

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

MILENA ARTIFON

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

ORIENTADOR: PROFA. DRA. CAROLINE PIETTA DIAS

**PORTO ALEGRE
2020**

MILENA ARTIFON

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

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

ORIENTADOR: PROFA. DRA. CAROLINE PIETTA DIAS

PORTO ALEGRE

2020

SUMÁRIO

SUMÁRIO	3
FICHA CATALOGRÁFICA	4
AGRADECIMENTOS	5
LISTA DE ABREVIATURAS.....	6
RESUMO.....	8
ABSTRACT.....	9
LISTA DE FIGURAS	11
1. INTRODUÇÃO	12
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
2.1. Compulsão alimentar.....	14
2.2. Exercício físico no tratamento da compulsão alimentar	17
2.3. Neuromodulação no tratamento da compulsão alimentar	20
3. OBJETIVOS.....	23
4. HIPÓTESES.....	24
5. CAPÍTULO I - EFEITO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC) NO TRANSTORNO DA COMPULSÃO ALIMENTAR: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	25
6. CAPÍTULO II - EFEITOS AGUDOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC) E DO EXERCÍCIO AERÓBIO NA COMPULSÃO ALIMENTAR: ENSAIO RANDOMIZADO CONTROLADO	26
7. CAPÍTULO III - EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC) ASSOCIADA AO EXERCÍCIO AERÓBICO NO TRATAMENTO DA COMPULSÃO ALIMENTAR: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO	27
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
9 REFERÊNCIAS.....	31

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

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

92 f.
Orientadora: Caroline Pietta Dias.

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

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

AGRADECIMENTOS

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

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

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

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

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

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

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

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

LISTA DE ABREVIATURAS

3hAD - 3 hours after dinner

3Hal - 3 hours after lunch

AB - At bedtime

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

APA - American Psychiatric Association

BD - Before dinner

BE – Binge eating

BED – Binge eating disorder

BES - Binge-Eating Escala

BIS - Escala de Impulsividade de Barratt

BL - Before lunch

CA – Compulsão alimentar

CPFDL - Córtex pré-frontal dorsolateral

DEBQ-R - Eating Behavior-Restraint

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

DMO – Densidade mineral óssea

DSM-5 - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

DXA - Dual-Energy X-ray Absorptiometry

EA – Exercício aeróbico

ECR – Ensaio clínico randomizado

EDE-Q - Questionário de exame de transtornos alimentares

EEG – Eletroencefalograma internacional

EF – Exercício físico

ETCC – Estimulação transcraniana por corrente contínua

EVA – Escala visual analógica

FCmax – Frequência cardíaca máxima

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

FCQ-T - Questionário de desejo alimentar - traço

FCT - Tarefa de desafio alimentar

GABA - Ácido gama-aminobutírico

GLP-1 - Glucagon-like peptide-1

HDL – High Density Lipoproteins ou Lipoproteínas de alta densidade
IMC – Índice de Massa Corporal
LDL – Low Density Lipoproteins ou Lipoproteínas de baixa densidade
LPL - Lipoproteína lipase
LSD – Least Significance Difference
LTD - Depressão de longa duração
LTP - Potenciação de longa duração
mA - Miliampère
NICE - Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados
NMDAR – Receptor N-Metil-D-Aspartato
OMS – Organização Mundial da Saúde
Pedro - Physiotherapy Evidence Database
PEMS - Escala de Motivos de Comer Palatáveis
PP - Polipeptídeo pancreático
PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PYY – Peptídeo YY
R24h – Recordatório alimentar de 24 horas
RER – Relação de troca respiratória
SPSS – Statistical Package for the Social Sciences
SSS - Short Suggestibility Scale
TCAP – Transtorno da Compulsão Alimentar Periódica
TCC – Terapia Cognitivo-Comportamental
TD - Tarefa Desconto Temporal
TFEQ - Questionário de alimentação de três fatores
UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UPPS - Escala de Comportamento Impulsivo
UW - Upon waking
VGCC - Canais de cálcio dependentes de voltagem
VO₂max – Volume máximo de oxigênio
VO₂pico – Volume de oxigênio pico

RESUMO

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

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

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

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

LISTA DE FIGURAS

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

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

Figura 3. Mecanismo de efeitos neuroplásticos da ETCC.

