

## ARTIGO DE REVISÃO

***Transtorno de compulsão alimentar periódico e obesidade.  
Binge eating disorder and obesity.***Célia Martins Cortez<sup>1</sup>, Elaine Aude de Araújo<sup>2</sup>, Marta Velasque Ribeiro<sup>3</sup>**Resumo**

A obesidade é um problema diretamente relacionado com a saúde pública, já que o número de indivíduos obesos tem aumentado nas últimas décadas. A comorbidade é muito comum na obesidade de longo tempo. A diabetes mellitus tipo II e a hipertensão arterial, dentre outras, podem acompanhar a obesidade. O transtorno de compulsão alimentar periódica (Binge Eating Disorder) é o transtorno mais observado na obesidade, tratando-se de um comportamento alimentar caracterizado pela ingestão de grande quantidade de comida em um período de tempo delimitado (até duas horas), acompanhado da sensação de perda de controle sobre o que ou o quanto se come. No presente artigo, uma revisão bibliográfica é feita, abordando os principais aspectos fisiopatológicos envolvidos na compulsão alimentar, procurando contribuir para o entendimento da etiopatogenia dos transtornos alimentares e, em particular, do transtorno compulsivo periódico, e a elaboração de novas estratégias terapêuticas.

**Descritores:**

1. Transtorno de compulsão alimentar periódica,
2. Obesidade,
3. Fisiopatologia,
4. Estresse.

**Abstract**

The obesity is a question directly associated to public health, since the number of obese people is increasing in last decade. The comorbidity is very frequent in the long-term obesity. Diabetes mellitus II and hypertension, for example, can coexist with obesity. Binge Eating Disorder is a disorder more observed in obesity, and it refer to a feeding behavior characterized by ingestion of a big amount of food within a delimited period of time (until two hour). It is accompanied by lost sense of control on what or how much eats. In present article, a revision is made and important physiopathological aspects involved in compulsive eating are considered, looking for contributing to better understanding of the etiopathogeny of feeding disorders and, in particular, of binge eating disorder, and to the elaboration of new therapeutic strategies.

**Keywords:**

1. Binger eating disorder,
2. Obesity,
3. Physiopathology,
4. Stress.

**Introdução**

A obesidade é um problema que está diretamente relacionado com a saúde pública, já que o número de indivíduos obesos vem aumentando nas últimas décadas, especialmente em países desenvolvidos. O Brasil também apresenta um aumento significativo de casos de obesidade, especialmente na região sul do país, sendo seus índices semelhantes aos de países de primeiro mundo <sup>(1)</sup>.

A comorbidade é muito comum na obesidade de longo tempo. O diabetes mellitus tipo II, a hipertensão arterial e doenças cérebro-vasculares, dentre outras, podem acompanhar a obesidade. Cercatto et al. <sup>(2)</sup> definem a “obesidade como “o excesso de gordura corporal em comparação com a massa magra”. Diversos fatores podem estar associados à obesidade e ainda que o elevado

1. Depto de Ciências Fisiológicas, Instituto de Biologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ.

2. Instituto de Psicologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ.

3. Instituto de Psicologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ.

peso corporal seja resultado do desequilíbrio entre oferta e demanda energética, a sua determinação tem se revelado complexa e variável em diversos aspectos, incluindo fatores demográficos, socioeconômicos, genéticos, psicológicos, ambientais e individuais”<sup>(1)</sup>. O transtorno de compulsão alimentar periódica (TCAP) ou Binge Eating Disorder é o transtorno mais observado na obesidade<sup>(3)</sup>. Trata-se de um comportamento alimentar caracterizado pela ingestão de grande quantidade de comida em um período de tempo delimitado (até duas horas), acompanhado da sensação de perda de controle sobre o que ou o quanto se come<sup>(4)</sup>. Segundo Freitas et al.<sup>(5)</sup>, a compulsão alimentar relaciona com “episódios recorrentes de ataques de comer, associados à falta de controle e sem a presença de mecanismos compensatórios”.

A descrição do TCAP surgiu devido à necessidade de se diferenciar indivíduos obesos que possuem compulsão alimentar dos indivíduos bulímicos<sup>(6)</sup>. Há critérios bem definidos que possibilitam o diagnóstico de TCAP. Para este é necessário que os episódios de compulsão alimentar ocorram pelo menos dois dias por semana nos últimos seis meses, que sejam associados a algumas características típicas da perda de controle da ingestão de alimentos e que tal comportamento não seja acompanhado de comportamentos compensatórios dirigidos para evitar o ganho de peso (Freitas et al., 2007)<sup>(5)</sup>.

Diferente do TCAP, no transtorno conhecido como Bulimia Nervosa, o indivíduo apresenta episódios de compulsão alimentar, que são seguidos de comportamentos compensatórios e inadequados visando o controle de peso. Dentre esses comportamentos, os mais comuns são: vômitos auto-induzidos, observados em mais de 90% dos casos; uso de medicamentos (diuréticos, laxantes e inibidores de apetite); dietas inadequadas e longos períodos de jejum; exercícios físicos intensos, abuso de cafeína ou uso de drogas tais como a cocaína (Espindola e Blay, 2006)<sup>(7)</sup>. Assim, há critérios precisos para o diagnóstico diferencial da TCAP e a Bulimia Nervosa e de outras situações bulímicas. O diagnóstico adequado é feito através de consultas detalhadas, com o paciente e seus familiares.

O presente trabalho tem como propósito fazer uma revisão bibliográfica abordando os conhecimentos atuais sobre a psico-anatomofisiologia envolvida na compulsão alimentar, frequentemente observada em pessoas obesas.

