.

## **RESULTADOS**

### *Fluxograma de inclusão dos participantes*



### Características dos participantes

Os dados de caracterização dos participantes estão listados na Tabela 2. A amostra foi constituída pelos pacientes elegíveis que realizaram todos os protocolos.

**Tabela 2.** Caracterização da amostra (linha de base).

Variáveis	ETCC ativa (n=11)	ETCC placebo + EA (n=7)	ETCC ativa + EA (n=11)	Valor de p
<b>Composição corporal</b>				
Idade (anos)	35,5±9,2	38,0±5,9	34,7±8,1	0,70
Peso (Kg)	79,3 (72,7-83,2)	76,2 (68,6-95,9)	81,9 (76,4-97,5)	0,24
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	29,9±2,5	29,4±3,5	30,9±2,0	0,49
Percentual de gordura corporal (%)	43,8 (42,4-45,3)	43,6 (40,8-46,8)	43,6 (42,0-45,7)	0,85
Massa de gordura (Kg)	48,0±4,6	49,5±4,1	46,5±8,3	0,61
Massa magra (Kg)	49,8±3,3	46,1±3,9	43,2±6,3	0,01*
Densitometria total (DMO) (g/cm <sup>2</sup> )	1,2±0,1	1,2±0,1	1,3±0,1	0,18
<b>Teste do consumo máximo de oxigênio</b>				
VO <sub>2</sub> pico (mL/kg/min)	30,6±5,1	31,7±4,8	32,8±5,3	0,61
Frequência cardíaca máxima (bpm)	179,5±16,1	180,4±14,3	175,9±15,4	0,80
<b>Análises bioquímicas</b>				
Glicose (mg/dL)	102,7 (94,0-118,2)	94,4 (92,1-104,8)	95,6 (88,3-100,0)	0,22
Insulina (µUI/mL)	20,4 (19,1-26,6)	17,7 (15,1-26,5)	23,7 (15,3-68,4)	0,63
Hemoglobina glicada (%)	5,8 (5,7-5,8)	5,6 (5,2-5,9)	5,8 (5,7-6,1)	0,34
Colesterol total (mg/dL)	174,4 (130,1-183,4)	181,9 (170,9-190,8)	201,2 (160,6-217,6)	0,31
Triglicerídeos (mg/dL)	93,0 (55,0-120,1)	118,4 (89,7-145,8)	113,4 (89,5-120,7)	0,59
LDL-colesterol (mg/dL)	77,2 (67,4-110,7)	105,8 (90,8-120,5)	104,4 (92,6-121,7)	0,22
HDL-colesterol (mg/dL)	54,9±11,3	53,2±8,5	51,2±14,5	0,77

ETCC-Estimulação transcraniana por corrente contínua; EA-Exercício aeróbico; IMC-Índice de Massa Corporal; BMO-Densidade mineral óssea; VO<sub>2</sub>pico-Volume de oxigênio pico; LDL-colesterol-Lipoproteínas de baixa densidade; HDL-colesterol- Lipoproteínas de alta densidade. \*p<0,05.

### Consumo alimentar

O consumo alimentar, de acordo com o recordatório de 24 horas, está demonstrado na Tabela 3. As condições de tratamento não alteraram significativamente a ingestão de energia ou macronutrientes nas comparações intergrupos e intragrupos.

**Tabela 3.** Respostas da ingestão energética e macronutrientes (recordatório alimentar de 24 horas) de adultos com TCAP antes e após uma única sessão de ETCC e exercício aeróbio. Analisado por grupos: ETCC ativo (n = 11), ETCC + EA (n = 7) e ETCC ativo + EA (n = 11). Total (n = 29).

Variáveis	Grupo	Pré	Pós	Comparações intergrupos	Comparações intragrupos			
				Valor de p	Valor de p	Tamanho de efeito (R)		
Energia (Kcal)	ETCC ativa	1757,9 (1556,9-2170,9)	1738,1 (1379,5-2212,9)	0,30	0,93	0,03		
	ETCC placebo + EA	2021,0 (1875,0-2378,7)	2021,0 (1875,0-2378,7)				0,50	0,26
	ETCC ativa + EA	1898,5 (1315,3-2123,5)	1581,5 (997,5-1968,8)					
Carboidratos (g)	ETCC ativa	225,9±57,4	218,1±68,9	0,59	0,79	0,09		
	ETCC placebo + EA	274,1±81,1	216,4±84,0				0,31	0,41
	ETCC ativa + EA	225,1±81,6	190,0±57,7					
Proteínas (g)	ETCC ativa	84,7±27,4	81,9±37,4	0,42	0,84	0,07		
	ETCC placebo + EA	93,9±41,8	83,9±30,7				0,65	0,19
	ETCC ativa + EA	83,1 ±34,0	66,5±25,3					
Lipídeos (g)	ETCC ativa	64,0±18,8	65,1±19,0	0,37	0,91	0,04		
	ETCC placebo + EA	94,0±51,7	78,4±27,5				0,56	0,24
	ETCC ativa + EA	69,4±37,5	60,3±31,7					

ETCC-Estimulação transcraniana por corrente contínua; EA-Exercício aeróbico. \* $p < 0,05$ .

#### *Avaliação da fome no momento do teste*

Foram encontrados valores muito próximos de serem detectados com diferenças estatisticamente significativas. Grandes tamanhos de efeito podem ser observados e sugerir que uma amostra maior indicaria uma diminuição significativa nos valores especialmente para indivíduos com mais fome no momento do teste.

#### *Avaliação do desejo incontrolável de comer (desejo por comida)*

Nenhuma variável apresentou diferença entre os grupos na linha de base. Os participantes que receberam ETCC ativa tiveram apenas menos desejo incontrolável de comer alimentos saborosos [8,0 (5,0-10,0) vs. 3,0 (2,0-8,0),  $P < 0,05$ ], no entanto, sem diferenças nas comparações intergrupos. Os resultados de fome na hora do teste e um desejo incontrolável de comer estão descritos na Tabela 4.

### Avaliação da fome e saciedade ao longo do dia

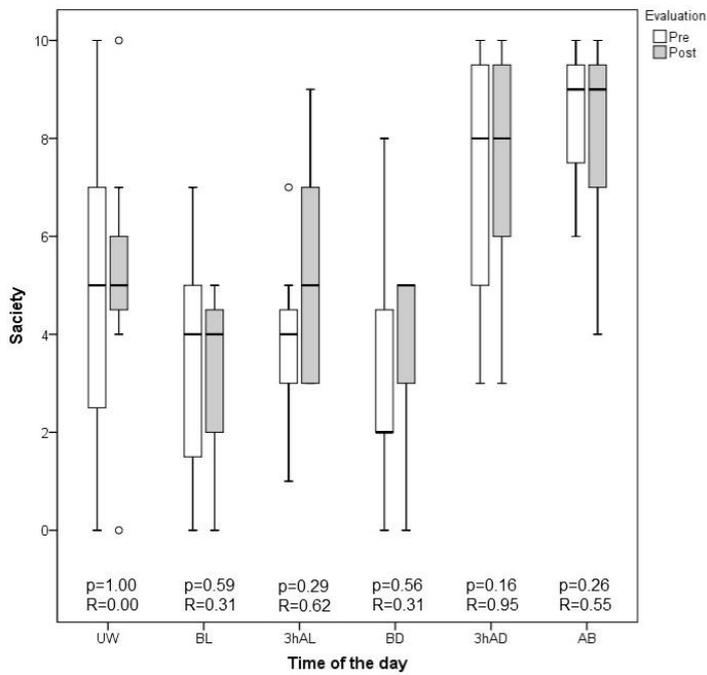
A análise do efeito agudo mostrou que o grupo ETCC ativa melhorou as avaliações ao acordar [5,0 (1,0-9,0) vs. 8,0 (5,0-9,0),  $P < 0,05$ ]. Além disso, a ETCC ativa com exercícios aeróbicos reduziu significativamente a fome, ou seja, aumentou a saciedade, antes do jantar [1,0 (1,0-3,0) vs. 4,0 (4,0-7,0),  $P < 0,01$ ]. Não houve efeitos significativos nas comparações entre os grupos. Grandes magnitudes de efeito ( $r > 0,80$ ) puderam ser observadas para fome e saciedade nos momentos antes do jantar (ETCC ativa + EA), 3 horas após o jantar (ETCC placebo + EA) e para fome no momento do teste (ETCC placebo + EA). Os resultados de fome e saciedade ao longo do dia podem ser vistos na Figura 2.

**Tabela 4.** Respostas às escalas visuais analógicas (EVA) de fome no momento do teste e desejo incontrolável de comer por adultos com TCAP antes e após uma única sessão de ETCC e exercício aeróbico. Analisado por grupos: ETCC ativo (n = 11), ETCC placebo + EA (n = 7) e ETCC ativo + EA (n = 11). Total (n = 29).

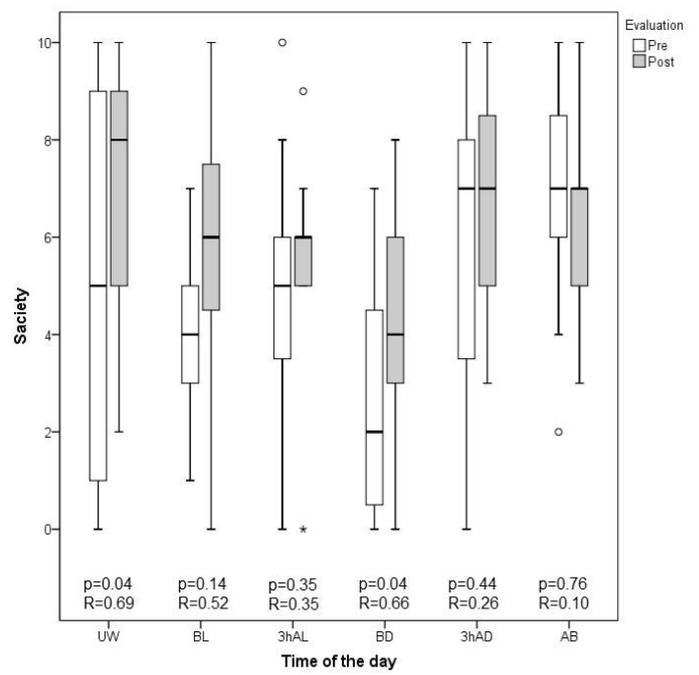
Variáveis	Grupo	Pré	Pós	Comparações intergrupos	Comparações intragrupos	
				Valor de p	Valor de p	Tamanho de efeito (R)
Fome no momento do teste	ETCC ativa	2,0 (1,0-3,0)	3,0 (2,0-5,0)		0,03*	0,72
	ETCC placebo + EA	3,0 (1,0-5,0)	2,0 (1,0-3,0)	0,08	0,07	0,91
	ETCC ativa + EA	2,0 (1,0-4,0)	3,0 (3,0-5,0)		0,36	0,32
Desejo Doces	ETCC ativa	5,0 (0,0-9,0)	2,0 (0,0-7,0)		0,11	0,53
	ETCC placebo + EA	3,0 (0,0-8,0)	3,0 (2,0-6,0)	0,93	0,71	0,18
	ETCC ativa + EA	6,0 (0,0-8,0)	4,0 (2,0-5,0)		0,24	0,45
Desejo Salgados	ETCC ativa	8,0 (5,0-10,0)	5,0 (2,0-8,0)		0,11	0,53
	ETCC placebo + EA	7,0 (0,0-8,0)	7,0 (4,0-9,0)	0,40	0,59	0,24
	ETCC ativa + EA	6,0 (5,0-8,0)	5,0 (2,0-6,0)		0,17	0,42
Desejo Saborosos	ETCC ativa	8,0 (5,0-10,0)	3,0 (2,0-8,0)		0,04*	0,69
	ETCC placebo + EA	8,0 (7,0-10,0)	7,0 (5,0-10,0)	0,36	0,19	0,64
	ETCC ativa + EA	8,0 (5,0-9,0)	6,0 (3,0-9,0)		0,35	0,29
Desejo Gordurosos	ETCC ativa	4,0 (1,0-9,0)	2,0 (0,0-7,0)		0,11	0,57
	ETCC placebo + EA	5,0 (4,0-8,0)	3,0 (2,0-6,0)	0,72	0,14	0,66
	ETCC ativa + EA	3,0 (0,0-5,0)	2,0 (0,0-5,0)		0,73	0,13

ETCC-Estimulação transcraniana por corrente contínua; EA-Exercício aeróbico. \* $p < 0,05$ .

