

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Instituto de Ciências Biológicas
Programa de Pós-Graduação em Neurociências**

LUÍZA REIS AMARAL FONSECA

**A INFLUÊNCIA DO EIXO CÉREBRO-INTESTINO NAS ALTERAÇÕES
ALIMENTARES ENVOLVENDO O TRANSTORNO DE COMPULSÃO
ALIMENTAR**

Belo Horizonte
2023

LUÍZA REIS AMARAL FONSECA

**A INFLUÊNCIA DO EIXO CÉREBRO-INTESTINO NAS ALTERAÇÕES
ALIMENTARES ENVOLVENDO O TRANSTORNO DE COMPULSÃO
ALIMENTAR**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Especialização em Neurociências da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista em Neurociências.

Orientadora: Profª. Dra. Luciene Bruno Vieira

Belo Horizonte
2023

043 Fonseca, Luíza Reis Amaral.
A influência do eixo cérebro-intestino nas alterações alimentares envolvendo o transtorno de compulsão alimentar [manuscrito] / Luíza Reis Amaral Fonseca. – 2023.
44 f.: il. ; 29,5 cm.

Orientadora: Profa. Dra. Luciene Bruno Vieira.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Especialização em Neurociências da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista em Neurociências.

1. Neurociências. 2. Transtorno da Compulsão Alimentar. 3. Microbioma Gastrointestinal. 4. Disbiose. I. Vieira, Luciene Bruno. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 612.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

ATA DE DEFESA DE MONOGRAFIA DA ALUNA

LUÍZA REIS AMARAL FONSECA

Realizou-se, no dia 24 de março de 2023, às 10:00 horas, Sala Virtual, da Universidade Federal de Minas Gerais, a 233ª defesa de monografia, intitulada *A INFLUÊNCIA DO EIXO CÉREBRO-INTESTINO NAS ALTERAÇÕES ALIMENTARES ENVOLVENDO O TRANSTORNO DE COMPULSÃO ALIMENTAR*, apresentada por LUÍZA REIS AMARAL FONSECA, número de registro 2020683193, graduada no curso de NUTRIÇÃO, como requisito parcial para a obtenção do certificado de Especialista em NEUROCIÊNCIAS E SUAS FRONTEIRAS, à seguinte Comissão Examinadora: Profa. Luciene Bruno Vieira - Orientadora (UFMG), Profa. Cristina Martins e Silva (UFES), Prof. Diogo de Barros Peruchetti (UFMG).

A Comissão considerou a monografia: Aprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 24 de março de 2023.

Nilda Lucas Laurindo - Secretário(a)

Assinatura dos membros da banca examinadora:

Profa. Luciene Bruno Vieira (Doutora)

Profa. Cristina Martins e Silva (Doutora)

Prof. Diogo de Barros Peruchetti (Doutor)



Documento assinado eletronicamente por **Luciene Bruno Vieira**, Professora do Magistério Superior, em 24/03/2023, às 12:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Diogo de Barros Peruchetti, Professor do Magistério Superior**, em 24/03/2023, às 12:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cristina Martins e Silva, Usuário Externo**, em 24/03/2023, às 13:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2144050** e o código CRC **DBC7D995**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a minha mãe, Viviane, a minha avó, Ione, e a minha família e amigos por todo o apoio e carinho.

Agradeço também ao Emanuel e à Aline por suas contribuições durante a pesquisa.

Agradeço a minha orientadora Prof^ª. Dr^ª. Luciene Bruno Vieira e a Dr^ª. Roberta dos Santos Ribeiro, que me auxiliaram durante todo o processo de pesquisa.

Agradeço à Prof^ª. Dr^ª. Cristina Martins e Silva e ao Prof. Dr. Diogo de Barros Peruchetti por gentilmente participarem da minha defesa.

RESUMO

Este trabalho de pesquisa é uma revisão integrativa de literatura que enfoca possíveis relações entre a disbiose intestinal e alterações no comportamento alimentar associado ao Transtorno de Compulsão Alimentar (TCA) em humanos. Através dele, buscou-se caracterizar e identificar evidências da literatura que corroborem essas relações e hipotetizar sobre como o padrão de disbiose intestinal associado a esse transtorno alimentar poderia contribuir para alterações no comportamento alimentar. Para alcançar esses objetivos utilizou-se estudos de BRETON *et al.* (2016) e TENNOUNE *et al.* (2014), que versam sobre concentrações plasmáticas de peptidase caseinolítica B (ClpB) em indivíduos com transtornos alimentares, de LEYROLLE *et al.* (2020), que fez um sequenciamento da microbiota intestinal de indivíduos obesos com ou sem Transtorno de Compulsão Alimentar e de CARLOS *et al.* (2022), que fez um estudo com administração de dois tipos de probióticos em pacientes após cirurgia bariátrica. A partir desta pesquisa, evidenciou-se o papel do ClpB como potencial modulador de contribuição fisiopatológica, já que em roedores, a ClpB é capaz de ativar diretamente neurônios hipotalâmicos anorexígenos, de tal forma, trazendo redução na ingestão alimentar e possíveis efeitos benéficos no tratamento do TCA. Embora os trabalhos elencados pelo presente estudo sugiram que potenciais alterações de disbiose possam estar presentes no TCA, é preciso salientar que as evidências levantadas até então possuem importantes limitações, não permitindo uma análise acurada dos dados listados e o estabelecimento de padrões, como pretendido anteriormente nos objetivos elencados por este trabalho. Além disso, esta revisão permitiu observar que ainda existem poucas evidências que suportem o fato de que a disbiose pode estar associada com alterações no comportamento alimentar no TCA, apesar dos estudos arregimentados tratarem dessa relação. Ademais, nesta pesquisa concluiu-se que ainda não é conhecido qual o padrão de disbiose em indivíduos com TCA, bem como se intervenções para a modulação da microbiota seriam efetivas para reduzir as alterações comportamentais.

Palavras-chave: Transtorno de Compulsão Alimentar; Microbiota Intestinal; Eixo Microbiota Intestinal-Cérebro.

ABSTRACT

This research work is an integrative literature review that focuses on possible relationship between intestinal dysbiosis and changes in eating behavior associated with Binge Eating Disorder (BED) in humans. Thus, we sought to characterize and identify evidence from the literature that corroborate these relationships and hypothesize about how the pattern of intestinal dysbiosis associated with this eating disorder could contribute to changes in eating behavior. To achieve these objectives, studies by BRETON *et al.* (2016) and TENNOUNE *et al.* (2014), which approach plasma concentrations of caseinolytic peptidase B (ClpB) in individuals with eating disorders, by LEYROLLE *et al.* (2020), who performed a sequencing of the intestinal microbiota of obese individuals with or without Binge Eating Disorder and CARLOS *et al.* (2022), who conducted a study with the administration of two types of probiotics in patients after bariatric surgery. Through this research, the role of ClpB as a potential modulator of pathophysiological contribution was evidenced, since, in rodents, ClpB is capable of directly activating anorectic hypothalamic stimulators, in such a way, reduction in food intake and possible beneficial effects in Binge Eating Disorder treatment. Although the works listed in the present study suggest that potential alterations of dysbiosis may be present in the BED, it is necessary to emphasize that the evidence justified so far has important restrictions, not allowing an accurate analysis of the prescribed data and the establishment of standards, as planned in the objectives listed in this work. In addition, this research allows us to observe that there is still little evidence to support the fact that dysbiosis may be associated with changes in eating behavior in BED, despite the assembled studies dealing with this relationship. In addition, in this research, it was concluded that the pattern of dysbiosis in individuals with BED is not yet known, as well as whether interventions for modulating the microbiota would be effective in reducing behavioral changes.

Keywords: Binge-eating, Disorder; Gut Microbiome; Gut-Brain Axis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Modelo de feedback negativo de adiposidade e regulação do peso corporal.	15
Figura 2: Regulação da homeostase de energia pelo SNC.	16
Figura 3: Integração da homeostase em longo prazo e sinais de saciedade em curto prazo. ...	17
Figura 4: Comportamento alimentar saudável vs. comportamento alimentar compulsivo.	20

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Resumo dos artigos analisados	28
---	----

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	10
1.1	Impactos da transição nutricional no comportamento alimentar.....	10
1.2	Aspectos gerais e epidemiológicos sobre o transtorno de compulsão alimentar (TCA).....	11
1.3	Aspectos neurobiológicos associados à fisiopatologia do TCA.....	13
1.3.1	Regulação homeostática do comportamento alimentar.....	13
1.3.2	Neurobiologia do TCA.....	18
1.4	Alterações da microbiota intestinal em transtornos alimentares.....	20
1.4.1	Microbiota intestinal e regulação do comportamento alimentar.....	20
1.4.2	Disbiose e regulação patológica do comportamento alimentar.....	22
2.	OBJETIVOS.....	24
2.1	Objetivo Geral.....	24
2.2	Objetivos específicos.....	24
3.	MÉTODOS.....	25
4.	RESULTADOS.....	26
4.1	Evidências diretas associadas à relação entre disbiose intestinal e TCA.....	26
4.2	Evidências indiretas associadas à relação entre disbiose intestinal e TCA.....	26
5.	DISCUSSÃO.....	30
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	32
	REFERÊNCIAS.....	33

1. INTRODUÇÃO

1.1 Impactos da transição nutricional no comportamento alimentar

Os hábitos alimentares da população mundial modificaram-se fortemente nas últimas décadas, além de terem sido significativamente impactados pelo crescimento no processo de industrialização e urbanização (VAZ, 2012). Desde meados do século XX, o mundo passa pelo processo chamado transição nutricional, que é caracterizado pela redução da subnutrição e o aumento da prevalência do excesso de peso (TARDIDO *et al.*, 2006). Neste sentido, o aumento exponencial no consumo de alimentos ultraprocessados, que consistem em alimentos hiperpalatáveis e hipercalóricos, constitui-se peça chave no estabelecimento da transição nutricional como fenômeno global. Vale ressaltar que mudanças em parâmetros econômicos, demográficos e sociais contribuíram para a maior popularização de alimentos dessa natureza (TARDIDO *et al.*, 2006; VAZ, 2012; BAKER *et al.*, 2020). Adicionalmente, a hiperpalatabilidade, a conveniência e o uso de marketing intensivo são alguns dos fatores apontados para explicar, no âmbito populacional, o consumo excessivo dos alimentos ultraprocessados (BAKER *et al.*, 2020). Neste cenário, é importante destacar que o consumo em excesso de alimentos desta natureza trouxe mudanças no perfil de saúde da população mundial (TARDIDO *et al.*, 2006; VAZ, 2012; BAKER *et al.*, 2020). Estudos transversais e de coorte que aplicam a classificação NOVA dos alimentos (uma ferramenta que agrupa os alimentos de acordo com o nível de processamento) em países de média e alta renda encontraram uma grande contribuição dos alimentos ultraprocessados na ingestão calórica total dos indivíduos, o que resultou em uma dieta de baixa qualidade nutricional e maiores riscos de mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis (LOUZADA *et al.*, 2017; MACHADO *et al.*, 2019; BAKER *et al.*, 2020). Salienta-se que a obesidade pode estar associada a um quadro de desnutrição, muitas vezes de forma subdiagnosticada por falta de investigação ou de ferramentas para avaliação (DICKERSON *et al.*, 2022). Por serem hipercalóricos (alta densidade calórica), ricos em gorduras totais e saturadas e em açúcares e reduzidos em proteínas e fibras, os alimentos ultraprocessados possuem baixa qualidade nutricional (ASGARI *et al.*, 2022). De tal forma, esses alimentos, quando ingeridos em excesso, podem levar ao ganho de peso e, ao mesmo tempo, à ingestão insuficiente de nutrientes, gerando um quadro de obesidade associada a desnutrição (SOARES *et al.*, 2013).