### Material e método usados na revisão

A revisão bibliográfica aqui apresentada foi realizada em duas etapas: a primeira consistiu de consultas em livros, visando o aprimoramento dos conceitos básicos e definições sobre o assunto pesquisado, além da anatomia e fisiologia básicas envolvidas no comportamento ali-

mentar. Nesta etapa, utilizamos principalmente o acervo das bibliotecas dos Centros Biomédicos da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) e da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

A identificação de artigos sobre fisiopatologia e etiopatogenia da compulsão alimentar, transtorno de compulsão alimentar periódica, e o envolvimento do estresse nos distúrbios alimentares e obesidade, iniciou-se pela busca de informações nas bases de dados MedLine, Scielo, LILACS, acessadas através do site “Periódicos CAPES” e da PsycINFO.

As palavras-chave usadas, isoladamente ou em associação, em português, espanhol e inglês, para identificar os artigos, foram: transtorno alimentar periódico (Binge eating disorder), obesidade (obesity), fisiopatologia (physiopathology) e estresse (stress). Para delimitar a busca, foram usados como critério de inclusão: artigos originais de pesquisa e de revisão sobre o tema de interesse, em português, espanhol ou inglês, publicados entre 1980 e setembro de 2011; e como critério de exclusão: artigos que se afastavam da visão fisiopatológica, com abordagem tendendo mais para os aspectos psicológicos e filosóficos do transtorno alimentar.

### Etiopatogenia do TCAP

A etiopatogenia dos transtornos alimentares (TA), de uma forma geral, é complexa e pouco entendida. Com relação ao TCAP, vários fatores podem estar envolvidos na sua gênese, incluindo os demográficos, socioeconômicos, genéticos, psicológicos, ambientais e individuais<sup>(8,1)</sup>. Estudos sugerem que eventos na infância possam contribuir para tais distúrbios<sup>(9)</sup>. Embora seja reconhecida a taxa de hereditabilidade maior que 50%, ainda é difícil especificar causalidades, mesmo com os estudos orientados diretamente para os aspectos ligados à origem do transtorno já realizados<sup>(10)</sup>.

Uma pesquisa realizada entre 2001 e 2002 por Terres e colaboradores<sup>(1)</sup> com 960 adolescentes, em Pelotas, Rio Grande do Sul, revelou alguns pontos interessantes. Um deles diz respeito à escolaridade. A pesquisa conclui que os adolescentes com menor nível de instrução apresentaram maior chance de sobrepeso e obesidade, mesmo após ajuste para idade do adolescente. Outro aspecto observado foi o relacionado à transmissão familiar da obesidade. Esses pesquisadores acreditam que a obesidade pode ser transmitida tanto por fatores genéticos quanto estilo de vida. Embora não tenham avaliado de forma objetiva o regime nutricional dos adolescentes e suas famílias, eles procuraram observar a aparência dos pais, e conseguiu demonstrar a associação entre pais obesos e obesidade na adolescência. O risco de o adolescente ser obeso aumenta na medida em que este vê seus próprios pais como obesos,

mesmo que essa variável seja controlada pela idade e escolaridade. Os autores também observaram uma forte associação entre o sobrepeso e a obesidade em adolescentes que relataram estar sob dieta, excluir refeições e realizar atividade física fora da escola. A hipótese levantada para esta associação é de que, na atualidade, os adolescentes com sobrepeso e obesos estão se preocupando com a estética e a saúde e aderindo a comportamentos preventivos. A análise multivariada mostrou que adolescentes com transtornos psiquiátricos menores (incluindo o TCAP) tem menor tendência à obesidade.

Segundo Moreira e Batista <sup>(3)</sup>, a insatisfação corporal em mulheres obesas está relacionada muito mais com a presença de TCAP do que com o próprio excesso de peso. Esse resultado pode ser considerado como um reflexo de fatores psicopatológicos relacionados ao TCAP, tais como: baixa auto-estima, depressão, preocupação extrema com a aparência, e não com o peso corporal.

### Fisiopatologia de compulsão alimentar

Pesquisas recentes demonstram a importância de mecanismos fisiológicos comportamentais para o controle do balanço energético, sugerindo que a regulação do comportamento alimentar e do peso corporal seja dependente de vias no SNC comuns a outros comportamentos complexos, incluindo aprendizado e abuso de drogas <sup>(11)</sup>. Um grande número de modelos para essa regulação tem sido proposto visando esclarecer o comportamento alimentar em condições fisiológicas e patológicas <sup>(12)</sup>.

Há sugestões de que a compulsão esteja implicada com mecanismos motivacionais. O estado motivacional é controlado por processos básicos de regulação homeostática, envolvendo, portanto, funções hipotalâmicas. No hipotálamo há um centro gerador de comportamentos que é ativado pela motivação, em resposta a comandos oriundos do neocórtex e sistema límbico <sup>(13,14)</sup>.

É bem conhecido que as reações emocionais, tais como os impulsos motores intrínsecos da dor e do prazer, são desencadeados pelas estruturas límbicas <sup>(14,15)</sup>. Na realidade, a organização da afetividade e da memória afetiva envolve centros localizados no córtex límbico e córtex pré-frontal <sup>(16)</sup>.

O neocórtex pré-frontal é essencialmente consciente, enquanto grande parte das funções do córtex límbico se processa ao nível inconsciente, se relacionando com a parte inconsciente da afetividade e com a gênese da motivação. Assim, os distúrbios psiquiátricos que implicam em prejuízo da motivação devem envolver alterações funcionais límbicas, mais precisamente, alterações da atividade gerada no sistema límbico que é transmitida aos gânglios da base e destes para as porções não- límbicas (sensorial, motora e associativa) do córtex cerebral <sup>(14)</sup>.

### Neuroanatomia dos distúrbios alimentares

O conhecimento da neuroanatomia do comportamento alimentar vem se tornando mais e mais complexo nos últimos anos. Recentes estudos baseados em técnicas de neuroimagem tem demonstrado a presença de alteração na atividade neural em áreas corticais frontais, temporal e parietal, além do córtex cingulado <sup>(17)</sup>. Mas essa atividade é dependente de certas estruturas subcorticais, tais como: núcleo accumbens, amígdala posterodorsal, área ventro-tegmentar, hipotálamo lateral, núcleos arqueados e paraventricular (NPV) do hipotálamo e os núcleos parabraquial e do trato solitário, do tronco encefálico.