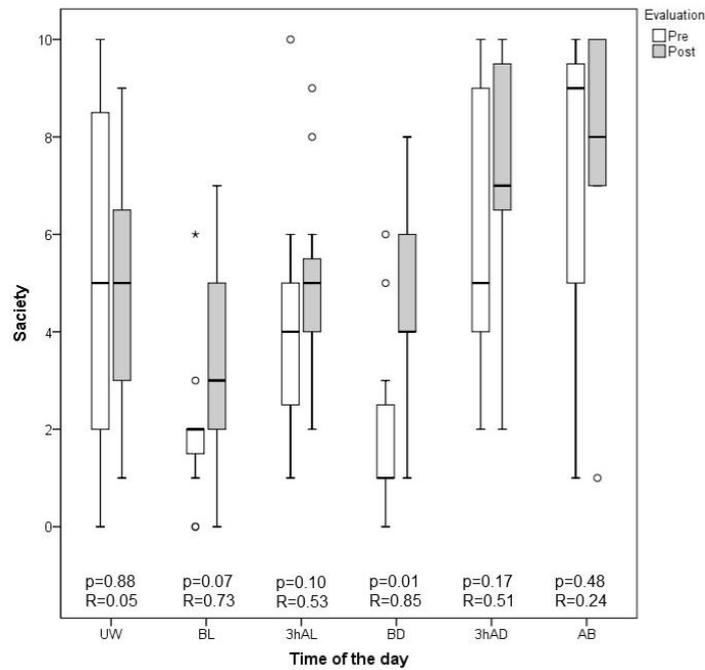
### ETCC Placebo + EA



### ETCC Ativa



### ETCC Ativa + EA



**Figura 2.** Escala visual analógica para avaliação da saciedade ao longo do dia. ETCC-Estimulação transcraniana por corrente contínua; EA-Exercício aeróbico; UW-Ao acordar; BL-

*Antes do almoço; 3hAL- 3h Antes do almoço; BD- Antes do jantar; 3hAD- 3 horas após o jantar; AB- Na hora de dormir. \*p<0.05.*

## **DISCUSSÃO**

Acreditamos que, pelo fato do exercício agudo reduzir as respostas neuronais na recompensa alimentar (31), aumentar a sensibilidade aos neuropeptídeos relacionados à saciedade (32) e suprimir a ingestão de energia (33) enquanto a ETCC anódica do CPFDL pode suprimir o desejo por comida, as duas técnicas combinadas poderiam em uma única sessão melhorar os sintomas de compulsão alimentar. No entanto, não observamos diferenças entre os grupos com uma única sessão de ETCC, exercício aeróbio ou ambos combinados.

A aplicação isolada da ETCC ativa gerou o maior número de mudanças nos desfechos investigados, aumentando a saciedade no momento do teste, saciedade ao acordar e antes do jantar e diminuindo o desejo incontrolável de alimentos saborosos. Entretanto, essas mudanças não foram suficientes para caracterizar uma diferença entre grupos, provavelmente devido ao tamanho amostral e dispersão dos dados. Uma intervenção conjunta de ETCC com exercício aeróbico aumentou a saciedade antes do jantar. Embora essa diferença também tenha sido detectada no grupo ETCC ativa, o tamanho de efeito encontrado é maior para o grupo ETCC ativa+EA, indicando uma possível sinergia apenas para essa variável. O grupo ETCC placebo+EA não apresenta alteração em nenhum desfecho indicando que uma única sessão de exercício aeróbico não é capaz de provocar mudanças e descartando um efeito placebo da ETCC.

Contrariando às expectativas, a ETCC não teve efeito independente ou sinérgico sobre a ingestão alimentar, o mesmo observado em estudo com indivíduos acima do peso com compulsão alimentar (21). Um estudo recente, utilizando o mesmo posicionamento dos eletrodos que o nosso, mostrou que indivíduos obesos que receberam ETCC anódica do CPFDL esquerdo tenderam a ter menor ingestão calórica e perder mais peso do que com ETCC catódica (34,35).

A fome medida na hora do teste apresentou uma redução significativa no grupo ETCC e se aproximou de um resultado significativo no grupo ETCC placebo+EA, com tamanho de efeito grande. Talvez resultados diferentes pudessem ser observados se a amostra fosse maior. Ao mesmo tempo, no desejo incontrolável

de comer, foi observada redução apenas no grupo ETCC ativa para alimentos saborosos. Curiosamente, os outros grupos de alimentos não tiveram o mesmo efeito. Isso pode estar associado a ser um grupo alimentar de maior preferência pelos indivíduos e, conseqüentemente, de maior consumo, porém esse fator não foi controlado em nosso estudo. Chen et al. (36) conduziram um estudo que explorou os efeitos de uma única sessão de ETCC anódica nos desejos por comida e verificaram que os indivíduos que receberam a estimulação demonstraram níveis mais elevados de inibição da resposta aos alimentos após a intervenção (21).

Na análise da fome e saciedade ao longo do dia, observamos a redução da fome ao acordar no grupo que recebeu apenas ETCC, resultado semelhante ao encontrado por Fregni et al. (16) que observaram redução na vontade de comer logo após uma única sessão de ETCC. Em nosso estudo, esse grupo sempre executou o protocolo no início da manhã, o que pode ter influenciado na saciedade ao longo do dia. Em nosso estudo foi observada também redução da fome antes do jantar para o grupo ETCC+EA, sendo que esse grupo sempre realizava o protocolo no final do dia. Estudos indicam que as sensações subjetivas de apetite são temporariamente suprimidas durante o exercício realizado em ou acima de 60% do consumo de oxigênio de pico ( $VO_{2pico}$ ) (33,37-41) e aumentos nas concentrações de hormônios da saciedade (PYY, GLP-1 e PP), foram relatados durante sessões de exercícios aeróbicos com 65% frequência cardíaca máxima durante ~ 60min (38). Porém, as percepções de apetite assim como as flutuações hormonais relacionadas à saciedade normalmente retornam aos valores basais 30 a 60 minutos após a interrupção do exercício podendo modificar a percepção da fome (33,37-41).

Adicionalmente, estudos em indivíduos com sobrepeso ou obesidade ( $IMC \geq 25,0 \text{ kg/m}^2$ ) não relataram nenhuma mudança na percepção da fome durante protocolos de intensidade moderada e alta de exercício aeróbio agudo (39,42,43), bem como as concentrações de hormônios da saciedade permaneceram inalteradas nas horas após o exercício (39,43). Além disso, um estudo mostrou que em indivíduos habitualmente pouco ativos, o apetite e a ingestão alimentar não foram afetados por uma única sessão de caminhada (44). Assim, acreditamos que as características de nossa amostra (ou seja, indivíduos com excesso de peso e sedentários) podem explicar os resultados sutis encontrados com o exercício sobre os parâmetros avaliados.

Como o comportamento alimentar é um componente importante que pode aumentar a adesão às dietas prescritas, acreditamos que o potencial da ETCC e do exercício aeróbio para modular o comportamento alimentar pode contribuir para uma melhor adesão ao tratamento dietético e, portanto, para perda de peso e melhor qualidade de vida. As limitações do estudo foram o pequeno tamanho da amostra e a falta de medidas bioquímicas para verificar a fome e a saciedade. Assim, estudos longitudinais podem esclarecer melhor a eficácia deste tratamento combinado na compulsão alimentar.

## **CONCLUSÃO**

Em conclusão, nosso estudo mostrou que uma única sessão de ETCC no CPFDL esquerdo com realidade virtual associada ou não ao exercício aeróbio não apresentou diferença entre os grupos. Nenhum efeito foi encontrado na ingestão de energia e macronutrientes para qualquer intervenção. A ETCC ativa aumentou a saciedade no momento do teste, saciedade ao acordar, saciedade antes do jantar e diminuição do desejo por alimentos saborosos. A saciedade antes do jantar também foi aumentada pela ETCC ativa associada ao exercício aeróbio.

## **REFERÊNCIAS**

1. MAGNO FCCM, SILVA MSd, COHEN L, SARMENTO Lda, ROSADO EL, CARNEIRO JRI. Nutritional profile of patients in a multidisciplinary treatment program for severe obesity and preoperative bariatric surgery. *ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*. 2014;27:31-4.
2. Kruschitz R, Wallner-Liebmann SJ, Lothaller H, Luger M, Schindler K, Hoppichler F, et al. Evaluation of a meal replacement-based weight management program in primary care settings according to the actual European Clinical Practice Guidelines for the Management of Obesity in Adults. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2014;126(19-20):598-603.
3. Relton C, Li J, Strong M, Holdsworth M, Cooper R, Green M, et al. Deprivation, clubs and drugs: results of a UK regional population-based cross-

sectional study of weight management strategies. *BMC Public Health*. 2014;14(1):444.

4. Burrows T, Skinner J, McKenna R, Rollo M. Food Addiction, Binge Eating Disorder, and Obesity: Is There a Relationship? *Behavioral sciences (Basel, Switzerland)*. 2017;7(3):54.

5. Higuera-Hernández MF, Reyes-Cuapio E, Gutiérrez-Mendoza M, Rocha NB, Veras AB, Budde H, et al. Fighting obesity: Non-pharmacological interventions. *Clin Nutr ESPEN*. 2018;25:50-5.

6. Solmi M, Köhler CA, Stubbs B, Koyanagi A, Bortolato B, Monaco F, et al. Environmental risk factors and nonpharmacological and nonsurgical interventions for obesity: An umbrella review of meta-analyses of cohort studies and randomized controlled trials. *European journal of clinical investigation*. 2018;48(12):e12982.

