



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
NELSON DO ROSÁRIO CALDAS

TRANSTORNO DE COMPULSÃO ALIMENTAR, FREQUÊNCIA DE DEPRESSÃO E
ESTADO DE INFLAMAÇÃO SISTÊMICA EM INDIVÍDUOS COM OBESIDADE: um
estudo de corte transversal

RIO DE JANEIRO

2022

NELSON DO ROSÁRIO CALDAS

TRANSTORNO DE COMPULSÃO ALIMENTAR, FREQUÊNCIA DE DEPRESSÃO E
ESTADO DE INFLAMAÇÃO SISTÊMICA EM INDIVÍDUOS COM OBESIDADE: um
estudo de corte transversal

Volume I

Tese de Doutorado submetida ao
Programa de Pós-Graduação em Clínica
Médica da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Rio de Janeiro,
como parte dos requisitos necessários à
obtenção do título de Doutor em Clínica
Médica.

Orientadores: Profa. Lenita Zajdenverg, Prof. Marco Antônio Alves Brasil e Profa.
Valéria Bender Bráulio.

RIO DE JANEIRO

2022

Caldas, Nelson do Rosário

Transtorno de compulsão alimentar, frequência de depressão e estado de inflamação sistêmica em indivíduos com obesidade: um estudo de corte transversal / Nelson do Rosário Caldas. Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2022.

112 f.; 31 cm.

Orientadores: Profa. Lenita Zajdenverg, Prof. Marco Antônio Alves Brasil e Profa. Valeria Bender Braulio.

Tese (Doutorado em Clínica Médica) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, 2022.

Referências bibliográficas: f. 77-88.

1. Transtorno da compulsão alimentar. 2. Depressão. 3. Inflamação. 4. Obesidade. 5. Proteína C-Reativa. 6. Fator de necrose tumoral alfa. 7. Leptina. 8. Peptídeo semelhante ao glucagon-1. 9. Estudos Transversais. 10. Clínica Médica – Tese. I. Zajdenverg, Lenita. II. Brasil, Marco Antônio Alves. III. Braulio, Valeria Bender. IV. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica. V. Título.

NELSON DO ROSÁRIO CALDAS

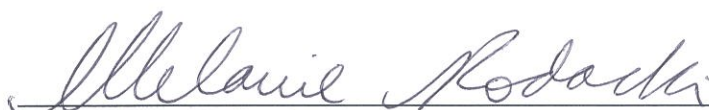
TRANSTORNO DE COMPULSÃO ALIMENTAR, FREQUÊNCIA DE DEPRESSÃO E
ESTADO DE INFLAMAÇÃO SISTÊMICA EM INDIVÍDUOS COM OBESIDADE: um
estudo de corte transversal

Tese de Doutorado submetida ao
Programa de Pós-Graduação em Clínica
Médica da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Rio de Janeiro,
como parte dos requisitos necessários à
obtenção do título de Doutor em Clínica
Médica.

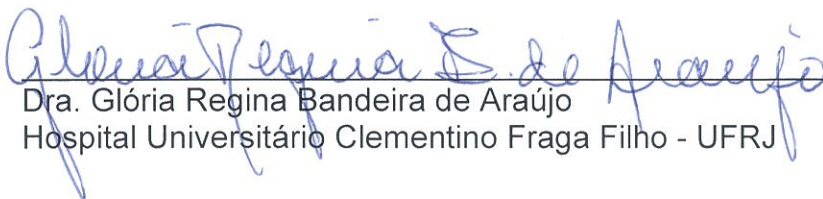
Aprovado em 08 / 11 / 2022 por:



Presidente, Profa. Lenita Zajdenverg
Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina - UFRJ



Profa. Melanie Rodacki
Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina - UFRJ



Dra. Glória Regina Bandeira de Araújo
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - UFRJ



Profa. Valéria Cristina Soares Furtado
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO



Prof. Walmir Ferreira Coutinho
Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro – PUC

À querida tia Saló (*in memorian*) que sempre me incentivou nos estudos e na minha carreira.

À minha esposa Sylvia e a meu filho João Pedro, pela tolerância e compreensão nos afastamentos, principalmente nos finais de semana.

A meus pais Gilvandro e Waldina pelo carinho e dedicação de sempre.

Aos voluntários da pesquisa, que gentilmente concordaram em participar das várias etapas desta pesquisa.

AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da UFRJ.

À profa. Denise Pires de Carvalho pela ajuda na aquisição dos KITS para a realização dos exames desta pesquisa e à agência de fomento (FAPERJ) pelo financiamento dos mesmos.

Aos membros participantes da presente banca.

Aos meus orientadores.

Ao Serviço de Nutrologia da UFRJ, em especial à profa. Valéria Bender Braúlio, sempre incansável, disponível e imprescindível em todas as fases desta tese; à Profa. Lenita Zajdenverg, pela orientação; à Profa. Melanie Rodacki pelo apoio e à Profa. Joana Rodrigues Dantas, pela valorosa participação na triagem dos participantes da pesquisa.

À profa. Valeria Cristina Soares Furtado da UNIRIO e as estudantes de nutrição, fundamentais na avaliação dos perfis nutricionais e alimentares da amostra.

Aos meus colegas e amigos de equipe do Serviço de Psiquiatria da UFRJ, particularmente, Dra. Gloria Regina Bandeira de Araújo, presença fundamental como amiga e profissional; Dr. Maurício Tostes pelo apoio e incentivo de sempre; Dr. Ervin Cotrik por sua participação na avaliação psiquiátrica dos participantes da pesquisa.

À Eliana Rosa da Fonseca, bibliotecária pela contribuição indispensável.

Às psicólogas do programa de Residência multiprofissional do HUCFF.

À técnica de enfermagem Vera pelo carinho e competência.

Às secretárias Iris e Gilca, do Serviço de Psiquiatria, Vera e Giane, do Serviço de Nutrologia e Fátima, do Serviço de Ortopedia.

E a todos aqueles que direta ou indiretamente participaram desta pesquisa, minha gratidão.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém
pensou sobre aquilo que todo mundo vê”
(Arthur Schopenhauer).

RESUMO

CALDAS, Nelson do Rosário. Transtorno de compulsão alimentar, frequência de depressão e estado de inflamação sistêmica em indivíduos com obesidade: um estudo de corte transversal. Rio de Janeiro, 2022. Tese (Doutorado em Clínica Médica) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

Introdução: O Transtorno da Compulsão Alimentar (TCA) é o transtorno alimentar mais frequente em indivíduos com obesidade. Sua associação com fatores que controlam a fome e a saciedade ainda não está suficientemente elucidada e os dados da literatura sobre o assunto são controversos. **Objetivo:** O objetivo principal deste estudo foi comparar a frequência de ansiedade e depressão, perfil inflamatório e hormônios relacionados ao eixo da fome e da saciedade, entre indivíduos com obesidade com e sem TCA. **Métodos** Trinta e dois indivíduos com obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ e $\leq 45 \text{ kg/m}^2$), de ambos os sexos, idade >20 anos, foram avaliados por Entrevista Clínica Estruturada para Transtornos Mentais do DSM-5 – Versão Clínica (SCID-5) -CV). De acordo com o SCID-5-CV, os participantes foram alocados em dois grupos: grupo com TCA ($n=13$) e grupo sem TCA ($n=19$), após o que foram analisados pela Escala de Compulsão Alimentar Periódica (ECAP), pela Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD) e pelo Questionário de Hábitos Alimentares. Os níveis de proteína C-reativa (PCR), fator de necrose tumoral-alfa ($\text{TNF-}\alpha$), interleucina-6 (IL-6), leptina, grelina, adiponectina e peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP- 1) foram medidos no plasma após jejum de 12 h. **Resultados:** De acordo com a escala HDA, o grupo com TCA apresentou os maiores escores de sintomas depressivos ($p=0,05$) e ansiosos ($p=0,05$), em relação ao grupo sem TCA. O grupo com TCA também apresentou porcentagens significativamente maiores de padrões alimentares atípicos, como comer grande quantidade de comida (hiperfagia, $p=0,009$); comer de forma descontrolada (compulsão alimentar, $p=0,009$); comer logo após o jantar ($p=0,007$); comer até ficar empanzinado ($p=0,007$) e comer por motivos emocionais ($p=0,007$). A avaliação dos perfis inflamatório e hormonal nas amostras plasmáticas mostrou que os níveis de PCR (33% $p=0,01$), $\text{TNF-}\alpha$ (89%, $p=0,02$), leptina (67% $p=0,01$) e GLP-1 (53%, $p=0,01$) foram significativamente maiores no grupo com TCA. Não houve diferença entre os grupos nos níveis de IL-6 ($p=0,50$), grelina ($p=0,97$) e adiponectina ($p=0,89$). A regressão logística mostrou

que dois fatores preditivos influenciaram independentemente a presença de TCA: sintomas depressivos ($p=0,031$) e níveis de PCR ($p=0,024$). **Conclusão:** Indivíduos com obesidade e TCA podem apresentar maior gravidade de sintomas depressivos, pior perfil inflamatório e pior padrão alimentar do que indivíduos com obesidade sem TCA, o que mostra a necessidade da avaliação deste transtorno em indivíduos com obesidade.

Palavras-chave: Transtorno da compulsão alimentar; Obesidade; Inflamação; Depressão; Proteína C-Reativa; Fator de necrose tumoral alfa; Leptina; Peptídeo semelhante ao glucagon-1.

ABSTRACT

CALDAS, Nelson do Rosário. Transtorno de compulsão alimentar, frequência de depressão e estado de inflamação sistêmica em indivíduos com obesidade – um estudo de corte transversal. Rio de Janeiro, 2022. Tese (Doutorado em Clínica Médica) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022

Introduction: Binge Eating Disorder (BED) is the most frequent eating disorder in obese individuals. Its association with factors that control hunger and satiety is not yet sufficiently elucidated, and the data in the literature on the subject are controversial. **Objective:** The main objective of this study was to compare the frequency of anxiety and depression, inflammatory profile and hormones related to the axis of hunger and satiety, among obese individuals with and without BED. **Methods:** Thirty-two obese individuals (BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$ and $\leq 45\text{kg/m}^2$), of both sexes, age >20 years, were evaluated by Structured Clinical Interview for Mental Disorders of the DSM-5 – Clinical Version (SCID-5) -CV). According to the SCID-5-CV, participants were allocated into two groups: BED group (n=13) and non-BED group, after which they were analyzed by the Binge Eating Scale (BES), the Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) and the Food Habits Questionnaire. C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), leptin, ghrelin, adiponectin and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) levels were measured in the plasma after 12 h fasting. **Results:** When compared to the group without BED, the Group with BED group had higher depressive (p=0.04) and anxiety (p=0.05) symptoms scores, according to HAD. BED group exhibited significantly higher percentages of altered eating patterns (hyperphagia, p=0.009; bingeing, p=0.009; post-dinner eating, p=0.007; feeling “stuffed”, p=0.007; and emotional eating, p=0.007). Evaluation of hormonal and inflammatory profiles in plasma samples revealed that leptin levels were 33% higher in the BED group than in the non-BED group (p=0.01). GLP-1 levels were 89% higher in the BED group (p=0.02). Serum CRP levels were 67% higher (p=0.01), and TNF- α levels were 53% higher (p=0.01) in the BED group compared to the non-BED group. There was no difference in ghrelin (p=0.97), adiponectin (p=0.89) and IL-6 (p=0.50) levels between the groups. Logistic regression showed that two predictive factors independently influenced BED

presence: depressive symptoms ($p=0.031$) and CPR levels ($p=0.024$). **Conclusions:** Individuals with obesity and BED may present greater severity of depressive symptoms, worse inflammatory profile and worse eating pattern than obese individuals without BED, which shows the need to evaluate this disorder in obese individuals.

Keywords: Binge Eating Disorder; Obesity; Inflammation; Depression; C-reactive protein; Tumor necrosis factor alpha; Leptin; Glucagon-like peptide-1.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Diagrama do recrutamento e alocação dos pacientes do estudo.....59
- Figura 2:** Comportamentos alimentares atípicos entre os grupos TCA e sem TCA. 63

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Critérios diagnósticos para o TCA de acordo com o DSM-5 (APA, 2013) ⁴	26
Quadro 2: Epidemiologia do TCA em estudos brasileiros (Adaptado de PALAVRAS et al., 2011).	31
Quadro 3: Estudos empíricos que avaliaram o TCA em indivíduos com obesidade e níveis séricos de grelina.	45
Quadro 4: Estudos empíricos que avaliam o TCA em indivíduos com obesidade e níveis séricos de leptina.	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características sociodemográficas, antropométricas e de composição corporal da amostra (n=39).	59
Tabela 2: Frequência de transtornos do humor na amostra de acordo com a entrevista psiquiátrica e escala HAD.	60
Tabela 3: Características sociodemográficas e antropométricas dos grupos sem e com TCA.	61
Tabela 4: Comparação dos escores dos sintomas depressivos e ansiosos segundo a escala HAD entre grupos com ou sem o TCA.	62
Tabela 5: Diferenças no perfil hormonal entre os grupos com e sem TCA.	64
Tabela 6: Diferenças no perfil inflamatório entre os grupos com ou sem TCA.	64
Tabela 7: Associações significativas entre as variáveis: compulsão alimentar vs. sintomas depressivos e GLP-1, marcadores de inflamação vs. hormônios grelina e leptina.	64
Tabela 8: Regressão logística binária para avaliar preditores do TCA.	65

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AgRP	Peptídeo relacionado ao gene Agouti
BAI	Inventário de Ansiedade de Beck
BDI	Inventário de Depressão de Beck
BES	Escala de Compulsão Alimentar
BIA	Análise da Impedância Bioelétrica
BITE	Teste de investigação bulímica de Edimburgo
CART	Transcrito regulador da cocaína e da anfetamina
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DP	Desvio padrão
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
ECAP	Escala de Compulsão Alimentar Periódica
EDE	<i>Eating Disorder Examination – version 12</i> (Exame de Transtorno Alimentar – versão 12)
EDI-2	<i>Eating Disorder Inventory</i> (Inventário de Transtorno Alimentar)
EI	<i>Eating Inventory</i> (Inventário Alimentar)
EOCA	Episódios objetivos de compulsão alimentar
ESCA	Episódios subjetivos de compulsão alimentar
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GLP-1	Peptídeo-1 semelhante ao glucagon
HAD	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão
HDRS	Escala de Hamilton de Avaliação da Depressão
HUCFF	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
IC 95%	Intervalos de confiança de 95%
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de massa corporal
IRSS	Inibidores da Recaptação da Serotonina
K2EDTA	Ácido etilenodiaminotetraacético, sal dipotássico dihidratado
MADRS	Escala de Depressão de Montgomery-Asberg
NPY	Neuropeptídeo Y
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
OR	Razão de chances

PCR	Proteína C-reativa
POMC	Peptídeo neurotransmissor pro-opiomelanocortina
QEWPR	Questionário sobre Padrões de Alimentação e Peso – Revisado
SCID-5-CV	Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do DSM-5 - Versão Clínica
SCID-IP	Entrevista Clínica Estruturada para Transtornos do Eixo I do DSM-5 - Edição do Paciente
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TANE	Transtorno Alimentar Não-Especificado
TCA	Transtorno de Compulsão Alimentar
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCAP	Transtorno da Compulsão Alimentar Periódica
TFEQ	Questionário de Três Fatores do Comportamento Alimentar
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
VTA	Área Tegmental Ventral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	21
2.1 DETERMINANTES DO COMPORTAMENTO ALIMENTAR	21
2.2 O TRANSTORNO DE COMPULSÃO ALIMENTAR (TCA).....	25
2.2.1 Epidemiologia.....	28
2.2.2 TCA e obesidade	30
2.2.3 TCA e psicopatologia.....	33
2.2.4 TCA e estresse metabólico.....	35
2.2.5 TCA e a hipótese hedônica (sistema de recompensa ou reforço)	37
2.2.6. O TCA e a hipótese homeostática (fisiológica)	39
2.2.7 TCA e controle hormonal em indivíduos com obesidade.....	43
2.2.8. TCA, obesidade e inflamação sistêmica	49
3 OBJETIVOS.....	52
3.1 PRINCIPAL	52
3.2 ESPECÍFICOS	52
4 MÉTODOS	53
4.1 DESENHO DO ESTUDO E SELEÇÃO DE PACIENTES	53
4.2 AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA.....	54
4.2.1. Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do DSM-5-VC (Versão Clínica)	54
4.2.2. Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão	54
4.2.3. Escala de Compulsão Alimentar Periódica (ECAP).....	54
4.3 MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS E COMPOSIÇÃO CORPORAL	55
4.4 AVALIAÇÃO DOS HÁBITOS ALIMENTARES	55
4.5 AVALIAÇÃO DA INGESTÃO ALIMENTAR	55
4.6 ANÁLISES LABORATORIAIS DE CITOCINAS E HORMÔNIOS PLASMÁTICOS	56
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	56
5 RESULTADOS.....	58
5.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, ANTROPOMÉTRICAS E DE COMPOSIÇÃO CORPORAL NA AMOSTRA	58
5.2. AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA.....	58

5.3. COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS DE INDIVÍDUOS COM E SEM TCA EM RELAÇÃO ÀS VARIÁVEIS SÓCIODEMOGRÁFICAS, ANTROPOMÉTRICAS E DE COMPOSIÇÃO CORPORAL.....	60
5.4. COMPARAÇÃO DA GRAVIDADE DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS E ANSIOSOS ENTRE OS GRUPOS COM E SEM TCA.	61
5.5. COMPARAÇÃO DOS COMPORTAMENTOS ALIMENTARES ENTRE OS GRUPOS COM E SEM TCA.	62
5.6. COMPARAÇÕES DO PERFIL HORMONAL E INFLAMATÓRIO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM TCA.	63
5.7 AVALIAÇÃO DE FATORES PREDITORES PARA O TCA	65
6. DISCUSSÃO	66
7. CONCLUSÕES	73
REFERÊNCIAS.....	74
APÊNDICES.....	8
6	
APÊNDICE A – TCLE	87
APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO DE DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS E ANAMNESE.....	89
ANEXOS	92
ANEXO A – FOLHA DE APROVAÇÃO DO CEP 64/12.....	93
ANEXO B – ARTIGO CIENTÍFICO PUBLICADO COM DADOS DO ARTIGO.....	95
ANEXO C – ESCALA DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO – HAD.....	104
ANEXO D – ESCALA DE COMPULSÃO ALIMENTAR PERIÓDICA – ECAP.....	107
ANEXO E – QUESTIONÁRIO DE COMPORTAMENTO ALIMENTAR.....	111

1 INTRODUÇÃO

A compulsão alimentar foi primeiramente descrita por STUNKARD (1959) para discriminar três comportamentos alimentares¹ encontrados em indivíduos com obesidade. Foi caracterizada pela ingestão de grande quantidade de comida em curto espaço de tempo, seguida por grave desconforto emocional, pela sensação de perda do autocontrole e autocondenação frente ao episódio. O autor enfatizou o marcante estresse e o caráter dissociativo como importantes fatores na compulsão alimentar. O indivíduo pouco se lembraria do episódio compulsivo e da quantidade de comida ingerida na ocasião. Além disso, os episódios teriam regularidade. Os outros padrões de hiperfagia identificados por este autor seriam: a síndrome da alimentação noturna (*Night eating syndrome*), na qual a hiperfagia seria mais vespertina, e a alimentação sem saciedade (*Eating without satiation*), padrão mais caótico, no qual o indivíduo comeria quase que ininterruptamente.

Somente a partir de 1991, os diferentes padrões de hiperfagia relacionados à obesidade, propostos por STUNKARD (1959), passaram a despertar o interesse de pesquisadores, tanto para a compulsão alimentar (SPITZER et al., 1993), quanto para a síndrome da alimentação noturna (BIRKETVEDT et al, 1999). ELDREDGE e AGRAS (1996) propuseram o conceito de comedores compulsivos desalentados (*Burned out binge eaters*) para qualificar indivíduos que se assemelhavam com o que STUNKARD (1959) definiu como comedores sem saciedade que desistiram de controlar a compulsão alimentar.

Entretanto, pela maior frequência na prática clínica, a compulsão alimentar foi a que mais chamou a atenção dos pesquisadores. SPITZER e colaboradores (1993), propuseram a categoria transtorno da compulsão alimentar, incluída no **Manual Diagnóstico e Estatístico para os Transtornos Mentais IV** da Associação Psiquiátrica Americana, (DSM-IV, do inglês *Diagnostic and Statistical Manual of*

¹ Deve-se distinguir padrão alimentar ou hábito alimentar (*eating patterns*) – termo mais acurado pois refere-se à distribuição da alimentação ao longo do dia e à frequência de alimentação em casa (MA et al., 2003) – do comportamento alimentar (*eating behavior*) como aqui é descrito, que é um termo mais abrangente, que engloba escolhas e motivações, práticas alimentares, dietas e problemas relacionados à obesidade e aos transtornos alimentares (GAHAGAN, 2012).

Mental Disorders IV) como categoria residual, e no DSM-5, como Transtorno de Compulsão Alimentar (TCA), ao lado da anorexia nervosa e bulimia nervosa (APA, 2013).

A característica fundamental do TCA é a ingestão de grande quantidade de alimentos em curto espaço de tempo, com a sensação de descontrole, desconforto e marcante estresse frente ao episódio. Os pacientes só esgotam a sua compulsão quando estão demasiadamente “cheios”. Os alimentos escolhidos pelos ataques de hiperfagia são os mesmos descritos pelos pacientes com bulimia: doces, sorvetes, bolos e outros alimentos de alto valor calórico (YANOVSKI et al., 1993).

Embora muito frequente em indivíduos com obesidade, principalmente entre aqueles que buscam tratamento para redução do peso, o TCA apresenta aspectos distintos da obesidade (APA, 2013). Pode ser encontrado em vários espectros do índice de massa corporal (IMC), inclusive em indivíduos de peso normal. O tratamento do TCA não está associado, necessariamente, ao melhor prognóstico do tratamento para a redução de peso. A obesidade e o TCA seriam, portanto, diferentes entidades clínicas (DEVLIN; GOLDFEIN; DOBROW, 2003).

No entanto, o TCA tem sido associado à maior presença de comorbidade psiquiátrica nos indivíduos com obesidade moderada e grave, quando comparados aos indivíduos com obesidade e sem compulsão (YANOSKY, 1993; YANOSKY et al., 1993; TELCH; AGRAS, 1994; SPECKER et al., 1994; STUNKARD; ALLISON, 2003; PETERSON et al., 2012). Dessa forma, tem sido enfatizado que a gravidade clínica da obesidade além do grau do IMC estaria também relacionada à compulsão alimentar, pela maior presença de psicopatologia, e, portanto, de maior sofrimento psíquico (TELCH; AGRAS, 1994). Indivíduos com obesidade, com maiores níveis de gravidade de compulsão alimentar, apresentariam gravidade ainda maior nos sintomas depressivos, pior autoestima, maior sintomatologia psiquiátrica e maior estresse interpessoal, quando comparados aos sem o transtorno. Para os autores, haveria, portanto, relação entre compulsão alimentar e psicopatologia, embora a natureza de tal relação causal não tenha podido ser determinada. Os autores também especularam que a gravidade do TCA aumentaria o risco do estresse psicológico, e este, por sua vez, favoreceria maior risco de problemas compulsivos, em indivíduos suscetíveis. O TCA tem sido considerado como importante indicador de gravidade psiquiátrica, fator que, independentemente do IMC, torna a obesidade

cl clinicamente mais grave, principalmente pela maior presença de transtornos depressivos e ansiosos (DEVLIN; GOLDFEIN; DOBROW, 2003; STUNKARD; ALLISON, 2003).

Por outro lado, a presença do TCA pode aumentar também o risco do surgimento dos componentes da síndrome metabólica, independente do grau da obesidade, por si só, mesmo após o ajuste pelo IMC (HUDSON et al., 2010). No TCA, aspectos metabólicos e inflamatórios poderiam influenciar o comportamento alimentar¹, principalmente entre os indivíduos com obesidade. Portanto, o descontrole alimentar no TCA poderia ser uma expressão de falhas na regulação do controle da fome e da saciedade por alterações do eixo cérebro-intestinal, a partir de suas relações com hormônios (HELLSTROM et al., 2004; ARORA, 2006) e marcadores inflamatórios (SUCCURRO et al., 2015).

Dentro desta perspectiva, estudos compararam amostras de indivíduos com obesidade, com e sem TCA, em relação a fatores hormonais reguladores da fome (BRANDÃO et al., 2011; GELIEBTER et al., 2005; GELIEBTER et al., 2008; GELIEBTER et al., 2004; MONTELEONE et al., 2005) e da saciedade (ADAMI et al., 2002; BRANDÃO et al., 2011; D'AMORE et al., 2001; GELIEBTER et al., 2004; GELIEBTER et al., 2008; KARHUNEN et al., 1997; MONTELEONE et al., 2000), com resultados conflitantes. No entanto, poucos estudos, até o momento, avaliaram diferenças no perfil inflamatório de indivíduos com obesidade, com e sem o TCA (CAROLEO ET AL., 2019; SUCCURRO et al., 2015). Até o momento nenhum trabalho investigou os fatores hormonais e inflamatórios conjuntamente, o que dificulta a análise mais abrangente dos resultados. No presente estudo, foi realizada uma avaliação mais ampla, incluindo avaliação psiquiátrica e análise de fatores hormonais e inflamatórios de uma forma a investigar a possível influência destes no TCA.

Neste trabalho foi examinada a hipótese de que, em indivíduos com TCA e obesidade, o comportamento alimentar possa estar sob a influência de processo inflamatório como decorrência de possíveis descontroles da regulação do eixo cérebro-intestinal exercido a nível central e periférico.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Optou-se por revisão bibliográfica do tipo narrativa da literatura, relacionando o estudo do comportamento alimentar e seus determinantes psicossociais, bem como sua interferência nos hábitos e padrões alimentares. Foi tomado como base o estudo da hiperfagia, como expressão psicopatológica mais geral dos comportamentos alimentares e de vários aspectos relacionados aos seus determinantes. Em seguida, foram examinados estudos a partir da formalização do TCA enquanto categoria diagnóstica que avaliaram sua associação com outros transtornos psiquiátricos e complicações médicas.

A revisão teve como foco os principais trabalhos publicados na área, com ênfase nos estudos empíricos relacionados ao TCA e marcadores hormonais e inflamatórios.

2.1 DETERMINANTES DO COMPORTAMENTO ALIMENTAR: AS HIPERFAGIAS

Na evidência de hiperalimentação calórica ou hiperfagia², deve ser considerada uma ampla avaliação dos determinantes do comportamento alimentar. Enfoca-se aqui a hiperfagia como expressão de alteração do comportamento alimentar, em decorrência, principalmente, da interação de múltiplos fatores complexos entre o sujeito e o meio onde está inserido, e não apenas uma escolha individual ou determinantes subjetivos.

A regulação da ingestão alimentar é decorrente de um complexo processo neuropsicológico influenciado por fatores ambientais, genéticos e hormonais. O apetite e a regulação biológica do que é ingerido são controlados por dois sistemas interconectados: o sistema homeostático que assegura que o indivíduo coma o suficiente para sobreviver em respostas às suas necessidades fisiológicas, e o sistema hedônico que regula o prazer e o sistema de recompensa, pautado pelo prazer e em atenção às necessidades emocionais (KINASZ; GAFFNEY, 2017).

² Hiperfagia, também denominada de polifagia, consiste em uma grave desordem alimentar, caracterizada pela exacerbada ingestão de alimentos, ultrapassando o necessário para atender a demanda energética do organismo (JASPERS, 1985).

Uma ampla gama de fatores socioculturais e ambientais pode influenciar o comportamento alimentar. As refeições tendem a ser mais frequentemente associadas à interação social, em detrimento das necessidades nutricionais e fisiológicas. Assim, tradições culturais, hábitos alimentares, sistemas de crenças, pressão do meio social, disponibilidade de alimentos e o contexto em que o alimento é apresentado e consumido favorecem a maior ingestão calórica (GISKES et al., 2007). Da mesma forma, locais onde haja maior disponibilidade de restaurantes e comércio de alimentos; maior exposição a propagandas de produtos alimentícios; menor acesso a refeições mais saudáveis; ambientes onde o indivíduo sente-se de alguma forma obrigado a participar em atividades que envolvam refeições; mudanças de emprego em que haja maiores necessidades de almoços ou jantares de negócios e ocasiões que propiciem aumento da ingestão calórica podem favorecer a alteração dos hábitos alimentares.

O maior consumo do alimento, por sua vez, pode estar associado à aparência e a como ele é apresentado, sua alta palatabilidade, bem como ao resultado de estratégias de marketing e promoções, nas quais o custo do alimento pode estar inversamente relacionado à sua qualidade e valor nutricional (BEYDOUN; POWEL; WANG, 2009).

A maior frequência da alimentação fora de casa, por outro lado, tem sido considerada como importante fator, associado ao maior consumo de alimentos menos saudáveis, independentemente do nível socioeconômico, estilo de vida, condições de urbanização e ambiente geográfico (BEYDOUN; WANG, 2008).

O próprio ambiente externo também tende a nos informar indiretamente aquilo que é “normal” ou “apropriado” para consumirmos em determinada situação. Indivíduos com sobrepeso e obesidade podem comer mais por distração (*mindless eating*), sobrepujando seus sinais internos de necessidade e saciedade (WANSINK, 2010). A disponibilidade de alimentos menos saudáveis em prateleiras de supermercados onde se tornem mais visíveis e atraentes; a textura, a cor, a aparência e tamanho das embalagens, além de porções já previamente estabelecidas ou servidas por terceiros em restaurantes ou lanchonetes tendem a definir como padrão alimentar o que deve ser consumido, em detrimento da necessidade individual (WANSINK, 2010).

Diferentemente do excesso de consumo calórico relacionado a determinantes ambientais, a hiperfagia homeostática³ resultante do aumento da fome e redução da saciedade, pode ser vista como resposta fisiológica a perturbações do sistema de controle da fome e da saciedade (LUTTER; NESTLER, 2009).

SHARMA e PADWAL (2010) classificaram as hiperfagias homeostáticas em três diferentes tipos, segundo as etiologias. As primárias, mais raras, seriam resultantes de defeitos no sistema homeostático: a deficiência de leptina (hormônio produzido no tecido adiposo que age no hipotálamo inibindo a ingestão alimentar (ANINE; BRUBAKER, 2003), a mutação do receptor da melanocortina tipo 4 e a síndrome de Prader Willi, condições que interferem no controle alimentar. A hiperfagia homeostática secundária resultaria do traumatismo craniano ou de tumores como o craniofaringeoma e o insulinoma. A hiperfagia homeostática terciária, a mais comum, seria resultante de hábitos alimentares irregulares entre as refeições e/ou escolha inapropriada de alimentos. O hábito de pular refeições e consequente hiperfagia resultante (consumo de alimentos de alto teor calórico) é a forma mais comum de hiperfagia homeostática. A rapidez em que o alimento é consumido, bem como sua composição (teor de gordura, percentual de fibras, quantidade de líquidos ingerida) pode interferir na resposta à saciedade (SHARMA e PADWAL, 2010). Outra causa de hiperfagia terciária seria o estresse psicossocial, que, por sua vez, pode favorecer a rupturas no processo homeostático e promover alterações no comportamento alimentar e, consequentemente, aumento do peso. É provável que o estresse também possa influenciar o comportamento alimentar, independente da palatabilidade da comida, bem como do consumo calórico do indivíduo (LUTTER; NESTLER, 2009).

