

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Nutrição

Ana Vitória Santana Victório

Angela Helena da Silva Ferreira

Júlia Galindo Sébe

**EIXO INTESTINO-CÉREBRO E COMPULSÃO ALIMENTAR: HÁ UMA RELAÇÃO
BIDIRECIONAL?**

São Paulo

2022

Ana Vitória Santana Victório

Angela Helena da Silva Ferreira

Júlia Galindo Sébe

**EIXO INTESTINO-CÉREBRO E COMPULSÃO ALIMENTAR: HÁ UMA RELAÇÃO
BIDIRECIONAL?**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Nutrição do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Professora Beatriz Duarte Palma Xylaras, como requisito parcial para obtenção do título de Nutricionista.

São Paulo

2022

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo

Victório, Ana Vitória Santana

Eixo intestino-cérebro e compulsão alimentar: há uma relação bidirecional? / Ana Vitória Santana Victório, Angela Helena da Silva Ferreira, Júlia Galindo Sébe. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2022.

45 p.

Orientação de Beatriz Duarte Palma Xylaras.

Trabalho de Conclusão de Curso de Nutrição (Graduação),
Centro Universitário São Camilo, 2022.

1. Disbiose 2. Microbioma gastrointestinal 3. Transtorno da compulsão alimentar I. Ferreira, Angela Helena da Silva II. Sébe, Júlia Galindo III. Xylaras, Beatriz Duarte Palma IV. Centro Universitário São Camilo V. Título

CDD: 616.8526

Ana Vitória Santana Victório
Angela Helena da Silva Ferreira
Júlia Galindo Sébe

**EIXO INTESTINO-CÉREBRO E COMPULSÃO ALIMENTAR: HÁ UMA RELAÇÃO
BIDIRECIONAL?**

São Paulo, 09 de novembro de 2022

Beatriz Duarte Palma Xylaras

Mariana Doce Passadore

São Paulo

2022

RESUMO

A microbiota intestinal é composta por micro-organismos que vivem em relações comensais, simbióticas ou patológicas com o hospedeiro, ela possui uma relação bidirecional com o cérebro, chamado eixo intestino-microbiota-cérebro ou eixo intestino-cérebro. Este estudo tem como objetivo analisar a relação bidirecional entre a microbiota intestinal e o cérebro e como ambos possuem a capacidade de se comunicar modulando o comportamento alimentar de um indivíduo. A compulsão alimentar é um distúrbio alimentar caracterizado pela ingestão excessiva de alimentos, ao comparar com indivíduos que não apresentam esse transtorno, em um período de 2 horas acompanhada de sensação de culpa, descontrole, angústia e nojo. Entretanto, esses episódios não são acompanhados de comportamentos compensatórios, como a purgação, prática excessiva de exercícios físicos. Trata-se de uma pesquisa de revisão bibliográfica. Constatando que alterações na microbiota intestinal (a chamada disbiose), podem modificar os metabólitos produzidos pelo micro-organismos ali presentes, esses metabólitos utilizam as vias do nervo vago e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal para se comunicar com o sistema nervoso e assim modular a ingestão de alimentos e a sensação de fome e saciedade. As pesquisas e os estudos são recentes e escassos, impedindo a afirmação de que a disbiose da microbiota intestinal é uma causa ou uma consequência da compulsão alimentar.

Palavras-chave: disbiose; distúrbio alimentar; microbiota intestinal.

ABSTRACT

The gut microbiota is composed of microorganisms that live in commensal, symbiotic or pathological relationships with the host, it has a bidirectional relationship with the brain, called the gut-microbiota-brain axis or gut-brain axis. This study aims to analyze the bidirectional relationship between the gut microbiota and the brain and how both have the ability to communicate by modulating an individual's eating behavior. Binge eating is an eating disorder characterized by excessive food intake, when compared to individuals who do not have this disorder, in a period of 2 hours accompanied by feelings of guilt, lack of control, anguish and disgust. However, these episodes are not accompanied by compensatory behaviors, such as purging, excessive physical exercise. This is a literature review research. Noting that changes in the intestinal microbiota (the so-called dysbiosis), can modify the metabolites produced by the microorganisms present there, these metabolites use the vagus nerve pathways and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to communicate with the nervous system and thus modulate food intake and the feeling of hunger and satiety. Research and studies are recent and scarce, precluding the assertion that dysbiosis of the gut microbiota is a cause or a consequence of binge eating.

Keywords: dysbiosis; eating disorder; gut microbiota.

LISTA DE SIGLAS

5-TH	Serotonina
ACTH	Adrenocorticotrófico
AN	Anorexia Nervosa
B2	Vitamina B2, Riboflavina
B6	Vitamina B6, piridoxina
B9	Vitamina B9, ácido fólico
B12	Vitamina B12, cianocobalamina
BN	Bulimia Nervosa
CCK	Colecistocinina
CRF	Corticotrofina
DA	Dopamina
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais ou do inglês, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
GALT	Tecido Linfático Associado ao Intestino do inglês, gut associated lymphoid tissue
GLP-1	Peptídeo-1 tipo glucagon
HPA	Hipotálamo-hipófise-adrenal
NA	Noradrenalina
NPY	Neuropeptídeo Y
PYY	Peptídeo YY
RNA	Ácido Ribonucleico
RNAr	Ácido Ribonucleico ribossômico
SNA	Sistema Nervoso Autônomo

SNC	Sistema Nervoso Central
SNE	Sistema Nervoso Entérico
TA	Transtornos Alimentares
TCAP	Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica
OMS	Organização Mundial da Saúde

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVO	12
2.1 OBJETIVO GERAL	12
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
3 JUSTIFICATIVA	13
4 METODOLOGIA	14
5 DESENVOLVIMENTO	15
5.1 MICROBIOTA INTESTINAL	15
5.1.1 Funções da microbiota intestinal	17
5.1.1.1 Função antibacteriana	17
5.1.1.2 Função imunomoduladora.....	17
5.1.1.3 Produção de metabólitos alimentares	18
5.1.2 Disbiose	19
5.2 TRANSTORNO ALIMENTAR: COMPULSÃO ALIEMENTAR	20
5.2.1 Compulsão alimentar	20
5.3 EIXO INTESTINO-CÉREBRO.....	24
5.3.1 Nervo vago	24
5.3.2 Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA)	25
5.3.3 Neurotransmissores, neuromoduladores e hormônios	26
5.3.3.1 Serotonina	26
5.3.3.2 Ácido gama-aminobutírico (GABA)	27
5.3.3.3 Leptina.....	28
5.3.3.4 Grelina.....	29
5.3.3.5 Dopamina e Noradrenalina.....	29
5.3.3.6 Colecistocinina (CCK)	30
5.3.3.7 Neuropeptídeo Y (NPY).....	30

5.3.3.8 Peptídeo tirosina tirosina (PYY)	31
5.3.3.9 Peptídeo-1 tipo glucagon (GLP-1).....	31
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
7 REFERÊNCIAS	34

1 INTRODUÇÃO

A junção de todos os micro-organismos, principalmente bactérias que colonizam o intestino do homem é chamado de microbiota. A microbiota intestinal é caracterizada por uma comunidade ecológica composta por microrganismos como fungos, bactérias e vírus que vivem em relações comensais, simbióticas ou patológicas com o hospedeiro (JANG et al., 2020). É um ecossistema complexo e que sofre influência inicialmente em decorrência do tipo de parto, amamentação e ambiente (ARANTES, 2020).

A microbiota possui diversas funções, exerce o papel de proteção, impedindo o estabelecimento de bactérias patogênicas que geralmente são ocasionadas pelo desequilíbrio da microbiota, está relacionada à ativação da defesa imunológica, além de contribuir nutricionalmente na digestão e síntese de algumas vitaminas (PAIXÃO; CASTRO, 2016).

A relação da microbiota com o comportamento alimentar vem sendo cada vez mais estudada, por conta do impacto das bactérias intestinais na produção hormonal e na atividade que regula o apetite. Porém os estudos sobre a ligação entre o Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) e a microbiota intestinal ainda são escassos (ARANTES, 2020).

O Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica é caracterizado pela sensação de culpa, vergonha e falta de controle logo após episódios de ingestão excessiva e acima do considerado habitual para uma pessoa, em um período estipulado de até duas horas (BLOC, 2019).

O término de um episódio de compulsão alimentar é ainda incerto, pois diferente dos demais transtornos alimentares, não possui um padrão de encerramento, como no caso da bulimia nervosa que tem como desfecho a purgação compensativa, por isso foi designado um período médio de duas horas (APA, 2014, p. 350).

Para fim de diagnóstico, esses episódios devem acontecer no mínimo 2 vezes na semana nos últimos seis meses e não deve haver comportamento compensatório

a fim de controle de peso. Como por exemplo purgação, uso de laxantes, restrição alimentar (AZEVEDO; SANTOS; FONSECA, 2004).