1. INTRODUÇÃO

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

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

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

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

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

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

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Compulsão alimentar

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

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

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

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

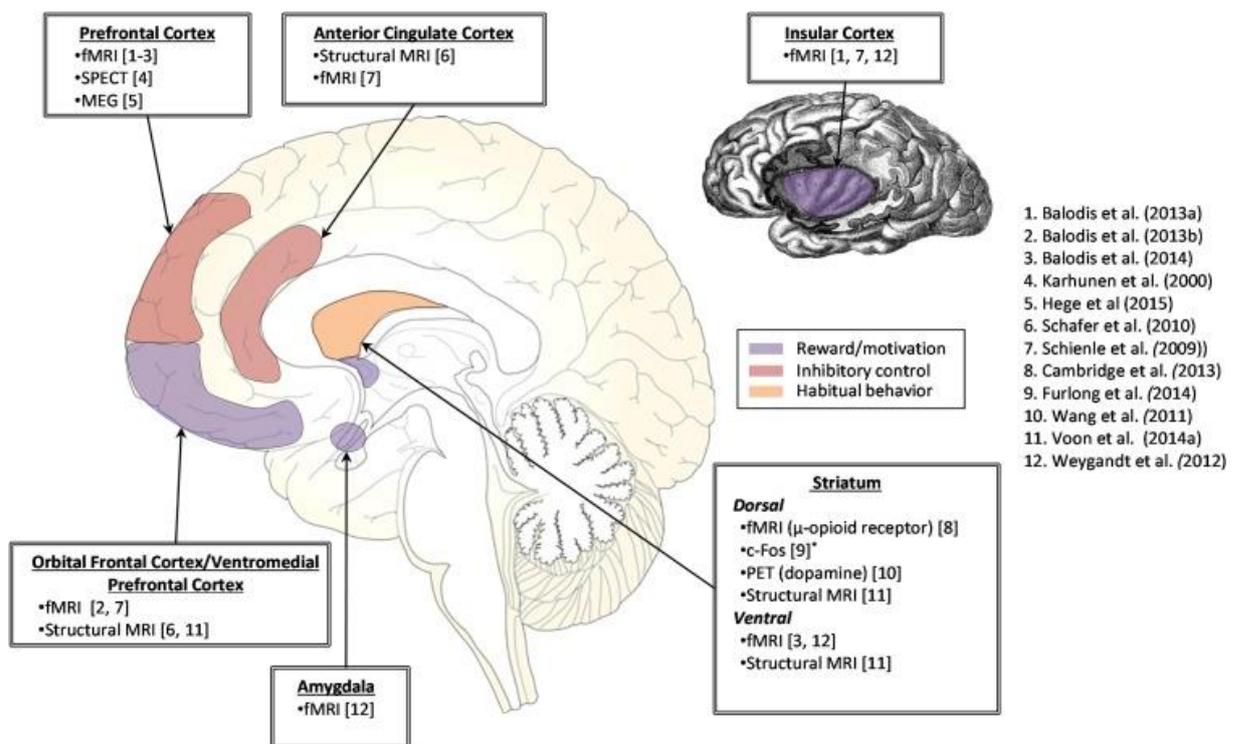


Figura 1. Representações esquemáticas dos circuitos cerebrais relacionados ao TCAP e um modelo neurobiológico proposto com relação à recompensa / motivação, controle inibitório e comportamento habitual (23).