Em contraste com a hiperfagia resultante da fome fisiológica, a alimentação, principalmente em indivíduos com obesidade, pode ser influenciada por fatores emocionais negativos (*emotional eating*, GELIEBTER; AVERSA, 2003). Nestes estados, a alimentação guarda pouca relação com a percepção real da fome ou da necessidade de calorias (MACHT, 2008). A escolha se dá por alimentos mais palatáveis, de maior teor calórico e que propiciem maior conforto emocional (SHARMA e PADWAL, 2010).

³ Hiperfagia homeostática. O conceito de homeostase refere-se a mecanismos fisiológicos que regulam o equilíbrio energético e sua ruptura favorece a hiperfagia não relacionada às necessidades calóricas

Perturbações do controle alimentar pelo aumento do apetite podem ser também decorrentes dos efeitos colaterais de muitas drogas comumente prescritas no âmbito da psiquiatria. O uso dos neurolépticos atípicos pode levar ao aumento do apetite pela antagonização dos receptores 5-HT_{2c} e exacerbação da obesidade (NESS-ABRAMOF; APOVIAN, 2005). Antidepressivos tricíclicos e alguns Inibidores da Recaptação da Serotonina (IRSS), como a mirtazapina, podem aumentar o apetite, enquanto a fluoxetina pode estar associada à diminuição do apetite. Estabilizadores do humor, como o lítio, podem promover o apetite e o ganho de peso, assim como antiepilépticos tais como valproato de sódio, carbamazepina e gabapentina, enquanto o topiramato tende a reduzir o apetite (LESLIE et al., 2007).

Ampla gama de outros medicamentos prescritos na clínica pode estimular a fome além de interferir no metabolismo basal, tais como os hipoglicemiantes orais, os corticosteróides e os contraceptivos orais (LESLIE et al., 2007). O uso social do álcool e o recreacional do cannabis, bem como a interrupção do tabagismo podem aumentar a fome, reduzir a restrição calórica e promover a desinibição alimentar (CATON et al., 2004; HOFMANN e FRIESE, 2008).

Os transtornos do humor, muito frequentes em indivíduos com obesidade ou sobrepeso, podem alterar funções cognitivas e percepções da fome e da saciedade (PETRY et al., 2008; MATHER et al., 2009; SCHOLTZ; MORGAN, 2009). Tais percepções, independentemente das necessidades fisiológicas, tendem a propiciar aumento do apetite e padrões alimentares atípicos. Ademais, alterações do sono e da fome, características próprias da depressão, podem ocasionar fadiga, perturbações na concentração e dificultar o controle do que é ingerido. Por outro lado, a presença da depressão e da ansiedade podem favorecer o estresse por ativações no eixo hipotálamo-hipofisário e no desencadeamento de hiperfagia e ganho de peso, em ciclo vicioso (FAULCONBRIDGE; BECHTEL, 2014).

Outros transtornos psiquiátricos podem perturbar indiretamente o controle alimentar e a percepção da fome e da saciedade. São eles: o transtorno por déficit de atenção e hiperatividade, o transtorno relacionado a traumas e estressores, transtornos neurocognitivos, além das perturbações primárias do sono, dor crônica, o abuso de drogas (PETRY et al., 2008; MATHER et al., 2009; SHARMA e PADWAL, 2010).

A hiperfagia associada ao descontrole alimentar é a característica mais significativa dos transtornos alimentares. As tentativas frequentes de controlar o

peso através de hábitos restritivos podem desencadear estresse emocional, descontrole alimentar, compulsão alimentar e alimentação noturna, comportamentos muito frequentes na obesidade (STUNKARD, 1959).

2.2 O TRANSTORNO DE COMPULSÃO ALIMENTAR (TCA)

A compulsão alimentar (*binge eating*) é um tipo particular de hiperfagia, em que o indivíduo se sente compelido a ingerir grande quantidade de comida, mesmo que não esteja necessariamente com fome ou mesmo após ter se alimentado satisfatoriamente. Observa-se na prática clínica que a marca mais significativa da compulsão alimentar é o conflito emocional entre um forte impulso de comer algo e a tentativa do autocontrole, de refreá-lo, e não a impulsividade por si só, como o termo *binge* (terminologia em inglês cuja tradução em português é imprecisa: “entregar-se a algo”; “tolerância excessiva”) poderia sugerir (BORGES; JORGE, 2000). Portanto, a característica mais marcante da compulsão alimentar não é a sensação de prazer, mas a angústia e a sensação de falta de controle frente ao episódio. O indivíduo com compulsão alimentar, mesmo fora das crises, permanece em conflito psicológico entre a vontade de comer algo, mesmo que não o agrade inteiramente, e a tentativa de refrear tal impulso.

A compulsão alimentar é considerada como transtorno de compulsão alimentar pelo DSM-5, caso ocorra de forma recorrente em, pelo menos, uma vez por semana, por ≥ 3 meses consecutivos. O próprio manual considera muitas vezes difícil distinguir o que seria uma grande quantidade de comida ingerida no episódio, pelo grau de subjetividade envolvida na descrição do mesmo. Considera, portanto, tal critério como eminentemente clínico, podendo variar de acordo com as avaliações dos profissionais de saúde (APA, 2013).

Para o DSM-5, o episódio compulsivo deve estar associado a três dos seguintes sintomas (Quadro 1): comer mais rápido que o normal; comer até sentir-se desconfortável; comer grande quantidade de comida mesmo sem estar com fome; comer sozinho, por vergonha da quantidade de comida ingerida; ou ter sentimentos de desgosto, sentimento de culpa ou depressão após o episódio. Portanto, o critério do sentimento de falta de controle do que é ingerido (descontrole alimentar) durante o episódio, é fundamental para o diagnóstico de TCA (TELCH, 1998; POLLERT,

2013) e é considerada a característica mais importante do episódio de compulsão alimentar (TELCH, 1998; BEGLIN; FAIRBURN, 1993; FAIRBURN et al., 1998).

Tem sido feita uma distinção entre episódios objetivos de compulsão alimentar (EOCA) e episódios subjetivos de compulsão alimentar (ESCA) (FAIRBURN; WELCH, 1993). EOCA são episódios de compulsão alimentar que preenchem integralmente o diagnóstico de TCA, inclusive com a sensação de falta de controle frente ao episódio. ESCA, ao contrário, são episódios de compulsão alimentar que incluem a sensação de falta de controle, mas sem a quantidade excessiva de comida ingerida necessária para o diagnóstico de TCA.

Quadro 1: Critérios diagnósticos para o TCA de acordo com o DSM-5 (APA, 2013)⁴.

- A. Episódios recorrentes de compulsão alimentar. Um episódio de compulsão alimentar é caracterizado por ambos os seguintes critérios:
1. Ingestão, em um período limitado de tempo (por exemplo, dentro de duas horas), de quantidade de alimentos muito maior do que a maioria das pessoas consumiria em período similar, sob circunstâncias similares;
 2. Um sentimento de falta de controle sobre o episódio (por exemplo, um sentimento de não conseguir parar ou controlar o que ou quanto se come)
- B. Os episódios de compulsão alimentar estão associados a três (ou mais) dos seguintes critérios:
1. comer muito e mais rapidamente do que o normal;
 2. comer até sentir-se incomodamente repleto;
 3. comer grandes quantidades de alimentos, quando não está fisicamente faminto;
 4. comer sozinho por embaraço devido à quantidade de alimentos que consome;
 5. sentir repulsa por si mesmo, depressão ou demasiada culpa após comer excessivamente
- C. Acentuada angústia relativa à compulsão alimentar.
- D. A compulsão alimentar ocorre, em média, um dia por semana, durante três meses.
- E. A compulsão alimentar não é associada com o recorrente uso de comportamentos compensatórios inapropriados como na bulimia nervosa. Não ocorre durante o curso da bulimia nervosa ou anorexia nervosa.

⁴ O episódio de compulsão alimentar é definido no DSM-5 pela ingestão, por um curto período de tempo, de quantidade de alimento superior à que a maioria das pessoas comeria nas mesmas circunstâncias (Quadro 1). Diferencia-se aqui a compulsão alimentar enquanto sintoma do TCA. A presença do sintoma compulsivo, por si só, não é suficiente para o diagnóstico de TCA. Torna-se necessária a presença de outros sintomas, além de critérios específicos (Quadro 1).

Como o consumo excessivo de comida é essencial para o diagnóstico de TCA, poder-se-ia esperar que indivíduos com EOCA e ESCA tivessem diferentes características. Contudo, vários estudos falharam em demonstrar diferenças entre indivíduos que relataram a presença de EOCA e ESCA em relação à idade, idade do surgimento do TCA, gravidade do TCA, problemas de relacionamento interpessoal, sintomas depressivos, psicopatologia e comportamentos alimentares relacionados (KEEL; MAYER; HARNDEN-FISCHER, 2001; NIEGO; PRATT; AGRAS, 1997; PRATT; NIEGO; AGRAS, 1998; WOLFE et al., 2009; LATNER; CLYNE, 2008).

O descontrole alimentar em indivíduos com TCA também é o fator mais fortemente associado a perturbações emocionais. Da mesma forma, pessoas que experimentam grandes ou extremas perturbações emocionais relacionadas ao descontrole alimentar relatam significativamente maior insatisfação com a imagem corporal e pior qualidade de vida (COLLES; DIXON; O'BRIEN, 2008). No mesmo estudo, a associação entre o descontrole alimentar e perturbações emocionais foram maiores entre aqueles que preencheram todos os critérios para o TCA, mas eram também elevados entre os que apresentaram apenas ESCA. Em mulheres avaliadas previamente para realização de cirurgia bariátrica, a frequência de relato de sensação de perda de controle durante os episódios de hiperfagia foi maior naquelas com compulsão alimentar (75%) do que nas sem compulsão alimentar (22%) (COKER et al., 2015). Tais achados reforçam a ideia do descontrole alimentar como importante critério de avaliação diagnóstica para o TCA. Tem sido inclusive recomendado aos médicos em atendimento na atenção primária que não se detenham na aferição exclusiva da quantidade de comida para o diagnóstico de TCA, caso haja uma queixa de falta de controle alimentar, mesmo na vigência de moderado sobrepeso. O relato de falta de controle e o excesso alimentar seriam suficientes para o diagnóstico de TCA (SAULES et al., 2015).

É importante ressaltar também que o marcante estresse associado ao episódio do TCA como critério diagnóstico pelo DSM-5 pode não guardar relação direta de comorbidade com a obesidade, uma vez que tal sintoma pode também estar presente em indivíduos com TCA sem obesidade (GOLDSCHMIDT, 2011). A natureza do estresse primário associado aos indivíduos com TCA é apoiado por estudos genéticos como componente hereditário do transtorno (MITCHELL, 2010). Indivíduos com marcado estresse relacionado ao TCA exibem maiores níveis de

gravidade nos transtornos alimentares e sintomas depressivos, quando comparados aos indivíduos com critério para TCA, mas sem marcado estresse, e com indivíduos com obesidade, mas sem compulsão alimentar ou comportamento purgativo (GRILO, 2011).

O TCA é clinicamente distinto dos outros transtornos alimentares em vários aspectos. No TCA, diferentemente da bulimia nervosa e anorexia nervosa do tipo purgativo, não há a presença de comportamentos compensatórios para evitar o ganho de peso, tais como, práticas extenuantes de exercícios físicos, autoindução de vômitos, jejuns ou outras práticas purgativas, uso indevido de medicamentos como diuréticos, laxantes e inibidores do apetite, e manipulação de prescrições de insulina por aqueles com diabetes. Não ocorre também grave distorção da imagem corporal, como na bulimia nervosa e anorexia nervosa, embora exista uma quantidade substancial de indivíduos com obesidade e TCA que apresentam preocupação com o peso e imagem corporal (GRILO, 2009).

Enquanto indivíduos com bulimia podem ter peso normal ou pouco aumentado, os pacientes com TCA, em geral, apresentam sobrepeso ou obesidade. Indivíduos com obesidade e TCA ingerem também maior quantidade de alimentos fora dos episódios compulsivos, ao contrário daqueles com bulimia, na qual os ataques ocorrem em um pano de fundo de restrição alimentar (STUNKARD; ALLISON, 2003). Quando comparado com bulimia nervosa, indivíduos com TCA apresentam menor restrição dietética e restrição atual (SCHULTE; GRILO; GEARHARDT, 2016), embora demonstrem importante transtorno da imagem corporal (LESLIE et al., 2018).

Embora o TCA seja relativamente comum, o indivíduo portador do transtorno, em geral, tende a não procurar atendimento médico diretamente para o transtorno. A busca para tratamento se dá para outros fatores fortemente associados ao TCA, tais como dificuldade no ajustamento social, perda da capacidade funcional, estresse psicossocial, comorbidade psiquiátrica e fatores médicos diversos resultantes de sequelas da obesidade e das frequentes oscilações do peso (SAULES et al., 2015).

2.2.1 Epidemiologia

O TCA é o transtorno alimentar mais comum no mundo. Nos Estados Unidos, afeta cerca de 3% dos adultos (HUDSON et al. 2007). No mesmo estudo, foi considerada mais comum em mulheres (3,5%) do que em homens (2,0%) e em indivíduos com obesidade (5,0% a 30%); a taxa de prevalência em 12 meses é de 1,2% (0,8 em homens e 1,2 em mulheres). Com a utilização do critério diagnóstico da DSM-5, a taxa de prevalência por idade de 20 anos passou para 3,0% para o TCA, além de adicional de 3,6%, quando os critérios diagnósticos para o TCA não são plenamente preenchidos, e com maior prevalência entre os jovens de 18 a 20 anos (STICE; MARTI; ROHDE, 2012). Embora seja mais comum entre mulheres jovens, a prevalência entre mulheres de meia idade (40 a 60 anos) chega a 1,5%. Somados os casos que não preenchem os critérios plenamente, tal amostra apresenta alto grau de stress e sofrimento mental (MANGWETH-MATZEK, 2013).

Os homens se engajam em excesso alimentar tanto quanto as mulheres, mas são menos propensos do que elas a perderem o controle do que comem ou de ficarem estressados com o comportamento alimentar (HUDSON et al., 2007; STICE; MARTI; ROHDE, 2012). Os homens portadores de TCA são tão afetados pela insatisfação com a imagem corporal quanto as mulheres com compulsão alimentar. No entanto, entre os homens, tal insatisfação é mais associada com afeto negativo e são menos propensos à restrição dietética em decorrência do sofrimento emocional relacionado à insatisfação com aparência de seu corpo, do que mulheres portadoras do transtorno. Ademais, na atenção primária, os homens com TCA são estritamente semelhantes às mulheres em suas histórias de vida e desenvolvimento (WOMBLE et al., 2001). Entretanto, os homens relatam maior frequência de práticas de maior atividade física como forma de evitar o ganho de peso, enquanto nas mulheres o início do sobrepeso e as dietas são mais precoces (UDO et al., 2013). Por outro lado, o mesmo estudo observou que homens (57%) foram mais propensos que as mulheres (31%) a terem critérios clínicos diagnósticos para componentes da síndrome metabólica, mesmo após controle por etnia e IMC. Um segundo estudo da mesma pesquisa demonstrou níveis mais elevados da pressão arterial, de triglicerídeos e mais condições típicas da síndrome metabólica entre os homens com TCA, enquanto as mulheres foram mais sujeitas a níveis séricos mais elevados de colesterol.

Menores taxas de prevalência do TCA têm sido observadas em indivíduos mais velhos em relação aos mais jovens (HUDSON, 2007). Em tal discrepância,

foram considerados alguns vieses de seleção: variáveis relacionadas ao ano de nascimento (*birth cohort effect*), acesso restrito às pesquisas e/ou aumento da mortalidade e mortalidade prematura (GUERDJIKOVA et al. 2012). Os autores consideraram ainda que muitos estudos têm como critérios de exclusão fatores relacionados à idade. Os idosos assim como os jovens, apresentariam níveis similares de comportamento alimentar, estresse relacionado ao comportamento alimentar, comorbidade psiquiátrica e obesidade. Contudo, indivíduos mais velhos teriam início mais tardio do TCA, maior duração da doença e menos problemas de saúde.

O TCA é pouco comum na comunidade. Sua prevalência em amostras comunitárias varia em torno de 2,5% em indivíduos de peso normal e de 5% nos indivíduos com obesidade (YANOSKI et al., 1993). Estudos brasileiros encontraram índices de prevalência de TCA, em indivíduos com obesidade, entre 16% (BORGES et al., 2002) e 51,6% (FREITAS et al., 2006), de acordo com a metodologia utilizada (Quadro 2). Em geral, são estudos clínicos, em amostras de pacientes de ambos os sexos e em tratamento para a redução do peso. Ainda não há estudos de base populacional relacionados ao TCA em nosso contexto, o que impede a adequada exploração entre os dados e generalização dos achados observados nos trabalhos pesquisados disponíveis na literatura, bem como o estabelecimento de taxas de prevalência e outros indicadores epidemiológicos.

2.2.2 TCA e obesidade

O TCA é muito frequente na obesidade (KESSLER, 2013; JAVARAS, 2008; HUDSON, 2010). Em um grupo de adultos com TCA, 71% tinham IMC ≥ 30 kg/m². Entre crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade, mais do que 25% apresentam compulsão alimentar / perda do controle do que é ingerido (HE; CAI; FAN, 2017). O TCA é particularmente comum entre aqueles que procuram tratamento para redução de peso. Entre os candidatos à cirurgia bariátrica é o segundo diagnóstico psiquiátrico mais comum, ficando atrás apenas do transtorno depressivo, embora sua prevalência varie amplamente, entre 4% a 49%, de acordo com a metodologia utilizada (WILLIAMS, 2017).

Quadro 2: Epidemiologia do TCA em estudos brasileiros (Adaptado de PALAVRAS et al., 2011).

Referência	Desenho do estudo	Amostra	Instrumento	Prevalência	Características da amostra
APPOLINÁRIO et al., 1995	Corte transversal	n = 22; ambos os sexos IMC > 20kg/m ² amostra ambulatorial	DSM-IV (Diagnóstico clínico)	27,2%	Tratamento para perda de peso (Consultório odontológico)
BORGES et al., 2002	Corte transversal	n = 217; mulheres IMC médio de 30,3 kg/m ² amostra ambulatorial	DSM-IV (Diagnóstico clínico) QEWPR	16,0%	Tratamento para perda de peso
MATOS et al., 2002	Corte transversal	n = 50; adultos ambos os sexos. Idade ± 38,5; IMC médio de 52,2 kg/m ² amostra ambulatorial	DSM-IV (Diagnóstico clínico) QEWPR	36,0%	Tratamento para perda de peso
BORGES et al., 2005	Corte transversal	n = 89; mulheres IMC > 25 kg/m ² amostra ambulatorial	SCID-I/P QEWPR	47,2%	Tratamento para perda de peso e transtorno alimentar
FREITAS et al., 2006	Corte transversal	n = 178; mulheres Idade ± 36,4 IMC médio de 36,2 kg/m ² amostra ambulatorial	SCID-I/P ECAP	51,6%	Tratamento para perda de peso e transtorno alimentar
MOREIRA; BATISTA, 2007	Corte transversal	n = 156; mulheres Idade ± 39,1 IMC médio de 39,1 kg/m ² amostra ambulatorial	SCID-I/P	29,4%	Tratamento para perda de peso
FANDIÑO et al., 2010	Corte transversal	n = 203; mulheres IMC ≥ 30 kg/m ² amostra ambulatorial	SCID-I/P	26,6%	Tratamento para perda de peso
PIVETTA et al., 2010	Corte transversal	n = 1.209; ambos os sexos faixa etária = 15-17 anos	DSM-IV (Diagnóstico clínico) QEWPR	1,8%	População jovem estudantil

DSM-IV: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV*; **IMC:** Índice de Massa Corporal; **QEWPR:** *Questionnaire on Eating and Weight Patterns – Revised*; **SCID-IP:** *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Patient Edition*; **TCA:** Transtorno da Compulsão Alimentar.

Na clínica é muitas vezes difícil distinguir o impacto do TCA e da obesidade na saúde. E como as duas condições frequentemente coocorrem, ambas tendem a ser confundidas em muitos estudos. Em ambiente de atenção primária, há relatos, entre os indivíduos com TCA, de ganho substancial de peso antes da procura por tratamento (RICHARDS, 2013). Portanto, a gravidade do TCA pode se confundir com a gravidade da obesidade. Além disso, a frequência do TCA tende a aumentar segundo a gravidade da obesidade: obesidade grau I (76.3%); grau II (80,2%) e grau III (83%) (FAULCONBRIDGE; BECHTEL, 2014). Por isso, muito embora indivíduos com TCA tenham, frequentemente obesidade, a proposta de classificar o TCA como categoria psiquiátrica pelo DSM-5 distinta da obesidade reside no fato de serem categorias diferentes e, portanto, sujeitas a variações entre os grupos portadores de obesidade, com e sem TCA, em vários aspectos da clínica (APA, 2013).

É importante ressaltar que o comportamento alimentar entre os portadores do TCA não se esgota no episódio compulsivo. Mesmo fora das crises, a hiperfagia tende a ser marcante. Em teste de laboratório, indivíduos com TCA comem em excesso, tanto durante quanto fora dos episódios compulsivos, quando comparados aos do grupo controle pareados pelo peso (HEANER; WALSH, 2013). São descritos também comportamentos alimentares atípicos mais variáveis tais como: hábito de beliscar e pular refeições; avidez por doces, alimentação noturna, comer até sentir-se “cheio” (empanzimento), dentre outros (MASHEB; GRILO; WHITE, 2011).

Quando comparados aos portadores de obesidade sem TCA, nos indivíduos com obesidade e com TCA o início do ganho de peso é mais precoce, os esforços para redução de peso através de dietas, são mais frequentes, assim como apresentam maior presença de estresse psicológico e de comorbidades, tais como os transtornos depressivos, abuso de substâncias e transtornos de personalidade (FAIRBURN et al., 1998; MARCUS, 1990; SPECKER et al., 1994; SPITZER et al., 1993; TELCH; AGRAS, 1994; YANOVSKI et al., 1993). Portanto, entre os indivíduos com obesidade, aqueles com diagnóstico de TCA pelo DSM-5, também são um grupo significativo e distinto do ponto de vista da psicopatologia. Indivíduos com obesidade e TCA têm pior funcionamento psicológico (maior intensidade nos sintomas depressivos, pior autoestima, maior tendência a comer por motivos emocionais e maior preocupação com o peso e a aparência corporal, do que indivíduos com obesidade sem TCA (FANDINO, 2010; GRILO, 2008; GRILO, 2010; SCHULZ; LAESSLE, 2010).

2.2.3 TCA e psicopatologia

O TCA coocorre com uma gama de outros transtornos psiquiátricos, principalmente, com os transtornos do humor e da ansiedade. Dados de 9.282 participantes da *National Comorbidity Survey* (Pesquisa Nacional de Comorbidade) dos Estados Unidos demonstraram que aproximadamente 4 entre 5 adultos com diagnóstico de TCA tinham, no mínimo, uma comorbidade psiquiátrica, e aproximadamente 1 entre 2 adultos com TCA tinha 3 comorbidades psiquiátricas (HUDSON et al., 2007). Em outro estudo de 404 pacientes com TCA, 73,8% tiveram ao menos um diagnóstico psiquiátrico anteriormente e 43%, ao menos, um transtorno psiquiátrico atual diagnosticado (GRILO et al., 2010). O transtorno do humor (54,2%), da ansiedade (37,1%) e por uso de substâncias (24,8%) foram os transtornos psiquiátricos mais frequentes entre os indivíduos com TCA.

O TCA é frequentemente associado à depressão, principalmente na vigência de obesidade (MARKOWITZ; FRIEDMAN; ARENT, 2008). Foi demonstrada neste estudo a ocorrência de relação de risco bidirecional entre a compulsão alimentar e depressão. O humor depressivo pode precipitar episódios compulsivos em mulheres com obesidade e TCA. Outros estudos também têm demonstrado que o TCA, quando associado à depressão, confere maior risco para a obesidade, levando o indivíduo a comer mais por motivos emocionais (*emotional eating*) e a ganhar mais peso, na vigência de depressão (MARKOWITZ; FRIEDMAN; ARENT, 2008; PETERSON, 2012; FAULCONBRIDGE; BECHTEL, 2014; GOLDSCHIMDT et al., 2014).

Alguns modelos exploratórios são propostos para o entendimento da relação entre a psicopatologia e a compulsão alimentar. O modelo restritivo sugere que a compulsão alimentar seja originada da preocupação excessiva com o peso e imagem corporal, o que levaria à restrição dietética e então à compulsão alimentar, em ciclo vicioso entre restrição e compulsão alimentar (LOWE, 1993; POLIVY; HERMAN, 1985). Os portadores do TCA teriam maior tendência a comer mais frequentemente, a ingerir comida de maior valor calórico e a ter maior flutuação do peso (comportamentos consistentes com o modelo da restrição alimentar), quando comparados aos portadores de outros transtornos alimentares (SPITZER et al., 1993). Tal modelo ajudaria a explicar a maior frequência da compulsão alimentar nos que procuram tratamento para redução do peso, já que buscam atendimento para

implementação de métodos dietéticos mais restritivos. Alguns estudos apoiam este modelo demonstrando que a restrição dietética está associada ao aumento dos episódios compulsivos entre os portadores do TCA (STEIN, 2007; HARVEY et al., 2011), enquanto outro trabalho demonstrou que a restrição alimentar precede os episódios compulsivos em apenas metade dos casos (STUNKARD; ALLISON, 2003).

Dois outros modelos são o modelo da regulação do afeto e a teoria do escape. A teoria da regulação do afeto descreve a compulsão alimentar como mecanismo de defesa para a redução de sentimentos negativos. Segundo esta teoria, tal mecanismo é mantido a partir da compensação, pelo aparente alívio emocional proporcionado pela descarga afetiva gerada nos episódios compulsivos (HAWKINS, 1984), embora nenhuma evidência deste efeito tenha sido testada de forma empírica (HEADT-MATT; KEEL 2011). A teoria do escape explicaria a compulsão alimentar como uma estratégia para desviar a atenção do indivíduo do fator estressor e deslocá-lo para a compulsão alimentar. A experiência do comportamento alimentar seria uma forma de evitar a emergência de determinados pensamentos ou sentimentos desagradáveis (HEATHERTON, 1991). Portanto, indivíduos com obesidade e TCA teriam assim, maior tendência de fazer da alimentação uma estratégia de defesa para lidar com o sofrimento psíquico diante de afetos negativos como estresse, ansiedade, tristeza, solidão, raiva e sensação de cansaço, incapazes de serem amenizados de outra forma (GELIEBTER; AVERSA, 2003; MASHEB; GRILO, 2006; ROHER et al., 2014; GOLDSCHIMDT et al., 2014; AMIANTO et al., 2015).

O apoio da tese do TCA como categoria diagnóstica distinta da obesidade tem se pautado por ter sido encontrado em famílias, independentemente da presença de obesidade. Em estudos longitudinais, indivíduos com história familiar de TCA têm mostrado maior propensão para desenvolver obesidade na idade adulta (HUDSON et al., 2010). Quando comparados a um grupo controle saudável, os portadores do TCA demonstraram maior propensão à avaliação negativa sobre o próprio corpo, depressão entre os pais, experiências adversas na infância (abusivo físico e sexual, além de graves problemas familiares), exposição precoce a comentários negativos sobre aparência e peso, crítica sobre hábitos alimentares e gravidez precoce (FAIRBURN et al., 1998). Tais achados foram corroborados por metanálise que pesquisou o TCA e ocorrência de experiências adversas da vida (PALMISANO;

INNAMORATI; VANDERLINDEN, 2016). Neste estudo, nove dos dez trabalhos empíricos revisados encontraram forte associação entre trauma e desenvolvimento de TCA em adultos. Tal associação é particularmente forte quando o trauma teve início na infância ou quando foi grave na idade adulta. Para os autores, as experiências adversas da vida podem contribuir para o maior risco de desenvolvimento do TCA e da obesidade na vida adulta. Os principais fatores apontados neste estudo como potencialmente mediadores da relação entre experiências adversas da vida, obesidade e TCA foram: transtorno do estresse pós-traumático, depressão, irritabilidade, raiva, percepção do estresse, insatisfação corporal, transtornos dissociativos, alimentação em resposta ao estresse, ambiente familiar pouco acolhedor na infância e fatores neurobiológicos.

2.2.4 TCA e estresse metabólico

Experiências adversas de vida podem servir como fator mediador entre o estresse e a alimentação por motivos emocionais, pela hiperativação do eixo hipotálamo-hipofisário e consequente aumento do cortisol periférico com repercussões no comportamento alimentar. O efeito do cortisol periférico, nos portadores do TCA, tende a favorecer respostas emocionais na motivação para comer e na preferência por comidas mais palatáveis, além de alterar a expressão de vários hormônios (FARR et al., 2016).

Estudos em laboratório também têm demonstrado que indivíduos portadores do TCA, quando submetidos ao estresse, consomem maior quantidade de alimentos ou ingerem alimentos de maior percentual calórico, além de apresentarem maior dificuldade em finalizar a refeição, quando comparados aos sem TCA (GLUCK et al., 2014; SCHULZ; LAESSLE, 2012).

Em outra linha de investigação, estudo populacional sugere que, independentemente do IMC, a grande quantidade de comida ingerida nos episódios compulsivos poderia estar associada ao maior risco de estresse oxidativo e inflamatório, e este ao desenvolvimento dos componentes da síndrome metabólica (HUDSON et al., 2010).

Outro estudo longitudinal de base populacional pesquisou a presença de síndrome metabólica em portadores de compulsão alimentar, em indivíduos de diferentes espectros de IMC, de peso normal, sobrepeso e obesidade (ABRAHAM et al., 2014). Foi demonstrado que os compulsivos apresentaram mais fatores de risco

metabólico, hipertensão arterial, hipertrigliceridemia e diabetes tipo 2, quando comparados aos sem o transtorno. Além disso, tiveram maior concentração de gordura visceral e subcutânea em relação aos controles. No entanto, diferentemente do estudo de HUDSON e colaboradores (2010), com a exceção da glicose, todos os fatores de riscos metabólicos pesquisados foram atenuados após o ajuste pelo IMC. Para os autores, tais resultados sugerem que os fatores de risco poderiam ser parcialmente mediados pelo excesso de peso. Os autores apontam, ainda, que os fatores metabólicos e doença cardiovascular poderiam representar uma significativa comorbidade entre os indivíduos portadores de compulsão alimentar. Em amostra clínica, SUCURRO e colaboradores (2015) encontraram pior perfil inflamatório entre indivíduos com obesidade e TCA, quando comparados aos sem o transtorno.

Portanto, além das recomendações do uso do diagnóstico do TCA como indicador de psicopatologia em indivíduos com obesidade, proposta por Stunkard e Wadden (1992), o diagnóstico do transtorno pode ser usado, também, como indicador de gravidade clínica, pelo maior risco do desenvolvimento de síndrome metabólica e doença vascular (HUDSON et al., 2010; ABRAHAM et al., 2014; SUCCURRO et al., 2015). Desta forma, o comportamento alimentar alterado em indivíduos com obesidade portadores do TCA não só pode propiciar alterações metabólicas, como tais alterações, mediadas pelo estresse, podem favorecer ainda mais o descontrole alimentar e comportamentos alimentares atípicos. Indivíduos com obesidade com TCA teriam, assim, maiores riscos de psicopatologia, maior risco para síndrome metabólica e para doença cardiovascular.