Dados propostos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) afirmam que 2,6% da população mundial sofre de Transtorno Compulsivo Alimentar. As maiores taxas são representadas pelo Brasil, onde 4,7% da população, principalmente entre jovens de 14 a 18 anos, apresentam esse transtorno, representando quase o dobro da média mundial (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION et al., 2014).

Não há um perfil definido para pacientes com TCAP, podendo ocorrer em pessoas acima ou com peso normal, porém a maioria possui uma longa história de tentativas frustrantes de seguir dietas restritivas. Sabe-se que o estresse está associado ao aumento de casos de compulsão alimentar, visto que o cortisol estimula a ingestão alimentar excessiva (AZEVEDO; SANTOS; FONSECA, 2004).

O eixo microbiota - intestino - cérebro, conhecido também como eixo intestino-cérebro, é uma comunicação bidirecional da microbiota com o sistema nervoso central (SNC), envolvendo também o sistema nervoso entérico (SNE) e o sistema nervoso autônomo (SNA) (CASTRO, 2021). Além desses sistemas, as vias neurais aferentes e eferentes, o sistema imune e endócrino intercelular fazem parte dessa comunicação (ZORZO, 2017).

A alimentação participa desse processo influenciando na microbiota e na saúde do cérebro e podendo provocar mudanças nas cepas bacterianas, ou seja, os alimentos consumidos modulam a microbiota intestinal e podem influenciar no comportamento e na cognição (CASTRO, 2021).

Essa via intestino-cérebro interliga a microbiota com o centro da fome, saciedade e homeostase energética modulando o comportamento alimentar. Afetando a qualidade e quantidade do que é consumido (FERRARI, 2020).

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

O presente estudo tem como objetivo avaliar na literatura, através de uma revisão, a relação bidirecional entre a microbiota intestinal e o cérebro e como ambos possuem a capacidade de se comunicar modulando o comportamento alimentar de um indivíduo.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Compreender o funcionamento da microbiota intestinal.
- Descrever a compulsão alimentar frente a nutrição.
- Analisar a relação eixo intestino-cérebro em casos de compulsão alimentar.

3 JUSTIFICATIVA

O tema estudado é necessário, uma vez que os dados a respeito dos casos de transtorno de compulsão alimentar periódico são crescentes, sendo o distúrbio alimentar com maior prevalência mundial. Por isso, a necessidade de compreender os mecanismos pelos quais a microbiota intestinal e a compulsão alimentar estão interligadas. Sendo assim, espera-se atrair mais atenção ao tema, induzindo iniciativas a pesquisas de campo para uma conclusão mais assertiva sobre essa questão.

4 METODOLOGIA

Esta revisão bibliográfica considera evidências coletadas de estudos previamente realizados explorando a temática da relação bidirecional entre a microbiota intestinal e o transtorno de compulsão alimentar, bem como as vias responsáveis pela comunicação entre o eixo intestino-microbiota-cérebro. Além disso, o estudo discute também o conceito de disbiose da microbiota intestinal em relação às alterações no comportamento alimentar dos indivíduos e como o estresse pode afetar a microbiota.

Para a realização dessa pesquisa foi utilizado a base de dados PubMed, Scielo, Google Scholar, além de livros de fisiologia e microbioma. As palavras-chave usadas, isoladamente ou em associação, em português, espanhol e inglês, para identificar os artigos, foram: transtorno alimentar periódico (Binge eating disorder), microbiota intestinal (gut microbiome), eixo intestino-cérebro (gut-brain axis).

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 2000 à 2021; e como critério de exclusão: artigos que se afastaram do tema em questão, com abordagem tendendo mais para os aspectos genéticos do transtorno alimentar.

5 DESENVOLVIMENTO

5.1 MICROBIOTA INTESTINAL

Dentre todas as doenças existentes no mundo, as doenças infecciosas foram durante anos as mais comuns nos países desenvolvidos. Cólera, sarampo, varíola, pólio, entre outras são exemplos de doenças que assolavam o planeta no início do século XX, por conta dos hábitos sociais. Apesar do desconhecimento, os microrganismos eram os responsáveis pela disseminação dessas doenças (COLLEN, 2016, p.35 a 39).

No final do século XIX acreditava-se na teoria do miasma ou “ar ruim”, que dizia que as infecções eram causadas pela exposição à névoas tóxicas que se originavam em matérias em decomposição ou na água poluída e não pelos microrganismos, que já haviam sido descobertos 150 anos antes (COLLEN, 2016, p.41). Entretanto, em 1857 Louis Pasteur propôs a teoria dos germes, a qual alegava que os microrganismos eram os causadores de muitas doenças, sendo um ponto de partida para a compreensão da importância dos micro-organismos para a saúde humana (VAZ, 2020).

Nos dias atuais, as doenças infecciosas não são mais ameaças agudas para a saúde, com a entrada do século XXI houve uma ascensão das doenças crônicas, como as doenças autoimunes, obesidade, alergias, problemas digestivos e os problemas de saúde mental. Embora a genética desempenhe um papel importante nas doenças crônicas, foi descoberto que o genoma humano com toda sua complexidade apresenta apenas 20 mil genes - metade da quantidade de genes de um pé de arroz - que não controlam o corpo sozinho, eles recebem o auxílio de microrganismos presentes no corpo humano, mais especificamente no trato gastrointestinal (International Human Genome Sequencing Consortium, 2004).

O trato gastrointestinal é uma superfície composta por vilosidades, que realiza comunicação e troca com o ambiente externo e interno, realiza funções sensoriais receptoras, secretoras e mecânicas. Por meio do trato gastrointestinal que o indivíduo realiza nutrição, digestão, fermentação, absorção de nutrientes e reconhecimento

imunológico (GUARNER, 2007), pois ele é composto por uma comunidade de micróbios, sendo eles bactérias, fungos, vírus, protozoários e arqueias que vivem em comensalismo, onde tanto o hospedeiro (humano) quanto os micróbios se beneficiam. Essa comunidade dá origem à microbiota intestinal (FERRARI, 2020).

A microbiota é composta por mais de mil espécies de bactérias, sendo algumas delas: o filo das Firmicutes, a mais numerosa (64%) com os gêneros *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Enterococcus*, *Ruminococcus* e *Clostridium*, o filo das Bacteroidetes (23%) com os gêneros *Bacteroides* e *Prevotella*, o filo das Proteobacteria (8%) e *Acinetobacter* (3%) com o gênero das *Bifidobacterium* (HERMAN; BAJAKA, 2021) (CARBONE, 2021). Essas bactérias estão distribuídas ao longo do trato gastrointestinal, porém em menor quantidade no estômago e intestino delgado devido ao suco gástrico (PAIXÃO, 2016). Essa distribuição é heterogênea quando avaliada a diversidade e quantidade (ARANTES, 2020).

Para fins do estudo do microbioma da microbiota intestinal eram utilizadas como amostra as fezes, porém esse método não apresentava com precisão a composição pois essa colonização varia de acordo com a região do trato gastrointestinal e a maior parte das bactérias intestinais são de natureza anaeróbica e não crescem em meio de cultura, limitando os achados por esse tipo de estudo (GUARNER, 2007). Com o tempo, os estudos do microbioma passaram a utilizar as diferentes sequências de RNA para diferenciação das espécies. Atualmente, ao associar as duas técnicas se obteve maior sucesso, permitindo um estudo com maior detalhe (ARANTES, 2020).

A colonização da microbiota intestinal é mediada por sítios de adesão genéticos que são receptores de células presentes na mucosa intestinal, onde as diferentes espécies de bactérias se conectam. Portanto, para a colonização do intestino ocorrer é necessário que as bactérias se encaixem nesses sítios formando assim a microbiota natural (PAIXÃO, 2016), que é caracterizada por uma variabilidade interindividual, ou seja, é diferente para cada indivíduo. Portanto não possui uma estrutura única ou ideal, sendo classificada como microbiota saudável uma microbiota com grande variabilidade (GENTILE; WEIR, 2018).

O desenvolvimento da microbiota intestinal ocorre imediatamente após o nascimento do indivíduo e ao longo da vida vai se moldando de acordo com o tipo de

parto (normal ou cesárea), amamentação (aleitamento materno ou fórmula infantil), introdução alimentar, ambiente, uso de medicamentos em especial os antibióticos, estilo de vida, genética, hábitos alimentares e culturais (RINNINELLA et al. 2018). Quando o indivíduo completa 2 anos de idade sua microbiota atinge seu estado maduro, todavia ela possui uma plasticidade o que permite uma modulação de sua estrutura biológica (GENTILE; WEIR, 2018), através de estímulos internos e externos, como estilo de vida e escolhas alimentares (SINGH, 2017).

