



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

JÉSSICA LORENZZI ELKFURY

**TERAPIA DE ACONSELHAMENTO NUTRICIONAL COMBINADA À ESTIMULAÇÃO  
TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC) NA COMPULSÃO  
ALIMENTAR: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Porto Alegre

2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

JÉSSICA LORENZZI ELKFURY

**TERAPIA DE ACONSELHAMENTO NUTRICIONAL COMBINADA À ESTIMULAÇÃO  
TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC) NA COMPULSÃO  
ALIMENTAR: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Tese apresentada como requisito parcial para  
obtenção de título de Doutor em Medicina: Ciências  
Médicas, do Programa de Pós-Graduação em  
Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal  
do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Orientador: Prof. Dr. Wolnei Caumo  
Coorientara: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Luciana Antunes

Porto Alegre  
2023

### CIP - Catalogação na Publicação

Elkfury, Jéssica  
TERÁPIA DE ACONSELHAMENTO NUTRICIONAL COMBINADA À  
ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC)  
NA COMPULSÃO ALIMENTAR: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO  
/ Jéssica Elkfury. -- 2023.  
190 f.  
Orientador: Wolnei Caumo.  
  
Coorientador: Luciana Antunes.  
  
Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2023.  
  
1. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua.  
2. Transtorno de Compulsão Alimentar. 3.  
Excitabilidade cortical. 4. Terapia Nutricional. I.  
Caumo, Wolnei, orient. II. Antunes, Luciana,  
coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

JÉSSICA LORENZZI ELKFURY

**TERAPIA DE ACONSELHAMENTO NUTRICIONAL COMBINADA À ESTIMULAÇÃO  
TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC) NA COMPULSÃO  
ALIMENTAR: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Tese apresentada como requisito parcial para  
obtenção de título de Doutor em Medicina: Ciências  
Médicas, do Programa de Pós-Graduação em  
Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal  
do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Área de concentração: Ciências Médicas

Data: \_\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA:**

---

Prof<sup>ª</sup> Dra<sup>a</sup> Iraci Lucena da Silva Torres- PPG Medicina: Ciências Medicas UFRGS

---

Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Helena Rigato- PPG Medicina: Ciências Medicas UFRGS

---

Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>a</sup> Débora Kurrler RiegerVenske - Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

---

Dr<sup>a</sup> Juliana Bertoletti- Instituto de Cardiologia - Fundação Universitária de  
Cardiologia (IC-FUC)

*"You cannot hope to build a better world without improving the individuals. To that end each of us must work for his own improvement, and at the same time share a general responsibility for all humanity, our particular duty being to aid those to whom we think we can be most useful."*

*Marie Curie*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Wolnei Caumo, cujo amor pela ciência é contagiante. Agradeço sua confiança quando me acolheu e orientou ao longo do mestrado e do doutorado. Sua história de vida é inspiradora, refletindo em seu exemplar cuidado e zelo com os pacientes e dedicação incansável perante ao ensino.

Agradeço imensamente a minha coorientadora Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Luciana Antunes, por todo apoio e ensinamentos, desde a graduação. Seu amor pela ciência, ética perante a pesquisa e busca por uma nutrição de excelência são norteadores da minha construção profissional. Agradeço pela tua confiança no meu trabalho e por sempre estimular o meu crescimento e desenvolvimento tanto como profissional quanto como pessoa. Obrigada pelo incansável apoio e por todos momentos alegres que tivemos e ainda teremos. Tenho muito orgulho de ser tua pupila, aluna e grande amiga.

À professora Lisiane Bizarros e ao Gibson pela parceria e auxílio. Aos meus colegas do Grupo de Pesquisa em Dor & Neuromodulação, em especial aos meus amigos próximos, agradeço por todo amparo nos momentos de fraqueza, pelos grandes ensinamentos, risadas, almoços e confraternizações; com certeza essa caminhada foi mais leve com vocês. Às minhas grandes amigas Betina e Manoela, vocês foram fundamentais nesse processo. Aos queridos Janete e Daniel, que tive o prazer de conviver e aprender no ambulatório de dor do HCPA e que me salvaram por diversas vezes das contraturas adquiridas nesse processo. Ao Paul, Daniel e Rael que me auxiliaram com muita paciência no aprendizado de todos os protocolos de pesquisa. À nossa querida Vani que foi exemplo de perseverança, humildade e compaixão, eternas saudades.

Ao meu irmão, Mauricio, por todo apoio nessa caminhada. Não há palavras suficientes que expressem o tamanho do meu amor por ti e o meu agradecimento por todo cuidado e zelo.

Às minhas primas Olga, Thais e Yasmin por serem minha rede de apoio e ao meu afilhado Benjamin por ser uma das principais razões que me motivam a ser uma pessoa melhor. Aos meus pais, que infelizmente estão acompanhando essa caminhada do meio espiritual, esse título é pra vocês!

Às minhas bolsistas de iniciação científica, em especial a Lizia e a Débora, pelo auxílio ao longo desta caminhada. Foram enormes as dificuldades na execução deste trabalho durante uma pandemia mundial, porém a dedicação e excelência do trabalho de vocês foi de extrema importância para o andamento da pesquisa.

Às minhas voluntárias pela colaboração nas coletas e por acreditarem na minha proposta de pesquisa.

Aos funcionários do Hospital de Clínicas, em especial aos do Centro de Pesquisa Clínica (CPC), da Unidade de Análises Moleculares e de Proteínas (UAMP) e do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) que são grandes parceiros, além de extremamente competentes e atenciosos.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas por me proporcionar uma formação de excelência. À Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior- CAPES pela concessão da bolsa. Ao Fundo de Incentivo à Pesquisa – FIPE HCPA pelo financiamento do projeto.

Por fim, agradeço às professoras da banca pela disponibilidade e aceite na revisão desta tese.

## RESUMO

**Introdução:** O Transtorno de Compulsão Alimentar (TCA) associa-se a alterações no processamento de recompensas, incluindo déficits em áreas frontais como o Córtex Pré-Frontal Dorsolateral (DLPFC). O tratamento de referência é a Terapia Cognitivo Comportamental (TCC), a qual visa identificar padrões de pensamentos, hábitos e crenças disfuncionais que influenciam de forma negativa o comportamento e as emoções. No entanto, esta técnica apresenta limitações no que tange a magnitude de seu efeito, particularmente em determinados domínios do comportamento. Dentre as hipóteses levantadas, estaria um efeito teto de seu impacto no resultado do tratamento. Tendo em vista isso, acredita-se que a associação de técnicas neuromodulatórias, como a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) possa amplificar a resposta terapêutica. Portanto, delineou-se um ensaio clínico randomizado cego em paralelo controlado com uso simulado, a fim de avaliar o efeito combinado da terapia de aconselhamento nutricional (TAN) à ETCC nos sintomas do TCA, parâmetros de excitabilidade cortical avaliados pela Estimulação Magnética Transcraniana (*Transcranial Magnetic Stimulation*- TMS) e parâmetros de controle inibitório, avaliado pelo *Go/no-Go task*.

**Métodos:** Foram incluídas pacientes do sexo feminino com diagnóstico de TCA moderado, com idade entre 18 e 65 anos e IMC  $\geq 25$  Kg/m<sup>2</sup>. Estas foram randomicamente designadas para um dos quatro grupos: (1) ativo (a)-ETCC; (2) a-ETCC + TAN; (3) *Sham* (s)-ETCC + TAN; (4) Terapia de Aconselhamento Nutricional (TAN). O protocolo de ETCC domiciliar foi realizado com corrente de 2mA por 20min, com aplicação da estimulação anódica no Córtex Pré-frontal Dorsolateral (DLPFC) esquerdo e o eletrodo catódico no DLPFC direito. Foram realizadas 28 sessões de ETCC domiciliar, sendo uma sessão diária durante os cinco dias de semana por 5 semanas e após uma sessão semanal durante três semanas. A TAN ocorreu de modo virtual, com duração de 8 semanas, sendo realizada uma sessão por semana. O período de acompanhamento foi estipulado em 8 semanas após a conclusão do tratamento. O desfecho primário era a gravidade dos sintomas de compulsão alimentar, aferidos pela Escala de Compulsão Alimentar Periódica (ECAP) e de forma secundária investigaram-se fatores importantes na psicopatologia alimentar, como medidas de excitabilidade cortical e controle inibitórias, avaliado pela Inibição Intracortical Curta (SICI), aferido pela TMS e pelo *Go/no-Go task*, respectivamente, além de escalas que avaliam craving, comportamento alimentar, medidas antropométricas, como peso e medida de viés de atenção, avaliado através do *visual probe task*. **Resultados:** No estudo 1, foi publicado o protocolo do Ensaio Clínico Randomizado

(ECR). *No estudo 2*, não encontramos efeito superior do tratamento combinado sobre os desfechos estudados, alimentares e eletrofisiológicos. No entanto reportamos que os quatro grupos obtiveram uma melhora da gravidade da compulsão alimentar através do tempo, não diferindo entre tratamentos. Mudanças na excitabilidade cortical foram encontradas apenas no grupo a-ETCC, quando comparado medidas basais e finais, no entanto sem diferenças entre os grupos. Da mesma forma reportadas mudanças gerais de melhora através do tempo nos questionários de *craving* e de psicopatologia alimentar, mas sem diferenças entre os grupos. Já *no estudo 3* encontramos efeito da terapia combinada no aumento do viés de atenção em um nível consciente de processamento, o que pode indicar uma provável melhora na capacidade de processamento dos estímulos relacionados à recompensa. **Conclusão:** Este é um dos ECR pioneiros que investigam o efeito sinérgico da ETCC e da TAN. Apesar de nosso pequeno tamanho amostral, este estudo contribui com o conhecimento na área mostrando um importante efeito tanto da TAN quanto da terapia combinada na fisiopatologia que rege o transtorno.

**Palavras chave:** Transtorno de Compulsão Alimentar; Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua; Excitabilidade cortical; Terapia Nutricional

## ABSTRACT

**Introduction:** Binge Eating Disorder (BED) is associated with changes in reward processing, including deficits in frontal areas such as the Dorsolateral Prefrontal Cortex (DLPFC). The reference treatment is Cognitive Behavioral Therapy (CBT), which aims to identify thought patterns, habits and dysfunctional beliefs that negatively influence behavior and emotions. However, this technique has limitations regarding the magnitude of its achievement, particularly in certain domains of behavior. Among the hypotheses raised, there would be a ceiling effect of its impact on the outcome of the treatment. In view of this, it is believed that the association of neuromodulatory techniques, such as Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) can amplify the therapeutic response. Therefore, a parallel-blind, sham-controlled randomized clinical trial was designed to evaluate the combined effect of nutritional counseling therapy (NHS) and tDCS on BED symptoms, cortical excitability parameters evaluated by Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) and inhibitory control parameters, evaluated by the Go/no-Go task. **Methods:** Woman diagnosed with moderate BED, aged between 18 and 65 years and BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> were included. These were randomly assigned to one of four groups: (1) active (a)-tDCS; (2) a-tDCS+ NCT; (3) Sham (s)-tDCS + NCT; (4) Nutritional Counseling Therapy (NCT). The home-based tDCS protocol was performed with a current of 2mA for 20min, with the application of anodic stimulation in the left Dorsolateral Prefrontal Cortex (DLPFC) and the cathodic electrode in the right DLPFC. Twenty-eight tDCS sessions were held, one session during the five days of the week for 5 weeks and after that there was a weekly session for three weeks. The NCT took place virtually, one session per week, lasting 8 weeks. The follow-up period was set at 8 weeks after completion of treatment. The primary outcomes were the severity of binge eating symptoms, measured by the Binge Eating Scale (BES) and the inhibitory parameter of cortical excitability - Short Intracortical Inhibition (SICI), evaluated by Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) and, secondarily, important factors in eating psychopathology were investigated, such as measures of cortical excitability and inhibitory control, assessed by Short Intracortical Inhibition (SICI), measured by TMS and by the Go/no-Go task, respectively, in addition to scales that assess craving, eating behavior, anthropometric measurements, such as weight and attention bias, assessed using the visual probe task. **Results:** In *study 1*, the Randomized Clinical Trial (RCT) protocol was published. In *study 2*, we did not find a superior effect of the combined treatment on the studied outcomes, dietary and electrophysiological. However, we report that the four groups achieved an improvement in the

severity of binge eating over time, not differing between treatments. Changes in cortical excitability were found only in the a-tDCS group, when comparing baseline and final measurements, however without differences between groups. In the same way, general changes in improvement over time were reported in the craving and eating psychopathology questionnaires, but without differences between groups. In *study 3*, we found an effect of combined therapy in increasing attention bias at a conscious level of processing, which may indicate a probable improvement in the ability to process reward-related stimuli. **Conclusion:** This is one of the pioneering RCTs investigating the synergistic effect of tDCS and NHS. Despite our small sample size, this study contributes to knowledge in the area by showing an important effect of both NHS and combined therapy on the pathophysiology that governs the disorder.

**Keywords:** Binge Eating Disorder; Transcranial Direct Current Stimulation; Cortical excitability; Nutritional Therapy

## **LISTA DE FIGURAS TESE**

Figura 1 Evolução diagnóstica do Transtorno de Compulsão Alimentar. ....	24
Figura 2. Representações esquemáticas de circuitos cerebrais implicados no TCA. ....	31
Figura 3. Plasticidade neural e sistema dopaminérgico. ....	33
Figura 4. Hipótese do processamento de recompensa no TCA. ....	36

## **LISTA DE FIGURAS ARTIGO 1**

Figure 1. Study flow. ....	72
Figure 2. Assessment sequence according to study phase. ....	73
Figure 3. Home-based tDCS stimulation, neurophysiological assessment and test paradigms. ....	74

## **LISTA DE FIGURAS ARTIGO 2**

Figure 1. Study protocol. ....	122
Figure 2. The Go/No-go paradigm. ....	123
Figure 3. Flowchart of the study ....	124
Figure 4. Changes in Binge Eating Scale (BES) (n=49). ....	125
Figure 5. Differences regarding eating psychopathology (n=49). ....	126

## **LISTA DE FIGURAS ARTIGO 3**

Figure 1. Study protocol. ....	163
Figure 2. Visual Probe Task. ....	164
Figure 3. Flowchart of the study. ....	165
Figure 4. Boxplot for treatment effects over delta AB scores (n=35). ....	166

## **LISTA DE TABELAS TESE**

Tabela 1. Estratégia de busca de referências bibliográficas.....	
Tabela 2. Critérios Diagnósticos TCA conforme DSM-V E CID-11.....	

## **LISTA DE TABELAS ARTIGO 1**

Table 1. Detailed Nutritional Counseling Therapy (NCT) protocol .....	75
---	----

## **LISTA DE TABELAS ARTIGO 2**

Table 1.....	127
Epidemiological and clinical characteristics at baseline, according to the treatment group. Data are presented by the mean (SD) (n= 49)	
Table 2.....	128
Mean difference BES from before interventions (B) to after interventions (A), with their respective standard deviations (SD) and confidence intervals (95% CI) (n = 49)	
Table 3.....	129
Mean difference of secondary outcomes from before interventions (B) to after interventions (A), with their respective standard deviations (SD) and confidence intervals (95% CI) (n = 49)	

## **LISTA DE TABELAS ARTIGO 3**

Table 1.....	167
Epidemiological and clinical characteristics at baseline, according to the treatment group. Data are presented by the mean (SD) or median (percentile 25; percentile 75) (n= 49).	
Table 2 .....	168
Effect of treatment on attentional bias to food by visual onset asynchrony stimulus (SOA) (primary outcome). Data presented as in mean and standard deviation of delta values at each time point (post- pre treatment) (n = 35).	
Table 3 .....	169
Adverse effects presented as percentage (%) (n=25)	

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	AdenilatoCiclase
AN	Anorexia Nervosa
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APA	<i>American Psychiatric Association</i>
BDNF	<i>Brain-derived Neurotrophic Factor</i>
BN	Bulimia Nervosa
cAMP	Adenosina MonofosfatoCíclico
CID	Classificação Internacional de Doenças
CPF	Córtex Pré-Frontal
DA	Dopamina
DLPFC	Córtex Pré-Frontal Dorsolateral
DSM-V	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 5ª edição
ECAP	Escala de Compulsão Alimentar Periódica
EEG	Eletroencefalograma
ETCC	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
FCQ	<i>FoodCravingsQuestionnaire</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IFG	Giro frontal inferior
LDX	Lisdexanfetamina
LTD	<i>Long-Term Depression</i>
LTP	<i>Long-Term Potentiation</i>
MC4R	Receptor de melanocortina 4
NAc	Núcleo Accumbens
OFC	Córtex orbitofrontal
OMS	Organização Mundial da Saúde
PKA	Proteína Quinase A
SICI	Inibição Intracortical Curta
SNC	Sistema Nervoso Central
TA	Transtorno Alimentar
TAN	Terapia de aconselhamento nutricional

TCA	Transtorno de Compulsão Alimentar
TCAP	Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica
TCC	Terapia Cognitivo Comportamental
TMS	Estimulação Magnética Transcraniana
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
VmPFC	Córtex Pré-frontal ventromedial
VTA	Área tegmentar ventral