O núcleo accumbens (NAc) é uma estrutura mesolímbica que participa do controle de comportamentos naturais, tais como alimentação, comportamento sexual, motivação e aprendizado instrumental ou condicionamento operante, exercendo funções na plasticidade celular ligada ao aprendizado do apetite. Este núcleo tem, assim, um papel na motivação do apetite e no processo da compulsão <sup>(18,19)</sup>. O sistema neuroquímico do NAc apresenta funções específicas em diferentes aspectos dos TA e em outros tipos de compulsão, sendo grande parte dessas funções depende da sua integração com o hipotálamo lateral e a amígdala.

O NAc integra os processamentos corticais cognitivo, sensorial e emocional com mecanismos hipotalâmicos envolvidos com o balanço energético, interferindo, assim, no comportamento alimentar adaptativo. Um dos principais sistemas de neurotransmissores desse processamento, o qual é gerador do comportamento de recompensa, é o sistema dopaminérgico. Há sugestão de que o aumento da liberação de dopamina (DA) no NAc possa ter um papel importante no desenvolvimento da dependência, parecendo estar associado diretamente com o aumento da motivação que resulta no abuso do uso de drogas <sup>(20,23)</sup>. A atividade aumentada nessas sinapses dopaminérgicas associa-se com o controle dos padrões naturais e a diminuição do controle cognitivo, interferindo na capacidade do indivíduo para escolher seu comportamento, já que este controle envolve a “função de escolha” <sup>(21)</sup>.

O aprendizado alimentar é influenciado por impulsos nervosos oriundo do córtex pré-frontal, que promovem a adaptação dos neurônios do NAc a descargas glutamínérgicas, que ativam receptores de glutamato N-metil-D-aspartato. Estes receptores se encontram amplamente distribuídos por diversas áreas interconectadas, tais como o centro do NAc, o estriado posterior, o córtex pré-frontal e as áreas central e basolateral da amígdala. De acordo com Kelley <sup>(19)</sup>, a estimulação destes receptores deflagra cascatas de reações intracelulares que envolvem a fosforilação e síntese de proteínas, sendo importante

para o aprendizado. Acredita-se que a atividade nesta rede neural (incluindo atividade de receptores dopaminérgicos do tipo D1) computa eventos simultâneos, associando eventos e ações relacionados temporalmente, como por exemplo, o recebimento de alimento após o pressionar de uma alavanca, que ocorre em experimentos de ação-recompensa realizados com ratos. Esses mecanismos básicos de plasticidade, dentro dessa rede de reforço de aprendizagem, também parecem ser afetados profundamente na dependência e compulsão.

A amígdala posterodorsal tem importante papel na regulação do comportamento alimentar, lesões na nesta região produz hiperfagia e obesidade em ratos. Essa estrutura modula, pelo menos parcialmente, a taxa de leptina circulante. Mas há outras estruturas também implicadas nesta regulação, tais como a amígdala central, as porções caudal e intermediária do núcleo solitário (no tronco encefálico) e a área postrema <sup>(16)</sup>.

O hipotálamo funciona como um importante centro para a integração e coordenação das funções autonômicas e endócrinas. Ele controla o crescimento, a reprodução, as reações de estresse e determina a ritmicidade, periodicidade e temporização dos processos fisiológicos. Várias regiões do hipotálamo estão envolvidas no controle alimentar, sendo a bulimia um distúrbio típico da disfunção dessas áreas <sup>(12)</sup>.

No hipotálamo lateral, o neurotransmissor GABA tem sido apontado como um inibidor da ingestão de alimentos. Evidências sugerem que o bloqueio de receptores de GABA nesta região gera fome em ratos saciados. Já a ativação crônica específica de receptores GABA do tipo A leva à redução da ingestão, com concomitante perda de peso corpóreo <sup>(24)</sup>. Assim, o hipotálamo lateral funciona como um sítio de integração de mecanismos de controle de comportamento alimentar, já que este tem conexões extensivas e recíprocas com múltiplas áreas do cérebro intra e extra-hipotalâmicas.

O hipotálamo ventro-tegmentar contém neurônios dopaminérgicos que são importantes para a modulação do comportamento motivado e dependência. Foi observado que a anfetamina (um inibidor do apetite) e a cocaína aumentam a DA em um sistema de reforço do comportamento, que é normalmente ativado pela alimentação, o “centro da saciedade”. Conversivamente, a liberação de DA pela própria alimentação seria um fator na compulsão alimentar <sup>(25)</sup>.

Embora vários estudos apontem os pequenos declínios nos níveis glicêmicos como estímulo para iniciar alimentação espontânea, o mecanismo responsável por este início ainda não foi descrito. O aumento da glicosensibilidade do núcleo ventromedial do hipotálamo, por alteração na atividade glicoquinase, não afeta a alimenta-

ção espontânea, o peso corporal ou a tolerância à glicose. Entretanto, já foi demonstrado que a depleção crônica de 26-70% do glicoquinase-mRNA nesse núcleo reduz a alimentação glicopriva. Assim, embora a glicosensibilidade do núcleo não pareça estar envolvida na alimentação espontânea nem na regulação do peso corporal de longo prazo, ela influencia a alimentação glicopriva <sup>(26)</sup>.