5.1.1 Funções da microbiota intestinal

As bactérias presentes na microbiota intestinal exercem funções importantes para a saúde do hospedeiro como ação antibacteriana, imunomodulação e produção de metabólitos alimentares (PAIXÃO, 2016).

5.1.1.1 Função antibacteriana

A função antibacteriana tem como objetivo promover uma resistência à proliferação de microrganismos patogênicos por meio de: barreiras presentes na mucosa como forma de proteção dos sítios de adesão impedindo a ligação e colonização (PAMPOLINI; MALHEIROS, 2011), competição por metabólitos e secreção de toxinas antimicrobianas (bacteriocinas) que inibem a proliferação de agentes patógenos (GUARNER, 2007).

5.1.1.2 Função imunomoduladora

A função imunomoduladora do intestino ocorre através da interação da microbiota natural com o epitélio intestinal. O sistema imune é complexo e no trato gastrointestinal é responsável pela resposta defensiva a agentes patológicos que possam influenciar no funcionamento do organismo, evitar uma resposta imune

acentuada a antígenos alimentares, além de realizar a diferenciação de microrganismos que vivem em simbiose e os que são maléficos e necessitam ser eliminados (PAMPOLINI; MALHEIROS, 2011). As respostas geradas pelo sistema imune podem ser inatas ou adquiridas, acontecendo em maior parte nos tecidos linfóides da mucosa (FRANCA, 2021).

No intestino podemos encontrar o GALT (gut associated lymphoid tissue) que é o tecido linfoide vinculado a mucosa intestinal. Nessa região encontramos células capazes de reconhecer agentes patógenos, essas células são providas de proteínas que reconhecem os padrões moleculares dos patógenos e assim ativam as células de defesa que irão se responsabilizar pela fagocitose dos antígenos liberando citocinas a fim de atrair mais células de defesa para o local, desencadeando a resposta imunológica inata. Esses mesmos fagócitos serão responsáveis pela ativação da resposta imunológica secundária (adquirida), fornecendo assim uma resposta imunológica precisa (FRANCA, 2021).

5.1.1.3 Produção de metabólitos alimentares

A produção de metabólitos ocorre a partir da dieta, que é responsável por fornecer nutrição tanto para o hospedeiro como para as bactérias do sistema gastrointestinal. Os micro-organismos intestinais regulam o metabolismo de elementos dietéticos que não foram digeridos pelo hospedeiro no intestino delgado, esses alimentos têm o potencial de serem substratos para bactérias no cólon, produzindo energia a partir deles. Os principais substratos são: os carboidratos dietéticos, incluindo amidos resistentes, fibras dietéticas (celulose, hemicelulose, pectina e inulina), açúcares não absorvidos e álcoois açucarados, assim como proteínas dietéticas, e proteínas de enzimas pancreáticas. O catabolismo desses substratos são responsáveis por produzir ácidos graxos de cadeia curta (acetato, propionato e butirato) e gases (dióxido de carbono, hidrogênio molecular e metano), a degradação proteica também produz ácidos graxos de cadeia ramificada, amônia, sulfeto de hidrogênio, aminas e fenóis (MONTALTO, 2009).

Além disso, no intestino ocorre também a síntese de algumas vitaminas como vitamina K e vitaminas do complexo B (especialmente B12, mas também B2, B6 e B9) por intermédio das bactérias intestinais (MAYORGAS; SALAS, 2021).

5.1.2 Disbiose

Embora a microbiota intestinal humana ocasionalmente esteja suscetível a sofrer perturbações agudas, é provável que a sua composição não sofra alterações relevantes pois apresenta uma plasticidade que permite com que ela retorne à composição original. No entanto, quando exposta constantemente a uma variedade de fatores de estresse provocados por estilos de vida modernos, tais como beber água clorada, consumir aditivos alimentares, e estar exposta a contaminantes como metais pesados, pesticidas, antibióticos, poluentes orgânicos e micotoxinas, pode gerar uma alteração na composição da microbiota intestinal ao longo do tempo (ARNETH, 2018).

Essa alteração é denominada de disbiose intestinal: uma perturbação em uma ecologia inicialmente equilibrada que pode prolongar, exacerbar ou induzir um efeito prejudicial à saúde. Essa disbiose do microbioma intestinal têm sido relacionadas a diversas doenças como: esclerose múltipla, câncer, diabetes, autismo, distúrbios alimentares etc (LLOYD-PRICE; ABU-ALI; HUTTENHOWER, 2016).

A disbiose causa uma mudança nas colonizações da microbiota, essa alteração modula comportamentos cerebrais ligados ao consumo alimentar, pois acentua a proliferação de espécies pró-inflamatórias ou patogênicas (CASTRO et al, 2021), que alteram a regulação de neurotransmissores e neuro-hormônios que possuem correlação com controle de fome e saciedade (TORELLY, 2021), uma vez que diversos neurotransmissores e neuro-hormônios que estão associados a esse controle são produzidos por espécies comensais da microbiota intestinal (ARANTES, 2020).

5.2 TRANSTORNO ALIMENTAR: COMPULSÃO ALIMENTAR

Um dos fatores que podem estimular essa alteração no estado normal da microbiota intestinal é o estresse psicológico, por meio do eixo intestino-cérebro (veremos com mais detalhe no próximo capítulo) que pode afetar o sistema nervoso central e, como resultado, alterar o humor e comportamento do hospedeiro e afetar a regulação do apetite e do peso corporal. Além disso, é possível que essa disbiose intestinal, contribua para fisiopatologia da compulsão alimentar e outros transtornos alimentares, o que pode resultar em depressão, disforia ou ansiedade (HERMAN; BAJAKA, 2021).

A etiologia dos transtornos alimentares (TA) é multifatorial, pode ter relação com fatores sociais, individuais e biológicos (HERMAN; BAJAKA, 2021). Os números de pessoas com transtornos alimentares vêm crescendo devido a um aumento de distorções da imagem corporal e da influência midiática, sendo os principais transtornos a bulimia nervosa (BN), anorexia nervosa (AN) e a compulsão alimentar periódica (SALOMÃO, 2021).

Dentro desses fatores biológicos, além da predisposição genética, podemos encontrar a ação de diversos neurotransmissores e hormônios, que regulam e influenciam na fome e na saciedade diretamente ou indiretamente (através do estresse, ansiedade) (HERMAN; BAJAKA, 2021). Alguns desses neurotransmissores são sintetizados ou sua liberação é influenciada pela microbiota intestinal, apontando uma relação entre alterações da microbiota intestinal, a chamada disbiose, na tendência do desenvolvimento ou acentuação de transtornos alimentares (CARBONE, 2021).

5.2.1 Compulsão alimentar

De uma perspectiva neurológica, os episódios de compulsão alimentar são influenciados por hormônios e neurotransmissores, que têm uma influência negativa no humor, como por exemplo o cortisol que é liberado durante o estresse psicológico, o que tem um impacto no controle do apetite e da ingestão alimentar (GLUCK, 2006).

Em pacientes com compulsão alimentar a exposição ao estresse aumenta a tendência de comer em excesso. Além de, alguns estudos confirmarem que em indivíduos que apresentam esse distúrbio o sistema de recompensa é mais fortemente ativado pelos alimentos do que em pessoas que não apresentam, o que indica que, nas pessoas com transtorno compulsivo alimentar periódico, a alimentação é um método muito eficaz de compensação das emoções negativas (HERMAN; BAJAKA, 2021).

Apesar de ser descrito por Stunkard (1959) nos anos 50 pela primeira vez, o TCAP só entrou em uma categoria diagnóstica em 1994, quando foi englobado ao Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) em seu apêndice B, sendo indicado como um transtorno que necessitava de maiores estudos para sua caracterização (AZEVEDO; SANTOS; FONSECA, 2004).

Atualmente o TCAP é um distúrbio caracterizado por episódios de consumo excessivo de alimentos até o indivíduo se sentir desconfortavelmente cheio em um período de duas horas, ao comparar com o consumo alimentar de pessoas que não possuem esse distúrbio durante esse mesmo período de tempo (a quantificação dessa ingestão excessiva ainda é um desafio) (ERSKINE; WHITEFORD, 2018) (BLOC, 2019). Esses episódios devem ocorrer com uma frequência de duas vezes na semana dentro de um período de seis meses em que não são acompanhados de comportamentos compensatórios: purgação, exercícios físicos em excesso, abuso de cafeína ou uso de drogas tais como a cocaína, dietas sem acompanhamento nutricional, longos períodos de jejum como nos casos de anorexia e bulimia visando a perda ou manutenção de peso (CORTEZ; ARAÚJO; RIBEIRO, 2011).