## SUMÁRIO

<b><u>INTRODUÇÃO</u></b> .....	<b>19</b>
<b><u>REVISÃO SISTEMATIZADA DA LITERATURA</u></b> .....	<b>22</b>
<b>1.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR INFORMAÇÕES</b> .....	<b>22</b>
<b>1.2 EVOLUÇÃO DIAGNÓSTICA E EPIDEMIOLOGIA DO TCA</b> .....	<b>23</b>
<b>1.3 PSICOPATOLOGIA DO PCA</b> .....	<b>28</b>
<b>1.4 ALTERAÇÕES NEUROBIOLÓGICAS NO TCA</b> .....	<b>29</b>
1.4.1 <i>SISTEMA DOPAMINÉRGICO</i> .....	31
1.4.2 <i>SENSIBILIDADE À RECOMPENSA</i> .....	34
1.4.3 <i>CONTROLE INIBITÓRIO</i> .....	37
1.4.4 <i>CRAVING</i> .....	40
1.4.5 <i>CONECTIVIDADE E EXCITABILIDADE CORTICAL</i> .....	41
1.4.6 <i>ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS E GENÉTICAS</i> .....	43
<b>1.5 OBESIDADE E TCA</b> .....	<b>45</b>
<b>1.6 TRATAMENTO</b> .....	<b>46</b>
1.6.1 <i>TRATAMENTO FARMACOLÓGICO</i> .....	47
1.6.2 <i>TERAPIA COGNITIVO COMPORTAMENTAL</i> .....	48
1.6.3 <i>ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA</i> .....	49
<b><u>MARCO CONCEITUAL</u></b> .....	<b>53</b>
<b><u>JUSTIFICATIVA</u></b> .....	<b>54</b>
<b><u>OBJETIVOS</u></b> .....	<b>55</b>
<b>1.7 OBJETIVO PRIMÁRIO</b> .....	<b>55</b>
<b>1.8 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS</b> .....	<b>55</b>
<b><u>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u></b> .....	<b>56</b>
<b><u>ARTIGO 1</u></b> .....	<b>ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.</b>
<b><u>ARTIGO 2</u></b> .....	<b>ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.</b>
<b><u>ARTIGO 3</u></b> .....	<b>ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.</b>

<b><u>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</u></b>	<b>65</b>
<b><u>PERSPECTIVAS FUTURAS.....</u></b>	<b>67</b>
<b><u>ANEXOS E/OU APÊNDICES.....</u></b>	<b>68</b>
<b>ANEXO 1: CONSORT .....</b>	<b>68</b>
<b>ANEXO 2: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....</b>	<b>70</b>
<b>ANEXO 3: PRODUÇÃO DURANTE O PERÍODO DO DOUTORADO.....</b>	<b>73</b>

## **APRESENTAÇÃO**

**Esta tese está estruturada em seis capítulos:**

Capítulo I – Introdução

Capítulo II – Revisão da literatura

Capítulo III – Justificativa, mapa conceitual e objetivos

Referências da revisão da literatura

Capítulo IV – Artigos

Capítulo V – Considerações finais e perspectivas futuras

Capítulo VI – Anexos

## INTRODUÇÃO

O TCA caracteriza-se por episódios recorrentes de compulsão alimentar não associados a comportamentos compensatórios, os quais devem ocorrer, em média, ao menos uma vez por semana durante três meses (APA, 2013; WHO, 2019). A prevalência estimada do TCA é de 1,3%. Contudo, acredita-se que tais dados provavelmente estejam subestimados, visto que o diagnóstico depende em grande parte do treinamento e contexto do avaliador (GIEL et al., 2022; KESKI-RAHKONEN, 2021). Apesar de poder ocorrer em indivíduos com peso corporal adequado, sua associação com a obesidade é um achado frequente, cuja prevalência pode chegar a 50%, dependendo do cenário investigado. O impacto desta patologia não se limita aos elevados custos em saúde, devido a diversas condições clínicas associadas, mas inclui também custos indiretos ou sociais, apresentando elevada taxa de mortalidade, com prevalência de 23% de tentativa de suicídio.

O TCA comumente associa-se a um conjunto de alterações cognitivas relacionadas à impulsividade/compulsividade, déficits em domínios da função executiva (controle inibitório) e prejuízo na atenção e tomada de decisão (KESSLER et al., 2016; LAVAGNINO et al., 2016). Ainda, déficits relevantes na identificação e regulação emocional parecem ser um dos aspectos centrais desta psicopatologia e um dos maiores limitadores do sucesso terapêutico (AMIANTO et al., 2015; APA, 2013; MURPHY et al., 2010); sendo o afeto negativo o antecedente mais frequente de um episódio de compulsão alimentar (WALENDA et al., 2021a). Supõe-se que disfunções no processamento de recompensas envolvendo, principalmente, alterações nos circuitos corticoestriatais frontais (que possuem um importante papel regulador na motivação e no controle de impulsos) estejam entre os principais mecanismos disfuncionais relacionados ao consumo excessivo de alimentos e o achado mais consistente associado à gravidade da sintomatologia do TCA (GIEL et al., 2022). Somado a essas alterações, sabe-se que disfunções

em biomarcadores como a leptina (BRANDAO et al., 2010; GELIEBTER; OCHNER; AVIRAM-FRIEDMAN, 2008) e o BDNF (MERIGHI et al., 2008), marcadores importantes do sistema homeostático alimentar e de neuroplasticidade, também são relatadas.

O objetivo terapêutico é a redução dos episódios de compulsão alimentar, sempre que possível associado a uma perda de peso sustentada (GRILO et al., 2012), agindo na base etiológica da compulsão alimentar. Todavia, embora a TCC seja o tratamento de primeira linha, este apresenta uma elevada taxa de evasão média, estimada em 24%. Além disso, estima-se que cerca de 25 a 40% dos pacientes sejam refratários ao tratamento de referência (BYRNE et al., 2011; FAIRBURN et al., 2009, 2015) e, apesar da alta taxa de mortalidade, o acesso ao tratamento é limitado, variando de valores abaixo de 10 a até 50% em países de alta renda (GIEL et al., 2022).

Sendo assim, mostra-se evidente a necessidade de técnicas inovadoras, as quais visem à modulação do SNC, agindo sinergicamente ao tratamento de referência na neurobiologia dos processos que regem esses transtornos. Os dados atuais apontam que técnicas neuromodulatórias, como a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC), apresentam efeito sob o comportamento alimentar de indivíduos saudáveis (GLUCK et al., 2015) e naqueles com episódios de compulsão alimentar (GOLDMAN et al., 2011; VAL-LAILLET et al., 2015b). Soma-se a este racional a evidência de que, em indivíduos saudáveis, a ETCC pode influenciar positivamente as funções cognitivas relevantes para a TCC, cujas regiões do Córtex Pré-Frontal (CPF) estão majoritariamente envolvidas (BAJBOUJ et al., 2018).

Considerando o estado da arte no campo da neuromodulação, bem como a fisiopatologia do TCA, é possível hipotetizar que a ETCC e a TCC modulem circuitos comuns e/ou complementares ou possivelmente que a ETCC module circuitos compensatórios para otimizar

os resultados da TCC (CONELEA et al., 2021). Dessa forma, delineou-se um ensaio clínico randomizado em paralelo controlado para avaliar o efeito sinérgico da terapia de aconselhamento nutricional e da ETCC na gravidade dos sintomas, em parâmetros de excitabilidade cortical, em domínios do comportamento alimentar e biomarcadores associados a mecanismos homeostáticos e à neuroplasticidade.

## REVISÃO SISTEMATIZADA DA LITERATURA

### 1.1 Estratégias para localizar e selecionar informações

Para o delineamento experimental deste projeto, buscou-se suporte em artigos de revisão, estudos pré-clínicos, observacionais e ensaios clínicos randomizados. Para tal, foi adotada a estratégia de busca nas bases de dados *PubMed*, *EMBASE* e *SciELO*., utilizando-se das seguintes palavras-chave (em inglês): 1) *Transtorno de Compulsão Alimentar (Binge eating-disorder)*, 2) *Comportamento alimentar (EatingBehavior)*, 3) *Fissura alimentar (Craving)*, 4) *Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (Transcranial Direct Current Stimulation)*, 5) *Leptina (Leptin)* e 6) *BDNF*; bem como combinações das mesmas. A tabela 1 sumariza a estratégia de busca das referências bibliográficas sobre as bases que fundamentam os objetivos do estudo:

Tabela 1. Estratégia de busca de referências bibliográficas.

Descritor	Pubmed	Embase	Lilacs	SciELO
<i>(Binge Eating Disorder OR Eating Behavior OR Craving) AND Transcranial Direct Current Stimulation</i>	199	349	21	0
<i>(Binge Eating Disorder OR Eating Behavior OR Craving) AND (Leptin OR BDNF)</i>	3896	5784	192	4
<i>(Binge Eating Disorder OR Eating Behavior OR Craving) AND (Transcranial Direct Current Stimulation) AND (Leptin OR BDNF)</i>	6	8	0	0

Da busca pelos termos selecionados e suas combinações selecionou-se 103 artigos, incluindo estudos de metanálise, revisões e ensaios clínicos, os quais foram utilizados para compilar a revisão da literatura desta tese.

## 1.2 Evolução diagnóstica e epidemiologia do TCA

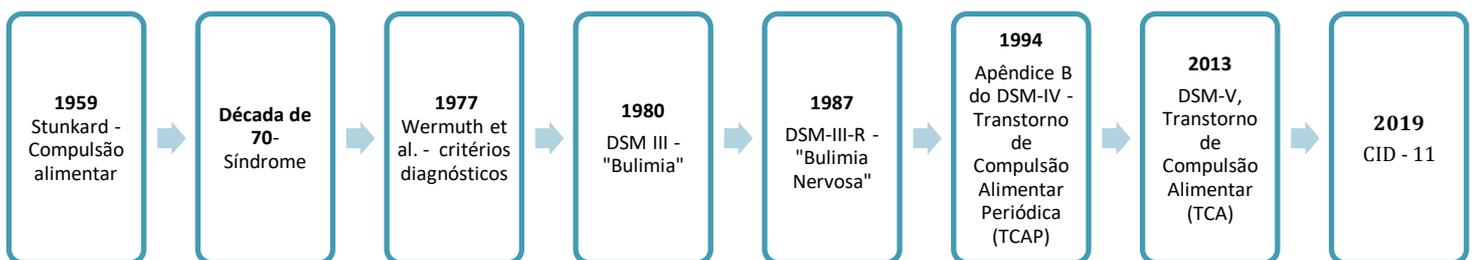
Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V) da Associação Americana de Psiquiatria (APA), os Transtornos Alimentares (TA's) são perturbações persistentes na alimentação ou no comportamento relacionado à alimentação, resultando no consumo ou na absorção alterada de alimentos, comprometendo significativamente a saúde física ou o funcionamento psicossocial (APA, 2013; WHO, 2019). A classificação atual dos TA's é dividida em quatro grandes grupos: Anorexia Nervosa (AN); Bulimia Nervosa (BN); Transtorno de Compulsão Alimentar (TCA) e Outro Transtorno Alimentar Especificado (APA, 2013).

A definição de compulsão alimentar foi proposta pela primeira vez por Stunkard em 1959 (STUNKARD, 1959), como uma ingestão de grandes quantidades de alimentos em um curto espaço de tempo, frequentemente relacionada a um evento precipitante específico, seguida por desconforto físico severo e autoavaliação negativa (BORGES MBF, 2000; JAMES E. MITCHELL, MICHAEL J. DEVLIN, MARTINA DE ZWAAN, CAROL B. PETERSON, 2007). A partir da década de 70, no entanto, começou-se a pensar na compulsão alimentar como uma síndrome, surgindo relatos de indivíduos que apresentavam sintomas de compulsão associados a comportamentos compensatórios para prevenção de ganho de peso (BORGES MBF, 2000). Em 1980, o DSM-III adota esses critérios com pequenas modificações na denominação do transtorno de "Bulimia" (BORGES MBF, 2000), mas em 1987, o DSM-III-R (APA, 1987) revê esta categoria diagnóstica e passa a denominá-la "Bulimia Nervosa" que passa a ser uma síndrome apenas para aqueles indivíduos que se utilizam de comportamentos compensatórios e não mais como no DSM-III, no qual este critério não era absolutamente necessário (BORGES MBF, 2000). Entretanto, uma grande parcela de pacientes que buscava tratamento não se enquadrava nestes critérios. Muitos indivíduos apresentavam episódios de

compulsão alimentar, mas não comportamentos compensatórios destinados à prevenção do ganho de peso, critério requerido para o diagnóstico de BN (BORGES MBF, 2000). Tendo em vista que se tratava de entidades nosológicas distintas, a partir de 1994, o Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) foi elevado à categoria diagnóstica como um Transtorno Alimentar sem Outra Especificação, cujos critérios provisórios foram incluídos no Apêndice B do DSM-IV, sessão destinada aos transtornos psiquiátricos, os quais, apesar de reconhecidos, demandam maiores estudos para melhor caracterização.

Com o avanço do entendimento por parte da comunidade científica sobre o transtorno, em maio de 2013, a APA reconhece o TCAP como um transtorno alimentar distinto na 5ª Edição do DSM-V adotando a nomenclatura de Transtorno de Compulsão Alimentar (TCA), em virtude das alterações nos critérios diagnósticos. Em 2019, esse transtorno se torna também reconhecido pela 11ª edição da Classificação Internacional de Doenças (CID-11) (Fig 1) (APA, 2013; WHO, 2019).

*Figura 1 Evolução diagnóstica do Transtorno de Compulsão Alimentar.*



Conforme os critérios diagnósticos do DSM-V e da CID-11, o TCA é um transtorno alimentar caracterizado por episódios recorrentes de compulsão alimentar, sem a presença de nenhum tipo de comportamento compensatório, os quais devem ocorrer, em média, ao menos uma vez por semana, durante três meses (APA, 2013; WHO, 2019)

O conceito de compulsão possui uma ampla variedade de definições, porém a ideia de compulsividade refere-se à realização de atividades repetitivas persistentes que não estão associadas ao objetivo geral do indivíduo e são mantidas apesar das consequências negativas (WALENDA et al., 2021b). Somado a esse conceito, define-se compulsão alimentar como a ingestão, em um período determinado (até 2 horas), de uma quantidade de alimento definitivamente maior do que a maioria das pessoas consumiria em um mesmo período sob circunstâncias semelhantes (APA, 2013). Essa definição por vezes é considerada controversa, visto que incorpora elementos subjetivos, como a quantidade de alimentos para se configurar o excesso (GALVÃO; CLAUDINO; BORGES, 2006). O elemento que auxilia no diagnóstico é que esses episódios devem ser acompanhados pela sensação de falta de controle (APA, 2013) e diferentemente da bulimia nervosa, os pacientes com esse transtorno não apresentam comportamento compensatório inapropriado após um episódio de compulsão alimentar (p. ex., uso de laxante) (Tabela 2).

Tabela 2. Critérios Diagnósticos TCA conforme DSM-V E CID-11.

<b>DSM V - 307.51 (F50.8)</b>	<b>CID 11 (6B82)</b>
<p>A. Episódios recorrentes de compulsão alimentar. Um episódio de compulsão alimentar é caracterizado pelos seguintes aspectos:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Ingestão, em um período determinado (p. ex., dentro de cada período de duas horas), de uma quantidade de alimento definitivamente maior do que a maioria das pessoas consumiria no mesmo período sob circunstâncias semelhantes.</li><li>2. Sensação de falta de controle sobre a ingestão durante o episódio (p. ex., sentimento de não conseguir parar de comer ou controlar o que e o quanto se está ingerindo).</li></ol> <p>B. Os episódios de compulsão alimentar estão associados a três (ou mais) dos seguintes aspectos:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Comer mais rapidamente do que o normal.</li><li>2. Comer até se sentir desconfortavelmente cheio.</li></ol>	<p>Episódios frequentes e recorrentes de compulsão alimentar (por exemplo, uma vez por semana ou mais durante um período de 3 meses).</p> <p>A compulsão alimentar é definida como um período discreto de tempo (por exemplo, 2 horas) durante o qual o indivíduo experimenta uma perda de controle sobre seu comportamento alimentar e come notavelmente mais ou de maneira diferente do habitual.</p> <p>A perda de controle sobre a alimentação pode ser descrita pelo indivíduo como uma sensação de que não consegue parar ou limitar a quantidade ou o tipo de alimento ingerido; ter dificuldade em parar de comer depois de começar; ou desistir até mesmo de tentar</p>

<p>3. Comer grandes quantidades de alimento na ausência da sensação física de fome.</p> <p>4. Comer sozinho por vergonha do quanto se está comendo.</p> <p>5. Sentir-se desgostoso de si mesmo, deprimido ou muito culpado em seguida.</p> <p>C. Sofrimento marcante em virtude da compulsão alimentar.</p> <p>D. Os episódios de compulsão alimentar ocorrem, em média, ao menos uma vez por semana durante três meses.</p> <p>E. A compulsão alimentar não está associada ao uso recorrente de comportamento compensatório inapropriado como na bulimia nervosa e não ocorre exclusivamente durante o curso de bulimia nervosa ou anorexia nervosa.</p>	<p>controlar a alimentação porque sabe que vai acabar comendo demais.</p> <p>Os episódios de compulsão alimentar não são regularmente acompanhados por comportamentos compensatórios inadequados destinados ao manejo do ganho de peso.</p> <p>Os sintomas e comportamentos não são melhor explicados por outra condição médica (por exemplo, Síndrome de Prader-Willi) ou transtorno mental (por exemplo, um Transtorno Depressivo) e não são devidos aos efeitos de uma substância ou medicamento no sistema nervoso central, incluindo efeitos de retirada.</p> <p>Há sofrimento acentuado sobre o padrão de compulsão alimentar ou prejuízo significativo no funcionamento pessoal, familiar, social, educacional, ocupacional ou em outras áreas importantes do funcionamento.</p>
<p><i>Especificar se:</i></p> <p><b>Em remissão parcial:</b> Depois de terem sido previamente satisfeitos os critérios plenos do transtorno de compulsão alimentar, a hiperfagia ocorre a uma frequência média inferior a um episódio por semana por um período de tempo sustentado.</p> <p><b>Em remissão completa:</b> Depois de terem sido previamente satisfeitos os critérios plenos do transtorno de compulsão alimentar, nenhum dos critérios é mais satisfeito por um período de tempo sustentado.</p>	
<p><i>Especificar a gravidade atual:</i></p> <p>O nível mínimo de gravidade baseia-se na frequência de episódios de compulsão alimentar (ver a seguir). O nível de gravidade pode ser ampliado de maneira a refletir outros sintomas e o grau de incapacidade funcional.</p> <p><b>Leve:</b> 1 a 3 episódios de compulsão alimentar por semana; <b>Moderada:</b> 4 a 7 episódios de compulsão alimentar por semana; <b>Grave:</b> 8 a 13 episódios de compulsão alimentar por semana; <b>Extrema:</b> 14 ou mais episódios de compulsão alimentar por semana.</p>	

A prevalência do TCA varia bastante entre as regiões, tendo prevalência global estimada de 1,3%, alcançando valores entre 0,03 e 1,3% em homens e 0,2 e 3,6% em mulheres (GIEL et al., 2022; KESKI-RAHKONEN, 2021). No Brasil foram feitos alguns estudos, sendo o maior realizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em São Paulo, com prevalência estimada de 1,8% no último ano e 4,7% ao longo da vida (KESSLER et al., 2013). Um estudo bastante

recente (2022) foi conduzido no Rio de Janeiro e os autores encontraram prevalência de 1,4% (APPOLINARIO et al., 2022). Adicionalmente, foram investigadas pessoas que apresentavam episódios de compulsão, mas que não fechavam todos os critérios diagnósticos, tendo então a prevalência estimada em 6,2% (APPOLINARIO et al., 2022). Acredita-se que estes dados estejam provavelmente subdiagnosticados, visto que parte do constructo do TCA está profundamente enraizado na cultura de consumo ocidental e que o diagnóstico depende em grande parte do treinamento e contexto do avaliador (GIEL et al., 2022; KESKI-RAHKONEN, 2021).