No TCA podem estar em jogo então perturbações psiquiátricas do comportamento alimentar, disfunções fisiológicas primárias, ou secundárias, decorrentes dos próprios padrões alimentares alterados, relacionados não só à gênese, como à manutenção do transtorno, em ciclo vicioso.

Pela abrangência da gravidade do TCA em seus portadores, pelo maior risco de psicopatologia e pelo maior risco de estresse inflamatório, a presença deste transtorno pode resultar em significativa diminuição na qualidade de vida e impedimento da vida social, similar aos outros transtornos alimentares (AGH et al., 2016; UDO et al., 2018).

2.2.5 TCA e a hipótese hedônica (sistema de recompensa ou reforço)

O TCA como comportamento de perda de controle do que é ingerido pode ser associado a ativações no sistema de recompensa ou de reforço, dentro do modelo neurobiológico dos dependentes de drogas (*food addiction*). O sistema de recompensa pode ser definido como a tendência de determinados comportamentos serem repetidos, a partir da intensidade de uma experiência prévia, mediada por processos neurobiológicos, em resposta a estímulos específicos ambientais (GUYENET; SCHWARTZ, 2012).

Animais e humanos aprendem rapidamente a associar estímulos olfativos, gustativos e ambientais com a propriedade de alguns alimentos, que, por sua vez, favorecem comportamentos de busca repetida dos mesmos a partir da ativação do sistema de recompensa. Algumas propriedades destes alimentos são os teores de gordura, amido, sal ou glutamato livre. A característica principal destes alimentos é sua alta palatabilidade, capaz de produzir maior satisfação e estímulo do sistema de recompensa. Outros alimentos podem adquirir ao longo do tempo propriedades reforçadoras em função de determinadas condições ambientais (GUYENET; SCHWARTZ, 2012).

Há evidências consideráveis, resultantes de experimentos em animais e em humanos, que tanto o uso de drogas quanto o consumo de alimentos altamente palatáveis têm uma via comum, dentro do sistema límbico para o desenvolvimento de comportamentos motivacionais (LUTTER; NESTLER, 2009). O foco tem sido a via mesolímbica dopaminérgica: as drogas de abuso aumentam a sinalização da dopamina nos neurônios da área tegmental ventral (VTA, do inglês *ventral tegmental area*) até o núcleo *accumbens*. A maior atuação da dopamina pode ser por ação direta dos neurônios dopaminérgicos (nicotina) ou via indireta, pela inibição do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA, do inglês *Gamma-AminoButyric Acid*), por uso de opióide ou álcool, por exemplo. Desta maneira, reforçadores naturais como a alimentação podem estimular também respostas dentro das vias mesolímbicas dopaminérgicas. O consumo de alimentos altamente palatáveis induz potente liberação de dopamina no núcleo *accumbens* (LUTTER; NESTLER, 2009).

Indivíduos com alterações no comportamento alimentar podem ter alterações nos sistemas de recompensa, resultando em comportamento aberrante para o consumo de alimentos de maior teor calórico, mesmo na presença de sinais de

saciedade (BLUM et al., 2000; AMIANTO et al., 2015; LUTTER; NESTLER, 2009). A importância da via mesolímbica dopaminérgica no padrão alimentar foi confirmada pelas diferenças nos padrões de estimulação cerebral, quando mulheres de peso normal e com obesidade são confrontadas frente a figuras de alimentos de maior teor calórico. Enquanto as sem obesidade demonstraram ativação apenas no núcleo caudado e no corpo estriado, as com obesidade demonstraram maior ativação em várias regiões límbicas, incluindo o córtex pré-frontal, orbitofrontal, amígdala, núcleo *accumbens* estriado ventral e dorsal, ínsula, córtex cingulado, caudado, putamen e hipocampo, relacionadas à sensação de prazer (STOECKEL et al., 2008). Para os autores, tais achados apontaram o papel motivacional dos alimentos altamente calóricos ou mais palatáveis em mulheres com obesidade, e, por isso, a alimentação poderia estar mais relacionada ao prazer do que seus atributos nutricionais ou fisiológicos.

Modelos neurológicos têm sustentado a hipótese de que o TCA seja associado à hipersensibilidade do sistema de recompensa, um fenômeno que é fortemente relacionado ao corpo estriado e a mecanismos dopaminérgicos (DAVIS et al., 2012; WEYGANDT, 2012). Em apoio a esta hipótese, o TCA foi diferentemente relacionado a genótipos que refletem uma maior densidade dos receptores D2 e maior afinidade potencial aos receptores D2, quando comparados aos controles com obesidade, sem o TCA (DAVIS et al., 2012). Maiores aumentos no corpo estriado e padrões de ativação única no corpo estriado direito têm sido demonstrados em indivíduos com TCA, quando comparados aos controles com obesidade sem TCA, em resposta aos estímulos visuais provocados pela comida (WEYGANDT, 2012; WANG et al., 2011). Outros achados têm implicado o córtex orbitofrontal no TCA, que é outra região responsável pelo sistema de recompensa, particularmente relacionada ao valor hedônico da comida (WEYGANDT, 2012).

A hipótese da similaridade entre o TCA e a dependência de drogas, embora atraente e bem documentada em vários experimentos, tem sido vista com cautela principalmente em relação aos diferentes padrões clínicos envolvidos. Para FAIRBURN (2013), embora haja algumas semelhanças no comportamento dos dependentes de drogas e no dos portadores de TCA (tais como a fissura pelo dependente de drogas, e a urgência para adquirir o alimento por parte do compulsivo; a perda do controle sobre o comportamento em ambas as entidades; a preocupação excessiva sobre a alimentação e a obtenção da droga, pelos

dependentes; o uso do alimento e das drogas para aliviar tensão ou aplacar sentimentos negativos; a negação da gravidade do problema, tanto nos compulsivos, quanto nos dependentes de drogas; o hábito de se alimentar ou de se drogar em segredo; a persistência do comportamento, apesar dos efeitos adversos para a saúde; e as tentativas fracassadas de controlar ou inibir o comportamento), algumas diferenças clínicas fundamentais devem ser consideradas. Não há a preferência de uma comida particularmente palatável, objeto da compulsão, como na escolha da droga, pelo dependente de substâncias. A problemática predominante no TCA é muito mais a quantidade do que a qualidade do que é ingerido. A marca do TCA é a tentativa constante do autocontrole. O indivíduo compulsivo está sempre tentando controlar o que come e as falhas constantes neste processo são, justamente, as que trazem grande estresse para o indivíduo. Nos dependentes de álcool e drogas, ao contrário, a tentativa de controle está presente somente em estágio mais avançado do transtorno.

FAIRBURN (2013) aponta que outra importante característica que diferencia o abuso de substância e o TCA é o início precoce do comportamento de autocontrole alimentar, como estratégia para a redução do peso. Diferentemente dos dependentes de drogas, o pano de fundo predominante dos transtornos alimentares é a insatisfação com a imagem corporal. A estratégia terapêutica seria diametralmente oposta entre os transtornos. Enquanto no TCA é recomendado o afrouxamento do controle alimentar, minimizando o estresse associado às tentativas, nos dependentes de drogas é o favorecimento do autocontrole pela abstinência, que é o objetivo fundamental do tratamento.

2.2.6. O TCA e a hipótese homeostática (fisiológica)

No TCA podem ocorrer falhas no controle alimentar homeostático relacionado com a regulação do balanço energético. A regulação homeostática é coordenada por uma complexa rede neuroendócrina denominada circuito do balanço energético homeostático. É composta pelas áreas neuroendócrinas do sistema nervoso central: núcleo arqueado do hipotálamo, núcleo do trato solitário e neurônios que enviam informações sobre o estado energético do organismo, a partir de vários sensores periféricos (YU et al., 2015).

Dentro da perspectiva homeostática, sob constantes condições ambientais, o peso do corpo do indivíduo e o apetite são autorregulados. Sensores do corpo e vários processos metabólicos sinalizam, de acordo com seu estado energético, sem qualquer participação consciente do indivíduo. Assim, a pessoa pode conscientemente mudar seu comportamento alimentar ou sua atividade física, mas isso não seria necessariamente um fator que iria alterar o peso do corpo. A regulação homeostática seria similar a outros parâmetros fisiológicos, como temperatura corporal, pressão arterial ou nível sérico de glicose. O sistema homeostático seria similar à regulação termostática da temperatura ambiente, programada para variar em determinado limite preestabelecido. Da mesma forma, o peso do corpo dos indivíduos tende a oscilar de determinada maneira e a ser estável durante um longo período de tempo. O indivíduo pode perder peso, a partir de uma doença aguda por exemplo, e recuperá-lo prontamente, após sua estabilização, sem qualquer esforço consciente. Pode-se, por exemplo, ganhar peso durante o período de férias, e perdê-lo quando volta para suas atividades normais (YU et al., 2015).

A participação do cérebro no controle alimentar foi evidenciada a partir de estudos da síndrome androgenital. Pacientes com tumores hipofisários manifestam apetite voraz, além de obesidade mórbida e hipogonadismo, e, por isso, foi postulado que o cérebro seria crítico no *feedback* negativo da regulação do apetite e do peso. A síndrome androgenital foi reproduzida em ratos de laboratório pela lesão do hipotálamo ventromedial. Já a lesão do hipotálamo lateral inibiu a fome espontânea e resultou em inanição dos roedores (AHIMA; ANTWI, 2008). Tais observações levaram ao desenvolvimento do conceito de centro dual para a regulação do apetite: o centro da saciedade situado no hipotálamo ventromedial e o centro da fome localizado no hipotálamo lateral. No entanto, tal modelo foi reconhecido como impreciso, já que outras regiões adjacentes ao hipotálamo também estariam envolvidas na regulação da fome e da saciedade. Apesar disso, o modelo formou a base para os estudos ligando o cérebro aos órgãos periféricos no controle da fome e da saciedade.

O balanço energético e do apetite, por sua vez, requerem a habilidade do cérebro na comunicação com sinais aferentes, para detectar a quantidade de gordura armazenada de acordo com a energia ingerida e gasto calórico. Várias hipóteses têm sido investigadas para explicar a natureza dos sinais metabólicos que levam informações ao cérebro. De acordo com a hipótese glicostática, o baixo nível

de glicose no estado de jejum estimularia o início da alimentação, enquanto seu aumento induziria o término do processo (AHIMA; ANTWI, 2008). Para os autores, a ideia da glicose como sinal metabólico em humanos foi inconsistente, pelo estreito limite da regulação da concentração plasmática de glicose e pelo seu limitado estoque no fígado e no músculo.

Com base na observação de que o peso do corpo e de gordura é mantido sobre um constante nível ao longo do dia, apesar de flutuações na ingestão de alimentos, foi proposto o modelo adipostático no qual o tecido gorduroso levaria informações ao cérebro para controlar a alimentação e manter o peso estável (AHIMA; ANTWI, 2008). Este modelo foi demonstrado em experimentos de circulação cruzada (parabiose). Nestes estudos, os vasos sanguíneos foram conectados entre dois ratos para permitir que fatores humorais passassem de um animal para outro. Através da parabiose, fatores humorais do conteúdo plasmático de um rato obeso por lesão no hipotálamo ventromedial puderam ser intercambiados para um rato magro normal. Este último, surpreendentemente, perdeu peso sugerindo que um sinal relacionado à obesidade de um rato inibiu a ingestão alimentar do outro. Tal conceito ganhou crédito a partir da descoberta do *obese loci* gênico (ob), que codifica um fator de saciedade circulante. Deficiência do *obese loci* resultaria em hiperfagia desencadeando obesidade e anormalidades hormonais. Tais achados foram corroborados pela descoberta da leptina e seus receptores. Desta maneira, a leptina, insulina e hormônios relacionados ao metabolismo e ao estoque de gordura controlam o peso do corpo e o processo de fome e saciedade (AHIMA; ANTWI, 2008). Ficou demonstrada, assim, a comunicação entre fatores periféricos e o cérebro no controle da fome e da saciedade.

A descoberta da leptina e seus receptores foram um grande marco na elucidação da relação do comportamento alimentar e armazenamento de gordura. Estabeleceu as bases para o melhor entendimento das relações homeostáticas entre o metabolismo e o controle do comportamento alimentar pelo cérebro.

A leptina, expressa pelos adipócitos, está diretamente relacionada à massa de tecido adiposo e à concentração de triglicerídeos. Seus níveis séricos aumentam com a obesidade, decaem com a perda de peso e são mediados pela insulina. Desta forma, a leptina e a insulina são hormônios metabólicos relacionados ao armazenamento de gordura e que também controlam o peso corporal, o comportamento alimentar e o gasto energético. Altos níveis de leptina

potencialmente suprimem a ingestão alimentar e o controle dos gastos energéticos (AHIMA; ANTWI, 2008).

Outra via importante para o controle do comportamento alimentar é o eixo cérebro-intestinal, pelo qual estímulos visuais, olfatórios e gustativos estimulam as secreções exócrinas, endócrinas e a motilidade intestinal, mesmo antes do alimento entrar na boca. O cérebro, por sua vez, recebe sinais do trato gastrointestinal através de nervos sensoriais e da circulação. Os sinais dos mecanorreceptores e dos quimiorreceptores de nervos aferentes (fibras gástricas) são transmitidos via nervo vago no complexo vagal da medula, terminando na parte medial e dorsomedial do núcleo do *tratus solitarius*. Outros estímulos por vias aferentes seguem diretamente até o neurônio vagal gastromotor ou são liberados no núcleo vagal motor que inerva o trato gastrointestinal (AHIMA; ANTWI, 2008).

A grelina, peptídeo primariamente produzido pelo estômago, aumenta seu nível em resposta ao balanço energético negativo e estimula a ingestão de alimentos e a reserva de energia. Os efeitos da grelina no comportamento alimentar podem ser mediados pela via do núcleo arqueado e do núcleo do *tratus solitarius* no cérebro. O fato de a grelina ter pouco impacto no funcionamento gastrointestinal sugere seu efeito a nível do sistema nervoso central. A grelina também estimula a liberação do hormônio do crescimento e está envolvida na regulação hipotalâmica do controle energético. Os níveis séricos de grelina na obesidade tendem a ser inferiores, quando comparados aos indivíduos de peso normal (LUTTER; NESTLER, 2009; VALASSI; SCACCHI; CAVAGNINI, 2008; SCERIF; GOLDSTONE; KORBONITS, 2011; ATALAYER et al., 2013; YI, HEPPNER; TSCHOP, 2011).

O hormônio peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1, do inglês *Glucagon-Like Peptide-1*) é secretado pelas células L intestinais localizadas no íleo e no cólon, a partir da ingestão de nutrientes. O GLP-1 potencializa a liberação de glicose, através do estímulo à secreção de insulina, além de reduzir a glicemia por inibição do glucagon e do esvaziamento gástrico (HELLSTROM et al., 2004). O receptor do GLP-1 é expresso no núcleo hipotalâmico, e é envolvido no controle alimentar. Ao nível central, sua administração reduz a ingestão alimentar em roedores e promove a saciedade em humanos. Os níveis séricos de GLP-1 são reduzidos na obesidade. (ANINI; BRUBAKER, 2003).

Portanto, pode-se dizer que a ênfase no mecanismo homeostático se dá no papel dos hormônios que levam e trazem informações ao cérebro sobre os níveis

energéticos do organismo, principalmente a leptina e a grelina. Embora receptores de leptina e grelina sejam expressos largamente pelo corpo e pelo sistema nervoso central, o núcleo arqueado do hipotálamo é local de principal importância, dado seu papel na regulação do metabolismo (LUTTER; NESTLER, 2009). Dentro do núcleo arqueado, os receptores de leptina são expressos em dois tipos de neurônios. O primeiro neurônio expressa os peptídeos neurotransmissores pro-opiomelanocortina (POMC) e o transcritor cocaína-anfetamina dependente (CART, do inglês *cocaine- and amphetamine-regulated transcript*). A sinalização do receptor de leptina estimula a atividade da POMC e CART nos neurônios, suprime o apetite enquanto estimula a taxa metabólica. A ativação dos receptores da leptina inibe no segundo tipo de neurônio a expressão do neuropeptídeo Y (NPY) e o peptídeo relacionado a Agouti (AgRP, do inglês *Agouti-Related Peptide*) que estimulam a ingestão alimentar (LUTTER; NESTLER, 2009). Desta maneira, para os autores, a leptina é um potente supressor da ingestão alimentar pelo estímulo dos neurônios anorexígenos POMC e CART enquanto reciprocamente inibe a ação dos neurônios orexígenos NPY e AgRP. Ao contrário, os receptores da grelina são presentes principalmente nos neurônios que expressam NPY e AgRP, dentro do núcleo arqueado, cuja ativação estimula a ingestão alimentar.

Atualmente, novas evidências sustentam a hipótese de que os hormônios conhecidos como reguladores da ingestão alimentar, como leptina e a grelina também exercem efeitos na motivação para obter comida via sistema de recompensa pela regulação mesolímbica dopaminérgica (LUTTER; NESTLER, 2009). A leptina pode diminuir a secreção basal de dopamina, assim como estimular a ingestão alimentar pela liberação de dopamina dentro do núcleo estriado ventral de ratos. Por sua vez, a ativação de receptores da leptina inibe a estimulação (*firing*) dos neurônios dopaminérgicos da VTA, enquanto o bloqueio prolongado da sinalização da VTA aumenta a atividade locomotora e a ingestão alimentar. Também foi demonstrado que a grelina regula a sinalização da dopamina mesolímbica (LUTTER; NESTLER, 2009).

2.2.7 TCA e controle hormonal em indivíduos com obesidade

As repercussões da obesidade nos níveis séricos da grelina entre os portadores do TCA são mais proeminentes. Os níveis séricos da grelina encontram-

se menos elevados em indivíduos com obesidade e TCA, quando comparados aos sem o transtorno (GELIEBTER et al., 2004; GELIEBTER; GLUCK; HASHIM, 2005; GELIEBTER; HASHIM; GLUCK, 2008; BRANDÃO et al., 2011) (Quadro 3).

BRANDÃO e colaboradores (2011) também encontraram menores níveis séricos de grelina entre indivíduos com obesidade e TCA, quando comparados aos sem o transtorno. No entanto, os autores não detectaram diferenças estatisticamente significativas nos períodos pós-prandiais e após ajuste pelo IMC. Para MUNSCH e colaboradores (2009) a ausência de diferenças significativas nos níveis de grelina entre indivíduos com obesidade, com e sem TCA em seus achados não corroborariam a hipótese de alterações na regulação de grelina ou menor saciedade nos indivíduos com obesidade e TCA.

Embora Gluck e colaboradores (2014) não tenham encontrado diferenças em relação a grelina, entre indivíduos com obesidade com e sem TCA, estes autores detectaram aumento do nível sérico deste hormônio após estresse, em ambos os grupos. Os autores sugeriram que a participação da grelina seria a de mediadora do estresse via alimentação, como expressão de emoções negativas. Especulam ainda que a indução da grelina via estresse, seria assim um indício de que este hormônio não estimularia a fome, por si só, mas através do sistema de recompensa. Desta forma, a compulsão alimentar seria uma forma de aliviar o surgimento de sentimentos desagradáveis.

O maior comprometimento das funções autorregulatórias do estômago pela alteração do GLP-1 entre indivíduos com obesidade com e sem TCA foi investigado (GELIEBTER; HASHIM; GLUCK, 2008) sem nenhum resultado conclusivo. Até o momento, foi o único estudo publicado a esse respeito.

Em indivíduos com obesidade e com TCA, os níveis séricos de leptina tendem a ser ainda mais elevados quando comparados aos sem o transtorno, embora os achados empíricos sejam conflitantes (Quadro 4).

Quadro 3: Estudos empíricos que avaliaram o TCA em indivíduos com obesidade e níveis séricos de grelina.

Referência	Variáveis avaliadas	Amostra	CrITÉRIOS de diagnóstico/ Sistema classificatÓrio	Resultados
GELIEBTER et al., 2004	TCA Grelina	11 Obesidade Grau II com TCA 13 Obesidade Grau II com TANE 13 Obesidade Grau II sem diagnóstico	QEWP-R Entrevista clínica	Grelina menor nível com TCA Sem diferença para outros hormônios
GELIEBTER; GLUCK; HASHIM, 2005	TCA Grelina	11 Obesidade Grau II com TCA 14 Obesidade Grau II com TANE 12 Obesidade Grau II sem diagnóstico	QEWP-R Entrevista clínica	Grelina menor nível com TCA
MONTELEONE et al., 2005	TCA Bulimia nervosa Grelina	56 Bulímicas IMC = $21,9 \pm 3,8 \text{ kg/m}^2$ 13 sem Obesidade com TCA IMC = $25,8 \pm 2,5 \text{ kg/m}^2$ 34 Obesidade Grau II com TCA 28 Obesidade Grau II sem TCA 51 sem Obesidade saudáveis IMC $21,7 \pm 3 \text{ kg/m}^2$	EDI-2 BITE MADRS	Sem diferença nos níveis em bulímicas e não obesas com TCA; Níveis diminuídos em obesas com e sem TCA e em não obesas com TCA
GELIEBTER; HASHIM; GLUCK, 2008	TCA Grelina Hormônios intestinais	10 Obesidade Grau II com CAP 9 Obesidade Grau II sem TCA	QEWP-R Entrevista clínica	Grelina menor nível com TCA
MUNSCH et al., 2009	TCA Grelina Hormônios do apetite Terapia Cognitiva	14 Mulheres Obesidade Grau I com TCA 4 Homens Obesidade Grau I com TCA 19 Mulheres Obesidade Grau I sem TCA 1 Homem Obesidade Grau I sem TCA	BAI BDI EDE	Grelina sem diferença entre grupos TCA e sem TCA
BRANDÃO et al., 2011	TCA Hormônios do apetite	9 Mulheres, peso normal, IMC $23,6 \pm 6 \text{ kg/m}^2$ 9 Obesidade Grau I com TCA 7 Obesidade Grau I sem TCA	TCA/DSM-IV (SCID-I/P) BES	Grelina menores níveis com TCA
GLUCK et al., 2014	TCA Grelina após estresse	11 Obesidade Grau II com TCA 10 Obesidade Grau II sem TCA	QEWP-R Entrevista clínica	Sem diferença entre os grupos; Após estresse, níveis de grelina aumentaram nos grupos (sem diferença significativa)

BAI: Beck Anxiety Inventory; **BDI:** Beck Depression Inventory; **BES:** Binge Eating Scale; **BITE:** Bulimic Inventory Test Edinburg; **EDE:** Eating Disorder Examination - version 12; **EDI-2:** Eating Disorder Inventory; **MADRS:** Montgomery and Asberg Depression Rating Scale; **QEWP-R:** Questionnaire on Eating and Weight Patterns – Revised; **SCID-I/P:** Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders Research Version, Patient Edition; **TANE:** Transtorno Alimentar Não-Especificado; **TCA:** Transtorno Compulsivo Alimentar.

Quadro 4: Estudos empíricos que avaliaram o TCA em indivíduos com obesidade e níveis séricos de leptina.

Referência	Variáveis avaliadas	Amostra	Método	Resultados
KARHUNEN et al., 1995	TCA Leptina	8 Obesidade Grau I com TCA 3 Obesidade Grau I sem TCA 10 Obesidade Grau I sem TCA	BITE QEWB	Leptina sem diferença entre os grupos
d'AMORE et al., 2001	TCA Leptina	23 Obesidade Grau I sem compulsão 11 Obesidade Grau I com compulsão moderada 8 Obesidade Grau I com compulsão grave	TFEQ BES	Leptina sem relação com TCA
MONTELEONE et al., 2003	TCA Leptina	25 mulheres saudáveis IMC $21,7 \pm 2,2 \text{ kg/m}^2$ 21 mulheres com anorexia IMC $16,2 \pm 1,6 \text{ kg/m}^2$ 32 mulheres com bulimia IMC $20,5 \pm 2,8 \text{ kg/m}^2$ 14 mulheres com obesidade com TCA IMC $30,9 \pm 7,9 \text{ kg/m}^2$	TCA DSM-IV EDI BITE HDRS	Leptina aumentada no TCA
ADAMI et al., 2002	TCA Leptina	14 Obesidade Grau III com TCA 16 Obesidade Grau III sem TCA	EDI-2 EI	Leptina com relação positiva com massa gorda
GELIEBTER et al., 2004	TCA Leptina	11 Obesidade Grau II com TCA 13 Obesidade Grau II com TANE 13 Obesidade Grau II sem diagnóstico	QEWB-R Entrevista clínica	Leptina sem diferença entre os grupos
BRANDÃO et al., 2010	TCA Leptina Adiponectina Leptina/adiponectina	8 mulheres de peso normal IMC $23,6 \pm 6,6 \text{ kg/m}^2$ 7 Obesidade Grau I sem TCA 8 Obesidade Grau I com TCA	BES	Leptina em níveis maiores no grupo obeso sem TCA e nos grupos com TCA e menores no controle
BRANDÃO et al., 2011	TCA Leptina Hormônios reguladores do apetite	9 mulheres com peso normal IMC $23,6 \pm 6 \text{ kg/m}^2$ 9 Obesidade Grau I com TCA 7 Obesidade Grau I sem TCA	TCA DSM-IV (SCID-I/P) BES	Leptina sem diferenças após ajuste pelo IMC

BES: Binge Eating Scale; **BITE:** Bulimic Inventory Test; **EDI:** Eating Disorder Examination - version 12; Edimburg; **EDI-2:** Eating Disorder Inventory; **EI:** Eating Inventory; **HDRS:** Hamilton Depression Rating Scale; **IMC:** Índice de Massa Corporal; **SCID-I/P:** Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders Research Version, Patient Edition; **TANE:** Transtorno Alimentar Não-Especificado. **TFEQ:** Three-Factor Eating Questionnaire.

Níveis séricos de leptina foram comparados entre grupos de mulheres com anorexia, bulimia e com obesidade, com e sem TCA (MONTELEONE et al., 2000). Os resultados demonstraram que o grupo de mulheres com obesidade com e sem TCA apresentaram níveis mais elevados de leptina quando comparados aos grupos de pacientes com anorexia e bulimia, ambos com peso normal. Para os autores, tais achados corroboram a hipótese do modelo dual na regulação da leptina na obesidade com TCA, no qual os níveis séricos deste hormônio não seriam dependentes unicamente do IMC, mas também de falhas nos mecanismos homeostáticos regulatórios da saciedade.

Adami e colaboradores (2002), em amostra de indivíduos com obesidade grave, encontraram níveis mais elevados de leptina naqueles com TCA, quando comparados aos sem o transtorno. Como a amostra era homogênea em relação ao peso corporal, ao IMC, ao gasto energético de repouso, bem como à atividade física, os autores especularam que a fonte de variação da leptina em relação ao TCA estaria relacionada à maior ingestão de alimentos durante os episódios compulsivos, bem como à frequência dos mesmos. Além disso, foi encontrada relação entre a leptina e o percentual de tecido adiposo, mas não com o peso ou o IMC (ADAMI et al., 2002). Para os autores a ausência da diferença estatisticamente significativa nos níveis séricos de leptina entre grupos de indivíduos com e sem TCA encontrados em outros estudos (KARHUNEN et al., 1997; d'AMORE et al., 2001; GELIEBTER et al., 2004) foi justamente por tais amostras incluírem casos menos graves de obesidade.

D'AMORE e colaboradores (2001) compararam três grupos de mulheres com obesidade e diferentes comportamentos alimentares (sem compulsão alimentar, com compulsão moderada e com compulsão grave) quanto aos níveis séricos de leptina, padrão de restrição (tendência de controlar conscientemente a ingestão de alimentos para prevenir ou reduzir o ganho de peso), padrão de desinibição (falha no controle cognitivo da alimentação) e padrão de hiperfagia (maior suscetibilidade à sensação de falta de comida). Os autores, embora tenham encontrado níveis mais elevados de leptina entre indivíduos com obesidade e compulsão grave comparados aos sem compulsão, tais diferenças não foram estatisticamente significativas. Em seus achados, houve correlação negativa estatisticamente significativa entre padrão dietético restritivo e níveis séricos de leptina, e entre os com obesidade e compulsão grave. Para os autores, tais achados estão de acordo com a hipótese do modelo dual nos níveis de leptina nos portadores de obesidade proposto por MONTELEONE

e colaboradores (2000). Especulam que, em condições de equilíbrio, os níveis séricos mais elevados de leptina representariam um indicador estático da quantidade de triglicerídeo armazenada no tecido adiposo, enquanto que, em condições de desequilíbrio energético, a leptina pode ser um sensor de alterações energéticas.

Em contraste com estudos anteriores, BRANDÃO e colaboradores (2011) encontraram níveis inferiores de leptina no grupo com obesidade e TCA em relação aos sem TCA, porém tais diferenças nos níveis de leptina não se mantiveram em diferentes momentos pós-prandiais e após ajuste pelo IMC. Para os autores, tais achados sugerem que as diferenças nos níveis séricos da leptina antes do ajuste podem ser influenciadas pelo IMC e pela adiposidade nos indivíduos com TCA (BRANDÃO et al., 2011).

Existe evidência também da interação entre a leptina e o GLP-1, tanto a nível periférico quanto a nível central (ANINI; BRUBAKER, 2003). Neste estudo é demonstrado que a secreção do GLP-1 pode ser estimulada pela leptina tanto *in vivo*, em roedores, quanto *in vitro*, a partir das células L endócrinas intestinais isoladas de roedores e de humanos, através do receptor da leptina. Tem sido sugerido, que, nos portadores de obesidade, independentemente dos níveis séricos de GLP-1, haja inibição do seu efeito incretínico por diminuição do efeito insulínico (MADSBAD, 2014).

A adiponectina tem papel preventivo na patogênese da obesidade. Níveis séricos diminuídos de adiponectina têm sido associados à resistência à insulina. Mulheres com obesidade e TCA demonstraram níveis séricos menores de adiponectina quando comparadas as mulheres com bulimia e saudáveis, de peso normal (MONTELEONE et al., 2003). Ao contrário das portadoras de bulimia, no entanto, os autores não observaram correlação entre os níveis séricos desse hormônio e na frequência dos episódios compulsivos nas mulheres com obesidade e TCA. Os mesmos autores especularam que os níveis mais elevados de adiponectina poderiam estar relacionados aos períodos irregulares da alimentação que comprometeriam a regulação dos níveis deste hormônio entre as pacientes com bulimia (MONTELEONE et al., 2003).

BRANDÃO e colegas (2011), embora tenham observado níveis inferiores de adiponectina entre grupos de indivíduos com obesidade, com e sem TCA, quando comparados a indivíduos saudáveis de peso normal, nenhuma diferença foi encontrada entre os grupos de indivíduos com obesidade com e sem compulsão.

Desta forma, os níveis de adiponectina nos indivíduos com obesidade e TCA estariam mais relacionados ao IMC e ao percentual de gordura do que ao comportamento alimentar (MONTELEONE et al., 2003; BRANDÃO et al., 2010).

2.2.8. TCA, obesidade e inflamação sistêmica

O indivíduo com obesidade e TCA pode estar mais exposto a alterações inflamatórias que desregulam os mecanismos da fome e da saciedade (LUMENG; SALTIEL, 2011; THALER et al., 2010). A inflamação sistêmica de baixo grau pode exercer efeitos paradoxais no metabolismo energético. Embora em alta magnitude, como no câncer e nas sepses, leve à hiporexia, no baixo grau, como na obesidade, a inflamação sistêmica tem efeito contrário, favorecendo o apetite. Tais processos inflamatórios interferem nas sinalizações aferentes e eferentes, ocasionando alterações nas respostas hormonais do eixo cérebro-intestinal por meio da redução da sensibilidade à leptina, predispondo ainda mais ao descontrole alimentar e ao ganho de peso. Indivíduos com obesidade, em decorrência da resistência à leptina, o cérebro torna-se incapaz de produzir o mesmo grau de saciedade após uma refeição (HELLSTRÖM et al., 2004).