Entretanto, esses episódios afloram sentimentos e emoções como culpa, ansiedade, angústia, vergonha, nojo, descontrole e depressão, afetando assim negativamente a saúde e qualidade de vida do indivíduo (ERSKINE; WHITEFORD, 2018) (BLOC, 2019). Um comedor compulsivo é caracterizado por elementos subjetivos que abrangem a sensação da perda de controle e elementos objetivos que representam o consumo alimentar (AZEVEDO; SANTOS; FONSECA, 2004).

O TCAP é o distúrbio alimentar mais recorrente, e é um problema de saúde pública em grande parte dos países (GUERDJIKOVA, 2017). Na população geral sua prevalência é de 2%, e foi avaliado em um estudo que dentre um grupo de adolescentes que estavam em busca de tratamento para emagrecer, 30%

apresentavam compulsão alimentar (APPOLINÁRIO; CLAUDINO, 2000). De acordo com dados do Manual de Diagnóstico e Estatística das Doenças Mentais (DSM-V) a prevalência da compulsão alimentar é mais comum em pessoas que visam a perda de peso, e é equivalente tanto para mulheres das minorias raciais e étnicas quanto para mulheres brancas (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION et al. 2014).

Quando comparada com outros transtornos a prevalência da compulsão alimentar em mulheres é de 3,5%, enquanto em outros distúrbios como a anorexia e a bulimia nervosa é de 0,9% e 1,5% respectivamente. No sexo masculino a prevalência de TCAP é de 2,0%, enquanto a anorexia é de 0,3% e a bulimia de 0,5%. Além disso, mesmo somado os valores de prevalência da anorexia e da bulimia em cada sexo a compulsão alimentar supera esses valores, sendo o distúrbio mais comum e recorrente (GUERDJIKOVA, 2017).

É um distúrbio alimentar comum entre obesos, porém nem todo paciente que sofre do transtorno da compulsão alimentar sofre de excesso de peso (ARANTES, 2020). O comedor compulsivo com obesidade é uma subcategoria dentro a população obesa. Estudos apontam que obesos compulsivos ingerem mais alimento do que aqueles que são obesos não compulsivos, e esse distúrbio é também recorrente em pessoas que buscam a anos dietas e possuem um histórico de tentativas fracassadas de perda de peso e de controle da ingestão de alimentos (AZEVEDO; SANTOS; FONSECA, 2004).

O aumento da taxa de incidência dos distúrbios alimentares está relacionado com a industrialização, globalização e ocidentalização das regiões. O Brasil se destaca com maior prevalência de casos de compulsão alimentar periódica ao longo da vida, com uma taxa de 4,7%, quando comparados com países da América Latina como México com 1,6%, e Colômbia com 0,9% (KOLAR et al, 2016).

Embora a causa da compulsão alimentar não seja compreendida por completo, existem alguns fatores de risco para o desenvolvimento desse distúrbio que podem ser divididos em: sociais, individuais (incluindo psicológicos) e biológicos (incluindo genéticos) (SHAHYAD et al, 2018). Um fator de risco fundamental para os distúrbios alimentares é o modelo de influência tripartite que avalia a influência dos pais, dos companheiros e dos meios de comunicação social que favorecem a insatisfação

corporal (por meio da internalização e a comparação social de padrões inalcançáveis) (SILVA; MARÔCO; CAMPOS, 2019).

5.2.2 Composição da microbiota intestinal e compulsão alimentar

A composição da microbiota intestinal saudável está relacionada com a produção de neurotransmissores e neuro-hormônios. Quando há um desbalanço nessa composição toda cascata de produção é alterada, influenciando no funcionamento adequado do controle cerebral da fome e saciedade, podendo auxiliar no desenvolvimento de episódios de compulsão alimentar (RHEE et al., 2009) (CRYAN et al., 2012).

Um estudo realizado com 25 pacientes do sexo feminino portadoras de Anorexia Nervosa, em que foi analisado o sequenciamento do RNAr 16S e 23S, foram divididos em dois subgrupos: Anorexia Nervosa restritiva (n=14) e Anorexia Nervosa do tipo compulsiva (n=11), e um grupo controle com 21 pacientes. Foi observado que comparando com os indivíduos controle, os pacientes com Anorexia Nervosa Compulsiva apresentaram níveis de *Clostridium leptum*, *B. fragilis*, e *Streptococcus spp.* menores (Morita et al., 2015).

Outro estudo, realizado em pacientes obesos dos sexos feminino e masculino de 3 hospitais universitários da Bélgica foram divididos em 2 grupos, um apresentando compulsão alimentar (n=42) e o outro sem a presença desse distúrbio alimentar (n=59). Ao comparar a composição da microbiota intestinal entre esses dois grupos, foi observado um aumento nos níveis de *Anaerostipes*, enquanto os níveis de *Akkermansia* e *Intestinimonas* estavam reduzidos (LEYROLLE et al., 2021).

Com relação ao aumento das *Anaerostipes*, sugere que esse gênero bacteriano pode desempenhar um papel na modulação do comportamento do indivíduo. A *Akkermansia* é responsável por produzir ácidos graxos de cadeia curta, que contribuem para a regulação da imunidade, e peptídeos intestinais envolvidos no comportamento da ingestão alimentar, quando reduzida pode gerar uma mudança no comportamento alimentar. As *Intestinimonas* se apresentavam reduzidas, podendo prejudicar a produção dos ácidos graxos de cadeia curta que são metabólitos

extremamente importantes na manutenção da função intestinal (LEYROLLE et al., 2021).

5.3 EIXO INTESTINO-CÉREBRO

O intestino apresenta um papel importante na regulação das respostas homeostáticas e das não-homeostáticas, isso porque, esse órgão apresenta seu próprio sistema nervoso conhecido como sistema nervoso entérico. Devido a sua rede de comunicação direta com o sistema nervoso central, que liga os sinais intestinais por meio do nervo vago a centros cognitivos e de recompensa no cérebro, modulando desta forma as respostas comportamentais. Essa rede é conhecida como eixo intestino-cérebro, que é um eixo bidirecional que pode ser afetado por fatores presentes na vida cotidiana como o estresse físico, ambiental e/ou psicológico (LANDEIRO, 2016).

Aprofundando nesse eixo existe um segmento denominado de eixo microbiota-intestino-cérebro, uma vez que os micro-organismos presentes na microbiota intestinal possuem a capacidade de interagir com o sistema neuroendócrino do hospedeiro, sistema nervoso entérico, sistema autônomo e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e influenciar a resposta do cérebro, e assim modificar o comportamento do hospedeiro. Essa interação é mediada pela produção de metabólitos alimentares pelos micro-organismos simbióticos presentes na microbiota, sendo eles os ácidos graxos de cadeia curta, os ácidos graxos conjugados, e seus metabólitos neuro ativos como a serotonina, e o GABA (GARCÍA-CABRERIZO et al. 2021).

5.3.1 Nervo vago

O nervo vago é uma via modulatória extremamente importante na comunicação entre a microbiota e o cérebro, em que as fibras nervosas do nervo vago aferente estão em contato por toda parede digestiva, mas não apresentam comunicação com a barreira do epitélio intestinal. Portanto, elas respondem apenas a sinais microbianos

indiretos, como os neurotransmissores, ou ácidos graxos de cadeia curta (LIMA et al. 2017).

Existem duas maneiras pelas quais essas substâncias atravessam a barreira e sinalizam o nervo vago: difundindo através da parede epitelial, ou por meio da interação com as células enteroendócrinas. Além disso, nas fibras presentes no nervo vago são encontrados receptores específicos de hormônios gastrointestinais, como a colecistocinina (CCK), peptídeo-1 tipo glucagon (GLP-1), peptídeo YY (PYY) e grelina, que utilizam esse nervo para transmitir sinais ao SNC. Evidenciando também o papel modulador do comportamento do hospedeiro através dos micro-organismos presentes na microbiota do trato digestivo por meio do nervo vago (SILVA, 2019).

5.3.2 Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA)

O eixo Hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) é composto por um conjunto complexo de vias e interações entre o hipotálamo, a glândula hipófise e as glândulas suprarrenais, ele é responsável por regular os sistemas homeostáticos do corpo - como o sistema imune, sistema metabólico, emoções e humor - e é o principal coordenador na função de controlar a resposta ao estresse. Esse eixo funciona a partir da liberação do hormônio liberador de corticotrofina (CRF) e vasopressina do hipotálamo que irá estimular a glândula hipófise a liberar o hormônio corticotrofina ou adrenocorticotrófico (ACTH) que irá agir na adrenal. A glândula adrenal secretará hormônios glicocorticoides como o cortisol. O estresse gera um aumento na liberação de ACTH hiper estimulando essa via, e, portanto, aumentando o cortisol (ALLEN; SHARMA, 2018).