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

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

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

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

2.2. Exercício físico no tratamento da compulsão alimentar

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

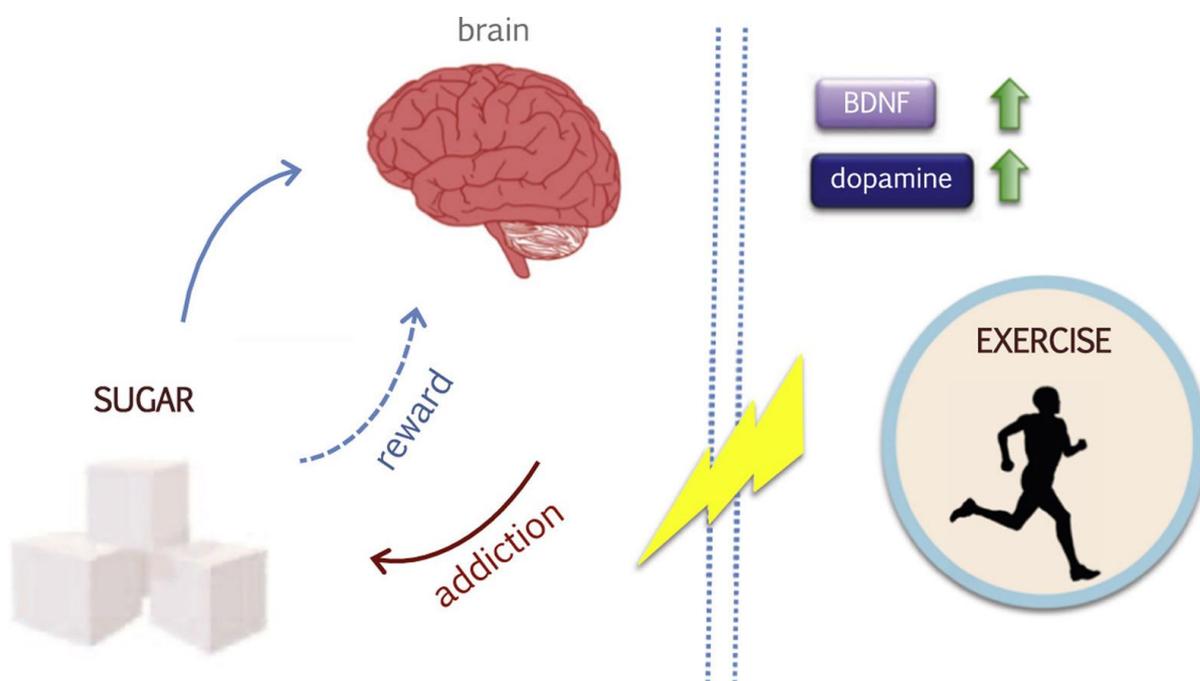


Figura 2. Cascata de recompensa do cérebro e efeitos do exercício físico (36).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.3. Neuromodulação no tratamento da compulsão alimentar

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

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

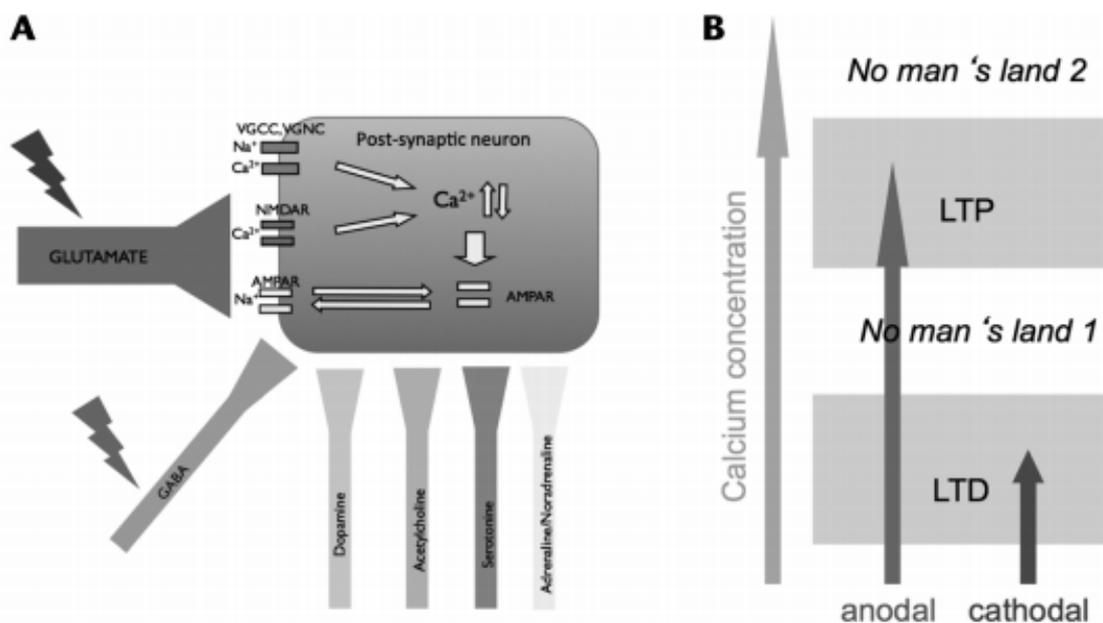


Figura 3. Mecanismo de efeitos neuroplásticos da ETCC.