No hipotálamo podem ocorrer alterações no processamento de informações relacionadas aos mecanismos de fome e saciedade, em decorrência dos processos inflamatórios. A resistência à insulina envolve uma sinalização inflamatória nos tecidos sensíveis a este hormônio, que são induzidos pelas citocinas e outros fatores produzidos pelos adipócitos hipertrofiados. Tem sido demonstrado que a inflamação hipotalâmica e a resistência aos hormônios adipostáticos, como a leptina e a insulina, sejam eventos primários na instalação da obesidade, precedendo a hipertrofia do pâncreas e à resistência à insulina no tecido adiposo. O alvo da inflamação no hipotálamo tem sido a inativação de enzimas que protegem contra a obesidade e da intolerância à glicose (ARRUDA; MILANSKI; VELLOSO, 2011). Os mesmos autores sugerem que a disfunção hipotalâmica seja, em termos mecanicistas, um dos principais responsáveis pela intolerância à glicose e consequentemente ao descontrole alimentar. Citocinas proinflamatórias podem ser produzidas localmente dentro do sistema nervoso central onde agem diretamente nos neurônios hipotalâmicos envolvidos na regulação da ingestão de comida e no

comportamento alimentar. Por isso, possivelmente podem contribuir com o excesso de peso e com as alterações no comportamento alimentar (ALBONI, 2017).

Por outro lado, o próprio tecido adiposo também aumenta a produção de adipocinas inflamatórias e proteínas de fase aguda, tais como o fator de necrose tumoral alfa (TNF α , do inglês *Tumor Necrosis Factor alpha*), a interleucina-6 (IL-6) e a proteína C reativa (PCR) (LUMENG; SALTIEL, 2011; THALER et al., 2010). Tais alterações podem levar ao estado de inflamação sistêmica de baixo grau.

Além da resistência à insulina, a inflamação sistêmica favorece a resistência à leptina, caracterizada pela redução de sua habilidade em induzir seu efeito no nível do receptor/pós-receptor cerebral (MUNZBERG; MEYERS, 2005). No mesmo estudo é demonstrado que a resistência à leptina pode ser devida a um impedimento no transporte da leptina através da barreira hematoencefálica, por uma redução da função do receptor da leptina, ou por um déficit em sua sinalização. Tem sido evidenciada a relação entre o comportamento alimentar e o estresse inflamatório em portadores de obesidade com TCA, quando comparados aos portadores sem o transtorno (SUCCURRO et al., 2015) e entre grupo de adolescentes com obesidade com e sem perda de controle alimentar (SHANK et al., 2017). Ambos os estudos observaram maior presença de hábitos irregulares das refeições, maior quantidade ingerida ao longo do dia, maior volume ingerido durante as crises de compulsão e pior perfil inflamatório em indivíduos portadores de obesidade com TCA, quando comparados aos sem o transtorno. Para os autores, tais comportamentos alimentares atípicos seriam possíveis fatores preditivos para o estresse inflamatório e o desenvolvimento de alterações metabólicas (síndrome metabólica).

A relação entre estresse inflamatório e desregulação da grelina tem sido documentada. Evidências têm demonstrado que dietas indutoras de obesidade podem estimular a liberação de células que promovem a inflamação tecidual no intestino, tecido adiposo, músculo esquelético e no hipotálamo (ZIGMAN; BOURET; ANDREWS, 2016). O processo inflamatório no intestino dificulta a transmissão da sinalização da grelina ao hipotálamo. Portanto, o circuito hipotalâmico do controle da ingestão alimentar torna-se 'resistente' também à ação da grelina durante a obesidade. Sugerem ainda que a inflamação hipotalâmica tenha participação na gênese da diminuição da sensibilidade à grelina, favorecendo o descontrole alimentar

Da mesma forma, vários estressores inflamatórios podem aumentar a secreção do GLP-1 (KAHLES et al., 2014).

Hipótese do estudo

Em indivíduos com obesidade e TCA, a comorbidade psiquiátrica (principalmente a depressão e a ansiedade), os padrões alimentares atípicos e os níveis plasmáticos de marcadores hormonais possam estar influenciados pela presença de fatores inflamatórios. Uma comparação de tais fatores em grupos de indivíduos portadores de obesidade com e sem a presença de TCA é uma oportunidade única de esclarecer a relação entre marcadores inflamatórios, hormônios do eixo cérebro-intestinal e TCA. Até o momento, nenhum estudo investigou todos esses fatores simultaneamente, de modo a possibilitar uma análise abrangente de possíveis associações entre estas variáveis. O estudo das associações entre o TCA, obesidade, depressão e estado de inflamação sistêmica pode apontar para novas abordagens terapêuticas para indivíduos com obesidade e TCA. Da mesma maneira, o presente trabalho permitiu comparar os perfis psicopatológicos, marcadores inflamatórios circulantes e peptídeos hormonais relacionados ao eixo cérebro-intestinal para identificar diferenças entre indivíduos com obesidade com e sem TCA. No nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a medir níveis plasmáticos de IL-6, TNF α , PCR, leptina, grelina e GLP-1, além de avaliar depressão e padrões alimentares disfuncionais em indivíduos com obesidade e TCA.

3 OBJETIVOS

3.1 PRINCIPAL

Analisar comorbidades psiquiátricas, estado inflamatório e perfil de hormônios do eixo fome e saciedade, em indivíduos com obesidade, com e sem TCA.

3.2 ESPECÍFICOS

1. Avaliar a frequência de TCA na amostra;
2. Avaliar a frequência de ansiedade e depressão em indivíduos com obesidade, com e sem TCA;
3. Avaliar comparativamente as comorbidade psiquiátrica entre os grupos com e sem TCA;
4. Avaliar a frequência de comportamentos alimentares atípicos entre os grupos com e sem TCA;
5. Avaliar o consumo calórico diário dos indivíduos com e sem TCA.
6. Comparar as concentrações circulantes dos hormônios do eixo da fome e da saciedade (leptina, grelina e GLP-1) entre indivíduos com obesidade, com e sem TCA;
7. Comparar as concentrações circulantes dos marcadores inflamatórios (TNF α , IL-6, PCR e adiponectina) entre indivíduos com obesidade, com e sem TCA;
8. Correlacionar os níveis de gravidade dos sintomas compulsivos com os sintomas ansiosos e depressivos;
9. Correlacionar os níveis de gravidade dos sintomas compulsivos com as concentrações circulantes dos hormônios do eixo da fome e da saciedade e com os marcadores inflamatórios;
10. Correlacionar os níveis dos hormônios do eixo fome e saciedade com os dos fatores inflamatórios.

4 MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO E SELEÇÃO DE PACIENTES

O presente estudo se caracteriza como seccional não intervencionista. Trata-se de um estudo de corte transversal, em que adultos de ambos os sexos foram recrutados para participar voluntariamente a partir de cartazes distribuídos no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF/UFRJ). O Projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUCFF/UFRJ e registrado sob o nº de protocolo 01526012.9.0000.5257 (Anexo A). A inclusão de cada indivíduo foi feita mediante autorização formal, por meio de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A), após esclarecimentos, pelo pesquisador, dos objetivos e procedimentos do estudo, de acordo com a Resolução nº196 de 10/10/1996 do Conselho Nacional de Saúde.

Foram selecionados 284 adultos de ambos os sexos que se voluntariaram para participar do estudo a partir de cartazes que foram distribuídos ao redor do hospital. Os critérios de inclusão foram: idade > 20 anos; IMC ≥ 30 kg/m² e ≤ 45 kg/m²; ter capacidade para responder a questionários autoaplicáveis. Os critérios de exclusão foram: diagnóstico de pré-diabetes ou diabetes mellitus (avaliado por glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl e/ou hemoglobina glicada $\geq 5,7$ mg/dl); hiper ou hipotireoidismo; doença inflamatória conhecida; diagnóstico de transtorno psiquiátrico que não seja TCA, ansiedade ou depressão; história de doença ou patologias malignas; fazendo dieta ou participando de programa de perda de peso; recebendo terapia hormonal e/ou tratamento farmacológico com potencial para induzir alterações metabólicas ou comprometimento cognitivo, como antidepressivos, ansiolíticos e outros psicotrópicos; história de abuso ou dependência de substâncias. Fumantes, mulheres na pós-menopausa e pessoas com história de bulimia nervosa ou comportamento compensatório também foram excluídos.

4.2 AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA

4.2.1. Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do DSM-5-CV (Versão Clínica)

Após coleta de dados demográficos e anamnese (Apêndice B), foi aplicada a Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do DSM-5-VC-Versão Clínica (SCID-5-CV, do inglês *Structured Clinical Interview for DSM-5 - Clinician Version*), elaborada por First e colaboradores (2015). Esta foi utilizada como método para o diagnóstico de TCA, transtorno depressivo e o transtorno de ansiedade.

4.2.2. Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD, do inglês *Hospital Anxiety and Depression*), instrumento auto-aplicável composto de 14 itens em escala Likert de 4 pontos, variando de 0 a 3, elaborada para avaliação de sintomas depressivos e ansiosos no contexto de Hospital Geral (sete pontos em cada subescala). O escore total é a soma dos 14 itens, e para cada subescala o escore é a soma dos respectivos itens, variando de 0 a 21. Escores superiores a oito em cada subescala são sugestivos dos sintomas. Traduzido e validado em sua versão brasileira por Botega e colaboradores (1995). Foi utilizado neste estudo para a quantificação da gravidade dos sintomas depressivos e ansiosos (Anexo C).

4.2.3. Escala de Compulsão Alimentar Periódica (ECAP)

Questionário autoaplicável da ECAP, Traduzida e validada em sua versão brasileira por Freitas e colaboradores (2006). Consiste de escala de 16 itens que descreve comportamentos, sentimentos e aspectos cognitivos associados às compulsões alimentares. Cada item consiste em quatro opções sobre as quais o indivíduo escolhe pontuar de zero a três o que melhor expressa a gravidade de cada item. A $ECAP \leq 17$ sugere ausência de compulsão alimentar, entre 18 a 26, compulsão moderada e acima de 27, compulsão grave. A ECAP foi usada apenas em seu formato dimensional, para quantificar a gravidade da compulsão alimentar (Anexo D).

4.3 MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS E COMPOSIÇÃO CORPORAL

A estatura foi verificada e medida em posição supina, sem sapatos, em estadiômetro com mínimo de 0,1cm, fixo na parede. Os indivíduos foram pesados após, pelo menos, quatro horas da última refeição e após esvaziamento vesical. O peso corporal foi medido com balança Welmy®. A circunferência abdominal foi mensurada na posição supina no nível umbilical. O IMC foi calculado pela divisão do valor do peso (em kg) pelo valor da estatura ao quadrado (em metros).

A análise da impedância bioelétrica (BIA, do inglês *Bioelectrical Impedance Analysis*) foi realizada com equipamento bioanalisador tetrapolar (Model 310, Biodynamics Corp, Seattle, WA - USA), para quantificar a massa gorda como descrito previamente (BRAULIO et al., 2010).

4.4 AVALIAÇÃO DOS HÁBITOS ALIMENTARES

Para avaliação dos hábitos alimentares dos voluntários, utilizou-se questionário adaptado do roteiro da anamnese, estruturado pela equipe de profissionais de nutrição do projeto e aplicado no formato de entrevista. O questionário era constituído inicialmente por 25 perguntas dicotômicas e foi alterado para oito perguntas que eram mais relacionadas ao objeto da pesquisa (Anexo E).

4.5 AVALIAÇÃO DA INGESTÃO ALIMENTAR

A ingestão alimentar foi estimada pelo método de registro alimentar de três dias não consecutivos, sendo dois dias úteis da semana e um dia do final de semana. Os pacientes receberam as orientações necessárias para o preenchimento dos registros, tanto de forma escrita quanto verbal. As orientações consistiam na anotação de todos os alimentos ingeridos, com exceção de água, sua quantificação por unidade ou medidas caseiras (por exemplo, colher de sopa, xícara de chá, uma laranja) e o tipo de preparação consumida (por exemplo: frito, cozido, assado). Após o preenchimento, os registros foram coletados e conferidos dia a dia, junto com o paciente. Na avaliação quantitativa do registro alimentar foi realizado o cálculo do consumo energético total.

Para o cálculo da ingestão energética diária dos participantes utilizou-se o software nutricional denominado WebDiet (versão 3.0, *WebDiet Health Manager*). O programa calculou a média diária de ingestão energética a partir das informações sobre a ingestão dos alimentos consumidos a cada dia. O resultado foi expresso em calorias (cal).

4.6 ANÁLISES LABORATORIAIS DE CITOCINAS E HORMÔNIOS PLASMÁTICOS

Após jejum de 12 horas, foram coletadas amostras de 10 ml de sangue em tubos que continham anticoagulante K2EDTA. Imediatamente após a coleta de sangue, o plasma foi separado por centrifugação a 2000g por 15 minutos a 4°C. Alíquotas foram estocadas a -80°C para posteriores dosagens. Os níveis plasmáticos de IL-6, grelina, TNF α , leptina, GLP-1 (número de catálogo HMHMAG-34K-05, Merck Millipore) foram medidos por perfil de análise múltipla pela tecnologia multiplex TM xMAP (Merck Millipore, Brazil). Os níveis plasmáticos da PCR foram avaliados por imunoensaio enzimático (C-Reactive Protein Elisa Kit, Human, Merck, Millipore, Brazil). As análises laboratoriais foram realizadas de acordo com os respectivos manuais de instrução fornecidos pelo fabricante.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados são apresentados como média $\pm$ desvio padrão (DP), mediana, número de indivíduos, porcentagem e como *odds ratio* (OR) com intervalos de confiança de 95% (IC 95%). As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste de qui quadrado.

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para avaliar a distribuição dos conjuntos de dados.

O teste t de Student ou o teste U de Mann-Whitney compararam os dados entre os grupos de indivíduos.

O teste de Pearson ou Spearman foram utilizados para avaliar as correlações entre as variáveis contínuas.

Regressões logísticas binárias foram usadas para estudar potenciais preditores associados ao TCA na amostra, após serem ajustadas por idade e gênero. As variáveis de entrada foram as que apresentaram diferença estatística

entre os grupos estudados. Foram elas: sintomas depressivos, leptina, GLP-1, PCR e TNF α .

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) para Windows versão 16.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL). Foram consideradas diferenças estatisticamente significativas se $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, ANTROPOMÉTRICAS E DE COMPOSIÇÃO CORPORAL NA AMOSTRA

A figura 1 mostra o recrutamento dos pacientes do estudo. Dos 284 adultos que se voluntariaram inicialmente para o estudo, 52 foram excluídos por não estarem de acordo com critérios de inclusão para IMC (n=46), idade (n=3) ou habilidade para responder os questionários de autopreenchimento (n=3). Outros foram excluídos por se recusaram a participar da pesquisa (n=58). Cento e trinta e cinco indivíduos foram excluídos por outras razões como: mulheres na pós menopausa (n=57); diabetes (n=22); hipo ou hipertireoidismo (n=21); doenças inflamatórias (cardiomiopatias, lúpus eritematoso sistêmico, endometriose, câncer, esclerose múltipla, trombose venosa profunda, hipertensão arterial sistêmica; n=20); uso de psicotrópicos (neurolépticos, antidepressivos, estabilizadores do humor (n=12); tabagistas (n=2); uso de corticosteroide (n=1);

Após as exclusões, 32 voluntários permaneceram na pesquisa. A amostra foi constituída de indivíduos com obesidade moderada, predominantemente do sexo feminino (90%), adultos jovens, com pelo menos o ensino fundamental, funcionários do HUCFF ou pessoas de seu relacionamento próximo. A tabela 1 mostra as médias e medianas das características sociodemográficas, antropométricas e de composição corporal desta amostra.

5.2. AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA

A aplicação da escala HAD mostrou a presença de sintomas ansiosos em 15 indivíduos (38%) e de sintomas depressivos em 13 (33%) dos indivíduos da amostra. Através da entrevista psiquiátrica detectou-se a presença de transtorno de ansiedade em 10 indivíduos (26%) e de transtorno depressivo em seis indivíduos (15%) (Tabela 2).

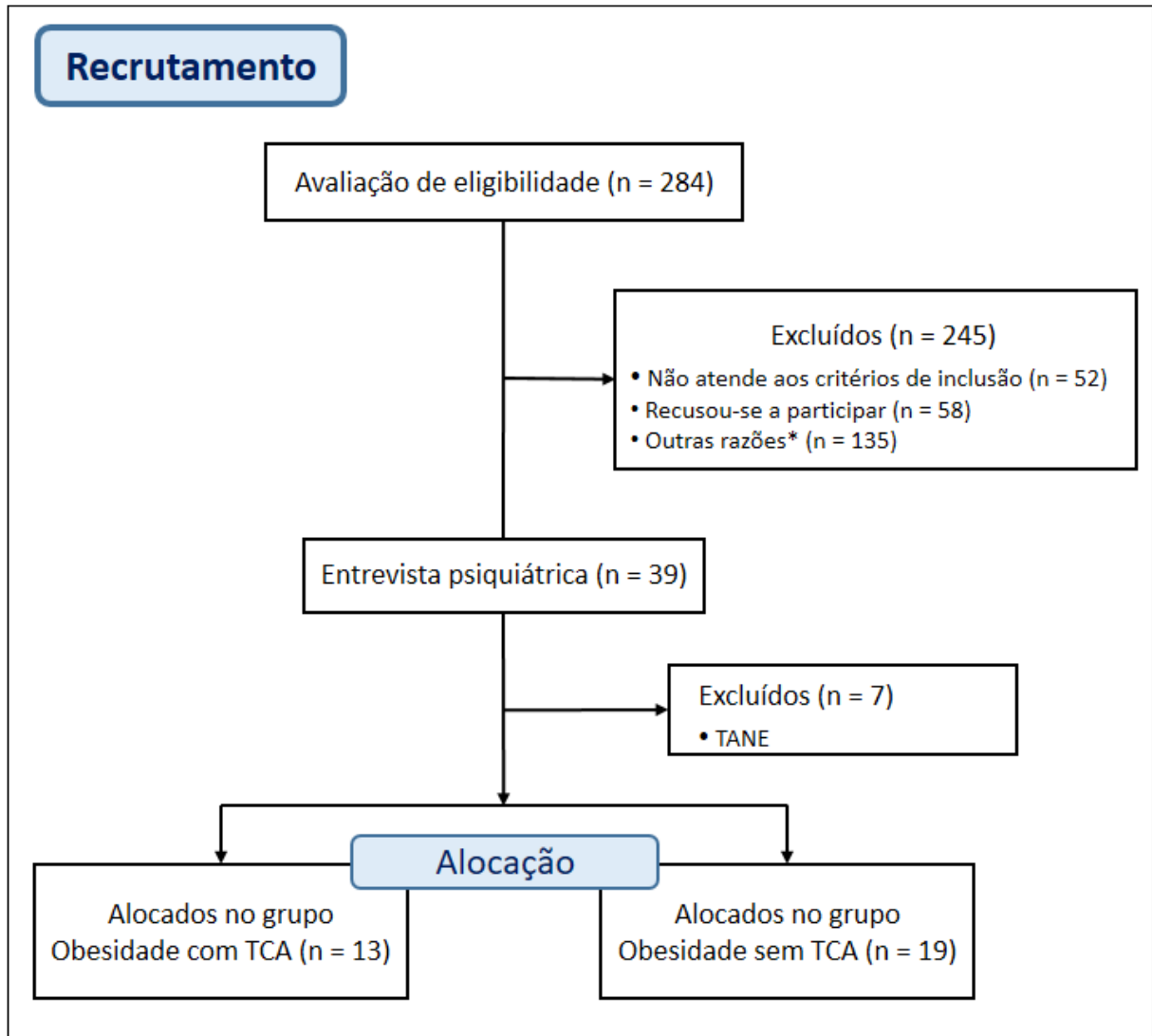


Figura 1: Diagrama do recrutamento e alocação dos pacientes do estudo. TCA: Transtorno de Compulsão Alimentar; TANE: Transtorno Alimentar não Especificado. *Razões descritas no item 5.1.

Tabela 1: Características sociodemográficas, antropométricas e de composição corporal da amostra (n=39).

Variáveis	Média $\pm$ DP	Mediana	Mínimo	Máximo
Sexo (masculino / feminino), n (%)	4 (10) / 35 (90)	-	-	-
Idade em anos	35,1 $\pm$ 8,0	34,0	20	56
Anos de estudo	8 $\pm$ 2	9,0	4	12
Circunferência abdominal (cm)	107,2 $\pm$ 12,3	105,0	80,5	137,5
Índice de massa corporal (kg/m ²)	36,3 $\pm$ 3,4	36,8	30,5	43,6
Percentual de gordura (%)	38,3 $\pm$ 5,9	38,3	32,0	66,2

DP: Desvio Padrão

Tabela 2: Frequência de transtornos do humor na amostra de acordo com a entrevista psiquiátrica e escala HAD.

Transtornos do Humor	SCID-5-CV		HAD	
	N	%	N	%
Transtorno de ansiedade	10	26	15	38
Transtorno depressivo	6	15	13	33
Sem transtorno	23	59	11	29
Total	39	100	39	100

HAD: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; SCID-5-CV: *Structured Clinical Interview for DSM-5 - Clinician Version* (Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do DSM-5-VC-Versão Clínica);

A escala ECAP detectou a presença de comportamentos compulsivos em 20 (52%) dos indivíduos desta amostra.

Quanto à avaliação de TCA, a entrevista psiquiátrica (SCID-5-CV) detectou a presença de TCA em 13 (33%) indivíduos, Transtorno Alimentar não Especificado (TANE) em 7 indivíduos (18%) e em 19 indivíduos (49%) não demonstrou a presença de qualquer transtorno alimentar (grupo sem TCA). Os participantes diagnosticados como TANE, embora tivessem relatado episódios de compulsão alimentar, não preencheram todos os critérios para o TCA pela SCID-5-CV, aqui utilizada como padrão ouro para o diagnóstico deste transtorno. Estes indivíduos também não preencheram todos os critérios para quaisquer outros transtornos alimentares e não foram incluídos no grupo com TCA, nem no grupo controle. Deste modo, os sete indivíduos que não preencheram os critérios para o TCA, foram excluídos da amostra.

Os dois grupos remanescentes, grupo TCA (n=13) e grupo sem TCA (n=19) foram comparados em relação às variáveis do estudo.

5.3. COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM TCA EM RELAÇÃO ÀS VARIÁVEIS SÓCIODEMOGRÁFICAS, ANTROPOMÉTRICAS E DE COMPOSIÇÃO CORPORAL

Os grupos de indivíduos com ou sem TCA apresentaram características sociodemográficas e antropométricas semelhantes entre si (Tabela 3). Não houve

diferenças estatisticamente significativas em relação à idade, escolaridade, grau da obesidade, circunferência abdominal, massa gorda e massa magra entre os grupos.

Tabela 3: Características sociodemográficas e antropométricas dos grupos com e sem TCA.

Variáveis	sem TCA				com TCA				
	Média ± DP	Mediana	Min.	Max.	Média ± DP	Mediana	Min.	Max.	P
N (homem/mulher)	19 (2/17)	-	-	-	13 (1/12)	-	-	-	-
Idade	38,1 ±8	37,0	27,0	56,0	33 ±6,7	34,0	23,0	46,0	0,69
Escolaridade (anos)*	8,5 ±2,8	9,0	4,0	12,0	8,1 ±2,9	9,0	4,0	12,0	0,70
IMC (Kg/m ²)	36,3 ±4,1	35,7	30,5	43,6	36,2 ±2,1	37,3	33,1	38,5	0,90
Circunferência (cm)	109 ±14,2	107,5	80,5	137,5	105,4 ±9,3	104,0	90,0	127,0	0,41
Massa gorda (%)	37,5 ±2,8	37,7	33,4	41,9	39,4 ±8,4	37,6	32,7	66,2	0,37
Massa magra (Kg)	59,2 ±13	58,7	27,7	89,5	60,9 ±6,4	61,7	48,6	73,7	0,655

DP: Desvio Padrão; IMC: Índice de Massa Corporal; TCA: Transtorno de Compulsão Alimentar.

* Variáveis que foram convertidas em algoritmos para análise estatística.

5.4. COMPARAÇÃO DA GRAVIDADE DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS E ANSIOSOS ENTRE OS GRUPOS COM E SEM TCA.

Foram comparados os escores dos sintomas depressivos e ansiosos entre o grupo com TCA e o grupo sem TCA utilizando-se a escala HAD. O grupo com TCA mostrou cerca de 1/3 a mais de intensidade dos sintomas ansiosos e depressivos do que o grupo sem TCA sendo esta diferença estatisticamente significativa no escore de sintomas depressivos (Tabela 4),

Tabela 4: Comparação dos escores dos sintomas depressivos e ansiosos segundo a escala HAD entre grupos com ou sem o TCA.

Variável	sem TCA				com TCA				P
	Média±DP	Mediana	Min.	Max.	Média±DP	Mediana	Min.	Max.	
Sintomas ansiosos (escore)	6,2 ±3,6	6	0	13	8,5 ±4,4	8	3	18	0,05
Sintomas depressivos (escore)	12,2 ±6,7	12	2	23	17,4 ±7,4	16	9	34	0,04

DP: Desvio padrão; HAD: Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade; TCA: Transtorno de Compulsão Alimentar.

5.5. COMPARAÇÃO DOS COMPORTAMENTOS ALIMENTARES ENTRE OS GRUPOS COM E SEM TCA.

Foram observadas diferenças significativas nos comportamentos alimentares entre grupos com e sem TCA, detectadas a partir das respostas às perguntas do questionário sobre hábitos alimentares utilizado no presente estudo (Figura 2). O grupo TCA, quando comparado ao grupo sem TCA, apresentou significativamente maior percentual de comportamentos alimentares atípicos, tais como: comer grande quantidade de comida (hiperfagia, $p=0,009$); comer de forma descontrolada (compulsão alimentar, $p=0,009$); comer logo após o jantar ($p=0,007$); comer até ficar empanzinado ($p=0,007$) e por motivos emocionais ($p=0,007$).

Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos com ou sem TCA em relação ao consumo calórico diário ($1850 \pm 619,36$ cal/dia vs $2253,12 \pm 827,72$ cal/dia $p=0,146$).

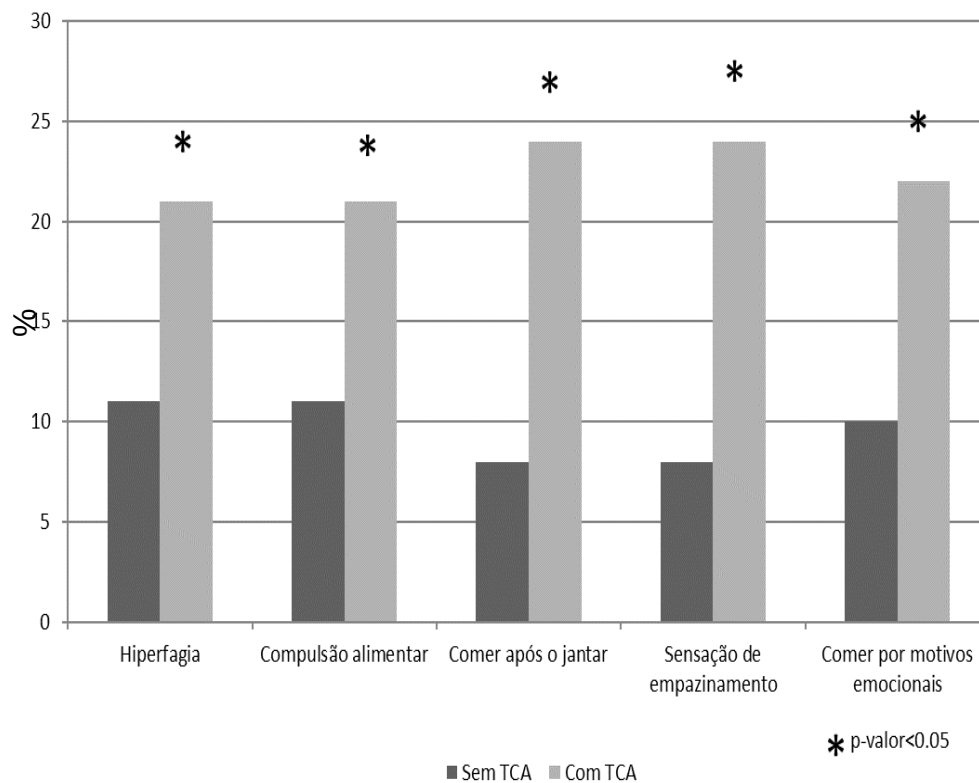


Figura 2: Comportamentos alimentares atípicos entre os grupos TCA e sem TCA.

5.6. COMPARAÇÕES DO PERFIL HORMONAL E INFLAMATÓRIO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM TCA.

A avaliação do perfil hormonal e inflamatório na amostra plasmática revelou que os níveis de leptina foram 33% mais elevados no grupo TCA quando comparados ao grupo sem TCA ($p=0,01$, Tabela 5). Os níveis de GLP-1 foram 89% mais elevados no grupo TCA ($p=0,02$, Tabela 5). Os níveis da PCR foram 67% mais elevados ($p=0,001$) e os níveis de $TNF\alpha$ foram 51% mais elevados ($p=0,01$) no grupo TCA, quando comparados ao grupo sem TCA (Tabela 6). Não foram encontradas diferenças entre os níveis de grelina ($p=0,97$, Tabela 5) e IL-6 ($p=0,50$, Tabela 6) entre os grupos com e sem TCA.

Tabela 5: Diferenças no perfil hormonal entre os grupos com e sem TCA.

Variável	sem TCA				com TCA				P
	Média±DP	Mediana	Min.	Max.	Média±DP	Mediana	Min.	Max.	
Leptina (pg/ml)	25,8 ±7,7	25,7	11,5	38,6	34,3 ±11,3	31,2	12,7	50,1	0,01
GLP-1 (pg/ml)*	27,4 ±14,7	25,9	11,0	55,9	51,9 ±38,5	32,4	14,5	134,0	0,02
Grelina (pg/ml)*	6,8 ±2,9	5,4	4,0	13,6	6,8 ±6,9	4,1	4,0	28,9	0,97
Adiponectina (ng/mL)	12,6 ±8,5	9,9	4,4	34,3	13,0 ±5,9	12,5	5,0	26,2	0,89

DP: Desvio padrão; GLP-1: *Glucagon-Like Peptide-1*; TCA: Transtorno de Compulsão Alimentar.

*Variáveis que foram convertidas em algoritmos para análise estatística; $p < 0.05$ estatisticamente significativo; $0.05 < p < 0.10$ tendências à significação.

Tabela 6: Diferenças no perfil inflamatório entre os grupos com ou sem TCA.

Variável	sem TCA				com TCA				P
	Média ± DP	Mediana	Min.	Max.	Média ± DP	Mediana	Min.	Max.	
PCR (µg/ml)	16,5 ± 10,1	16,3	2,9	40,0	27,5 ± 14,6	23,5	9,9	62,2	0,01
TNFα (pg/ml)	3,6 ± 2,5	4,0	0,6	9,0	5,5 ± 1,5	6,0	1,9	7,0	0,01
IL-6 (pg/ml)*	5,0 ± 6,2	3,1	0,9	21,9	5,0 ± 8,3	2,4	0,9	31,4	0,50

DP: Desvio padrão; IL-6: Interleucina-6; PCR: Proteína C Reativa; TCA: Transtorno de compulsão alimentar; TNFα: Tumor necrosis Factor α.