Embora existam vários fatores que estimulem o comer compulsivo, um deles é o estresse, tanto como resultado de pressões psicossociais ou distúrbios psíquicos e físicos. O cortisol é o principal glicocorticoide produzido pelo córtex suprarrenal, ele regula a secreção de ACTH por meio de um mecanismo de feedback inibindo o eixo HPA de forma direta, e quando aumentado cronicamente esse hormônio tem função excitatória, como: mudança no recrutamento na rede de resposta ao estresse a partir da elevação do CRF; aumento da ingestão de comidas agradáveis, e da atividade

compulsiva prazerosa (ingestão de gorduras, açúcar). Esses mecanismos influenciam na modulação do comportamento alimentar, e também no armazenamento de energia (BUENO; GOUVÊA, 2011).

Ao associar o eixo HPA e a microbiota intestinal é possível observar uma correlação bidirecional entre eles (BHARWANI et al. 2016), em que o estresse pode alterar a composição da microbiota intestinal (causando uma disbiose), assim como a microbiota pode influenciar as respostas desse eixo (FRANKIENSZTAJN; ELLIOTT; KOREN, 2020). Essa modulação intestinal do eixo HPA ocorre por meio do sistema imune e da produção de metabólitos bacterianos como os ácidos graxos de cadeia curta e os neurotransmissores, gerando uma resposta no hospedeiro que contribui para o desenvolvimento de distúrbios no SNC (REA; DINAN; CRYAN, 2016).

5.3.3 Neurotransmissores, neuromoduladores e hormônios

Esses metabólitos produzidos pelos micro-organismos presentes na microbiota podem modular diretamente ou indiretamente o SNC e afetar o SNA. Algumas cepas bacterianas influenciam a secreção hormonal intestinal, e o nervo vago assimila essas alterações causadas por neurotransmissores, neuromoduladores e hormônios como: serotonina (5-TH), ácido gama-aminobutírico (GABA), leptina, grelina, dopamina (DA), noradrenalina (NA), colecistocinina (CCK), NPY (CORTEZ; ARAÚJO; RIBEIRO, 2011), GLP1, PYY e atua mediando nos aspectos fisiológicos (apetite, saciedade, estresse e humor) através das vias neuroendócrinas hipotalâmicas (NOVELLE, 2021).

A produção de neurotransmissores se dá através da disponibilidade de seus precursores, que em sua grande maioria contém aminas biogênicas formadas a partir de tirosina, histidina e triptofano (FEIJÓ; BERTOLUCI; REIS, 2011), triptofano esse que é sintetizado por bactérias presentes na microbiota intestinal, onde sua produção é dependente da qualidade das bactérias existentes (CASTRO et al, 2021).

5.3.3.1 Serotonina

Embora seja um neurotransmissor amplamente utilizado por todo corpo, 95% da serotonina é produzida no trato gastrointestinal. Dentro desse percentual, cerca de 90% são produzidas pelas células enterocromafinas (VEDOVATO et al. 2014) - tipo de células epiteliais intestinais especializadas em produzir serotonina (5-HT) em resposta a microbiota intestinal, estimulação mecânica, e metabólitos (BELLONO et al., 2017) - pode ser produzida por *Streptococcus*, *Escherichia*, *Enterococcus* (ARANTES, 2020) e 10% é produzida nos neurônios entéricos (BELLONO et al., 2017).

Esse neurotransmissor é um metabólito do aminoácido triptofano e está associado à regulação da mobilidade intestinal, no humor, no sono, no apetite, na regulação do ciclo circadiano, liberação de hormônios, temperatura corporal, apetite e no comportamento dos indivíduos (CASTRO et al, 2021). Sendo assim, alterações nos níveis de serotonina acabam desregulando diversas atividades do nosso corpo, podendo gerar ansiedade, depressão, fadiga e atenuação do apetite. Baixos níveis de serotonina estão associados ao consumo e preferência à alimentos doces e refinados, quando comparado a níveis equilibrados esse consumo é controlado pela saciedade do indivíduo (FEIJÓ; BERTOLUCI; REIS, 2011).

O controle da fome e saciedade pela serotonina se dá por meio de receptores que controlam a redução da ingestão alimentar através da liberação de antagonistas da serotonina, como quipazina, meta-clorofenilpiperazina e d-norfenfluramina. Além disso, a serotonina possui ação inibitória e reguladora de atividades psíquicas, sua grande influência nas atividades cerebrais pode inibir ou estimular o ácido gama-aminobutírico (GABA) (FEIJÓ; BERTOLUCI; REIS, 2011).

5.3.3.2 Ácido gama-aminobutírico (GABA)

O ácido gama-aminobutírico (GABA) é um neurotransmissor inibitório do Sistema Nervoso Central, ele é responsável por modular ações fisiológicas e psicológicas, e possui receptores por toda extensão do corpo dos hospedeiros (MEDEIROS; COSTA, 2020). Atualmente, foi observado a relação entre a alteração

na neurotransmissão gabaérgica e diversos distúrbios do SNC, como: distúrbios comportamentais e distúrbios relacionados ao SNE como nas funções de motilidade intestinal, esvaziamento gástrico, nocicepção e secreção ácida. Algumas das bactérias presentes na microbiota são capazes de produzir esse neurotransmissor, como organismos do gênero *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* (STRANDWITZ, 2018).

Além disso, o neurotransmissor GABA tem sido indicado como um inibidor da ingestão de alimentos no hipotálamo lateral. Ele atua como um sítio de integração de mecanismos de controle de comportamento alimentar, uma vez que o hipotálamo lateral possui conexões em diversas áreas do cérebro, tanto intra como extras hipotalâmicas. Estudos indicam que em ratos saciados o bloqueio de receptores de GABA na região do hipotálamo lateral gera fome. Entretanto, a ativação crônica dos receptores específicos do tipo A do GABA gera uma diminuição na ingestão alimentar, que conseqüentemente ocasiona uma perda de peso. Com relação ao comportamento motivado e a dependência, os neurônios dopaminérgicos encontrados no hipotálamo ventro-tegmentar são responsáveis por realizar a modulação desses comportamentos (CORTEZ; ARAÚJO; RIBEIRO, 2011).

5.3.3.3 Leptina

A leptina é um hormônio peptídico secretado pelo tecido adiposo, responsável por regular a ingestão de alimentos através da sinalização hipotalâmica da saciedade, e a taxa metabólica, além de possuir um papel importante na patogênese de transtornos alimentares (HERMSDORFF; VIEIRA; MONTEIRO, 2006).

No hipotálamo e na área tegmentar ventral existem receptores de leptina que podem auxiliar na regulação do comportamento alimentar. Essa regulação se dá por dois fatores, através dos metabólitos produzidos pelas bactérias presentes na microbiota intestinal, que estimulam as células enteroendócrinas a secretarem peptídeos como a leptina, que ao sinalizar o hipotálamo reduz a descarga de dopamina que induz a diminuição da ingestão alimentar (CORTEZ; ARAÚJO; RIBEIRO, 2011). Além de por meio do mimetismo molecular atuar na síntese de aminoácidos homólogos aos neuropeptídeos endógenos que atuam diretamente na

regulação da ingestão alimentar. Reiterando que a composição e diversidade do microbioma presente no trato gastrointestinal pode ser responsável por alterações no comportamento e na ingestão alimentar do hospedeiro (GARCÍA-CABRERIZO et al. 2021).

5.3.3.4 Grelina

A grelina é um hormônio peptídico orexigênico produzido por células presentes no tecido estomacal e secretada em menor quantidade pelo intestino, hipotálamo, hipófise e outros tecidos (POLIŃSKA; MATOWICKA-KARNA; KEMONA, 2011). Esse hormônio aumenta durante períodos de jejum, ou seja, períodos pré-prandial indicando ao Sistema Nervoso Central através da ativação hipotalâmica a necessidade de ingerir alimentos (CORTEZ; ARAÚJO; RIBEIRO, 2011).

É um hormônio conhecido como iniciador de refeição e está associado ao esvaziamento gástrico (POLIŃSKA; MATOWICKA-KARNA; KEMONA, 2011), pois influencia nos movimentos peristálticos, na secreção de enzimas digestivas e ativação de funções pancreáticas (HALPERN; RODRIGUES; COSTA, 2004). Ademais, a grelina atua sobre o sistema de recompensa aumentando a sensação de recompensa alimentar, além de modular a escolha e preferência sobre os alimentos (GARCÍA-CABRERIZO et al. 2021).

5.3.3.5 Dopamina e Noradrenalina

A dopamina é a catecolamina mais presente no cérebro, sendo um dos principais neurotransmissores no comportamento compensador, na microbiota os gêneros *Bacillus* e *Serratia* são responsáveis por sua produção (RIBEIRO; SANTOS, 2013). A via mesolímbica é uma via dopaminérgica que ao ativar o sistema de recompensa cerebral estimula comportamentos gratificantes, como a alimentação (KAUFMANN et al, 2021).