### Neuroquímica dos transtornos alimentares

Entre os neurotransmissores, neuromoduladores e hormônios envolvidos nos TA estão: a dopamina (DA), serotonina (5-HT), noradrenalina (NA), GABA, colecistocinina, NPY e os hormônios alfa-MSH e grelina. O fator liberador da corticotrofina (CRF) age como um neuromodulador ao nível do SNC, além de atuar sobre a adeno-hipófise, estimulando a secreção de corticotrofina (ACTH), função que lhe deu o nome <sup>(12,27,29)</sup>. O CRF tem um papel especial no comportamento do estresse, na ansiedade e depressão, além de influenciar no sono profundo <sup>(18)</sup>.

### Neurotransmissores

Estudos usando injeções de drogas e neurotoxinas seletivas no SNC dão evidências de que as monoaminas (NA, 5-HT, DA), agindo como neurotransmissores, podem influenciar diretamente na ingestão de alimento e o peso corporal. Stanley et al.<sup>(30)</sup> observaram em ratos que a NA é produzida no NPV durante o período ativo, ou seja, período alimentar do ciclo circadiano, e que, ao mesmo tempo, há um aumento de 5-HIAA (um metabólito da 5-HT) no mesmo núcleo, se houver alimento. Por outro lado, a injeção de anfetamina ou de d-fenfluramina no interior do hipotálamo lateral aumenta a 5-HT e interfere com o metabolismo local de DA, sugerindo que a ação dessas monoaminas no LH deve contribuir para a saciedade induzida por essas drogas anorexígenas.

Muitos dados mostram que mulheres bulímicas tem alterações da atividade de 5-HT e NA. Assim, a 5-HT no hipotálamo parece ter efeito inibitório sobre o comportamento alimentar, o que é oposto à ação da NA em receptores alfa2-NA. O comportamento compulsivo é consistente com uma hiper-atividade do sistema alfa2-NA hipotalâmico e uma sub-atividade dos sistemas serotoninérgico hipotalâmicos; ou uma combinação dos dois efeitos <sup>(29)</sup>.

Recentes estudos usando PET com radioligantes específicos para receptores de 5-HT mostraram que quadros de ansiedade, inibição de comportamentos e distorções da imagem corporal estariam relacionados com um descontrole nas vias serotoninérgicas, por alterações de receptores 5-HT1A e 5-HT2A em circuitos de estruturas límbicas e corticais. Tais alterações podem afetar o

humor e o controle de impulsos, bem como os aspectos motivacionais do comportamento alimentar <sup>(17)</sup>. Já foi observado que uma piora na transmissão da 5-HT está presente em bulímicos mais graves, mas não em pacientes com bulimia menos severa e no TCAP <sup>(31)</sup>.

### Hormônios

A descoberta dos hormônios leptina e grelina ampliou os horizontes da investigação da fisiopatologia dos distúrbios alimentares.

O hormônio leptina é um dos maiores reguladores da ingestão de alimentos e taxa metabólica. Este é um hormônio liberado pelo tecido adiposo e seu nível plasmático reflete o armazenamento de energia e tem um importante papel na patogênese de TA. Sabe-se que os hormônios tireoidianos foliculares, T3 e T4, são os maiores reguladores da homeostasia energética e acredita-se que a leptina exerça suas ações sobre a termogênese e o metabolismo energético através dos mesmos caminhos efetores usados pelo T3 e T4. A leptina afeta a regulação feedback da secreção tireoidiana, influenciando a liberação do TRF (fator tireotrófico, regulador da secreção tireoidiana) <sup>(28,32)</sup>.

Há receptores de leptina (RL) no hipotálamo e na área tegmentar ventral desempenhando um importante papel na regulação do comportamento alimentar. Hommel et al. <sup>(33)</sup> mostraram que a administração direta de leptina nesta área reduz a taxa de descarga de seus neurônios dopaminérgicos, causando diminuição na ingestão de alimentos.

A grelina é um hormônio produzido no estômago, descoberto em 1999, que tem ação orexigênica sobre SNC, ajudando a induzir a fome. A administração de grelina em camundongos leva a um aumento no consumo de álcool (cerca de 45%), enquanto o bloqueio da sua ação leva à diminuição no consumo, sugerindo que este hormônio possa ter um papel importante no desenvolvimento da dependência do álcool. Receptores de grelina foram identificados em áreas específicas do cérebro envolvidas com a gênese de comportamentos de “recompensa” <sup>(34,35)</sup>.

Já foi observado que os níveis plasmáticos de grelina, e o seu papel no comportamento alimentar, são afetados por mecanismos neuroendócrinos e metabólicos. Este hormônio também parece interferir na secreção de GH (hormônio de crescimento), agindo sobre receptores GHR-S de neurônios do NAq e de áreas do hipotálamo lateral. Ao nível periférico, a grelina tem uma função digestiva, pois influencia nos movimentos gástricos, na secreção de ácido clorídrico e nas funções pancreáticas <sup>(36)</sup>.

A colecistocinina (CCK) é um hormônio peptídico que, além de possuir múltiplas funções no trato gastrointestinal, também age em áreas específicas do cérebro, funcio-

nando como indutor da saciedade e redutor da ingestão alimentar em animais e humanos. Pacientes bulímicos apresentam baixa secreção de CCK <sup>(29)</sup>. A CCK funciona como “um vigilante”, determinando a capacidade de outros sinais neuroendócrinos influenciarem o apetite via neurônios aferentes vagais <sup>(37)</sup>.

### Neuromoduladores endógenos

Evidências sugerem que os sistemas opióide e canabinóide endógenos, as orexinas e o neuropeptídeo Y (NPY) funcionam em conjunto na regulação do apetite e que estejam implicados no TA <sup>(12,27,38,39)</sup>.

Os Opióides do NPV tem um papel complexo no consumo de alimentos, na seleção dos nutrientes e estado energético, afetando a habilidade destes compostos para mudar o comportamento <sup>(40)</sup>.