Além disso, a inserção cotidiana de alimentos ultraprocessados e a diminuição no consumo de alimentos *in natura* e minimamente processados também impacta uma gama de

comportamentos, a incluir, o comportamento alimentar (SILVA *et al.*, 2018; AYTON *et al.*, 2020). Neste sentido, nas últimas décadas tem se discutido sobre os efeitos de alimentos hipercalóricos/ hiperpalatáveis em comportamentos adictivos quanto à ingestão alimentar (RIBEIRO; SANTOS, 2013). Naturalmente, existem alimentos que são ricos em açúcares, como frutas, e alimentos ricos em gorduras, como castanhas, entretanto, os dois macronutrientes são raramente encontrados juntos de forma natural e em altas concentrações no mesmo alimento. Através do processamento dos alimentos, é possível que seja feita uma adição artificial elevada de açúcares e de gorduras em um mesmo alimento (SCHULTE *et al.*, 2015). De tal forma, pode-se conjecturar que exista uma relação entre o processamento de um alimento, que fará com que haja um aumento na concentração de um agente potencialmente viciante já contido ou adicionado a ele, e o aumento do seu potencial de adicção. Existem compostos que podem servir como gatilhos químicos ou metabólicos para a adicção por alimentos. Os alimentos processados com adição ou concentração de gordura e carboidratos refinados são considerados os mais favoráveis a desencadear respostas de adicção quando comparados a alimentos mais próximos de sua forma natural (LENNERZ e LENNERZ, 2018; PURSEY *et al.*, 2017; SCHULTE *et al.*, 2015). De fato, estudos recentes demonstraram uma prevalência mundial de 20% nos diagnósticos de adicção em alimentos ultraprocessados, sendo a prevalência maior em adultos comparada com crianças e adolescentes, o que sugere que os sintomas se desenvolvem ao longo do tempo, assim como em outros tipos de adicção (WISS, 2022). Além disso, constatou-se que a exposição aumentada a alimentos ultraprocessados poderia contribuir para alterações neurobiológicas relacionadas ao autocontrole, escolhas e consumo alimentar, o que poderia acarretar em maior risco para o desenvolvimento de transtornos alimentares (TA), incluindo o transtorno de compulsão alimentar (TCA) (VAZ, 2012; VOLKOW *et al.*, 2012; SILVA *et al.*, 2018; AYTON *et al.*, 2020; CONTRERAS-RODRIGUEZ *et al.*, 2022; WISS, 2022).

1.2 Aspectos gerais e epidemiológicos sobre o transtorno de compulsão alimentar (TCA)

A compulsão alimentar é um transtorno de comportamento alimentar caracterizado pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Psiquiátrica Americana (DSM-5) como: ingestão de uma porção de alimentos maior do que outros indivíduos consumiriam em conjunturas semelhantes em um período de duas horas. O indivíduo ingere alimentos de forma mais rápida que o normal, até se sentir “incomodamente saciado” durante esses episódios de compulsão, mesmo sem sentir os sintomas físicos de fome (APA, 2014). Além disso, são comuns os relatos de sentimentos de vergonha e culpa

relacionados ao volume da ingestão alimentar, assim como uma sensação de falta de controle sobre o ato de comer, segundo a Associação Americana de Psicologia (APA, 2014). Vale lembrar que, embora episódios de compulsão alimentar também estejam presentes em outros transtornos alimentares, como Anorexia e Bulimia Nervosa (BN), distúrbios de autoimagem, comportamentos compensatórios impróprios para prevenir o ganho de peso não são comumente relacionados ao TCA, constituindo assim potencial elemento diagnóstico diferencial (GIEL *et al.*, 2022). Por exemplo, diferentemente do TCA, na BN os episódios de compulsão alimentar são seguidos de esforços para compensar o excesso através de recursos como: vômito provocado, exercícios físicos muito intensos ou o uso de purgativos ou jejum (APA, 2014). Estudos mostram que tanto no TCA quanto na BN podem existir sérias complicações como obesidade, diabetes e doenças relacionadas como a hipertensão arterial (HERMAN; BAJAKA, 2021).

Em relação aos seus aspectos epidemiológicos, o TCA é apontado como o transtorno alimentar mais prevalente no mundo, correspondendo a uma taxa de 0,9% de prevalência (SANTOMAURO *et al.*, 2021; ERSKINE; WHITEFORD, 2018). Além disso, é demonstrado que este transtorno é mais prevalente em mulheres do que em homens (1.4%, 1.1–1.7% e 0.4%, 0.3–0.6%, respectivamente), sendo frequentemente associado à obesidade (ERSKINE; WHITEFORD, 2018; GIEL *et al.*, 2022). De fato, é estimado que enquanto o TCA afete cerca de 2-4,4% da população geral, e esta proporção pode chegar na faixa de 10-20% em indivíduos obesos, o que demonstra uma maior susceptibilidade deste grupo (VARNADO *et al.*, 1997; GALMICHE *et al.*, 2019). Vale ressaltar que o TCA também se manifesta, em menor prevalência, em indivíduos não obesos ou com IMC na faixa de eutrofia (VITOLLO; BORTOLINI; HORTA, 2006).

Embora envolva componentes genéticos, as causas do TCA ainda não são completamente elucidadas. Contudo alguns estudos sugerem que mecanismos neurobiológicos de controle do apetite parecem estar alterados, contribuindo para o desenvolvimento de aspectos sintomáticos e comportamentais desta doença (TENNOUNE, 2014; GIEL *et al.*, 2022).

1.3 Aspectos neurobiológicos associados à fisiopatologia do TCA

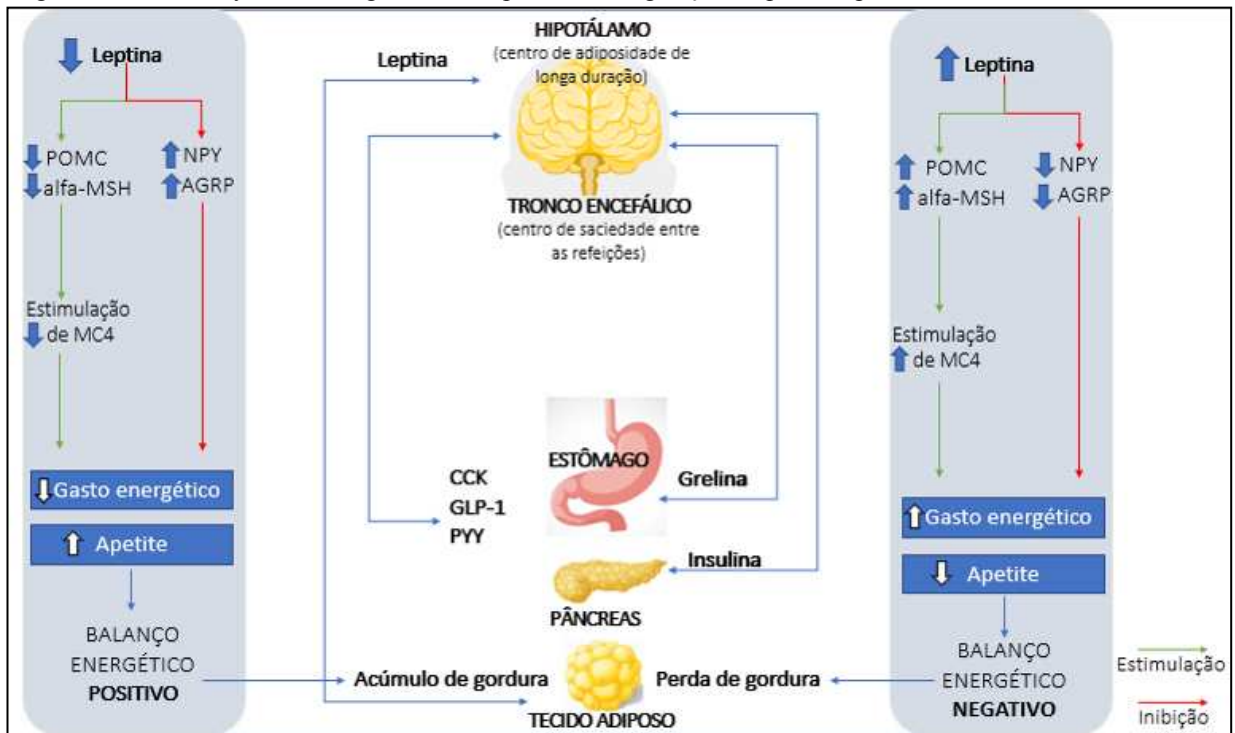
1.3.1 Regulação homeostática do comportamento alimentar

Conceitualmente, a definição de comportamento alimentar é complexa, pois além das necessidades fisiológicas fundamentais, bem como das sensações proporcionadas pelos sentidos e do valor hedônico conferido à alimentação, existe a dimensão social do comer que está atrelada às relações entre o sujeito e seu meio, impactando suas escolhas alimentares (ATZINGEN, 2011; VAZ, 2012). Fisiologicamente, o comportamento alimentar é fruto de mecanismos neurais de controle de apetite, balanço energético e ingestão alimentar que estão relacionadas a um balanço neuroendócrino (BERTHOUD; MÜNZBERG; MORRISON, 2017). Em nível central, a integração dos circuitos associados à alimentação compreende o hipotálamo, sítio primário da sinalização fisiológica regulatória, diversas áreas do sistema de recompensa, como o núcleo accumbens (NAc), a área tegmental ventral (VTA), que está relacionada a sinalização dopaminérgica, o córtex pré-frontal, que está associado a atenção e tomada de decisões, bem como o hipocampo, hipotálamo e a amígdala que estão associados a emoções e experiências anteriores (BREITER; ROSEN, 1999). Ademais, é relatada a ativação do giro do cíngulo, área com a capacidade de gerar sensações de felicidade, aumento da atenção e ativação da memória, em situações prazerosas (BREITER, ROSEN, 1999; MORTON *et al.*, 2006). Quanto ao balanço endócrino, a homeostase energética é realizada através de um sistema em que sinais que circulam pelo corpo informam ao sistema nervoso central (SNC) sobre as reservas de energia disponíveis (chamado *feedback* negativo de adiposidade) e, em resposta, este faz ajustes na ingestão de alimentos (MORTON *et al.*, 2014). Dentre os mediadores do *feedback* negativo da adiposidade, destacam-se a leptina e a insulina, que são hormônios secretados, respectivamente, pelo tecido adiposo e pâncreas. A leptina circula proporcionalmente aos níveis de reservas de gordura corporal e a insulina tem sua circulação ligada aos níveis glicêmicos. Ambas alcançam o SNC de acordo com seu nível plasmático, agindo em neurônios chave que regulam o balanço energético (MORTON *et al.*, 2014) (**Figura 1**). Vale lembrar que, embora ambos os hormônios estejam relacionados com o controle do sistema de *feedback* negativo da adiposidade, o efeito da sinalização de controle da leptina é mais rápido quando comparado ao da insulina (MORTON *et al.*, 2014). Além dos sinais do *feedback* negativo de adiposidade, vários hormônios e sinais relacionados a nutrientes podem influenciar fortemente a ingestão alimentar. Dentre eles estão peptídeos secretados pelo trato gastrointestinal (TGI) e que estão envolvidos com a percepção de saciedade onde estão incluídos o peptídeo YY3–36 (PYY3–36), o peptídeo semelhante ao

glucagon 1 (*glucagon-like peptide 1* - GLP-1) e a colecistoquinina (CCK). Além disso, outros mediadores endógenos, tais como: citocinas pró-inflamatórias-interleucina-6 (IL-6), do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), bem como os próprios nutrientes (por exemplo a glicose e ácidos graxos livres) também participam do controle da ingestão alimentar (MORTON *et al.*, 2014). Por outro lado, o hormônio gástrico grelina, é o único associado para o estímulo do apetite (MORTON *et al.*, 2006) (**Figura 1**).

Sobre a circuitaria neural relacionada à homeostase energética, temos como os mais estudados os neurônios orexigênicos que co-expressam o neuropeptídeo Y (NPY) e a proteína relacionada com agouti (AGRP). Esses neurônios estão localizados no núcleo arqueado hipotalâmico (ARC) e estimulam a ingestão alimentar quando são ativados (HAGAN *et al.*, 2000) (**Figura 1**). De forma consistente com o papel na homeostase energética, neurônios AGRP são inibidos tanto pela insulina e pela leptina, enquanto são ativados pela grelina (MORTON *et al.*, 2014) (**Figura 1**). Próximo às células de AGRP no ARC estão neurônios anorexigênicos, que expressam pró-opiomelanocortina (POMC) e liberam hormônio estimulador de α -melanócito (α -MSH), que inibe a ingestão alimentar se ligando a receptores de melanocortina e ativando-os. Diferentemente dos neurônios AGRP, os neurônios POMC são estimulados pela leptina e inibidos com o declínio da mesma (MORTON *et al.*, 2014) (**Figura 1**). Diante do exposto, têm-se informações fundamentais sobre como o sistema de homeostase energética funciona. De maneira simplificada, após o consumo alimentar, a informação de saciedade é transmitida pela CCK e GLP-1, assim como por sinais neurais gerados pela distensão gástrica, para o SNC através de fibras aferentes do nervo vago que se projetam do intestino até o núcleo do trato solitário (NTS) no mesencéfalo caudal (GIBBS *et al.*, 1973; STRUBBE e WOODS, 2004; MORTON *et al.*, 2014) (**Figura 1 e 2**). Paralelamente, a condução destas informações por projeções do NTS para a área tegumentar ventral e estruturas límbicas, são o gatilho para que o *feedback* negativo de adiposidade seja ativado, estimulando a secreção de leptina e insulina e consequente inibição e ativação de neurônios orexigênicos e anorexigênicos do ARC, respectivamente, ocasionando saciedade (COWLEY *et al.*, 2001; ELIAS *et al.*, 2001; MORTON *et al.*, 2006) (**Figura 1 e 2**). Por outro lado, o declínio dos níveis de leptina e insulina ocasionam a inibição de neurônios POMC e a ativação de neurônios NPY e AGRP, o que ocasiona sinalizações do ARC ao sistema nervoso mesentérico (SNM) para a síntese de grelina, ocasionando sinais do apetite, bem como a ativação do sistema mesolímbico induzindo comportamento motivado para busca de alimento (VALASSI; SCACCHI; CAVAGNINI, 2008) (**Figura 1 e 2**).