Alguns comportamentos como comer compulsivamente, geram uma liberação de dopamina na região mesolímbica reforçando uma sensação de bem-estar e prazer através de comportamento compensatórios que suprem a hipofunção do hormônio dopamina (KAUFMANN et al, 2021).

A noradrenalina é um neurotransmissor envolvido no comportamento, cognição, memória, aprendizagem e atenção, é conhecido principalmente pela função excitatória em situações de ação e alerta. Na microbiota a noradrenalina ou norepinefrina pode ser sintetizada pelos gêneros *Escherichia*, *Bacillus* e *Saccharomyces* (RIBEIRO; SANTOS, 2013). Estudos demonstram que pacientes com transtornos alimentares possuem uma redução nos níveis de noradrenalina no sistema nervoso central e periférico, tendo em vista que esse neurotransmissor participa de regulações neuroendócrinas, a noradrenalina estimula a ingestão alimentar através da ativação de receptores α -noradrenérgicos periventriculares, podendo assim estar relacionada ao comportamento alimentar compulsivo (SILVEIRA, 2004).

5.3.3.6 Colecistocinina (CCK)

A colecistocinina (CCK) é um hormônio peptídico gastrointestinal produzido por células endócrinas intestinais. Age no trato gastrointestinal e em áreas específicas do cérebro. No sistema nervoso se localiza junto com a dopamina nos neurônios (SERQUIZ, 2012) e pode incidir no hipotálamo ventromedial influenciando na sensação de saciedade e restringindo a ingestão alimentar (CORTEZ; ARAÚJO; RIBEIRO, 2011).

5.3.3.7 Neuropeptídeo Y (NPY)

O neuropeptídeo Y (NPY) é um neurotransmissor que causa o estímulo da alimentação, ele responde às alterações na energia, diminuindo após a realimentação e aumentando com o jejum. (SCHNEEBERGER; GOMIS; CLARET, 2014).

Independente do consumo alimentar, quando há o aumento do tônus do NPY ocorre uma redução do gasto de energia, causando uma diminuição na produção de calor a partir da gordura marrom, atenuando a atividade do nervo simpático, e reduzindo a atividade do eixo da tireoide (WYNNE et al, 2005).

Além disso, estudos realizados com ratos demonstraram que a partir da injeção do peptídeo NPY no cérebro desses animais, gerou um efeito acentuado sobre o estímulo alimentar. Essa substância se apresenta em quantidades aumentadas no fluido cérebro-espinhal em pacientes que possuem bulimia, a qual é caracterizada por períodos de compulsão alimentar acompanhados de comportamentos compensatórios. Junto a isso, a liberação de acetilcolina está associada ao aumento do NPY no hipocampo, responsável por ativar funções límbicas, que estão associadas com distúrbios de compulsão alimentar, como a memória e reforço da memória (CORTEZ; ARAÚJO; RIBEIRO, 2011).

5.3.3.8 Peptídeo tirosina tirosina (PYY)

O peptídeo tirosina tirosina (PYY) é um hormônio peptídico intestinal secretado pelas células endócrinas L, predominantemente na porção distal do intestino delgado e grosso. Esse hormônio é conhecido como “finalizador de refeição”, sendo sua liberação proporcional a quantidade de calorias ingeridas (WYNNE et al, 2005).

Os níveis de PYY atingem seu ápice após a refeição, alcançando um platô após 1-2 horas e permanecem aumentados por até 6 horas. A composição da refeição também influencia a sua liberação, quanto maior a ingestão de gordura, mais altos são os níveis de PYY. Quando os níveis de PYY, CCK e grelina estão alterados, como resposta a ingestão de alimentos, podem apresentar um papel importante na perpetuação do comportamento pós compulsão alimentar em pacientes com distúrbios alimentares, como na bulimia e transtorno de compulsão alimentar (SMITKA et al, 2021).

5.3.3.9 Peptídeo-1 tipo glucagon (GLP-1)

O peptídeo-1 tipo glucagon é um hormônio, que apresenta efeito de incretina, produzido nas células enteroendócrinas específicas do intestino delgado distal e no cérebro, e é secretado pelas células L intestinais. Ele age de maneira semelhante ao PYY, em que durante períodos de jejum os níveis de GLP1 são baixos, e períodos pós-prandial esses níveis aumentam (SCHNEEBERGER; GOMIS; CLARET, 2014).

Esse hormônio é responsável também por outras funções importantes como o controle da ingestão alimentar e da secreção de insulina, e é modulado pela microbiota intestinal. A supressão do apetite pode ser mediada por duas vias (com papel periférico e central): a partir dos aferentes vagais locais e pelo mecanismo de feedback intestino-cérebro (GOMES; HOFFMANN; MOTA, 2018). Estudos sugerem que o GLP1 possui possível eficácia em promover saciedade e na relação do comer compulsivo associado a uma percepção deficiente da saciedade, além disso os receptores agonistas desse hormônio podem abrandar a recompensa alimentar antecipada, uma vez que se acredita que o transtorno alimentar periódico pode estar conectado a uma maior sensibilidade à recompensa alimentar (MCELROY et al, 2018).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A relação entre o eixo intestino-cérebro e patologias é amplamente estudada há anos, relacionando-os com as mais diversas doenças como doenças autoimunes, doenças mentais e até distúrbios alimentares como anorexia nervosa, bulimia e compulsão alimentar periódica. Embora seja de conhecimento que as interações entre a microbiota intestinal e o sistema nervoso estejam envolvidos na patofisiologia dos distúrbios alimentares, os estudos ainda estão começando a questionar os mecanismos pelos quais esses sistemas estão interligados, como de fato a microbiota sinaliza o cérebro a fim de regular e alterar o comportamento alimentar.

Uma hipótese observada nos estudos sobre como esses mecanismos afetam o sistema nervoso, com mais especificidade no distúrbio de compulsão alimentar periódica, é o eixo intestino-microbiota-cérebro que modula o Sistema Nervoso através dos metabólitos produzidos pelos micro-organismos presentes na microbiota intestinal. Muitos neurotransmissores e hormônios (ou análogos) são produzidos por bactérias presentes na microbiota e suas produções são conduzidas de acordo com a composição do microbioma que é moldado e alterado principalmente de acordo com alimentação e estilo de vida. Esses metabólitos agem no cérebro por meio de algumas vias, como a do Nervo Vago, e o eixo Hipotálamo-hipófise-adrenal.

Além disso, outro ponto importante é que a grande maioria dos estudos sobre essa temática ainda são realizados em animais, que são básicos na compreensão dos mecanismos moleculares, portanto ainda são necessários mais estudos que abordem com maior profundidade o tema e que use o corpo humano como objeto de estudo. Com isso, não se pode afirmar que a disbiose da microbiota intestinal é uma causa ou uma consequência da compulsão alimentar.

7 REFERÊNCIAS

ALLEN, Mary J.; SHARMA, Sandeep. **Physiology, adrenocorticotrophic hormone (ACTH)**. 2018. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29763207/>. Acesso em 22 ago 2022.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION et al. **DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. Artmed Editora, 2014. Disponível em https://dislex.co.pt/images/pdfs/DSM_V.pdf Acesso em 20 ago 2022. *Ebook*

APPOLINÁRIO, José Carlos; CLAUDINO, Angélica M. Transtornos alimentares. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 22, p. 28-31, 2000. Disponível em <https://www.scielo.br/j/rbp/a/P6XZkzr5nTjmdVBTYyJVZPD/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em 20 ago 2022.

ARANTES, Rachel et al. The Possible Influence of Microbiota on Food Compulsion. **Open Acc J Bio Sci**. May-June - 2(3): 353-358, 2020. Disponível em <https://biomedscis.com/pdf/OAJBS.ID.000179.pdf>. Acesso em 15 ago 2022.

ARNETH, Borros M. Gut–brain axis biochemical signalling from the gastrointestinal tract to the central nervous system: gut dysbiosis and altered brain function. **Postgraduate medical journal**, v. 94, n. 1114, p. 446-452, 2018. Disponível em <https://pmj.bmj.com/content/94/1114/446.info>. Acesso em 15 ago 2022.

AZEVEDO, Alexandre Pinto de; SANTOS, Cimâni Cristina dos; FONSECA, Dulcineia Cardoso da. Transtorno da compulsão alimentar periódica. **Archives of Clinical Psychiatry** (São Paulo), v. 31, p. 170-172, 2004. Disponível em <https://www.scielo.br/j/rpc/a/Mbjb77bcDLvBc4HPNgkT7Yn/?lang=pt>. Acesso 19 jun 2022.

BELLONO, Nicholas W. et al. Enterochromaffin cells are gut chemosensors that couple to sensory neural pathways. **Cell**, v. 170, n. 1, p. 185-198. e16, 2017. Disponível em

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867417305950>. Acesso em 23 ago 2022.