Os endocanabinóides estimulam o apetite e o estoque de gordura, tendo sido constatada a sua diminuição e aumento em ratos, durante, respectivamente, períodos de jejum e após a alimentação. Por este motivo, os endocanabinóides são associados à sensação de saciedade <sup>(41)</sup>. São conhecidos dois tipos de receptores canabinóides, o CB1 e o CB2, cujas descobertas foram resultaram das investigações pelo local de ação no sistema nervoso do princípio ativo ( $\Delta^9$ -tetra-hidrocanabinol) da Cannabis sativa (maconha ou marijuana), o que originou a denominação “canabinóide”. Em 1992, foram descobertas duas substâncias endógenas que se ligam naturalmente a estes receptores, a anadamida (N-araquidonoil etanolamina) e o 2-araquidonoil glicerol (2-AG), que receberam a denominação genérica de endocanabinóides <sup>(42-44)</sup>. Yan et al. <sup>(45)</sup> demonstrou que a hipertrofia de adipócitos induzida por alta ingesta de gordura é associada com aumento na expressão de CB1. Eles também observaram que exercícios físicos foram capazes de reduzir significativamente a expressão De CB1, além de diminuir a massa gorda visceral, a pressão arterial e o tamanho dos adipócitos.

As orexinas, orexina-A (hipocretina-1) e orexina-B (hipocretina-2) são neuropeptídios hipotalâmicos que apresentam papéis chaves na regulação da vigília, alimentação, funções autonômicas e homeostasia energética <sup>(37,45,46,47)</sup>.

O NPY é um importante neuromodulador secretado dentro do NPV e do NAq e estimula a alimentação <sup>(48)</sup>. A injeção deste peptídeo no cérebro de ratos produz o efeito mais poderoso estímulo alimentar conhecido e tem sido encontrado em concentração aumentada no fluido cérebro-espinhal de pacientes bulímicos <sup>(29)</sup>. O nível de NPY no NAq hipotálamo tem um papel vital na manutenção da homeostasia energética <sup>(49)</sup>. Além disso, já foi observado que NPY no hipocampo aumenta a liberação de acetilcolina, estando incluído na complexa rede de

ativação de funções límbicas tais como memória e reforço de memória que acompanham síndromes humanas de compulsão alimentar <sup>(50)</sup>.

### **Estresse e transtorno alimentar**

Pesquisas recentes mostram a importância do papel do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) no TCAP. Dentre os muitos fatores que contribuem para o comportamento compulsivo, o estresse aparece de forma destacada, seja em resposta a pressões psicossociais ou por problemas psíquicos e/ou físico, já que o estresse ativa o eixo HHA <sup>(8,20,51,52)</sup>. Esta ativação leva ao aumento de cortisol no plasma, o que aumenta o metabolismo energético, estimulando a ingestão de alimentos.

Sabe-se que a hipófise controla a liberação do cortisol através do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), cuja secreção depende do fator liberador de corticotrofina (CRF) neuropeptídeo liberado pelo hipotálamo <sup>(18,53-55)</sup>. Por mecanismo feedback, o cortisol regula a liberação do ACTH, sendo esta regulação bastante complexa. Agudamente (em horas), o hormônio inibe diretamente o eixo HHA, mas a ação crônica (por dias) deste esteróide sobre o cérebro é diretamente excitatória. Cronicamente o cortisol em altas concentrações de três formas que são funcionalmente congruentes; (i) aumenta a ação do CRF no núcleo central da amígdala, mudando o recrutamento na rede de respostas ao estresse; (ii) aumenta a atividade compulsiva prazerosa (ingestão de açúcar, gorduras e drogas), motivando a ingestão de “comida agradável”; (iii) age aumentando sistemicamente o depósito de gordura abdominal e aumentam a expressão do CRF nos neurônios hipotalâmicos que regulam a secreção de ACTH <sup>(13)</sup>. Essas três respostas implicam em mudança no comportamento alimentar e armazenamento energético.

A secreção diurna de cortisol e a resposta do eixo HHA ao CRF em pacientes com bulimia nervosa renitente se encontram alteradas. Tais pacientes exibem um padrão neuroendócrino que inclui a diminuição atividade do eixo HHA e uma hiper-reatividade ao CRF, indicando um complexo processo de descontrole neuroendócrino associada ao eixo <sup>(56)</sup>.

Estudos tem demonstrado que, embora níveis aumentados de cortisol causem redução na ingestão de alimentos na mãe, essa exposição a altos níveis de cortisol no feto parece ser o mecanismo que inicia as adaptações de longo prazo, que culminam com o risco aumentado de obesidade, diabete e hipertensão em adulto <sup>(57)</sup>.

Embora o estresse crônico e as altas concentrações de cortisol diminuam o ganho de peso do corpo em ratos e outros animais, em humanos, o estresse crônico induz, na maioria dos casos, a procura de alimento, resultando em ganho de peso. A condição de ansiedade causada pelo

estresse tende a buscar de alimento como conforto, numa tentativa de atender a necessidade energética da rede de resposta de estresse crônico. Tais mecanismos podem explicar a epidemia de obesidade ocorrendo muitas vezes nas sociedades humanas <sup>(58)</sup>.

O estado de estresse é uma situação em que o trabalho orgânico se encontra aumentado, em relação aos períodos isentos de ação de estressores, sendo compatível com o aumento da gliconeogênese hepática e, portanto, com a elevação da glicemia, que é acompanhada do aumento da insulina. Dentre suas diversas funções, o cortisol modula a liberação de hormônios e ativa sistemas de neurotransmissores e moduladores. O nível de NPY no NAQ também é aumentado por vários estressores, aumentando o apetite <sup>(49)</sup>. Um dos sistemas de moduladores ativados é o sistema endocanabinoide. Este funciona como uma defesa, estimulando o organismo a armazenar energia na forma de gordura para suprir as necessidades orgânicas energéticas nos momentos adequados <sup>(45)</sup>.

### **Tratamentos**

Dentre os transtornos alimentares conhecidos, o TCAP se encontra dentro de uma nova categoria diagnóstica, cuja criação é proposta pelo DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) <sup>(4)</sup>.