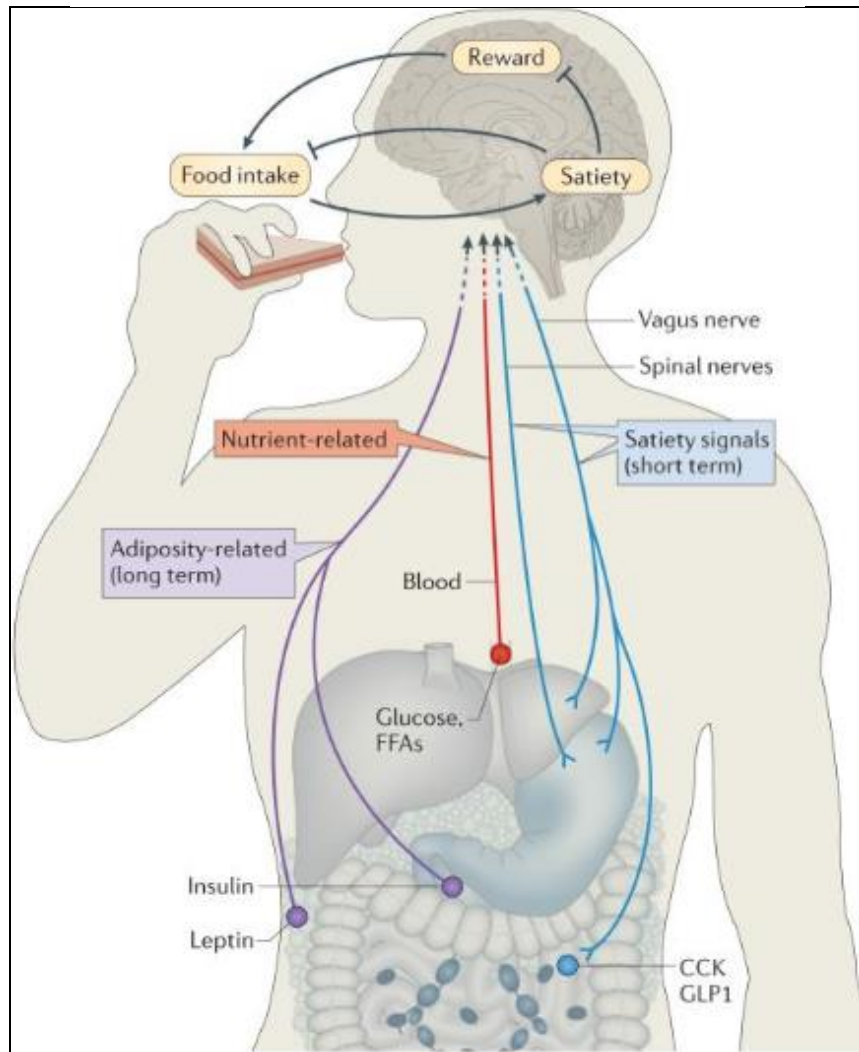
Figura 1: Modelo de *feedback* negativo de adiposidade e regulação do peso corporal.



A leptina e a insulina sinalizam para os centros hipotalâmicos de homeostase energética sobre as reservas adiposas disponíveis, por meio dos seus níveis plasmáticos. Através do tronco encefálico, são transmitidos sinais de saciedade, provenientes do intestino, até o hipotálamo, onde se integram a sinais que refletem as reservas adiposas. Então, esses sinais influenciam o apetite e o gasto energético com o objetivo de manter o peso corporal estável. Para realizar o controle de apetite e de gasto energético, a leptina estimula a produção de pró-opiomelanocortina (POMC) e de alfa-melanocortina (alfa-MSH) e inibe a produção de neuropeptídeo Y (NPY) e de proteína agouti-relacionada (AGRP). A alfa-MSH se liga ao receptor de melanocortina-4 (MC4), que gera inibição do apetite e aumento do gasto energético. O NPY e a AGRP geram estímulo no apetite e redução do gasto energético. Em um quadro de restrição calórica, há diminuição na secreção de leptina, o que leva a maior sinalização de NPY e AGRP e redução da sinalização de MC4, assim como um balanço energético positivo com o fim da restrição calórica. Já num quadro de superalimentação, que leva ao acúmulo de massa adiposa e aumento da secreção de leptina, além da redução da sinalização de NPY e AGRP, junto a um aumento da sinalização de MC4, assim como um balanço energético negativo, até que o peso corporal seja restaurado aos níveis basais. CCK = colecistocinina; GLP-1 = peptídeo semelhante ao glucagon; PYY = peptídeo YY.

Fonte: elaborado pela autora com base em PURNELL, 2011.

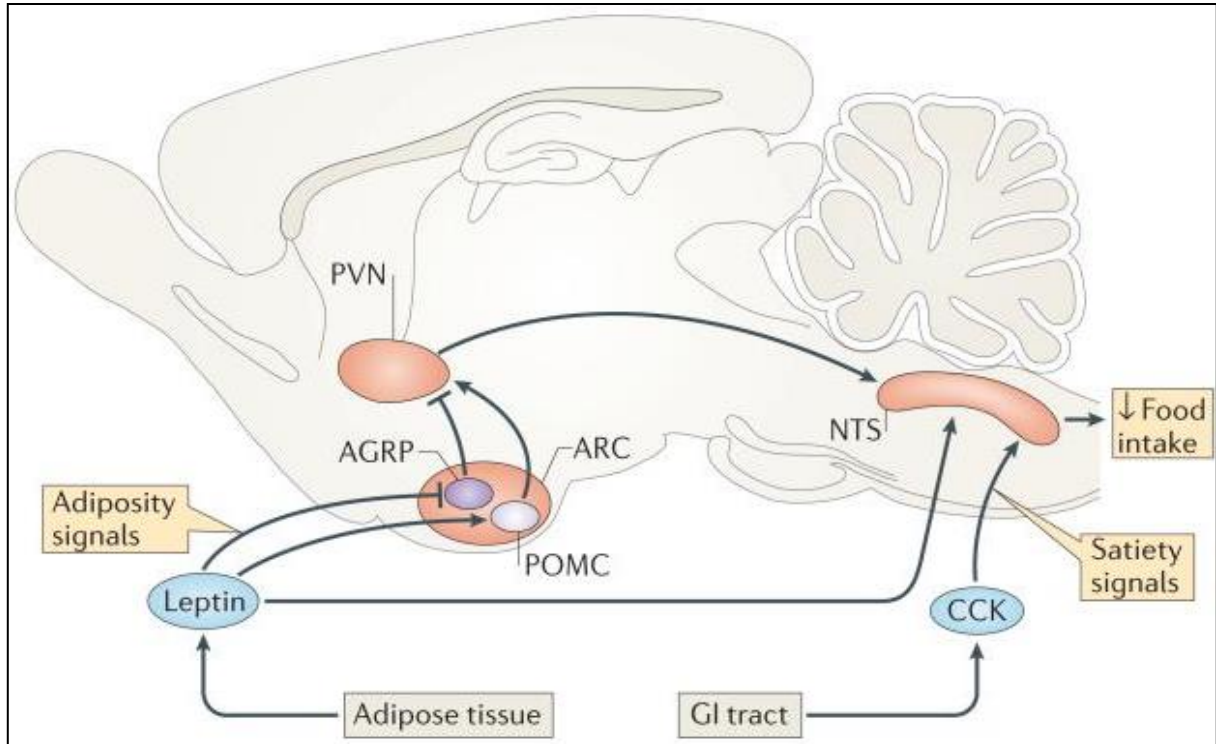
Figura 2: Regulação da homeostase de energia pelo SNC.



O SNC integra sinais para regular a ingestão alimentar e o gasto energético de maneira que se mantenham estáveis os estoques de gordura ao longo do tempo. Em longo prazo atuam mediadores como leptina e insulina. Em curto prazo, nutrientes e FFAs participam ativamente. O balanço energético positivo induzido pela superalimentação inibe as propriedades de recompensa do alimento enquanto aumenta a saciedade induzida pela alimentação, de tal forma, reduzindo a ingestão alimentar. Em resposta à privação de energia, as respostas adaptativas do SNC são acionadas e aumentam as propriedades de recompensa do alimento e reduzem a resposta aos sinais de saciedade, coletivamente resultando em um consumo alimentar aumentado até que os estoques deficientes de gordura sejam reabastecidos. CCK, colecistocinina; FFAs, free fatty acid (ácidos graxos livres); GLP1, peptídeo semelhante ao glucagon.

Fonte: reproduzido de MORTON *et al.*, 2014.

Figura 3: Integração da homeostase em longo prazo e sinais de saciedade em curto prazo.



Um modelo descrevendo o controle homeostático da adiposidade corporal propõe que a regulação da ingestão alimentar de refeição é ajustada em resposta a mudanças no conteúdo de gordura corporal. Através de ações tanto no prosencéfalo quanto no cérebro posterior, o sinal do feedback negativo de adiposidade, a leptina, aumenta a responsividade a sinais de saciedade derivados do intestino, como a colecistocinina (CCK), que é liberada durante a ingestão alimentar. Além dos efeitos diretos em áreas do cérebro posterior como o núcleo do trato solitário (NTS), a leptina estimula neurônios pró-opiomelanocortina (POMC) mas inibe neurônios que expressam proteína relacionada Agouti (AGRP) e neuropeptídeo Y no núcleo arqueado hipotalâmico (ARC). Esses neurônios projetam neurônios de segunda ordem em núcleos hipotalâmicos adjacentes, incluindo o núcleo paraventricular (PVN) e a área hipotalâmica lateral (não mostrada), que por sua vez, projetam para o NTS, onde os sinais de saciedade são processados. Os sinais de saciedade ativam aferentes vagais que terminam no NTS para promover a finalização da refeição. A resposta do NTS para os sinais de saciedade é amplificada tanto diretamente pela entrada de leptina no NTS quanto indiretamente através da ação da leptina no hipotálamo. Consequentemente, a ação reduzida da leptina (por exemplo, seguindo a perda de peso) aumenta o tamanho da refeição através da redução da resposta do cérebro posterior aos sinais de saciedade. GI, gastrointestinal.

Fonte: reproduzido de MORTON *et al.*, 2014.

Embora a quantidade que se come ou o tamanho da refeição seja determinada primariamente por sinais internos, a decisão de comer, ou seja, a iniciação da refeição, é influenciada por muitos fatores externos. Desta forma, a palatabilidade é um determinante crucial para esta decisão, onde alimentos altamente palatáveis podem acionar a ingestão alimentar mesmo que não haja a necessidade de reabastecer os estoques depletados de energia (BERTHOUD, 2006; MORTON *et al.*, 2014). Neste contexto, a regulação homeostática do sistema de recompensa relacionado a alimentação vem sendo objeto de estudo nos últimos anos. Circuitos do sistema de recompensa que processam informações relacionadas à recompensa alimentar (por exemplo, o valor hedônico da motivação de trabalhar por comida) são influenciados por sinais metabólicos e hormonais que comunicam informações sobre a

situação dos estoques de energia ao SNC. Esses sistemas de recompensa incluem neurônios dopaminérgicos mesolímbicos na área tegmental ventral (VTA) que se projetam ao núcleo accumbens (NAc) e outras áreas do prosencéfalo (MORTON *et al.*, 2005; MORTON *et al.*, 2014). Com o seu suporte de fibras nas áreas hipotalâmicas como o ARC, assim como nas áreas de processamento de recompensa como o NAc, a área hipotalâmica lateral (LHA) é proposta para integrar entradas relacionadas a recompensa com informações relacionadas a homeostase energética. Por sua vez, neurônios LHA se projetam e influenciam o sistema mesolímbico de dopamina, assim como áreas do cérebro posterior como NTS que regulam a saciedade (MORTON *et al.*, 2005). Todavia, a circuitaria do sistema de recompensa pode ser ativada por diversos gatilhos naturais. Por exemplo, quando o indivíduo é colocado em frente a um estímulo agradável (como um alimento saboroso) áreas do sistema de recompensa, especialmente a VTA, demanda que a ação seja repetida. Quando essa informação atinge o córtex pré-frontal, ocorre a modulação, onde acontece a tomada de decisão de forma racional. De tal forma, a tomada de decisão poderia ser influenciada pela valência emocional e o hedonismo associado ao estímulo externo por meio da modulação de estruturas mesolímbicas, o que poderia reforçar o comportamento, bem como a sua repetição futura, ocasionando uma dificuldade do indivíduo a resistir às sensações de prazer proporcionadas neste contexto, independente do seu status energético, cuja disfunção poderia estar associada a vários aspectos patológicos do comportamento alimentar (GARCÍA-GARCÍA *et al.*, 2014).

