

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

GIULIA PORCEL RIGA

A NEUROBIOLOGIA DA ANOREXIA NERVOSA

São Paulo - SP

2020

GIULIA PORCEL RIGA

A NEUROBIOLOGIA DA ANOREXIA NERVOSA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Profa. Beatriz Duarte Palma Xylaras, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel de em Biomedicina.

Orientador: Beatriz Duarte Palma Xylaras

São Paulo – SP

2020

GIULIA PORCEL RIGA

A NEUROBIOLOGIA DA ANOREXIA NERVOSA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Profa. Beatriz Duarte Palma Xylaras, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel de em Biomedicina.

São Paulo - SP, 5 de novembro de 2020

BANCA EXAMINADORA

Prof. Beatriz Duarte Palma Xylaras
Centro Universitário São Camilo

Prof. Mariana Doce Passadore
Centro Universitário São Camilo

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani

Riga, Giulia Porcel

A neurobiologia da anorexia nervosa / Giulia Porcel Riga. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2020.

54 p.

Orientação de Beatriz Duarte Palma Xylaras.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação),
Centro Universitário São Camilo, 2020.

1. Anorexia nervosa 2. Dopamina 3. Neurobiologia 4.
Neuroimagem 5. Serotonina I. Xylaras, Beatriz Duarte Palma II.
Centro Universitário São Camilo III. Título

Dedico este trabalho aos meus pais, amigos e professores.

AGRADECIMENTOS

Neste espaço, quero agradecer a todos que tiveram participação fundamental para o planejamento e execução não só deste trabalho como um todo, mas também na construção do conhecimento que tive para elaborar o que foi proposto por aqui:

A meus pais que contribuíram financeiramente e emocionalmente durante quatro anos, possibilitando toda a caminhada que eu fiz e a tranquilidade para poder estudar e crescer profissionalmente.

A todos os meus amigos, que dividiram angústias e alegrias durante toda a caminhada no curso de biomedicina, proporcionando momentos de muito companheirismo e paz no ambiente acadêmico.

A todos os professores que passaram pelo meu caminho e que, com suas aulas, fizeram minha percepção do mundo e meu conhecimento da profissão aumentar, dando base essencial não só para minha carreira, mas também para o desenvolvimento deste trabalho.

"Eu vi as melhores cabeças da minha geração
destruídas pela loucura, / morrendo de fome."

- Allen Ginsberg, "Uivo"

RESUMO

A anorexia nervosa é uma doença mental grave, caracterizada pela restrição da ingestão alimentar, medo intenso de ganhar peso ou engordar e distorção da imagem corporal. A anorexia nervosa é classificada segundo os tipos restritivo e purgativo, sendo o tipo restritivo o mais comum. Os complexos sintomas de consumo alimentar dos transtornos alimentares são relativamente únicos e têm uma expressão estereotípica, apoiando a possibilidade de que eles refletem alguma função aberrante dos circuitos neurais envolvidos na regulação do comportamento alimentar. As intervenções terapêuticas atuais têm sucesso modesto. Uma melhor compreensão dos neurocircuitos que podem estar relacionados à alteração do apetite, humor, controle dos impulsos e outros sintomas subjacentes à fisiopatologia da AN pode melhorar as estratégias psicoterapêuticas e de tratamento medicamentoso.

OBJETIVO: A revisão integrativa da literatura apresentada nesta dissertação, tem como objetivo integrar achados de estudos farmacológicos, comportamentais e de neuroimagem que contribuem para a compreensão da regulação do apetite, recompensa, neurotransmissores e neurocircuitos associados à AN.

METODOLOGIA: Na realização desta revisão foram utilizados artigos publicados nas bases de dados Pubmed, Scielo e Google Acadêmico. Os critérios de seleção para os artigos recaem no tema da anorexia nervosa, mais especificamente a sua neurobiologia. São apenas consideradas publicações entre o ano de 1990 e 2018, escritas em português, inglês ou espanhol.

CONCLUSÃO: A comida é prazerosa em indivíduos saudáveis, mas a alimentação é ansiogênica em pacientes com AN, e a fome serve para reduzir os estados de humor disfórico. Os mecanismos neurobiológicos responsáveis por tais comportamentos estão relacionados à distúrbios da 5-HT e à DA. Indivíduos com AN apresentam consciência interoceptiva alterada, o que leva estes a experimentarem uma sensação aversiva quando expostos a alimentos ou estímulos relacionados a comida.

Palavras-chave: Anorexia Nervosa, dopamina, serotonina, neurocircuito do apetite, imagem cerebral

ABSTRACT

Anorexia nervosa is a serious mental illness, characterized by restricted food intake, intense fear of gaining weight or gaining weight and distortion of body image. Anorexia nervosa is classified according to the restrictive and purgative types, with the restrictive type being the most common. The general symptoms of food consumption in eating disorders are relatively unique and have a stereotypical expression, supporting the possibility that they reflect some aberrant function of the affected neural circuits in the regulation of eating behavior. Current therapeutic interventions have only modest success. A better understanding of neurocircuits that may be related to changes in appetite, mood, impulse control and other symptoms underlying the pathophysiology of AN can improve psychotherapeutic and medication strategies. **OBJECTIVE:** The literature review presented in this dissertation aims to integrate findings from pharmacological, behavioral and neuroimaging studies that contribute to the understanding of appetite regulation, reward, neurotransmitters and neurocircuits associated with AN. **METHODOLOGY:** In this review, articles published in the databases Pubmed, Scielo and Google Acadêmico were used. The selection criteria for articles fall on the topic of anorexia nervosa, more specifically its neurobiology. Only publications between 1990 and 2018 are published, written in Portuguese, English or Spanish. **CONCLUSION:** Food is pleasurable in healthy individuals, but food is anxiogenic in AN patients, and hunger serves to reduce dysphoric mood states. The neurobiological mechanisms responsible for such behaviors are related to 5-HT disorders and AD. Individuals with AN have altered interoceptive awareness, which leads them to experience an aversive feeling when exposed to food or food-related stimuli.