Quando selecionamos apenas os pacientes aguardando para cirurgia bariátrica ou de outros centros de tratamento para perda de peso, a prevalência aumenta bastante, variando entre 25 e 50% (DAVIS, 2015). Os sintomas começam, em geral, na adolescência ou na idade adulta jovem, sendo por vezes transitórios; mas podem ter início posterior, na idade adulta (GIEL et al., 2022). A migração do transtorno de compulsão alimentar para outros transtornos alimentares é incomum (APA, 2013).

O impacto desta patologia não se limita aos elevados custos médicos, devido a diversas condições médicas associadas, tais como obesidade, hipertensão (31%), cardiopatia (17%), artrite (24%), hipercolesterolemia (27%), hipertrigliceridemia (15%), diabetes melitos (14%), fumo (40%) e distúrbios do sono (29%) (GIEL et al., 2022), mas incluem também os custos indiretos ou sociais, tais como: diminuição da qualidade de vida, problemas de ajustes sociais, perda de produtividade e incapacidade laboral, repercutindo em aposentadorias precoces e morte (BAHIA; ARAÚJO, 2014). A taxa de mortalidade é elevada, variando entre 1,5 e 1,77, sendo que 23% destes indivíduos tentam suicídio (UDO; BITLEY; GRILO, 2019). Rieger E. et al. (2005) comparou o impacto do TCA na qualidade de vida de indivíduos obesos com TCA e sem TCA. Os autores concluíram que a presença de TCA entre os indivíduos com obesidade

associou-se a um maior comprometimento nos domínios psicossociais do trabalho, ansiedade social, vida sexual e autoestima (RIEGER et al., 2005). Como os grupos TCA e não-TCA foram comparáveis em termos de IMC, o pior funcionamento psicossocial dos indivíduos com TCA não pode ser atribuído a níveis elevados de obesidade (RIEGER et al., 2005). Embora a pesquisa demonstre consistentemente que a obesidade está associada a decréscimos no funcionamento físico, os achados atuais sugerem que o TCA entre indivíduos obesos resulta em ainda maior comprometimento em termos de diminuição do funcionamento psicossocial (RIEGER et al., 2005).

### **1.3 Psicopatologia do TCA**

O TCA está associado a um conjunto de alterações cognitivas relacionadas à impulsividade/compulsividade, função executiva (controle inibitório), atenção e tomada de decisão (KESSLER et al., 2016; LAVAGNINO et al., 2016). Frente a isso, é bastante frequente a presença de comorbidades psiquiátricas. UDO, T. (2019) reportou em seu estudo que 94% dos americanos com TCA também preenchem critérios para outros transtornos psiquiátricos(UDO; GRILO, 2019), com prevalência ao longo da vida de 60% a 72%, em comparação com 28% a 49% nos controles sem TCA (GELIEBTER; OCHNER; AVIRAM-FRIEDMAN, 2008). Dentre os transtornos mais comuns, destacam-se: os transtornos de humor (70%), transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (50%), transtorno do estresse pós-traumático (32%) e os transtornos de ansiedade (16%) (GIEL et al., 2022; TREASURE; DUARTE; SCHMIDT, 2020).

Déficits relevantes na identificação e regulação emocional parecem ser um dos aspectos clínicos mais problemáticos e um dos maiores limitadores do sucesso ao tratamento (AMIANTO et al., 2015; APA, 2013; MURPHY et al., 2010). Regulação emocional é um

constructo multidimensional, que compreende a habilidade da pessoa em monitorar, acessar e modificar seu estado emocional (WALENDA et al., 2021a).

O antecedente mais comum da compulsão alimentar é o afeto negativo (WALENDA et al., 2021a). Sentimentos como raiva/frustração, ansiedade e tristeza/depressão representavam 95% dos humores que precedem um episódio de compulsão alimentar. A raiva e a frustração, em particular, precederam o desejo de um episódio de compulsão com mais frequência do que a tristeza e a depressão. A dimensão ‘raiva/frustração’, inclui emoções negativas envolvendo os outros (como por exemplo, desencorajamento, culpa, irritação, aborrecimento, fúria, inadequação, desamparo, ressentimento, frustração, ciúmes, rebeldia), as quais surgem de um contexto interpessoal (ARNOW; KENARDY; AGRAS, 1992; WALENDA et al., 2021a). Outros gatilhos incluem estressores interpessoais; restrições dietéticas; sentimentos negativos relacionados ao peso corporal, à forma do corpo e ao alimento, e tédio (APA, 2013). A compulsão alimentar pode minimizar ou aliviar fatores que precipitaram o episódio a curto prazo, porém a auto avaliação negativa e a disforia com frequência são as consequências tardias (APA, 2013).

#### **1.4 Alterações neurobiológicas no TCA**

O consumo alimentar é influenciado por sistemas distintos, sendo estes sistemas regulados por sinais de respostas oriundos do sistema nervoso central e periférico, incluindo trato gastrointestinal, fígado, encéfalo e sistemas sensoriais periféricos (MONTERO LANDEIRO et al., 2011).

O controle homeostático da ingestão de nutrientes depende de uma série de sinais periféricos que atuam diretamente sobre o sistema nervoso central, levando a respostas adaptativas apropriadas. Quanto aos aspectos hedônicos do comportamento alimentar, destaca-se o sistema de recompensa, que envolve múltiplas regiões cerebrais corticais, subcorticais e

infracorticais interligadas por uma rede de vias anatômicas, como a via mesolímbica e a estriatal, com sinais de órgão sensoriais e do hipocampo (MARQUÉS-ITURRIA et al., 2015; TREASURE; CARDI; KAN, 2012). Neste sistema codifica-se o valor da recompensa associada à comida e se elicia o desejo de comer e/ou pelo alimento. Os neurotransmissores chave são a dopamina (DA), opioides e canabinoides, permitindo a conectividade cerebral entre as estruturas envolvidas (MARQUÉS-ITURRIA et al., 2015; TREASURE; CARDI; KAN, 2012).

Indivíduos com TCA apresentam alterações em regiões cerebrais majoritariamente envolvidas no processamento da recompensa, comportamento habitual e controle cognitivo (KESSLER et al., 2016). Essas mudanças estão relacionadas com funções alteradas majoritariamente nas seguintes regiões: hipotálamo, que regula o balanço energético; corpo estriado ventral, que fundamenta comportamentos de busca direcionada a objetivos, motivação e sensibilidade à recompensa; estriado dorsal, subjacente aos comportamentos habituais e compulsivos; córtex pré-frontal, que subjaz a função executiva; e a ínsula, que fundamenta a interocepção, as tomadas de decisões, a percepção do paladar e, em parte, a regulação do consumo alimentar (Figura 2) (KESSLER et al., 2016).

Figura 2. Representações esquemáticas de circuitos cerebrais implicados no TCA.

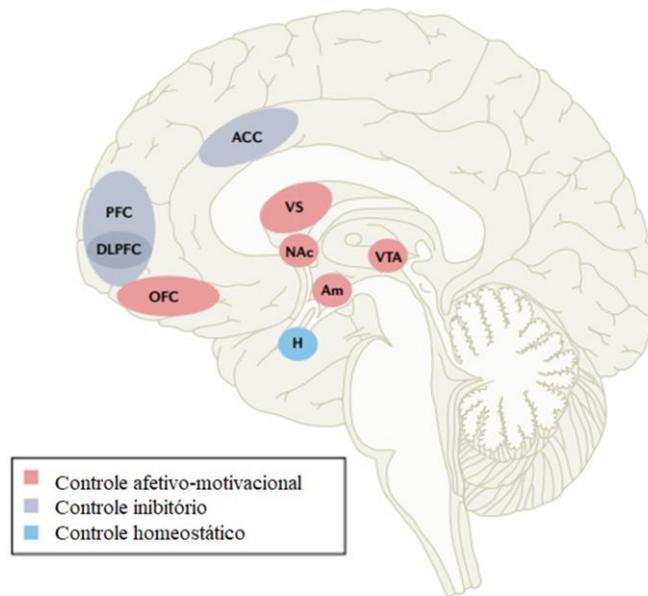


Figura adaptada de (GIEL et al., 2022). *Legenda: H (hipotálamo), Am (Amígdala), NAc (Núcleo Accumbens), VTA (Área Tegmentar Ventral), VS (estriado ventral), OFC (Córtex Orbitofrontal/ventromedial), PFC (Córtex Pré Frontal), DLPFC (Córtex Pré Frontal Dorsolateral), ACC (Córtex Cingulado Anterior).*

Supõe-se que alterações nos circuitos corticoestriatais, os quais possuem um papel regulador importante na motivação e no controle dos impulsos, sejam os principais mecanismos disfuncionais relacionados ao consumo excessivo de alimentos e o achado mais consistente associado à gravidade da sintomatologia do TCA (GIEL et al., 2022). Frente a isso, a presente tese foi estruturada para abordar as principais alterações neurobiológicas envolvidas na fisiopatologia do TCA.

#### 1.4.1 Sistema dopaminérgico

O principal neurotransmissor envolvido no processamento da recompensa é a dopamina. Ela é uma monamina que é sintetizada e liberada por neurônios dopaminérgicos localizados em três áreas principais no mesencéfalo: área tegmentar ventral (VTA), substância negra e zona retrorubral (YU; MILLER; GROTH, 2022), possuindo função tanto excitatória quanto inibitória, dependendo do tipo de receptor que ela se liga (KLEIN et al., 2019).

Os receptores dopaminérgicos podem ser divididos em duas grandes famílias: *D1-like* (que inclui D1 e D5) e *D2-like* (que inclui D2, D3 e D4), os quais raramente são expressos na mesma célula, sendo os *D1-like* encontrados no estriado (caudado-putâmen), NAc, substância negra, bulbo olfatório, amígdala e córtex frontal e os *D2-like* no estriado (globo pálido), núcleo do NAc, VTA, hipotálamo, amígdala, áreas corticais, hipocampo e hipófise (KLEIN et al., 2019).

Uma vez liberada, a dopamina pode se ligar e ativar os receptores dopaminérgicos pré-sinápticos e pós-sinápticos (KLEIN et al., 2019). Os receptores do tipo D1 geralmente acoplam-se às proteínas Gs que estimulam a produção de Adenilato Ciclase (AC) e Adenosina Monofosfato Cíclico (cAMP) (SPERANZA et al., 2021). Por outro lado, os receptores do tipo D2, por acoplamento às proteínas Gi, induzem a inibição das vias dependentes de AC e Proteína Quinase A (PKA), sendo então a dopamina transportada de volta aos terminais pré-sinápticos pelo seu transportador (SPERANZA et al., 2021). Quando ligada aos receptores *D1-like*, a dopamina pode modular o terminal pós-sináptico, potencializando as correntes AMPA e NMDA e estimulando a sinalização dependente de cAMP, favorecendo o processo de *Long-Term Potentiation* (LTP) (SPERANZA et al., 2021). Já quando se liga aos receptores *D2-like* ela reduz os canais AMPA e NMDA e inibe as cascatas de sinalização dependentes de cAMP, favorecendo o processo de *Long-Term depression* (LTD), conforme demonstrado na figura 3 (SPERANZA et al., 2021).

Figura 3. Plasticidade neural e sistema dopaminérgico.

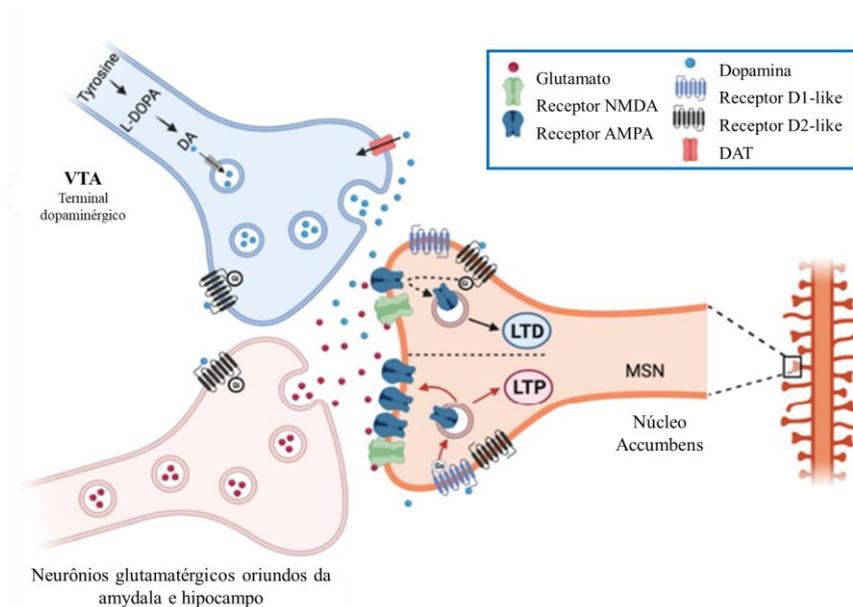


Figura adaptada de (SPERANZA et al., 2021). Legenda: MSN (neurônios espinhosos de tamanho médio); DAT (transportador de dopamina); VTA (Área Tegmentar Ventral), DA (Dopamina); LTD (Depressão de Longa Duração); LTP (potenciação de longa duração).

Suas projeções neuronais dividem-se em 3 circuitos principais: Via mesolímbica (projeções dopaminérgicas do VTA para o estriado ventral), relacionada aos aspectos motivacionais, cuja hiperatividade está associada com o *craving* e o aumento da saliência de incentivo; Via mesocortical (projeções dopaminérgicas do VTA para o estriado ventral e para o DLPFC), com função importante na regulação do controle inibitório e na memória de trabalho; Via nigroestriatal (projeções dopaminérgicas da substância nigra para o estriado ventral), relacionada com a formação do hábito (YU; MILLER; GROTH, 2022). Disfunções nestes circuitos, principalmente o mesocorticolímbico, constituem a base neurobiológica dos transtornos aditivos/compulsão, atuando diretamente no sistema hedônico do controle alimentar (YU; MILLER; GROTH, 2022).

#### 1.4.2 Sensibilidade à recompensa

O sistema de recompensa, conforme mencionado anteriormente, medeia o valor da recompensa associada à comida, gerando o desejo por comer (BODELL; RACINE, 2022). Esse processamento de recompensas consiste em processos psicológicos distintos, que podem ser divididos em dois principais componentes: "*wanting*", que está relacionado com a motivação para obter uma recompensa; e o "*liking*", que está associado ao impacto hedônico da recompensa (BODELL; RACINE, 2022). Enquanto o "*wanting*", mediado pelo sistema dopaminérgico mesocorticolímbico, é sensível ao estado fisiológico (ex. fome) e à presença de pistas de recompensa, o "*liking*" é menos sensível ao estado fisiológico ou às pistas de recompensa, mediado pelos efeitos dos opioides nos "*hotspots*" hedônicos do encéfalo, que são sub-regiões especializadas capazes de amplificar causalmente o impacto hedônico de sabores palatáveis (por exemplo, NAc-shell, globo pálido ventral e córtex orbitofrontal (OFC)) (MORALES; BERRIDGE, 2020).

A literatura sobre a sensibilidade alterada à recompensa no TCA é divergente, sugerindo tanto hipersensibilidade quanto hiposensibilidade do sistema de recompensa (WALENDA et al., 2021b). Entretanto, poucos estudos consideraram os componentes "*liking*" e "*wanting*" de modo independente, ou respostas a diferentes tipos de reforçadores (isto é, recompensas alimentares versus recompensas não alimentares) (BODELL; RACINE, 2022). Segundo a teoria da sensibilização do incentivo, o uso repetido de uma substância sensibiliza o sistema dopaminérgico mesolímbico, causando um aumento no "*wanting*" sem um incremento correspondente (e talvez até mesmo uma redução) no processo "*liking*" (BODELL; RACINE, 2022). Complementar a esta teoria, a fim de elucidar as possíveis alterações que poderiam favorecer a iniciação do comportamento compulsivo, Bodel et. Al (2022) verificou que os indivíduos que são hipersensíveis a qualquer tipo de recompensa geralmente estão propensos a

desenvolver comportamentos compulsivos no futuro (figura 4) (BODELL; RACINE, 2022). Corroborando estes achados, a teoria da dessensibilização à dopamina postula que há um aumento de dopamina, em diferentes regiões relacionadas ao sistema de recompensa nos estágios iniciais da adição. O que não se sustenta após a ingestão excessiva e repetida da substância, ocorrendo uma diminuição da liberação de dopamina, redução da disponibilidade do receptor de dopamina D2 e respostas dopaminérgicas diminuídas aos estímulos de fármacos nas fases posteriores (YU; MILLER; GROTH, 2022).