7. Lawrence NS, Verbruggen F, Morrison S, Adams RC, Chambers CD. Stopping to food can reduce intake. Effects of stimulus-specificity and individual differences in dietary restraint. *Appetite*. 2015;85:91-103.

8. St-Onge M-P, Mayrsohn B, O'Keeffe M, Kissileff H, Choudhury A, Laferrère B. Impact of medium and long chain triglycerides consumption on appetite and food intake in overweight men. *European journal of clinical nutrition*. 2014;68.

9. Vetter ML, Faulconbridge LF, Webb VL, Wadden TA. Behavioral and pharmacologic therapies for obesity. *Nature reviews Endocrinology*. 2010;6(10):578-88.

10. Dayan E, Censor N, Buch ER, Sandrini M, Cohen LG. Noninvasive brain stimulation: from physiology to network dynamics and back. *Nat Neurosci*. 2013;16(7):838-44.

11. Schwander F, Kopf-Bolanz KA, Buri C, Portmann R, Egger L, Chollet M, et al. A dose-response strategy reveals differences between normal-weight and obese men in their metabolic and inflammatory responses to a high-fat meal. *J Nutr*. 2014;144(10):1517-23.

12. Bakland M, Rosenvinge JH, Wynn R, Sørli V, Sundgot-Borgen J, Fostervold Mathisen T, et al. A new treatment for eating disorders combining physical exercise and dietary therapy (the PED-t): experiences from patients who dropped out. *Int J Qual Stud Health Well-being*. 2020;15(1):1731994-.

13. Brownley KA, Berkman ND, Peat CM, Lohr KN, Cullen KE, Bann CM, et al. Binge-Eating Disorder in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2016;165(6):409-20.
14. Mazzoni G, Chiaranda G, Myers J, Sassone B, Pasanisi G, Mandini S, et al. 500-meter and 1000-meter moderate walks equally assess cardiorespiratory fitness in male outpatients with cardiovascular diseases. *J Sports Med Phys Fitness*. 2018;58(9):1312-7.
15. Holliday A, Blannin A. Appetite, food intake and gut hormone responses to intense aerobic exercise of different duration. *The Journal of endocrinology*. 2017;235(3):193-205.
16. Fregni F, Orsati F, Pedrosa W, Fecteau S, Tome FA, Nitsche MA, et al. Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates the desire for specific foods. *Appetite*. 2008;51(1):34-41.
17. Val-Laillet D, Aarts E, Weber B, Ferrari M, Quaresima V, Stoeckel LE, et al. Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity. *NeuroImage Clinical*. 2015;8:1-31.
18. Howley ET, Bassett DR, Jr., Welch HG. Criteria for maximal oxygen uptake: Review and commentary. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1995;27(9):1292-301.
19. Ray MK, Sylvester MD, Osborn L, Helms J, Turan B, Burgess EE, et al. The critical role of cognitive-based trait differences in transcranial direct current stimulation (tDCS) suppression of food craving and eating in frank obesity. *Appetite*. 2017;116:568-74.
20. Ljubisavljevic M, Maxood K, Bjekic J, Oommen J, Nagelkerke N. Long-Term Effects of Repeated Prefrontal Cortex Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Food Craving in Normal and Overweight Young Adults. *Brain stimulation*. 2016;9(6):826-33.
21. Burgess EE, Sylvester MD, Morse KE, Amthor FR, Mrug S, Lokken KL, et al. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on binge eating disorder. *The International journal of eating disorders*. 2016;49(10):930-6.
22. Max SM, Plewnia C, Zipfel S, Giel KE, Schag K. Combined antisaccade task and transcranial direct current stimulation to increase response inhibition in binge eating disorder. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2020.

23. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, Carbone S, Pandey A, Ortega FB, et al. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases. *Progress in cardiovascular diseases*. 2018;61(2):142-50.
24. Sena T. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5, estatísticas e ciências humanas: inflexões sobre normalizações e normatizações. *Revista Internacional Interdisciplinar INTERthesis*. 2014;11:96.
25. Martin SS, Giugliano RP, Murphy SA, Wasserman SM, Stein EA, Ceška R, et al. Comparison of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Assessment by Martin/Hopkins Estimation, Friedewald Estimation, and Preparative Ultracentrifugation: Insights From the FOURIER Trial. *JAMA cardiology*. 2018;3(8):749-53.
26. Rodrigues-Krause J, Farinha JB, Ramis TR, Macedo RCO, Boeno FP, Dos Santos GC, et al. Effects of dancing compared to walking on cardiovascular risk and functional capacity of older women: A randomized controlled trial. *Exp Gerontol*. 2018;114:67-77.
27. Field A. *Descobrimos a estatística usando o SPSS*. 2009.
28. Ulbricht L, Ripka W, Beraldo L. *Análise de dados quantitativos*. 2016. p. 165-203.
29. *Meta-Analytic Procedures for Social Research*. Thousand Oaks, California 1991. Available from: <https://methods.sagepub.com/book/meta-analytic-procedures-for-social-research>.
30. Espírito Santo H, Daniel FB. Calcular e apresentar tamanhos do efeito em trabalhos científicos (1): As limitações do  $p < 0,05$  na análise de diferenças de médias de dois grupos. *Revista Portuguesa de Investigação Comportamental e Social*. 2015;1(1):3-16.
31. Hagobian T, Evero N. Exercise and Weight Loss: What Is the Evidence of Sex Differences? *Current obesity reports*. 2012;2.
32. Ropelle ER, Flores MB, Cintra DE, Rocha GZ, Pauli JR, Morari J, et al. IL-6 and IL-10 anti-inflammatory activity links exercise to hypothalamic insulin and leptin sensitivity through IKKbeta and ER stress inhibition. *PLoS biology*. 2010;8(8):e1000465.
33. King JA, Wasse LK, Broom DR, Stensel DJ. Influence of brisk walking on appetite, energy intake, and plasma acylated ghrelin. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(3):485-92.

34. Gluck ME, Alonso-Alonso M, Piaggi P, Weise CM, Jumpertz-von Schwartzberg R, Reinhardt M, et al. Neuromodulation targeted to the prefrontal cortex induces changes in energy intake and weight loss in obesity. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2015;23(11):2149-56.
35. Heinitz S, Reinhardt M, Piaggi P, Weise CM, Diaz E, Stinson EJ, et al. Neuromodulation directed at the prefrontal cortex of subjects with obesity reduces snack food intake and hunger in a randomized trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2017;106(6):1347-57.
36. Chen S, Jackson T, Dong D, Zhang X, Chen H. Exploring effects of single-session anodal tDCS over the inferior frontal gyrus on responses to food cues and food cravings among highly disinhibited restrained eaters: A preliminary study. *Neuroscience letters*. 2019;706:211-6.
37. Broom DR, Stensel DJ, Bishop NC, Burns SF, Miyashita M. Exercise-induced suppression of acylated ghrelin in humans. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2007;102(6):2165-71.
38. Broom DR, Batterham RL, King JA, Stensel DJ. Influence of resistance and aerobic exercise on hunger, circulating levels of acylated ghrelin, and peptide YY in healthy males. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2009;296(1):R29-35.
39. Martins C, Morgan LM, Bloom SR, Robertson MD. Effects of exercise on gut peptides, energy intake and appetite. *The Journal of endocrinology*. 2007;193(2):251-8.
40. Ueda SY, Yoshikawa T, Katsura Y, Usui T, Nakao H, Fujimoto S. Changes in gut hormone levels and negative energy balance during aerobic exercise in obese young males. *The Journal of endocrinology*. 2009;201(1):151-9.
41. King JA, Garnham JO, Jackson AP, Kelly BM, Xenophontos S, Nimmo MA. Appetite-regulatory hormone responses on the day following a prolonged bout of moderate-intensity exercise. *Physiology & behavior*. 2015;141:23-31.
42. Larsen PS, Donges CE, Guelfi KJ, Smith GC, Adams DR, Duffield R. Effects of Aerobic, Strength or Combined Exercise on Perceived Appetite and Appetite-Related Hormones in Inactive Middle-Aged Men. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. 2017;27(5):389-98.

43. Sim AY, Wallman KE, Fairchild TJ, Guelfi KJ. High-intensity intermittent exercise attenuates ad-libitum energy intake. *International journal of obesity (2005)*. 2014;38(3):417-22.
44. Unick JL, Otto AD, Goodpaster BH, Helsel DL, Pellegrini CA, Jakicic JM. Acute effect of walking on energy intake in overweight/obese women. *Appetite*. 2010;55(3):413-9.

## 7. CAPÍTULO III - EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC) ASSOCIADA AO EXERCÍCIO AERÓBICO NO TRATAMENTO DA COMPULSÃO ALIMENTAR: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

### RESUMO

**Introdução:** O transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP) é intimamente associado à obesidade, caracterizado pelo consumo repetido de quantidades excepcionalmente grandes de alimentos acompanhado de um sentimento de perda de controle durante o episódio de compulsão alimentar. Os tratamentos existentes são moderadamente eficazes com altas taxas de recidiva, assim, técnicas de exercícios físicos e de neuromodulação têm emergido com positivo potencial associado ao autocontrole nas regiões cerebrais de recompensa. **Objetivo:** Investigar se 20 sessões de estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) isolada ou combinada com exercícios aeróbicos (EA) poderiam reduzir o consumo alimentar e a percepção de fome e saciedade em indivíduos adultos com TCAP. **Métodos:** Foram recrutados indivíduos adultos com TCAP em um estudo randomizado, duplo-cego. Os participantes receberam 20 sessões de acordo com a randomização aleatória (1) ETCC ativa, (2) ETCC placebo e EA ou (3) ETCC ativa e EA, simultaneamente com vídeos de alimentos que causam fissuras, como doces e fast foods. Aplicou-se ETCC com 2mA/20 min, com o ânodo sobre o córtex pré-frontal dorsolateral direito e o cátodo sobre a região supraorbital contralateral (Soterix Medical®). O EA foi realizado em esteira após a ETCC, com aquecimento inicial e intensidade de 60-65% da FCmax, repetindo as avaliações ao final. Os desfechos primários incluíram medidas da ingestão alimentar e percepções da fome, saciedade e desejo. Os desfechos secundários foram avaliados através da composição corporal, marcadores bioquímicos (perfis lipídico, glicêmico e leptina) e consumo máximo de oxigênio. **Resultados:** O grupo ETCC apresentou menores valores de triglicerídeos e massa magra comparado com os demais grupos. Entretanto, em relação a ingestão alimentar, fome, saciedade ao longo do dia, e desejo incontrolável de comer, não houve diferença entre os grupos. **Conclusões:** A ETCC isolada foi capaz de melhorar mais desfechos clínicos como a massa adiposa e triglicerídeos. Em nosso conhecimento, até o presente momento este é o primeiro

estudo a demonstrar que a associação do ETCC com exercício aeróbico pode melhorar os sintomas de compulsão alimentar na população investigada. **Registro do ensaio:** identificador ReBEC RBR-3d8fd2.