Keywords: Anorexia Nervosa, serotonin, dopamine, neurocircuit of appetite, brain imaging

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 — Características sociodemográficas em doentes com AN.....	31
Figura 2 — Função neural da serotonina na anorexia nervosa.....	34
Figura 3 — Vias dopaminérgicas	34
Figura 4 — Vias cortico-estriatais.....	39
Figura 5 — Processamento interoceptivo e de recompensa.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT	Serotonina
AN	Anorexia Nervosa
ATV	Área tegmentar ventral
CCA	Córtex cingulado anterior
AN	Anorexia Nervosa
BOLD	Sinal dependente do nível de oxigênio no sangue
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CPFm	Córtex pré-frontal medial
DA	Dopamina
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
RMf	Ressonância magnética funcional
GI	Trato gastrointestinal
IMC	Índice de massa corporal
LNAAs	Grandes aminoácidos neutros
NAc	Núcleo accumbens
COF	Córtex orbitofrontal
OMS	Organização Mundial da Saúde
TRP	Triptofano

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVO	15
3	METODOLOGIA	16
4	DESENVOLVIMENTO	17
4.1	Anorexia Nervosa	17
4.1.1	Características clínicas.....	17
4.1.1.1	Definição geral.....	17
4.1.1.2	Classificações diagnósticas.....	17
4.1.1.3	Subclassificação.....	19
4.1.1.4	Breve histórico.....	20
4.1.1.5	Apresentação clínica	22
4.1.1.6	Traços de personalidade	24
4.1.2	Epidemiologia	26
4.1.3	Aspectos neurobiológicos.....	31
4.1.3.1	Atividade da serotonina na Anorexia Nervosa.....	31
4.1.3.2	Dopamina e o sistema de recompensa	34
4.1.3.3	Regulação do neurocircuito do apetite	38
4.1.4	Tratamentos	42
5	CONCLUSÃO	44
	REFERÊNCIAS	46

1 INTRODUÇÃO

A anorexia nervosa (AN), é um distúrbio multi etiológico, caracterizado por restrição alimentar e uma busca implacável pela magreza. A AN é possivelmente o mais homogêneo de todos os transtornos psiquiátricos. Há uma faixa estreita de idade de início (início da adolescência), apresentação estereotípica dos sintomas, curso e relativa especificidade de gênero. Indivíduos com AN têm uma resistência para comer e uma poderosa busca pela perda de peso. Os indivíduos têm uma imagem corporal distorcida e, mesmo quando emaciados, tendem a se ver como "gordos". Frequentemente, eles são resistentes ao tratamento e carecem de percepção quanto à doença (American Psychiatric Association, 2014).

Especificam-se dois tipos de anorexia nervosa: o tipo restritivo, em que prevalecem comportamentos voltados ao controle da ingestão alimentar, geralmente apresentando controle excessivo de suas refeições, ou até mesmo adotando práticas de jejum - chegando a ficar sem ingerir alimentos por algumas horas ou dias; e o tipo compulsão alimentar purgativa, no qual prevalecem comportamentos punitivos como vômitos, diarreia, uso/abuso de inibidores do apetite e laxantes, prática de exercício excessivo voltado à perda de peso, além dos comportamentos restritivos que também podem estar presentes (American Psychiatric Association, 2014).

No que diz respeito à epidemiologia, vários estudos são consensuais ao corroborarem com a ideia de que não há uma distribuição aleatória das perturbações do comportamento alimentar na população, já que estas são mais comuns nas mulheres jovens, nas sociedades ocidentais e industrializadas e em determinadas profissões específicas em que existe uma pressão para a magreza (HOEK, 2002).

A AN apresenta uma média das taxas de mortalidade (ou seja, mortes de 1000 pessoas-anos) de 5,1, o que pode ser considerada alta para um transtorno psiquiátrico (ARCELUS, 2011). Além disso, sabe-se que é uma doença que atinge de 5% a 10% das mulheres americanas e, portanto, merece por parte da imprensa e sociedade o tipo de investigação que é dedicada a epidemias graves e potencialmente fatais. Embora seja uma doença relevante, os Institutos Nacionais da Saúde até hoje dispõem de absolutamente nenhum programa de prevenção e informação sobre essa epidemia (WOLF, 2019).

Além disso, o tratamento da anorexia nervosa é um processo bastante longo e complexo, e requer a intervenção de uma equipe multidisciplinar composta por vários profissionais de saúde, principalmente aqueles com especializações em saúde mental e psiquiatria. Um dos obstáculos que os profissionais têm de ultrapassar é a marcada resistência na adesão ao tratamento por parte do doente, devido à negação da doença. Para que o tratamento seja eficaz, é necessário a participação ativa do doente, assim como a sua motivação e desejo de melhorar.

Em um estudo descobriram que apenas metade dos pacientes que sofrem de AN se recuperou após 21 anos. Cerca de 10% desses pacientes com AN preencheram todos os critérios diagnósticos e mais de 15% morreram de uma causa relacionada a doença, como causa infecciosa, distúrbios hidroeletrólíticos, suicídio, entre outros (ZIPFEL et al., 2000).