As principais áreas envolvidas no processamento de recompensas foram abordadas anteriormente nessa revisão; todavia, estudos de imagem que investigaram suas interrelações, até o momento, mostraram-se frequentemente contraditórios e de difícil interpretação, provavelmente pela falta de uniformidade e especificidade em como o processamento de recompensas é definido na pesquisa de neuroimagem (LEENAERTS et al., 2022; ZALD; TREADWAY, 2017).

Segundo revisão sistemática conduzida por Leenaerts et al., (2022) ao avaliar estudos de neuroimagem (funcional e estrutural), ressonância magnética e PET *scan* em repouso, pessoas com compulsão alimentar (TCA e BN) comparados em sua maior parte com indivíduos eutróficos, apresentam, principalmente, uma incongruência estrutural e funcional entre o córtex frontal e o estriado. Estas regiões desempenham papel central no controle de pensamentos e comportamentos direcionados a objetivos, incluindo inibição de resposta e processamento de recompensa; ilustrando que o processamento de recompensas é o resultado de uma rede de interações e não apenas hiper/hipoatividade (LEENAERTS et al., 2022; WEYGANDT et al., 2012a). Dando suporte a tais alterações, Weygandt et al., (2012) demonstraram que os padrões de atividade da ínsula, estriado ventral, Córtex cingulado Anterior (ACC) e Córtex orbitofrontal (OFC), obtidos por tomografia, apresentaram precisão de 59 a 90% para identificar com sucesso

casos de TCA, BN, controles eutróficos ou obesidade (HARTOGSVELD et al., 2022; WEYGANDT et al., 2012b). Apesar de requererem uma cautelosa análise, estes achados poderiam, futuramente, adicionar especificidade ao diagnóstico.

Figura 4. Hipótese do processamento de recompensa no TCA.

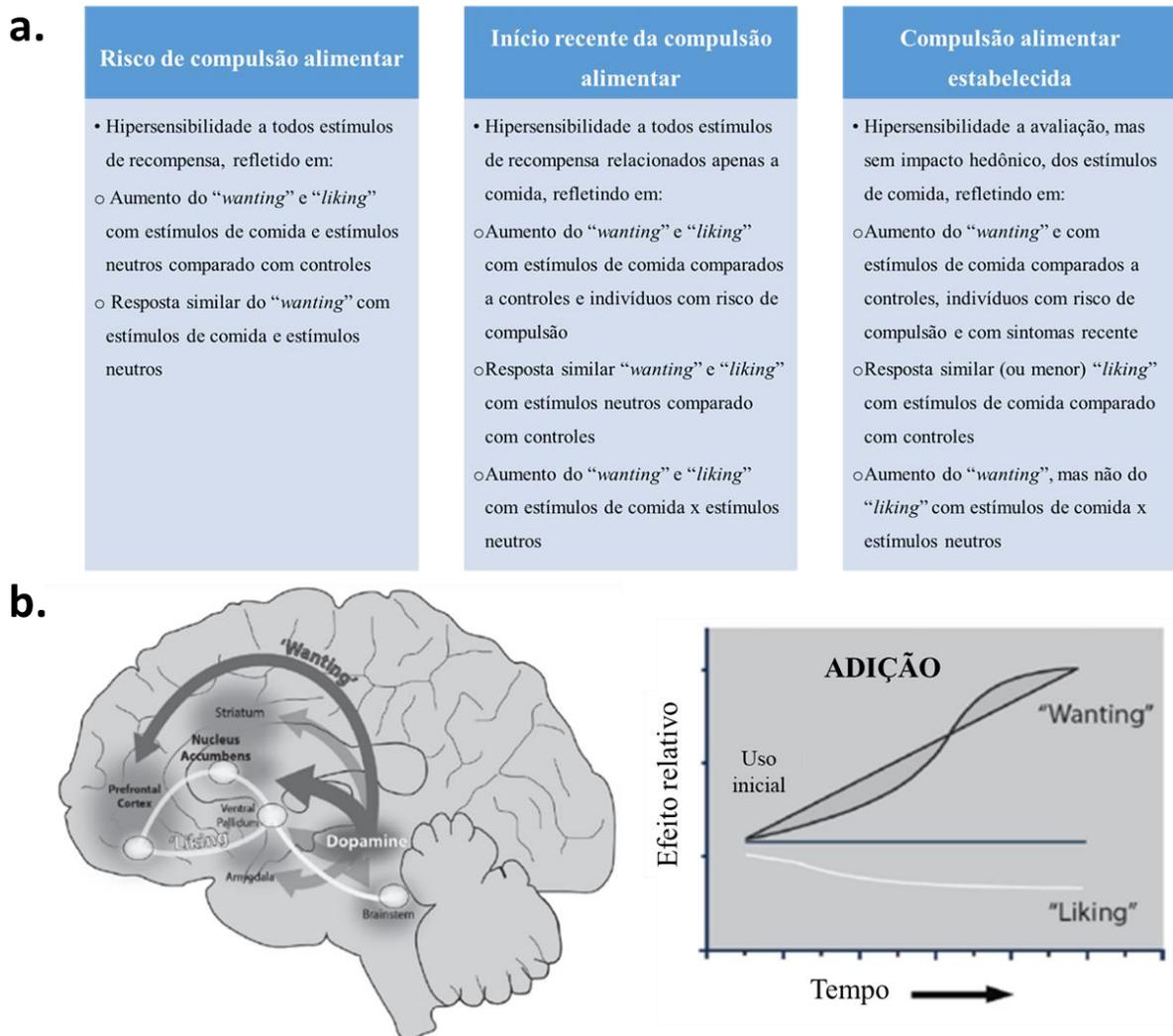


Figura adaptada de (BERRIDGE; ROBINSON, 2016; BODELL; RACINE, 2022). Legenda: a. Hipóteses do modelo de estadiamento das alterações envolvidas no processamento de recompensa no TCA. b. Esquerda: “liking” (linha branca) e “wanting” (linha cinza) no cérebro de indivíduos com adição. Direita: Teoria da sensibilização do incentivo.

Quanto aos estudos de imagem associados a uma tarefa, eles se assemelham ao modelo proposto na fig.4, em que primeiramente ocorra uma maior atividade do OFC, ACC e estriado durante a antecipação e recebimento de alimentos de alta densidade energética, ao passo que uma atividade menor durante a antecipação e recebimento de dinheiro, corroborando com a teoria da sensibilização do incentivo (LEENAERTS et al., 2022).

#### *1.4.3 Controle inibitório*

O conceito de função cognitiva refere-se a uma ampla gama de processos e operações mentais, divididos em vários domínios (por exemplo, percepção, memória, aprendizado, atenção, tomada de decisão, função executiva e habilidades de linguagem) (ICETA et al., 2021). Dentre estes domínios, destaca-se a função executiva, cujos domínios relacionam-se ao processamento do raciocínio, resolução de problemas e planejamento (DIAMOND, 2013), funções altamente envolvidas no comportamento alimentar, sobretudo na modulação do sistema hedônico (ICETA et al., 2021). A função executiva pode ser dividida em 3 grandes domínios: controle inibitório, memória de trabalho e flexibilidade cognitiva (DIAMOND, 2013).

O controle inibitório refere-se à capacidade de controlar a atenção, o comportamento, os pensamentos e/ou as emoções de alguém para anular uma forte predisposição interna ou atração externa e, em vez disso, fazer o que é mais apropriado ou necessário (DIAMOND, 2013). Nós também podemos exercer controle inibitório sobre a atenção, o que podemos chamar de controle atencional, onde direcionamos nossa atenção de forma seletiva, focando no que escolhemos e suprimindo a atenção a outros estímulos (DIAMOND, 2013). Outro aspecto relacionado refere-se à inibição cognitiva, que envolve resistir a pensamentos ou memórias estranhos ou indesejados, incluindo o esquecimento intencional, princípio que tende a ser mais coerente com medidas de memória de trabalho do que com medidas de outros tipos de inibição

(DIAMOND, 2013). Por último relaciono o auto controle que envolve o controle sobre o próprio comportamento, estando mais associado com a resistência contra os impulsos e disciplina (DIAMOND, 2013). O controle inibitório é comumente avaliado nos estudos através de testes padronizados e validados, como a tarefa *Go/no-go*, *stop-signal task*, *Stroop task* e *delay discounting task* (ICETA et al., 2021).

Nos indivíduos com TCA, comparados a controle populacional, observou-se redução no controle inibitório, associado a regiões como Córtex Pré-frontal ventromedial (vmPFC), giro frontal inferior (IFG) e ínsula (GIEL et al., 2022). Corroborando com estes achados, Iceta et al. (2021) relata em sua metanálise que indivíduos com TCA apresentam desempenho diminuído em tarefas que avaliam flexibilidade cognitiva, controle inibitório, planejamento, atenção e memória de trabalho (ICETA et al., 2021). Os autores discutem que a compulsão alimentar poderia representar uma resposta automática e compulsiva a situações, pensamentos e/ou emoções complexas, para as quais um processo de regulação adaptativa exigiria um controle cognitivo mais eficiente, o que reforça os achados mencionados na psicopatologia, que apoiam o afeto negativo como o principal fator desencadeante dos episódios (ICETA et al., 2021).

Em recente revisão sistemática, Saruco e Pleger (2021) referem uma alteração significativa dos circuitos neurais envolvendo principalmente as regiões frontais e límbicas em indivíduos com obesidade e TCA (SARUCO; PLEGER, 2021). Os resultados da atividade funcional (avaliada por fMRI associada a testes cognitivos) mostram majoritariamente hipoatividade dependente do IMC de regiões frontais durante a inibição cognitiva, com agravamento dessas alterações neurais na presença de TCA (SARUCO; PLEGER, 2021).

Quando diferenciamos indivíduos com TCA dos com obesidade, são mais escassos os estudos, uma vez que a maioria dos estudos disponíveis utiliza como grupo controle indivíduos eutróficos, com resultados bastante inconclusivos (CURY et al., 2020). Porém, a metanálise

conduzida por Cury et al. (2020) encontrou diferença entre TCA e indivíduos com obesidade, apenas no domínio memória de trabalho, que se refere à habilidade em manter a informação atualizada e trabalhar mentalmente com ela, sugerindo que o grupo TCA estaria relacionado com prejuízos na memória de trabalho (CURY et al., 2020; DIAMOND, 2013). A memória de trabalho está fortemente relacionada com o controle inibitório, pois o indivíduo deve manter seu objetivo em mente para saber o que é relevante ou apropriado e/ou o que deve inibir. Da mesma forma, para manter o foco direcionado ao objetivo, o indivíduo deve ser capaz também de inibir as distrações internas e externas (DIAMOND, 2013).

Nesse contexto, Oliva et al (2019) investigou a atividade cerebral, por fMRI, de 42 indivíduos eutróficos com e sem episódios de compulsão alimentar, durante tarefas que avaliam controle inibitório (OLIVA et al., 2019). Os pesquisadores descreveram envolvimento distinto das regiões fronto-estriatais entre os grupos durante as tarefas, com menor atividade em regiões que são tipicamente envolvidas nas tarefas *go/no-go*, ou seja, áreas pré-frontal, parietal, temporal e estriatal (OLIVA et al., 2019). Esses achados suportam a hipótese de que as regiões envolvidas na inibição e seleção da resposta parecem estar relacionadas com comportamentos impulsivos, na ausência de obesidade (OLIVA et al., 2019).

Somado a esses achados, alterações relacionadas à atenção alterada em indivíduos com TCA também são relatadas na literatura. O viés atencional refere-se à alocação diferencial de atenção a estímulos específicos e representa uma faceta de atenção seletiva, podendo ser um mecanismo que contribui para o desenvolvimento e/ou manutenção de uma alimentação disfuncional (DELUCHI et al., 2017). Indivíduos com compulsão alimentar parecem direcionar a atenção de forma mais rápida para pistas de comida e gastam mais tempo olhando alimentos hiperpalatáveis, quando comparados a controles. Contudo, os estudos não são conclusivos, possivelmente, devido às diversas metodologias utilizadas (DELUCHI et al., 2017; LOPES;

VIACAVA; BIZARRO, 2015; STOJEK et al., 2018). Deluchi M. et al (2017) encontraram que obesos graves (IMC >35kg/m<sup>2</sup>) com compulsão diferem no viés atencional na fase de manutenção da atenção (500ms), comparados a obesos graves sem compulsão, sugerindo que essa medida poderia ser um marcador de compulsão alimentar (DELUCHI et al., 2017).

#### 1.4.4 *Craving*

*Craving*, ou “fissura alimentar” é definido como um desejo intenso por um alimento específico, ou tipo específico de alimento, associado a um estado motivacional psicológico ou fisiológico que leva ao consumo ou ingestão do mesmo (VERZIIL et al., 2018). Nesse contexto, segundo o modelo de condicionamento da compulsão alimentar, o qual refere que indivíduos com compulsão alimentar exibem maior reatividade aos estímulos alimentares do que indivíduos sem compulsão alimentar. Acredita-se níveis aumentados de *craving* poderia ser um dos fatores precipitantes envolvidos à ingestão excessiva de alimentos (JANSEN, 1998; WATERS; HILL; WALLER, 2001), além disso, *craving* um fator preditivo de menor sucesso na perda de peso, avaliado por estudo de neuroimagem em indivíduos obesos (MURDAUGH et al., 2012). Corroborando estes achados, Meule A. (2018) comparou indivíduos com TCA e controles (sem TCA e com escores basais baixos de *craving* para pistas alimentares) encontrou que ambos grupos, quando expostos à estímulos de comida apresentaram níveis aumentados de *craving* para estímulos alimentares, no entanto, o grupo com TCA apresentou um aumento significativamente maior (MEULE et al., 2018). Tendo em vista isso, evidencia-se a importância da melhor compreensão dos antecedentes dos episódios de compulsão alimentar, os quais contribuem para o desenho de intervenções clínicas mais assertivas.

#### 1.4.5 Conectividade e excitabilidade cortical

Vimos nos destaques anteriores diversas alterações em regiões importantes relacionadas ao sistema de recompensa, vias dopaminérgicas e função executiva. Somado a essas alterações, faz-se de grande importância o estudo da interrelação entre essas regiões, bem como da integridade destas conexões. Conforme demonstrado em recente revisão sistemática conduzida por Leenaerts et al. (2022), estudos de conectividade demonstram alterações estruturais e funcionais em indivíduos com TCA (LEENAERTS et al., 2022). Nos estudos de conectividade estrutural foi encontrada uma maior conectividade entre o OFC, ínsula e estriado em pacientes com BN (FRANK et al., 2016; WANG et al., 2019), porém com uma menor integridade dos feixes de fibras entre o córtex frontal e outras áreas corticais (parietal, temporal e occipital) e subcorticais (tálamo) em pacientes com BN e TCA (ESTELLA et al., 2020; HE et al., 2015; METTLER et al., 2013). Foi demonstrado menor conectividade entre o córtex frontal e estriado e entre regiões do córtex frontal em pacientes com BN e TCA (LEENAERTS et al., 2022).

Quando avaliamos a conectividade inter-hemisférica das regiões frontais, são escassos os estudos com TCA. Estudos com indivíduos obesos indicam uma menor ativação frontal direita, o que pode levar ao consumo exagerado de alimentos (ALONSO-ALONSO; PASCUAL-LEONE, 2007). Dados do “*Human Connectome Project*”, financiado pelo Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (NIH) corroboram a hipótese do “cérebro direito” para obesidade, pois encontraram uma correlação entre o IMC com o aumento da espessura cortical no PFC esquerdo e a diminuição da espessura no PFC direito (VAINIK et al., 2018). No entanto, o inverso também já foi relatado na literatura, bem como intervenções terapêuticas com técnicas neuromodulatórias com resultados positivos em ambos hemisférios, indicando que os comportamentos alimentares disfuncionais podem resultar de uma desregulação da comunicação entre o DLPFC bilateral (D.J.; G.J.B.; A.M., 2018; FORCANO et al., 2020a).

Referente à excitabilidade cortical de indivíduos com TCA os dados são escassos. O eletroencefalograma (EEG) é um dos métodos mais utilizados para mensurar de maneira direta a atividade neural. Estudos de eletrofisiologia no TCA encontraram, em indivíduos obesos, alterações frontais do processo de atenção em relação a pistas de comida (SCHLÖGL et al., 2016), o que também se repete em estado de repouso (IMPERATORI et al., 2015). Essas alterações são mais acentuadas e caracterizadas por uma ativação neural assimétrica no PFC quando há a associação do TCA com a obesidade (DE RIDDER et al., 2016), correlacionando-se neurofisiologicamente com outros tipos de adição e formas de abuso de substâncias (IMPERATORI et al., 2015) como, por exemplo, o alcoolismo (BABILONI et al., 2009). Em sua revisão sistemática, Blume et al (2019) relata atividade aumentada na onda beta (relacionada com foco e habilidade na resolução de problemas) nas regiões fronto-centrais durante condições de estímulo alimentar, bem como em tarefas de atenção sustentada em comparação com o EEG em estado de repouso em indivíduos com TCA comparados a indivíduos eutróficos e obesos (BLUME; SCHMIDT; HILBERT, 2019).

São poucas as pesquisas utilizando o TMS como método de avaliação da excitabilidade cortical nos TAs. Estes parâmetros são determinados com aplicação de estímulos magnéticos sobre o córtex motor primário, com resultados sugestivos da inibição GABAérgica intracortical aberrante e facilitação glutamatérgica (KLOMJAI; KATZ; LACKMY-VALLÉE, 2015). Em um estudo conduzido pelo nosso grupo, encontramos uma maior medida do período silente, avaliado no córtex motor primário, em indivíduos com TCA comparados a indivíduos com obesidade, obesidade em remissão e eutróficos, indicando uma possível disfunção no sistema GABAérgico (ANTUNES et al., 2020). A disfunção nesse sistema está relacionada ao aumento de certos fenômenos inibitórios, os quais podem ocorrer devido alterações neuroplásticas

inadequadas, na tentativa de restabelecer a homeostase (ANTUNES et al., 2020). No entanto mais estudos são necessários para avaliar essas interrelações.