BHARWANI, Aadil et al. Structural & functional consequences of chronic psychosocial stress on the microbiome & host. **Psychoneuroendocrinology**, v. 63, p. 217-227, 2016. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306453015009348>. Acesso em 25 ago 2022.

BLOC, Lucas Guimarães et al. Transtorno de compulsão alimentar: revisão sistemática da literatura. **Revista Psicologia e Saúde**, v. 11, n. 1, p. 3-17, 2019. Disponível em <https://www.redalyc.org/journal/6098/609863968001/609863968001.pdf>. Acesso 19 jun 2022.

BUENO, Juliano Ribeiro; GOUVÊA, Cibele Marli Cação Paiva. Cortisol e exercício: efeitos, secreção e metabolismo. **Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício (RBPFEEX)**, v. 5, n. 29, p. 7, 2011. Disponível em <https://portalatlanticaeditora.com.br/index.php/revistafisiologia/article/download/3443/5426#:~:text=o%20exerc%C3%ADcio%20induz%20aumento%20da,tecidos%20de%20tais%20efeitos%20delet%C3%A9rios>. Acesso em 24 ago 2022.

CARBONE, Elvira Anna et al. A systematic review on the role of microbiota in the pathogenesis and treatment of eating disorders. **European Psychiatry**, v. 64, n. 1, 2021. Disponível em <https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/C7944EEB0B1EC279F348CAC2A13A4CC8/S0924933820001091a.pdf/a-systematic-review-on-the-role-of-microbiota-in-the-pathogenesis-and-treatment-of-eating-disorders.pdf> Acesso em 13 ago 2022.

CASTRO, Michele Lacerda et al. A influência da alimentação na microbiota e a relação com distúrbios como ansiedade e depressão The influence of food on the microbiota and its relationship with disorders such as anxiety and depression. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 7, p. 74087-74111, 2021. Disponível em <https://scholar.archive.org/work/iv46rybpdvb4lohpjkwrcvoq4/access/wayback/https://>

brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/download/33442/pdf Acesso em 15 ago 2022.

COLLEN, A. **10% Humano: Como os micro-organismos são chave para a saúde do corpo e da mente**. Rio de Janeiro: Sextante, 2016.

CORTEZ, Célia Martins; ARAÚJO, E. A.; RIBEIRO, Marta Velasque. Transtorno de compulsão alimentar periódico e obesidade. Binge eating disorder and obesity. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 40, n. 1, p. 94-102, 2011. Disponível em <http://www.acm.org.br/revista/pdf/artigos/855.pdf>. Acesso em 20 ago 2022.

CRYAN, John F.; DINAN, Timothy G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature reviews neuroscience*, v. 13, n. 10, p. 701-712, 2012. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22968153/>. Acesso em 15 set 2022.

ERSKINE, Holly E.; WHITEFORD, Harvey A. Epidemiology of binge eating disorder. **Current opinion in psychiatry**, v. 31, n. 6, p. 462-470, 2018. Disponível em https://journals.lww.com/co-psychiatry/Abstract/2018/11000/Epidemiology_of_binge_eating_disorder.7.aspx. Acesso em 20 ago 2022.

FEIJÓ, Fernanda de Matos; BERTOLUCI, Marcello Casaccia; REIS, Cíntia. Serotonina e controle hipotalâmico da fome: uma revisão. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, p. 74-77, 2011. Disponível em <https://www.scielo.br/j/ramb/a/b6tthY6bXkMCsmrzHwj97NN/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em 24 ago 2022.

FERRARI, Angélica Simões. Microbiota e preferências alimentares: qual a relação. **Rev Bras Nutr Func**; 46(81), 2020 doi: 10.32809/2176-4522.46.81.02. Disponível em <https://www.vponline.com.br/porta/ noticia/pdf/67e6915330db763279930628f704f144.pdf>. Acesso em 15 ago 2022.

FRANCA, Greik Machado et al. O Efeito Imunomodulador da Microbiota Intestinal, as consequências de seu desequilíbrio e a profilaxia probiótica. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 7, n. 9, p. 151-175, 2021. Disponível em <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/2134>. Acesso em 13 ago 2022.

FRANKIENSZTAJN, Linoy Mia; ELLIOTT, Evan; KOREN, Omry. The microbiota and the hypothalamus-pituitary-adrenocortical (HPA) axis, implications for anxiety and stress disorders. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 62, p. 76-82, 2020. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31972462/>. Acesso em 24 ago 2022.

GARCÍA-CABRERIZO, Rubén et al. Microbiota-gut-brain axis as a regulator of reward processes. **Journal of Neurochemistry**, v. 157, n. 5, p. 1495-1524, 2021. Disponível em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jnc.15284>. Acesso em 26 ago 2022

GENTILE, Christopher L.; WEIR, Tiffany L. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. **Science**, v. 362, n. 6416, p. 776-780, 2018. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30442802/>. Acesso em 13 ago 2022.

GLUCK, Marci E. Stress response and binge eating disorder. **Appetite**, v. 46, n. 1, p. 26-30, 2006. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0195666305001133?via%3Dihub>. Acesso em 21 ago 2022.

GOMES, Aline Corado; HOFFMANN, Christian; MOTA, João Felipe. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. **Gut microbes**, v. 9, n. 4, p. 308-325, 2018. Disponível em <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19490976.2018.1465157>. Acesso em 25 ago 2022.

GUARNER, F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. **Nutrición hospitalaria**, v. 22, p. 14-19, 2007. Disponível em. Acesso em 12 ago 2022. <https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v22s2/fisiologia2.pdf>

GUERDJIKOVA, Anna I. et al. Binge eating disorder. **Psychiatric Clinics**, v. 40, n. 2, p. 255-266, 2017. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0193953X17300060?via%3Dihub>. Acesso em 20 ago 2022.

HALPERN, Zuleika SC; RODRIGUES, Mariana Del Bosco; COSTA, Roberto Fernandes da. Determinantes fisiológicos do controle do peso e apetite. **Archives of Clinical Psychiatry** (São Paulo), v. 31, p. 150-153, 2004. Disponível em <https://www.scielo.br/j/rpc/a/zx9Y9Xn8jxCGpkWDdPqxYhz/?format=pdf>. Acesso em 23 ago 2022.

HERMAN, Anna; BAJAKA, Armand. The role of the intestinal microbiota in eating disorders—bulimia nervosa and binge eating disorder. **Psychiatry Research**, v. 300, p. 113923, 2021. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165178121002201?via%3Dihub> Acesso em 13 ago 2022.

HERMSDORFF, Helen Hermana Miranda; VIEIRA, Maria Aparecida de Queiroga Milagres; MONTEIRO, Josefina Bressan Resende. Leptina e sua influência na patofisiologia de distúrbios alimentares. **Revista de Nutrição**, v. 19, p. 369-379, 2006. Disponível em <https://www.scielo.br/j/rn/a/7jdqZFrHDRFYCsfdPKFMBkJ/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em 25 ago 2022.

International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. **Nature** 431, 931-945 (2004). Disponível em <https://www.nature.com/articles/nature03001#citeas>. Acesso em 15 ago 2022.

JANG, Seung-Ho et al. The brain–gut–microbiome axis in psychiatry. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 19, p. 7122, 2020. Disponível em <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/19/7122/htm>. Acesso em 19 jun 2022.

KAUFMANN, Gabriela et al. Dopamina e comportamento alimentar: polimorfismos em receptores dopaminérgicos e fenótipos relacionados à obesidade. **Clinical & Biomedical Research**, v. 41, n. 3, 2021. Disponível em <https://www.seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/113558/pdf>. Acesso em 25 ago 2022.

KOLAR, David R. et al. Epidemiology of eating disorders in Latin America: a systematic review and meta-analysis. **Current Opinion in Psychiatry**, v. 29, n. 6, p. 363-371, 2016. Disponível em https://journals.lww.com/co-psychiatry/Fulltext/2016/11000/Epidemiology_of_eating_disorders_in_Latin_America_.8.aspx. Acesso em 20 ago 2022.

LANDEIRO, Joana Almeida Vilão Raposo. **Impacto da microbiota intestinal na saúde mental**. 2016. Tese de Doutorado. Disponível em https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/17565/1/Landeiro_Joana_Almeida_Vil%C3%A3o_Raposo.pdf. Acesso em 23 ago 2022.

LEYROLLE, Quentin et al. Specific gut microbial, biological, and psychiatric profiling related to binge eating disorders: A cross-sectional study in obese patients. **Clinical nutrition**, v. 40, n. 4, p. 2035-2044, 2021. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561420304970>. Acesso em 15 set 2022.

LIMA, Raquel Maria Coelho et al. **Efeitos Centrais da Secreção Periférica de GLP-1 e PYY no Controlo do Apetite**. 2017. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra. Disponível em <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/82102/1/Tese%20Raquel%20Lima%20Janeiro%202017.pdf>. Acesso em 26 ago 2022.