É comum considerar os transtornos alimentares como causados por pressões culturais pela magreza, uma vez que fazer dieta e a busca por um corpo ideal são comuns em países industrializados. No entanto, há uma disparidade entre a prevalência de pressões por magreza e a prevalência de transtornos alimentares, uma vez que o culto ao corpo ideal é amplamente difundido na sociedade, enquanto não são todas as pessoas que desenvolvem doenças de cunho alimentar, o que enfatiza a contribuição de vulnerabilidades biológicas (KAYE, 2002).

Outras evidências de que os fatores de risco biológicos têm grande influência no curso da doença, incluem indicações de que tanto a anorexia nervosa quanto a bulimia nervosa são transtornos familiares e hereditários. Estudos recentes mostraram que a herdabilidade genética é responsável por aproximadamente 50 a 80% do risco de desenvolver um transtorno alimentar e contribui para fatores neurobiológicos subjacentes (BULIK et al., 2006; KAYE; FUDGE; PAULUS, 2009).

A regulação do apetite e a alimentação são fenômenos complexos, integrando sinais periféricos (trato gastrointestinal (GI), tecido adiposo, secreção hormonal, etc.), fatores hipotalâmicos (neuropeptídeos), processos corticais e subcorticais (recompensa, emocionalidade, cognição) e influências externas. Embora seja possível que um distúrbio possa ocorrer em qualquer parte deste eixo em AN, os circuitos cerebrais límbico e cortical, que contribuem para o apetite, são de particular interesse, já que eles são código para recompensa e propriedades emocionais dos

alimentos, necessidades homeostáticas e modulação cognitiva (SCHWARTZ et al., 2000).

Os complexos sintomas apetitivos apresentados pela AN são relativamente únicos. A apresentação estereotípica e a expressão implacável desses comportamentos alimentares sustentam a possibilidade de que eles refletem alguma função aberrante das vias apetitivas. Além disso, muitos indivíduos com transtornos alimentares apresentam extremos de inibição comportamental: ansiedade, depressão e obsessividade; e sintomas intrigantes, como distorção da imagem corporal, perfeccionismo e anedonia. Os dados apoiam a hipótese de que esses comportamentos tendem a se expressar porque são provavelmente codificados em circuitos límbicos e cognitivos conhecidos por modular e integrar processos neuronais relacionados ao apetite, emocionalidade e controle cognitivo (KAYE et al., 2018).

Esta revisão busca elucidar os processos biológicos codificados no cérebro e qual a sua influência nos sintomas e comportamentos de pacientes com AN. Será discutido características evidenciadas em resultados de imagem: primeiro, a evidência de que a prevenção de danos está relacionada à função da dopamina (DA) e da serotonina (5-HT) na AN; segundo, utilizando estudos de ressonância magnética funcional (RMf) para revelar insights sobre o circuito neural da resposta sensorial gustativa, interocepção, recompensa e controle executivo.

2 OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi discutir a influência de processos neurais em comportamentos e sintomas da Anorexia Nervosa.

3 METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão bibliográfica, a qual reúne os dados mais recentes da literatura sobre a Anorexia Nervosa, mais especificamente sobre sua neurobiologia. Dessa forma, foi realizado uma análise de artigos publicados nas bases de dados Scielo, Google Acadêmico e PubMed. As obras literárias utilizadas foram obtidas a partir do Sistema Integrado de Bibliotecas Pe. Inocente Radrizzani do Centro Universitário São Camilo. Foram consideradas apenas publicações entre os anos de 1990 e 2018, escritas em português, inglês ou espanhol.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 Anorexia Nervosa

4.1.1 Características clínicas

4.1.1.1 Definição geral

A anorexia nervosa é um distúrbio, em que o indivíduo adota padrões de comportamento alimentar desadequados, além de ter percepções equivocadas em relação ao peso e forma do próprio corpo. Na anorexia nervosa, o medo inexplicável de ganho de massa corpórea, mesmo diante da crescente caquexia, é responsável por um curso prolongado, complicações médicas e psicológicas e taxas de mortalidade que superam as de todos os outros transtornos psiquiátricos (American Psychiatric Association, 2014).

Na quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (5a ed., DSM-5, American Psychiatric Association, 2014), a Anorexia Nervosa é definida, como "uma severa perturbação no comportamento alimentar, na qual há uma recusa do indivíduo a manter um peso corporal na faixa normal mínima, um temor intenso de ganhar peso e uma perturbação significativa na percepção da forma ou tamanho do corpo" (American Psychiatric Association, 2014).

4.1.1.2 Classificações diagnósticas

O DSM faz o diagnóstico da Anorexia Nervosa segundo três critérios. No primeiro deles, o indivíduo realiza uma restrição alimentar que o leva a um peso corporal baixo, levando em consideração o contexto de sua idade, gênero e saúde física. O peso significativamente baixo é definido como inferior ao mínimo normal ou, no caso de crianças e adolescentes, menor do que o esperado (American Psychiatric Association, 2014).

Existe uma dificuldade na determinação do peso, já que a faixa normal é diferente entre indivíduos. O índice de massa corporal (IMC; calculado dividindo o

peso em quilogramas pela altura em m²) é uma medida útil para determinar o peso em relação à altura (American Psychiatric Association, 2014).

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) empregaram como limite inferior de peso normal para adultos um IMC de 18,5 kg/m². Sendo assim, o IMC igual ou acima de 18,5 kg/m² não é considerado com baixo peso corporal, já sendo inferior a 17,0 kg/m² é indicativo de magreza moderada ou grave. O IMC entre 17,0 e 18,5 kg/m², ou até mesmo acima de 18,5 kg/m² poderia ser considerado como um peso significativamente baixo se a história clínica ou outras informações fisiológicas reforçarem tal julgamento (American Psychiatric Association, 2014).