Estudos utilizando o fNIRS são igualmente escassos e indicam uma menor ativação cortical nas áreas frontais em diferentes parâmetros cognitivos/estímulos em pacientes com TAs (VAL-LAILLET et al., 2015a). Quando comparados indivíduos eutróficos, obesos com TCA e obesos sem TCA apresentaram hiporresponsividade do PFC durante teste *Go/no-Go*, mas sem diferença entre eles, o que sugeriu uma associação com a obesidade e não com o TCA (RÖSCH et al., 2020).

#### 1.4.6 Alterações endócrinas e genéticas

Alterações endócrinas também são encontradas em pacientes com TCA. Dentre os hormônios envolvidos nos sistemas homeostático e hedônico do comportamento alimentar, a leptina, hormônio peptídico anorexígeno, caracteriza-se como o principal marcador bioquímico da obesidade e possui evidências conflitantes sobre a sua concentração em pacientes obesos com TCA (BRANDAO et al., 2010; GELIEBTER; OCHNER; AVIRAM-FRIEDMAN, 2008). Além da leptina, disfunções em outros peptídeos envolvidos no comportamento alimentar também têm sido descritas. Indivíduos que apresentam perda de controle na alimentação (não necessariamente TCA) apresentam níveis mais baixos de grelina em jejum, níveis mais altos de leptina e concentrações desreguladas de grelina pós-refeição (YU et al., 2021). Tais alterações poderiam sugerir uma resistência à sinalização de saciedade que poderia ser um fator de risco para desencadear uma ingestão alimentar disfuncional em indivíduos com compulsão alimentar (GIEL et al., 2022). No entanto estes achados devem ser observados com cautela, visto que a maior parte dos estudos é conduzido com indivíduos obesos com TCA, sem grupo controle de indivíduos obesos sem TCA, fator que dificulta a interpretação dos dados.

Quanto aos estudos genéticos, já se sabe que o TCA possui taxa de hereditariedade entre 39 e 57% (GIEL et al., 2022). Recente revisão sistemática publicada em 2021 demonstra 11 polimorfismos associados a 9 genes em indivíduos com TCA, sendo eles: 5-HTTLPR (5-HTT), Taq1A (ANKK1/DRD2), A118G (OPRM1), C957T (DRD2), rs2283265 (DRD2), Val158Met (COMT), rs6198 (GR), Val103Ile (MC4R), Ile251Leu (MC4R), rs6265 (BDNF), e Leu72Met (GHRL) (MANFREDI et al., 2021). No entanto as associações entre estes polimorfismos e o TCA são limitadas devido ao pequeno tamanho amostral e heterogeneidade de polimorfismos estudados, dificultando a metanálise (MANFREDI et al., 2021).

Os resultados mais consistentes foram vistos com o polimorfismo DRD2/ANKK1 Taq1A, que está associado à disponibilidade do receptor D2 de dopamina estriatal (MANFREDI et al., 2021). Tanto o alelo A1 quanto o A2 foram encontrados aumentados em diferentes estudos, que estão relacionados com aumento e redução da síntese de dopamina, respectivamente (DAVIS et al., 2012; GONZÁLEZ et al., 2021). Estes achados corroboram com os descritos anteriormente referente a teoria da dessensibilização à dopamina.

Alterações nos genes do receptor de melanocortina 4 (MC4R) também são de grande interesse científico, dada as suas interrelações na homeostase energética, ingestão de alimentos, saciedade e peso corporal (GIEL et al., 2022; MANFREDI et al., 2021). Tem sido sugerido que a disfunção do MC4R pode contribuir para o desenvolvimento de TCA em indivíduos com obesidade (GELIEBTER; OCHNER; AVIRAM-FRIEDMAN, 2008). Em um artigo publicado em 2003 no *New England Journal of Medicine*, obesos portadores de uma mutação MC4R foram todos diagnosticados com TCA, em comparação com apenas 14,2% dos participantes obesos e 0% dos participantes com peso normal sem mutação MC4R (BRANSON et al., 2003). Os autores sugeriram que a disfunção do MC4R poderia relacionar-se à gravidade do TCA; todavia, há uma controvérsia significativa em torno desses achados, uma vez estes achados não

foram reprodutíveis em outros estudos(GELIEBTER; OCHNER; AVIRAM-FRIEDMAN, 2008).

Outro polimorfismo extensamente estudado é o rs6265 (Val66Met) do gene *Brain-derived Neurotrophic Factor* (BDNF), devido ao seu importante papel na regulação da sobrevivência, crescimento e diferenciação neuronal(MERIGHI et al., 2008), além de ser relacionado com a diversas questões relacionadas ao controle homeostático e hedônico do comportamento alimentar(MAROSI; MATTSON, 2014). Há descrição na literatura que portadores do genótipo AA apresentaram maior severidade dos sintomas de compulsão, quando comparados a indivíduos com BN e obesidade (MONTELEONE et al., 2006). Outros estudos demonstraram uma relação entre o genótipo MET/MET e TCA/AN, sugerindo que o BDNF parece integrar o controle da ingestão de alimentos na regulação das vias tanto orexígenas quanto anorexígenas(CECCARINI et al., 2020).

## **1.5 Obesidade e TCA**

O TCA ocorre em indivíduos com eutrofia, sobrepeso e obesidade. O transtorno é consistentemente associado ao sobrepeso e à obesidade em indivíduos que buscam tratamento. Todavia, cabe ressaltar que é distinto da obesidade (APA, 2013). Indivíduos obesos com TCA apresentaram maiores escores, quando comparados com obesos sem TCA, em escalas de depressão, raiva, desinibição ao comer, impulsividade, e psicopatologia geral, bem como obtiveram menores escores em escala de autoestima (GELIEBTER; OCHNER; AVIRAM-FRIEDMAN, 2008). Além destas alterações, apresentaram também maiores flutuações do peso e maiores escores de preocupação com a forma/peso corporal (SCHMIDT, 2000). Comparado a pacientes obesos sem TCA, os participantes obesos com TCA apresentaram maior consumo calórico tanto durante os episódios de compulsão quanto nas refeições regulares (GELIEBTER; OCHNER; AVIRAM-FRIEDMAN, 2008; GUSS et al., 2002).

Ao comparar traços neurocomportamentais de obesos com ou sem TCA pela *Frontal Systems Behavior Scale*, podemos encontrar nos primeiros uma disfunção significativamente maior, indicando um processo mal adaptativo do sistema neural frontal (Boeka e Lokken, 2011). Em geral, percebe-se no TCA uma redução no controle inibitório e aumento na sensibilidade do sistema de recompensa (ELY; CUSACK, 2015).

Diferenças entre indivíduos com BN e TCA são pouco claras. Indivíduos com TCA aparentam ter menores escores de restrição alimentar, maiores prevalências de obesidade e graus de insatisfação corporal, cognições diferenciais e comportamentos associados com compulsão alimentar, idade mais avançada de início de sintomas e melhor prognóstico (NÚÑEZ-NAVARRO et al., 2011). Acerca dos episódios de compulsão alimentar evidenciaram que no TCA o volume da compulsão é ligeiramente menor e a velocidade do episódio é mais lento do que na BN (GELIEBTER; OCHNER; AVIRAM-FRIEDMAN, 2008).

Diferenças na avaliação da fissura por alimentos (*foodCraving*) entre indivíduos obesos com e sem TCA também são encontradas. Testes com pistas de comidas, que avaliaram a fissura por alimentos através do questionário de *foodcraving* (*FoodCravingsQuestionnaire* - FCQ), apontam maiores escores nos indivíduos com TCA, além de uma associação positiva entre sintomas depressivos e o FCQ (estado e traço) também no grupo TCA (REENTS; PEDERSEN, 2021). Dado que corrobora achados prévios que descrevem o *foodcraving* como um potencial fator de risco para comportamentos de descontrole alimentar (VERZIIL et al., 2018).

## **1.6 Tratamento**

O objetivo primário do tratamento é a redução dos episódios de compulsão alimentar associados a uma perda de peso sustentada (GRILO et al., 2012). Deseja-se estimular a motivação do paciente, a educação quanto à mudança de estilo de vida, a modificação de comportamentos disfuncionais, o aumento de estratégias para lidar com conflitos e emoções

negativas (*coping*), o tratamento de comorbidades clínicas e psiquiátricas e a prevenção de recaídas (GRILLO et al., 2012).

### 1.6.1 Tratamento farmacológico

Diversos medicamentos já foram testados para o tratamento da compulsão alimentar, sendo os antidepressivos de segunda geração, os medicamentos anti-obesidade e os estimulantes do SNC os mais utilizados (GIEL et al., 2022; LEVITAN et al., 2021). Entretanto, os tratamentos farmacológicos demonstraram uma modesta eficácia a longo prazo na redução da compulsão alimentar, sendo os pacientes com melhor resposta aqueles que apresentavam alterações no humor associado. Adicionalmente, poucos ensaios clínicos duplo cego controlados reportaram eficácia (LEVITAN et al., 2021).

Lisdexanfetamina (LDX) é atualmente o único fármaco aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) - Registro 021977 e 208510 - (FDA, 2015) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) - Registro 106390303 e 106390304 - (ANVISA, 2020) para tratamento nos casos de TCA moderado a grave. LDX gera um aumento da liberação das monoaminas (dopamina, noradrenalina e serotonina) no PFC e estriado, avaliado em estudos experimentais, cujo efeito foi observado no apetite/saciedade, sistema de recompensa e processamento cognitivo (SCHNEIDER; HIGGS; DOURISH, 2021). Ainda assim, mais estudos são necessários, incluindo a necessidade de *follow-ups* mais extensos.

Embora o tratamento farmacológico seja uma opção terapêutica recorrente e inquestionavelmente necessária, é indispensável que este seja associado a alguma psicoterapia, já que esta constitui o tratamento de referência (PEAT et al., 2017; SVALDI et al., 2018). Dentro das psicoterapias, a Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) é a intervenção psicológica mais referenciada, sendo indicada por diversos *guidelines* como o tratamento de primeira linha (PEAT et al., 2017; SVALDI et al., 2018).

### *1.6.2 Terapia Cognitivo comportamental*

O foco da terapia deve ser a base etiológica da compulsão alimentar e sua relação com a forma corporal (MURPHY et al., 2010). Embora a TCC seja o tratamento de primeira escolha, ela possui taxas de evasão significativas, variando de 7% a 73%, com uma média de 24%, o que limita a eficácia do tratamento para um grupo substancial de indivíduos afetados por este transtorno (KAIDESOJA; COOPER; FORDHAM, 2022). Dentre os possíveis moderadores para as altas taxas de evasão, segundo uma recente metanálise (2022), estão o alto grau de severidade dos sintomas na linha de base e o tempo de tratamento (KAIDESOJA; COOPER; FORDHAM, 2022). Contudo, pesquisas transdiagnósticas com transtornos alimentares indicam que aspectos da psicopatologia geral, tais como alta impulsividade e alta hostilidade, baixa autoestima, altas comorbidades, baixa cooperatividade e falta de congruência entre as expectativas dos pacientes e terapeutas sobre possíveis intervenções terapêuticas estão fortemente relacionadas com estas taxas (COKER, S., VIZE, C., WADE, T., & COOPER, 1993; FASSINO et al., 2009; WOLFF; CLARK, 2001). Flückiger C. et al. (2011) estudaram em um grupo de pessoas com TCA quais seriam os principais motivos para altas taxas de evasão e observaram que baixas experiências de autoestima (atribuição do paciente de como o terapeuta reforçou/estimulou a autoestima do paciente), baixa aliança global (percepção do paciente sobre colaboração bem-sucedida entre paciente e terapeuta) e baixas experiências de domínio (avaliação do progresso do paciente para lidar com seus próprios problemas) e esclarecimento (avaliação do progresso pelo paciente para entender seus próprios problemas/situação) foram preditores potenciais para aqueles pacientes que explicitamente especificaram descontentamento com a terapia como razão para a desistência/abandono prematuro (FLÜCKIGER et al., 2011). Somado às taxas de evasão, estima-se que cerca de 25 a 40% dos pacientes sejam refratários ao tratamento de referência (BYRNE et al., 2011;

FAIRBURN et al., 2009, 2015) e, apesar da alta taxa de mortalidade, o acesso ao tratamento é baixíssimo, com valores abaixo de 10 a 50% em países de alta renda (GIEL et al., 2022).

Devido a estes fatores, acredita-se que abordagens terapêuticas as quais visem à modulação do SNC possam causar um efeito benéfico, fazendo com que o paciente se dedique mais ao tratamento, percebendo assim uma melhora pronunciada de forma mais rápida. Os dados atuais apontam para a importante contribuição de técnicas neuromodulatórias, como a estimulação cerebral não invasiva sob o comportamento alimentar de indivíduos saudáveis (GLUCK et al., 2015) e com compulsão alimentar (GOLDMAN et al., 2011; VAL-LAILLET et al., 2015b). Dentre as técnicas não invasivas de estimulação cerebral, destaca-se a ETCC, por ser a mais barata e de fácil acesso.

### *1.6.3 Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua*

A ETCC modula os potenciais de repouso dos axônios, alterando a excitabilidade endógena de circuitos neuronais, sendo considerada; portanto, uma técnica neuromodulatória (AMMANN; LINDQUIST; CELNIK, 2017; INUKAI et al., 2016). A técnica compreende na aplicação de correntes elétricas fracas (1-2 mA) para modulação da atividade neuronal cerebral, influenciando a excitabilidade cortical de áreas próximas aos eletrodos, assim como de áreas distantes que tem conexão com a área primariamente estimulada (NITSCHKE et al., 2008). Esses efeitos produzidos pela ETCC devem-se à modificação do potencial de repouso da membrana, com impacto tanto na excitabilidade cortical, quanto na conectividade em repouso e funcional, avaliado por EEG e fMRI (CHAN; YAU; HAN, 2021). O tipo de estimulação pode tanto alterar o limiar de repouso para menos ou para mais, sendo que a estimulação anódica causa um aumento da excitabilidade neuronal na área de estimulação, enquanto que a catódica a reduz (LANG et al., 2005; NITSCHKE et al., 2008; NITSCHKE; PAULUS, 2000). No entanto, os efeitos também dependem de alterações no equilíbrio geral da rede; como por exemplo, estimulações

com durações mais longas e/ou frequentes geralmente levam a efeitos posteriores prolongados (FREGNI et al., 2021). Porém existe um limite, que, se ultrapassado, a excitação pode mudar para inibição ou os efeitos posteriores podem ser mais curtos (FREGNI et al., 2021). Além disso, é importante enfatizar que a direcionalidade da polarização depende das orientações axonal/dendrítica dentro do campo elétrico gerado (FREGNI et al., 2021).

Além disso, os efeitos pós-estimulatórios também são fundamentais para exercer modificações relacionadas à plasticidade, tendo seus efeitos dependentes do tempo de estimulação e do número de sessões (NITSCHKE et al., 2008). Do ponto de vista neuroplástico, acredita-se que a ETCC age modulando LTP e LTD, as quais são dependentes dos níveis de cálcio pós sinápticos, tendo envolvimento dos receptores NMDA, AMPA e GABA (FREGNI et al., 2021). Esse mecanismo foi avaliado pela mudança nos potenciais pós-sinápticos encontradas tanto em estudos *in vitro* quanto *in vivo*, modificando também a expressão do BDNF, que é um modulador importante do processo de plasticidade cerebral (CHAN; YAU; HAN, 2021).

Conforme mencionado anteriormente, estudos de neuroimagem em obesos, com e sem TCA, apontam para um desequilíbrio em circuitos cerebrais pré-frontais e límbicos, que suportam os aspectos relacionados à cognição e à recompensa do comportamento alimentar. Estratégias direcionadas a modular padrões disfuncionais da atividade cerebral podem ajudar a reorganizar esses circuitos, repercutindo clinicamente em mudanças comportamentais benéficas (CARNELL et al., 2012; VAINIK et al., 2013).

A literatura está em expansão sobre o uso de procedimentos de neuroestimulação para o tratamento dos transtornos alimentares e da obesidade. A área mais utilizada e com maiores evidências científicas para estimulação nos estudos com compulsão/adicção é o DLPFC bilateral (FORCANO et al., 2020b; SONG et al., 2019). Quanto à lateralidade do ânodo, os

achados são bastante controversos, com respostas positivas para ânodo esquerdo/cátodo direito, bem como o inverso. Conforme visto anteriormente, indivíduos com TCA apresentam desbalanceamento bilateral, o que corrobora com os achados de melhora clínica com estimulação em ambos hemisférios. No entanto, o número de sessões parece ser o achado mais relevante, visto que em um estudo de metanálise foi encontrado um efeito linear de dose-resposta quando avaliado o *craving* em indivíduos com adição a drogas, transtornos alimentares e obesidade (SONG et al., 2019).

A maioria dos estudos com ETCC e compulsão alimentar são estudo de caso, séries de casos ou estudos experimentais de prova de conceito usando projetos de sessão única e *cross-over*. Estes estudos fornecem evidências preliminares, sugerindo que a neuroestimulação apresenta potencial para alterar comportamentos alimentares disfuncionais, reduzir ingestão de alimentos e peso corporal, mas ainda há diversas lacunas que precisam ser exploradas, como a seleção de pacientes, parâmetros de intervenção a utilizar, metas terapêuticas e como otimizar protocolos existentes (DALTON et al., 2018; DURIEZ et al., 2020).