*Variáveis que foram convertidas em algoritmos para análise estatística; < 0.05 estatisticamente significativo.

Houve correlação significativa (Tabela 7) entre a gravidade dos sintomas depressivos e a compulsão alimentar ($r=0,610$; $p= 0,000$), entre os níveis plasmáticos do GLP-1 e a compulsão alimentar ($r=0,357$ $p= 0,049$), entre os níveis plasmáticos de grelina com os níveis plasmáticos de TNFα ($r=0,614$, $p=0,000$), e entre os níveis plasmáticos de leptina e os de PCR ($r=0,356$, $p=0,049$).

Tabela 7: Associações significativas entre as variáveis: compulsão alimentar vs. sintomas depressivos e GLP-1, marcadores de inflamação vs. hormônios grelina e leptina.

Correlações significativas		r	p
Gravidade da compulsão alimentar	Gravidade dos sintomas depressivos	0,610	0,000
Gravidade da compulsão alimentar	Níveis plasmáticos do GLP-1	0,357	0,049
Níveis plasmáticos de TNFα	Níveis plasmáticos de grelina	0,614	0,000
Níveis plasmáticos de PCR	Níveis plasmáticos de leptina	0,356	0,049

5.7 AVALIAÇÃO DE FATORES PREDITORES PARA O TCA

Os possíveis fatores preditores da presença de TCA foram avaliados pelo modelo da regressão logística realizado com seleção passo a passo (*stepwise selection*). Somente variáveis estatisticamente significativas apresentadas nas tabelas 4, 5 e 6 entraram no modelo (sintomas depressivos, leptina, GLP-1, PCR, TNF α). Os sintomas depressivos ($p=0,031$) e os níveis elevados da PCR ($p=0,024$) foram independentemente associados com o TCA (Tabela 8).

Tabela 8: Regressão logística binária para avaliar preditores do TCA.

Desfecho	Variável Significativa	B	DP	OR	95%	IC	P valor
TCA	Sintomas depressivos	0,16	0,074	1,173	1,015	1,356	0,031
	PCR	0,115	0,051	1,122	1,015	1,24	0,024

DP: Desvio padrão; IC: Intervalo de confiança; OR: Odds ratio (razão de chances); PCR: Proteína C-reativa; TCA: Transtorno de compulsão alimentar; n=32.

Variáveis que entraram no modelo: sintomas depressivos, sintomas ansiosos, leptina, grelina, GLP-1, PCR, IL-6, TNF α e adiponectina.

6. DISCUSSÃO

Comparou-se uma série de marcadores inflamatórios, níveis plasmáticos de hormônios relacionados ao apetite e sintomas de depressão e ansiedade entre indivíduos com obesidade, com ou sem TCA. A presença de sintomas depressivos e os níveis plasmáticos de PCR, TNF- α , leptina e GLP-1 foram mais significativos em indivíduos com TCA em comparação àqueles sem TCA. Além disso, sintomas depressivos e níveis plasmáticos de PCR foram independentemente associados à presença de TCA.

A amostra inicial foi constituída predominantemente de indivíduos do sexo feminino, com escolaridade de, pelo menos, 8 anos de estudo, que não faziam uso de derivados etílicos, de cigarros de tabaco, de drogas ilícitas ou de inibidores do apetite. Os indivíduos eram virgens de tratamento psiquiátrico ou para a obesidade. A frequência de TANE na amostra inicial foi próxima à encontrada em estudo brasileiro, que foi de 22,6%, constituída por mulheres com sobrepeso e obesidade leve em início do programa Vigilantes do Peso (BORGES et al., 2002).

A partir da retirada dos indivíduos diagnosticados com TANE da amostra inicial, dois grupos de indivíduos com obesidade constituíram a amostra remanescente: um grupo com TCA e um grupo sem TCA. Quando comparados entre si, estes grupos não demonstraram diferenças significativas nas variáveis sociodemográficas (idade, sexo, escolaridade), antropométricas (peso, altura) e de composição corporal (IMC, massa magra e massa gorda), o que caracteriza a homogeneidade da amostra em relação a estas variáveis.

É relevante assinalar que, embora a amostra do presente estudo seja composta por voluntários com obesidade, metabolicamente saudáveis, virgens de tratamento para obesidade ou psiquiátrico, a frequência de TCA de 33% é bastante elevada quando comparada à população geral ou a amostras comunitárias. A prevalência de TCA ao longo da vida, relatada em amostras comunitárias, é de 1,4% (KESSLER, 2013). Tal frequência aproxima-se do encontrado dentre pacientes com obesidade que procuram tratamento para redução do peso. Em indivíduos com IMC $\geq 35\text{kg/m}^2$, apenas 4,5% preenchem os critérios de TCA (COSSROW et al., 2016) e a prevalência de TCA entre os candidatos à cirurgia bariátrica é de 4% a 49% (WILLIAMS et al., 2017). Em estudos brasileiros, tais frequências variaram de 16% (BORGES et al., 2002) a 51,6% (FREITAS et al., 2006).

É importante ressaltar que, se somadas as frequências de TCA e TANE na amostra inicial, poder-se-ia considerar que 52% dos indivíduos na amostra apresentavam algum grau de compulsão alimentar. Outros estudos também encontraram prevalências elevadas para o TCA, em torno de 50%, em contextos semelhantes (PETERSON et al., 2012; RAYMOND et al., 2012). Tais discrepâncias entre as prevalências podem ser atribuídas à própria metodologia empregada na aferição do TCA, o tamanho e características da amostra de cada estudo. A frequência do TCA tende a variar de acordo com o tipo de amostra e com o critério diagnóstico utilizado para sua avaliação (AGUERRA et al., 2020).

Em contraste com a ausência de comorbidades clínicas, a amostra inicial demonstrou presença significativa de sintomas ansiosos e depressivos. Cerca de 70% dos participantes apresentaram algum grau de sintomatologia depressiva e ansiosa pela escala de sintomas HAD e, segundo a avaliação psiquiátrica estruturada (SCID-5-CV), 40% dos participantes apresentavam algum transtorno ansioso ou depressivo. As frequências encontradas para tais transtornos foram cerca de três vezes maiores do que as encontradas na população geral no Brasil, onde a prevalência de ansiedade é de 9,3% e a de depressão é de 5,8% (OPAS/OMS/Brasil). Os resultados do presente trabalho vão ao encontro de outros estudos que demonstraram a alta frequência de transtornos ansiosos e depressivos em amostras de pacientes com obesidade (PETRY et al., 2008; MATHER et al., 2009; SCHOLTZ; MORGAN, 2009).

Todos os participantes do grupo TCA tinham também sintomas depressivos. A intensidade dos sintomas depressivos e ansiosos no grupo TCA foi cerca de 50% maior quando comparada ao grupo sem TCA. Devido à homogeneidade entre os grupos em relação às variáveis peso, IMC, massa magra e massa gorda, a maior intensidade da psicopatologia no grupo com TCA não pode ser justificada pela presença de diferenças na composição corporal. Os resultados estão de acordo com estudos prévios que demonstraram maior presença de psicopatologia em indivíduos com obesidade e TCA, quando comparados aos indivíduos com obesidade sem o transtorno (YANOVSKI, 1993; TELCH; AGRAS, 1994; SPECKER et al., 1994; PETERSON et al., 2012).

O grupo TCA apresentou diferenças significativas em relação a comportamentos alimentares atípicos, quando comparado ao grupo sem TCA. Tais diferenças podem ser expressas pela maior frequência, no grupo TCA, da ingestão

de grande quantidade de comida (hiperfagia), da perda de controle ao comer (compulsão alimentar), de comer logo após o jantar, de comer até sentir-se empanzinado e de comer por motivos emocionais, que são achados similares aos descritos em outros estudos (SUCURRO et al., 2015; SHANK et al., 2017; CAROLEO et al., 2019).

É digno de nota o fato de que, apesar das maiores frequências de comportamentos alimentares atípicos no grupo com TCA, ambos os grupos (com e sem o TCA), apresentaram composição corporal e ingestão calórica similares. Pode-se especular que as informações extraídas pelo registro alimentar de três dias utilizadas neste estudo tendem a ser subestimadas por indivíduo no grupo TCA. Outra hipótese diz respeito aos mecanismos compensatórios alimentares utilizados por portadores do TCA, que são mais marcantes entre os portadores do transtorno. Embora não justifique, necessariamente, o mesmo perfil na composição corporal, o excesso alimentar no grupo TCA pode ser compensado em alguma outra refeição ou por comportamentos alimentares atípicos como os de pular refeições, trocar refeição por lanches, jejum etc. Comportamentos alimentares atípicos podem ser fatores que ora contribuam para um inapropriado ganho de peso ou fator de proteção contra o desenvolvimento da obesidade (TANOSFSKY-KRAFF; YANOVSKI, 2004).

Entre os portadores do TCA, as irregularidades no comportamento alimentar, pela maior quantidade de comida ingerida ao longo do dia e o maior volume ingerido nas crises de compulsão, podem contribuir para maior estresse inflamatório (SUCURRO et al., 2015; SHANK et al., 2017; CAROLEO et al., 2019). O excesso alimentar também pode ocasionar alargamento dos adipócitos e o recrutamento dos macrófagos dentro do tecido adiposo (WEISBERG et al, 2003; SKURK et al; 2007). O próprio macrófago tecidual altamente ativado secreta $TNF\alpha$, entre outras citocinas e produz efeitos sistêmicos (OSBORN; OLEFKY, 2012). Tais comportamentos alimentares atípicos, mais frequentes no grupo TCA nesta amostra, podem justificar os níveis plasmáticos da PCR e do $TNF\alpha$ (67% e 54% mais elevados, respectivamente), encontrados neste grupo, quando comparado ao grupo sem TCA, resultados similares aos encontrados por Succurro e colaboradores (2015).

A inflamação sistêmica de baixo grau tem sido responsabilizada pela resistência à leptina e pela maior propensão a alterações hipotalâmicas que favorecem o descontrole alimentar em indivíduos com obesidade (LUMENG; SALTIEL, 2011; THALER et al., 2010). No presente estudo, os níveis plasmáticos de

leptina foram 33% mais elevados no grupo TCA. De modo semelhante, Adami e colaboradores (2002) relataram níveis de leptina 28% mais elevados entre os indivíduos com obesidade e TCA, quando comparados aos sem o transtorno, em amostra de indivíduos com obesidade mórbida. Tais achados corroboram a hipótese de que, em indivíduos com obesidade, os níveis plasmáticos elevados de leptina mostram-se ineficazes na regulação da saciedade (HELLSTRÖM et al., 2004), como consequência da redução da sua sensibilidade (resistência à leptina), bem como das repercussões inflamatórias sistêmicas (LUMENG; SALTIEL, 2011; THALER et al., 2010). Tem sido sugerido que a resistência à leptina pode representar um mecanismo subjacente que ligue a obesidade com a depressão com sintomas atípicos, incluindo a hiperfagia (MILANESCHI et al., 2017).

Visto que no presente estudo os grupos com e sem TCA não diferiram entre si com relação ao IMC e ao percentual de massa gorda, a diferença nos níveis de leptina poderia então ser atribuída à maior frequência de alterações no comportamento alimentar no grupo TCA. Portanto, na presente amostra, comportamentos alimentares atípicos, mais presentes no grupo TCA favoreceriam o aumento da leptina, como tem sido sugerido por outros autores, em função da maior frequência de períodos irregulares de maior ingestão calórica (MONTELEONE et al., 2000; d'AMORE et al., 2001; ADAMI et al., 2002).

Como todos os indivíduos no grupo TCA apresentaram sintomas depressivos, pode-se hipotetizar que o pior estado inflamatório entre os pacientes com TCA esteja associado ao espectro dos transtornos depressivos. Trabalhos recentes têm discutido evidências da associação entre processos relacionados ao sistema imunológico e sintomas depressivos, sugerindo o papel da inflamação na etiologia da depressão (KOHLE et al., 2016; AMBROSIO et al., 2018; HALARIS, 2019; BEUREL; TOUPS; NEMEROFF, 2020). Marcadores pró-inflamatórios como PCR, TNF- α , IL-1 e IL-6, foram encontrados em níveis elevados em indivíduos deprimidos (HOWREN; LAMKIN; SULS, 2009; DOWLATI et al., 2010; HESTAD et al., 2016; SMITH, 2018). Da mesma forma, os níveis elevados da PCR estão associados a um risco aumentado de desenvolvimento de depressão na população geral (WIUM-ANDERSEN, 2013). Neste estudo foi encontrada uma associação entre depressão e inflamação em indivíduos com TCA por meio de análise de regressão logística. No entanto, não houve associação significativa entre sintomas depressivos e marcadores inflamatórios tanto no grupo TCA quanto na amostra total. Estudos

futuros relacionando obesidade, sintomas depressivos e perfil inflamatório com maior tamanho amostral devem ser realizados para melhor elucidar se a inflamação contribui para a ocorrência de depressão em indivíduos com TCA e obesidade, e se o sistema imunológico pode ser direcionado para prevenir e tratar a depressão e o TCA em indivíduos com obesidade.

Na presente pesquisa, os níveis plasmáticos de adiponectina não foram significativamente diferentes entre os grupos com e sem TCA, resultado semelhante aos encontrados por Brandão e colaboradores (2011). A ausência da diferença nos níveis de adiponectina entre estes grupos poderia ser explicada pela própria constituição da amostra, formada por indivíduos metabolicamente saudáveis e homogêneos tanto no IMC quanto no percentual de tecido adiposo, onde este hormônio é produzido e liberado (MONTELEONE et al., 2003). Um estudo com mulheres com obesidade e TCA encontrou menores níveis de adiponectina, quando comparadas com mulheres com bulimia e saudáveis de peso normal, sem, no entanto, possuir grupo controle com portadores de obesidade sem o TCA (MONTELEONE et al., 2003).

Neste estudo não se observaram diferenças estatisticamente significativas nos níveis plasmáticos de grelina entre os grupos com e sem TCA. Resultados semelhantes foram encontrados em outros estudos (MONTELEONE et al., 2005; MUNSCH et al., 2009). Diferenças dos níveis de grelina de indivíduos com e sem TCA relatadas por outros pesquisadores podem ser atribuídas às características dos participantes da pesquisa (como sexo e grau da obesidade), bem como o horário e o tempo de jejum das coletas de sangue (CUMMINGS et al., 2001). Contudo, no presente estudo foi observada correlação entre os níveis plasmáticos de grelina e marcadores inflamatórios tais como a PCR e o TNF α . Tais achados sugerem que a inflamação sistêmica de baixo grau tenha alguma ação na diminuição da expressão ou resistência da grelina e possa corroborar a hipótese de falhas dos mecanismos regulatórios da fome e da saciedade, nos portadores de obesidade e TCA (GELIEBTER; GLUCK; HASHIM, 2005; GELIEBTER; HASHIM; GLUCK, 2008).

No presente estudo, o grupo TCA apresentou níveis plasmáticos mais elevados do GLP-1 em relação ao grupo sem TCA. Até o momento, somente um estudo examinou níveis plasmáticos do GLP-1 entre grupos de mulheres com obesidade com e sem TCA e não encontrou diferenças significativas entre os grupos (GELIEBTER; HASHIM; GLUCK et al., 2008). Já que a secreção do GLP-1 pode

estar aumentada na vigência de estímulo inflamatório (KHALES et al., 2014), é possível que o aumento de GLP-1 no grupo TCA do presente estudo tenha sido influenciado pelo pior perfil inflamatório observado nos indivíduos deste grupo. Como na presente pesquisa houve correlação significativa entre GLP-1 e compulsão alimentar, pode-se especular na relação entre a atenuação do efeito incretínico do GLP-1 proposto por (MADSAB, 2014) e maior frequência de alterações no comportamento alimentar no grupo TCA.

Anini e Brubaker (2003) relataram que a leptina estimula a secreção do GLP-1, tanto em células L intestinais humanas *in vitro* de maneira dose-dependente, quanto em modelo de camundongo obeso. Portanto, tanto as citocinas pró-inflamatórias quanto a leptina poderiam estimular a produção do GLP-1. No presente estudo, tanto os níveis plasmáticos de leptina quanto de PCR foram mais elevados no grupo TCA. Pode-se então hipotetizar que os níveis mais elevados do GLP-1 no TCA possam ser influenciados tanto pelo maior grau de inflamação quanto pelos níveis mais elevados da leptina. Portanto, os achados desta pesquisa apontam para a relação entre o TCA e atenuação da sinalização do GLP-1. De fato, a participação do efeito de fármacos agonistas do GLP-1 no controle da fome e da saciedade tem sido considerada por outros estudos como tratamento da redução da compulsão alimentar e consequentemente, redução do peso nos indivíduos com obesidade e TCA (ROBERT et al., 2015; McELROY et al., 2018).

Tem sido recentemente discutido os promissores benefícios do GLP-1 no alívio da depressão através da regulação da neuroinflamação, da disfunção sináptica, do impedimento da neogênese e da secreção de neurotransmissores, que são processos reconhecidamente envolvidos na gênese da depressão (KIM; KIM; SONG, 2020; DETKA; GLOMBIK, 2021). A hipótese aqui é a de que, os níveis aumentados de GLP-1 em indivíduos com TCA poderiam ser uma resposta às disfunções neuronais no cérebro depressivo, já que neste estudo, todos os indivíduos portadores do transtorno apresentaram depressão. Isso enfatiza a necessidade de mais estudos sobre os mecanismos e a função do GLP-1 no contexto do TCA, depressão e obesidade, levando em consideração os aspectos neuroimunoendócrinos complexos da obesidade e do TCA.

Os resultados desta pesquisa apontam para relação mútua entre comportamento alimentar, inflamação, fatores hormonais e psicopatologia embora não se possa determinar a direção desta relação.

As limitações deste estudo incluem a natureza e o tamanho da amostra, que podem limitar a generalização dos achados. Devido ao desenho transversal do estudo, uma relação causal não pode ser estabelecida. A exclusão de pacientes em uso de psicotrópicos pode ser considerada uma limitação do estudo, pois pacientes psiquiátricos graves poderiam ter sido excluídos da análise. No entanto, alguns psicotrópicos são reconhecidamente responsáveis por alterações metabólicas, como hiperglicemia e ganho de peso. Portanto, o uso de psicotrópicos poderia ser um disruptor metabólico, atuando como variável de confundimento para avaliar se a presença de TCA está associada aos níveis plasmáticos de hormônios que atuam na fome e saciedade. Outra limitação do presente estudo é que nossos achados se referem a uma única medição matinal de hormônios sanguíneos, apesar da bem reconhecida ritmicidade circadiana na secreção dessas substâncias.

Os pontos fortes deste estudo incluem a exclusão de pacientes com doenças que poderiam alterar a expressão de marcadores inflamatórios, potencialmente capazes de gerar fatores de confundimento e alterar os resultados. O estudo também se beneficiou da acurada caracterização antropométrica e psiquiátrica.

Os resultados do presente estudo podem ter importantes implicações clínicas. Entre indivíduos com obesidade, aqueles com TCA podem apresentar maior comorbidade psiquiátrica, piores padrões alimentares e níveis circulantes de marcadores inflamatórios e do eixo da fome e da saciedade mais elevados do que aqueles sem TCA. Esses achados apontam para a relevância da avaliação multidisciplinar em indivíduos com obesidade e TCA para melhor orientação do tratamento. Nossos dados reforçam também a ideia de que o TCA deve ser avaliado como indicador de gravidade clínica e psiquiátrica em todos os pacientes com obesidade. Tal indicação é relevante uma vez que, embora o TCA seja um transtorno alimentar relativamente comum (MITCHELL, 2016), não é reconhecido pelo sistema de saúde e apenas uma pequena proporção de pacientes com TCA é efetivamente tratada (WATSON et al., 2018). A compulsão alimentar em indivíduos com obesidade é geralmente negligenciada e o tratamento se concentra na obesidade ao invés de abordar a psicopatologia alimentar (GUERDJIKOVA et al., 2019).

7. CONCLUSÕES

- 1- A frequência de TCA na amostra foi de 33%;
- 2- A frequência do Transtorno de Ansiedade na amostra foi de 26% e a do Transtorno Depressivo de 15%;
- 3- O grupo TCA apresentou maior intensidade de sintomas depressivos;
- 4- O grupo TCA apresentou maior percentual de comportamentos alimentares atípicos: ingestão de grande quantidade de comida (hiperfagia); comer de forma descontrolada (compulsão alimentar); comer logo após o jantar; comer até sentir-se empanzinado e por comer por motivos emocionais;
- 5- Não houve diferenças no consumo calórico entre os grupos com e sem o TCA;
- 6- Os níveis séricos de leptina e do GLP-1 foram mais elevados no grupo TCA;
- 7- Os níveis séricos da PCR e do TNF α mostraram-se mais elevados no grupo TCA
- 8- Não houve correlação significativa entre a gravidade dos sintomas compulsivos e a gravidade dos sintomas depressivos e ansiosos;
- 9- Houve correlação significativa entre a gravidade dos sintomas compulsivos e com os níveis séricos do GLP-1;
- 10- Houve correlação significativa entre os níveis plasmáticos de grelina e do TNF α e com os da PCR.

Em conclusão, em indivíduos com obesidade, aqueles com TCA apresentaram maior comorbidade psiquiátrica (depressão), piores padrões alimentares, pior perfil inflamatório e maiores níveis circulantes de leptina e GLP-1 do que aqueles sem TCA. Os sintomas depressivos e a inflamação foram independentemente associados ao TCA. Portanto, torna-se relevante a avaliação clínica de comportamentos alimentares e de TCA em indivíduos com obesidade por uma equipe multidisciplinar, de modo a melhor orientar o tratamento.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, T. M. et al. Metabolic characterization of adults with binge eating in the general population: the Framingham Heart Study. **Obesity (Silver Spring)**, v. 22, n. 11, p. 2441-2449, nov, 2014.
- ADAMI, G et al. Serum leptin level and restrained eating: study with the Eating Disorder Examination. **Physiology & Behavior**, v. 75, n. 1-2, p. 189-192, fev, 2002.
- AGH, T. et al. A systematic review of the health-related quality of life and economic burdens of anorexia nervosa, bulimia nervosa, and binge eating disorder. **Eating Weight Disorders**, v. 21, n. 3, p. 353-364, set, 2016.
- AGUERA, Z., M. et al. A review of binge eating disorder and obesity. **Neuropsychiatry**, v. 35, n. 2, p. 57-67, abr, 2020.
- AHIMA, R. S.; ANTWI, D. A. Brain regulation of appetite and satiety. **Endocrinology & Metabolism Clinics of North America**, v. 37, n. 4, p. 811-23, dez, 2008.
- ALBONI, S., M. V. et al. Hypothalamic expression of inflammatory mediators in an animal model of binge eating. **Behavioural Brain Research**, v. 320, p. 420-430, mar, 2017.
- AMBROSIO, G., F. N. et al. Depression and peripheral inflammatory profile of patients with obesity. **Psychoneuroendocrinology**, v. 91, p. 132-141, mar, 2018.
- AMIANTO, F., L. et al. Binge-eating disorder diagnosis and treatment: a recap in front of DSM-5. **BMC Psychiatry**, v. 15, p. 70, maio, 2015.
- ANINI, Y.; BRUBAKER, P. L. Role of leptin in the regulation of glucagon-like peptide-1 secretion. **Diabetes**, v. 52, n. 2, p. 252-259, fev, 2003.
- APA (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5 ®). American Psychiatric Pub. 2013.
- APOLINARIO, J. C. et al. O transtorno do comer compulsivo no consultório endocrinológico. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 44, p. 546-549, out, 1995.
- ARORA, S.; ANUBHUTI. Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity--a review. **Neuropeptides**, v. 40, n. 6, p. 375-401, ago, 2006.
- ARRUDA, A. P.; MILANSKI, M.; VELLOSO, L. A. Hypothalamic inflammation and thermogenesis: the brown adipose tissue connection. **Journal of Bioenergetics and Biomembranes**, v. 43, n. 1, p. 53-58, fev, 2011.
- ATALAYER, D. et al. Ghrelin and eating disorders. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 40, p.70-82, jan, 2013.
- BEGLIN, S. J.; FAIRBURN C. G. What is meant by the term "binge"? **American Journal of Psychiatry**, v. 149, n. 1, p. 123-124, jan, 1992.
- BEUREL, E., M.; TOUPS, M.; NEMEROFF, C. B. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. **Neuron**, v. 107, n. 2, p. 234-256, jul, 2020.

BEYDOUN, M. A.; POWELL, L. M.; WANG, Y. Reduced away-from-home food expenditure and better nutrition knowledge and belief can improve quality of dietary intake among US adults. **Public Health Nutrition**, v. 12, n. 3, p. 369-381, mar, 2009.

BEYDOUN, M. A.; WANG, Y. How do socio-economic status, perceived economic barriers and nutritional benefits affect quality of dietary intake among US adults? **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 62, n. 3, p. 303-313, mar, 2008.

BIRKETVEDT, G. S. et al. Behavioral and neuroendocrine characteristics of the night-eating syndrome. **Jama**, v. 282, n. 7, p. 657-663, aug, 1999.

BLUM, K., E. R. et al. Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 32 Suppl: i-iv, 1-112, nov, 2000.

BORGES, M. B. et al. Binge-eating disorder in Brazilian women on a weight-loss program. **Obesity Research**, v. 10, n. 11, p. 1127-1134, nov, 2002.

BORGES, M. B. et al. Validation of the Portuguese version of the Questionnaire on Eating and Weight Patterns-Revised (QEWP-R) for the screening of binge eating disorder. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 27, n.4, p. 319-322, dez, 2005.

BORGES, M. B.; JORGE, M. R. Evolução histórica do conceito de compulsão alimentar. **Psiquiatria na Prática Médica**, v. 4, n. 33, p. 113 -118, 2000.

BOTEGA, N. J. et al. [Mood disorders among inpatients in ambulatory and validation of the anxiety and depression scale HAD]. **Revista de Saude Publica**, v. 29, n. 5, p. 355-363, out, 1995.

BRANDAO, P. P. et al. Leptin/adiponectin ratio in obese women with and without binge eating disorder. **Neuro Endocrinology Letters**, v. 31, n. 3, p. 353-358, 2010.

BRANDAO, P. P. et al. Appetite-related hormones levels in obese women with and without binge eating behavior. **Revista de Nutrição de Campinas**, v. 24, n. 5, p. 667-677, 2011.

BRAULIO, V. B. et al. Comparison of body composition methods in overweight and obese Brazilian women. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 54, n. 4, p. 398-405, jun, 2010.

CAROLEO, M. et al. Brain-Behavior-Immune Interaction: Serum Cytokines and Growth Factors in Patients with Eating Disorders at Extremes of the Body Mass Index (BMI) Spectrum. **Nutrients**, v. 11, n. 9, ago, 2019.

CATON, S. J. et al. Dose-dependent effects of alcohol on appetite and food intake. **Physiology & Behavior**, v. 81, n. 1, p. 51-58, mar, 2004.

CHAO, A. et al. Examining the mediating roles of binge eating and emotional eating in the relationships between stress and metabolic abnormalities. **Journal of Behavioral Medicine**, v. 39, n. 2, p. 320-332, abr, 2016.

COKER, E. L., et al. The difficulty in defining binge eating in obese women: how it affects prevalence levels in presurgical bariatric patients. **Eating Behaviors**, v. 17 p. 130-135, abr, 2015.

COLLES, S. L.; DIXON, J. B.; O'BRIEN, P. E. Loss of control is central to psychological disturbance associated with binge eating disorder. **Obesity (Silver Spring)**, v. 16, n. 3, p. 608-614, mar, 2008.

COSSROW, N. et al. Estimating the Prevalence of Binge Eating Disorder in a Community Sample From the United States: Comparing DSM-IV-TR and DSM-5 Criteria. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 77, n.8, p. 968-974, ago, 2016.

CUMMINGS, D. E. et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. **Diabetes**, v. 50, n. 8, p. 1714-1719, ago, 2001.

D'AMORE, A., C. et al. Relationship between dietary restraint, binge eating, and leptin in obese women. **International journal of obesity and related metabolic disorders**, v. 25, n. 3, p. 373-377, mar, 2001.

DAVIS, C. et al. Binge eating disorder and the dopamine D2 receptor: genotypes and sub-phenotypes. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 38, n. 2, p. 328-335, ago, 2012.

DE FREITAS, S. R. et al. Prevalence of binge eating and associated factors in a Brazilian probability sample of midlife women. **Journal of Eating Disorders**, v. 41, n. 5, p. 471-478, jul, 2008.

DETKA, J.; K. GLOMBIK, K. Insights into a possible role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of depression. **Pharmacological Reports**, v. 73, n. 4, p. 1020-1032, ago, 2021.

DEVLIN, M. J.; GOLDFEIN, J. A.; DOBROW, I. What is this thing called BED? Current status of binge eating disorder nosology. **International Journal of Eating Disorders**, 34 Suppl: S2-18, 2003.

DOWLATI, Y., N. et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. **Biological Psychiatry**, v. 67, n. 5, p. 446-457, mar, 2010.

ELDREDGE, K. L.; AGRAS, W. S. Burned out binge eaters: a preliminary investigation. **International Journal of Eating Disorders**, v. 19, n. 4, p. 411-414, maio, 1996.

FAIRBURN, C. G.; WELCH, S. L.; HAYL, P. J. The classification of recurrent overeating: the "binge eating disorder" proposal. **International Journal of Eating Disorders**, v. 13, n. 2, p. 155-159, mar, 1993.

FAIRBURN, C. G. et al. Risk factors for binge eating disorder: a community-based, case-control study. **Archives of General Psychiatry**, v. 55, n. 5, p. 425-432, maio, 1998

FAIRBURN, C.G. Overcoming Binge Eating. New York, Guilford Press. 2nd Edition, 2013. 247 p.

FANDINO, J. et al. Impact of binge eating disorder in the psychopathological profile of obese women. **Comprehensive Psychiatry**, v. 51, n. 2, p. 110-114, mar/abr, 2010.

FARR, O. M. et al. Stress- and PTSD-associated obesity and metabolic dysfunction: a growing problem requiring further research and novel treatments. **Metabolism**, v. 63, n. 12, p. 1463-1468, dez, 2014.

FAULCONBRIDGE, L. F.; BECHTEL, C. F. Depression and Disordered Eating in the Obese Person. **Current Obesity Reports**, v. 3, n. 1, p. 127-136, mar, 2014.

FIRST, M. B., WILLIAMS J. B. W., KARG R. S., SPITZER R. L. Structured Clinical Interview for DSM-5: Clinician Version. Arlington, VA: American Psychiatric Association Publishing. 2015. 94 p.

FREITAS, S. R, et al. The assessment of binge eating disorder in obese women: a comparison of the binge eating scale with the structured clinical interview for the DSM-IV. **Eating Behaviors**, v. 7, n. 3, p. 282-289, ago, 2006.

GAHAGAN, S. Development of eating behavior: biology and context. **Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics**, v. 33, n. 3, p. 261-271, abr, 2012.

GELIEBTER, A.; AVERSA, A. Emotional eating in overweight, normal weight, and underweight individuals. **Eating Behaviors**, v. 3, n. 4, p. 341-347, jan, 2003.