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

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

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

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

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

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

3.2 Objetivos secundários

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

4. HIPÓTESES

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

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

RESUMO

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

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

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

RESUMO

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

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

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

RESUMO

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

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

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

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

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

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

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

9 REFERÊNCIAS

1. Magno FCCM, Silva MSD, Cohen L, Sarmiento LdA, Rosado EL, Carneiro JRI. Nutritional profile of patients in a multidisciplinary treatment program for severe obesity and preoperative bariatric surgery. *ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*. 2014;27:31-4.
2. Kruschitz R, Wallner-Liebmann SJ, Lothaller H, Luger M, Schindler K, Hoppichler F, et al. Evaluation of a meal replacement-based weight management program in primary care settings according to the actual European Clinical Practice Guidelines for the Management of Obesity in Adults. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2014;126(19-20):598-603.
3. Relton C, Li J, Strong M, Holdsworth M, Cooper R, Green M, et al. Deprivation, clubs and drugs: results of a UK regional population-based cross-sectional study of weight management strategies. *BMC Public Health*. 2014;14(1):444.
4. Higuera-Hernández MF, Reyes-Cuapio E, Gutiérrez-Mendoza M, Rocha NB, Veras AB, Budde H, et al. Fighting obesity: Non-pharmacological interventions. *Clin Nutr Espen*. 2018;25:50-5.
5. Solmi M, Köhler CA, Stubbs B, Koyanagi A, Bortolato B, Monaco F, et al. Environmental risk factors and nonpharmacological and nonsurgical interventions for obesity: An umbrella review of meta-analyses of cohort studies and randomized controlled trials. *European journal of clinical investigation*. 2018;48(12):e12982.
6. Burrows T, Skinner J, McKenna R, Rollo M. Food Addiction, Binge Eating Disorder, and Obesity: Is There a Relationship? *Behavioral sciences (Basel, Switzerland)*. 2017;7(3):54.
7. Lawrence NS, Verbruggen F, Morrison S, Adams RC, Chambers CD. Stopping to food can reduce intake. Effects of stimulus-specificity and individual differences in dietary restraint. *Appetite*. 2015;85:91-103.

8. Salinas J, Lera L, Gonzalez CG, Villalobos E, Vio F. [Feeding habits and lifestyles of male construction workers]. *Revista medica de Chile*. 2014;142(7):833-40.
9. Savastano DM, Hodge RJ, Nunez DJ, Walker A, Kapikian R. Effect of two dietary fibers on satiety and glycemic parameters: a randomized, double-blind, placebo-controlled, exploratory study. *Nutr J*. 2014;13:45.
10. St-Onge MP, Mayrsohn B, O'Keeffe M, Kissileff HR, Choudhury AR, Laferrère B. Impact of medium and long chain triglycerides consumption on appetite and food intake in overweight men. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(10):1134-40.
11. Schwander F, Kopf-Bolanz KA, Buri C, Portmann R, Egger L, Chollet M, et al. A dose-response strategy reveals differences between normal-weight and obese men in their metabolic and inflammatory responses to a high-fat meal. *J Nutr*. 2014;144(10):1517-23.
12. Bakland M, Rosenvinge JH, Wynn R, Sørli V, Sundgot-Borgen J, Fostervold Mathisen T, et al. A new treatment for eating disorders combining physical exercise and dietary therapy (the PED-t): experiences from patients who dropped out. *Int J Qual Stud Health Well-being*. 2020;15(1):1731994-.
13. Mama SK, Schembre SM, O'Connor DP, Kaplan CD, Bode S, Lee RE. Effectiveness of lifestyle interventions to reduce binge eating symptoms in African American and Hispanic women. *Appetite*. 2015;95:269-74.
14. Mazzoni G, Sassone B, Pasanisi G, Myers J, Mandini S, Volpato S, et al. A moderate 500-m treadmill walk for estimating peak oxygen uptake in men with NYHA class I-II heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):67-.
15. Holliday A, Blannin A. Appetite, food intake and gut hormone responses to intense aerobic exercise of different duration. *The Journal of endocrinology*. 2017;235(3):193-205.
16. Fregni F, Orsati F, Pedrosa W, Fecteau S, Tome FA, Nitsche MA, et al. Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates the desire for specific foods. *Appetite*. 2008;51(1):34-41.