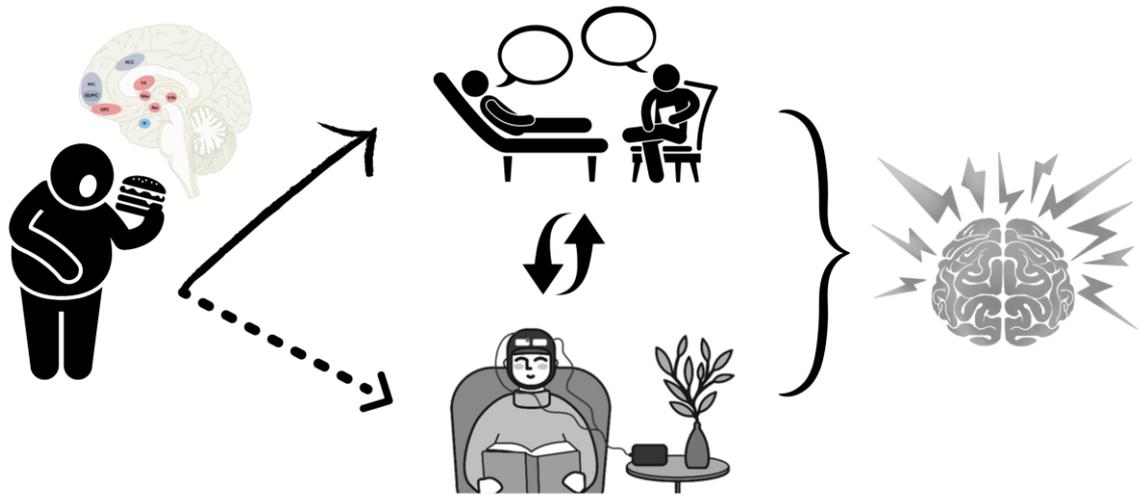
Song et al. (2022) demonstram em uma metanálise avaliando estudos com indivíduos com transtornos por uso de substância e descontrole alimentar que a ETCC no DLPFC bilateral apresentou resultados significativos na redução do *craving* e do consumo a curto e longo prazo (12 meses)(SONG et al., 2022). Perri et al (2021) em seu estudo com tabagistas que não buscavam tratamento (sem motivação) que receberam 5 sessões de ETCC (DLPFC bilateral – ânodo direito) demonstraram que a ETCC ativa reduziu em 50% o *craving*; porém, o consumo diário de cigarros não foi alterado. Ou seja, houve uma resposta positiva da ETCC sobre o controle executivo e inibitório, regulando negativamente a reatividade límbica a estímulos salientes; no entanto, não alterou a motivação para parar, o que reflete um fator endógeno necessário para uma melhor resposta terapêutica (PERRI; PERROTTA, 2021).

Considerando estes achados, bem como a fisiopatologia do TCA, acredita-se que a ETCC e a TCC modulem circuitos comuns e/ou complementares ou possivelmente que a ETCC module circuitos compensatórios para melhorar os resultados da TCC (CONELEA et al., 2021). Não foram encontrados na literatura estudos conclusivos associando estas duas técnicas; todavia, há um estudo de protocolo que pretende avaliar a superioridade da associação da ETCC com treinamento de modificação de viés cognitivo (*approach bias modification*) em indivíduos com TCA (GORDON et al., 2019). Tendo em vista o racional acima exposto, acredita-se que abordagens terapêuticas as quais visem à modulação do SNC, como a ETCC, possam causar um efeito benéfico na neurobiologia dos processos que regem a esses transtornos, somando-se assim aos efeitos da TCC e amplificando a resposta terapêutica.

Para melhor adesão e facilidade aos protocolos, o nosso grupo em parceria com a engenharia biomédica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre criou um aparelho de ETCC para uso domiciliar. O dispositivo foi construído e validado baseado em todos protocolos de segurança e possui vários dispositivos de controle, como o registro das sessões e o bloqueio do número de sessões, dando assim maior confiabilidade na aplicação (CARVALHO et al., 2018).

## MARCO CONCEITUAL

Figura 5. Marco conceitual



O TCA apresenta diversas alterações relacionadas a disfunções neurobiológicas associadas as vias do processamento de recompensas e controle inibitório. O tratamento de referência, a TCC, modula ativamente estas regiões, porém uma gama significativa de pacientes não é responsiva ao tratamento. Recentemente técnicas neuromodulatórias tem apresentado resultados positivos em vias neurobiológicas associadas e/ou complementares a diversos transtornos psiquiátricos e/ou obesidade. Portanto acredita-se que a associação destas técnicas possa causar um efeito benéfico na neurobiologia dos processos que regem a esses transtornos, amplificando a resposta terapêutica.

## **JUSTIFICATIVA**

O transtorno de compulsão alimentar é o transtorno alimentar mais prevalente, com consequências não apenas econômicas, mas também sociais. Ele está relacionado com um conjunto de alterações cognitivas relacionadas à impulsividade, função cognitiva, atenção, tomada de decisão, regulação emocional e alterações fisiológicas do SNC no processamento de recompensas, principalmente nas regiões corticais frontais. As abordagens psicoterapêuticas são os tratamentos de referência, sendo a Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) a intervenção mais indicada. Apesar disso, este tratamento apresenta limitações quanto ao acesso, aderência e responsividade ao protocolo. Sendo assim, a necessidade de agregar técnicas inovadoras, as quais visem à modulação do SNC, como a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC), consiste em um novo olhar para esta problemática, a qual se foque, sem abandonar as técnicas de que se dispõe, na neurobiologia dos processos que regem esses transtornos. Acredita-se, portanto, que a ETCC e a TCC modulem circuitos comuns e/ou complementares ou possivelmente que a ETCC module circuitos compensatórios, amplificando os resultados da TCC. Tendo em vista isso, delineou-se um ensaio clínico randomizado em paralelo controlado com uso simulado, a fim de avaliar o efeito sinérgico da associação da terapia de aconselhamento nutricional e da ETCC na gravidade dos sintomas do TCA e em parâmetros de excitabilidade cortical.

## **OBJETIVOS**

### **1.7 Objetivo primário**

Avaliar o efeito de associação da ETCC e da TAN sobre a gravidade dos sintomas da compulsão alimentar.

### **1.8 Objetivos secundários**

Avaliar o efeito da associação da ETCC e da terapia de aconselhamento nutricional nos seguintes desfechos:

- Parâmetros inibitórios de excitabilidade cortical;
- Controle inibitório (tarefa *Go/No Go*);
- Perda de peso;
- Comportamento e atitudes alimentares (*Three Factor Eating Questionnaire-21* e *Food Craving Questionnaire (FCQ)* – traço e estado)

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALONSO-ALONSO, M.; PASCUAL-LEONE, A. The right brain hypothesis for obesity. **Journal of the American Medical Association**, v. 297, n. 16, p. 1819-22, 2007.
- AMIANTO, F. et al. Binge-eating disorder diagnosis and treatment: A recap in front of DSM-5. **BMC Psychiatry**, v. 15, n. 1, 2015.
- AMMANN, C.; LINDQUIST, M. A.; CELNIK, P. A. Response variability of different anodal transcranial direct current stimulation intensities across multiple sessions. **Brain Stimulation**, v. 10, n. 4, p. 757–763, jul. 2017.
- ANTUNES, L. C. et al. Longer Cortical Silent Period Length Is Associated to Binge Eating Disorder: An Exploratory Study. **Frontiers in Psychiatry**, v. 11, 14 out. 2020.
- ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Consulta a medicamentos (Dimesilato de lisdexanfetamina – número 25242). Acesso em janeiro de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=25242>
- APA (American Psychiatric Association). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: **DSM-5**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- APPOLINARIO, J. C. et al. Correlates and impact of DSM-5 binge eating disorder, bulimia nervosa and recurrent binge eating: a representative population survey in a middle-income country. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, v. 57, n. 7, p. 1491–1503, 19 jul. 2022.
- ARNOW, B.; KENARDY, J.; AGRAS, W. S. Binge eating among the obese: A descriptive study. **Journal of Behavioral Medicine**, v. 15, n. 2, p. 155–170, abr. 1992.
- BABILONI, C. et al. Frontal attentional responses to food size are abnormal in obese subjects: An electroencephalographic study. **Clinical Neurophysiology**, v. 120, n. 8, p. 1441–1448, ago. 2009.
- BAHIA, L.; ARAÚJO, D. V. Impacto econômico da obesidade no Brasil. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 13, n. 1, p. 13–17, 2014.
- BAJBOUJ, M. et al. PsychotherapyPlus: augmentation of cognitive behavioral therapy (CBT) with prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) in major depressive disorder—study design and methodology of a multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 268, n. 8, p. 797–808, 6 dez. 2018.
- BERRIDGE, K. C.; ROBINSON, T. E. Liking, wanting, and the incentive-sensitization theory of addiction. **American Psychologist**, v. 71, n. 8, p. 670–679, nov. 2016.
- BLUME, M.; SCHMIDT, R.; HILBERT, A. Abnormalities in the EEG power spectrum in bulimia nervosa, binge-eating disorder, and obesity: A systematic review. **European Eating Disorders Review**, v. 27, n. 2, p. 124–136, mar. 2019.

- BODELL, L. P.; RACINE, S. E. A mechanistic staging model of reward processing alterations in individuals with binge-type eating disorders. **International Journal of Eating Disorders**, 15 dez. 2022.
- BORGES MBF, J. M. Evolução histórica do conceito de compulsão alimentar. **Psiquiatria e Psicologia**, v. 33, n. 4, p. 113–8, 2000.
- BRANDAO, P. P. et al. Leptin/adiponectin ratio in obese women with and without binge eating disorder. **Neuro endocrinology letters**, v. 31, n. 3, p. 353–8, 2010.
- BRANSON, R. et al. Binge Eating as a Major Phenotype of Melanocortin 4 Receptor Gene Mutations. **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 12, p. 1096–1103, 20 mar. 2003.
- BYRNE, S. M. et al. The effectiveness of enhanced cognitive behavioural therapy for eating disorders: An open trial. **Behaviour Research and Therapy**, v. 49, n. 4, p. 219–226, 2011.
- CARNELL, S. et al. Neuroimaging and obesity: current knowledge and future directions. **Obesity Reviews**, v. 13, n. 1, p. 43–56, jan. 2012.
- CARVALHO, F. et al. Home-Based Transcranial Direct Current Stimulation Device Development: An Updated Protocol Used at Home in Healthy Subjects and Fibromyalgia Patients. **Journal of Visualized Experiments**, n. 137, 14 jul. 2018.
- CECCARINI, M. R. et al. 5-HT<sub>2A</sub>R and BDNF gene variants in eating disorders susceptibility. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 183, n. 3, p. 155–163, 20 abr. 2020.
- CHAN, M. M. Y.; YAU, S. S. Y.; HAN, Y. M. Y. The neurobiology of prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) in promoting brain plasticity: A systematic review and meta-analysis of human and rodent studies. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 125, p. 392–416, jun. 2021.
- COKER, S., VIZE, C., WADE, T., & COOPER, P. J. Patients with bulimia nervosa who fail to engage in cognitive behavior therapy. **International Journal of Eating Disorders**, v. 13, n. 1, p. 35–40, 1 jan. 1993.
- CONELEA, C. A. et al. Considerations for Pairing Cognitive Behavioral Therapies and Non-invasive Brain Stimulation: Ignore at Your Own Risk. **Frontiers in Psychiatry**, v. 12, 12 abr. 2021.
- CURY, M. E. G. et al. Scrutinizing Domains of Executive Function in Binge Eating Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in Psychiatry**, v. 11, 17 abr. 2020.
- DALTON, B. et al. Neurostimulation in Clinical and Sub-clinical Eating Disorders: A Systematic Update of the Literature. **Current neuropharmacology**, v. 16, n. 8, p. 1174–1192, 2018.
- DAVIS, C. et al. Binge eating disorder and the dopamine D<sub>2</sub> receptor: Genotypes and sub-phenotypes. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 38, n. 2, p. 328–335, ago. 2012.

- DAVIS, C. The epidemiology and genetics of binge eating disorder (BED). **CNS Spectrums**, v. 20, n. 6, p. 522–529, 2015.
- DE RIDDER, D. et al. The brain, obesity and addiction: an EEG neuroimaging study. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, p. 34122, 23 dez. 2016.
- DELUCHI, M. et al. Attentional bias to unhealthy food in individuals with severe obesity and binge eating. **Appetite**, v. 108, p. 471–476, 1 jan. 2017.
- DIAMOND, A. Executive Functions. **Annual Review of Psychology**, v. 64, n. 1, p. 135–168, 3 jan. 2013.
- D.J., L.; G.J.B., E.; A.M., L. Neuromodulation for the treatment of eating disorders and obesity. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, v. 8, n. 2, p. 73–92, 2018.
- DURIEZ, P. et al. Brain Stimulation in Eating Disorders: State of the Art and Future Perspectives. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 8, p. 2358, 23 jul. 2020.
- ELY, A. V; CUSACK, A. The Binge and the Brain. **Cerebrum**, n. October, p. 1–11, 2015.
- ESTELLA, N. M. et al. Brain white matter microstructure in obese women with binge eating disorder. **European Eating Disorders Review**, v. 28, n. 5, p. 525–535, 1 set. 2020.
- FAIRBURN, C. G. et al. Transdiagnostic Cognitive-Behavioral Therapy for Patients With Eating Disorders: A Two-Site Trial With 60-Week Follow-Up. **American Journal of Psychiatry**, v. 166, n. 3, p. 311–319, mar. 2009.
- FAIRBURN, C. G. et al. A transdiagnostic comparison of enhanced cognitive behaviour therapy (CBT-E) and interpersonal psychotherapy in the treatment of eating disorders. **Behav Res Ther**, 2015. v. 70. p. 64-71, July 2015.
- FASSINO, S. et al. Factors associated with dropout from treatment for eating disorders: a comprehensive literature review. **BMC Psychiatry**, v. 9, n. 1, p. 67, 9 dez. 2009.
- FDA (Food and Drug Administration)**. FDA-Approved Drugs- lisdexamfetamine dimesylate. Site: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>. Acessado em janeiro de 2023.
- FLÜCKIGER, C. et al. Predicting Premature Termination Within a Randomized Controlled Trial for Binge-Eating Patients. **Behavior Therapy**, v. 42, n. 4, p. 716–725, 2011.
- FORCANO, L. et al. Prefrontal Cortex Neuromodulation Enhances Frontal Asymmetry and Reduces Caloric Intake in Patients with Morbid Obesity. **Obesity**, v. 28, n. 4, p. 696–705, 6 abr. 2020a.
- FORCANO, L. et al. Prefrontal Cortex Neuromodulation Enhances Frontal Asymmetry and Reduces Caloric Intake in Patients with Morbid Obesity. **Obesity**, v. 28, n. 4, p. 696–705, 6 abr. 2020b.
- FRANK, G. K. W. et al. Extremes of eating are associated with reduced neural taste discrimination. **International Journal of Eating Disorders**, v. 49, n. 6, p. 603–612, 1 jun. 2016.

- FREGNI, F. et al. Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 4, p. 256–313, 21 abr. 2021.
- GALVÃO, A. L.; CLAUDINO, A. M.; BORGES, M. B. F. Psicobiologia do apetite: A regulação episódica do comportamento alimentar. Em: **Transtornos alimentares e obesidade**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. p. 31–50.
- GELIEBTER, A.; OCHNER, C. N.; AVIRAM-FRIEDMAN, R. Appetite-Related Gut Peptides in Obesity and Binge Eating Disorder. **American Journal of Lifestyle Medicine**, v. 2, n. 4, p. 305–314, 2008.
- GIEL, K. E. et al. Binge eating disorder. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 8, n. 1, p. 16, 17 mar. 2022.
- GLUCK, M. E. et al. Neuromodulation targeted to the prefrontal cortex induces changes in energy intake and weight loss in obesity. **Obesity**, v. 23, n. 11, p. 2149–2156, nov. 2015.
- GOLDMAN, R. L. 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**, v. 56, n. 3, p. 741–746, jun. 2011.
- GONZÁLEZ, L. M. et al. Genetic variants in dopamine pathways affect personality dimensions displayed by patients with eating disorders. **Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity**, v. 26, n. 1, p. 93–101, 30 fev. 2021.
- GORDON, G. et al. Combining cognitive bias modification training (CBM) and transcranial direct current stimulation (tDCS) to treat binge eating disorder: study protocol of a randomised controlled feasibility trial. **BMJ Open**, v. 9, n. 10, p. e030023, 22 out. 2019.
- GRILO, C. M. et al. Rapid response predicts 12-month post-treatment outcomes in binge-eating disorder: theoretical and clinical implications. **Psychological Medicine**, v. 42, n. 04, p. 807–817, 16 abr. 2012.
- GUSS, J. L. et al. Binge Size Increases with Body Mass Index in Women with Binge-Eating Disorder. **Obesity Research**, v. 10, n. 10, p. 1021–1029, out. 2002.
- HARTOGSVELD, B. et al. Volume and Connectivity Differences in Brain Networks Associated with Cognitive Constructs of Binge Eating. **eneuro**, v. 9, n. 1, p. ENEURO.0080-21.2021, jan. 2022.
- HE, X. et al. Altered White Matter Microstructure in Adolescents and Adults with Bulimia Nervosa. **Neuropsychopharmacology** 2016 41:7, v. 41, n. 7, p. 1841–1848, 9 dez. 2015.
- ICETA, S. et al. Cognitive function in binge eating disorder and food addiction: A systematic review and three-level meta-analysis. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 111, p. 110400, dez. 2021.