Para crianças e adolescentes é preciso determinar um percentil de IMC por idade. O CDC utiliza um IMC por idade abaixo do 5º percentil como sugestivo de peso abaixo do normal. Entretanto, crianças e adolescentes com um IMC acima desse marco podem ser julgados como significativamente abaixo do peso em face do fracasso em manter sua trajetória de crescimento esperada. Ao considerar este critério, o clínico deverá julgar as diretrizes numéricas disponíveis, bem como a constituição corporal do indivíduo, a história ponderal e a existência de qualquer perturbação fisiológica (American Psychiatric Association, 2014).

O segundo critério é a existência de medo intenso de engordar, ou comportamento persistente que interfere no ganho de peso, mesmo abaixo do nível estipulado como normal pela OMS e o CDC. Esse medo intenso de ganhar massa corporal não costuma ser aliviado pelo emagrecimento.

Indivíduos mais jovens com anorexia nervosa, bem como alguns adultos, têm a dificuldade de reconhecer esse medo e negam a sua condição. Quando não há outra explicação plausível para o emagrecimento severo, a conclusão do clínico deve ser feita a partir da história fornecida por informantes, dados de observação, achados físicos e laboratoriais (American Psychiatric Association, 2014).

Por fim, no terceiro critério, o paciente deve apresentar perturbação na imagem corporal, ou seja, como ele avalia o próprio peso ou a forma corporal. A vivência e a significância da massa corporal e da autoimagem são distorcidas nesses indivíduos. Algumas pessoas sentem-se completamente acima do peso. Outras percebem que estão magras, mas ainda assim se preocupam com determinadas partes do corpo. A auto avaliação do tamanho ou o peso de seus corpos, é feita por meio de pesagens

frequentes, medição de partes do corpo e uso do espelho para verificar as áreas percebidas como "gordas" (American Psychiatric Association, 2014).

É importante considerar avaliações vindas de familiares ou de outras fontes, além de outros aspectos do distúrbio, uma vez que pessoas com anorexia nervosa têm a tendência a negar ou a ignorar a doença. Se buscam ajuda por si mesmos, essa procura costuma ocorrer devido a consequências somáticas e psicológicas da inanição e não pela perda de peso por si só (American Psychiatric Association, 2014).

4.1.1.3 Subclassificação

De acordo com a classificação utilizada no DSM-V, a Anorexia Nervosa é subclassificada em dois grupos: tipo restritivo e tipo compulsão alimentar purgativa.

A anorexia do tipo restritivo apresenta perda de peso adquirida por meio de dietas restritivas, como hipocalóricas, de baixo teor lipídico, hipoproteicas, diminuição do número de refeições diárias, ou jejum, que pode ser de algumas horas ou períodos mais longos, e também a realização excessiva de exercícios (FLEITLICH et al., 2000).

O indivíduo com o tipo compulsão alimentar purgativa, por outro lado, realiza de forma recorrente comportamentos purgativos, como vômitos autoinduzidos, uso indevido de laxantes e inibidores de apetite, diuréticos ou enemas, prática de exercício excessivo voltado à perda de peso, além de outros comportamentos restritivos que também podem estar presentes (American Psychiatric Association, 2014).

A maioria dos indivíduos com esse tipo de AN se envolvem em comportamentos periódicos de hiperfagia, em que a ingestão de calorias é muito alta e rápida, seguidos de purgação. Alguns indivíduos vomitam regularmente mesmo depois do consumo de pequenas quantidades de alimento. Existem também a realização de exercícios físicos intensos como método de compensar os episódios de compulsão alimentar (American Psychiatric Association, 2014).

Junto ao subtipo, deve-se especificar se o indivíduo se encontra em remissão parcial ou completa. Na remissão parcial, não existe baixo peso corporal por um período significativo, porém o medo intenso de ganhar peso, ou perturbações na autopercepção corporal ainda estão presentes. Na remissão completa, nenhum dos critérios é mais satisfeito por um período sustentado (American Psychiatric Association, 2014).

Outro critério de classificação do distúrbio é a gravidade atual do indivíduo. O nível de gravidade baseia-se, em adultos, no índice de massa corporal (IMC) atual ou, para crianças e adolescentes, no percentil do IMC. O nível de gravidade pode ser aumentado de maneira a refletir sintomas clínicos, ou grau de incapacidade funcional e a necessidade de supervisão (American Psychiatric Association, 2014).

4.1.1.4 Breve histórico

A restrição alimentar não era primariamente considerada um distúrbio, já que fazia parte de práticas religiosas. O ascetismo fazia parte dos comportamentos na Antiguidade, uma filosofia de vida que está ligada a práticas de autodisciplina e autopunição, alcançado por meio de jejuns, abstinência sexual, privação de sono, autoflagelação e muitas outras formas de tortura. Estas práticas visavam desenvolvimento espiritual e acreditava-se que elas ajudariam na purificação da alma (WEINBERG, 2010).

A tradição ascética podia ser percebida em situações como a dos “pais do deserto”, homens que deixavam a civilização para se dedicar à meditação. Já no período medieval, essa filosofia pode ser vista nas santas jejuadoras. Elas tiveram maior expressividade nos séculos XIII e XIV, período em que ocorreu diversos casos de comportamento anoréxico (WEINBERG, 2010).

O caso mais conhecido é o de Santa Catarina de Siena (1347-1380), que reflete perfeitamente a situação da época. O comportamento dela era caracterizado pelo jejum prolongado, hiperatividade, despotismo e mortificação do corpo. A procura e o desejo de um corpo magro vivido por muitas jovens nos tempos atuais parece ter tido a sua equivalência nos tempos medievais, no desejo de alcançar a pureza espiritual (WEINBERG, 2010).