17. Val-Laillet D, Aarts E, Weber B, Ferrari M, Quaresima V, Stoeckel LE, et al. Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity. *NeuroImage: Clinical*. 2015;8:1-31.
18. Wang GJ, Volkow ND, Telang F, Jayne M, Ma J, Rao M, et al. Exposure to appetitive food stimuli markedly activates the human brain. *Neuroimage*. 2004;21(4):1790-7.
19. Ljubisavljevic M, Maxood K, Bjekic J, Oommen J, Nagelkerke N. Long-Term Effects of Repeated Prefrontal Cortex Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Food Craving in Normal and Overweight Young Adults. *Brain stimulation*. 2016;9(6):826-33.
20. Pripfl J, Lamm C. Focused transcranial direct current stimulation (tDCS) over the dorsolateral prefrontal cortex modulates specific domains of self-regulation. *Neuroscience research*. 2015;91:41-7.
21. Goldman RL, Borckardt JJ, Frohman HA, O'Neil PM, Madan A, Campbell LK, et al. Prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) temporarily reduces food cravings and increases the self-reported ability to resist food in adults with frequent food craving. *Appetite*. 2011;56(3):741-6.
22. Forcano L, Mata F, de la Torre R, Verdejo-Garcia A. Cognitive and neuromodulation strategies for unhealthy eating and obesity: Systematic review and discussion of neurocognitive mechanisms. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2018;87:161-91.
23. Kessler RM, Hutson PH, Herman BK, Potenza MN. The neurobiological basis of binge-eating disorder. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2016;63:223-38.
24. Sena T. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5, estatísticas e ciências humanas: inflexões sobre normalizações e normatizações. *Revista Internacional Interdisciplinar INTERthesis*. 2014;11:96.
25. Marcus MD, Wing RR, Hopkins J. Obese binge eaters: affect, cognitions, and response to behavioural weight control. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56(3):433-9.
26. Lavagnino L, Arnone D, Cao B, Soares JC, Selvaraj S. Inhibitory control in obesity and binge eating disorder: A systematic review and meta-analysis of

neurocognitive and neuroimaging studies. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2016;68:714-26.

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

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

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

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

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

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

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

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

35. Hendrikse J, Kandola A, Coxon J, Rogasch N, Yücel M. Combining aerobic exercise and repetitive transcranial magnetic stimulation to improve brain function in health and disease. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2017;83:11-20.

36. Codella R, Terruzzi I, Luzi L. Sugars, exercise and health. *Journal of Affective Disorders*. 2017;224:76-86.

37. Hall KS, Hoerster KD, Yancy WS, Jr. Post-traumatic stress disorder, physical activity, and eating behaviors. *Epidemiologic reviews*. 2015;37:103-15.

38. Ströhle A. Physical activity, exercise, depression and anxiety disorders. *J Neural Transm (Vienna)*. 2009;116(6):777-84.
39. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2692-6.
40. Stewart AL, Hays RD, Wells KB, Rogers WH, Spritzer KL, Greenfield S. Long-term functioning and well-being outcomes associated with physical activity and exercise in patients with chronic conditions in the Medical Outcomes Study. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(7):719-30.
41. Vancampfort D, Vanderlinden J, De Hert M, Adámková M, Skjaerven LH, Catalán-Matamoros D, et al. A systematic review on physical therapy interventions for patients with binge eating disorder. *Disabil Rehabil*. 2013;35(26):2191-6.
42. Nagata JM, Carlson JL, Kao JM, Golden NH, Murray SB, Peebles R. Characterization and correlates of exercise among adolescents with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *The International journal of eating disorders*. 2017;50(12):1394-403.
43. Levine MD, Marcus MD, Moulton P. Exercise in the treatment of binge eating disorder. *The International journal of eating disorders*. 1996;19(2):171-7.
44. Baillot A, Audet M, Baillargeon JP, Dionne IJ, Valiquette L, Rosa-Fortin MM, et al. Impact of physical activity and fitness in class II and III obese individuals: a systematic review. *Obesity Reviews*. 2014;15(9):721-39.
45. Peckmezian T, Hay P. A systematic review and narrative synthesis of interventions for uncomplicated obesity: weight loss, well-being and impact on eating disorders. *Journal of eating disorders*. 2017;5:15.
46. Reichkender MH, Rosenkilde M, Auerbach PL, Agerschou J, Nielsen MB, Kjaer A, et al. Only minor additional metabolic health benefits of high as opposed to moderate dose physical exercise in young, moderately overweight men. *Obesity*. 2014;22(5):1220-32.