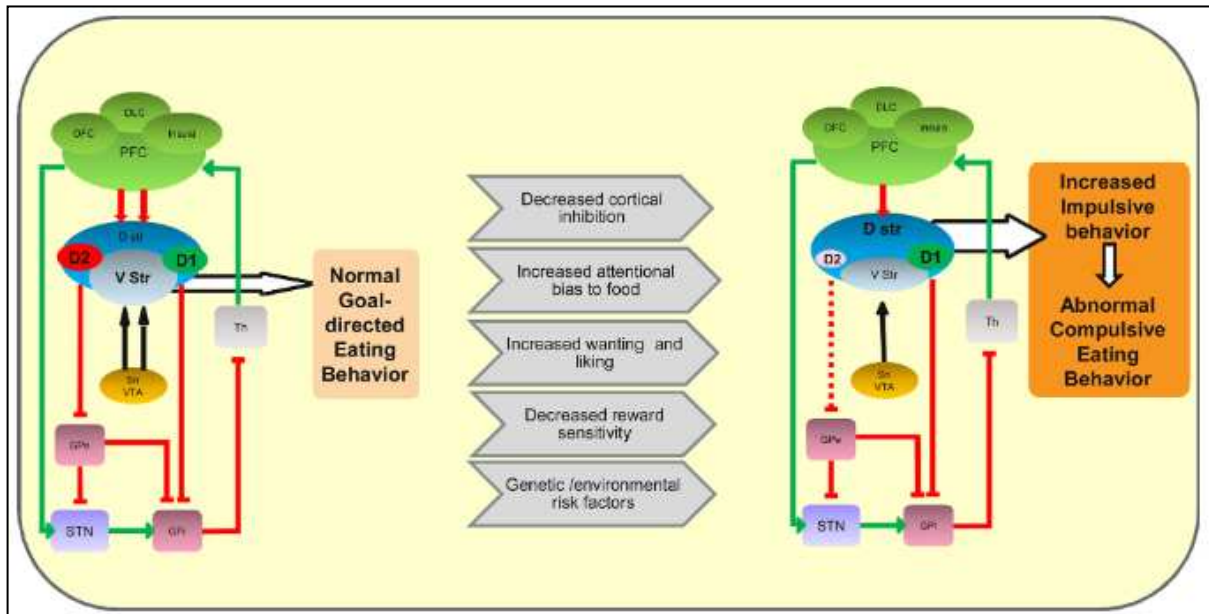
1.3.2 Neurobiologia do TCA

Embora seja uma doença relativamente prevalente na população comum, os mecanismos associados às causas do TCA ainda não são completamente conhecidos. Todavia, sabe-se que alterações de cunho neurobiológico estão relacionadas aos sintomas desta doença, bem como a potenciais aspectos patológicos associados à mesma (GIEDEL *et al.*, 2022). Neste sentido, o TCA é apontado como um transtorno de natureza obsessiva compulsiva, com alterações na sensibilidade do sistema de recompensa relacionado à alimentação e vieses atencionais relacionados à comida (GALANTI *et al.*, 2007; MANWARING *et al.*, 2011; SCHAG *et al.*, 2013; WU *et al.*, 2013). Classicamente, os trabalhos associados a neurobiologia do TCA enfocam especialmente em alterações no sistema anorexígeno e no sistema de recompensa, cujas principais disfunções incluem: redução da atividade de neurônios POMC, alterações na produção de hormônios anorexígenos, redução na sinalização de dopamina resultando em aumento na impulsividade, compulsividade e sensibilidade alterada do sistema de recompensa (GALANTI *et al.*, 2007; MANWARING *et al.*, 2011;

SCHAG *et al.*, 2013; WU *et al.*, 2013), além de aumento dos vieses atencionais direcionados a alimentos e função cognitiva prejudicada (DUCHESNE *et al.*, 2010; BOEKA; LOKKEN, 2011; MOBBS *et al.*, 2011; SCHMITZ *et al.*, 2014; SVALDI *et al.*, 2014). O perfil comportamental observado no TCA parece ser facilitado por regiões cerebrais que incluem o estriado ventral, que é responsável pelo comportamento de busca a objetivos, motivação e sensibilidade à recompensa; o estriado dorsal, que é responsável pelos comportamentos habituais e de compulsão; o córtex pré-frontal, que é responsável pelas funções executivas (BERRIDGE; KRINGELBACH, 2008; BROMBERG-MARTIN *et al.*, 2010; MILLER; COHEN, 2001); e a ínsula, que é responsável pela tomada de decisão, percepção de sabor, controle da ingestão alimentar e intercepção (NAQVI; BECHARA, 2010; SMALL, 2010).

Interessantemente, estudos sugerem que no TCA, alterações na circuitaria corticoestriatal estariam presentes de forma semelhante àquelas observadas no transtorno de abuso de substâncias, incluindo funções alteradas do córtex pré-frontal, insular, e órbito-frontal, e do estriado (HYMAN *et al.*, 2006; LI; SINHA, 2008; GREENBERG *et al.*, 2009; ARNSTEN, 2011; MOREIN-ZAMIR; ROBBINS, 2015). Adicionalmente, a má adaptação do circuito regulador emocional do corticoestriatal no TCA pode estar relacionada a uma redução no controle de impulsos, similarmente com achados sobre outros transtornos obsessivos compulsivos, tornando estes indivíduos mais susceptíveis à ingestão alimentar excessiva (KESSLER *et al.*, 2016). Estudos *in vivo* e de genética de populações, sugerem que existem mudanças nas redes de neurotransmissores, incluindo os sistemas: dopaminérgico e o opioidérgico, associadas aos comportamentos de compulsão alimentar (AVENA, 2010; KESSLER *et al.*, 2016). Tem se postulado que a compulsão alimentar reflete em um desequilíbrio entre a via direta de saída nigroestriatal (e seus receptores D1-like associados que são subjacentes a recompensa) e a via indireta do corpo estriado pálido (e seus receptores D2-like associados que são subjacentes a flexibilidade comportamental) (KENNY *et al.*, 2013; NAKANISHI *et al.*, 2014). A suposta hipofunção da via indireta, que é refletida pela redução dos níveis de receptores D2-like reportados em modelos animais com compulsão alimentar (KENNY *et al.*, 2013), relativa à via direta pode em partes, mediar os comportamentos de compulsão alimentar vistos no TCA (**Figura 4**).

Figura 4: Comportamento alimentar saudável vs. comportamento alimentar compulsivo.



Vias cortico/basais-gangliônico/talâmicas envolvidas com comportamentos alimentares relacionados com recompensa. À esquerda, comportamento alimentar “normal” relacionado a recompensa. A transição para comportamentos de compulsão alimentar envolve uma transição do modo de comportamento alimentar relacionado a recompensa baseado no ventro-estriatal para o modo compulsivo de comportamento alimentar relacionado a recompensa no dorso do estriado. Essa mudança adaptativa envolve reduzida inibição cortical da ingestão alimentar relacionada a recompensa, reduzida sensibilidade a recompensa relacionada a redução na liberação de dopamina estriatal, e um desequilíbrio na função da via nigroestriatal indireta versus a via direta, que hipoteticamente, é subjacente a ingestão alimentar compulsiva. O desenvolvimento da redução da expressão do receptor semelhante a D2 de dopamina estriatal foi associada com a hipofunção da via indireta, com relativa preservação das funções da via direta associada com a sinalização do receptor de dopamina semelhante a D1 levando a comportamentos de compulsão alimentar. As linhas vermelhas e verdes indicam caminhos inibitórios e excitatórios, respectivamente. As linhas vermelhas pontilhadas indicam atividade reduzida. As setas pretas indicam neurônios que contêm dopamina da substância nigra/tegmenal ventral do núcleo do mesencéfalo. PFC—córtex pré-frontal; OFC—córtex orbitofrontal; DLC—córtex dorsolateral; insula—córtex insular; D str—estriado dorsal; V str—estriado ventral; D1—receptor de dopamina semelhante a D1; D2—receptor de dopamina semelhante a D2; Th—tálamo; Sn VTA—substância nigra/tegmenal ventral do núcleo do mesencéfalo; GPe—segmento externo do globo pálido; GPi—segmento interno do globo pálido; STN—núcleo subtalâmico.

Fonte: reproduzido de KESSLER *et al.*, 2016.

Assim, embora muitos avanços associados à neuropatologia do TCA tenham sido realizados nas últimas décadas, é importante salientar que o foco de tais pesquisas se dá principalmente em encontrar disfunções centrais associadas à doença, sendo que a investigação de outros sistemas de regulação periféricos que também afetam o comportamento alimentar ainda permanece pouco explorada.

1.4 Alterações da microbiota intestinal em transtornos alimentares

1.4.1 Microbiota intestinal e regulação do comportamento alimentar

A microbiota intestinal se constitui como um ecossistema complexo e dinâmico, composto majoritariamente por bactérias, mas também por fungos, vírus e parasitas (THURSBY, 2017; RINNINELLA *et al.*, 2019). Nos últimos anos, vêm crescendo o número

de evidências que sugerem que a microbiota intestinal está associada à regulação de múltiplos aspectos funcionais do SNC por meio do eixo cérebro-intestino, que consiste na comunicação através de vias bidirecionais que envolvem a participação do SNC, de hormônios produzidos pelo TGI, do sistema imunológico e da regulação da sinalização enteroendócrina por produtos diretos ou indiretamente associados à microbiota (CRYAN *et al.*, 2014; CARABOTTI *et al.*, 2015; CHEN *et al.*, 2022). Interessantemente, estudos têm demonstrado o possível papel da microbiota intestinal na regulação do comportamento alimentar (FETISSOV, 2016; KLINGBEIL, LA SERRE, 2018). Neste contexto, em um ambiente eubiótico, ou seja, no qual existe uma ampla riqueza na população microbiana e um equilíbrio entre simbioses e patobioses, a microbiota intestinal tem papel na regulação do metabolismo, adiposidade, homeostase e balanço energético, controle de apetite a níveis centrais e sistema de recompensa (MORAES *et al.*, 2014). Adicionalmente, alguns tipos de cepas de bactérias e seus metabólitos conseguem se comunicar com o SNC diretamente via estimulação vagal ou indiretamente, através de mecanismos neuroimunendócrinos (TORRES-FUENTES *et al.*, 2017). Recentemente, Ilana Gabanyi e colaboradores (2022) publicaram um trabalho no qual foi possível identificar um mecanismo sensorial bacteriano (peptidoglicano bacteriano) que regula o comportamento alimentar e o metabolismo do hospedeiro através do receptor Nod2 (Nucleotide-Binding Oligomerization Domain 2), receptor intracelular capaz de reconhecer padrões moleculares associados a patógenos. Neuropeptídeos derivados do peptidoglicano alcançam o cérebro e, depois, alteram a atividade de um conjunto de neurônios cerebrais que expressam Nod2. A ativação de Nod2 em neurônios inibitórios hipotalâmicos é essencial para o apetite apropriado e controle de temperatura, primariamente em camundongos fêmeas. Nesse estudo, foi revelada uma relação bidirecional entre a microbiota intestinal e o cérebro e foi confirmado que neurônios hipotalâmicos podem sentir diretamente os componentes estruturais da microbiota bacteriana intestinal, através do receptor Nod2, e regular o comportamento alimentar, afetando a ingestão alimentar e a temperatura corporal.