É possível fazer uma relação com a atual anorexia nervosa e os casos de “anorexia sagrada”. Ambas não toleram as consequências do “comer” e representam “estados ideais” (beatitude na época medieval e magreza no ocidente atual) e evitação da sexualidade, do egoísmo e do alimento. Nos dois casos, os quadros apresentam excesso de perfeccionismo, constante vigilância, desinteresse por relacionamentos comuns, autossuficiência e preferência por cuidar dos outros ao invés de serem cuidadas (CORDÁS et al., 2002).

Em 1694, Richard Morton, médico inglês, foi autor do primeiro relato médico de anorexia nervosa em sua obra *Tisiologia sobre a doença da consunção*. O autor comenta sobre a relação que ocorre entre os processos mentais e físicos e abriu espaço para as bases emocionais do transtorno alimentar. A consunção é a atrofia nervosa progressiva, caracterizada por cinco sintomas principais: perda do apetite, amenorréia, emagrecimento, obstipação e hiperatividade. O autor se mostra intrigado pela indiferença característica que essas pacientes denotam em relação a seu estado de desnutrição e pela preservação de suas propriedades mentais básicas (CORDÁS et al., 2002).

Em um artigo publicado em 1873 intitulado “*De l’anorexie hystérique*”, Charles Lasègue faz um relato detalhado de oito casos de mulheres anoréxicas, descrevendo os seus achados clínicos. A paciente inicia seu quadro com a restrição alimentar, sem dar sinais de complicações clínicas. Após vários meses, quando o seu comportamento alimentar desadequado é percebido, se dá início a uma fase de resistência da paciente, de constante negação do seu estado. Em um último estágio, as menstruações deixam de ocorrer, a constipação não responde aos purgativos, a pele resseca, aumenta a fraqueza e ocorrem vertigens (WEINBERG, 2010).

O médico William Gull, em 1874, apresenta o termo “Anorexia Nervosa” para a “*Clinical Society of London*”, descrevendo três casos, nos quais verificou que a doença ocorria em mulheres entre os 16 e 23 anos e ocasionalmente em homens da mesma faixa etária. Em sua descrição, Gull analisa o quadro clínico decorrente da inanição, tais como a caquexia, a perda de apetite, a amenorréia, a constipação e a diminuição dos sinais vitais, embora também aponte o componente psicológico (CORDÁS et al., 2002).

Para Gull, o diagnóstico de anorexia nervosa podia ser feito com base no extremo emagrecimento, na depressão do pulso e da respiração e na baixa temperatura do corpo. A amenorréia também seria um sinal da diminuição geral das funções vitais. Em relação ao tratamento, Gull recomendava o afastamento da paciente de seu ambiente doméstico e que não fosse consultada sobre o que deveria comer, mas que fosse forçada a isso, para que não se compactuasse com essa “perversão da vontade” (WEINBERG, 2010).

Charcot, em 1889, é o primeiro a observar o aspecto psicopatológico que levava as mulheres a realizar o jejum, que seria o medo de engodar. Em 1903, Pierre

Janet descreveu o caso de uma moça de 22 anos como "anorexia mental" e distinguiu dois tipos de Anorexia: obsessiva, sendo caracterizada pela recusa de alimentar-se, mesmo com apetite e outra, histérica, na qual existia uma real perda do apetite das pacientes. Para ele, a sustentação do baixo peso referia-se a uma tentativa do retardamento da maturidade sexual (CORDÁS et al., 2002).

Em 1914, ocorre uma mudança no entendimento da anorexia nervosa. Simmonds descreveu o caso de um paciente, no qual a autópsia revelou lesões na hipófise. A partir disso, a doença foi considerada somática e passou a ser associada a Doença de Simmonds (hipopituitarismo) (CORDÁS et al., 2002).

Somente em 1949, o conceito de anorexia nervosa foi restabelecido por Sheehan & Summers, que apontaram sintomas comuns às doenças, porém não havia indícios clínicos de disfunção da função hipofisária, nem anormalidades histológicas da glândula na anorexia nervosa, considerando então, a doença derivada de origem não orgânica (CORDÁS et al., 2002).

A partir de 1960, a anorexia nervosa foi reconhecida como uma síndrome psiquiátrica, com características específicas que a diferencia de outros transtornos. Hilde Bruch exerce um papel importante na compreensão de aspectos psicopatológicos da anorexia nervosa. A autora mostra aspectos importantes, como o transtorno na imagem corporal, além de falhas na identidade, deficiências no ego e na personalidade (CORDÁS et al., 2002).

Na década de 1970, começam a surgir critérios para o diagnóstico da anorexia nervosa com base nos distúrbios psicobiológicos e psicopatológicos, desenvolvidos para atender tanto as necessidades clínicas como as de pesquisa. De modo geral, os critérios ressaltaram a perda considerável de peso, a preocupação mórbida com o risco de engordar, alterações na percepção corporal e disfunções endócrinas (ex. amenorréia), além de aspectos concebidos como diagnósticos de anorexia nervosa pelos atuais sistemas classificatórios (CORDÁS et al., 2002).