47. Blanchet C, Mathieu M, St-Laurent A, Fecteau S, St-Amour N, Drapeau V. A Systematic Review of Physical Activity Interventions in Individuals with Binge Eating Disorders. *Current obesity reports*. 2018;7(1):76-88.
48. Serrano-Troncoso E, Canas L, Carbonell X, Carulla M, Palma C, Matali J, et al. Diagnostic Distribution of eating disorders: Comparison between DSMIV- TR and DSM-5. *Actas espanolas de psiquiatria*. 2017;45(1):32-8.
49. Bratland-Sanda S, Sundgot-Borgen J, Rø Ø, Rosenvinge JH, Hoffart A, Martinsen EW. Physical activity and exercise dependence during inpatient treatment of longstanding eating disorders: an exploratory study of excessive and non-excessive exercisers. *The International journal of eating disorders*. 2010;43(3):266-73.
50. Bratland-Sanda S, Rosenvinge JH, Vrabel KA, Norring C, Sundgot-Borgen J, Rø Ø, et al. Physical activity in treatment units for eating disorders: clinical practice and attitudes. *Eat Weight Disord*. 2009;14(2-3):e106-12.
51. Sundgot-Borgen J, Rosenvinge JH, Bahr R, Schneider LS. The effect of exercise, cognitive therapy, and nutritional counseling in treating bulimia nervosa. *Med Sci Sports Exerc*. 2002;34(2):190-5.
52. Vancampfort D, Vanderlinden J, Stubbs B, Soundy A, Pieters G, De Hert M, et al. Physical activity correlates in persons with binge eating disorder: a systematic review. *Eur Eat Disord Rev*. 2014;22(1):1-8.
53. Crandall J, Eisenman P, Ransdell L, Reel J. Physical Activity Perceptions and Binge Eating Disorder in Community Dwelling Women. *Food and Public Health*. 2012;2:119-26.
54. Pendleton VR, Goodrick GK, Poston WS, Reeves RS, Foreyt JP. Exercise augments the effects of cognitive-behavioral therapy in the treatment of binge eating. *The International journal of eating disorders*. 2002;31(2):172-84.
55. Stagg CJ, Antal A, Nitsche MA. Physiology of Transcranial Direct Current Stimulation. *The Journal of ECT*. 2018;34(3):144-52.
56. Araujo C, Fitz RC, Nogara DA, Schestatsky P, Gerchman F. Effect of transcranial direct current stimulation associated with hypocaloric diet on weight loss

and metabolic profile in overweight or obesity: study protocol for a double-blind, randomized controlled clinical trial. *Trials*. 2018;19(1):386.

57. Blum K, Liu Y, Shriner R, Gold MS. Reward circuitry dopaminergic activation regulates food and drug craving behavior. *Curr Pharm Des*. 2011;17(12):1158-67.

58. Tang DW, Fellows LK, Small DM, Dagher A. Food and drug cues activate similar brain regions: a meta-analysis of functional MRI studies. *Physiology & behavior*. 2012;106(3):317-24.

59. Gearhardt AN, Yokum S, Orr PT, Stice E, Corbin WR, Brownell KD. Neural correlates of food addiction. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(8):808-16.

60. Siep N, Roefs A, Roebroek A, Havermans R, Bonte ML, Jansen A. Hunger is the best spice: an fMRI study of the effects of attention, hunger and calorie content on food reward processing in the amygdala and orbitofrontal cortex. *Behav Brain Res*. 2009;198(1):149-58.

61. Bonson KR, Grant SJ, Contoreggi CS, Links JM, Metcalfe J, Weyl HL, et al. Neural systems and cue-induced cocaine craving. *Neuropsychopharmacology*. 2002;26(3):376-86.

62. Hayashi T, Ko JH, Strafella AP, Dagher A. Dorsolateral prefrontal and orbitofrontal cortex interactions during self-control of cigarette craving. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110(11):4422-7.

63. Maas LC, Lukas SE, Kaufman MJ, Weiss RD, Daniels SL, Rogers VW, et al. Functional magnetic resonance imaging of human brain activation during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatry*. 1998;155(1):124-6.

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

65. Sreeraj VS, Masali M, Shivakumar V, Bose A, Venkatasubramanian G. Clinical Utility of Add-On Transcranial Direct Current Stimulation for Binge Eating Disorder with Obesity in Schizophrenia. *Indian J Psychol Med*. 2018;40(5):487-90.

66. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, Carbone S, Pandey A, Ortega FB, et al. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases. *Progress in cardiovascular diseases*. 2018;61(2):142-50.