LLOYD-PRICE, Jason; ABU-ALI, Galeb; HUTTENHOWER, Curtis. The healthy human microbiome. **Genome medicine**, v. 8, n. 1, p. 1-11, 2016. Disponível em <https://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-016-0307-y?report=reader>. Acesso em 15 ago 2022.

MAYORGAS, Aida; DOTTI, Isabella; SALAS, Azucena. Microbial metabolites, postbiotics, and intestinal epithelial function. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 65, n. 5, p. 2000188, 2021. Disponível em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mnfr.202000188>. Acesso em 12 ago 2022.

MCELROY, Susan 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, 2018. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306987717309076?via%3Dihub>. Acesso em 25 ago 2022.

MEDEIROS, Cássio Ilan Soares; COSTA, Tércio Palmeira. Repercussão da microbiota intestinal na modulação do sistema nervoso central e sua relação com doenças neurológicas. **Revista de ciências médicas e biológicas**, v. 19, n. 2, p. 342-346, 2020. Disponível em <https://periodicos.ufba.br/index.php/cmbio/article/download/29390/23204>. Acesso em 24 ago 2022.

MONTALTO, M. et al. Intestinal microbiota and its functions. **Digestive and Liver Disease Supplements**, v. 3, n. 2, p. 30-34, 2009. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1594580409600164?via%3Dihub>. Acesso em 13 ago 2022.

MORITA, Chihiro et al. Gut dysbiosis in patients with anorexia nervosa. *PloS one*, v. 10, n. 12, p. e0145274, 2015. Disponível em <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0145274>. Acesso em 15 set 2022.

NOVELLE, Marta G. Decoding the Role of Gut-Microbiome in the Food Addiction Paradigm. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 13, p. 6825, 2021. Disponível em <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/13/6825>. Acesso em 23 ago 2022.

PAIXÃO, Ludmilla Araújo da; CASTRO, Fabíola Fernandes dos Santos. A colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. **Universitas: Ciências da Saúde**. 2016. Disponível em <https://www.publicacoesacademicas.uniceub.br/cienciasaude/article/view/3629>. Acesso em 19 jun 2022.

PAMPOLINI, Flávia; MALHEIROS, Sônia Valéria Pinheiro. MICROBIOTA NORMAL INTESTINAL: EFEITOS FISIOLÓGICOS E AÇÃO IMUNOMODULADORA. **Revista Multidisciplinar da Saúde**, v. 3, n. 6, p. 90-106, 2011. Disponível em <https://revistas.anchieta.br/index.php/RevistaMultiSaude/article/download/936/825>. Acesso em 13 ago 2022.

POLIŃSKA, Beata; MATOWICKA-KARNA, Joanna; KEMONA, Halina. The role of ghrelin in the organism. **Postepy higieny i medycyny doswiadczonej (Online)**, v. 65, p. 1-7, 2011. Disponível em <https://phmd.pl/resources/html/article/details?id=51884&language=en>. Acesso em 25 ago 2022.

REA, Kieran; DINAN, Timothy G.; CRYAN, John F. The microbiome: a key regulator of stress and neuroinflammation. **Neurobiology of stress**, v. 4, p. 23-33, 2016. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352289515300370>. Acesso em 24 ago 2022.

RHEE, Sang H.; POTHOUKAKIS, Charalabos; MAYER, Emeran A. Principles and clinical implications of the brain–gut–enteric microbiota axis. **Nature reviews Gastroenterology & hepatology**, v. 6, n. 5, p. 306-314, 2009. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19404271/>. Acesso em 15 set 2022.

RIBEIRO, Gabriela; SANTOS, Osvaldo. Recompensa alimentar: mecanismos envolvidos e implicações para a obesidade. **Revista portuguesa de endocrinologia, diabetes e metabolismo**, v. 8, n. 2, p. 82-88, 2013. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1646343913000400>. Acesso em 24 ago 2022.

RINNINELLA, Emanuele et al. Food components and dietary habits: Keys for a healthy gut microbiota composition. **Nutrients**, v. 11, n. 10, p. 2393, 2019. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31591348/>. Acesso em 13 ago 2022.

SALOMÃO, Joab Oliveira et al. Índícios de transtornos alimentares em adolescentes. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 5665-5678, 2021. Disponível em <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BJHR/article/view/26528/21520>. Acesso em 20 ago 2022.

SCHNEEBERGER, Marc; GOMIS, Ramon; CLARET, Marc. Hypothalamic and brainstem neuronal circuits controlling homeostatic energy balance. **Journal of endocrinology**, v. 220, n. 2, p. T25-T46, 2014. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24222039/>. Acesso em 26 ago 2022.

SERQUIZ, Alexandre Coelho. **Efeito sacietogênico de um novo inibidor de tripsina da paçoca do amendoim com aumento plasmático de colecistocinina (CCK)**. 2012. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Disponível em https://repositorio.ufrn.br/bitstream/123456789/12601/1/EfeitoSacietog%c3%aanicoNovo_Serquiz_2012.pdf. Acesso em 25 ago 2022.

SHAHYAD, Shima et al. The role of individual and social variables in predicting body dissatisfaction and eating disorder symptoms among iranian adolescent girls: an expanding of the tripartite influence mode. **European Journal of Translational Myology**, v. 28, n. 1, 2018. Disponível em <https://www.pagepressjournals.org/index.php/bam/article/view/7277>. Acesso em 20 ago 2022.

SILVA, Catarina Cruz Lourenço da. **Depressão e interconexão microbioma-intestino-cérebro**. 2019. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra. Disponível em <https://eg.uc.pt/bitstream/10316/88269/1/Documento%20%c3%9anico%20-%20Catarina%20Cruz%20Louren%c3%a7o%20da%20Silva%20-%20com%20capa.pdf>. Acesso 25 ago 2022.

SILVA, Wanderson Roberto da; MARÔCO, João; CAMPOS, Juliana Alvares Duarte Bonini. Escala de Influência dos Três Fatores (TIS) aplicada a estudantes universitários: estudo de validação e aplicação. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, 2019. Disponível em <https://www.scielo.br/j/csp/a/DYvwHqpVWVq9qyYNWZxnphm/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em 20 ago 2022.

SILVEIRA, Ricardo de Oliveira. Ensaio aberto de reboxetina no tratamento de pacientes obesos com transtorno da compulsão alimentar periódica. 2004. Disponível em <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/10731>. Acesso em 15 set 2022.

SINGH, Rasnik K. et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. **Journal of translational medicine**, v. 15, n. 1, p. 1-17, 2017. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28388917/>. Acesso em 13 ago 2022.

SMITKA, Kvido et al. Current aspects of the role of autoantibodies directed against appetite-regulating hormones and the gut microbiome in eating disorders. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, p. 293, 2021. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8092392/>. Acesso em 25 ago 2022.

STRANDWITZ, Philip. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. **Brain research**, v. 1693, p. 128-133, 2018. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006899318301501?via%3Di> hub. Acesso em 24 ago 2022.

TORELLY, Ana Luiza. **Leptina e Grelina: ações hormonais e sua relação com o comportamento alimentar em pessoas obesas**, 2021. Disponível em

<https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/prefix/15350/1/21800761.pdf>. Acesso em 20 ago 2022

VAZ, Nelson. A patologia específica. **Sociedade Brasileira de Imunologia (SBI)**, 2020. Disponível em <https://sbi.org.br/sblogi/a-patologia-especifica/#:~:text=Contempor%C3%A2neo%20de%20Pasteur%2C%20Bernard%20ose,harmonia%2C%20o%20organismo%20n%C3%A3o%20adoeceria>. Acesso em 17 ago 2022.

VEDOVATO, Kleber et al. O eixo intestino-cérebro e o papel da serotonina. Arq. Ciênc. **Saúde Unipar**, v. 18, n. 1, p. 33-42, 2014. Disponível em https://www.researchgate.net/profile/JacquelineZanoni/publication/317258222_O_EI_XO_INTESTINO_CEREBRO_E_O_PAPEL_DA_SEROTONINA/links/595a47a4a6fdc5b33d2548/O-EIXO-INTESTINO-CEREBRO-E-O-PAPEL-DA-SEROTONINA.pdf. Acesso em 23 ago 2022.

WYNNE, Katie et al. Appetite control. **Journal of Endocrinology**, v. 184, n. 2, p. 291-318, 2005. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15684339/>. Acesso 24 ago 2022.

ZORZO, Renato Augusto. Impacto do microbioma intestinal no eixo cérebro-intestino. **International Journal of Nutrology**, v. 10, n. S 01, p. S298-S305, 2017. Disponível em <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0040-170562>. Acesso em 19 jun 2022.