- IMPERATORI, C. et al. Alterations of EEG functional connectivity in resting state obese and overweight patients with binge eating disorder: A preliminary report. **Neuroscience Letters**, v. 607, p. 120–124, 21 out. 2015.
- INUKAI, Y. et al. Comparison of Three Non-Invasive Transcranial Electrical Stimulation Methods for Increasing Cortical Excitability. **Frontiers in human neuroscience**, v. 10, p. 668, 2016.
- JAMES E. MITCHELL, MICHAEL J. DEVLIN, MARTINA DE ZWAAN, CAROL B. PETERSON, S. J. C. **Binge-Eating Disorder: Clinical Foundations and Treatment**. [s.l.: s.n.].
- JANSEN, A. A learning model of binge eating: Cue reactivity and cue exposure. **Behaviour Research and Therapy**, v. 36, n. 3, p. 257–272, mar. 1998.
- KAIDESOJA, M.; COOPER, Z.; FORDHAM, B. Cognitive behavioral therapy for eating disorders: A map of the systematic review evidence base. **International Journal of Eating Disorders**, 31 out. 2022.
- KESKI-RAHKONEN, A. Epidemiology of binge eating disorder: prevalence, course, comorbidity, and risk factors. **Current Opinion in Psychiatry**, v. 34, n. 6, p. 525–531, nov. 2021.
- KESSLER, R. C. et al. The Prevalence and Correlates of Binge Eating Disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. **Biological Psychiatry**, v. 73, n. 9, p. 904–914, maio 2013.
- KESSLER, R. M. et al. The neurobiological basis of binge-eating disorder. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 63, p. 223–238, abr. 2016.
- KLEIN, M. O. et al. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 39, n. 1, p. 31–59, 16 jan. 2019.
- KLOMJAI, W.; KATZ, R.; LACKMY-VALLÉE, A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. **Annals of physical and rehabilitation medicine**. v. 58, n. 4, p. 208-213, 2015.
- LANG, N. et al. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? **European Journal of Neuroscience**, v. 22, n. 2, p. 495–504, 21 jul. 2005.
- LAVAGNINO, L. et al. Inhibitory control in obesity and binge eating disorder: A systematic review and meta-analysis of neurocognitive and neuroimaging studies. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 68, p. 714–726, set. 2016.
- LEENAERTS, N. et al. The neurobiological reward system and binge eating: A critical systematic review of neuroimaging studies. **International Journal of Eating Disorders**, v. 55, n. 11, p. 1421–1458, 15 nov. 2022.
- LEVITAN, M. N. et al. Binge Eating Disorder: A 5-Year Retrospective Study on Experimental Drugs. **Journal of Experimental Pharmacology**, v. Volume 13, p. 33–47, jan. 2021.

- LOPES, F. M.; VIACAVAL, K. R.; BIZARRO, L. Attentional bias modification based on visual probe task: methodological issues, results and clinical relevance. **Trends in Psychiatry and Psychotherapy**, v. 37, n. 4, p. 183–193, 1 out. 2015.
- MANFREDI, L. et al. A Systematic Review of Genetic Polymorphisms Associated with Binge Eating Disorder. **Nutrients**, v. 13, n. 3, p. 848, 5 mar. 2021.
- MAROSI, K.; MATTSON, M. P. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 25, n. 2, p. 89–98, 2014.
- MARQUÉS-ITURRIA, I. et al. Affected connectivity organization of the reward system structure in obesity. **NeuroImage**, v. 111, p. 100–106, 2015.
- MERIGHI, A. et al. BDNF as a pain modulator. **Progress in Neurobiology**, v. 85, p. 297–317, 2008.
- METTLER, L. N. et al. White matter integrity is reduced in bulimia nervosa. **International Journal of Eating Disorders**, v. 46, n. 3, p. 264–273, 1 abr. 2013.
- MEULE, A. et al. Food cue-induced craving in individuals with bulimia nervosa and binge-eating disorder. **PLOS ONE**, v. 13, n. 9, p. e0204151, 1 set. 2018.
- MONTELEONE, P. et al. The 196G/A (val66met) polymorphism of the BDNF gene is significantly associated with binge eating behavior in women with bulimia nervosa or binge eating disorder. **Neuroscience Letters**, v. 406, n. 1–2, p. 133–137, 2006.
- MONTERO LANDEIRO, F. et al. Obesidade: Controle Neural e Hormonal do Comportamento Alimentar. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 10, n. 3, p. 236-245, 2011.
- MORALES, I.; BERRIDGE, K. C. ‘Liking’ and ‘wanting’ in eating and food reward: Brain mechanisms and clinical implications. **Physiology & Behavior**, v. 227, p. 113152, dez. 2020.
- MURDAUGH, D. L. et al. fMRI reactivity to high-calorie food pictures predicts short- and long-term outcome in a weight-loss program. **NeuroImage**, v. 59, n. 3, p. 2709–2721, 1 fev. 2012.
- MURPHY, R. et al. Cognitive behavioral therapy for eating disorders. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 33, n. 3, p. 611–627, 2010.
- NITSCHKE, M. A. et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. **Brain Stimulation**, v. 1, n. 3, p. 206–223, jul. 2008.
- NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. **The Journal of physiology**, v. 527 Pt 3, p. 633–9, 15 set. 2000.
- NÚÑEZ-NAVARRO, A. et al. Differentiating purging and nonpurging bulimia nervosa and binge eating disorder. **International Journal of Eating Disorders**, v. 44, n. 6, p. 488–496, set. 2011.
- OLIVA, R. et al. The impulsive brain: Neural underpinnings of binge eating behavior in normal-weight adults. **Appetite**, v. 136, p. 33–49, maio 2019.

- PEAT, C. M. et al. Comparative Effectiveness of Treatments for Binge-Eating Disorder: Systematic Review and Network Meta-Analysis. **European Eating Disorders Review**, v. 25, n. 5, p. 317–328, 2017.
- PERRI, R. L.; PERROTTA, D. Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex reduces cigarette craving in not motivated to quit smokers: A randomized, sham-controlled study. **Addictive Behaviors**, v. 120, p. 106956, set. 2021.
- REENTS, J.; PEDERSEN, A. Differences in Food Craving in Individuals With Obesity With and Without Binge Eating Disorder. **Frontiers in Psychology**, v. 12, 2 jun. 2021.
- RIEGER, E. et al. A comparison of quality of life in obese individuals with and without binge eating disorder. **International Journal of Eating Disorders**, v. 37, n. 3, p. 234–240, 2005.
- RÖSCH, S. A. et al. Evidence of fNIRS-Based Prefrontal Cortex Hypoactivity in Obesity and Binge-Eating Disorder. **Brain Sciences**, v. 11, n. 1, p. 19, 26 dez. 2020.
- SARUCO, E.; PLEGER, B. A Systematic Review of Obesity and Binge Eating Associated Impairment of the Cognitive Inhibition System. **Frontiers in Nutrition**, v. 8, 29 abr. 2021.
- SCHLÖGL, H. et al. Functional neuroimaging in obesity and the potential for development of novel treatments. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 4, n. 8, p. 695–705, ago. 2016.
- SCHMIDT, U. Binge eating and binge eating disorder. **European Eating Disorders Review**, v. 8, n. 5, p. 340–343, 1 out. 2000.
- SCHNEIDER, E.; HIGGS, S.; DOURISH, C. T. Lisdexamfetamine and binge-eating disorder: A systematic review and meta-analysis of the preclinical and clinical data with a focus on mechanism of drug action in treating the disorder. **European Neuropsychopharmacology**, v. 53, p. 49–78, dez. 2021.
- SONG, S. et al. Effects of single-session versus multi-session non-invasive brain stimulation on craving and consumption in individuals with drug addiction, eating disorders or obesity: A meta-analysis. **Brain Stimulation**, v. 12, n. 3, p. 606–618, maio 2019.
- SONG, S. et al. Reducing craving and consumption in individuals with drug addiction, obesity or overeating through neuromodulation intervention: a systematic review and meta-analysis of its follow-up effects. **Addiction**, v. 117, n. 5, p. 1242–1255, 21 maio 2022.
- SPERANZA, L. et al. Dopamine: The Neuromodulator of Long-Term Synaptic Plasticity, Reward and Movement Control. **Cells**, v. 10, n. 4, p. 735, 26 mar. 2021.
- STOJEK, M. et al. A systematic review of attentional biases in disorders involving binge eating. **Appetite**, v. 123, p. 367–389, 2018.
- STUNKARD, A. J. Eating patterns and obesity. **The Psychiatric quarterly**, v. 33, p. 284–95, abr. 1959.
- SVALDI, J. et al. Efficacy of psychotherapies and pharmacotherapies for Bulimia nervosa. **Psychological Medicine**, p. 1–13, 2018.

- TREASURE, J.; CARDI, V.; KAN, C. Eating in eating disorders. **European Eating Disorders Review**, v. 20, n. 1, 2012.
- TREASURE, J.; DUARTE, T. A.; SCHMIDT, U. Eating disorders. **The Lancet**, v. 395, n. 10227, p. 899–911, mar. 2020.
- UDO, T.; BITLEY, S.; GRILO, C. M. Suicide attempts in US adults with lifetime DSM-5 eating disorders. **BMC Medicine**, v. 17, n. 1, p. 1–13, 25 jun. 2019.
- UDO, T.; GRILO, C. M. Psychiatric and medical correlates of DSM-5 eating disorders in a nationally representative sample of adults in the United States. **The International journal of eating disorders**, v. 52, n. 1, p. 42–50, 1 jan. 2019.
- VAINIK, U. et al. Neurobehavioural correlates of body mass index and eating behaviours in adults: A systematic review. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 37, n. 3, p. 279–299, mar. 2013.
- VAINIK, U. et al. Neurobehavioral correlates of obesity are largely heritable. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 115, n. 37, p. 9312–9317, 11 set. 2018.
- VAL-LAILLET, D. et al. Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity. **NeuroImage. Clinical**, v. 8, p. 1–31, 2015a.
- VAL-LAILLET, D. et al. Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity. **NeuroImage: Clinical**, v. 8, p. 1–31, 1 jan. 2015b.
- VERZIIL, C. L. et al. The role of craving in emotional and uncontrolled eating. **Appetite**, v. 123, p. 146–151, abr. 2018.
- WALENDA, A. et al. Examining emotion regulation in binge-eating disorder. **Borderline Personality Disorder and Emotion Dysregulation**, v. 8, n. 1, p. 1–10, 1 dez. 2021a.
- WALENDA, A. et al. Emotion regulation in binge eating disorder. **Psychiatria Polska**, v. 55, n. 6, p. 1433–1448, 31 dez. 2021b.
- WANG, L. et al. Abnormal structural brain network and hemisphere-specific changes in bulimia nervosa. **Translational Psychiatry** 2019 9:1, v. 9, n. 1, p. 1–11, 27 ago. 2019.
- WATERS, A.; HILL, A.; WALLER, G. Bulimics' responses to food cravings: is binge-eating a product of hunger or emotional state? **Behaviour Research and Therapy**, v. 39, n. 8, p. 877–886, ago. 2001.
- WEYGANDT, M. et al. Diagnosing different binge-eating disorders based on reward-related brain activation patterns. **Human Brain Mapping**, v. 33, n. 9, p. 2135–2146, 30 set. 2012a.
- WEYGANDT, M. et al. Diagnosing different binge-eating disorders based on reward-related brain activation patterns. **Human Brain Mapping**, v. 33, n. 9, p. 2135–2146, 30 set. 2012b.
- WHO (World Health Organization). **Classificação internacional de doenças- 11ª versão (CID-11)**. Buscador de doenças (6B82- Binge Eating Disorder). (2019). Acesso em janeiro 2023. Disponível em: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>

- WOLFF, G. E.; CLARK, M. M. Changes in eating self-efficacy and body image following cognitive-behavioral group therapy for binge eating disorder: a clinical study. **Eating behaviors**, v. 2, n. 2, p. 97–104, 2001.
- YU, Y. et al. Gut hormones, adipokines, and pro- and anti-inflammatory cytokines/markers in loss of control eating: A scoping review. **Appetite**, v. 166, p. 105442, nov. 2021.
- YU, Y.; MILLER, R.; GROTH, S. W. A literature review of dopamine in binge eating. **Journal of Eating Disorders**, v. 10, n. 1, p. 11, 28 jan. 2022.
- ZALD, D. H.; TREADWAY, M. T. Reward Processing, Neuroeconomics, and Psychopathology. **Annual Review of Clinical Psychology**, v. 13, n. 1, p. 471–495, 8 maio 2017.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista a limitação do atual tratamento para TCA e o potencial efeito das técnicas neuromodulatórias na neurobiologia dos processos que regem esses transtornos, é possível hipotetizar que a ETCC e a TCC modulem circuitos comuns e/ou complementares ou possivelmente que a ETCC module circuitos compensatórios para otimizar os resultados da TCC. Portanto, este Ensaio Clínico Randomizado avaliou o efeito sinérgico da Terapia de Aconselhamento Nutricional (TAN) e da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) na gravidade dos sintomas da compulsão alimentar, avaliada pela Escala de Compulsão Alimentar Periódica (ECAP). De forma complementar também foram avaliadas medidas importantes na psicopatologia alimentar, como medidas de excitabilidade cortical e controle inibitórias, avaliado pela Inibição Intracortical Curta (SICI), aferido pela TMS e pelo Go/no-Go task, respectivamente, além de escalas que avaliam craving, comportamento alimentar, medidas antropométricas, como peso e medida de viés de atenção, avaliado através do visual probe task. No estudo 1, não encontramos efeito superior do tratamento combinado sobre os desfechos estudados. No entanto reportamos que os grupos que receberam a TAN sustentaram por mais tempo a melhora da gravidade da compulsão alimentar, avaliado no follow-up, mas não diferindo do tratamento apenas com ETCC ativo. Além disso, mudanças na excitabilidade cortical foram encontradas quando comparado o efeito do tempo, onde o grupo a-tDCS apresentou maiores valores no final do tratamento, quando comparado com o baseline, mas novamente não sendo diferente dos outros grupos. Também foi reportada melhora nos questionários de *craving* e de psicopatologia alimentar através do tempo, mas novamente sem diferença entre os grupos. Já no estudo 2 encontramos efeito da terapia combinada no aumento do viés de atenção em um nível consciente de processamento, o que pode indicar uma provável melhora na capacidade de processamento dos estímulos relacionados à recompensa.

O Ensaio Clínico possui diversas limitações, principalmente por ser um estudo piloto, com um pequeno tamanho amostral, apresentando um potencial erro do tipo II. Além disso o protocolo ocorreu durante a pandemia do COVID-19, com provável impacto clínico, além de significativas perdas amostrais. Apesar destas e outras limitações, conforme relatado no artigo 2, este estudo é um dos primeiros a avaliar a combinação das técnicas, sendo de extrema relevância ao entendimento dos possíveis mecanismos associados, além de servir de base para pesquisas futuras, visto que ainda há muito o que se construir, visto a incongruência terapêutica avaliada por diferentes protocolos de estudo.

Considerando estes fatores, evidenciamos que avanços no discernimento da psicopatologia do comportamento alimentar no TCA são de extrema importância e se fazem necessárias para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas adequadas, as quais sejam direcionadas ao manejo dos comportamentos alimentares disfuncionais, aumentando assim a resposta terapêutica.

## **PERSPECTIVAS FUTURAS**

Esta tese de doutorado corrobora com o enriquecimento do conhecimento acerca da neurobiologia do TCA. Sabe-se que tanto a TCC quanto a ETCC possuem impacto nas vias neurais disfuncionais deste transtorno, no entanto pouco se sabe sobre as suas prováveis conexões. A pesquisa nesta área está em crescente desenvolvimento, portanto estudos que investiguem a neurobiologia do transtorno, bem como ECRs se fazem extremamente necessários para a evolução do conhecimento e assim delineamento de abordagens terapêuticas mais assertivas, proporcionando assim uma melhora clínica significativa e duradoura.

## ANEXOS E/OU APÊNDICES

### ANEXO 1: CONSORT

CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a pilot or feasibility trial

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
<b>Title and abstract</b>			
	1a	Identification as a pilot or feasibility randomised trial in the title	94
	1b	Structured summary of pilot trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT abstract extension for pilot trials)	95
<b>Introduction</b>			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale for future definitive trial, and reasons for randomised pilot trial	96-99
	2b	Specific objectives or research questions for pilot trial	99
<b>Methods</b>			
Trial design	3a	Description of pilot trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	99
	3b	Important changes to methods after pilot trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	NA
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	100
	4b	Settings and locations where the data were collected	100
	4c	How participants were identified and consented	99
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	100-102
Outcomes	6a	Completely defined prespecified assessments or measurements to address each pilot trial objective specified in 2b, including how and when they were assessed	102-109
	6b	Any changes to pilot trial assessments or measurements after the pilot trial commenced, with reasons	NA
	6c	If applicable, prespecified criteria used to judge whether, or how, to proceed with future definitive trial	NA
Sample size	7a	Rationale for numbers in the pilot trial	109
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	NA
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	109
	8b	Type of randomisation(s); details of any restriction (such as blocking and block size)	109
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	109
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	109

Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	110
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	110
Statistical methods	12	Methods used to address each pilot trial objective whether qualitative or quantitative	110
<b>Results</b>			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were approached and/or assessed for eligibility, randomly assigned, received intended treatment, and were assessed for each objective	111
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	111
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	99
	14b	Why the pilot trial ended or was stopped	NA
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	127
Numbers analysed	16	For each objective, number of participants (denominator) included in each analysis. If relevant, these numbers should be by randomised group	124
Outcomes and estimation	17	For each objective, results including expressions of uncertainty (such as 95% confidence interval) for any estimates. If relevant, these results should be by randomised group	128 e 129
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed that could be used to inform the future definitive trial	NA
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	114-115
	19a	If relevant, other important unintended consequences	NA
<b>Discussion</b>			
Limitations	20	Pilot trial limitations, addressing sources of potential bias and remaining uncertainty about feasibility	120
Generalisability	21	Generalisability (applicability) of pilot trial methods and findings to future definitive trial and other studies	120-121
Interpretation	22	Interpretation consistent with pilot trial objectives and findings, balancing potential benefits and harms, and considering other relevant evidence	115-116
	22a	Implications for progression from pilot to future definitive trial, including any proposed amendments	NA
<b>Other information</b>			
Registration	23	Registration number for pilot trial and name of trial registry	99
Protocol	24	Where the pilot trial protocol can be accessed, if available	99
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	121
	26	Ethical approval or approval by research review committee, confirmed with reference number	99

## **ANEXO 2: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – ONLINE FORM**

Nº do CAAE: 10399619000005327

**Título do Projeto:** Efeito da terapia de aconselhamento nutricional associada à estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) na redução da compulsão alimentar: um ensaio clínico randomizado cego em paralelo controlado com uso simulado

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar o uso de uma técnica de estimulação cerebral associado à terapia nutricional para redução do número de episódios de compulsão alimentar em pacientes com Transtorno de Compulsão Alimentar (TCA). Esta pesquisa está sendo realizada pelo Laboratório de Dor & Neuromodulação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes:

- Você será sorteado para o grupo ETCC com uso “ativo” ou “simulado” + Terapia de aconselhamento nutricional ou apenas ETCC “ativo” ou apenas Terapia de aconselhamento nutricional. Se você for do grupo ETCC, o procedimento iniciará com a localização do ponto em que usaremos os eletrodos. Após, eles serão colocados, com auxílio de uma toca, em dois locais na sua cabeça. Depois o aparelho será ligado nos parâmetros pré-estabelecidos durante 20 minutos. As sessões serão realizadas em casa, sendo apenas a primeira no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no Centro de Pesquisa Clínica. Serão 28 sessões no total, 25 sessões realizadas de segunda a sexta (1x/dia), por 5 semanas + 3 sessões (1x por semana) por 3 semanas, totalizando 8 semanas.