Embora não existam abordagens terapêuticas definidas como superiores a outras, os tratamentos multimodais, com medicamentos associados a intervenções psicológicas e nutricionais tem sido considerados os mais apropriados <sup>(4)</sup>. Para Stefano et al. <sup>(59)</sup>, a função deste tipo de tratamento, é “estabelecer hábitos saudáveis de alimentação e ajudar o paciente a evitar a hiper-alimentação”, sendo as abordagens psicoterapêuticas mais indicadas: terapia cognitivo-comportamental, que pode ser associada a técnicas de hipnose, terapia comportamental, psicoterapia focal, psicoterapia interpessoal, psicoterapias psicodinâmicas, tratamentos de auto-ajuda, e intervenções psico-educacionais, e essas abordagens podem ser aplicadas individualmente ou em grupo.

A terapia cognitivo-comportamental (TCC) é a linha que tem sido mais estudada e tem demonstrado bons resultados. A TCC convencional é em geral um tratamento de curto prazo (cerca de 12 a 16 sessões) que enfoca aspectos cognitivos do problema (pensamentos distorcidos) tais como a auto-avaliação centrada no peso e forma do corpo, baixa auto-estima, perfeccionismo e outros aspectos, enquanto a parte comportamental enfoca os hábitos alimentares inadequados.

As classes de fármacos que tem sido usadas no tratamento do TCAP na atualidade são os antidepressivos (especialmente os inibidores seletivos de recaptção da 5-HT, tais como fluoxetina, fluvoxamina, sertralina e

o citalopram) e, mais recentemente, a sibutramina, um agente antiobesidade, e o topiramato, um estabilizador do humor, tem demonstrado sua eficácia<sup>(4)</sup>.

Uma classe de fármaco que tem sido estudada como auxiliar na supressão da compulsão alimentar e perda de peso são os antagonistas canabinóide, como o rimonabanto, que age como anorexígeno. O rimonabanto interage com os receptores canabinóides tipo CB1, localizados no sistema nervoso central, bloqueando a ação dos endocannabinóides, inibindo sua ação estimulante do apetite. Além disso, o rimonabanto atua na estimulação da lipólise, o que facilita a perda de massa gorda<sup>(60)</sup>. Entretanto, os efeitos colaterais desse fármaco fazem com que o seu uso seja de indicação muito reservada. Um dos seus efeitos colaterais é a depressão, sendo seu uso contra-indicado para pacientes deprimidos e outros distúrbios psiquiátricos. O aumento do risco de suicídio pelo uso de rimonabanto já foi comprovado em paciente com depressão grave e também como resultado da interação medicamentosa deste fármaco com certos antidepressivos.

### Conclusão

O TCAP é uma síndrome do comportamento alimentar que possui características imprecisas e deveras conflitantes. Estudos tentam sugerir alguns sinais e critérios para o estabelecimento do seu diagnóstico; mas, ainda é um assunto que necessita de diretrizes mais precisas para que se possa categorizá-la para o diagnóstico.

A regulação central da alimentação é organizada como um mecanismo de longo loop envolvendo: <sup>(1)</sup> sinais humorais e vias neurais aferentes para o cérebro e <sup>(2)</sup> o processamento em circuitos neuronais hipotalâmicos e comandos descendentes, que usam os neurônios vagais e espinhais para alcançar regiões fora do SNC. Os mecanismos sensoriais e receptores sensíveis ao metabolismo da glicose e dos ácidos graxos (receptores neuropeptídicos e canabinóides), bem como os neurotransmissores e neuromoduladores sintetizados e secretados dentro do próprio cérebro, são todos sinalizadores para o hipotálamo. Este funciona como um integrador dos sinais oriundos de estruturas centrais e periféricas. Os mecanismos de feedback homeostáticos envolvem inputs neuroendócrinos aferentes oriundos do tecido adiposo e órgãos, tais como intestino, estômago, pâncreas endócrino, adrenal, músculos e fígado, para sítios hipotalâmicos; portanto contribuem para a manutenção do comportamento alimentar normal e balanço energético. Além disso, para eventos de transcrição, hormônios periféricos devem também alterar as descargas e/ou conexões sinápticas das redes neuronais do hipotálamo, normalmente para modular a ingestão de ali-

mento. Portanto, os neurônios do hipotálamo são sensores que aferem a energia intracelular e subsequente adaptações bioquímicas, incluindo um aumento na atividade da proteína quinase ativada por AMP.

É importante lembrar que, além dos hormônios que funcionam como sinais metabólicos periféricos, promovendo a ativação de circuitos neuronais homeostáticos, o hipotálamo está sob a ação dos estímulos sensoriais, que agem sobre o centro da fome, influenciando o apetite. Sem dúvida que, em humanos, o paladar da comida e o nível de oferta da mesma são reconhecidos como um dos maiores fatores envolvidos no comportamento alimentar<sup>(61)</sup>. O empenho dos fisiologistas no estudo da regulação do apetite é promissor para o desenvolvimento de estratégias novas para o tratamento da compulsão e obesidade, mas sem dúvida que o paladar da comida e o nível de oferta devem ser levados em conta em qualquer esquema terapêutico, além do estilo de vida/nível de estresse.