GELIEBTER, A. et al. Gastric capacity, test meal intake, and appetitive hormones in binge eating disorder. **Physiology & Behavior**, v. 81, n. 5, p. 735-740, jul, 2004.

GELIEBTER, A.; GLUCK, M. E.; HASHIM, S. A. Plasma ghrelin concentrations are lower in binge-eating disorder. **The Journal of Nutrition**, v. 135, n. 5, p. 1326-1330, maio, 2005.

GELIEBTER, A.; HASHIM, S. A.; GLUCK, M. E. Appetite-related gut peptides, ghrelin, PYY, and GLP-1 in obese women with and without binge eating disorder (BED). **Physiology & Behavior**, v. 94, n. 5, p. 696-699, abr, 2008.

GISKES, K., et al. A systematic review of associations between environmental factors, energy and fat intakes among adults: is there evidence for environments that encourage obesogenic dietary intakes? **Public Health Nutrition**, v. 10, n. 10, pp. 1005-1017. Out, 2007.

GLUCK, M. E. et al. Ghrelin levels after a cold pressor stress test in obese women with binge eating disorder. **Psychosomatic Medicine**, v. 76, n. 1, p.: 74-79, jan, 2014.

GOLDSCHMIDT, A. B. et al. Eating disorder symptomatology in normal-weight vs. obese individuals with binge eating disorder. **Obesity (Silver Spring)**, v. 19, n. 7, p. 1515-1518, jul, 2011.

GOLDSCHMIDT, A. B. et al. Affect and eating behavior in obese adults with and without elevated depression symptoms. **International Journal of Eating Disorders**, v. 47, n. 3, p. 281-286, abr, 2014.

GORMALLY, J. et al. The assessment of binge eating severity among obese persons. **Addictive Behaviors**, v. 7, n. 1, p. 47-55, 1982.

GRILO, C. M. et al. Overvaluation of shape and weight in binge eating disorder and overweight controls: refinement of a diagnostic construct. **Journal of Abnormal Psychology**, v. 117, n. 2, p. 414-419, maio, 2008.

GRILO, C. M, et al. Overvaluation of shape and weight in binge eating disorder, bulimia nervosa, and sub-threshold bulimia nervosa. **Behavior Research and Therapy**, v. 47, n. 8, p. 692-696, ago, 2009.

GRILO, C. M.; MASHEB, R. M.; WHITE, M. A. Significance of overvaluation of shape/weight in binge-eating disorder: comparative study with overweight and bulimia nervosa. **Obesity (Silver Spring)**, v. 18, n. 3, p. 499-504, ago, 2010.

GRILO, C. M. et al. Stressful life events predict eating disorder relapse following remission: six-year prospective outcomes. **International Journal of Eating Disorders**, v. 45, n. 2, p. 185-92, mar, 2011.

GUERDJIKOVA, A. I. et al. Update on Binge Eating Disorder. **Medical Clinics of North America**, v. 103, n. 4, p. 669-680, jul, 2019.

GUERDJIKOVA, A. I. et al. Binge eating disorder in elderly individuals. **International Journal of Eating Disorders**, v. 45, n. 7, p. 905-908, nov, 2012.

GUYENET, S. J., SCHWARTZ, M. W. Clinical review: Regulation of food intake, energy balance, and body fat mass: implications for the pathogenesis and treatment of obesity. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 3, p. 745-755, mar, 2012.

HAEDT-MATT, A. A.; KEEL, P. K. Revisiting the affect regulation model of binge eating: a meta-analysis of studies using ecological momentary assessment. **Psychological Bulletin Journal**, v. 137, n. 4, p. 660-681, jul, 2011.

HALARIS, A. Inflammation and depression but where does the inflammation come from? **Current Opinion in Psychiatry**, v. 32, n. 5, p. 422-428, set, 2019.

HARVEY, K. et al. Eating patterns in patients with spectrum binge-eating disorder. **International Journal of Eating Disorders**, v. 44, n. 5, p. 447-451, jul, 2011.

HAWKINS, R. C.; CLEMENT, P. F. Binge eating: Measurement problems and a conceptual model. In: Hawkins, R. C.; Fremouw, W.J.; Clement, P.F., editors. The binge purge syndrome: Diagnosis, treatment, and research. New York: Springer; 1984. p. 229-251.

HE, J., CAI, Z. FAN, X. Prevalence of binge and loss of control eating among children and adolescents with overweight and obesity: An exploratory meta-analysis. **Int J Eat Disord**, v. 50, n. 2, pp. 91-103, fev, 2017.

HEANER, M. K.; WALSH B. T. A history of the identification of the characteristic eating disturbances of Bulimia Nervosa, Binge Eating Disorder and Anorexia Nervosa. **Appetite**, v. 71, p. 445-448, jun, 2013.

HEATHERTON, T. F.; BAUMEISTER, R. F. Binge eating as escape from self-awareness. **Psychological Bulletin Journal**, v. 110, n. 1, p. 86-108, jul, 1991.

HELLSTROM, P. M. et al. Peripheral and central signals in the control of eating in normal, obese and binge-eating human subjects. **British Journal of Nutrition**, v. 92 Suppl 1, p. S47-57, 2004.

HESTAD, K. A. et al. Patients with depression display cytokine levels in serum and cerebrospinal fluid similar to patients with diffuse neurological symptoms without a defined diagnosis. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 12, p. 817-822, abr, 2016.

HOFMANN, W., FRIESE, M. Impulses got the better of me: alcohol moderates the influence of implicit attitudes toward food cues on eating behavior. **J Abnorm Psychol** 117(2): 420-7, maio, 2008.

HOWREN, M. B.; LAMKIN, D.M.; SULS, J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. **Psychosomatic Medicine**, v. 71, n. 2, p. 171-186, fev, 2009.

HUDSON, J. I. et al. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. **Biological Psychiatry**, v. 61, n. 3; p. 348-58, fev, 2007.

HUDSON, J. I. et al. Longitudinal study of the diagnosis of components of the metabolic syndrome in individuals with binge-eating disorder. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 91, n. 6, p. 1568-1573, jun, 2010.

JASPERS, K. **Psicopatologia Geral**. Rio de Janeiro: Atheneu, 1979. 2 v.

JAVARAS, K. N. et al. Co-occurrence of binge eating disorder with psychiatric and medical disorders. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 69, n. 2, p. 266-273, fev, 2008.

KAHLES, F. et al. GLP-1 secretion is increased by inflammatory stimuli in an IL-6-dependent manner, leading to hyperinsulinemia and blood glucose lowering. **Diabetes**, v. 63, n. 10, p. 3221-3229, out, 2014.

KARHUNEN, L., S. et al. Serum leptin and short-term regulation of eating in obese women. **Clinical Science**, v. 92, n. 6, p. 573-578, jun, 1997.

KEEL, P. K.; MAYER, S. A.; HARNDEN-FISCHER, J. M. Importance of size in defining binge eating episodes in bulimia nervosa. **International Journal of Eating Disorders**, v. 29, n. 3, p. 294-301, abr, 2001.

KESSLER, R. C. et al. The prevalence and correlates of binge eating disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. **Biological Psychiatry**, v. 73, n. 9, p. 904-914, maio, 2013.

KIM, Y. K.; KIM, O. Y.; SONG J. Alleviation of Depression by Glucagon-Like Peptide 1 Through the Regulation of Neuroinflammation, Neurotransmitters, Neurogenesis, and Synaptic Function. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 1270, ago, 2020.

KINASZ, K. R., ROSS, D. A.; COOPER, J. J. Eat to Live or Live to Eat? The Neurobiology of Appetite Regulation. **Biological Psychiatry**, v. 81, n. 9, p. e73-e75, maio, 2017.

KOHLER, O. et al. Inflammation in Depression and the Potential for Anti-Inflammatory Treatment. **Current Neuropharmacology**, v. 14, n. 7, p. 732-742, 2016.

LATNER, J. D.; CLYNE, C. The diagnostic validity of the criteria for binge eating disorder. **International Journal of Eating Disorders**, v. 41, n. 1, p. 1-14, jan, 2008.

LESLIE, W. D.; HANKEY, C. R.; LEAN, M. E. J. Weight gain as an adverse effect of some commonly prescribed drugs: a systematic review. **QJM: monthly journal of the Association of Physicians**, v. 100, n. 7, p.395-404, jul, 2007.

LESLIE, M. et al. Testing the addictive appetite model of binge eating: The importance of craving, coping, and reward enhancement. **European Eating Disorders Review**, v. 26, n. 6, p. 541-550, nov, 2018.

LOWE, M. R. The effects of dieting on eating behavior: a three-factor model. **Psychological Bulletin Journal**, v. 114, n. 1, p. 100-121, jul, 1993.

LUMENG, C. N.; SALTIEL, A. R. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. **Journal of Clinical Investigation**, v. 121, n. 6, p. 2111-2117, jun, 2011.

LUTTER, M.; NESTLER, E. J. Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake. **The Journal of Nutrition**, v. 139, n. 3, p. 629-632, mar, 2009.

MA, Y. et al. Association between eating patterns and obesity in a free-living US adult population. **American Journal of Epidemiology**, v. 158, n. 1, p. 85-92, jul, 2003.

MADSBAD, S. The role of glucagon-like peptide-1 impairment in obesity and potential therapeutic implications. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 16, n. 1, p. 9-21, maio, 2014.

MANGWETH-MATZEK, B. et al. Prevalence of eating disorders in middle-aged women. **International Journal of Eating Disorders**, v. 47, n. 3, p. 320-324, nov, 2013.

MARCUS, M. D. Psychiatric disorders among binge eaters. **International Journal of Eating Disorders**, v. 9, p. 69-77, 1990.

MARKOWITX, S.; FRIEDMAN, M. A.; ARENT, D. M. Understanding the relation between obesity and depression: casual mechanisms and implications for treatment. **Clinical Psychology**, v.15, p. 1-16, Fev, 2008.

MASHEB, R. M.; GRILO, C. M. Emotional overeating and its associations with eating disorder psychopathology among overweight patients with binge eating disorder. **International Journal of Eating Disorders**, v. 39, n. 2, p. 141-146, mar, 2006.

MASHEB, R. M.; GRILO, C. M.; WHITE, M. A. An examination of eating patterns in community women with bulimia nervosa and binge eating disorder. **International Journal of Eating Disorders**, v. 44, n. 7, p. 618-624, nov, 2011.

MATHER, A. A. et al. Associations of obesity with psychiatric disorders and suicidal behaviors in a nationally representative sample. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 66, n.4, p. 277-85, abr, 2009.

MACHT, M. How emotions affect eating: a five-way model. **Appetite**, v. 5, n. 1, p. 1-12, Jan, 2008.

MATOS, M. A. et al. Binge eating disorder, anxiety and body image in grade III obesity. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 24, n. 4, p. 165-169, out, 2002.

MCELROY, S. L. et al. Would glucagon-like peptide-1 receptor agonists have efficacy in binge eating disorder and bulimia nervosa? A review of the current literature. **Medical Hypotheses**, v. 111, p. 90-93, jan, 2018.

MILANESCHI, Y., F. et al. Leptin Dysregulation Is Specifically Associated With Major Depression With Atypical Features: Evidence for a Mechanism Connecting Obesity and Depression. **Biological Psychiatry**, v. 81, n. 9, p. 807-814, maio, 2017.

MITCHELL, J. E. Medical comorbidity and medical complications associated with binge-eating disorder." **International Journal of Eating Disorders**, v. 49, n. 3, p. 319-323, ago, 2016.

MITCHELL, K. S. et al. Binge eating disorder: a symptom-level investigation of genetic and environmental influences on liability. **Psychological Medicine**, v. 40, n.11, p. 1899-1906, fev, 2010.

MONTELEONE, P., A. et al. Circulating leptin in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa or binge-eating disorder: relationship to body weight, eating patterns, psychopathology and endocrine changes. **Psychiatry Research**, v. 94, n.2, p. 121-129, maio, 2000.

MONTELEONE, P., M. et al. Opposite changes in circulating adiponectin in women with bulimia nervosa or binge eating disorder. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 88, n. 11, p. 5387-5891, nov, 2003.

MONTELEONE, P., M. et al. Circulating ghrelin is decreased in non-obese and obese women with binge eating disorder as well as in obese non-binge eating women, but not in patients with bulimia nervosa. **Psychoneuroendocrinology**, v. 30, n. 3, p. 243-250, abr, 2005.

MOREIRA, R. B.; BATISTA, A.P.C. Insatisfação com a imagem corporal em mulheres obesas: a importância do transtorno da compulsão alimentar periódica. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 29, n. 1, p. 130-131, abr, 2007.

MUNSCH, S. et al. CCK, ghrelin, and PYY responses in individuals with binge eating disorder before and after a cognitive behavioral treatment (CBT). **Physiology & Behavior**, v. 97, n. 1, p. 14-20, jan, 2009.

MUNZBERG, H.; MYERS, Jr., M.G. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. **Nature Neuroscience**, v. 8, n. 5, p. 566-570, maio, 2005.

NESS-ABRAMOF, R.; APOVIAN C. M. Drug-induced weight gain. **Timely topics in medicine**, v.41, n. 8, p. 547-555, ago, 2005.

NIEGO, S. H.; PRATT, E. M.; AGRAS, W. S. Subjective or objective binge: is the distinction valid? **International Journal of Eating Disorders**, v. 22, n. 3, p. 291-298, nov, 1997.

OSBORN, O.; OLEFSKY, J. M. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. **Nature Medicine**, v. 18, n. 3, p. 363-374, mar, 2012.

PALAVRAS, M. A. et al. A review of Latin American studies on binge eating disorder. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 33 Suppl 1, p. S81-108, maio, 2011.

PALMISANO, G. L.; M. INNAMORATI, M.; VANDERLINDEN, J. Life adverse experiences in relation with obesity and binge eating disorder: A systematic review. **Journal of Behavioral Addictions**, v. 5, n. 1, p. 11-31, mar, 2016.

PETERSON, R. E. et al. Binge Eating Disorder Mediates Links between Symptoms of Depression, Anxiety, and Caloric Intake in Overweight and Obese Women. **Journal of Obesity**, v. 2012, p. 407103, jun, 2012.

PETRY, N. M. et al. Overweight and obesity are associated with psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. **Psychosomatic Medicine**, v. 70, n. 3, p. 288-297, abr, 2008.

PIVETTA, L. A.; GONCALVES-SILVA, R.M. [Binge eating and associated factors among teenagers in Cuiaba, Mato Grosso State, Brazil]. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 26, n. 2, p. 337-346, fev, 2010.

POLIVY, J.; HERMAN C. P. Dieting and bingeing. A causal analysis. **American Psychologist Journal**, v. 40, n. 2, p. 193-201, fev, 1985.

POLLERT, G. A. et al. The role of eating and emotion in binge eating disorder and loss of control eating. **International Journal of Eating Disorders**, v. 46, n. 3, p. 233-238, out, 2013.

PRATT, E. M., NIEGO, S.H.; AGRAS, W. S. Does the size of a binge matter? **International Journal of Eating Disorders**, v. 24, n.3, p. 307-312, nov, 1998.

RAYMOND, N. C. et al. Comparisons of energy intake and energy expenditure in overweight and obese women with and without binge eating disorder. **Obesity (Silver Spring)**, v. 20, n. 4, p. 765-772, out, 2012.

RICHARDS, L. K. et al. Readability and comprehension of self-report binge eating measures. **Eating Behaviors**, v. 14, n. 2, p. 167-170, fev, 2013.

ROBERT, S. A. et al. Improvement in binge eating in non-diabetic obese individuals after 3 months of treatment with liraglutide - A pilot study. **Obesity Research & Clinical Practice**, v. 9, n.3, p. 301-304, abr, 2015.

ROHER, S.; LATZER, Y.; GELIEBTTER, A. Negative Emotional Eating among Obese Individuals with and without Binge Eating Behavior and Night Eating Syndrome. **Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences**, v. 51, n. 3, p. 219-225, 2014.

SAULES, K. K. et al. Binge-eating disorder prevalence, Predictors and management inprimary setting. **Journal of clinical outcomes management**, v. 22, p. 512-528, nov, 2015.

SCERIF, M., A. P.; GOLDSTONE, A. P.; KORBONITS, M. Ghrelin in obesity and endocrine diseases. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 340, n. 1, p. 15-25, fev, 2011.

SCHOLTZ, S.; MORGAN, F. Obesity and Pschyatry. **Psychiatry and Medicine**, v. 8, n. 6, p. 198-202, 2009.

SCHULTE, E. M.; GRILO, C. M.; GEARHARDT, A. N. Shared and unique mechanisms underlying binge eating disorder and addictive disorders. **Clinical Psychology Review**, v. 44, p. 125-139, fev, 2016.

SCHULZ, S.; LAESSLE, R. G. Associations of negative affect and eating behaviour in obese women with and without binge eating disorder. **Eating and Weight Disorders**, v. 15 n. 4, p. e287-293, dez, 2010.

SCHULZ, S.; LAESSLE, R. G. Stress-induced laboratory eating behavior in obese women with binge eating disorder. **Appetite**, v. 58, n. 2, p. 457-461, dez, 2012.

SHARMA, A. M. AND R. PADWAL. Obesity is a sign - over-eating is a symptom: an aetiological framework for the assessment and management of obesity. **Obesity Reviews**, v. 11, n. 5, p. 362-70, Nov, 2010.

SHANK, L. M. et al. Pediatric Loss of Control Eating and High-Sensitivity C-Reactive Protein Concentrations. **Childhood Obesity**, v. 13, n. 1, p. 1-8, fev, 2017.

SKURK, T., C. et al. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 92, n. 3, p. 1023-1033, mar, 2007.

SMITH, K. J. et al. The association between C-reactive protein, Interleukin-6 and depression among older adults in the community: A systematic review and meta-analysis. **Experimental Gerontology**, v. 102, p. 109-132, dez, 2017.

SPECKER, S. et al. Psychopathology in subgroups of obese women with and without binge eating disorder. **Comprehensive Psychiatry**, v. 35, n.3, p. 185-190, maio-jun, 1994.

SPITZER, R. L. et al. Binge eating disorder: its further validation in a multisite study. **International Journal of Eating Disorders**, v. 13, n. 2, p. 137-53, mar, 1993.

STEIN, R. I. et al. What's driving the binge in binge eating disorder? A prospective examination of precursors and consequences. **International Journal of Eating Disorders**, v. 40, n. 3, p. 195-203, abr, 2007.

STICE, E.; MARTI, C. N.; ROHDE, P. Prevalence, incidence, impairment, and course of the proposed DSM-5 eating disorder diagnoses in an 8-year prospective community study of young women. **Journal of Abnormal Psychology**, v. 122, n. 2, p. 445-457, nov, 2012.

STOECKEL, L. E. et al. Widespread reward-system activation in obese women in response to pictures of high-calorie foods. **Neuroimage**, v. 41, n.2, p. 636-647, maio, 2008.

STUNKARD, A. J. Eating patterns and obesity. **Psychiatric Quarterly**, v. 33, p. 284-295, abr, 1959.

STUNKARD, A. J.; WADDENT T. A. Psychological aspects of severe obesity. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 55, n. 2 (Suppl), p. 524S-532S, fev, 1992.

STUNKARD, A. J.; Allison K. C. Binge eating disorder: disorder or marker? **International Journal of Eating Disorders**, v. 34, p. 107-116, 2003.

SUCCURRO, E. et al. Obese Patients With a Binge Eating Disorder Have an Unfavorable Metabolic and Inflammatory Profile." **Medicine (Baltimore)**, v. 94, n. 52, p. e2098, dez, 2015.

TANOFISKY-KRAFF, M.; YANOVSKI, S. Z. Eating disorder or disordered eating? Non-normative eating patterns in obese individuals. **Obesity Research**, v. 12, n. 9, p. 1361-1366, set, 2004.

TELCH, C. F.; AGRAS, W. S. Obesity, binge eating and psychopathology: are they related? **International Journal of Eating Disorders**, v. 15, n. 1, p. 53-61, jan, 1994.

TELCH, C. F.; PRATT, E. M.; NIEGO S. H. Obese women with binge eating disorder define the term binge. **International Journal of Eating Disorders**, v. 24, n. 3, p. 313-7, nov, 1998.

THALER, J. P. et al. Hypothalamic inflammation and energy homeostasis: resolving the paradox. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 31, n. 1, p. 79-84, jan, 2010.

UDO, T. et al. Sex differences in biopsychosocial correlates of binge eating disorder: a study of treatment-seeking obese adults in primary care setting. **General Hospital Psychiatry**, v. 35, n. 6, p. 587-591, nov/dez, 2013.

UDO, T., & GRILO, C. M. Prevalence and correlates of DSM-5–defined eating disorders in a nationally representative sample of US adults. **Biological psychiatry**, v. 84, n. 5, p. 345-354. 2018.

VALASSI, E.; M. SCACCHI, M.; CAVAGNINI, F. Neuroendocrine control of food intake. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**, v. 18, n. 2, p. 158-168, fev, 2008.

WANG, G. J. et al. Enhanced striatal dopamine release during food stimulation in binge eating disorder. **Obesity (Silver Spring)**, v. 19, n. 8, p. 1601-1608, ago, 2011.

WANSINK, B. From mindless eating to mindlessly eating better. **Physiology & Behavior**, v. 100, n. 5, p. 454-463, maio, 2010.

WATSON, H. J. et al. A register-based case-control study of health care utilization and costs in binge-eating disorder. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 108, p. 47-53, maio, 2018.

WEISBERG, S. P. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **Journal of Clinical Investigation**, v. 112, n. 12, p. 1796-1808, dez, 2003.

WEYGANDT, M. et al. Diagnosing different binge-eating disorders based on reward-related brain activation patterns. **Human Brain Mapping**, v. 33, n. 9, p. 2135-2146, set, 2012.

WILLIAMS, G. A. et al. Maladaptive eating behavior assessment among bariatric surgery candidates: Evaluation of the Eating Disorder Diagnostic Scale. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 13, n. 7, p. 1183-1188, jul, 2017.

WIUM-ANDERSEN, M. K. et al. Elevated C-reactive protein levels, psychological distress, and depression in 73, 131 individuals. **JAMA Psychiatry**, v. 70, n. 2, p. 176-184, fev, 2013.

WOLFE, B. E. et al. Validity and utility of the current definition of binge eating. **International Journal of Eating Disorders**, v. 42, n. 8, p. 674-686, dez, 2009.

WOMBLE, L. G. et al. Psychosocial variables associated with binge eating in obese males and females. **International Journal of Eating Disorders**, v. 30, n. 2, p. 217-221, set, 2001.

YANOVSKI, S. Z. Binge eating disorder: current knowledge and future directions. **Obesity Research**, v. 1, n. 4, p. 306-324, jul, 1993.

YANOVSKI, S. Z. et al. Association of binge eating disorder and psychiatric comorbidity in obese subjects. **American Journal of Psychiatry**, v. 150, n. 10, p. 1472-1479, out, 1993.

YI, C. X., K.; HEPPNER, H.; TSCHÖP, M. H. Ghrelin in eating disorders. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 340, n. 1, p. 29-34, jun, 2011.

YU, Y. H. et al. Metabolic vs. hedonic obesity: a conceptual distinction and its clinical implications. **Obesity Reviews**, v. 16, n. 3, p. 234-247, mar, 2015.

ZIGMAN, J. M.; BOURET, S. G.; ANDREWS, B. Z. Obesity Impairs the Action of the Neuroendocrine Ghrelin System. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 27, n. 1, p. 54-63, jan, 2016.

ZIGMOND, A. S.; SNAITH, R. P. The hospital anxiety and depression scale. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 67, n. 6, p. 361-370, jun, 1983.

APÊNDICES

APÊNDICE A – TCLE
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Rio de Janeiro, 25 de maio de 2012

AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO DA COMPULSÃO ALIMENTAR PERIÓDICA, COMORBIDADE PSQUIÁTRICA E MARCADORES METABÓLICOS E INFLAMATÓRIOS EM INDIVÍDUOS COM OBESIDADE NO AMBULATÓRIO DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO/UFRJ

Pesquisador responsável: **Nelson Caldas**

Prezado (a) Senhor (a).

Você sabe das conseqüências do excesso de peso, seja para caminhar, como em tarefas comuns da vida diária. Além disso, a obesidade dá muitos problemas de saúde: aumento da pressão arterial; pode levar ao diabetes e prejudicar o sono, tanto para mais como para menos. As alterações no sangue podem também fazer com o indivíduo com obesidade sinta ainda mais vontade de comer de forma descontrolada.

É difícil para o paciente com obesidade seguir os tratamentos para redução de peso. Em geral “desconta” na comida o “nervoso” do dia a dia. Num ciclo vicioso, o paciente obeso tende a comer mais pela ansiedade e fica mais ansioso porque está obeso. Sente-se frustrado, com baixa na auto-estima (mal consigo mesmo) e isso faz com que “belisque” mais e, assim por diante. Não tem vontade de fazer exercício, de se arrumar para sair e até vontade para trabalhar.

A proposta de nosso estudo é conhecer melhor você de uma maneira geral: saber como anda a sua vida; como é o seu comportamento alimentar, ou seja, como e quanto você se alimenta durante o dia; de que forma você controla a quantidade e a qualidade da comida e como se sente em relação a sua auto-estima. E, além disso, verificar sua glicose, colesterol e outros hormônios que poderiam não só mexer com sua saúde como no seu des controle na alimentação. Os benefícios imediatos da pesquisa são uma avaliação de seu estado de saúde atual e só no final dela poderemos ter uma melhor noção se as alterações no sangue podem influenciar a maneira com que você come e se de fato isso contribuirá para uma maior eficácia nos tratamentos para redução de peso. Não acreditamos que tenha risco para as pessoas que concordem em participar.

Você será submetido à criteriosa avaliação clínica e à coleta do sangue que será feita no HUCFF em local adequado e com material esterilizado. Faremos o possível para que não sinta dor na coleta, mas pode acontecer e também pode haver um pouco de inchaço e ficar arroxado, mas vamos fazer tudo para que isto não aconteça. Este sangue será usado apenas neste estudo, se por acaso formos usar em outro, vamos lhe comunicar para que autorize (diga que sim).

Durante a pesquisa iremos fornecer informações sobre os resultados das avaliações e no final você receberá as conclusões de todos os dados. É bom ressaltar que todos os dados serão mantidos em sigilo. Os resultados deste estudo serão divulgados (tornados públicos) em congressos e revistas científicas (médicas), mas seu nome ou qualquer dado que lhe identifique não será revelado.

A sua participação neste estudo é voluntária, e saiba que se você, por qualquer motivo, não desejar participar ou quiser abandonar a pesquisa, isso em nada interferirá no seu atendimento neste Hospital nem conosco.

Qualquer dúvida que tenha, por favor, entre em contato com o Dr. Nelson Caldas – tel. 02188504009, ou no Serviço de Psiquiatria e Psicologia Médica tel.: (21)25622601.

Se tiver dúvida na parte ética da pesquisa fale com o Comitê de Ética em Pesquisa do HUCFF/Faculdade de Medicina – UFRJ – tel. (21) 2562 2480 ou e-mail: cep@hucff.ufrj.br – ou endereço Av. Prof. Rodolpho Rocco 255- sala 1D.

Se você concorda em participar, por favor, assine abaixo da declaração.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações sobre o estudo acima citado, que li ou que foram lidas para mim.

Eu discuti com o Dr. Nelson do Rosário Caldas, sob minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claras para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar meu consentimento, sem penalidades ou prejuízos e sem perda de atendimento nesta Instituição ou de qualquer benefício que eu possa ter adquirido. Eu receberei uma cópia desse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a outra ficará com o pesquisador responsável por essa pesquisa. Além disso, estou ciente de que eu _____ e o pesquisador responsável deveremos rubricar todas as folhas desse TCLE e assinar na última folha.

Nome

—

Prontuário _____ | _____

Assinatura _____ Identidade _____

Pesquisador

Dr. Nelson do Rosário Caldas

Rio de Janeiro, _____ / _____ / _____

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO DE DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS E ANAMNESE

DADOS SÓCIO DEMOGRÁFICOS

ENTREVISTA PESQUISA OBESIDADE – DATA: _____ **ENTREVISTADOR (A):** _____

Nome: _____

Prontuário: _____ Contato: _____

Data de Nascimento: _____ Idade: _____

Altura: _____ Peso: _____ IMC: _____

Cor: ☐ Branca ☐ Negra ☐ Parda ☐ Amarela

Nacionalidade: _____ Naturalidade: _____

Procedência: _____ ☐ Urbana ☐ Rural

Escolaridade: ☐ Analfabeto(a)

☐ Ens. Fundamental Incompleto

☐ Ens. Fundamental Completo

☐ Ens. Médio Incompleto

☐ Ens. Médio Completo

☐ Ens. Superior Incompleto

☐ Ens. Superior Completo

☐ Ens. Técnico

Anos de estudo: _____

Ocupação: ☐ Estudante

☐ Com ocupação

☐ Sem ocupação

☐ Do lar

☐ Aposentado(a)

☐ Aposentado por doença

☐ Estudante com ocupação

Estado Civil: ☐ Solteiro(a) ☐ Casado(a) ☐ Viúvo(a) ☐ Separado(a) ☐ Divorciado(a)

☐ Outro. Especificar: _____

Filhos: ☐ Sim. Quantos: _____ ☐ Não

Você vive e mora com (número de pessoas): _____

Início obesidade: ☐ Infância

ANAMNESE

Nome: _____ **Data:** ____/____/____

INÍCIO DO GANHO DE PESO

Com que idade começou o seu problema de excesso de peso? _____

Em que circunstâncias? ☐ infância; ☐ puberdade; ☐ logo após o casamento; ☐ durante a gestação; ☐ durante a amamentação; ☐ quando interrompeu atividade física; ☐ quando parou de fumar; ☐ após uma cirurgia; ☐ após a menopausa; ☐ quando usou um medicamento. Qual? _____ . ☐ Após uma situação difícil da qual passou. Descreva: _____

FATORES RELACIONADOS À OBESIDADE

Se você tem filhos, quantos quilos ganhou em cada uma das gestações? 1ª _____ 2ª _____ 3ª _____.

TABAGISMO

Você fuma? () Nunca fumei. () Fumava, mas parei há () anos. () Fumo (). Quantos cigarros por dia?
Há quanto tempo?

ETILISMO

Você costuma beber mais de 8 latas de cerveja ou mais de 3 doses de bebida alcoólica forte quando sai? _____.
Com que frequência? _____. Dirige alcoolizado (a)? () Sim () Não. Há apelo de pessoas próximas para que interrompa o uso? () Sim () Não. Tolerância ao álcool (aumento da ingestão para produção do mesmo efeito ou diminuição dos sintomas de embriaguez)? () Sim () Não. Sinais de abstinência (sudorese, tremores nas mãos, ansiedade, insônia, náuseas, etc.)? () Sim () Não.

SONO

Você tem dificuldades para adormecer e/ou se manter dormindo? () Sempre; () Às vezes; () Raramente; () Nunca.

MOTIVAÇÕES

Qual é a sua maior motivação para o emagrecimento? _____

() melhorar a aparência () evitar ou diminuir riscos para a saúde () aumentar a autonomia
Qual é o peso que você consideraria ideal, o “peso dos sonhos”? _____. Qual é o peso que você consideraria aceitável, mesmo sabendo que estaria mais pesado que o ideal, seu “peso aceitável”? _____. Qual é o mínimo que você já atingiu como adulto, seu “peso mínimo”? _____. E o máximo, excetuando-se gravidez, seu “peso máximo”? _____.