**Palavras-chave:** Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua, ETCC, exercício, compulsão alimentar.

## INTRODUÇÃO

O Transtorno da Compulsão Alimentar (TCAP) é classificado como um Transtorno Alimentar Autônomo (DSM-5) e caracterizada pelo consumo repetido de quantidades excepcionalmente grandes de alimentos acompanhado de um sentimento de perda de controle durante o episódio de compulsão alimentar (1). Esta doença é de particular interesse por sua frequência na atenção primária, sua ligação com a obesidade e suas comorbidades médicas e psiquiátricas, levando a alto impacto socioeconômico devido à redução da qualidade de vida e aumento da utilização de serviços de saúde (2,3). Sua prevalência na população em geral é em torno de 1,4%, no entanto essa estimativa aumenta substancialmente entre os indivíduos obesos sem diferenças marcantes de gênero (4). É provável que a prevalência aumente, devido à incidência crescente da obesidade quanto dos transtornos alimentares em todo o mundo (5).

Deficiências no controle inibitório foram consideradas um mecanismo transdiagnóstico de manutenção em uma variedade de condições clínicas, incluindo obesidade ou TCAP (6,7). As funções de controle cognitivo permitem o comportamento adaptativo no contexto de ambientes complexos e são sustentadas por redes cerebrais pré-frontais que podem orientar a atenção e influenciar processos neurais e motores, entre eles, o controle inibitório. Este é um componente importante do controle cognitivo e se refere à capacidade de interromper ações motoras já iniciadas ou planejadas (6,7).

A fim de melhorar o controle cognitivo em diversos contextos, a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) foi proposta através do direcionamento de uma corrente direta fraca através do tecido cortical por meio de eletrodos no couro cabeludo, onde a atividade de disparo espontâneo acarretada por um processo cognitivo pode ser ligeiramente aumentada ou atenuada, dependendo da

região cerebral alvo e do fluxo de corrente direta (8). O posicionamento dos eletrodos é considerado um importante determinante da eficácia da estimulação (9). Para este protocolo, a escolha da estimulação anódica no CPFDL direito e catódica no esquerdo foi baseada em estudos anteriores que encontraram um efeito significativo na redução da ingestão de alimentos e o desejo de alimentação associada a essa posição, tanto em indivíduos saudáveis como em indivíduos com sobrepeso ou obesos (10). Atualmente, a ETCC tem mostrado resultados promissores como alternativa para a regulação de diversas condições clínicas, inclusive atuando na autorregulação afetiva e do apetite. Portanto, esta técnica pode ser uma abordagem possível para regular a ingestão de alimentos em pacientes com compulsão alimentar.

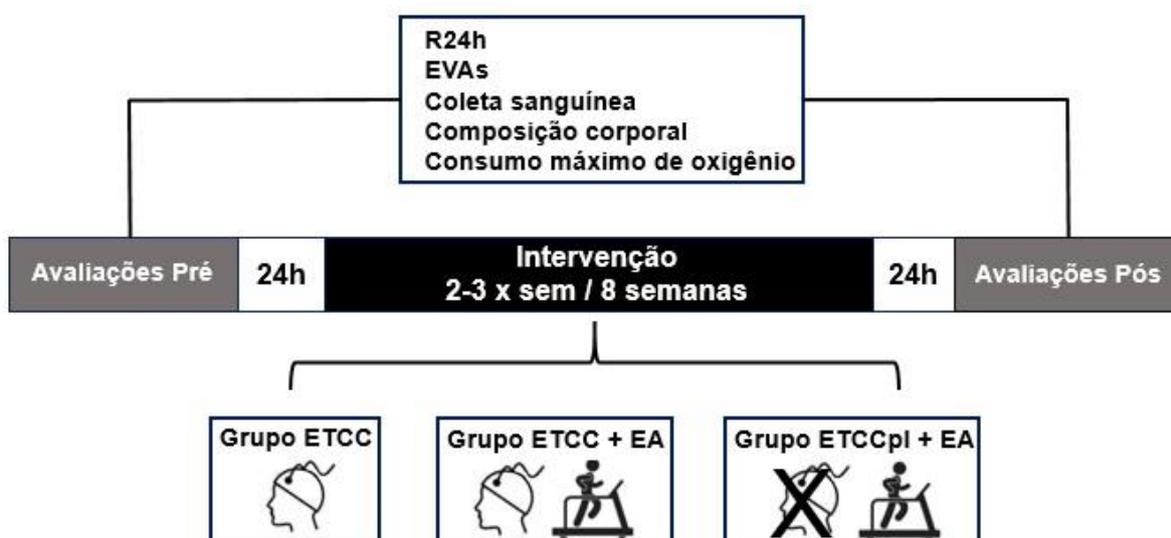
Por outro lado, o exercício aeróbico está relacionado à melhora dos hábitos alimentares devido à supressão de hormônios ligados à saciedade, regulando a compulsão alimentar (11). Nesse sentido, observa-se uma redução nos níveis de leptina plasmática após um programa de exercício aeróbico em indivíduos obesos, sugerindo um efeito regulatório benéfico sobre o apetite (12). De fato, o exercício aeróbico regular promove um ambiente protetor, caracterizado pela redução do processo inflamatório crônico do tecido adiposo disfuncional e pela melhora da capacidade oxidativa do músculo esquelético, reduzindo no longo prazo o risco de eventos cardiovasculares (13).

O manejo de estratégias não farmacológicas como a ETCC e o exercício aeróbico no tratamento do TCAP, por atuarem em mecanismos distintos e não concorrentes à aplicação combinada das duas terapias pode gerar resultados superiores ao uso isolado da ETCC. Por outro lado, o efeito da combinação das duas técnicas até o presente momento foi investigado apenas de forma aguda sobre a sensação de apetite em indivíduos com sobrepeso (14). Assim, este estudo teve como objetivo analisar os efeitos crônicos da ETCC associada ao exercício aeróbico sobre o controle e a percepção da ingestão alimentar, saciedade, composição corporal e desfechos cardiovasculares de adultos obesos com TCAP.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### *Desenho experimental do estudo*

Conduzimos este estudo randomizado duplo-cego na Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brasil. O estudo consistiu em 20 sessões de ETCC ativa ou placebo no córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL) associada ou não ao exercício aeróbio (EA). Os desfechos primários incluíram medidas da ingestão alimentar e percepções da fome, saciedade e desejo. Os desfechos secundários foram avaliados através da composição corporal, marcadores bioquímicos (perfis lipídico, glicêmico e leptina) e consumo máximo de oxigênio. Todos os procedimentos do estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFRGS e o estudo foi registrado no RebeC (RBR-3d8fd2). Uma linha do tempo com o desenho do estudo é mostrada na Figura 1.



**Figura 1.** Linha do tempo do estudo. *ETCC-Estimulação transcraniana por corrente contínua; EA-Exercício aeróbio; pl- placebo; R24h-Recordatório alimentar de 24 horas; EVAs-Escalas Visuais Analógicas.*

### *Participantes*

Os participantes foram recrutados por meio de anúncios públicos, e convidados a preencher um questionário eletrônico para triagem inicial conforme os critérios de inclusão e exclusão apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1.** Critérios de inclusão e exclusão do estudo.

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Entre 20 e 49 anos	Acompanhamento ou intervenção nutricional
Sobrepeso ou obesidade grau I de acordo com os critérios da OMS (15)	Mulheres com intenção de engravidar
Diagnóstico de compulsão alimentar de acordo com os critérios do DSM-5 (1)	Mulheres grávidas ou amamentando
Não ter praticado exercícios regularmente há 6 meses	História de depressão grave ou outras comorbidades psiquiátricas graves
	Uso de drogas inibidoras de apetite
	História de doença cardiovascular
	Insuficiência renal
	Diabetes mellitus
	Incapacidade de praticar exercícios

*DSM-5 - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais); OMS - Organização Mundial da Saúde.*

#### *Triagem, randomização e procedimentos gerais*

Os participantes que atenderam aos critérios de inclusão na triagem foram convidados a realizar a avaliação inicial, onde assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Para a avaliação inicial, eles foram orientados a realizar jejum de oito horas e a preparação para a análise da composição corporal, como suspender medicamentos com cálcio 24 horas antes e não realizar treinamento físico no dia da avaliação. As avaliações iniciais incluíram: coleta sanguínea, avaliação da composição corporal (Dual-Energy X-ray Absorptiometry-DXA), teste de consumo máximo de oxigênio ( $VO_{2pico}$ ), ingestão alimentar por meio do recordatório alimentar de 24 horas, escalas visuais analógicas para avaliar a fome e saciedade ao longo do dia, fome na hora do teste e desejo incontrolável de comer. Um pesquisador independente designou aleatoriamente a condição de tratamento de cada sujeito por sorteio de envelopes. Assim, os participantes foram randomizados em três grupos experimentais: (1) somente ETCC ativa - grupo ETCC, (2) ETCC ativa com EA-grupo ETCC+EA e (3) ETCC placebo com EA-grupo ETCCpl+EA. No grupo ETCC os sujeitos foram submetidos a sessões de 20 minutos de ETCC. No grupo ETCC+EA os sujeitos foram submetidos a sessões de 20 minutos de ETCC e em seguida realizavam um protocolo de exercício aeróbico por mais 20 minutos. No grupo ETCCpl+EA os sujeitos foram submetidos aos mesmos 20 minutos de ETCC, porém a mesma permanecia ativa por 30 segundos e posteriormente a corrente era bloqueada e em seguida os sujeitos realizavam o protocolo de exercício aeróbico

por mais 20 minutos. Para todos os grupos, a intervenção teve a duração de 8 semanas com frequência de duas vezes nas primeiras quatro semanas e três vezes nas semanas subsequentes, com intervalo entre sessões de 24h, totalizando 20 sessões. O estudo foi cegado para participantes e avaliadores.

#### *Procedimentos de avaliação*

##### *Marcadores bioquímicos*

Amostras de sangue venoso foram coletadas em tubos anticoagulantes contendo EDTA de 4 mL após jejum noturno de pelo menos oito horas. Os tubos foram centrifugados e alíquotas de plasma congeladas a -80 °C para análise posterior. Os níveis de glicose (mg/dL), colesterol total (mg/dL), lipoproteína de alta densidade-HDL (mg/dL), triacilglicerol (mg/dL) e hemoglobina glicada (%) foram medidos usando um analisador automático (Cobas C111, Roche Diagnostics, Basel, Suíça), enquanto a lipoproteína de baixa densidade-LDL foi calculada pela equação de Friedewald (16). Os níveis plasmáticos de insulina ( $\mu$ UI/mL) e leptina (ng/dL) foram determinados por ELISA, de acordo com as instruções do fabricante (BosterBio, Pleasanton, EUA).