### Referências

1. Terres NG, Pinheiro RT, Horta BL, Pinheiro KAT, Horta LL. Prevalência e fatores associados ao sobrepeso e à obesidade em adolescentes. *Rev Saúde Pú* 2006; 40: 627-633.
2. Cercatto C, Mancini MC, Arguello AM, Passos VQ, Villares SM, Halpern A. Systemic hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia in relation to body mass index: evaluation of a Brazilian population. *Rev Hos Clin* 2004; 59: 113-118.
3. Moreira RO, Batista APC. Insatisfação com a imagem corporal em mulheres obesas: a importância do transtorno da compulsão alimentar periódica. *Rev Psiq RGS* 2007; 29: 131-132.
4. Freitas S, Lopes CS, Coutinho W, Appolinario JC Translation and adaptation into Portuguese of the Binge-Eating Scale. *Rev Bras Psiq* (2001); 23: 215-220.
5. FREITAS SR. Compulsão Alimentar: Aspectos relacionados à mensuração, prevalência e tratamento. Tese de doutorado. Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2007.
6. Claudino AM, Borges MBF. Critérios diagnósticos para os transtornos alimentares: conceitos em evolução. *Rev. Bras. Psiq* 2002; 24: 7-12.
7. Espindola CR, Blay SL. Bulimia e transtorno da compulsão alimentar periódica: revisão sistemática e metassíntese. *Rev. Psiq. Rio Gd. Sul* 2006; 28: 265-275.
8. Lo Sauro C, Ravaldi C, Cabras PL, Faravelli C, Ricca V. Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and eating disorders. *Neuropsychobiology* 2008; 57: 95-115.
9. McIntosh J, Anisman H, Merali Z. Short- and long

- periods of neonatal maternal separation differentially affect anxiety and feeding in adult rats: gender-dependent effects. *Brain Res Dev Brain Res* 1999; 113: 97-106.
10. Bulik CM, Sullivan PF, Tozzi F, Furberg H, Lichtenstein P, Pedersen NL. Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63:305–312.
  11. Benoit SC, Tracy AL, Davis JF, Choi D, Clegg DJ. (2008). Novel functions of orexigenic hypothalamic peptides: from genes to behavior. *Nutrition*, 24: 843-847.
  12. Aszalós Z. Some neurological and psychiatric complications of the disorders of the hypothalamo-hypophyseal system. *Orv Hetil* 2007; 148: 723-730.
  13. Pavlova IV, Vanetsuan GL. Evoked activity of the rat hypothalamus and amygdala under food motivation and in emotional stress. *Russ Fiziol. Zh Im I M Sechenova* 2004; 90: 1472-1484.
  14. Houdart R. Affectivity in the nervous system. *Encephale* 2004; 30: 236-244.
  15. Price DD. Central neural mechanisms that interrelate sensory and affective dimensions of pain. *Mol Interv* 2002; 2: 392-403.
  16. Yang X, Yan J, Lu B, Zhao X, Lei Q, Yang D, Chen K, Zhao S, Zhu G. Fos expression and hormone changes following electrical stimulation of the posterodorsal amygdala and the effects on food intake in conscious female rats. *Brain Res* 2009; 1273: 83-91.
  17. Kaye WH, Frank GK, Bailer UF, Henry SE, Meltzer CC, Price JC, Mathis CA, Wagner A. Serotonin alterations in anorexia and bulimia nervosa: new insights from imaging studies. *Physiol Behav* 2005; 85: 73-81.
  18. Cortez CM, Silva D. *Fisiologia Aplicada à Psicologia*. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, 2008.
  19. Kelley AE. Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning. *Neurosci. Biobehav Rev* 2004; 27: 765-776.
  20. Burchett SA. Psychostimulants, madness, memory and RGS proteins? *Neuromol Med* 2005; 7: 101-127.
  21. Kalivas PW. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am. J. Psychiatry* 2005; 162: 1403-1413.
  22. Johnson BA. Recent Advances in the Development of Treatments for Alcohol and Cocaine Dependence : Focus on Topiramate and Other Modulators of GABA or Glutamate Function. *CNS Drug* 2005; 19: 873-896.
  23. Di Chiara G. Dopamine in disturbances of food and drug motivated behavior: A case of homology? *Physiol Behav* 2005; 86: 9-10.
  24. Turenius CI, Charles JR, Tsai DH, Ebersole PL, Httut MH, Ngo P, Lara R, Stanley BG. The tuberal lateral hypothalamus is a major target for GABA(A)- but not GABA(B)-mediated control of food intake. *Brain Res* 2009; 1283: 65-72.
  25. Hernandez L, Hoebel BG. Food reward and cocaine increase extracellular dopamine in the nucleus accumbens as measured by microdialysis. *Life Sci* 1988; 42: 1705-1712.
  26. Dunn-Meynell AA, Sanders NM, Compton D, Becker TC, Eiki J, Zhang BB, Levin BE. Relationship among brain and blood glucose levels and spontaneous and glucoprivic feeding. *J Neurosci* 2009; 29: 7015-7022.
  27. Frieling H, Albrecht H, Jedtberg S, Gozner A, Lenz B, Wilhelm J, Hillemacher T, de Zwaan M, Konhuber J Bleich S. Elevated cannabinoid 1 receptor mRNA is linked to eating disorder related behavior and attitudes in females with eating disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34: 620-624.
  28. Torsello A, Brambilla F, Tamiazzo L, Bulgarelli I, Rapetti D, Bresciani E, Locatellin V. Central dysregulations in the control of energy homeostasis and endocrine alterations in anorexia and bulimia nervosa. *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 962-976.
  29. Kaye WH, Weltzin TE. Neurochemistry of bulimia nervosa. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 21-28.
  30. Stanley B. G., Schwartz D. H., Hernandez L., Hoebel B. G., Leibowitz S. F. Patterns of extracellular norepinephrine in the paraventricular hypothalamus: relationship to circadian rhythm and deprivation-induced eating behavior. *Life Sci* 1989; 15.
  31. Monteleone P, Brambilla F, Bortolotti F, Maj M. Serotonergic dysfunction across the eating disorders: relationship to eating behaviour, purging behaviour, nutritional status and general psychopathology. *Psychol Med* 2000; 30: 1099-1110.
  32. Riccioni G, Menna V, Lambo MS, Della Vecchia R, Di Ilio C, De Lorenzo A, D'Orazio N. Leptin and hypothalamus-hypophysis-thyroid axis. *Clin Ter* 2004; 155: 29-31.
  33. Hommel JD, Trinko R, Sears RM, Georgescu D, Liu ZW, Gao XB, Thurmon JJ, Marinelli M, DiLeone RJ. Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron* 2006; 51: 801-810.
  34. Jimerson DC, Wolfe BE. Neuropeptides in eating disorders. *CNS Spectr* 2004; 9: 516-522.
  35. Seoano LM, Lage M, Al-Massadi O, Diéguez C, Casanueva FF. Role of ghrelin in the pathophysiology of eating behavior. *Ver Med Univ Navarra* 2004; 48: 11-17.
  36. Janas-Kozik M, Krupka-Matuszczyk I, Tomasik-Krótki J. Ghrelin-The guardian of energy balance. *Psychiatr Pol* 2006; 40: 119-28,.
  37. Dockray GJ. The versatility of the vagus. *Physiol*