Além disso, trabalhos recentes vêm demonstrando que a microbiota intestinal tem a habilidade de regular o apetite do hospedeiro, suas preferências alimentares e seu comportamento alimentar através da modulação de vias de saciedade (CHEN *et al.*, 2022; GABANYI *et al.*, 2022; CRYAN *et al.*, 2019; MORAIS *et al.*, 2021; YU; HSIAO, 2021; HOU, *et al.*, 2022). Neste contexto, o papel da microbiota intestinal no metabolismo do hospedeiro depende se ele muda a atividade hipotalâmica e vários estudos com animais sugeriram que a microbiota intestinal pode mudar a expressão gênica hipotalâmica, níveis de

neuropeptídeos e neurotransmissores e atividade neuronal (CHEN *et al.*, 2022; CRYAN *et al.*, 2019; 2021; YU; HSIAO, 2021; HOU, *et al.*, 2022). Apesar de que pouco se sabe sobre os mecanismos exatos pelos quais a microbiota intestinal altera a fisiologia do hipotálamo, há efeitos diretos do metabolismo bacteriano e moléculas derivadas da microbiota estão provavelmente envolvidas. O fato de que a função hipotalâmica pode ser regulada pela microbiota intestinal pode estar relacionado aos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e a peptidase caseinolítica B (ClpB), uma proteína bacteriana que mimetiza α -MSH, que mudam o comportamento do hospedeiro através de neurônios hipotalâmicos (CHEN *et al.*, 2022; GABANYI *et al.*, 2022; CRYAN *et al.*, 2019; MORAIS *et al.*, 2021; YU; HSIAO, 2021; HOU, *et al.*, 2022). Os AGCC se ligam através de receptores a células enteroendócrinas e promove uma sinalização indireta ao cérebro através de circulação sistêmica ou vias vagais. De tal forma, induz a secreção de hormônios intestinais. De forma periférica, os AGCC influenciam a inflamação sistêmica através da indução da diferenciação de células T reguladoras e da regulação de secreção de interleucinas. Também podem atravessar a barreira hematoencefálica e regular positivamente a expressão de proteínas das “tight junctions”. Por fim no SNC, influenciam a neuroinflamação já que afetam as células gliais e modulam níveis de fatores neurotróficos (SILVA; BERNARDI; FROZZA, 2020).

1.4.2 Disbiose e regulação patológica do comportamento alimentar

Em condições patológicas são relatadas alterações na composição da microbiota intestinal, caracterizada pela perda de diversidade e riqueza microbiana, bem como o aumento da prevalência de patógenos e/ou patobiontes, o que poderia estar associado a efeitos prejudiciais locais e sistêmicos, como por exemplo: o aumento da permeabilidade da barreira intestinal, o estabelecimento de um ambiente pró-inflamatório e disfunções metabólicas o que poderia impactar a regulação neuroendócrina (RASTELLI *et al.*, 2019; GÁLVEZ-ONTIVEROS *et al.*, 2020). No estudo de Freires *et al.* foi mostrado que a disbiose intestinal na obesidade poderia estar associada a produção de metabólitos nocivos, como aumento dos níveis de lipopolissacarídeos (LPS), produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-4, IL-6, IL-17, IFN- γ , o que poderia levar a ativação de receptores TLR4 (*Toll-like receptor 4*) (FREIRES *et al.*, 2018) e, conseqüentemente, ao desenvolvimento de resistência à insulina e à leptina (KLEINRIDDERS *et al.*, 2009; MILANSKI *et al.*, 2009). Além disso, os autores também demonstraram que o aumento do ambiente pró-inflamatório poderia estar associado a disfunções na produção de ácidos graxos de cadeia curta (SCA), através de fermentação de

carboidratos, além de alterações na produção de ácidos biliares, o que poderia gerar efeitos na permeabilidade intestinal (SAAD, 2006; FREIRES *et al.*, 2018).

Diante de tais informações e questionamentos, propõe-se que a disbiose intestinal pode interferir no equilíbrio comportamental relacionado a alimentação. Contudo, existem lacunas de como esses fatores em nível central, podem interferir no desenvolvimento do quadro clínico relacionado ao comportamento de compulsão alimentar. Assim, a disbiose poderia ser uma peça chave para a fisiopatologia de diferentes transtornos alimentares, mas que até o momento pouco se sabe sobre possíveis relações envolvendo a disbiose intestinal e TCA.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O presente estudo tem o objetivo de desenvolver uma revisão integrativa de literatura, enfocando as possíveis relações entre a disbiose intestinal e alterações no comportamento alimentar associado ao TCA em humanos.

2.2 Objetivos específicos

Caracterizar e identificar evidências da literatura associadas à relação entre disbiose intestinal e o transtorno de compulsão alimentar.

Hipotetizar sobre como o padrão de disbiose intestinal associado ao TCA poderia contribuir para alterações no comportamento alimentar.

3. MÉTODOS

O seguinte trabalho se constitui como uma revisão de literatura, no qual o levantamento de dados foi realizado a partir das bases de dados PubMed e Google Acadêmico, pela combinação do descritor “Binge eating disorder” com “microbiota”, “microbiome”, “gut microbiota” ou “gut-brain axis”. Foram incluídos estudos clínicos e translacionais, escritos em língua inglesa e com texto disponível na íntegra. Pesquisas exclusivamente pré-clínicas, comentários, revisões de literatura, estudos de caso, bem como textos indisponíveis ou parcialmente disponíveis para consulta foram excluídos. A exclusão de tais metodologias de estudos foi feita já que enfocou-se nesse trabalho principalmente em resultados clínicos em humanos. Nenhum critério sobre o ano de publicação foi utilizado. Por fim, ao se excluir as duplicatas e realizar a revisão bibliográfica, foram obtidos quatro trabalhos elegíveis aos objetivos propostos, cujas especificações podem ser consultadas na Tabela 1.

4. RESULTADOS

4.1 Evidências diretas associadas à relação entre disbiose intestinal e TCA

Dos quatro trabalhos elencados, dois avaliaram a contribuição de produtos produzidos pela microbiota na regulação anorexígena e um caracterizou o padrão da microbiota intestinal em indivíduos com TCA. Neste sentido, os dois primeiros trabalhos investigaram, em pacientes do sexo feminino, a associação entre o peptídeo α -MSH e a peptidase caseinolítica B (ClpB), uma proteína produzida por enterobactérias como a *Escherichia coli* (TENNOUNE *et al.*, 2014; BRETON *et al.*, 2016) (**Tabela 1**). Ambos os estudos demonstraram que indivíduos com transtornos alimentares apresentavam aumento nas concentrações plasmáticas de ClpB em comparação ao grupo saudável, porém sem diferenças na comparação dos transtornos investigados entre si (TCA, Bulimia e Anorexia Nervosa), sugerindo que transtornos alimentares poderiam levar ao aumento de gêneros associados a produção deste marcador. Adicionalmente, correlações positivas foram observadas entre as concentrações plasmáticas de ClpB e α -MSH (BRETON *et al.*, 2016), bem como entre os níveis de auto anticorpos para ClpB (ClpB-IgMs) e alterações no comportamento alimentar, identificadas pelo teste do inventário de desordem alimentar (*Eating Disorder Inventory- EDI-2*) (TENNOUNE *et al.*, 2014), o que poderia apontar influências da ClpB sobre o comportamento alimentar. Vale ressaltar que o estudo de Tennoune *et al.* (2014) realizou várias etapas: identificação proteômica de miméticos bacterianos de α -MSH, imunização de camundongos com ClpB, efeitos de IgG de camundongos na sinalização de MC4R, entrega intragástrica de *E. coli* em camundongos e identificação de anticorpos Anti-ClpB em pacientes com transtornos alimentares. Entretanto, o foco do presente trabalho está nos resultados clínicos em humanos.

Quanto à descrição dos possíveis padrões de disbiose intestinal, o terceiro estudo caracterizou a composição da microbiota intestinal de pacientes obesos, de ambos os sexos, com e sem TCA, demonstrando que a ocorrência do TCA estaria relacionada à redução dos gêneros *Akkermansia* e *Intestimonas* assim como com o aumento de *Bifidobacterium* e *Anaerostipes* na população de interesse (LEYROLLE *et al.*, 2020) (**Tabela 1**).

4.2 Evidências indiretas associadas à relação entre disbiose intestinal e TCA

Apenas um dos estudos levantados está relacionado a evidências indiretas associadas ao tema de interesse. Neste sentido, o trabalho de Carlos e colaboradores (2022) investigou se os efeitos da suplementação com probióticos (*Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium*

lactis) poderia estar associado a regulação do comportamento alimentar associado ao TCA, em indivíduos obesos submetidos à cirurgia bariátrica (CARLOS *et al.*, 2022). Neste contexto, o estudo observou que o número de sintomas de vício alimentar e a pontuação de compulsão alimentar foi menor no grupo tratado com probióticos em comparação ao placebo, num período de 90 dias e 1 ano após a cirurgia, o que poderia estar relacionado a possível redução da disbiose nestes indivíduos.

Tabela 1: Resumo dos artigos analisados

DESENHO EXPERIMENTAL	PROCEDIMENTO	AMOSTRA	ALTERAÇÕES NA MICROBIOTA INTESTINAL E SEUS MARCADORES	RELAÇÕES OBSERVADAS ENTRE ALTERAÇÕES NA MICROBIOTA E COMPORTAMENTO ALIMENTAR NO TCA	REFERÊNCIA
Estudo clínico	Medidas das concentrações plasmáticas de ClpB	Participantes do sexo feminino saudáveis, com anorexia nervosa, bulimia nervosa ou TCA (N=95).	Aumento da concentração plasmática da proteína ClpB em pacientes com TA	Não avaliado	BRETON <i>et al.</i> (2016)
Estudo translacional	Medidas das concentrações plasmáticas de ClpB	Participantes do sexo feminino saudáveis, com anorexia nervosa, bulimia nervosa ou TCA	Aumento dos níveis de anti-ClpB IgG pacientes com TA.	Correlação positiva entre os níveis de ClpB IgG e alterações no comportamento alimentar	TENNOUNE <i>et al.</i> (2014)
Estudo de coorte	Sequenciamento da microbiota intestinal	Participantes obesos do sexo masculino e feminino com ou sem TCA (N=91)	Decréscimo dos gêneros <i>Akkermansia</i> e <i>Intestimonas</i> Aumento dos gêneros <i>Bifidobacterium</i> e <i>Anaerostipes</i> .	Não avaliado	LEYROLLE <i>et al.</i> (2020)
Ensaio randomizado duplo-cego, controlado por placebo.	Administração de <i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM e <i>Bifidobacterium lactis</i>	Pacientes obesos e com TCA que realizaram cirurgia bariátrica	Não foi avaliado	A utilização de suplemento probiótico durante 90 dias e um ano após cirurgia pode diminuir os sintomas de adicção alimentar	CARLOS <i>et al.</i> (2022)

Bi-07 ou placebo após
cirurgia bariátrica.
Avaliação no pré-
operatório, depois de
90 dias e 1 ano após a
cirurgia.

Fonte: elaborada pela autora com base em: BRETON *et al.* (2016), CARLOS *et al.* (2022); LEYROLLE *et al.* (2020) e TENNOUNE *et al.* (2014).

5. DISCUSSÃO

Através da revisão realizada foram levantados indícios preliminares de que a composição da microbiota intestinal por si só, ou por meio da produção de substâncias similares a moduladores endógenos, poderia modular o comportamento alimentar (CRYAN *et al.*, 2014; CHEN *et al.*, 2022). Contudo, até o momento, pouco se sabe como isso poderia se aplicar ao TCA. Os trabalhos que se propõem a investigar esses parâmetros, bem como a melhoria do comportamento de compulsão alimentar com intervenção probiótica, podem ser indícios de que a microbiota intestinal pode possuir um papel importante para a neuropatologia do TCA (TENNOUNE *et al.*, 2014; BRETON *et al.*, 2016; CARLOS *et al.*, 2022). Embora ainda pouco elucidado, os trabalhos elencados apontam principalmente para o papel do ClpB como potencial modulador nesta possível contribuição fisiopatológica (TENNOUNE *et al.*, 2014; BRETON *et al.*, 2016). Existem evidências de que em roedores, a ClpB é capaz de ativar diretamente neurônios hipotalâmicos anorexígenos, trazendo redução na ingestão alimentar e possíveis efeitos benéficos no tratamento do TCA (BRETON *et al.*, 2016).

No que diz respeito ao nível de composição da microbiota, até o momento, apenas um trabalho foi executado, enfocando indivíduos com TCA e obesidade (LEYROLLE *et al.*, 2020). Neste sentido, o principal achado a ser discutido é que, embora a microbiota pareça melhorar aspectos metabólicos nesta condição, o estudo relata que os indivíduos obesos com TCA apresentam uma alta taxa de ingestão alimentar ligada a regulação emocional. Embora análises de correlação entre o comportamento e a microbiota não tenham sido realizadas pelo trabalho, e embora especulativo, isso poderia sugerir que alterações na riqueza de alguns gêneros bacterianos pela TCA, como redução das populações de *Akkermansia*, poderia reforçar o comportamento alimentar por meio de outros mecanismos além da modulação direta de circuitos neuroendócrinos ligados ao apetite, mas também pelo impacto a componentes hedônicos relacionados ao comer (LEYROLLE *et al.*, 2020). Neste contexto, o trabalho de Huwart *et al.* (2022) demonstrou que o tratamento probiótico com bactérias *Akkermansia muciniphila* em camundongos obesos regulou as alterações hedônicas relacionadas ao comportamento alimentar aumentado, além de apontar reversão no dano estriatal destes animais após a intervenção. Foi ainda demonstrado nesse estudo que alterações no sistema de recompensa relacionado a alimentação estão associados com inflamação e alterações na barreira hematoencefálica no estriado de camundongos obesos. Então,

identificou-se que bactérias *Akkermansia muciniphila* são capazes de melhorar comportamentos de recompensa desregulados associados com a obesidade, potencialmente através da reduzida ativação de vias inflamatórias e capacidade de detecção de lipídeos no estriado. Tais achados sugerem que o decréscimo desse gênero pode estar relacionado à manutenção de alterações que afetam centros relacionados ao hedonismo e escolhas alimentares.