HÁBITOS ALIMENTARES

Por que você acha que engordou? _____
() Porque come demais () Porque tem tendência a engordar
Você tem a sensação de estar sempre com fome? () sim () não. Tem o hábito de beliscar? _____.
Quantas refeições você faz por dia, em média? _____. Costuma ingerir alimentos no café da manhã? _____.
Prefere alimentos doces ou salgados? _____. Solicitar diário alimentar (3 dias consecutivos).

TRATAMENTOS ANTERIORES

Você já fez dietas para emagrecer? () Nunca; () Somente 1; () 2 a 5 vezes; () 5 a 10 vezes; () Mais de 10 vezes.
Alguma delas com acompanhamento médico ou nutricional? _____.
Teve sucesso? Por quanto tempo? _____.
Já usou remédios para emagrecer? () Sim; () Não. Se sim, que remédios? () inibidores de apetite; () diuréticos; () laxativos; () fórmulas; () outros, _____.

COMPULSÃO ALIMENTAR

Você come mais rapidamente que o normal? () Sim; () Não. Come até sentir-se cheio? () Sim () Não. Sensação de perda de controle sobre a quantidade ingerida? () Sim () Não; Evita comer na frente das pessoas? () Sim () Não; Sente culpa após comer excessivamente? () Sim () Não. Acorda de madrugada para comer? () Sim () Não; Nos últimos 3 meses, teve períodos em que comeu grandes quantidades de comida em um curto período de tempo? () Sim () Não. Se sim, tais episódios ocorreram mais de uma vez por semana? () Sim; () Não.

PRÁTICAS COMPENSATÓRIAS

Por medo de engordar, você já adotou alguma dessas práticas? () provocar vômitos; () jejuar por longos períodos; () praticar exercícios físicos em exagero; () tomar remédios por conta própria para emagrecer, como diuréticos, laxativos, inibidores de apetite ou outros; () Não, nenhuma.

Tratamento psicológico/psiquiátrico (medicamentoso)? _____.
Presença de transtornos psiquiátricos na família? _____.

DEPRESSÃO

Você se acha uma pessoa triste, depressiva? () Sim () Não. Sente vontade de chorar sem motivo aparente? () sim () não
Já fez alguma tentativa de suicídio? () Sim () Não

ANSIEDADE

Você costuma ter crises de ansiedade, tais como: () mal estar; () palpitação; () suores; () dificuldade em respirar; () nó na garganta; () dor ou desconforto no peito; () náuseas; () diarreia repentina; () tonteira, sensação de desmaio; () medo de perder o controle; () medo de morrer? () Sim () Não ().

SINTOMAS FÓBICOS

Você se sente desconfortável em lugares de onde é: () difícil sair; () multidão; () ambientes fechados; () elevadores; () passarelas; () avião.

TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO

Você costuma ter alguma idéia fixa na cabeça (“mania” de limpeza, perfeição e arrumação)? () Sim () Não. Suas coisas costumam ser () bagunçadas ou () organizadas?. Você costuma refazer as coisas diversas vezes buscando a perfeição? () Sim () Não. Você compra excessivamente, mais do que pode pagar? () Sim () Não () Às vezes. Se sim, com que frequência? _____.

SINTOMAS PSICÓTICOS

Você se considera exageradamente desconfiado dos outros? () Sim () Não. Sente-se perseguido por pessoas nas ruas, por olhares; acha que comentam sobre você na sua ausência? () Sim () Não. Já viu vultos, ouviu vozes? () Sim () Não. Se sim, elas falavam entre si? Comentavam a seu respeito? () Sim () Não. Qual é a sua opinião sobre isso? _____.

ANEXOS

ANEXO A – FOLHA DE APROVAÇÃO DO CEP 64/12

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho ((HUCFF/ UFRJ))

PROJETO DE PESQUISA

Título: AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO DA COMPULSÃO ALIMENTAR PERIÓDICA, COMORBIDADE PSIQUIÁTRICA E MARCADORES METABÓLICOS E INFLAMATÓRIOS EM INDIVÍDUOS COM OBESIDADE NO AMBULATÓRIO DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO - UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Área Temática:

Pesquisador: NELSON CALDAS

Versão: 1

Instituição: Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
((HUCFF/UFRJ))

CAAE: 01526012.9.0000.5257

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 55297

Data da Relatoria: 19/07/2012

Apresentação do Projeto:

Protocolo 064-12, do grupo III, recebido em 2.7.12. Consta os seguintes arquivos da cópia digital: 1) folha de rosto adequadamente preenchida; 2) projeto de pesquisa envolvendo seres humanos; 3) TCLE; 4) orçamento global do projeto sem discriminação de itens; 5) declaração do Serviço de Psiquiatria e Psicologia Médica do HUCFF/UFRJ; 6) declaração do Serviço de Nutrologia redigido em papel timbrado do Serviço de Psiquiatria e Psicologia Médica do HUCFF/UFRJ; 7) carta de apresentação e curriculum vitae.

Objetivo da Pesquisa:

1) examinar as relações do transtorno da compulsão alimentar periódica, comorbidades psiquiátricas, perfil hormonal e marcadores inflamatórios em indivíduos com obesidade; 2) estimar a prevalência de TCHP. Avaliar a presença de comorbidades psiquiátricas em indivíduos com obesidade. Determinar as concentrações circulantes de marcadores inflamatórios e hormonais em indivíduos com obesidade.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Não há.

Benefícios: O exame clínico e psiquiátrico, e as dosagens séricas darão uma oportunidade de avaliação do seu estado de saúde como auxiliá-lo em relação ao tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto nacional, cujo pesquisador é médico psiquiatra lotado no Serviço de Psiquiatria/HUCFF onde desenvolve suas atividades em ambulatório e enfermaria. O projeto será desenvolvido em parceria com os Serviços de Clínica Médica, Nutrologia e Endocrinologia/HUCFF. A pesquisa está definida como estudo seccional não intervencionista, em indivíduos com IMC ≥ 30 K/m², de ambos os sexos, com idade ≥ 18 anos, cadastrados nos ambulatórios de Clínica Médica, Nutrologia e Endocrinologia do HUCFF. O cálculo amostral será determinado a partir do estudo piloto composto por 50 indivíduos.

Crítérios de inclusão: indivíduos de ambos os sexos, portadores de obesidade (índice de massa corpórea > 30) em tratamento no HUCFF nos Serviços de Clínica Médica, Nutrologia, Endocrinologia e Psiquiatria e Psicologia Médica.

Crítérios de exclusão: indivíduos com menos de quatro anos de escolaridade, portadores de alterações cognitivas graves ou sintomatologia psicótica. Indivíduos com deficiência auditiva e/ou visual ou com dificuldade de locomoção. Diabetes mellitus do tipo 1 ou 2 em uso de insulina. Insuficiência renal, cardíaca ou hepática. Neoplasia. Uso crônico de corticosteroides. Doenças endócrinas não estáveis. Toda doença aguda ou crônica descompensada.

Metodologia: caracterização da amostra em relação aos dados sociodemográficos (idade, sexo, peso, altura, IMC, escolaridade, anos de estudo, ocupação, estado civil); informações sobre a obesidade (início de ganho de peso, circunstâncias, presença da obesidade na família, problemas de saúde atual, tabagismo, etilismo, qualidade do sono, atividade física, motivações para a perda do peso, tratamentos anteriores, utilização de medicamentos); comportamento alimentar (hábitos alimentares,

práticas compensatórias e presença de psicopatologia (ansiedade, depressão, impulsividade, obsessões e compulsões, alterações na percepção e memória)). As variáveis consideradas dependentes estão relacionadas à presença de alterações no comportamento alimentar, seja pela avaliação psiquiátrica (SCID), questionário (QWEP-R) e dados coletados na anamnese.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE

O título do projeto está abaixo do título TCLE. Está redigido em linguagem acessível. Tem introdução com justificativa do projeto e objetivos bem definidos. Explica a forma de recusa em participar do projeto sem prejuízo para o tratamento. Traz garantia de esclarecimento a qualquer momento e espaço para o nome do paciente e local para a sua assinatura. Não tem espaço em branco entre os parágrafos.

Recomendações:

As respostas às pendências devem ser pontualmente apresentadas, isto é, de forma ordenada com numeração.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Inadequações:

- 1)O título público da pesquisa está redigido em linguagem pouco acessível.
- 2)A carta de aquiescência do Chefe do Serviço de Nutrologia deve ser redigida em papel timbrado do Serviço de Nutrologia.

Pendências:

1)Metodologia:

Não são apresentados e explicitados: entrevista psiquiátrica semiestruturada SCID-DS MIV, escalas TCAP e HAD; questionário QWEP-R; coleta de sangue para dosagem de insulina, leptina, grelina, adiponectina, prolactina, interleucina-6, TNF-alfa e proteína reativa.

2)TCLE:

Não são apresentados e explicitados: procedimentos que serão realizados; desconfortos e riscos previstos (embora fale dos benefícios); compromisso de divulgação dos resultados em meio científico; garantia de sigilo e privacidade; formas de ressarcimento de despesas (transporte, alimentação); responsabilidade do pesquisador em relação aos resultados dos exames ou dados da pesquisa.

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Acatadas as pendências do relator

RIO DE JANEIRO, 12 de Julho de 2012

Assinado por:
Carlos Alberto Guimarães

Binge eating disorder, frequency of depression, and systemic inflammatory state in individuals with obesity – A cross sectional study

Nelson do Rosário Caldas¹
<https://orcid.org/0000-0002-3139-5266>

Valeria Bender Braulio²
<https://orcid.org/0000-0002-2198-4059>

Marco Antônio Alves Brasil¹
<https://orcid.org/0000-0002-0548-1590>

Valeria Cristina Soares Furtado³
<https://orcid.org/0000-0002-9120-6076>

Denise Pires de Carvalho⁴
<https://orcid.org/0000-0001-6933-6424>

Ervin Michelstaedter Cotrik¹
<https://orcid.org/0000-0001-7609-2528>

Joana Rodrigues Dantas²
<https://orcid.org/0000-0002-6088-2813>

Lenita Zajdenverg²
<https://orcid.org/0000-0002-1579-3299>

¹Universidade Federal do Rio de Janeiro, Serviço de Psiquiatria e Psicologia Médica, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

²Universidade Federal do Rio de Janeiro, Serviço de Nutrologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

³Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

⁴Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

ABSTRACT

Objective: Binge eating disorder (BED) is the most prevalent eating disorder in individuals with obesity. Its association with factors that control hunger and satiety has not yet been elucidated. We evaluated whether levels of inflammatory markers, frequency of psychiatric comorbidities, and appetite-related hormones levels differ between individuals with obesity with and without BED. **Materials and methods:** The Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 – Clinician Version (SCID-5-CV), Binge Eating Scale, and Hospital Anxiety and Depression Scale were evaluated in 39 individuals with obesity. Plasma levels of C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), leptin, ghrelin, and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) were measured. **Results:** Individuals of the BED group exhibited significantly higher percentages of altered eating patterns (hyperphagia, bingeing, post-dinner eating, feeling “stuffed”, and emotional eating), higher depressive symptom scores and levels of leptin, CRP, and TNF- α , compared to those from the non-BED group. Logistic regression showed that BED was independently associated with depressive symptoms and CRP levels. **Conclusions:** Individuals with obesity and BED showed greater psychiatric comorbidity, worse eating patterns and worse inflammatory profile than those without BED. BED should be assessed as an indicator of clinical severity in patients with obesity.

Keywords

Binge eating disorder; obesity; depression; leptin; inflammation

Correspondence to:
 Nelson do Rosário Caldas
 Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco,
 255 6F, Cidade Universitária,
 Ilha do Fundão
 21941-913 – Rio de Janeiro, RJ, Brasil
nelsoncaldas@hucff.ufrj.br

Received on May/13/2021
 Accepted on Mar/7/2022

DOI: 10.20945/2359-3997000000489

INTRODUCTION

Binge eating disorder (BED) was recognized as a feeding and eating disorder diagnostic entity in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5), from the American Psychiatric Association (1). BED is characterized by recurrent episodes of binge eating – eating an unusually large amount of food compared to what one would eat within a certain period under similar circumstances – associated with a loss of self-control when eating and

feelings of guilt and marked stress after an episode. BED occurs without typical compensatory behaviors of bulimia nervosa that are targeted to prevent weight gain, such as self-induced vomiting, fasting, laxative misuse, or strenuous physical activity (1).

Data from the World Health Organization's World Mental Surveys reveals BED as the most common eating disorder and a major public health problem, with a lifetime prevalence rate of 1.4%, ranging from 0.8% to 1.9% (2). BED is associated with psychiatric

and physical comorbidities, including major depression and other psychiatric disorders (2,3), stress, impairment of social development (2), chronic pains (2,3), and diabetes mellitus (4).

BED is highly associated with obesity (2,3,5). In a group of adults with BED, 71% had a body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m² (6). More than 25% of children and adolescents with overweight and obesity have binge/loss of control eating (7). BED is particularly common among those seeking treatment for weight reduction. Among candidates for bariatric surgery, it is the second most common psychiatric diagnosis, exceeded only by depressive disorder, but the prevalence is quite variable from 4% to 49% (8).

Individuals with obesity and BED have a higher frequency of irregular eating patterns, such as snacking, nibbling, and/or a tendency to double meals (9). Irregular eating behaviors in individuals with obesity and BED can interfere in the signaling of hormones that regulate the gut-brain axis appetite-signaling system (system related to the control of hunger and satiety) (10). Compared to people with obesity without BED, those with BED have higher levels of leptin (11,12). Individuals with obesity have, paradoxically, decreased serum ghrelin levels (13), and those with obesity and BED have even lower levels of ghrelin compared to individuals without the eating disorder (14-16). So far, no research has sufficiently clarified whether serum levels of GLP-1 are altered in obese and BED patients. In a study conducted by Geliebter and cols. (16), no differences were observed in fasting or post-prandial plasma levels of GLP-1 between obese groups with and without BED.

Studies performed in animal models have demonstrated that inflammation can also interfere in the control of hunger and satiety, changing afferent and efferent signaling related to the gut-brain axis by reducing sensitivity to ghrelin (13) and GLP-1 (17). Obesity is characterized by a low-grade chronic inflammatory state. Inflammatory cytokines can be produced within the central nervous system (induced by diet and stressors associated with food) and act directly on hypothalamic neurons involved in the regulation of food and eating behavior. Inflammatory cytokines are associated with obesity related to poorly adapted eating behavior (18). Inflammation may be a direct effect of binge eating, perhaps because of the large amount of food ingested in typical eating binges (19). Indeed, over

nutrition causes enlarging adipocytes to change their intrinsic secretion profile towards a pro-inflammatory phenotype, characterized by a higher secretion of TNF- α (20,21). This pro-inflammatory cytokine can leak out of the adipose tissue and produce systemic effects (22). The low-grade chronic inflammation state associated with overweight and obesity may also interfere with food control by decreasing sensitivity to leptin (23).

We hypothesized that factors such as psychiatric comorbidity, dietary patterns, circulating levels of biological inflammatory markers, and hormones of the gut-brain axis could be influenced by the presence of BED in obese individuals. A comparison of such factors in BED and non-BED obese groups of patients represents a unique opportunity to clarify the relationship between inflammatory markers, hormones of the gut-brain axis, and BED. To the best of our knowledge, no studies have investigated all these factors jointly in the same individuals in a cohort. This study aimed to compare participants' depressive and anxiety symptoms, circulating inflammatory markers, and hormonal peptides related to the gut-brain axis to identify differences between obese patients with and without BED.

MATERIALS AND METHODS

Patients and study design

We designed a cross-sectional study involving subjects with obesity who works or study in a university hospital. From December 2017 to December 2018, 284 adults of both sexes volunteered to participate in the study by responding to posters that had been distributed around the hospital. Inclusion criteria were: age > 20 years; BMI ≥ 30 kg/m² and ≤ 45 kg/m²; able to answer self-report questionnaires. Exclusion criteria were: diagnosis of diabetes mellitus; impaired thyroid function; known inflammatory disease; diagnosis of psychiatric disorder other than BED, anxiety or depression; history of malignant disease or pathologies; currently dieting or participating in a weight loss program; receiving hormonal therapy and/or pharmacological treatment with the potential to induce metabolic changes or cognitive impairment, such as antidepressants, anxiolytics and other psychotropic drugs; history of substance abuse or dependence. Smokers, post-menopausal women and people with a history of bulimia nervosa or compensatory behavior were also excluded. Participants provided their written

informed consent, and the study was approved by the university hospital Research Ethics Committee (protocol 01526012.9.0000.527). All procedures were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki principles.

Psychiatric evaluation

A psychiatrist with expertise in the field of eating disorders interviewed each volunteer. The interviewer applied the Structured Clinical Interview for DSM-5 – Clinician Version (SCID-5-CV) (24), to assess/confirm the diagnosis of BED, and depression and anxiety disorders.

Patients completed a 16-item self-administered questionnaire, the Binge-Eating Scale, developed by Gormally and cols. (25) and translated and validated in its Brazilian version by Freitas and cols. (26). Each item consists of four options where the individual chooses from 0 to 3, expressing the severity of that item, reflecting their feelings about their eating behavior. A total BES index ≤ 17 indicates mild or no binge eating, an index of 18-26 indicates moderate binge eating, and an index ≥ 27 indicates severe binge eating. Patients were also required to fill out the self-report Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), which consists of 14 items scored on a 4-point Likert scale (range 0-3) (27) and has been translated and validated for use in Brazil (28). The total score is the sum of the 14 items; for each subscale, the score is the sum of the respective seven items (range 0-21).

Eating pattern assessment

An experienced investigator in the field of eating disorders conducted an in-depth assessment of participants' eating patterns, during the previous six months. The eating patterns included hyperphagia, bingeing, post-dinner eating, feeling "stuffed", and emotional eating.

Daily calories intake measurement

Food intake was estimated using the non-consecutive three-day food record method (two weekdays and one weekend day). The patients were taught by the investigators how to properly fill out the records. The average daily caloric intake was then calculated by entering the data from the patients' food records in the software WebDiet Health Manager – version 3.0, Rio de Janeiro, Brazil.

Anthropometric measures and body composition determination

BMI was calculated as weight (in kilograms) divided by height (in meters) squared. Waist circumference (WC) was measured in standing position at the level of the umbilicus. Bioelectrical impedance analysis (BIA) was undertaken with a tetrapolar bioanalyzer device (Model 310, Biodynamics Corp, Seattle, WA, USA) to estimate body composition, as previously described (29).

Laboratory analysis for plasma cytokines and hormones determination

After 12 hours of fasting, blood samples were collected into prechilled 10 mL blood collection tubes that contained spray-dried K2EDTA anticoagulant. Immediately after collection, plasma was separated by centrifugation at 2,000 g for 15 min at 4 °C, then portioned in 2 mL aliquots into Eppendorf tubes and stored at -80 °C until assayed. Plasma concentrations of IL-6, ghrelin, TNF- α , leptin, and GLP-1 (Catalogue number HMHMAG-34K-05) were analyzed by multiple analysis profiling (MAP) through the multiplex TM xMAP technology (Merck Millipore, Brazil). Plasma CRP was analyzed by enzyme immunoassay (C-Reactive Protein Elisa Kit, Human, Merck, Millipore, Brazil). The laboratory assays were performed following the manufacturer's instructions.

Statistical analysis

Data are presented as means $\pm$ standard deviations (SD), numbers of participants, percentages, and odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95% CI). Categorical variables were compared by a χ^2 test. The Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate the normal distribution of data sets. Student's t-test or the Mann-Whitney U test was used to compare data among subjects. Binary logistic regressions were performed to assess independent factors as potential predictors for the presence of BED in the sample, after adjusting for gender and age. Input variables were depressive symptoms, leptin, GLP-1, CRP, and TNF- α . Statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences for Windows, version 16.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL). Statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Sample characteristics and psychiatric evaluation

Of the 284 adults that volunteered to participate in the study, 245 were excluded because of the following reasons: not meeting inclusion criteria for IMC ($n = 46$), age ($n = 3$) or ability to answer self-report questionnaires ($n = 3$); women in postmenopause ($n = 57$); diabetes ($n = 22$); hypo- or hyperthyroidism ($n = 21$); inflammatory diseases (cardiomyopathies, systemic lupus erythematosus, endometriosis, cancer, multiple sclerosis, venous thrombosis, systemic arterial hypertension, $n = 20$); use of psychotropics (neuroleptics, antidepressants and mood stabilizers, $n = 12$); smoking ($n = 2$); use of corticosteroids ($n = 1$); and declined participation ($n = 58$). After these exclusions, 39 volunteers continued the screening process and were submitted to a psychiatric evaluation (Figure 1). At this point, seven volunteers (18%) were excluded because they were identified as having EDNOS (Eating Disorder Not Otherwise Specified). Moreover, the psychiatric interview (SCID-5-CV) identified 13 individuals (33%) as having BED, and 19 non-BED individuals (49%).

Thereby, 32 subjects fulfilled eligibility criteria (Figure 1). They were mainly hospital employees or their close acquaintances. According to the psychiatric interview (SCID-5-CV), they were divided into two study groups: the BED group ($n = 13$) and the non-BED group ($n = 19$) (Figure 1). Table 1 shows the main socio-demographic, anthropometric, and clinical

characteristics of study participants from these two groups. No intergroup differences were found regarding socio-demographic and anthropometric variables such as age, schooling, BMI, abdominal circumference, fat mass, and lean mass (Table 1).

When compared to the non-BED participants, the BED group showed significantly higher mean scores for depressive symptoms (17.4 ± 7.4 vs. 12.2 ± 6.7 points, $p = 0.04$), and higher scores of anxiety symptoms with a marginal significance level (8.5 ± 4.4 vs. 6.2 ± 3.6 points, $p = 0.05$), according to HADS (Table 1). The BED group had a higher frequency of depressive disorder than the non-BED group, with a marginal significance level (30.8% vs. 5.3%, $\chi^2 = 3.76$, $p = 0.05$). There were no statistically significant differences on frequency of anxiety, even though there is a 3x higher frequency of anxiety in the BED group compared to non-BED group (46.2% vs. 15.8, $\chi^2 = 3.521$, $p = 0.06$), according to SCID-5-CV.

Eating patterns of BED and non-BED obese participants

Regarding eating patterns, the BED obese group revealed significantly higher percentages of hyperphagia, bingeing, post-dinner eating, feeling “stuffed”, and emotional eating than the non-BED obese participants (Figure 2). No significant differences were observed in daily caloric intake between groups with or without BED (1850 ± 619.36 cal/day vs. 2253.12 ± 827.72 cal/day; $p = 0.146$).

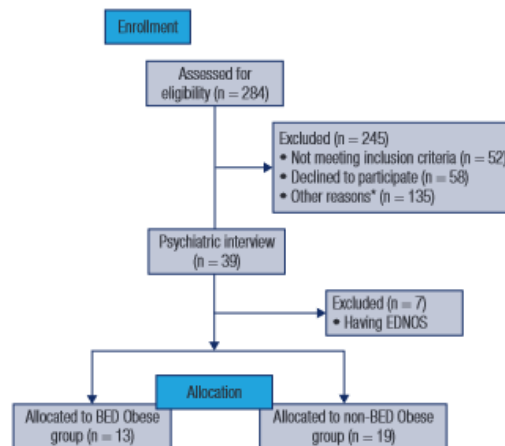


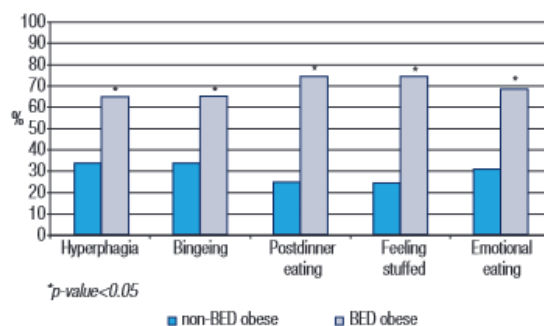
Figure 1. Study population flowchart diagram.

EDNOS: eating disorder not otherwise specified. *Women in postmenopause ($n = 57$); diabetes ($n = 22$); hypo- or hyperthyroidism ($n = 21$); inflammatory diseases (cardiomyopathies, systemic lupus erythematosus, endometriosis, cancer, multiple sclerosis, venous thrombosis, systemic arterial hypertension, $n = 20$); use of psychotropics (neuroleptics, antidepressants and mood stabilizers, $n = 12$); smoking ($n = 2$); use of corticosteroids ($n = 1$).

Table 1. Socio-demographic, anthropometric, and clinical characteristics of non-BED and BED groups

	Non-BED group						BED group						p
	Mean	±	SD	Median	Min.	Max.	Mean	±	SD	Median	Min.	Max.	
n (man/woman)	19		(2/17)	-	-	-	13		(1/12)	-	-	-	-
Age (years)	38.1	±	8.0	37.0	27	56	33.0	±	6.7	34.0	23	46	0.69
Schooling (years) [†]	8.5	±	2.8	9.0	4.0	12	8.1	±	2.9	9.0	4.0	12	0.70
Body mass index (kg/m ²)	36.3	±	4.1	35.7	30.5	43.6	36.2	±	2.1	37.3	33.1	38.5	0.90
Abdominal circumference (cm)	109.0	±	14.2	107.5	80.5	137.5	105.4	±	9.3	104	90	127	0.41
Fat mass (%)	37.5	±	2.8	37.7	33.4	41.9	39.4	±	8.4	37.6	32.7	66.2	0.37
Lean mass (kg)	59.2	±	13.0	58.7	27.7	89.5	60.9	±	6.4	61.7	48.6	73.7	0.65
Anxiety symptoms (scores)	6.2	±	3.6	6.0	0	13	8.5	±	4.4	8.0	3	18	0.05
Depressive symptoms (scores)	12.2	±	6.7	12.0	2	23	17.4	±	7.4	16.0	9	34	0.04

[†]Variables converted into logarithms for statistical analysis. BED: binge eating disorder. Schooling was tested with the Mann-Whitney Test, all other variables were tested with Student's *t*-test. *p* < 0.05: statistically significant.

**Figure 2.** Eating patterns in non-BED and BED obese patients.

The asterisks indicate values of *p* obtained by Pearson's chi-squared test.

Hormonal and inflammatory profiles and multivariate analysis of factors possibly associated with BED

Evaluation of hormonal and inflammatory profiles in plasma samples revealed that leptin levels were 33% higher in the BED group than in the non-BED group (*p* = 0.01). GLP-1 levels were 89% higher in the BED group (*p* = 0.02). Serum CRP levels were 67% higher (*p* = 0.01), and TNF- α levels were 53% higher (*p* = 0.01) in the BED group compared to the non-BED group. There was no difference in ghrelin (*p* = 0.97) and IL-6 (*p* = 0.50) levels between the groups (Table 2).

Possible predictors of the presence of BED were evaluated through logistic regression models performed with stepwise selection. Only the statistically significant variables presented in Table 3 entered in the model (depressive symptoms, leptin, GLP-1, CRP, TNF- α). Increased depressive symptoms (*p* = 0.031) and elevated CRP (*p* = 0.024) were independently associated with BED (Table 3).

DISCUSSION

In this study, we compared a range of inflammatory markers, appetite-related hormones levels, and symptoms of depression and anxiety in individuals with obesity with and without BED. The presence of depressive symptoms and plasma levels of CRP, TNF- α , leptin, and GLP-1 were altered in individuals with BED compared to those without BED. Moreover, depressive symptoms and CRP plasma levels were independently associated with the presence of BED.

In the present study, which included volunteers with obesity who were not seeking psychiatric, nor obesity treatment, the frequency of BED was 33%. The frequency of BED varies according to the type of sample and the diagnostic criteria used for its assessment (30). The reported lifetime prevalence of BED in community samples is 1.4% (2). While around 4.5% of individuals with BMI ≥ 35 meet criteria for BED (31), BED prevalence among candidates for bariatric surgery rates between 4% to 49% (8). Although the frequency of BED reported in the present study within individuals with BED and obesity not seeking treatment seems to be high when compared to the above-cited studies, others reported samples with approximately 50% of BED frequency among individuals with overweight and obesity (32,33). We hypothesize that discrepancies may be attributable to different methods and criteria used to assess the diagnosis of BED in addition to differences in sample size.

All participants in our study who had BED also had depressive symptoms. Depressive scores were 50% higher in the BED group than in the non-BED group. Increased rates of depressive symptomatology are consistent with previous studies that have shown a

Table 2. Comparison of hormonal and inflammatory profile between non-BED and BED groups

	Non-BED group						BED group						p
	Mean	±	SD	Median	Min.	Max.	Mean	±	SD	Median	Min.	Max.	
Leptin (pg/mL)	25.8	±	7.7	25.7	11.5	38.6	34.3	±	11.3	31.2	12.7	50.1	0.01
Glucagon-like peptide 1 (pg/mL) [†]	27.4	±	14.7	25.9	11.0	55.9	51.9	±	38.5	32.4	14.5	134	0.02
Ghrelin (pg/mL) [†]	6.8	±	2.9	5.4	4.0	13.6	6.8	±	6.9	4.1	4.0	28.9	0.97
C reactive protein (µg/mL)	16.5	±	10.1	16.3	2.9	40.0	27.5	±	14.6	23.5	9.9	62.2	0.01
Tumor necrosis factor α (pg/mL)	3.6	±	2.5	4.0	0.6	9.0	5.5	±	1.5	6.0	1.9	7.0	0.01
Interleukin 6 (pg/mL) [†]	5.0	±	6.2	3.1	0.9	21.9	5.0	±	8.3	2.4	0.9	31.4	0.50

[†]Variables converted to logarithms for statistical analysis. BED: binge eating disorder. Ghrelin was tested with the Mann-Whitney test, all other variables were tested with the Student's t-test. $p < 0.05$: statistically significant.

Table 3. Binary logistic regression to assess factors associated with binge eating disorder

Outcome	Significant variable	Beta	S.E.	Odds ratio	95% CI	p value
Presence of BED	Depressive symptoms	0.160	0.074	1.173	1.015-1.356	0.031
	C reactive protein	0.115	0.051	1.122	1.015-1.240	0.024

S.E.: standard error; CI: confidence interval; BED: binge eating disorder. $n = 32$. $p < 0.05$: statistically significant.

greater frequency of psychiatric disorders in individuals with obesity and BED than in those without the disorder (32,34). Our results corroborate the findings reported in the literature that the degree of depressive symptomatology evidenced in individuals with obesity and BED is related to the severity of binge eating, not to the severity of obesity (34). Moreover, individuals with obesity and depression associated with BED tend to eat more in response to negative emotions and anxiety, which correlates with binge eating and most eating psychopathology measures, putting them at greater risk of developing and maintaining obesity (35,36).

Similar to findings observed in other studies, the BED group in the present research showed a higher frequency of altered eating patterns, such as emotional eating, bingeing, hyperphagia and post-dinner eating (37-39).

In this study, low-grade systemic inflammation was indicated by higher circulating levels of CRP and TNF-α found in the BED group in comparison with the non-BED group. Our results are in line with those of Succurro and cols. (39), who reported that individuals with obesity and BED have higher inflammatory markers compared to obese individuals without BED. Our results revealed that depressive symptoms and CRP levels are independent factors related with BED. Depression confers a higher risk for developing BED (40). In the presence of both BED and depression there is a greater tendency to eat in response to emotions (35,36).