4.1.1.5 Apresentação clínica

Na anorexia nervosa, a característica física mais evidente é o emagrecimento exagerado. Os indivíduos com AN apresentam uma aparência esquelética, marcada pela atrofia muscular generalizada e pela gordura subcutânea escassa. Além disso,

apresentam uma pele avermelhada, desidratada, fria (essencialmente nas extremidades do corpo) e podem desenvolver lanugo, principalmente na face e nas costas, uma espécie de pelo corporal muito fino e macio. Alguns podem desenvolver edema periférico, especialmente ao ganhar peso ou interromper laxantes. Às vezes, o paciente pode apresentar cor da pele amarelada, devido a hiper胡萝卜素emia. Petéquias ou equimoses dificilmente são vistas, geralmente nas extremidades do corpo. As unhas também são afetadas, tornando-se quebradiças. O cabelo fica seco e sem brilho, podendo resultar na sua queda (American Psychiatric Association, 2014).

Um dos sintomas mais evidentes nas mulheres com AN é a interrupção do período menstrual após a menarca, denominada de amenorreia, que é considerada uma adaptação fisiológica à inanição. Além disso, pode-se ter sintomas como constipação, dor abdominal, intolerância ao frio e letargia. Manifestações como hipertrofia das glândulas salivares, bem como erosão do esmalte são vistas nos pacientes que autoinduzem vômitos. Algumas pessoas podem apresentar cicatrizes ou calos na superfície dorsal da mão pelo contato repetido com os dentes ao induzir vômitos (American Psychiatric Association, 2014).

Os pacientes com anorexia nervosa apresentam uma perda de peso, adquirida pela restrição alimentar, que geralmente progride em fases. Inicialmente, acontece o controle da ingestão de carne e todos os alimentos gordurosos. Esses indivíduos dedicam muita atenção ao conteúdo nutritivo e calórico, além de realizarem uma dieta extremamente restrita, que beira ao jejum, limitada a alguns alimentos (RODRÍGUEZ et al., 2000).

Cortam os alimentos em ínfimos pedaços, escolhem utensílios inadequados como medição das porções, comem mais devagar, adotam uma sequência inadequada de pratos e descartam alimentos secretamente. Esses comportamentos resultam em conflitos com a família, o que leva o doente evitar ao máximo fazer refeições acompanhado de outras pessoas. A obsessão pela restrição alimentar leva a pessoa a se envolver demais na leitura de livros de receita, a comprar alimentos e a cozinhar para toda a família, o que aumenta a percepção de controle sobre a alimentação (HOEK, 2002).

A magreza se torna um objetivo cada vez mais relevante, à medida que a perda de peso avança. Existe uma crescente atenção ao peso, forma e tamanho do corpo.

Assim, métodos variados são empregados para aferir as medidas do corpo e rituais podem ser feitos em torno dessas avaliações, que podem ser repetidas várias vezes ao dia (KLEIN; WALSH, 2004).

A perda de peso confere segurança profunda, embora passageira. O ganho de massa corporal é visto como falha merecedora de medidas autopunitivas, incluindo restrições adicionais e aumento do exercício. Regras se desenvolvem em torno de quando, o que e quanto uma pessoa se permite comer. À medida que o distúrbio progride, essas regras se tornam cada vez mais inflexíveis (KLEIN; WALSH, 2004).

Além da restrição alimentar, muitos pacientes usam vômitos, laxantes e abuso de diuréticos para induzir mais perda de peso. Essa forma da doença é mais grave, já que o baixo peso, combinado a purgação, trazem graves complicações físicas. A princípio, é necessária alguma técnica para provocar náusea, mas os pacientes logo são capazes de vomitar sozinhos. Laxantes à base de plantas ou purgantes não são tomados apenas para combater a constipação, mas principalmente para induzir diarreia. Embora os pacientes acreditem que a diarreia os impeça de absorver calorias, a perda de peso produzida é simplesmente o resultado da desidratação (HOEK, 2002).

4.1.1.6 Traços de personalidade

Indivíduos com AN tendem a ter certos traços de temperamento e personalidade, que podem criar uma vulnerabilidade para desenvolver um distúrbio alimentar. Além de serem anteriores à doença, essas características geralmente persistem após a recuperação. Esses traços incluem ansiedade, emocionalidade negativa, perfeccionismo, inflexibilidade, prevenção de danos e comportamentos obsessivos.

A AN está associada à alta ansiedade pré-mórbida e persiste após a restauração do peso (KAYE et al., 2004). Isso sugere uma característica ansiosa subjacente que é independente do estado nutricional (WAGNER et al., 2006). Transtornos de ansiedade comórbidos ocorrem mais frequentemente em indivíduos com AN do que em controles, com taxas de prevalência ao longo da vida de até 50%. A presença de transtornos de ansiedade na infância prediz sintomas de distúrbios

alimentares mais graves, como menor índice de massa corporal (IMC) (RANEY et al., 2008; DELLAVA et al., 2009).

Há muito se observa que indivíduos com AN são anedônicos e ascéticos, capazes de sustentar não apenas o desinteresse aos alimentos, mas também a maioria dos confortos e prazeres da vida (FRANK et al., 2005). Assim, um equilíbrio alterado entre recompensa e restrição parece ser uma característica da AN.

Por exemplo, indivíduos com AN têm uma capacidade aprimorada de adiar a recompensa em comparação com voluntários saudáveis (STEINGLASS et al., 2011). Os indivíduos com AN também apresentam alta sensibilidade à punição e baixa reatividade à recompensa durante os estados doente e recuperado (HARRISON et al., 2010).

Os indivíduos doentes com AN e recuperados apresentam "mudança de conjunto" prejudicada, ou seja, possuem respostas rígidas e perseverantes a mudanças de regras e erros de troca, sugerindo que a inflexibilidade cognitiva é uma característica marcante da AN (FRIEDERICH; HERZOG, 2011; ROBERTS; TCHANTURIA; TREASURE, 2010; TCHANTURIA et al., 2012).