Embora os trabalhos elencados pelo presente estudo sugiram que potenciais alterações de disbiose possam estar presentes no TCA, é preciso salientar que as evidências levantadas até então, possuem importantes limitações, não permitindo uma análise acurada dos dados listados e o estabelecimento de padrões, como pretendido anteriormente nos objetivos elencados por este trabalho. Neste sentido, o fato mais relevante a esta questão corresponde, além do limitado número de estudos disponíveis em humanos, a heterogeneidade dos desenhos experimentais presentes na literatura. De fato, o único trabalho que investigou o padrão da microbiota intestinal do TCA em humanos, foi realizado em um grupo de pacientes com obesidade, sendo que dados relacionados ao padrão de disbiose no TCA não associada ao excesso de peso permanecem como uma perspectiva. Além disso, vale à pena lembrar que, quanto à presença de biomarcadores relacionados à disbiose, os trabalhos aqui levantados não realizaram uma comparação entre os diferentes sexos em suas amostras, evidenciando um claro viés para o sexo feminino. Adicionalmente, é possível que tais limitações se devam não apenas a novidade da área em questão, mas também a escassez de dados pré-clínicos relacionando a disbiose intestinal a compulsão alimentar, tendo em vista que a validação de modelos animais para TCA ainda não está bem estabelecida, limitando um entendimento destes fenômenos (DI SEGNI., 2014).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar dos estudos elencados demonstrarem que a disbiose pode estar associada com alterações no comportamento alimentar no TCA, ainda existem poucas evidências que suportem tal fato. Além disso, ainda não é conhecido qual o padrão de disbiose em indivíduos com TCA, bem como se intervenções para a modulação da microbiota seriam efetivas para reduzir as alterações comportamentais, tendo em vista que, até o momento, os únicos trabalhos que realizaram o sequenciamento da microbiota intestinal e intervenção com probiótico no TCA foram realizados em indivíduos obesos. Além disso, estudos pré-clínicos que correlacionem o papel da disbiose no TCA ainda são apenas perspectivas. Assim, devido a contemporaneidade dessa área de estudo, ainda existem muitas lacunas que precisam ser elucidadas, necessitam de mais dados pré-clínicos, bem como ensaios clínicos que descrevam o padrão de disbiose, além dos reais efeitos da relação entre disbiose e manutenção do TCA em humanos.

REFERÊNCIAS

ABESO. **Mapa da Obesidade**. Disponível em: <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>. Acesso em: 26 fev. 2021.

ALVAREZ-LEITE, Jacqueline Isaura; SOARES, Fabíola Lacerda Pires; TEIXEIRA, Lílian Gonçalves. Controle Neuroendócrino da Saciedade. **Sistema Digestório: Integração Básico-Clinica**, [S.L.], p. 389-410, nov. 2016. Editora Edgard Blücher.
<http://dx.doi.org/10.5151/9788580391893-16>.

ASGARI, Elaheh; ASKARI, Mohammadreza; BELLISSIMO, Nick; AZADBAKHT, Leila. Association between Ultraprocessed Food Intake and Overweight, Obesity, and Malnutrition among Children in Tehran, Iran. *International Journal Of Clinical Practice*, [S.L.], v. 2022, p. 1-7, 24 ago. 2022. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2022/8310260>.

ASSOCIATION, American Psychiatric. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. Washington Dc: Artmed, 2014.

ARNSTEN, Amy F.T. Catecholamine Influences on Dorsolateral Prefrontal Cortical Networks. **Biological Psychiatry**, [S.L.], v. 69, n. 12, p. 89-99, jun. 2011. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.01.027>.

AVENA, Nicole M.. The study of food addiction using animal models of binge eating. **Appetite**, [S.L.], v. 55, n. 3, p. 734-737, dez. 2010. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.appet.2010.09.010>.

AYTON, Agnes; IBRAHIM, Ali; DUGAN, James; GALVIN, Eimear; WRIGHT, Oliver Wroe. Ultra-processed foods and binge eating: a retrospective observational study. **Nutrition**, [S.L.], v. 84, p. 111023, abr. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2020.111023>.

BERRIDGE, Kent C.; KRINGELBACH, Morten L.. Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals. **Psychopharmacology**, [S.L.], v. 199, n. 3, p. 457-480, 3 mar. 2008. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-008-1099-6>.

BERTHOUD, Hans-Rudolf. Homeostatic and Non-homeostatic Pathways Involved in the Control of Food Intake and Energy Balance. **Obesity**, [S.L.], v. 14, p. 197-200, ago. 2006. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2006.308>.

BERTHOUD HR, Münzberg H, Morrison CD. Blaming the Brain for Obesity: Integration of Hedonic and Homeostatic Mechanisms. *Gastroenterology*. 2017 May;152(7):1728-1738. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.050. Epub 2017 Feb 10. PMID: 28192106; PMCID: PMC5406238.

BLOC, Lucas Guimarães; NAZARETH, Ana Clara; MELO, Anna Karynne; MOREIRA, Virginia. Transtorno de Compulsão Alimentar: revisão sistemática da literatura. **Revista Psicologia e Saúde**, [S.L.], p. 3-17, 8 fev. 2019. Universidade Catolica Dom Bosco.
<http://dx.doi.org/10.20435/pssa.v11i1.617>.

BOEKA, A. G.; LOKKEN, K. L. Prefrontal systems involvement in binge eating. **Eating And Weight Disorders - Studies On Anorexia, Bulimia And Obesity**, [S.L.], v. 16, n. 2, p. 121-126, jun. 2011. Springer Science and Business Media LLC.
<http://dx.doi.org/10.1007/bf03325317>.

BREITER, Hans C.; ROSEN, Bruce R. Functional Magnetic Resonance Imaging of Brain Reward Circuitry in the Human. **Annals Of The New York Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 877, n. 1, p. 523-547, jun. 1999. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb09287.x>.

BRETON, Jonathan; LEGRAND, Romain; AKKERMANN, Kirsti; JÄRV, Anu; HARRO, Jaanus; DÉCHELOTTE, Pierre; FETISSOV, Serguei O.. Elevated plasma concentrations of bacterial ClpB protein in patients with eating disorders. **International Journal Of Eating Disorders**, [S.L.], v. 49, n. 8, p. 805-808, abr. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/eat.22531>.

BRETON, Jonathan; TENNOUNE, Naouel; LUCAS, Nicolas; FRANCOIS, Marie; LEGRAND, Romain; JACQUEMOT, Justine; GOICHON, Alexis; GUÉRIN, Charlene; PELTIER, Johann; PESTEL-CARON, Martine. Gut Commensal E. coli Proteins Activate Host Satiety Pathways following Nutrient-Induced Bacterial Growth. **Cell Metabolism**, [S.L.], v. 23, n. 2, p. 324-334, fev. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2015.10.017>.

BROMBERG-MARTIN, Ethan S.; MATSUMOTO, Masayuki; HIKOSAKA, Okihide. Dopamine in Motivational Control: rewarding, aversive, and alerting. **Neuron**, [S.L.], v. 68, n. 5, p. 815-834, dez. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2010.11.022>.

CAMBRAIA, Rosana Passos Beinner. Aspectos psicobiológicos do comportamento alimentar. **Revista de Nutrição**, [S.L.], v. 17, n. 2, p. 217-225, jun. 2004. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1415-52732004000200008>.

CANI PD. Humangutmicrobiome: hopes, threats and promises. *Gut*. 2018 Sep;67(9):1716-1725. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316723. Epub 2018 Jun 22. PMID: 29934437; PMCID: PMC6109275.

CARABOTTI, Marilia et al. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of gastroenterology: quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*, v. 28, n. 2, p. 203, 2015.

CARLOS, Ligia de Oliveira; RAMOS, Marilia Rizzon Zapparoli; WAGNER, Nathalia Ramori Farinha; FREITAS, Lineu Alberto Cavazani de; FELICIDADE, Ingrid; CAMPOS, Antonio Carlos Ligocki. Probiotic supplementation attenuates binge eating and food addiction 1 year after Roux-en-y gastric bypass: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Abcd. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, [S.L.], v. 35, 24 jun. 2022. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0102-672020210002e1659>.

CHEN, Fengwu; HOU, Kaijian; CHEN, Zhe-Sheng. Gut microbes regulate the feeding center: a new discovery of gut-brain axis. **Signal Transduction And Targeted Therapy**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 1-2, 13 ago. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-022-01117-5>.

CONSIDINE, Robert V.; SINHA, Madhur K.; HEIMAN, Mark L.; KRIAUCIUNAS, Aidas; STEPHENS, Thomas W.; NYCE, Mark R.; OHANNESIAN, Joanna P.; MARCO, Cheryl C.; MCKEE, Linda J.; BAUER, Thomas L. Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 334, n. 5, p. 292-295, fev. 1996. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199602013340503>.

CONTRERAS-RODRIGUEZ, Oren; SOLANAS, Montserrat; ESCORIHUELA, Rosa M. Dissecting ultra-processed foods and drinks: do they have a potential to impact the brain?. **Reviews In Endocrine And Metabolic Disorders**, [S.L.], v. 23, n. 4, p. 697-717, 2 fev. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11154-022-09711-2>.

CORTEZ, Célia Martins. Transtorno de Compulsão Alimentar Periódico e Obesidade. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 40, n. 1, p. 94-102, 2011.

COWLEY, Michael A.; SMART, James L.; RUBINSTEIN, Marcelo; CERDÁN, Marcelo G.; DIANO, Sabrina; HORVATH, Tamas L.; CONE, Roger D.; LOW, Malcolm J.. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. **Nature**, [S.L.], v. 411, n. 6836, p. 480-484, maio 2001. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/35078085>.

CRYAN, John F.; O'RIORDAN, Kenneth J.; COWAN, Caitlin S. M.; SANDHU, Kiran V.; BASTIAANSEN, Thomaz F. S.; BOEHME, Marcus; CODAGNONE, Martin G.; CUSSOTTO, Sofia; FULLING, Christine; GOLUBEVA, Anna V.. The Microbiota-Gut-Brain Axis. **Physiological Reviews**, [S.L.], v. 99, n. 4, p. 1877-2013, 1 out. 2019. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>.

DAVIS, Caroline. From Passive Overeating to “Food Addiction”: a spectrum of compulsion and severity. **Isrn Obesity**, [S.L.], v. 2013, p. 1-20, 15 maio 2013. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/435027>.

DÉCHELOTTE, Pierre; BRETON, Jonathan; TROTIN-PICOLO, Clémentine; GRUBE, Barbara; ERLÉNBECK, Constantin; BOTHE, Gordana; FETISSOV, Sergueï O.; LAMBERT, Grégory. The Probiotic Strain H. alvei HA4597® Improves Weight Loss in Overweight Subjects under Moderate Hypocaloric Diet: a proof-of-concept, multicenter randomized, double-blind placebo-controlled study. **Nutrients**, [S.L.], v. 13, n. 6, p. 1902, 1 jun. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu13061902>.

DICKERSON, Roland N.; ANDROMALOS, Laura; BROWN, J. Christian; CORREIA, Maria Isabel T. D.; PRITTS, Wanda; RIDLEY, Emma J.; ROBINSON, Katie N.; ROSENTHAL, Martin D.; VAN ZANTEN, Arthur R. H.. Obesity and critical care nutrition: current practice gaps and directions for future research. **Critical Care**, [S.L.], v. 26, n. 1, 20 set. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-022-04148-0>.

DUCHESNE, Monica; MATTOS, Paulo; APPOLINÁRIO, José Carlos; FREITAS, Silvia Regina de; COUTINHO, Gabriel; SANTOS, Conceição; COUTINHO, Walmir. Assessment of executive functions in obese individuals with binge eating disorder. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [S.L.], v. 32, n. 4, p. 381-388, dez. 2010. EDITORA SCIENTIFIC. <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-44462010000400011>.

DUHOFFMANN, Johann; NICOLA, Saleem M.. Activation of Dopamine Receptors in the Nucleus Accumbens Promotes Sucrose-Reinforced Cued Approach Behavior. **Frontiers In Behavioral Neuroscience**, [S.L.], v. 10, 14 jul. 2016. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00144>.

ELIAS, Carol F.; LEE, Charlotte E.; KELLY, Joseph F.; AHIMA, Rexford S.; KUCHAR, Michael; SAPER, Clifford B.; ELMQUIST, Joel K. Characterization of CART neurons in the

rat and human hypothalamus. **The Journal Of Comparative Neurology**, [S.L.], v. 432, n. 1, p. 1-19, 2001. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cne.1085>.