As all the BED patients showed depressive symptoms, it could be hypothesized that the higher inflammatory status among BED patients is associated to depressive disorders spectrum. Extensive studies have discussed evidence on the associations between immune-related processes and depressive symptoms, suggesting a role of inflammation in the etiology of depression (41-44). Pro-inflammatory markers, such as CRP, TNF-α, IL-1 and IL-6, have been found at increased levels among depressed subjects (45-48). In addition, elevated levels of CRP are associated with increased risk for development of depression in the general population (49). Therefore, we tested whether a causal relationship exists between depression and inflammation in subjects with BED through regression analysis; however, we did not find a significant association between depressive symptoms and inflammatory markers either in the BED group or in the total sample. Future studies linking obesity, depressive symptoms and inflammatory profile with large sample size must still be undertaken to better elucidate whether inflammation contributes to the occurrence of depression in individuals with BED and obesity and if the immune system can be targeted to effectively prevent and treat depression and BED in individuals with obesity.

In the present study, leptin levels were 33% higher among patients with BED. These results are similar to those found by Adami and cols. (12), who reported increases of 28% in leptin levels among obese individuals

with BED, when compared to those without the disorder, in a sample comprised of morbidly obese individuals. It has been suggested that, for women with BED who exhibit increased levels of leptin, impaired sensitivity to the enhanced circulating leptin could be involved in the pathogenesis and/or maintenance of binge eating (11). In individuals with leptin resistance, the brain's response becomes blunted, and leptin no longer produces the same degree of satiety after a meal (10). Furthermore, leptin resistance may represent an underlying mechanism linking obesity with depression with atypical features, like hyperphagia (50). The negative results found by others (14) can be explained by the lower degree of obesity in the participant samples since leptin levels vary according to fat percentage and BED (12).

In the present study, no significant differences were observed in ghrelin levels between groups with or without BED. Similar results were found by other authors (15,51). Differences in ghrelin plasma levels reported by different researchers may be due to participants' sex, grade of obesity, and the time of day and fasting periods for blood collection (52).

We found higher levels of the satiety-promoting hormone GLP-1 in the BED group than the non-BED group. To this date, only one study examined the levels of GLP-1 in obese BED and non-BED women and did not find any differences between the studied groups (16). It has been reported that GLP-1 secretion can be increased by inflammatory stimuli (53). In addition, Anini and cols. (54) reported that leptin stimulates GLP-1 secretion both in human intestinal endocrine L-cells *in vitro* in a dose-dependent manner, and in an obese mouse model. Therefore, both pro-inflammatory cytokines and leptin could play a role in stimulating GLP-1 production. In the present study, both leptin and CRP levels were higher among patients with BED. From our point of view, increased levels of GLP-1 in individuals with BED could be influenced by the greater inflammation and higher levels of leptin found in this group.

Moreover, it has been recently discussed the promising beneficial roles of GLP-1 in alleviating depression through the regulation of neuroinflammation, synaptic dysfunction and impaired neurogenesis and neurotransmitter secretion, which are key processes known to be involved in the pathogenesis of depression (55,56). Therefore, we hypothesize that increased levels of GLP-1 in individuals with BED –

which were all found with depressive symptoms – could be a response to neuronal dysfunctions in the depressive brain. This emphasize the need of further studies concerning the mechanisms and function of GLP-1 in the context of BED, depression and obesity, taking into account the neuro-immune-endocrine complex aspects of these diseases.

Limitations of this study include the nature and size of the sample, which may limit generalizability. The exclusion of patients using psychotropics could be considered as a limitation of the study, because severe psychiatry patients could have been excluded from the analysis. However, some of the psychotropics are known to be responsible for metabolic changes, such as hyperglycemia and weight gain. Therefore, taking psychotropics could be an external metabolic disruptor, acting as a confounding variable to evaluate if the presence of BED is associated to the level of metabolic hormones. Owing to its cross-sectional design of the study, a causal relationship cannot be definitively established. Another limitation of our study is that our findings refer to a single morning measurement of blood hormones despite the well-recognized circadian rhythmicity in the secretion of these substances.

This study's strengths include the exclusion of patients with confounding disorders characterized by elevation in inflammatory markers. The study also benefits from the accurate anthropometric and psychiatric characterization.

Results of the present study may have important clinical implications. Our data reinforce the idea that BED should be assessed as an indicator of clinical severity in all patients with obesity. Although BED is a relatively common eating disorder (57), only a small proportion of patients with BED are treated (58), and so, BED sufferers are underrecognized by the health care system (59). Binge eating in individuals with obesity is generally neglected and treatment focuses on obesity instead of addressing eating psychopathology (60).

In conclusion, in individuals with obesity, those with BED showed greater psychiatric comorbidity, worse eating patterns, worse inflammatory profile, and higher circulating leptin and GLP-1 levels than those without BED. Depressive symptoms and inflammation were independently associated with BED. These findings points to the relevance of the clinical assessment of eating behaviors and BED in individuals with obesity by a multidisciplinary team in order to help guide treatment.

Acknowledgements: the authors would like to express their gratitude to Dr. Karina Ribeiro Silva for her assistance in editing the manuscript.

Authors' contribution: NRC, VBB, MAAB and LZ: conception and design; NRC, VBB, VCSE, DC, EMC and JRD: data collection; NRC, VBB and LZ: analysis and interpretation of data; NRC, VBB and LZ: statistical analysis; NRC, VBB and LZ: manuscript drafting and content revision; NRC, VBB, MAAB, VCSE, DC, EMC, JRD and LZ: approval of the final manuscript version.

Funding: this study was supported by the Carlos Chagas Filho Rio de Janeiro State Research Foundation (Faperj).

Disclosure: no potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

1. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). Arlington, VA: American Psychiatric Association Publishing; 2013.
2. Kessler RC, Berglund PA, Chiu WT, Deitz AC, Hudson JL, Shahly V, et al. The prevalence and correlates of binge eating disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Biol Psychiatry*. 2013;73(9):904-14.
3. Javaras KN, Pope Jr HG, Lalonde JK, Roberts JL, Nillni YI, Laird NM, et al. Co-occurrence of binge eating disorder with psychiatric and medical disorders. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(2):266-73.
4. Meneghini LF, Spadola J, Florez H. Prevalence and associations of binge eating disorder in a multiethnic population with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(12):2760.
5. Hudson JL, Lalonde JK, Coit CE, Tsuang MT, McElroy SL, Crow SJ, et al. Longitudinal study of the diagnosis of components of the metabolic syndrome in individuals with binge-eating disorder. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(6):1568-73.
6. Dingemans AE, van Furth EF. Binge Eating Disorder psychopathology in normal weight and obese individuals. *Int J Eat Disord*. 2012;45(1):135-8.
7. He J, Cai Z, Fan X. Prevalence of binge and loss of control eating among children and adolescents with overweight and obesity: An exploratory meta-analysis. *Int J Eat Disord*. 2017;50(2):91-103.
8. Williams GA, Hawkins MA, Duncan J, Rummell CM, Perkins S, Crowther JH. Maladaptive eating behavior assessment among bariatric surgery candidates: Evaluation of the Eating Disorder Diagnostic Scale. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(7):1183-8.
9. Masheb RM, Grilo CM, White MA. An examination of eating patterns in community women with bulimia nervosa and binge eating disorder. *Int J Eat Disord*. 2011;44(7):618-24.
10. Hellström PM, Geliebter A, Näslund E, Schmidt PT, Yahav EK, Hashim SA, et al. Peripheral and central signals in the control of eating in normal, obese and binge-eating human subjects. *Br J Nutr*. 2004;92 Suppl 1:S47-57.
11. Monteleone P, Di Lieto A, Tortorella A, Longobardi N, Maj M. Circulating leptin in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa or binge-eating disorder: Relationship to body weight, eating patterns, psychopathology and endocrine changes. *Psychiatry Res*. 2000;94(2):121-9.
12. Adami G, Camptostano A, Cella F, Ferrandes G. Serum leptin level and restrained eating: study with the Eating Disorder Examination. *Physiol Behav*. 2002;75(1-2):189-92.
13. Zigman JM, Bouret SG, Andrews ZB. Obesity impairs the action of the neuroendocrine ghrelin system. *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27(1):54-63.
14. Geliebter A, Yahav EK, Gluck ME, Hashim SA. Gastric capacity, test meal intake, and appetitive hormones in binge eating disorder. *Physiol Behav*. 2004;81(5):735-40.
15. Monteleone P, Fabrazzo M, Tortorella A, Martiadis V, Serritella C, Maj M. Circulating ghrelin is decreased in non-obese and obese women with binge eating disorder as well as in obese non-binge eating women, but not in patients with bulimia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(3):243-50.
16. Geliebter A, Hashim SA, Gluck ME. Appetite-related gut peptides, ghrelin, PYY, and GLP-1 in obese women with and without binge eating disorder (BED). *Physiol Behav*. 2008;94(5):696-9.
17. Madsbad S. The role of glucagon-like peptide-1 impairment in obesity and potential therapeutic implications. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(1):9-21.
18. Alboni S, Di Bonaventura MVM, Benatti C, Giusepponi ME, Brunello N, Cifani C. Hypothalamic expression of inflammatory mediators in an animal model of binge eating. *Behav Brain Res*. 2017;320:420-30.
19. Wolfe BE, Baker CW, Smith AT, Kelly-Weeder S. Validity and utility of the current definition of binge eating. *Int J Eat Disord*. 2009;42(8):674-86.
20. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):1023-33.
21. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1796-808.
22. Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med*. 2012;18(3):363-74.
23. Thaler JP, Choi SJ, Schwartz MW, Wisse BE. Hypothalamic inflammation and energy homeostasis: Resolving the paradox. *Front Neuroendocrinol*. 2010;31(1):79-84.
24. First MB, Williams JBW, Karg RS, Spitzer RL. Structured Clinical Interview for DSM-5: Clinician Version. Arlington, VA: American Psychiatric Association Publishing; 2015.
25. Gormally J, Black S, Daston S, Rardin D. The assessment of binge eating severity among obese persons. *Addict Behav*. 1982;7(1):47-55.
26. Freitas SR, Lopes CS, Appolinario JC, Coutinho W. The assessment of binge eating disorder in obese women: A comparison of the binge eating scale with the structured clinical interview for the DSM-IV. *Eat Behav*. 2006;7(3):282-9.
27. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70.
28. Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia Jr C, Pereira WA. Mood disorders among inpatients in ambulatory and validation of the anxiety and depression scale HAD. *Rev Saude Publica*. 1995;29(5):355-63.
29. Brulio VB, Furtado VCS, Silveira MDG, Fonseca MH, Oliveira JE. Comparison of body composition methods in overweight and obese Brazilian women. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(4):398-405.
30. Agüera Z, Lozano-Madrid M, Mallorquí-Bagué N, Jiménez-Murcia S, Menchón JM, Fernández-Aranda F. A review of binge eating disorder and obesity. *Neuropsychiatr*. 2021;35(2):57-67.
31. Cossrow N, Pawaskar M, Witt EA, Ming EE, Victor TW, Herman BK, et al. Estimating the prevalence of binge eating disorder in a community sample from the United States: comparing DSM-IV-TR and DSM-5 criteria. *J Clin Psychiatry*. 2016;77:e968-e74.

32. Peterson RE, Latendresse SJ, Bartholome LT, Warren CS, Raymond NC. Binge eating disorder mediates links between symptoms of depression, anxiety, and caloric intake in overweight and obese women. *J Obesity*. 2012;2012:407103.
33. Raymond NC, Peterson RE, Bartholome LT, Raatz SK, Jensen MD, Levine JA. Comparisons of energy intake and energy expenditure in overweight and obese women with and without binge eating disorder. *Obesity (Silver Spring)*. 2012; 20(4):765-72.
34. Telch CF, Agras WC. Obesity, binge eating and psychopathology: are they related? *Int J Eat Disord*. 1994;15(1):53-61.
35. Faulconbridge LF, Bechtel CF. Depression and disordered eating in the obese person. *Curr Obes Rep*. 2014;3(1):127-36.
36. Goldschmidt AB, Crosby RD, Engel SG, Crow SJ, Cao L, Peterson CB, et al. Affect and eating behavior in obese adults with and without elevated depression symptoms. *Int J Eat Disord*. 2014;47(3):281-6.
37. Caroleo M, Carbone EA, Greco M, Corigliano DM, Arcidiacono B, Fazio G, et al. Brain-behavior-immune interaction: Serum cytokines and growth factors in patients with eating disorders at extremes of the body mass index (BMI) Spectrum. *Nutrients*. 2019;11(9):1995.
38. Shank LM, Tanofsky-Kraff M, Kelly NR, Schvey NA, Marwitz SE, Mehari RD, et al. Pediatric loss of control eating and high-sensitivity C-reactive protein concentrations. *Child Obes*. 2017;13(1):1-8.
39. Succurro E, Segura-Garcia C, Ruffo M, Caroleo M, Rania M, Aloï M, et al. Obese patients with a binge eating disorder have an unfavorable metabolic and inflammatory profile. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(52):e2098.
40. Markowitz S, Friedman MA, Arent SM. Understanding the relation between obesity and depression: Casual mechanisms and implications for treatment. *Clin Psychol*. 2008;15(1):1-16.
41. Kohler O, Krogh J, Mors O, Benros ME. Inflammation in Depression and the Potential for Anti-Inflammatory Treatment. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2016;14(7):732-42.
42. Ambrósio G, Kaufmann FN, Manosso L, Platt N, Ghisleni G, Rodrigues ALS, et al. Depression and peripheral inflammatory profile of patients with obesity. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;91:132-41.
43. Halaris A. Inflammation and depression but where does the inflammation come from? *Curr Opin Psychiatry*. 2019;32(5):422-8.
44. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*. 2020;107(2):234-56.
45. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2009;71(2):171-86.
46. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446-57.
47. Hestad KA, Engedal K, Whist JE, Aukrust P, Farup PG, Mollnes TE, et al. Patients with depression display cytokine levels in serum and cerebrospinal fluid similar to patients with diffuse neurological symptoms without a defined diagnosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:817-22.
48. Smith KJ, Au B, Ollis L, Schmitz N. The association between C-reactive protein, Interleukin-6 and depression among older adults in the community: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol*. 2018;102:109-32.
49. Wiium-Andersen MK, Ørsted DD, Nielsen SF, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein levels, psychological distress, and depression in 73, 131 individuals. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(2):176-84.
50. Milaneschi Y, Lamers F, Bot M, Drent ML, Penninx BW. Leptin dysregulation is specifically associated with major depression with atypical features: Evidence for a mechanism connecting obesity and depression. *Biol Psychiatry*. 2017;81(9):807-14.
51. Munsch S, Biedert E, Meyer AH, Herpertz S, Beglinger C. CCK, ghrelin, and PYY responses in individuals with binge eating disorder before and after a cognitive behavioral treatment (CBT). *Physiol Behav*. 2009;97(1):14-20.
52. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*. 2001;50(8):1714-9.
53. Kahles F, Meyer C, Möllmann J, Diebold S, Findeisen HM, Lebherz C, et al. GLP-1 secretion is increased by inflammatory stimuli in an IL-6-dependent manner, leading to hyperinsulinemia and blood glucose lowering. *Diabetes*. 2014;63(10):3221-9.
54. Anini Y, Brubaker PL. Role of leptin in the regulation of glucagon like peptide-1 secretion. *Diabetes*. 2003;52:252-9.
55. Kim YK, Kim OY, Song J. Alleviation of Depression by Glucagon-Like Peptide 1 Through the Regulation of Neuroinflammation, Neurotransmitters, Neurogenesis, and Synaptic Function. *Front Pharmacol*. 2020;11:1270.
56. Detka J, Glombik K. Insights into a possible role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of depression. *Pharmacol Rep*. 2021;73(4):1020-32.
57. Mitchell JE. Medical comorbidity and medical complications associated with binge-eating disorder. *Int J Eat Disord*. 2016;49(3):319-23.
58. Watson HJ, Jangmo A, Munn-Chernoff MA, Thornton LM, Welch E, Wiklund C, et al. A register-based case-control study of prescription medication utilization in binge-eating disorder. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2016;18(4).
59. Watson HJ, Jangmo A, Smith T, Thornton LM, von Hausswolff-Juhlin Y, Madhoo M, et al. A register-based case-control study of health care utilization and costs in binge-eating disorder. *J Psychosom Res*. 2018;108:47-53.
60. Guerdjikova AI, Mori N, Casuto LS, McElroy SL. Update on Binge Eating Disorder. *Med Clin North Am*. 2019;103(4):669-80.

ANEXO C – ESCALA DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO – HAD

ESCALA DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO – HAD

Este questionário ajudará o seu médico a saber como você está se sentindo. Leia todas as frases.

Marque com um “X” a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na última semana.

Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pensa muito.

Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

À	Eu me sinto tenso ou contraído:
3	() À maior parte do tempo
2	() Boa parte do tempo
1	() De vez em quando
0	() Nunca
D	Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:
0	() Sim, do mesmo jeito que antes
1	() Não tanto quanto antes
2	() Só um pouco
3	() Já não sinto mais prazer em nada
A	Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:
3	() Sim, e de um jeito muito forte
2	() Sim, mas não tão forte
1	() Um pouco, mas isso não me preocupa
0	() Não sinto nada disso
D	Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:
0	() Do mesmo jeito de antes
1	() Atualmente um pouco menos
2	() Atualmente bem menos
3	() Não consigo mais
A	Estou com a cabeça cheia de preocupações:
3	() A maior parte do tempo
2	() Boa parte do tempo
1	() De vez em quando
0	() Raramente

D	Eu me sinto alegre:
3	() Nunca
2	() Poucas vezes
1	() Muitas vezes
0	() A maior parte do tempo
A	Consigo ficar sentado à vontade e se sentir relaxado:
0	() Sim, quase sempre
1	() Muitas vezes
2	() Poucas vezes
3	() Nunca
D	Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:
3	() Quase sempre
2	() Muitas vezes
1	() De vez em quando
0	() Nunca
A	Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:
0	() Nunca
1	() De vez em quando
2	() Muitas vezes
3	() Quase sempre
D	Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:
3	() Completamente
2	() Não estou mais me cuidando como deveria
1	() Talvez não tanto como antes
0	() Me cuido do mesmo jeito que antes

A	Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em nenhum lugar:
3	() Sim, demais
2	() Bastante
1	() Um pouco
0	() Não me sinto assim
D	Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:
0	() Do mesmo jeito de antes
1	() Um pouco menos do que antes
2	() Bem menos do que antes
3	() Quase nunca
A	De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:
3	() A quase todo momento
2	() Várias vezes
1	() De vez em quando
0	() Não sinto isso
D	Consigo sentir prazer quando assisto um bom programa de televisão, de rádio, ou quando leio alguma coisa:
0	() Quase sempre
1	() Várias vezes
2	() Poucas vezes
3	() Quase nunca

ANEXO D – ESCALA DE COMPULSÃO ALIMENTAR PERIÓDICA - ECAP

ESCALA DE COMPULSÃO ALIMENTAR PERIÓDICA (BES - BINGE EATING SCALE)

BES: _____

Autores: GORMALLY, J; BLACK, S.; DASTON, S. & RARDIN, D. (1982).
Tradutores: APPOLINÁRIO, J. C.; FREITAS, S. R. & COUTINHO, W. (2000)

Nome: _____
Data de nascimento: _____ Idade: _____
Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____
Data: _____

Instruções:

Você encontrará abaixo grupos de afirmações numeradas. Leia todas as afirmações em cada grupo e marque nesta folha aquela que melhor descreve o modo como você se sente em relação aos problemas que tem para controlar seu comportamento alimentar.

1

- () 1. Eu não me sinto constrangido(a) com o meu peso ou o tamanho do meu corpo quando estou com outras pessoas.
- () 2. Eu me sinto preocupado(a) sobre como pareço para os outros, mas isto, normalmente, não me faz sentir desapontado(a) comigo mesmo(a).
- () 3. Eu fico constrangido(a) com a minha aparência e o meu peso, o que me faz sentir desapontado(a) comigo mesmo(a).
- () 4. Eu me sinto muito constrangido(a) com o meu peso e freqüentemente sinto muita vergonha e desprezo por mim mesmo(a). Tento evitar contatos sociais por causa desse constrangimento.

2

- () 1. Eu não tenho nenhuma dificuldade para comer devagar, de maneira apropriada.
- () 2. Embora pareça que eu devore os alimentos, não acabo me sentindo empanturrado(a) por comer demais.
- () 3. Às vezes, tendo a comer rapidamente, sentindo-me então desconfortavelmente cheio(a) depois.
- () 4. Eu tenho o hábito de engolir minha comida sem realmente mastigá-la. Quando isto acontece, em geral me sinto desconfortavelmente empanturrado (a) por ter comido demais.

3

- () 1. Eu me sinto capaz de controlar meus impulsos para comer, quando eu quero.
- () 2. Eu sinto que tenho falhado em controlar meu comportamento alimentar, mais do que a média das pessoas.
- () 3. Eu me sinto totalmente incapaz de controlar meus impulsos para comer.
- () 4. Por me sentir tão incapaz de controlar meu comportamento alimentar, entro em desespero tentando manter o controle.

4

- () 1. Eu não tenho o hábito de comer quando estou chateado(a).
- () 2. Às vezes eu como quando estou chateado(a), mas, freqüentemente, sou capaz de me ocupar e afastar minha mente da comida.
- () 3. Eu tenho o hábito regular de comer quando estou chateado(a), mas, de vez em quando posso usar alguma outra atividade para afastar minha mente da comida.
- () 4. Eu tenho o forte hábito de comer quando estou chateado(a). Nada parece me ajudar a parar com este hábito.

5

- () 1. Normalmente quando como alguma coisa é porque estou fisicamente com fome.
- () 2. De vez em quando como alguma coisa por impulso, mesmo quando não estou realmente com fome.
- () 3. Eu tenho o hábito regular de comer alimentos que realmente não aprecio para satisfazer uma sensação de fome, mesmo que fisicamente eu não necessite de comida.
- () 4. Mesmo que não esteja fisicamente com fome, eu tenho uma sensação de fome em minha boca que somente parece ser satisfeita quando eu como um alimento, tipo um sanduíche, que enche a minha boca. Às vezes quando eu como o alimento para satisfazer minha "fome na boca", em seguida eu o cuspo, assim não ganharei peso.

6

- () 1. Eu não sinto qualquer culpa ou ódio de mim mesmo(a) depois de comer demais.
- () 2. De vez em quando sinto culpa ou ódio de mim mesmo(a) depois de comer demais.
- () 3. Quase o tempo todo sinto muita culpa ou ódio de mim mesmo(a) depois de comer demais.

7

- () 1. Eu não perco o controle total da minha alimentação quando estou em dieta, mesmo após períodos em que como demais.
- () 2. Às vezes quando estou em dieta e como um alimento proibido, sinto como se tivesse estragado tudo e como ainda mais.
- () 3. Freqüentemente, quando como demais durante uma dieta, tenho o hábito de dizer para mim mesmo(a): "agora que estraguei tudo, porque não ir até o fim". Quando isto acontece, eu como ainda mais.
- () 4. Eu tenho o hábito regular de começar dietas rigorosas por mim mesmo, mas quebro as dietas entrando numa compulsão alimentar. Minha vida parece ser ou "uma festa" ou "um morrer de fome".

8

- () 1. Eu raramente como tanta comida a ponto de me sentir desconfortavelmente empanturrado(a) depois.

- () 2. Normalmente, cerca de uma vez por mês, eu como uma tal quantidade de comida que acabo me sentindo muito empanturrado(a).
- () 3. Eu tenho períodos regulares durante o mês, quando como grandes quantidades de comida, seja na hora das refeições, seja nos lanches.
- () 4. Eu como tanta comida que, regularmente, me sinto bastante desconfortável depois de comer e, algumas vezes, um pouco enjoado(a).

9

- () 1. Em geral, minha ingestão calórica não sobe a níveis muito altos, nem desce a níveis muito baixos.
- () 2. Às vezes, depois de comer demais, tento reduzir minha ingestão calórica para quase nada, para compensar o excesso de calorias que ingeri.
- () 3. Eu tenho o hábito regular de comer demais durante a noite. Parece que a minha rotina não é estar com fome de manhã, mas comer demais à noite.
- () 4. Na minha vida adulta tenho tido períodos, que duram semanas, nos quais praticamente me mato de fome. Isto se segue a períodos em que como demais. Parece que eu vivo uma vida ou de "festa" ou de "morrer de fome".

10

- () 1. Normalmente eu sou capaz de parar de comer quando eu quero. Eu sei quando "já chega".
- () 2. De vez em quando, eu tenho uma compulsão para comer que parece que eu não posso controlar.
- () 3. Frequentemente tenho fortes impulsos para comer que parece que não sou capaz de controlar, mas, em outras ocasiões eu posso controlar meus impulsos para comer.
- () 4. Eu me sinto incapaz de controlar impulsos para comer. Eu tenho medo de não ser capaz de parar de comer por vontade própria.

11

- () 1. Eu não tenho problema algum para parar de comer quando me sinto cheio(a).
- () 2. Eu normalmente posso parar de comer quando me sinto cheio(a) mas, de vez em quando, comer demais me deixa desconfortavelmente empanturrado(a).
- () 3. Eu tenho um problema para parar de comer uma vez que eu tenha começado e, normalmente, sinto-me desconfortavelmente empanturrado(a) depois que faço uma refeição.
- () 4. Por eu ter o problema de não ser capaz de parar de comer quando quero, às vezes tenho que provocar o vômito, usar laxativos e/ou diuréticos para aliviar minha sensação de empanturramento.

12

- () 1. Parece que eu como tanto quando eu estou com os outros (reuniões familiares, sociais) como quando estou sozinho(a).
- () 2. Às vezes, quando eu estou com outras pessoas, não como tanto quanto eu quero comer porque eu me sinto constrangido(a) com o meu comportamento alimentar.

- () 3. Frequentemente eu como só uma pequena quantidade de comida quando outros estão presentes, pois eu me sinto muito embaraçado(a) com o meu comportamento alimentar.
- () 4. Eu me sinto tão envergonhado(a) por comer demais que escolho horas para comer demais quando sei que ninguém me verá. Eu me sinto como uma pessoa que se esconde para comer.

13

- () 1. Eu faço três refeições ao dia com dois lanches entre as refeições.
- () 2. Eu faço três refeições ao dia, mas, normalmente, também belisco o dia todo.
- () 3. Quando eu faço lanches pesados, tenho o hábito de pular as refeições regulares.
- () 4. Há períodos regulares em que parece que eu estou continuamente comendo, sem refeições planejadas.

14

- () 1. Eu não penso muito em tentar controlar impulsos indesejáveis para comer.
- () 2. Pelo menos, em algum momento, sinto que meus pensamentos estão "pré-ocupados" com tentar controlar meus impulsos para comer.
- () 3. Frequentemente, sinto que gasto muito tempo pensando no quanto comi ou tentando não comer mais.
- () 4. Parece, para mim, que a maior parte das horas em que passo acordado(a) estão "pré-ocupadas" por pensamentos sobre comer ou não comer. Sinto como se eu estivesse constantemente lutando para não comer.

15

- () 1. Eu não penso muito sobre comida.
- () 2. Eu tenho fortes desejos por comida mas eles só duram curtos períodos de tempo.
- () 3. Há dias em que parece que eu não posso pensar em mais nada a não ser comida.
- () 4. Na maioria dos dias meus pensamentos parecem estar "pré-ocupados" com comida. Sinto como se eu vivesse para comer.

16

- () 1. Eu normalmente sei se estou ou não fisicamente com fome. Eu como a porção certa de comida para me satisfazer.
- () 2. De vez em quando eu me sinto em dúvida para saber se estou ou não fisicamente com fome. Nestas ocasiões é difícil saber quanto eu deveria comer para me satisfazer.
- () 3. Mesmo que eu pudesse saber quantas calorias eu deveria ingerir, não tenho idéia alguma de qual seria a quantidade "normal" de comida para mim.

ANEXO E – QUESTIONÁRIO DE COMPORTAMENTO ALIMENTAR

NOME: _____

DATA: _____ PRONT: _____

COMPORTAMENTO ALIMENTAR:

- NÚMERO DE REFEIÇÕES/DIA: () 2 () 3 () 4 () 5 () 7 () 8 > 8 ()
- 1- TEM HORÁRIO REGULAR PARA FAZER AS REFEIÇÕES? () SIM () NÃO
- 2- COME POUCAS REFEIÇÕES COM MUITO VOLUME? () SIM () NÃO
- 3- DE QUE FORMA MASTIGA OS ALIMENTOS? () 1-NORMAL () 2-RÁPIDO (ENGOLE PEDACOS DE COMIDA 3- () LENTAMENTE (MASTIGA ATÉ VIRAR UMA MASSA
- 4- TEM HÁBITO DE BELISCAR ENTRE AS REFEIÇÕES? () SIM () NÃO
- 5- TEM HÁBITO DE TOMAR CAFÉ DA MANHÃ? () SIM () NÃO
- 6 - VOCÊ TROCA ALMOÇO OU JANTAR POR LANCHES TIPO HAMBÚRGUER, SALGADOS, PIZZA, BISCOITOS,
DOCES? () SIM () NÃO
- 7- INGERE LÍQUIDOS DURANTE AS REFEIÇÕES? () SIM () NÃO
- 8- TEM HÁBITO DE FAZER AS REFEIÇÕES VENDO TV? () SIM () NÃO
- 9 - FAZ DIETA ALIMENTAR ESPECÍFICA? () SIM NÃO ()
- 10- SENTE MUITA FOME? () SIM () NÃO
- 11- VOCÊ ACHA QUE PERDE O CONTROLE QUANDO COME? ? () SIM () NÃO
- 12- PERÍODO QUE SENTE MAIS FOME? () 1 -MANHÃ () 2- TARDE () 3-NOITE () 4- MADRUGADA () 5- INDIFERENTE
- 13-VOCÊ COME MAIS À NOITE DO QUE DURANTE O DIA? ? () SIM () NÃO
- 14- VOCÊ SE SENTE EMPANZINADO QUANDO COME? ? SIM () NÃO ()
- 15 - VOCÊ SE LEVANTA NO MEIO DA NOITE PARA SE ALIMENTAR? () SIM () NÃO
- 16- VOCÊ DIRIA QUE A COMIDA DOMINA SUA VIDA? () SIM () NÃO
- 17- QUANDO PENSA EM COMIDA? () 1-SOMENTE PRÓXIMO AS REFEIÇÕES () 2-QUASE SEMPRE () 3-O TEMPO TODO
- 18- VOCÊ CONSEGUE IDENTIFICAR SE COME POR QUE TEM FOME OU SE É POR OUTRA MOTIVAÇÃO? () SIM () NÃO
- 19- VOCÊ SE SENTE CULPADO DEPOIS DE COMER ALGUMA COISA QUE GOSTA? SIM() NÃO ()

20- ALGUMA VEZ VOCÊ COMEU UMA QUANTIDADE ENORME DE COMIDA DA QUAL TEM ATÉ VERGONHA DE CONTAR? () SIM () NÃO

21- VOCÊ FAZ ALGUMA COISA PARA ALIVIAR A CULPA DE TER COMIDO TANTO? () SIM () NÃO () ES

22- VOCÊ POSSUI ALGUM RITUAL ALIMENTAR? () SIM () NÃO

23- SUA ALIMENTAÇÃO MUDA ANTES E/OU DURANTE A MENSTRUACÃO? () SIM () NÃO

24- VOCÊ ESTÁ FELIZ COM SEU CORPO? () SIM () NÃO

25- JÁ DEIXOU DE IR A LUGARES, OU VESTIR DETERMINADAS ROUPAS PORQUE ESTÁ INFELIZ COM SUA FORMA FÍSICA? () SIM () NÃO