Diversos achados na literatura mostram que a "prevenção de danos", um traço de temperamento multifacetado que contém elementos de ansiedade, inibição e inflexibilidade, é elevada em indivíduos doentes com AN e persiste após a recuperação (FASSINO et al., 2004; KLUMP et al., 2004).

Indivíduos com AN tendem a ser perfeccionistas, com ênfase excessiva nos padrões autoimpostos (LAMPARD et al., 2011). Essa característica é um fator de risco para AN, pois um alto nível de rigidez precede o início da doença e têm sido associados a uma má recuperação e menor duração da remissão (HALMI et al., 2012; NILSSON; SUNDBOM; HAGGLOF, 2008).

Além disso, os níveis de perfeccionismo não mudam com a redução do transtorno alimentar e sintomas psiquiátricos comórbidos durante a recuperação (NILSSON; SUNDBOM; HAGGLOF, 2008). Essa característica pode exercer efeitos na regulação do apetite, pois demonstrou mediar a relação entre crítica percebida e dieta restritiva (SASSAROLI et al., 2011).

A consciência interoceptiva alterada pode ser um fator precipitante e de reforço na AN. O papel da ínsula anterior na integração de informações, como, por exemplo, sensações físicas internas, paladar, dor, fome, é alterado em indivíduos com AN,

apoiando a ideia de que eles podem sofrer de uma percepção alterada de si (POLLATOS et al., 2008).

Tal distúrbio na ínsula também pode estar ligado à preponderância da alexitimia na AN, isto é, dificuldade em identificar emoções. A alexitimia e o processamento interoceptivo desadequado persistem mesmo após a recuperação e acredita-se que contribuam para deficiência no processamento emocional da AN (SEXTON et al., 1998; STRIGO, 2012; HEINZEL et al., 2010)

Em pacientes com AN, há um efeito redutor de ansiedade na restrição alimentar e redução da ingestão calórica diária, enquanto o consumo de alimentos estimula o humor disfórico. Além disso, inibição aprimorada, autocontrole e / ou capacidade de retardar a recompensa podem ajudar a manter a restrição alimentar persistente.

Finalmente, a percepção interoceptiva perturbada da saciedade ou da fome, ou mesmo uma alteração primária dos processos gustativos primários, pode desempenhar um papel na avaliação dos estados corporais e na resposta a sinais de fome (STEINGLASS et al., 2010; FRANK; KAYE, 2012; KAYE et al., 2003).

4.1.2 Epidemiologia

Pesquisadores em epidemiologia estudam a ocorrência de distúrbios e tentam determinar os fatores associados à vulnerabilidade ao seu desenvolvimento. Incidência e prevalência são as duas principais medidas de distribuição de um distúrbio.

A taxa de prevalência é o número real de casos em uma população em um determinado momento. Já a taxa de incidência é definida como o número de novos casos na população por ano. As taxas de prevalência e incidência de transtornos alimentares são comumente expressas como por 100.000 habitantes (homens e mulheres de todas as idades) (HOEK, 2002).

Na pesquisa epidemiológica sobre transtornos alimentares, os estudos de prevalência superam em muito os estudos de incidência. Os estudos de prevalência desse tipo de distúrbios são frequentemente realizados em populações de alto risco, como alunas ou estudantes universitárias (HOEK, 2002).

Uma estratégia de triagem em dois estágios agora é amplamente usada. A primeira etapa envolve a triagem de um grande número de indivíduos para casos

suspeitos por meio de um questionário de fácil administração. A segunda etapa envolve entrevistas com as pessoas que, com base nas respostas ao questionário, acredita-se que tenham um distúrbio alimentar. Também são entrevistadas várias pessoas selecionadas aleatoriamente que, de acordo com os questionários, não sofrem desse distúrbio, para confirmar que não são casos (HOEK, 2002).

Pesquisas em dois estágios, usando critérios rigorosos de diagnóstico, revelam taxas de prevalência muito mais baixas do que pesquisas anteriores, que se baseiam exclusivamente em questionários. O valor médio para a prevalência pontual de anorexia nervosa assim determinada é de 280 por 100.000 mulheres jovens (ou seja, 0,28%) (HOEK, 2002).

Como a incidência de distúrbios alimentares é relativamente baixa, não foram realizados estudos sobre a incidência na população em geral. É impossível rastrear uma população suficientemente grande, por exemplo, 100.000 pessoas, por vários anos. Portanto, as taxas de incidência foram baseadas em casos detectados nos sistemas de saúde, incluindo registros hospitalares gerais e registros de casos de pacientes internados e ambulatoriais em unidades de saúde mental (HOEK, 1993).

Como um exemplo dessa dificuldade de detecção da AN em toda a população, pode-se citar o caso de pesquisadores de Rochester, Minnesota, nos EUA, que examinaram não apenas os registros de pacientes com diagnóstico de anorexia nervosa, mas também os de pacientes com amenorreia, oligomenorreia, inanição, perda de peso e outras características diagnósticas relacionadas (LUCAS et al., 1999).

Entre 1935 e 1989, a incidência geral de anorexia nervosa na comunidade de Rochester não aumentou significativamente. No entanto, para mulheres de 15 a 24 anos, foi encontrado um aumento significativo. As taxas para mulheres mais velhas permaneceram relativamente constantes. Quanto ao pequeno número de homens com anorexia nervosa, não houve alteração em sua incidência ao longo do tempo (LUCAS et al., 1999).

Não está claro se o aumento de casos relatados em unidades de saúde reflete um aumento real da incidência na comunidade, pois também pode ser devido a alterações nos critérios de diagnóstico, métodos aprimorados de detecção de casos ou maior disponibilidade de serviços. Estudos de amostras clínicas sempre subestimam a incidência desses distúrbios na comunidade porque apenas uma

minoria daqueles com transtornos alimentares procura atendimento médico (HOEK, 2002).