ERSKINE, Holly E.; WHITEFORD, Harvey A. Epidemiology of binge eating disorder. **Current Opinion In Psychiatry**, [S.L.], v. 31, n. 6, p. 462-470, nov. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/ycp.0000000000000449>.

FETISSOV, Sergueï O. Role of the gut microbiota in host appetite control: bacterial growth to animal feeding behaviour. **Nature Reviews Endocrinology**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 11-25, 12 set. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2016.150>.

FREIRES, Jainni; SOUZA, Oziane de; AZEVEDO, Odaize; LIMA, Dinara; LIMA, Maria de; OLIVEIRA, Natália; SILVA, Gezaildo; PEREIRA, Diego; VIERA, Vanessa. Relação da Microbiota Intestinal com a Obesidade. **XXI I Congresso Brasileiro de Nutrologia**, [S.L.], set. 2018. ThiemeRevinter Publicações Ltda. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1674973>.

GABANYI, Ilana; LEPOUSEZ, Gabriel; WHEELER, Richard; VIEITES-PRADO, Alba; NISSANT, Antoine; WAGNER, Sébastien; MOIGNEU, Carine; DULAUROY, Sophie; HICHAM, Samia; POLOMACK, Bernadette. Bacterialsensing via neuronal Nod2 regulatesappetiteand body temperature. **Science**, [S.L.], v. 376, n. 6590, 15 abr. 2022. American Association for theAdvancementof Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.abj3986>.

GALANTI, Kochavi; GLUCK, Marci E.; GELIEBTER, Allan. Test meal intake in obese binge eaters in relation to impulsivity and compulsivity. **International Journal Of Eating Disorders**, [S.L.], v. 40, n. 8, p. 727-732, 2007. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/eat.20441>.

GÁLVEZ-ONTIVEROS, Yolanda; PÁEZ, Sara; MONTEAGUDO, Celia; RIVAS, Ana. Endocrine Disruptors in Food: impact on gut microbiota and metabolic diseases. **Nutrients**, [S.L.], v. 12, n. 4, p. 1158, 21 abr. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu12041158>

GARCÍA-GARCÍA, Isabel, et al. Reward processing in obesity, substance addiction and non-substance addiction. *ObesityReviews* 15.11 (2014): 853-869.

GALMICHE, Marie; DÉCHELOTTE, Pierre; LAMBERT, Grégory; TAVOLACCI, Marie Pierre. Prevalence of eating disorders over the 2000–2018 period: a systematic literature review. **The American Journal Of Clinical Nutrition**, [S.L.], v. 109, n. 5, p. 1402-1413, maio 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/nqy342>.

GIBBS, James; YOUNG, Robert C.; SMITH, Gerard P.. Cholecystokinin decreases food intake in rats. **Journal Of Comparative And Physiological Psychology**, [S.L.], v. 84, n. 3, p. 488-495, 1973. American Psychological Association (APA). <http://dx.doi.org/10.1037/h0034870>

GIEL, Katrin E. et al. Binge eating disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 8, n. 1, p. 16, 2022.

GREENBERG, Benjamin D; RAUCH, Scott L; HABER, Suzanne N. Invasive Circuitry-Based Neurotherapeutics: stereotactic ablation and deep brain stimulation for ocd. **Neuropsychopharmacology**, [S.L.], v. 35, n. 1, p. 317-336, 16 set. 2009. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2009.128>.

HAGAN, Mary M.; RUSHING, Paul A.; PRITCHARD, Laurel M.; SCHWARTZ, Michael W.; STRACK, Alison M.; PLOEG, Lex H. T. van Der; WOODS, Stephen C.; SEELEY, Randy J.. Long-term orexigenic effects of AgRP-(83—132) involve mechanisms other than melanocortin receptor blockade. **American Journal Of Physiology-Regulatory, Integrative And Comparative Physiology**, [S.L.], v. 279, n. 1, p. 47-52, 1 jul. 2000. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.2000.279.1.r47>.

HAHN, Tina M.; BREININGER, John F.; BASKIN, Denis G.; SCHWARTZ, Michael W. Coexpression of AgRP and NPY in fasting-activated hypothalamic neurons. **Nature Neuroscience**, [S.L.], v. 1, n. 4, p. 271-272, ago. 1998. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/1082>.

HAVEL, P. (2000). Role of adipose tissue in body-weight regulation: Mechanisms regulating leptin production and energy balance. **Proceedings of the Nutrition Society**, 59(3), 359-371. doi:10.1017/S0029665100000410

HERMAN, Anna; BAJAKA, Armand. The role of the intestinal microbiota in eating disorders – bulimia nervosa and binge eating disorder. **Psychiatry Research**, [S.L.], v. 300, p. 113923, jun. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2021.113923>.

HERMSDORFF, Helen Hermiana Miranda; VIEIRA, Maria Aparecida de Queiroga Milagres; MONTEIRO, Josefina Bressan Resende. Leptina e sua influência na patofisiologia de distúrbios alimentares. **Revista de Nutrição**, [S.L.], v. 19, n. 3, p. 369-379, jun. 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1415-52732006000300008>

HOU, Kaijian; WU, Zhuo-Xun; CHEN, Xuan-Yu; WANG, Jing-Quan; ZHANG, Dongya; XIAO, Chuanxing; ZHU, Dan; KOYA, Jagadish B.; WEI, Liuya; LI, Jilin. Microbiota in health and diseases. **Signal Transduction And Targeted Therapy**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 1-1, 23 abr. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>.

HUWART, Sabrina J. P.; D'OPLINTER, Alice de Wouters; RASTELLI, Marialetizia; VAN HUL, Matthias; VOS, Willem M. de; LUQUET, Serge; CANI, Patrice D.; EVERARD, Amandine. Food Reward Alterations during Obesity Are Associated with Inflammation in the Striatum in Mice: beneficial effects of Akkermansia muciniphila. **Cells**, [S.L.], v. 11, n. 16, p. 2534, 16 ago. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/cells11162534>.

KELLY, T; YANG, W; CHEN, C-S; REYNOLDS, K; HE, J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. **International Journal Of Obesity**, [S.L.], v. 32, n. 9, p. 1431-1437, 8 jul. 2008. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2008.102>.

KENNY, Paul J.. Reward Mechanisms in Obesity: new insights and future directions. **Neuron**, [S.L.], v. 69, n. 4, p. 664-679, fev. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.016>.

KENNY, Paul J; VOREN, George; JOHNSON, Paul M. Dopamine D2 receptors and striatopallidal transmission in addiction and obesity. **Current Opinion In Neurobiology**, [S.L.], v. 23, n. 4, p. 535-538, ago. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2013.04.012>.

- KESSLER, Robert M.; HUTSON, Peter H.; HERMAN, Barry K.; POTENZA, Marc N.. The neurobiological basis of binge-eating disorder. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [S.L.], v. 63, p. 223-238, abr. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.01.013>.
- KLEINRIDDERS, André; SCHENTEN, Dominik; KÖNNER, A. Christine; BELGARDT, Bengt F.; MAUER, Jan; OKAMURA, Tomoo; WUNDERLICH, F. Thomas; MEDZHITOV, Ruslan; BRÜNING, Jens C.. MyD88 Signaling in the CNS Is Required for Development of Fatty Acid-Induced Leptin Resistance and Diet-Induced Obesity. **Cell Metabolism**, [S.L.], v. 10, n. 4, p. 249-259, out. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2009.08.013>.
- KLINGBEIL, Elizabeth; LASERRE, Claire B. de. Microbiota modulation by eating patterns and diet composition: impact on food intake. *American Journal Of Physiology-Regulatory, Integrative And Comparative Physiology*, [S.L.], v. 315, n. 6, p. 1254-1260, 1 dez. 2018. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00037.2018>.
- LANDEIRO, Fernanda Montero; QUARANTINI, Lucas de Castro. Obesidade: Controle Neural e Hormonal do Comportamento Alimentar. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, Salvador, v. 10, n. 3, p. 236-245, set. 2011.
- LENNERZ, Belinda; LENNERZ, Jochen K. Food Addiction, High-Glycemic-Index Carbohydrates, and Obesity. *Clinical Chemistry*, [S.L.], v. 64, n. 1, p. 64-71, 1 jan. 2018. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2017.273532>.
- LEYROLLE, Quentin; CSERJESI, Renata; MULDER, Maria D.G.H.; ZAMARIOLA, Giorgia; HIEL, Sophie; GIANFRANCESCO, Marco A.; RODRIGUEZ, Julie; PORTHEAULT, Daphnée; AMADIEU, Camille; LECLERCQ, Sophie. Specific gut microbial, biological, and psychiatric profiling related to binge eating disorders: a cross-sectional study in obese patients. *Clinical Nutrition*, [S.L.], v. 40, n. 4, p. 2035-2044, abr. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2020.09.025>.
- LI, Chiang-Shan Ray; SINHA, Rajita. Inhibitory control and emotional stress regulation: neuroimaging evidence for frontal limbic dysfunction in psycho-stimulant addiction. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [S.L.], v. 32, n. 3, p. 581-597, jan. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.10.003>.
- LOUZADA, Maria Laura da Costa; RICARDO, Camila Zancheta; STEELE, Euridice Martinez; LEVY, Renata Bertazzi; CANNON, Geoffrey; MONTEIRO, Carlos Augusto. The share of ultra-processed foods determines the overall nutritional quality of diets in Brazil. **Public Health Nutrition**, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 94-102, 17 jul. 2017. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s1368980017001434>.
- MACHADO, Priscila P; STEELE, Euridice M; LEVY, Renata B; SUI, Zhixian; RANGAN, Anna; WOODS, Julie; GILL, Tim; SCRINIS, Gyorgy; A MONTEIRO, Carlos. Ultra-processed foods and recommended intake levels of nutrients linked to non-communicable diseases in Australia: evidence from a nationally representative cross-sectional study. **Bmj Open**, [S.L.], v. 9, n. 8, e029544, ago. 2019. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029544>.
- MANWARING, Jamie L.; GREEN, Leonard; MYERSON, Joel; STRUBE, Michael J.; WILFLEY, Denise E.. Discounting of Various Types of Rewards by Women with and Without Binge Eating Disorder: evidence for general rather than specific differences. **The**

Psychological Record, [S.L.], v. 61, n. 4, p. 561-582, out. 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/bf03395777>.

MELO, Bárbara Rebeca Cordeiro de. Prevalência de disbiose intestinal e sua relação com doenças crônicas não transmissíveis em estudantes de uma Instituição de Ensino Superior de Fortaleza-CE. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 12, n. 70, p. 767-775, nov. 2018.

MILANSKI, Marciane; DEGASPERI, Giovanna; COOPE, Andressa; MORARI, Joseane; DENIS, Raphael; CINTRA, Dennys E.; TSUKUMO, Daniela M. L.; ANHE, Gabriel; AMARAL, Maria E.; TAKAHASHI, Hilton K.. Saturated Fatty Acids Produce an Inflammatory Response Predominantly through the Activation of TLR4 Signaling in Hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity. **The Journal Of Neuroscience**, [S.L.], v. 29, n. 2, p. 359-370, 14 jan. 2009. Society for Neuroscience. <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.2760-08.2009>.

MILLER, Earl K.; COHEN, Jonathan D.. An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function. **Annual Review Of Neuroscience**, [S.L.], v. 24, n. 1, p. 167-202, mar. 2001. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167>.

MOBBS, Olivia; IGLESIAS, Katia; GOLAY, Alain; LINDEN, Martial van Der. Cognitive deficits in obese persons with and without binge eating disorder. Investigation using a mental flexibility task. **Appetite**, [S.L.], v. 57, n. 1, p. 263-271, ago. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.appet.2011.04.023>.

MORAES, Ana Carolina Franco de; SILVA, Isis Tande da; ALMEIDA-PITITTO, Bianca de; FERREIRA, Sandra Roberta G.. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [S.L.], v. 58, n. 4, p. 317-327, jun. 2014. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0004-2730000002940>.

MORAIS, Livia H.; SCHREIBER, Henry L.; MAZMANIAN, SarkisK.. The gut microbiota-brainaxis in behaviourandbraindisorders. **Nature Reviews Microbiology**, [S.L.], v. 19, n. 4, p. 241-255, 22 out. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-00460-0>.

MOREIN-ZAMIR, Sharon; ROBBINS, Trevor W.. Fronto-striatal circuits in response-inhibition: relevance to addiction. **Brain Research**, [S.L.], v. 1628, p. 117-129, dez. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2014.09.012>.

MORTON, Gregory J.; BLEVINS, James E.; WILLIAMS, Diana L.; NISWENDER, Kevin D.; GELLING, Richard W.; RHODES, Christopher J.; BASKIN, Denis G.; SCHWARTZ, Michael W.. Leptin action in the forebrain regulates the hindbrain response to satiety signals. **Journal Of Clinical Investigation**, [S.L.], v. 115, n. 3, p. 703-710, 1 mar. 2005. American Society for Clinical Investigation. <http://dx.doi.org/10.1172/jci200522081>.