##### *Composição corporal*

A Absorciometria Radiológica de Dupla Energia (DXA) foi realizada na avaliação inicial em jejum de 8 horas. DXA realizou análises transversais de todo o corpo, em intervalos de 1 cm da cabeça aos pés, e com base em seus resultados, massa magra, massa adiposa, porcentagem de gordura corporal e densitometria total - densidade mineral óssea (DMO) puderam ser quantificados. Para o dia da avaliação, os sujeitos foram orientados a usar roupas leves, o que permite a varredura adequada da composição corporal. Após o exame os participantes receberam uma refeição padrão antes de iniciar os demais protocolos de avaliação.

##### *Avaliação da ingestão alimentar, fome na hora do teste, fome e saciedade ao longo do dia e desejo incontrolável de comer*

O consumo alimentar foi avaliado por meio de recordatório de 24 horas, sendo registrados todos os alimentos consumidos nas 24 horas anteriores à avaliação, incluindo o tipo de alimento e a quantidade consumida. A ingestão alimentar foi avaliada 24 horas antes do início do protocolo e 24 horas após a última sessão do

protocolo experimental. A energia total (Kcal) e a composição de macronutrientes: carboidratos, proteínas e lipídeos (g) da ingestão foram calculadas usando o programa Dietbox®. Fome e saciedade ao longo do dia e desejo foram medidos duas vezes (pré e pós-intervenções) com uma escala subjetiva analógica visual (EVA) que variou de 0 a 10. A fome no momento do teste foi avaliada da mesma forma, porém, em uma escala que variou de 0 a 7.

#### *Consumo máximo de oxigênio*

O  $VO_{2pico}$  e a frequência cardíaca máxima ( $FC_{máx}$ ) dos participantes foram determinados por meio de um teste de exercício incremental em uma esteira (Inbramed, Porto Alegre / Brasil). O teste começou com um aquecimento de 5min (de 3 para 5 km/h, aumentando 0,5 km/h cada min, até 5 min), seguido de aumentos de 2% na inclinação a cada min, mantendo uma velocidade constante de 5 km/h ao longo de todo o teste. Para ser considerado um teste de esforço máximo, os participantes deveriam ter atingido pelo menos dois dos seguintes critérios: (1)  $FC_{máx}$  prevista pela idade, (2) relação de troca respiratória (RER)  $\geq 1,1$ , (3) percepção subjetiva de esforço  $\geq 17$  (escala de Borg 6-20), (4) sinais de fadiga muscular, como perda de coordenação motora. Os parâmetros ventilatórios foram medidos continuamente, respiração a respiração, usando um sistema de espirometria de circuito aberto (Quark CPET, Cosmed Itália) calibrado de acordo com as instruções do fabricante antes de cada dia de teste. A FC também foi medida continuamente usando uma telemetria de cinta torácica (Polar Electro Oy, Kempele, Finlândia). O  $VO_{2pico}$  foi identificado como o maior valor de  $VO_2$  em uma linha de tendência plotada contra o tempo. Os participantes foram encorajados verbalmente a realizar o esforço máximo durante o teste (17).

#### *Procedimentos de ETCC*

Os participantes foram instruídos a não comer pelo menos duas horas antes da intervenção, o que esperava aumentar o grau de desejo durante a sessão de ETCC. *Sistema de terapia ETCC visando o CPFDL:* Foi utilizado o estimulador transcraniano de corrente contínua-ETCC 1x1, modelo no. 1300A (Soterix Medical®). O direcionamento ao local de estimulação (10) foi realizado a partir do ânodo ou cátodo posicionado na área F3 ou F4 de acordo com o sistema eletroencefalograma internacional (EEG) 10-20. Este método de localização do

CPFDL foi usado anteriormente em estudos com ETCC (16). O eletrodo de referência foi posicionado na região supra-orbital contralateral.

*ETCC ativa:* ETCC foi administrada a 2mA por 20 minutos, configurando a sessão de tratamento.

*ETCC placebo:* o sistema placebo utilizado neste estudo foi o do próprio equipamento, no qual a sensação de ETCC ativa é imitada durante os 30 segundos iniciais e posteriormente bloqueada.

*Ambiente de realidade virtual:* por meio de óculos de realidade virtual (Oculus®), foi utilizada exposição estruturada de imagens de alimentos que geralmente causam desejos (doces, salgados, gordurosos), simultaneamente à sessão de ETCC.

#### *Protocolo de exercício aeróbico*

O exercício aeróbico foi realizado em esteira elétrica (BF 601-Oneal) imediatamente após cada sessão de ETCC para o grupo ETCC+EA. O treinamento começou com cinco minutos de aquecimento em velocidade confortável na esteira. Posteriormente, o exercício aeróbico foi realizado com intensidade relacionada ao percentual do  $VO_{2pico}$  e monitorado durante toda a sessão por frequencímetro e escala subjetiva de percepção de esforço (Escala de Borg 6–20) (18). Nas quatro primeiras semanas, os indivíduos realizaram 20 minutos com intensidade de 60-65% da  $FC_{máx}$  e percepção subjetiva de esforço de 12 a 14. Nas quatro semanas seguintes, os indivíduos realizaram 20 minutos com intensidade de 70-75% da  $FC_{máx}$  e percepção subjetiva de esforço de 13 a 15. Ao final de cada sessão, foram realizados cinco minutos de alongamento para membros inferiores.

#### *Cálculo amostral*

O cálculo do tamanho de amostra baseou-se no artigo de Lapenta e cols (2014), que verificou o efeito de duas sessões de ETCC (ativo ou placebo) na ingestão de calorias. O programa utilizado para o cálculo foi o G\*Power 3.1.9.2®, com  $\alpha = 0,05$ ,  $1-\beta = 0,8$  e tamanho de efeito ( $f$ ) = 1,0, totalizando 30 participantes, divididos em três grupos (10 por grupo).

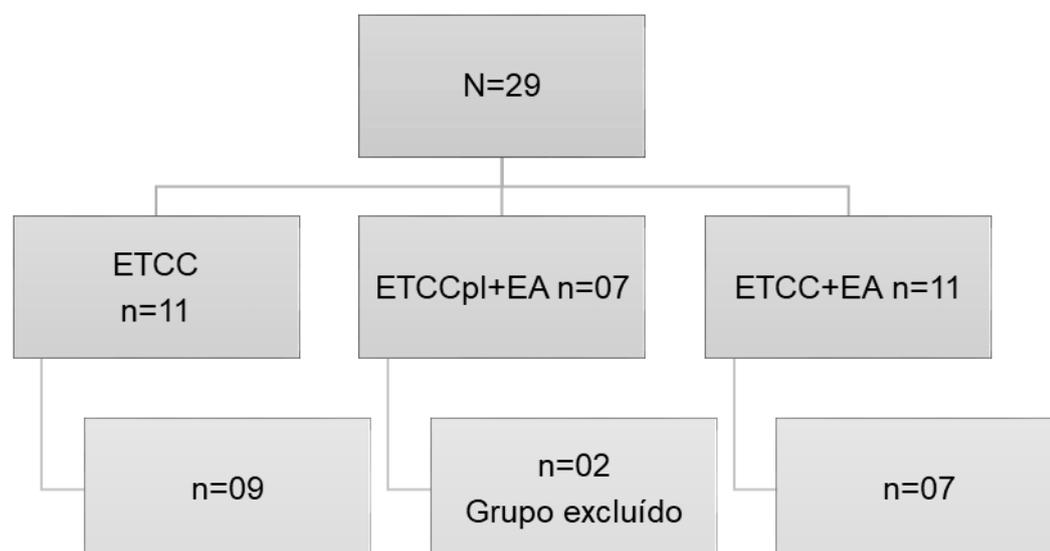
#### *Análise estatística*

Devido as perdas amostrais, apenas dois indivíduos completaram o protocolo de intervenção no grupo ETCCpl+EA. Esta amostra inviabilizou a execução de

qualquer teste de hipóteses e por isso o mesmo foi excluído da pesquisa, restando apenas dois grupos para as análises. A verificação da normalidade da distribuição ocorreu pelo teste de Shapiro-Wilk considerando os dados da avaliação inicial de toda a amostra, complementarmente o teste foi realizado com a amostra dividida conforme os grupos experimentais e gerados gráficos Q-Q afim de investigar violação fragantes da normalidade nos grupos. As descrições e teste hipóteses seguiram o proposto em Field (19) e Ulbricht, Beraldo e Ripka (20). Assim são empregadas medidas de média±desvio padrão e mediana (intervalo interquartil). As comparações intergrupos ocorreram através do teste t independente e teste de Mann-Whitney. As comparações intergrupos foram realizadas através do teste t dependente e do teste dos postos de sinais de Wilcoxon. Todos os testes tem o seu tamanho de efeito expresso pelo r de Pearson e sua interpretação segundo Santo e Daniel (21). Este foi obtido através do proposto por Rosenthal (22) para os testes t independente e dependente. Para o teste de Mann-Whitney utilizou-se a equação proposta por Wendt (23) enquanto utilizou-se o indicado por Kerby (24) para o teste dos postos de sinais de Wilcoxon. Todos os testes de hipóteses foram executados no software SPSS v.21.0 bem como a estatística descritiva. Os tamanhos de efeito foram calculados no Microsoft Excel 2010. O nível de significância estabelecido foi de 0,05.

## RESULTADOS

### *Fluxograma de inclusão dos participantes*



### Características dos participantes

Ao final das oito semanas, 16 indivíduos (93,6% mulheres) completaram as 20 sessões de intervenção nos grupos ETCC (n=09) e ETCC+EA (n=07). A amostra apresentou idade de  $35,88 \pm 7,99$  anos, peso de  $82,23 \pm 10,67$  Kg e IMC de  $30,31 \pm 2,43$  Kg/m<sup>2</sup>.

### Ingestão alimentar

A ingestão alimentar, de acordo com o recordatório de 24 horas, está apresentado na Tabela 2. Reduções significativas intragrupos foram observadas para carboidratos e proteínas no grupo ETCC e lipídeos no grupo ETCC+EA. Embora a redução de energia total no grupo ETCC+EA não tenha sido significativa apresentou um tamanho de efeito moderado. Nas comparações intergrupos não foram observadas diferenças significativas.

**Tabela 2.** Análise do efeito crônico das intervenções na ingestão alimentar (n = 16).

Variáveis	Grupo	Pré	Pós	Comparações intergrupos	Comparações intragrupos	
				Valor de p	Valor de p	Tamanho de efeito (R)
Energia (Kcal)	ETCC	1776,2±443,6	1411,5±774,5	0,70	0,10	0,55
	ETCC+EA	1706,3±466,3	1277,5±476,5		0,06	0,69
Carboidratos (g)	ETCC	227,7±62,6	169,8±97,0	0,98	0,05*	0,63
	ETCC+EA	203,6±48,9	169,0±52,3		0,20	0,50
Proteínas (g)	ETCC	77,8±25,3	61,5±27,2	1,00	0,02*	0,72
	ETCC+EA	77,6±30,1	61,5±37,2		0,26	0,45
Lipídeos (g)	ETCC	61,7±20,1	54,0±35,7	0,26	0,53	0,23
	ETCC+EA	64,4±27,2	38,2±22,7		0,05*	0,71

ETCC-Estimulação transcraniana por corrente contínua; EA-Exercício aeróbico. \*p≤0,05.