- As sessões de terapia de aconselhamento nutricional (TAN) serão semanais, a distância, com objetivo de orientação sobre questões psicológicas e alimentares. A primeira sessão será em formato de conversa e as outras em forma de vídeos educativos.

- Você deverá preencher questionários, via google forms a distância, que verificarão seu perfil alimentar, hábitos de vida e sua qualidade de sono. Será necessário coletar duas amostras de sangue, o volume é de 10 ml a cada coleta, o equivalente a duas colheres de sopa. As amostras de sangue serão coletadas antes de iniciar o estudo e ao final da primeira intervenção. O sangue será coletado para avaliação dos efeitos do equipamento testado, por meio da avaliação de marcadores sanguíneos relacionados à capacidade do cérebro de se remodelar –

BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro) e para avaliação de marcadores de composição corporal (leptina).

- Todos os participantes realizarão uma avaliação dos sinais emitidos pelo cérebro (excitabilidade cortical), um teste que avalia impulsividade (go/no go) e um teste que avalia viés de atenção (Visual Probe Task) de forma presencial no Centro de Pesquisa Clínica.

- Será avaliado seu peso, altura e circunferência abdominal (Exame físico) no mesmo dia que será feita a coleta de sangue e após você deverá aferir seu peso e circunferência abdominal em casa semanalmente (serão fornecidos os equipamentos).

Figura explicativa dos procedimentos:

AVALIAÇÃO BASAL	AVALIAÇÃO -Fase intensiva: 25 sessões de ETCC -Fase de manutenção: 3 sessões de ETCC	AVALIAÇÃO FINAL	AVALIAÇÃO ACOMPANHAMENTO
Entrega da ETCC e realização de 1 sessão	ETCC em casa (5x/semana) + TAN em casa (1x/semana)		
Questionários (online) Entrevista Clínica (online) Exame físico (presencial) Coleta de sangue (presencial) Teste impulsividade (go/no go) e Teste viés de atenção (Visual probe task) e Medida de Excitabilidade cortical (TMS) – (presencial) TEMPO ESTIMADO PRESENCIAL: 1h	Questionários na quinta semana (online) Exame físico semanal (em casa)  TEMPO ESTIMADO: 30min/semana	Questionários (online) Exame físico (presencial) Coleta de sangue (presencial) Teste impulsividade (go/no go) e Teste viés de atenção (Visual probe task) e Medida de Excitabilidade cortical (TMS) – (presencial) TEMPO ESTIMADO PRESENCIAL: 1h	Questionários (online) Exame físico (em casa)

Nem você nem o pesquisador responsável saberão qual dos grupos de ETCC “ativo” ou “simulado” você está. Ao final do estudo o grupo será desvendado. Os grupos “simulado” têm uma importante função neste estudo, pois estes grupos nos permitirão verificar se o tratamento ambulatorial e domiciliar teve efeito e também comparar os resultados encontrados em cada um deles.

**Possíveis riscos e desconfortos:** um possível desconforto do presente estudo poderá ser sentido, em algumas pessoas, na coleta de sangue. O tratamento pode produzir algum risco ou desconforto durante a aplicação. Poderá ocorrer vermelhidão, sensações de coceira, leve formigamento no local onde serão colocados os eletrodos. Você também poderá sentir sonolência, porém não necessita de acompanhante na aplicação ambulatorial, pois a sonolência

é de intensidade leve. Pode ocorrer desconforto no momento da resposta aos questionários. Possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são o auxílio na descoberta de novas tratamentos para o Transtorno de Compulsão alimentar. Além disso, caso você não seja sorteado para o grupo ativo, você receberá da mesma forma a terapia nutricional, visando orientação e auxílio para a redução dos sintomas.

**Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória.**

Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos. Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Prof. Dr. Wolnei Caumo, pelo telefone [3359-6377], com o pesquisador Nut. Jéssica Elkfury, pelo telefone (51)99919-5599 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, e-mail [cep@hcpa.edu.br](mailto:cep@hcpa.edu.br) ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Você concorda em participar da pesquisa?

( ) Sim, concordo em participar da pesquisa.

### ANEXO 3: PRODUÇÃO DURANTE O PERÍODO DO DOUTORADO PUBLICAÇÕES



> Arch Endocrinol Metab. 2021 Nov 24;65(6):713-722. doi: 10.20945/2359-3997000000406.  
Epub 2021 Sep 29.

## Dysfunctional eating behavior in fibromyalgia and its association with serum biomarkers of brain plasticity (BDNF and S100B): an exploratory study

Jéssica Lorenzi Elkfury<sup>1 2</sup>, Luciana C Antunes<sup>1 2 3</sup>, Letícia Dal Moro Angoleri<sup>2 4</sup>, Raquel Busanello Sipmann<sup>2 4</sup>, Andressa de Souza<sup>5 6</sup>, Iraci Lucena da Silva Torres<sup>4 7</sup>, Wolnei Caumo<sup>1 2 4 8</sup>

Medicine (Baltimore). 2019 Jan; 98(3): e13477.

PMCID: PMC6370006

Published online 2019 Jan 18. doi: 10.1097/MD.00000000000013477

PMID: 30653087

## Potency of descending pain modulatory system is linked with peripheral sensory dysfunction in fibromyalgia

An exploratory study

Aline Patrícia Brietzke, PhD,<sup>a,b</sup> Luciana Conceição Antunes, PhD,<sup>a,b</sup> Fabiana Carvalho, PhD,<sup>a,b</sup> Jessica Elkifury,<sup>a,b</sup> Assunta Gasparin,<sup>a,b</sup> Paulo Roberto Stefani Sanches, PhD,<sup>c</sup> Danton Pereira da Silva Junior, PhD,<sup>c</sup> Jairo Alberto Dussán-Sarria, MD, PhD,<sup>b</sup> Andressa Souza, PhD,<sup>b</sup> Iraci Lucena da Silva Torres, PhD,<sup>b</sup> Felipe Fregni, MD, PhD,<sup>d</sup> and Wolnei Caumo MD, PhD<sup>a,b,e,f,\*</sup>

## DISTINCT ASPECTS OF PAIN CATASTROPHIZING ACCORDING TO CHRONIC PAIN SYNDROMES

Maxciel Zortea<sup>1,2</sup>, Luciana da Conceição Antunes<sup>1,2</sup>, Joice Dickel Segabinazi<sup>1,2,3</sup>, Gerardo Beltran Serrano<sup>1,2</sup>, Jéssica Lorenzi Elkfury<sup>1,2</sup>, Fabiana Carvalho<sup>1,2</sup>, Vinicius Santos<sup>1,2</sup>, Wolnei Caumo<sup>1,2</sup>

Clin Biomed Res. 2018;38(1):42-49

<http://dx.doi.org/10.4322/2357-9730.77809>

## ATIVIDADES DOCÊNCIA

DocuSign Envelope ID: 047656C8-5768-4044-B04C-591E7D15F70C



Empresa: 8 - Soc. Educacao Ritter dos Reis Ltda.  
Local: 802 - Soc. Educ Ritter dos Reis 802  
Folha: 8023 - Horistas  
CNPJ: 87.248.522/0003-57  
Gerado em: 11/01/2022 15:09

### Contrato de Trabalho

**CONTRATANTE:** Soc. Educacao Ritter dos Reis Ltda., entidade mantenedora do Centro Universitário Ritter dos Reis e da Faculdade Porto-Alegrense, com sede na Avenida Manoel Elias, 2001, Jardim Leopoldina, CEP: 91240-261, na cidade de PORTO ALEGRE, Estado do Rio Grande do Sul, inscrita no CNPJ/MF sob o nº.87.248.522/0007-80.

**CONTRATADO:** JESSICA LORENZZI ELKFURY, CPF \_\_\_\_\_, Brasileira, Solteiro, residente e domiciliado Avenida \_\_\_\_\_

Pelo presente instrumento, as partes acima qualificadas contratam a prestação de trabalho docente, de conformidade com as seguintes cláusulas:

**CLÁUSULA PRIMEIRA:** O CONTRATADO admitido em 01/02/2022 para o exercício das funções de Professor, sendo enquadrado na categoria funcional de Professor DNS I nos termos do Plano de Carreira.

São Paulo, 12 de abril de 2022.

### Declaração

Declaro que a Profa. Ms. Jéssica Lorenzzi Elkfury, pertence ao corpo docente ao Centro Universitário de Serra Gaúcha como professora responsável nas disciplinas do Curso de Graduação de Nutrição, modalidade a distância, ministrando as disciplinas contidas na relação apresentada no quadro a seguir, especificadas por semestre.

Essa declaração tem apenas a finalidade de cômputo para participação no concurso para prova da UFRGS - edital 04/2022 - tendo o tema: Atividades de ensino de graduação na subárea do Concurso.

2019.2
Higiene e legislação
Ética
Técnica Dietética
Bioestatística
Políticas públicas

2020/1
Metodologia da pesquisa
Bioquímica e história da alimentação
Bromatologia

2021/2
Atividade física
Antropometria

Respeitosamente,

Prof. Ms. Alessandra Fabiana Cavalcante.  
Gerente de Graduação EaD e Educação Profissional

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
Graduação em Nutrição



### CERTIFICADO

Atestamos para os devidos fins que **Jéssica Elkfury** foi coorientadora do Trabalho de Conclusão de Curso de Lizia Nardi Menegassi, intitulado "INFLUÊNCIA DA TERAPIA DE ACONSELHAMENTO NUTRICIONAL ASSOCIADA À ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC) EM ATITUDES ALIMENTARES E CONSUMO ALIMENTAR DE MULHERES COM TRANSTORNO DE COMPULSÃO ALIMENTAR", da graduação de Nutrição da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

## CURSOS E PALESTRAS MINISTRADOS

### CERTIFICADO

Nutricionista – Jéssica Elkfury

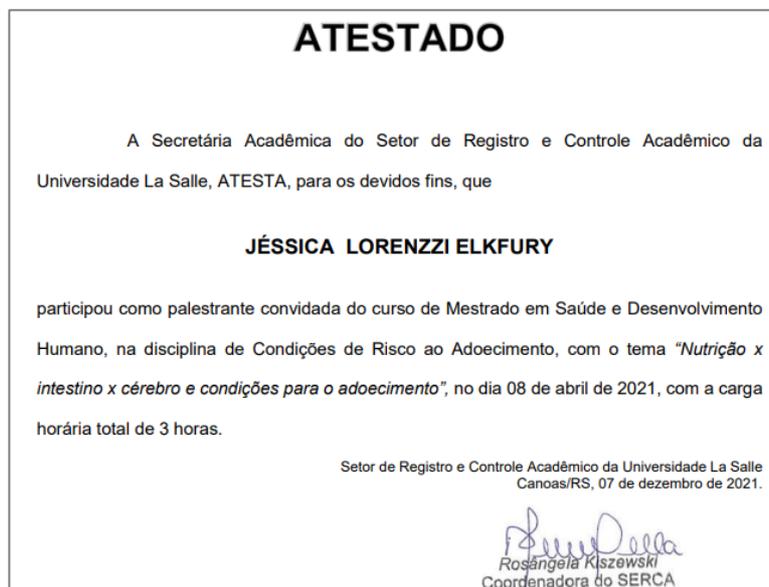
Palestrou via Webconferência para o curso de Nutrição do UniRitter – TRANSTORNOS ALIMENTARES, no período de 12 de novembro de 2021, na turma de Nutrição na Infância e Adolescência com carga horária total de 6 horas.



  
Marina A. Amaral  
Nutricionista  
CRN 15509

**Prof. Marina. Azambuja Amaral**  
Coordenadora Pedagógica do Curso de Graduação em Nutrição  
marina\_amaral@uniritter.edu.br





## [Curso] Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua para Profissionais da Área da Saúde - FUNDAMED

### MÓDULO IV - 13/10

(Entre as aulas haverá 10 min para questões)

Dr. Douglas Teixeira Leffa - *TDCS no transtorno do Déficit de atenção* (19h -19h30)

Jéssica Elkfury - *TDCS na compulsão alimentar* (19h40- 20h10)

Maxciel Zortea - *TDCS na reabilitação cognitiva* (20h20 - 20h50)

Prof. Wolnei Caumo - *Evidências sobre a TDCS no contexto clínico e o potencial avanço com o uso domiciliar* (21h - 21h30)

## BANCAS



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

### DECLARAÇÃO

Declaro, para os devidos fins, que **Jéssica Lorenzzi Elkfur** avaliou o Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) submetido ao curso de Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina, no semestre 2021.2 como pré-requisito para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição, especificado abaixo:

**Título do TCC:** Transtorno Alimentar Restritivo Evitativo: uma revisão narrativa da literatura

**Aluna:** Vitória Damo Curtarelli

**Orientadora:** Profa Dra Luciana da Conceição Antunes

Florianópolis, 31 de março de 2022.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
COORDENADORIA DO CURSO DE LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS EaD/UAB  
Caixa Postal 476 - Fone: (048) 3721-4770 – E-mail: biologia.ead@contato.ufsc.br

### DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins que Jessica Lorenzi Elkfury participou da banca examinadora da defesa do Trabalho de Conclusão de Curso, intitulado "**Obesidade e Trabalho de Turno: possíveis contribuições da cronodisruptura no comportamento alimentar**", da aluna Renata Rosa Gonçalves, do Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas na Modalidade a Distância, realizada no dia 10 de novembro de 2022, por meio de sistema de áudio e vídeo, em tempo real, conforme Portaria Normativa Nº 002/2020/PROGRAD, da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

Florianópolis, 21 de novembro de 2022.

## AVALIADORA REVISTA

 Fernanda Rabaioli da Silva <fernanda.silva@unilasalle.edu.br>  
Para: Você

### ATESTADO

Atestamos, para os devidos fins, que Jessica Elkfury, atuou como parecerista da Revista Saúde e Desenvolvimento Humano (ISSN 2317-8582) no ano de 2022. A atuação consistiu na elaboração de um parecer científico para um artigo submetido à revista (método double-blind review).

Essa atuação pode ser registrada na Plataforma Lattes, como trabalho técnico: "Parecer para Revista Saúde e Desenvolvimento Humano".

Fernanda Rabaioli da Silva  
Universidade La Salle, Canoas, Brasil  
fernanda.silva@unilasalle.edu.br  
Editor

---

Saúde e Desenvolvimento Humano  
[http://revistas.unilasalle.edu.br/index.php/saude\\_desenvolvimento](http://revistas.unilasalle.edu.br/index.php/saude_desenvolvimento)

## PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS



**39ª** **Semana Científica do HCPA** **Gestão da pesquisa aplicada à saúde**  
De 30 de setembro a 4 de outubro de 2019

Certificamos que o trabalho **RELAÇÃO ENTRE SINTOMAS DEPRESSIVOS, ANSIOSOS E DE DOR COM ALIMENTAÇÃO EMOCIONAL E FOOD-CRAVING EM MULHERES COM FIBROMIALGIA: UM ESTUDO EXPLORATÓRIO** de autoria de SAMARA MACHADO BRUCK; MANOELA NEVES DA JORNADA; BETINA FRANCESCHINI TOCCHETTO; LUCIANA DA CONCEIÇÃO ANTUNES; LETÍCIA RAMALHO; JÉSSICA LORENZI ELKFURY; WOLNEI CAUMO, foi apresentado na modalidade E-POSTER na 39ª Semana Científica do HCPA, realizada no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de 30 de setembro a 4 de outubro de 2019.



Prof. Nadine Oliveira Clausell  
Diretora-Presidente do Hospital de Clínicas

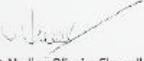


Prof. Patricia Ashton-Prolla  
Coordenadora do GPPG



**38ª** **Semana Científica do HCPA** **Tecnologias disruptivas em saúde**  
22 a 26 de outubro de 2018

Certificamos que o trabalho **MECANISMOS HOMEOSTÁTICOS E HEDONISTAS DO COMPORTAMENTO ALIMENTAR NA FIBROMIALGIA** de autoria de BRUNA DIMER; JÉSSICA LORENZI ELKFURY; LUCIANA DA CONCEIÇÃO ANTUNES; LETÍCIA ANGOLERI; RAQUEL SIPMANN; WOLNEI CAUMO, foi apresentado na modalidade E-POSTER na 38ª Semana Científica do HCPA, realizada no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de 22 a 26 de outubro de 2018.



Prof. Nadine Oliveira Clausell  
Diretora-Presidente do Hospital de Clínicas



Prof. Patricia Ashton-Prolla  
Coordenadora do GPPG

Participação

a autenticidade deste documento pode ser verificada através da URL:  
<https://sgce.hcpa.edu.br/sgce/validar/1B485B3C>