MORTON, G. J.; CUMMINGS, D. E.; BASKIN, D. G.; BARSH, G. S.; SCHWARTZ, M. W.. Central nervous system control of food intake and body weight. **Nature**, [S.L.], v. 443, n. 7109, p. 289-295, set. 2006. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nature05026>.

- MORTON, Gregory J.; MEEK, Thomas H.; SCHWARTZ, Michael W.. Neurobiology of food intake in health and disease. **Nature Reviews Neuroscience**, [S.L.], v. 15, n. 6, p. 367-378, 20 maio 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn3745>.
- MURRAY S, Tulloch A, Gold MS, Avena NM. Hormonal and neural mechanisms of food reward, eating behaviour and obesity. **Nat Rev Endocrinol**. 2014 Sep;10(9):540-52. doi: 10.1038/nrendo.2014.91. Epub 2014 Jun 24. PMID: 24958311.
- NAKANISHI, S.; HIKIDA, T.; YAWATA, S.. Distinct dopaminergic control of the direct and indirect pathways in reward-based and avoidance learning behaviors. **Neuroscience**, [S.L.], v. 282, p. 49-59, dez. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.04.026>.
- NAQVI, Nasir H.; BECHARA, Antoine. The insula and drug addiction: an interoceptive view of pleasure, urges, and decision-making. **Brain Structure And Function**, [S.L.], v. 214, n. 5-6, p. 435-450, 29 maio 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00429-010-0268-7>.
- PAZ-FILHO, Gilberto; MASTRONARDI, Claudio; FRANCO, Carina Bertoldi; WANG, Kevin Boyang; WONG, Ma-Li; LICINIO, Julio. Leptin: molecular mechanisms, systemic pro-inflammatory effects, and clinical implications. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [S.L.], v. 56, n. 9, p. 597-607, dez. 2012. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302012000900001>.
- POPKIN, Barry M.. The Nutrition Transition and Obesity in the Developing World. **The Journal Of Nutrition**, [S.L.], v. 131, n. 3, p. 871-873, mar. 2001. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jn/131.3.871s>.
- PORTELA, Carolina de Souto et al. Correlação entre o consumo de alimentos hiperpalatáveis e a adicção por alimentos: um levantamento bibliográfico sobre a última década. **Alimentos: Ciência, Tecnologia e Meio Ambiente**, Rio de Janeiro, v. 3, n. 4, p. 23-39, out. 2022.
- PURNELL J. Q. Obesity. *ACP Medicine*. p. 1-20, 2011.
- PURSEY, Kirrilly M.; DAVIS, Caroline; BURROWS, Tracy L.. Nutritional Aspects of Food Addiction. *Current Addiction Reports*, [S.L.], v. 4, n. 2, p. 142-150, 2 maio 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40429-017-0139-x>.
- RAEVUORI, Anu; LUKKARINIEMI, Laura; SUOKAS, Jaana T.; GISSLER, Mika; SUVISAARI, Jaana M.; HAUKKA, Jari. Increased use of antimicrobial medication in bulimia nervosa and binge-eating disorder prior to the eating disorder treatment. **International Journal Of Eating Disorders**, [S.L.], v. 49, n. 6, p. 542-552, 15 fev. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/eat.22497>.
- RASTELLI, Marialetizia; CANI, Patrice D; KNAUF, Claude. The Gut Microbiome Influences Host Endocrine Functions. **Endocrine Reviews**, [S.L.], v. 40, n. 5, p. 1271-1284, 13 maio 2019. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/er.2018-00280>.
- RIBEIRO, Gabriela; SANTOS, Osvaldo. Recompensa alimentar: mecanismos envolvidos e implicações para a obesidade. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e**

- Metabolismo**, [S.L.], v. 8, n. 2, p. 82-88, jul. 2013. Sociedade Portuguesa de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2013.09.001>.
- RINNINELLA, Emanuele; RAOUL, Pauline; CINTONI, Marco; FRANCESCHI, Francesco; MIGGIANO, Giacinto; GASBARRINI, Antonio; MELE, Maria. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. **Microorganisms**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 14, 10 jan. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms7010014>.
- ROMERO, Carla Eduarda Machado; ZANESCO, Angelina. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. **Revista de Nutrição**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 85-91, fev. 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1415-52732006000100009>.
- SAAD, Susana Marta Isay. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, [S.L.], v. 42, n. 1, p. 1-16, mar. 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-93322006000100002>.
- SANTOMAURO, Damian F. et al. The hidden burden of eating disorders: an extension of estimates from the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Psychiatry*, v. 8, n. 4, p. 320-328, 2021.
- SCHAG, Kathrin; TEUFEL, Martin; JUNNE, Florian; PREISSEL, Hubert; HAUTZINGER, Martin; ZIPFEL, Stephan; GIEL, Katrin Elisabeth. Impulsivity in Binge Eating Disorder: food cues elicit increased reward responses and disinhibition. *Plos One*, [S.L.], v. 8, n. 10, p. 76542, 16 out. 2013. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0076542>.
- SCHMITZ, Florian; NAUMANN, Eva; TRENTOWSKA, Monika; SVALDI, Jennifer. Attentional bias for food cues in binge eating disorder. *Appetite*, [S.L.], v. 80, p. 70-80, set. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.appet.2014.04.023>.
- SCHWARTZ, Michael W.; NISWENDER, Kevin D.. Adiposity Signaling and Biological Defense Against Weight Gain: absence of protection or central hormone resistance?. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 89, n. 12, p. 5889-5897, dez. 2004. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-0906>.
- SCHULTE, Erica M.; AVENA, Nicole M.; GEARHARDT, Ashley N.. Which Foods May Be Addictive? The Roles of Processing, Fat Content, and Glycemic Load. *Plos One*, [S.L.], v. 10, n. 2, 18 fev. 2015. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0117959>.
- SEGNI, Matteo; PATRONO, Enrico; PATELLA, Loris; PUGLISI-ALLEGRA, Stefano; VENTURA, Rossella. Animal Models of Compulsive Eating Behavior. **Nutrients**, [S.L.], v. 6, n. 10, p. 4591-4609, 22 out. 2014. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu6104591>.
- SILVA, Fernanda Marcelina; GIATTI, Luana; FIGUEIREDO, Roberta Carvalho de; MOLINA, Maria del Carmen Bisi; CARDOSO, Letícia de Oliveira; DUNCAN, Bruce Bartholow; BARRETO, Sandhi Maria. Consumption of ultra-processed food and obesity: cross sectional results from the brazilian longitudinal study of adult health (elsa-brasil) cohort (2008-2010). *Public Health Nutrition*, [S.L.], v. 21, n. 12, p. 2271-2279, 12 abr. 2018. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s1368980018000861>.

SILVA, Ygor Parladore; BERNARDI, Andressa; FROZZA, Rudimar Luiz. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. **Frontiers In Endocrinology**, [S.L.], v. 11, n. , p. 1-1, 31 jan. 2020. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.00025>.

SMALL, Dana M.. Taste representation in the human insula. **Brain Structure And Function**, [S.L.], v. 214, n. 5-6, p. 551-561, 29 maio 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00429-010-0266-9>.

SMALL, Dana M.; DIFELICEANTONIO, Alexandra G.. Processed foods and food reward. **Science**, [S.L.], v. 363, n. 6425, p. 346-347, 25 jan. 2019. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.aav0556>.

SOHN, Jong-Woo; ELMQUIST, Joel K.; WILLIAMS, Kevin W.. Neuronal circuits that regulate feeding behavior and metabolism. **Trends In Neurosciences**, [S.L.], v. 36, n. 9, p. 504-512, set. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2013.05.003>.

STRUBBE, Jan H.; WOODS, Stephen C.. The Timing of Meals. **Psychological Review**, [S.L.], v. 111, n. 1, p. 128-141, 2004. American Psychological Association (APA). <http://dx.doi.org/10.1037/0033-295x.111.1.128>.

SVALDI, Jennifer; SCHMITZ, Florian; TRENTOWSKA, Monika; TUSCHEN-CAFFIER, Brunna; BERKING, Matthias; NAUMANN, Eva. Cognitive interference and a food-related memory bias in binge eating disorder. **Appetite**, [S.L.], v. 72, p. 28-36, jan. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.appet.2013.09.014>.

TARDIDO, Ana Paula. O impacto da modernização na transição nutricional e obesidade. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*, v. 21, n. 2, p. 117-124, abr. 2006.

TENNOUNE, N; CHAN, P; BRETON, J; LEGRAND, R; CHABANE, Y N; AKKERMANN, K; A JÄRV,; OUELAA, W; TAKAGI, K; GHOUZALI, I. Bacterial ClpB heat-shock protein, an antigen-mimetic of the anorexigenic peptide α -MSH, at the origin of feeding disorders. **Translational Psychiatry**, [S.L.], v. 4, n. 10, p. 458-458, 7 out. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2014.98>.

TORRES-FUENTES, Cristina; SCHELLEKENS, Harriët; DINAN, Timothy G; CRYAN, John F. The microbiota-gut-brain axis in obesity. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, [S.L.], v. 2, n. 10, p. 747-756, out. 2017. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2468-1253\(17\)30147-4](http://dx.doi.org/10.1016/s2468-1253(17)30147-4).

THURSBY, Elizabeth; JUGE, Nathalie. Introduction to the human gut microbiota. **Biochemical Journal**, [S.L.], v. 474, n. 11, p. 1823-1836, 16 maio 2017. Portland Press Ltd.. <http://dx.doi.org/10.1042/bcj20160510>.

TORRES-FUENTES, Cristina; SCHELLEKENS, Harriët; DINAN, Timothy G; CRYAN, John F. The microbiota-gut-brain axis in obesity. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, [S.L.], v. 2, n. 10, p. 747-756, out. 2017. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2468-1253\(17\)30147-4](http://dx.doi.org/10.1016/s2468-1253(17)30147-4).

VALASSI, Elena; SCACCHI, Massimo; CAVAGNINI, Francesco. Neuroendocrine control of food intake. **Nutrition, Metabolism And Cardiovascular Diseases**, [S.L.], v. 18, n. 2, p. 158-168, fev. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2007.06.004>.

VARNADO, P. J.; WILLIAMSON, Donald A.; BENTZ, B. G.; RYAN, D. H.; RHODES, S. K.; O'NEIL, P. M.; SEBASTIAN, S. B.; BARKER, S. E.. Prevalence of binge eating disorder in obese adults seeking weight loss treatment. **Eating And Weight Disorders - Studies On Anorexia, Bulimia And Obesity**, [S.L.], v. 2, n. 3, p. 117-123, set. 1997. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/bf03339961>.

VAZ, Diana Souza Santos. COMPORTAMENTO ALIMENTAR E HÁBITO ALIMENTAR: UMA REVISÃO. **Revista Uningá Review**, Apucarana, v. 20, n. 1, p. 108-112, out. 2012.

VITOLO, Márcia Regina; BORTOLINI, Gisele Ane; HORTA, Rogério Lessa. Prevalência de compulsão alimentar entre universitárias de diferentes áreas de estudo. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, [S.L.], v. 28, n. 1, p. 20-26, abr. 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0101-81082006000100004>.

VOLKOW, N. D.; WANG, G.-J.; TOMASI, D.; BALER, R. D. Obesityandaddiction: neurobiologicaloverlaps. **ObesityReviews**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 2-18, 27 set. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-789x.2012.01031.x>.

VON ATZINGEN, Maria Carolina B. C. **Sensibilidade gustativa de adultos de uma instituição universitária do município de São Paulo**. 2011. 96 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

WISS, David. ClinicalConsiderationsofUltra-processed Food AddictionAcrossWeight Classes: aneatingdisordertreatmentandcare perspective. *CurrentAddictionReports*, [S.L.], v. 9, n. 4, p. 255-267, 2 maio 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40429-022-00411-0>.

WU, Mudan; GIEL, Katrin Elisabeth; SKUNDE, Mandy; SCHAG, Kathrin; RUDOFISKY, Gottfried; ZWAAN, Martina de; ZIPFEL, Stephan; HERZOG, Wolfgang; FRIEDERICH, Hans-Christoph. Inhibitory control and decision making under risk in bulimia nervosa and binge-eating disorder. **International Journal Of Eating Disorders**, [S.L.], v. 46, n. 7, p. 721-728, 3 jun. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/eat.22143>.

YU, Kristie B.; HSIAO, Elaine Y. Roles for the gut microbiota in regulating neuronal feeding circuits. **Journal Of Clinical Investigation**, [S.L.], v. 131, n. 10, 17 maio 2021. American Society for Clinical Investigation. <http://dx.doi.org/10.1172/jci143772>.