- Behav 2009; 97: 531-536.
38. Tsuneli H, Wada T, Sasaoka T. Role of Orexin in the Regulation of Glucose Homeostasis. *Acta Physiol* 2009; 198: 335-348.
  39. Tallet AJ, Blundell JE, Rodgers RJ. Endogenous opioids and cannabinoids: system interactions in the regulation of appetite, grooming and scratching. *Physiol Behav* 2008; 94: 422-431.
  40. Naleid AM, Grace MK, Chimukangara M, Billington CJ, Levine AS. Paraventricular opioids alter intake of high-fat but not high-sucrose diet depending on diet preference in a binge model of feeding. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 293: R99-105.
  41. Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, Liu J, Bátkai S, Jári Z, Fezza F, Miura GI, Palmiter RD, Sugiura T, Kunos G. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001; 410:822-825
  42. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993; 365: 61-64.
  43. Davane WA, Dysarz FA, Johnson MR, Melvin SL, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol* 1988; 34: 605-613.
  44. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258: 1946-1949.
  45. Yan ZC, Liu DY, Zhang LL, Shen CY, Ma QL, Cao TB, Li Wang J, Nie H, Zidek W, Tepel M, Zhu ZM. Exercise reduces adipose tissue via cannabinoid receptor type 1 which is regulated by peroxisome proliferator-activated receptor- $\delta$ . *Bioch Biophys Res Comm* 2007; 354: 427-433.
  46. Arbones-Mainar JM, Johnson LA, Altenburg MK, Maeda N. Differential modulation of diet-induced obesity and adipocyte functionality by human apolipoprotein E3 and E4 in mice. *Int J Obesity* 2008; 32: 1595-1605.
  47. Löfgren P, Sjölin E, Wåhlen K, Hoffstedt J. Human Adipose Tissue Cannabinoid Receptor 1 Gene Expression Is Not Related to Fat Cell Function or Adiponectin Level. *J Clin Endocrine Metab* 2007; 92:1555-1559.
  48. Kalra SP, Dube MG, Sahu A, Phelps CP, Kalsa PS. Neuropeptide Y secretion increases in the paraventricular nucleus in association with increased appetite for food. *Proc. Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 10931-10935.
  49. Carlson DE, Le W, Chiu WC, Hoffman GE. Messenger RNA for neuropeptide Y in the arcuate nucleus increases in parallel with plasma adrenocorticotropin during sepsis in the rat. *Neurosci Lett* 2009; 452: 146-150.
  50. Hagan MM, Castañeda E, Sumaya IC, Fleming IC, Galloway J, Moss DE. The effect of hypothalamic peptide YY on hippocampal acetylcholine release in vivo: implications for limbic function in binge-eating behavior. *Brain Res* 1998; 805: 20-28.
  51. Salin-Pascual RJ, Alcocer-Castillejos NV, Alejo-Galarja G. Nicotine dependence and psychiatric disorders. *Rev Invest Clin* 2003; 55:677-693.
  52. Galaif ER, Nyamathi AM, Stein JA. Psychosocial predictors of current drug use, drug problems, and physical drug dependence in homeless women. *Addict Behav* 1999; 24: 801-814.
  53. Cortez CM. O Estresse e suas implicações Fisiológicas. *A Folha Médica* 1991; 103: 175-181.
  54. Cortez CM, Silva D. Implicações do estresse sobre a saúde e doença mental. *Arq Catarinenses Med* 2007; 36: 96-108.
  55. Azevedo AP, Santos, CC., Fonseca, D. C. Transtorno da compulsão alimentar periódica. *Rev Psiqu Clin* 2004; 31: 170-172.
  56. Birketvedt GS, Drivenes E, Agledahl I, Sundsfjoed J, Olstad R, Florholmen JR. Bulimia nervosa--a primary defect in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Appetite* 2006; 46: 164-167.
  57. Budge H, Stephenson T, Symonds ME. Maternal nutrient restriction is not equivalent to maternal biological stress. *Curr Drug Targets* 2007; 8: 888-893.
  58. Dallman MF, Pecoraro N, Akana SF, La Fleur, Gomez F, Houshyar H, Bell ME, Bhatnagar S, Laugero KD, Manalo S. Chronic stress and obesity: a new view of "comfort food". *Proc Natl Acad Sci UAS* 2003; 100: 11696-11701.
  59. Stefano SC, Borges MBF, Claudino AM. Transtorno da compulsão alimentar periódica. *Psiqu Prática Médica* 2002; 34: 118-120.
  60. Gaetani S, Kaye WH, Cuomo V, Piomelli D. Role of endocannabinoids and their analogues in obesity and eating disorders. *Eat Weight Disord* 2008; 13: 42-48.
  61. Könnner A, Klöckener T, Brüning JC. Control of energy homeostasis by insulin and leptin: targeting the arcuate nucleus and beyond. *Physiol. Behav* 2009; 97: 632-638.

**Endereço para correspondência**

Célia Martins Cortez

E-mail: cortezuerj@gmail.com