### Avaliação da fome e saciedade ao longo do dia

O grupo ETCC apresentou aumento significativo da saciedade apenas nos momentos antes do jantar e três horas após o jantar, enquanto o grupo ETCC+EA nos momentos: antes do almoço, três horas após o almoço, antes do jantar e três horas após o jantar (tabela 3). Não foram observadas diferenças intergrupos significativas.

#### *Avaliação da fome na hora do teste*

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em nenhum dos grupos ( $p > 0,05$ ) (tabela 3).

#### *Avaliação do desejo incontrolável de comer (desejo por comida)*

Foi observado um menor desejo incontrolável de comer alimentos gordurosos apenas no grupo ETCC. Quanto as comparações intergrupos não foram observadas diferenças significativas (tabela 3).

#### *Análises bioquímicas*

O grupo ETCC apresentou redução significativa nos parâmetros de HDL-colesterol e aumento significativo para insulina, enquanto no grupo ETCC+EA não foram observadas diferenças significativas pós intervenção (tabela 4). Na comparação intergrupos foram observadas diferenças significativas para os triglicerídeos, sendo que o grupo ETCC apresentou menores valores de triglicerídeos (tabela 4).

#### *Composição corporal (DXA)*

Foi observada redução significativa na massa adiposa para ambos os grupos e redução na massa magra somente no grupo ETCC (tabela 4). Na análise intergrupos foram observadas diferenças significativas somente para a massa magra, sendo que o grupo ETCC apresentou menores valores para essa variável.

#### *Consumo máximo de oxigênio e frequência cardíaca máxima (FCM)*

O  $VO_{2\text{pico}}$  aumentou significativamente somente no grupo ETCC, não sendo observada diferença significativa na comparação intergrupos (tabela 4). Para a FCM não foram observadas diferenças significativas intra e intergrupos.

**Tabela 3.** Análise do efeito crônico das intervenções nas escalas visuais analógicas de fome, saciedade e desejo incontrolável de comer (n = 16).

Variáveis	Grupo	Pré	Pós	Comparações intergrupos	Comparações intragrupos	
				Valor de p	Valor de p	Tamanho de efeito (R)
<b>Escala analógica visual da fome e saciedade ao longo do dia</b>						
Ao acordar	ETCC	5,0 (1,5-9,0)	9,0 (4,5-9,5)	0,38	0,13	0,64
	ETCC+EA	5,0 (2,0-5,0)	8,0 (3,0-9,0)		0,14	0,73
Antes do almoço	ETCC	5,0 (2,5-5,5)	5,0 (4,5-7,0)	0,63	0,12	0,58
	ETCC+EA	2,0 (2,0-3,0)	5,0 (3,0-6,0)		0,04*	0,86
3 horas após o almoço	ETCC	5,0 (3,5-7,0)	6,0 (5,0-7,5)	0,33	0,46	0,33
	ETCC+EA	4,0 (2,0-5,0)	7,0 (5,0-9,0)		0,03	1,00
Antes do jantar	ETCC	2,0 (0,5-4,5)	5,0 (4,5-7,0)	0,06	0,02*	1,00
	ETCC+EA	1,0 (1,0-2,0)	4,0 (3,0-5,0)		0,02*	1,00
3 horas após o jantar	ETCC	7,0 (3,0-9,0)	8,0 (6,5-9,5)	0,55	0,05*	0,78
	ETCC+EA	5,0 (2,0-7,0)	9,0 (7,0-9,0)		0,03*	1,00
Ao deitar	ETCC	7,0 (4,5-9,0)	9,0 (8,0-10,0)	0,91	0,07	0,72
	ETCC+EA	7,0 (2,0-10,0)	9,0 (8,0-10,0)		0,13	0,64
<b>Escala analógica visual para avaliação da fome</b>						
No momento do teste	ETCC	2,0 (1,0-4,0)	3,0 (1,0-3,5)	0,70	0,93	0,04
	ETCC+EA	1,0 (1,0-2,0)	3,0 (1,0-3,0)		0,10	1,00
<b>Escala analógica visual do desejo incontrolável de comer</b>						
Doces	ETCC	5,0 (0,0-9,0)	3,0 (0,5-5,0)	0,63	0,21	0,50
	ETCC+EA	8,0 (5,0-9,0)	3,0 (0,0-7,0)		0,14	0,73
Salgados	ETCC	8,0 (3,5-10,0)	5,0 (3,0-9,5)	0,67	0,73	0,14
	ETCC+EA	7,0 (6,0-8,0)	7,0 (5,0-9,0)		0,67	0,18
Saborosos	ETCC	9,0 (3,5-10,0)	4,0 (2,5-7,5)	0,22	0,31	0,43
	ETCC+EA	8,0 (8,0-10,0)	6,0 (5,0-9,0)		0,12	0,71
Gordurosos	ETCC	5,0 (0,5-9,5)	1,0 (0,0-2,5)	0,34	0,04*	0,86
	ETCC+EA	4,00 (2,0-8,0)	3,0 (0,0-5,0)		0,14	0,80

ETCC-Estimulação transcraniana por corrente contínua; EA-Exercício aeróbico. \*p≤0,05.

**Tabela 4.** Análise do efeito crônico das intervenções sobre os marcadores bioquímicos, composição corporal e consumo máximo de oxigênio (n = 16).

Variáveis	Grupo	Pré	Pós	Comparações intergrupos	Comparações intragrupos		
				Valor de p	Valor de p	Tamanho de efeito (R)	
<b>Análises bioquímicas</b>							
Glicose (mg/dL)	ETCC	101,5±11,7	97,2±7,6	0,24	0,15	0,49	
	ETCC+EA	92,6±5,8	88,5±5,5				
Insulina (μUI/mL)	ETCC	20,4(17,6-31,2)	34,7(25,0-45,4)	0,27	0,03*	0,82	
	ETCC+EA	23,7(15,3-42,2)	27,6(21,9-31,6)				
Hemoglobina glicada (%)	ETCC	5,9±0,2	5,75±0,22	0,46	0,27	0,39	
	ETCC+EA	5,9±0,2	5,7±0,2				
Colesterol total (mg/dL)	ETCC	175,5±37,7	177,3±36,1	0,77	0,83	0,08	
	ETCC+EA	197,2±34,1	181,7±17,1				
Triglicerídeos (mg/dL)	ETCC	101,4(49,1-144,1)	84,6(53,2-115,9)	0,05	0,21	0,47	
	ETCC+EA	116,5(100,9-120,7)	160,1(112,7-176,0)				
LDL-colesterol (mg/dL)	ETCC	95,9±31,7	106,4±33,6	0,80	0,24	0,41	
	ETCC+EA	112,5±26,3	102,4±23,3				
HDL-colesterol (mg/dL)	ETCC	58,1±9,6	51,5±10,5	0,93	0,01*	0,81	
	ETCC+EA	47,4±14,0	50,9±15,9				
Leptina (ng/mL)	ETCC	20,7±7,8	21,7±9,6	0,59	0,74	0,12	
	ETCC+EA	28,4±15,0	25,1±15,6				
<b>Composição corporal</b>							
Massa corporal (Kg)	ETCC	78,5±9,4	78,4±7,6	0,08	0,94	0,03	
	ETCC+EA	87,0±10,9	86,9±10,2				
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	ETCC	29,7±2,6	29,4±2,1	0,09	0,48	0,26	
	ETCC+EA	31,2±2,0	31,1±1,6				
Massa adiposa total (%)	ETCC	43,8(42,8-45,3)	44,2(43,7-44,7)	0,52	0,44	0,29	
	ETCC+EA	44,6(42,7-46,1)	45,0(42,4-45,0)				
Massa adiposa (Kg)	ETCC	48,1±5,1	33,8±5,3	0,40	0,00*	0,99	
	ETCC+EA	46,4±7,2	36,3±6,4				
Massa magra (Kg)	ETCC	49,7±3,1	41,4±3,7	0,02*	0,00*	0,84	
	ETCC+EA	44,5±6,2	49,8±7,3				
Densitometria total - BMD (g/cm <sup>2</sup> )	ETCC	1,2±0,1	1,2±0,1	0,12	0,48	0,25	
	ETCC+EA	1,3±0,1	1,3±0,1				
<b>Teste do consumo máximo de oxigênio</b>							
VO <sub>2</sub> pico (mL/kg/min)	ETCC	30,5±5,7	33,9±6,0	0,87	0,04*	0,67	
	ETCC+EA	31,5±5,6	33,4±4,8				
VO <sub>2</sub> absoluto (mL/min)	ETCC	2380,2±382,1	2527,3±488,4	0,08	0,06	0,61	
	ETCC+EA	2764,0±663,6	3009,7±547,1				
Frequência cardíaca máxima (bpm)	ETCC	177,1±16,8	183,2±7,4	0,47	0,22	0,43	
	ETCC+EA	177,1±14,0	179,1±13,9				

ETCC-Estimulação transcraniana por corrente contínua; EA-Exercício aeróbico; LDL-colesterol- Lipoproteínas de baixa densidade; HDL-colesterol- Lipoproteínas de alta densidade; IMC-Índice de Massa Corporal; BMD-Densidade mineral óssea; VO<sub>2</sub>pico-Volume de oxigênio pico; VO<sub>2</sub> absoluto-Volume de oxigênio absoluto. \*p≤0,05.

## DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo que investigou se a ETCC no CPFDL com realidade virtual associada ao exercício aeróbico pode reduzir a ingesta alimentar e melhorar os sintomas de fome, saciedade e desejo por comida, em indivíduos com compulsão alimentar.

Contrariamente às nossas expectativas, ambos os protocolos de intervenção (ETCC isolada ou com exercício) não foram capazes de reduzir a ingestão calórica, o mesmo observado em estudo conduzido por Ljubisavljevic et al. (25). Um estudo recente mostrou que indivíduos obesos que receberam ETCC anódica do CPFDL esquerdo tiveram uma tendência para menor ingestão calórica e perda de peso do que com ETCC catódica (26,27), protocolo semelhante ao utilizado em nosso estudo. Por outro lado, nós observamos reduções significativas no consumo de proteínas e carboidratos para o grupo ETCC e de lipídeos para ETCC+EA, sem diferença intergrupo. Sabe-se que a estimulação do córtex pré-frontal pode estimular vias dopaminérgicas regulando a ingestão de alimentos por meio de processos motivacionais apetitivos (28), explicando assim, a redução no consumo de dois grupos de macronutrientes no grupo ETCC. Por outro lado, em estudo de Evero et al (29) com ressonância magnética para verificar o efeito do exercício em regiões cerebrais relacionadas à recompensa de comida, surpreendentemente, não foi observada ativação do CPFDL durante exercício aeróbico. Os autores sugerem que o exercício diminui a atividade neural em regiões que não são necessárias para a manutenção daquele esforço. Talvez isso possa explicar o grupo ETCC+EA ter apresentado redução em apenas um dos macronutrientes, enquanto a ETCC isolada reduziu o consumo em dois.

A fome medida na hora do teste não mostrou alteração significativa em ambos os grupos, pois talvez o momento de aplicação do teste não pode representar o horário habitual de maior fome dos participantes. Ao mesmo tempo, no desejo incontrolável de comer, só foi observada redução para alimentos gordurosos no grupo ETCC. Fregni et al. (10), também observaram redução significativa no desejo por comida utilizando o mesmo posicionamento dos eletrodos adotado neste protocolo. Estudos demonstram que pode haver uma lateralidade hemisférica para o desejo por comida; e pode ser especulado que os efeitos da estimulação esquerda versus estimulação direita podem ser qualitativamente diferentes (30-32).

Considerando que o hemisfério direito pode suprimir o desejo de comer em geral (ou a fome), o hemisfério esquerdo pode ter um efeito seletivo no desejo por comida e diminuir o desejo por alimentos específicos (10). Já o grupo ETCC+EA, talvez não tenha apresentado melhora neste parâmetro justamente pela seletividade de ativação das regiões cerebrais durante o exercício, fazendo com que regiões cerebrais relacionadas ao desejo por comida possam ser menos ativadas durante o exercício (29).

Na análise da saciedade ao longo do dia, não foram observadas diferenças significativas intergrupos, porém, reduções significativas foram verificadas em ambos os grupos pós-intervenção. Embora a fome e a saciedade pareçam ser reguladas pelo hipocampo (33), e este tenha conexões com o córtex pré-frontal, esta área é uma estrutura subcortical profunda, e talvez a ETCC não tenha sido capaz de modular a atividade neuronal desta área (34) ou a intensidade e duração do protocolo aplicados neste estudo foi insuficiente para modulá-la (14). Por outro lado, as evidências que investigam os efeitos crônicos do exercício aeróbio sobre os parâmetros da fome são bastante conflitantes. Alguns estudos demonstraram que a fome aumenta após o treinamento aeróbio (35-37), outros não relataram nenhuma mudança (38-40), ou mostraram uma redução na fome (41). Apesar da falta de consenso, foi sugerido que o exercício crônico altera a sensibilidade do sistema de controle do apetite ao regular o impulso para comer ocasionando aumento da saciedade (35,37). Isso é corroborado por evidências que sugerem que a fome e a ingestão ad libitum de energia são reduzidos após o consumo de uma refeição de alta, mas não de baixa densidade energética, em indivíduos submetidos a um programa de treinamento físico estruturado (38,40). Em nosso estudo, o pouco efeito da ETCC sobre regiões que regulam a saciedade associado ao efeito que o exercício exerce neste parâmetro por outras vias fisiológicas, pode explicar em parte os melhores resultados no grupo ETCC+EA para a saciedade ao longo do dia.

Em relação aos marcadores bioquímicos, foram observadas melhores respostas para os desfechos cardiovasculares no grupo ETCC. Um estudo preliminar identificou alterações no microbioma intestinal em um indivíduo com excesso de peso que realizou múltiplas sessões de ETCC (42). É possível que mudanças na composição microbiana possam reduzir a permeabilidade intestinal e, conseqüentemente a inflamação sistêmica, bem como contribuir para a síntese de neurotransmissores promovida pelo ecossistema intestinal, que, por sua vez, poderia

justificar a alteração nos marcadores cardiovasculares e auxiliar no tratamento da obesidade e de outras doenças crônicas relevantes (42,43). Por outro lado, tem sido reportado que respostas sobre o colesterol plasmático nem sempre são alcançadas com o treinamento físico e especialmente difícil de demonstrar em mulheres previamente sedentárias (42), amostra predominante em nosso estudo. Além disso, tem sido observado que o principal efeito do exercício sobre o colesterol plasmático é um aumento do HDL-C como resultado dos treinamentos de resistência relacionados ao aumento da atividade da lipoproteína lipase (LPL) e do catabolismo dos triglicerídeos. Isto pode justificar o fato de não termos observado diferenças nestes indivíduos principalmente pelo fato de adotarmos um protocolo de exercício aeróbico. Uma metanálise (43) demonstrou que programas de exercícios simultâneos (aeróbicos e resistidos) de longo prazo geram melhoras mais significativas no colesterol LDL, bem como no colesterol total. Assim, acredita-se que oito semanas de exercícios exclusivamente aeróbicos não foram suficientes para observar melhorias nesses marcadores. Esses achados sugerem que essa população requer intervenções por períodos mais longos para que possam ocorrer mudanças significativas nas variáveis lipídicas (43,44). Da mesma forma, o grupo ETCC perdeu bastante peso em pouco tempo, o que pode levar ao desbalanço insulina/glicemia, bem como foi observado nos recordatórios alimentares um consumo aumentado de alimentos com alto índice glicêmico, fator não controlado em nosso estudo. Já no grupo ETCC+EA, o efeito do exercício independente da insulina sobre a glicemia favorece a manutenção dos níveis de insulina mesmo com a perda de peso. Muitos estudos examinaram mudanças em dois supressores de apetite tônicos, leptina e insulina em resposta ao treinamento físico. Estes geralmente relatam reduções na leptina após o treinamento de exercícios aeróbicos e de resistência (39,41), enquanto os achados para a insulina são mais variáveis, com alguns estudos demonstrando uma redução (39,45) e outros estudos demonstrando nenhuma mudança (40,41) após protocolo de exercício.

Na análise da composição corporal, foram observadas reduções significativas em ambos os grupos para massa adiposa. Para a massa magra, verificou-se diminuição apenas no grupo ETCC. Isso pode ter ocorrido principalmente pelo fato que no contexto do emagrecimento estratégias de exercício desempenham um papel de manutenção da massa magra (46).

Foi observada uma alteração significativa no  $VO_{2\text{pico}}$  no grupo ETCC. O  $VO_{2\text{pico}}$  é um preditor direto de mortalidade, mostrando-se mais efetivo que os demais fatores de risco (47). O aumento no  $VO_{2\text{pico}}$  no grupo ETCC possivelmente seja atribuído à redução da massa corporal encontrada neste grupo ( $\Delta$  -11%), uma vez que o mesmo é relativizado pela massa corporal total e o  $VO_2$  absoluto não apresentou diferenças significativas. Portanto, ao menos em pacientes com síndrome metabólica, esse marcador parece fornecer informações úteis sobre a capacidade oxidativa basal e o desenvolvimento de adaptações após o treinamento. Uma revisão sistemática com meta-regressão e meta-análise sugere que o aumento da intensidade do treinamento físico acima de ~60% do  $VO_{2\text{máx}}$  não fornece aumentos adicionais no  $VO_{2\text{máx}}$  em adultos saudáveis. Os autores demonstraram elevações no  $VO_{2\text{máx}}$  após treinamentos de alta intensidade e sprint intervalado (39,50,51). Embora os mecanismos precisos permaneçam controversos, um estudo recente sugere que as melhorias na capacidade de exercício aeróbio após o treinamento de alta intensidade são principalmente o resultado de adaptações periféricas (52).

Como o comportamento alimentar é um componente importante que pode aumentar a adesão às dietas prescritas, acreditamos que o potencial do ETCC e do exercício aeróbio para modular o comportamento alimentar podem contribuir para uma melhor adesão ao tratamento dietético e, portanto, para perda de peso e melhor qualidade de vida. As limitações do estudo foram o pequeno tamanho da amostra e a curta duração do protocolo de exercício, que podem ter interferido nos resultados observados.

## **CONCLUSÃO**

Os resultados do presente estudo demonstram que múltiplas sessões de ETCC e estímulo visual simultâneo combinadas com exercício aeróbio, reduziram a ingestão alimentar e o desejo incontrolável de comer determinados grupos alimentares, assim como reduziram a percepção da fome aumentando a saciedade. Por outro lado, a ETCC isolada foi capaz de melhorar mais desfechos clínicos como a massa adiposa e  $VO_{2\text{pico}}$ . Em nosso conhecimento, até o presente momento este é o primeiro estudo a demonstrar que a associação do ETCC com exercício aeróbico pode melhorar os sintomas de compulsão alimentar na população investigada.

## REFERÊNCIAS

1. Sena T. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5, estatísticas e ciências humanas: inflexões sobre normalizações e normatizações. *Revista Internacional Interdisciplinar INTERthesis*. 2014;11:96.
2. Higuera-Hernández MF, Reyes-Cuapio E, Gutiérrez-Mendoza M, Rocha NB, Veras AB, Budde H, et al. Fighting obesity: Non-pharmacological interventions. *Clin Nutr ESPEN*. 2018;25:50-5.
3. Solmi M, Köhler CA, Stubbs B, Koyanagi A, Bortolato B, Monaco F, et al. Environmental risk factors and nonpharmacological and nonsurgical interventions for obesity: An umbrella review of meta-analyses of cohort studies and randomized controlled trials. *European journal of clinical investigation*. 2018;48(12):e12982.
4. Burrows T, Skinner J, McKenna R, Rollo M. Food Addiction, Binge Eating Disorder, and Obesity: Is There a Relationship? *Behavioral sciences (Basel, Switzerland)*. 2017;7(3):54.
5. Amianto F, Ottone L, Abbate Daga G, Fassino S. Binge-eating disorder diagnosis and treatment: a recap in front of DSM-5. *BMC Psychiatry*. 2015;15:70-.
6. Siddiqui SV, Chatterjee U, Kumar D, Siddiqui A, Goyal N. Neuropsychology of prefrontal cortex. *Indian journal of psychiatry*. 2008;50(3):202-8.
7. Jáuregui-Lobera I, Martínez-Quiñones JV. Neuromodulation in eating disorders and obesity: a promising way of treatment? *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2018;14:2817-35.
8. Wiegand A, Sommer A, Nieratschker V, Plewnia C. Improvement of cognitive control and stabilization of affect by prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS). *Scientific reports*. 2019;9(1):6797-.
9. Chen S, Jackson T, Dong D, Zhang X, Chen H. Exploring effects of single-session anodal tDCS over the inferior frontal gyrus on responses to food cues and food cravings among highly disinhibited restrained eaters: A preliminary study. *Neuroscience letters*. 2019;706:211-6.

10. Fregni F, Orsati F, Pedrosa W, Fecteau S, Tome FA, Nitsche MA, et al. Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates the desire for specific foods. *Appetite*. 2008;51(1):34-41.
11. Mathisen TF, Rosenvinge JH, Friberg O, Vrabel K, Bratland-Sanda S, Pettersen G, et al. Is physical exercise and dietary therapy a feasible alternative to cognitive behavior therapy in treatment of eating disorders? A randomized controlled trial of two group therapies. *The International journal of eating disorders*. 2020;53(4):574-85.
12. Fedewa MV, Hathaway ED, Ward-Ritacco CL, Williams TD, Dobbs WC. The Effect of Chronic Exercise Training on Leptin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2018;48(6):1437-50.
13. Sloan RP, Shapiro PA, McKinley PS, Bartels M, Shimbo D, Lauriola V, et al. Aerobic Exercise Training and Inducible Inflammation: Results of a Randomized Controlled Trial in Healthy, Young Adults. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(17):e010201.
14. Montenegro RA, Okano AH, Cunha FA, Gurgel JL, Fontes EB, Farinatti PT. Prefrontal cortex transcranial direct current stimulation associated with aerobic exercise change aspects of appetite sensation in overweight adults. *Appetite*. 2012;58(1):333-8.
15. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, Carbone S, Pandey A, Ortega FB, et al. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases. *Progress in cardiovascular diseases*. 2018;61(2):142-50.
16. Martin SS, Giugliano RP, Murphy SA, Wasserman SM, Stein EA, Ceška R, et al. Comparison of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Assessment by Martin/Hopkins Estimation, Friedewald Estimation, and Preparative Ultracentrifugation: Insights From the FOURIER Trial. *JAMA cardiology*. 2018;3(8):749-53.
17. Rodrigues-Krause J, Farinha JB, Ramis TR, Macedo RCO, Boeno FP, dos Santos GC, et al. Effects of dancing compared to walking on cardiovascular risk and functional capacity of older women: A randomized controlled trial. *Experimental Gerontology*. 2018;114:67-77.

18. Howley ET, Bassett DR, Jr., Welch HG. Criteria for maximal oxygen uptake: Review and commentary. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1995;27(9):1292-301.
19. Field A. *Descobrimos a estatística usando o SPSS*. 2009.
20. Ulbricht L, Ripka W, Beraldo L. *Análise de dados quantitativos*. 2016. p. 165-203.
21. Espírito Santo H, Daniel FB. Calcular e apresentar tamanhos do efeito em trabalhos científicos (1): As limitações do  $p < 0,05$  na análise de diferenças de médias de dois grupos. *Revista Portuguesa de Investigação Comportamental e Social*. 2015;1(1):3-16.
22. *Meta-Analytic Procedures for Social Research*. Thousand Oaks, California 1991. Available from: <https://methods.sagepub.com/book/meta-analytic-procedures-for-social-research>.
23. Wendt HW. Dealing with a common problem in Social science: A simplified rank-biserial coefficient of correlation based on the U statistic. *European Journal of Social Psychology*. 1972;2(4):463-5.
24. Kerby DS. The Simple Difference Formula: An Approach to Teaching Nonparametric Correlation. *Comprehensive Psychology*. 2014;3:11.IT.3.1.
25. Ljubisavljevic M, Maxood K, Bjekic J, Oommen J, Nagelkerke N. Long-Term Effects of Repeated Prefrontal Cortex Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Food Craving in Normal and Overweight Young Adults. *Brain stimulation*. 2016;9(6):826-33.
26. Gluck ME, Alonso-Alonso M, Piaggi P, Weise CM, Jumpertz-von Schwartzberg R, Reinhardt M, et al. Neuromodulation targeted to the prefrontal cortex induces changes in energy intake and weight loss in obesity. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2015;23(11):2149-56.
27. Heinitz S, Reinhardt M, Piaggi P, Weise CM, Diaz E, Stinson EJ, et al. Neuromodulation directed at the prefrontal cortex of subjects with obesity reduces snack food intake and hunger in a randomized trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2017;106(6):1347-57.

28. Nitsche MA, Lampe C, Antal A, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, et al. Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex. *Eur J Neurosci*. 2006;23(6):1651-7.
29. Evero N, Hackett LC, Clark RD, Phelan S, Hagobian TA. Aerobic exercise reduces neuronal responses in food reward brain regions. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2012;112(9):1612-9.
30. Goeders NE. Stress and Cocaine Addiction. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2002;301(3):785-9.
31. Wang GJ, Volkow ND, Telang F, Jayne M, Ma J, Rao M, et al. Exposure to appetitive food stimuli markedly activates the human brain. *Neuroimage*. 2004;21(4):1790-7.
32. Wang G-J, Yang J, Volkow ND, Telang F, Ma Y, Zhu W, et al. Gastric stimulation in obese subjects activates the hippocampus and other regions involved in brain reward circuitry. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103(42):15641-5.
33. Davidson TL, Kanoski SE, Chan K, Clegg DJ, Benoit SC, Jarrard LE. Hippocampal lesions impair retention of discriminative responding based on energy state cues. *Behavioral neuroscience*. 2010;124(1):97-105.
34. Lang N, Siebner HR, Ward NS, Lee L, Nitsche MA, Paulus W, et al. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci*. 2005;22(2):495-504.
35. King NA, Caudwell PP, Hopkins M, Stubbs JR, Naslund E, Blundell JE. Dual-process action of exercise on appetite control: increase in orexigenic drive but improvement in meal-induced satiety. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(4):921-7.
36. Caudwell P, Gibbons C, Hopkins M, King N, Finlayson G, Blundell J. No sex difference in body fat in response to supervised and measured exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45(2):351-8.
37. Martins C, Kulseng B, King NA, Holst JJ, Blundell JE. The effects of exercise-induced weight loss on appetite-related peptides and motivation to eat. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(4):1609-16.

38. Martins C, Kulseng B, Rehfeld JF, King NA, Blundell JE. Effect of chronic exercise on appetite control in overweight and obese individuals. *Med Sci Sports Exerc.* 2013;45(5):805-12.
39. Morishima T, Kurihara T, Hamaoka T, Goto K. Whole body, regional fat accumulation, and appetite-related hormonal response after hypoxic training. *Clinical physiology and functional imaging.* 2014;34(2):90-7.
40. Martins C, Truby H, Morgan LM. Short-term appetite control in response to a 6-week exercise programme in sedentary volunteers. *Br J Nutr.* 2007;98(4):834-42.
41. Guelfi KJ, Donges CE, Duffield R. Beneficial effects of 12 weeks of aerobic compared with resistance exercise training on perceived appetite in previously sedentary overweight and obese men. *Metabolism: clinical and experimental.* 2013;62(2):235-43.
42. Artifon M, Schestatsky P, Griebler N, Tossi GM, Beraldo LM, Pietta-Dias C. Effects of transcranial direct current stimulation on the gut microbiome: A case report. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation.* 2020;13(5):1451-2.
43. Peirce JM, Alviña K. The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. *J Neurosci Res.* 2019;97(10):1223-41.
44. Haskell WL. The influence of exercise on the concentrations of triglyceride and cholesterol in human plasma. *Exercise and sport sciences reviews.* 1984;12:205-44.
45. García-Hermoso A, Ramírez-Vélez R, Ramírez-Campillo R, Peterson MD, Martínez-Vizcaíno V. Concurrent aerobic plus resistance exercise versus aerobic exercise alone to improve health outcomes in paediatric obesity: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine.* 2018;52(3):161-6.
46. Fragala MS, Bi C, Chaump M, Kaufman HW, Kroll MH. Associations of aerobic and strength exercise with clinical laboratory test values. *PloS one.* 2017;12(10):e0180840-e.
47. Rosenkilde M, Reichkender MH, Auerbach P, Toräng S, Gram AS, Ploug T, et al. Appetite regulation in overweight, sedentary men after different amounts of endurance exercise: a randomized controlled trial. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985).* 2013;115(11):1599-609.

48. Swift DL, McGee JE, Earnest CP, Carlisle E, Nygard M, Johannsen NM. The Effects of Exercise and Physical Activity on Weight Loss and Maintenance. *Progress in cardiovascular diseases*. 2018;61(2):206-13.
49. Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Després J-P, Franklin BA, et al. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(24):e653-e99.
50. Dorling J, Broom DR, Burns SF, Clayton DJ, Deighton K, James LJ, et al. Acute and Chronic Effects of Exercise on Appetite, Energy Intake, and Appetite-Related Hormones: The Modulating Effect of Adiposity, Sex, and Habitual Physical Activity. *Nutrients*. 2018;10(9):1140.
51. Broom DR, Stensel DJ, Bishop NC, Burns SF, Miyashita M. Exercise-induced suppression of acylated ghrelin in humans. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2007;102(6):2165-71.
52. Scribbans TD, Vecsey S, Hankinson PB, Foster WS, Gurd BJ. The Effect of Training Intensity on VO<sub>2</sub>max in Young Healthy Adults: A Meta-Regression and Meta-Analysis. *Int J Exerc Sci*. 2016;9(2):230-47.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O excesso de peso é um grave problema de saúde pública. Sua prevalência vem crescendo acentuadamente nas últimas décadas, mesmo nos países em desenvolvimento, o que levou a doença à condição de epidemia global. Seu tratamento, apesar de multidisciplinar, continua produzindo resultados insatisfatórios. Uma nova abordagem, neste sentido, parece emergir do campo das neurociências, mais especificamente, as técnicas de neuromodulação não-invasivas têm se mostrado eficazes na redução do desejo e do consumo de alimentos específicos através da estimulação do CPFDL por ETCC. A revisão da literatura realizada demonstrou que tanto sessões únicas quanto múltiplas de ETCC mostraram efeito positivo nos sintomas de compulsão alimentar, tanto em indivíduos eutróficos quanto com excesso de peso. Algumas limitações foram observadas, como a diversidade de testes utilizados nos estudos, tornando difícil a obtenção de um resultado padrão. Também não foram encontrados muitos estudos que realizaram protocolos crônicos, levando-nos a acreditar que são necessárias mais pesquisas focando nesse tipo de protocolo.

Com base nos achados do ensaio realizado, uma única sessão de ETCC no CPFDL esquerdo com realidade virtual associada ou não ao exercício aeróbio não apresentou diferença entre os grupos. A ETCC demonstrou aumentar a saciedade ao longo do dia e diminuir o desejo em grupo alimentar específico. A ETCC associada ao exercício aeróbio apresentou menos efeitos tendo em vista os mecanismos fisiológicos de adaptação ao exercício, mas também foi capaz de aumentar saciedade. Múltiplas sessões de ETCC e estímulo visual simultâneo combinadas com exercício aeróbio mostraram melhores efeitos, reduziram a ingestão alimentar e o desejo incontrolável de comer determinados grupos alimentares, assim como reduziram a percepção da fome, aumentando a saciedade. Porém, a ETCC isolada foi capaz de melhorar mais desfechos clínicos do que combinada ao exercício, fato que pode ser justificado pelo pequeno tamanho amostral e a ausência de um grupo com ETCC placebo + EA como controle.

Em nosso conhecimento, até o presente momento este é o primeiro estudo a demonstrar que a associação do ETCC com exercício aeróbico pode melhorar os sintomas de compulsão alimentar na população investigada. É possível que um

tratamento crônico com estimulação transcraniana sobre o CPFDL possa ser utilizado de forma conjunta ao planejamento dietético, a fim de minimizar os sintomas da CA e contribuir para a redução na massa adiposa em indivíduos com excesso de peso. Ensaio clínico randomizado mais robusto e com amostras maiores devem ser conduzidos a fim de confirmar os achados deste estudo para que esta técnica possa ser utilizada na prática clínica.