A incidência de anorexia nervosa também foi estudada em unidades básicas de saúde. Clínicos gerais no Reino Unido e na Holanda, usando critérios baseados no DSM-III, estudaram a incidência de distúrbios alimentares em grandes amostras representativas. Os números obtidos por 100.000 habitantes por ano foram de 4,2 no Reino Unido e 8,1 na Holanda (HOEK, 2002).

Um dos dados mais consistentes na literatura é o predomínio do número de mulheres com distúrbios alimentares, comparativamente com o de homens diagnosticados (Figura 1). Foi revelado que 90% dos casos de anorexia nervosa são identificados no gênero feminino. Como verificado por muitos autores, a razão mulher-homem para a anorexia nervosa tem sido consistentemente calculada na ordem dos 10:1, tanto na população clínica, como na população da comunidade (KLEIN; WALSH, 2004).

As acentuadas diferenças de gênero na distribuição da AN levaram à questão de porque os distúrbios alimentares são tão desproporcionalmente mais comuns entre meninas e mulheres do que entre meninos e homens.

A pesquisa sobre diferenças de gênero concentrou-se amplamente em fatores culturais. Nesta linha de pesquisa, foi sugerido que o risco para o desenvolvimento de um distúrbio alimentar deriva da posição subordinada da mulher na sociedade, da socialização do papel do gênero feminino e do ideal contemporâneo de extrema magreza da beleza feminina contemporânea (STRIEGEL-MOORE; SMOLAK, 2002).

Poucos contestaram a validade das afirmações centrais do modelo cultural de que, como um grupo comparado aos homens, as mulheres têm mais probabilidade de ter menos acesso a posições de poder, ganhar menos dinheiro, sofrer mais abuso e assédio sexual e ser socializadas para adotar tradicionalmente comportamentos femininos de cuidar e nutrir os outros e de buscar atratividade física (STRIEGEL-MOORE; SMOLAK, 2002).

Há também evidências empíricas substanciais que vinculam algumas dessas experiências, especialmente a internalização do ideal magro culturalmente definido e a exposição a assédio e abuso sexual, ao risco de desenvolver um distúrbio alimentar (STRIEGEL-MOORE; SMOLAK, 2002).

A ênfase no papel dos fatores culturais na etiologia dos distúrbios alimentares é muitas vezes justificada ainda pela observação de que esses transtornos são significativamente menos comuns entre as mulheres que residem em nações não-ocidentais e não-industrializadas e, talvez, certos grupos étnicos minoritários.

De fato, alguns especialistas conceituam os distúrbios alimentares como "síndromes ligadas à cultura". Neste sentido, esses transtornos são descritos como predominantemente um problema de mulheres brancas nas sociedades industrializadas ocidentais (Figura 1). Essa visão cultural permite a possibilidade de que pessoas do gênero feminino não ocidentais e não caucasianas possam estar em risco se emigrarem de culturas não afetadas para sociedades ocidentais, ou se imitarem as normas e comportamentos sociais de indivíduos brancos nas sociedades ocidentais (STRIEGEL-MOORE; SMOLAK, 2002).

Sugere-se que a pressão para corresponder a um ideal corporal, além de afetar as mulheres, atletas e dançarinas (Figura 1) possam sofrer pressão específica de suas culturas altamente competitivas, em que existe uma manipulação da alimentação e do peso, a fim de maximizar o desempenho ou melhorar sua estética (BYRNE, 2002).

É provável que essa pressão seja particularmente intensa para atletas que competem em esportes com restrições de peso ou aqueles que exigem uma forma corporal magra ou um baixo peso por razões de desempenho ou aparência (BYRNE, 2002).

Os transtornos alimentares, nos últimos anos, têm tido uma ampla distribuição socioeconômica, ocorrendo em todas as classes, mas essa tendência pode estar relacionada às estruturas, normas e limiares do sistema de saúde local (HOEK, 2002). O grau de urbanização de uma região também pode influenciar no desenvolvimento dos transtornos alimentares, sem necessariamente estar associado ao nível socioeconômico da população (FAVARO et al., 2002).

Apesar disso, é duvidoso se as regiões menos urbanizadas e industrializadas conseguem conter a influência dos ideais de beleza relacionados à forma do corpo divulgados. Assim, a mídia, particularmente a televisiva, tem sido apontada como grande propagadora desses ideais (FAVARO et al., 2002).

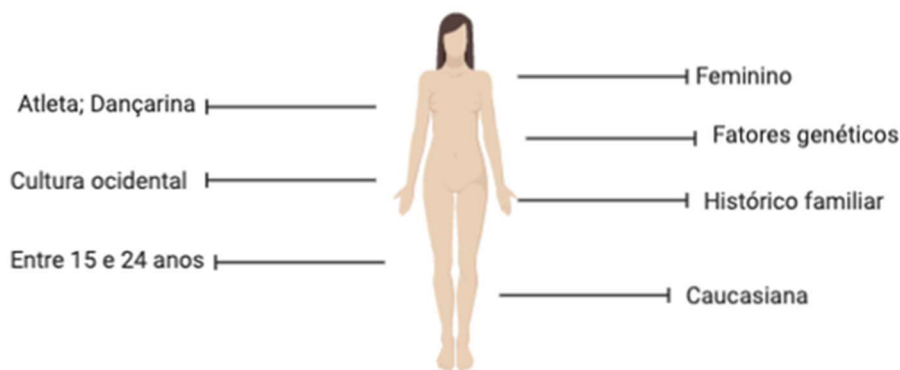
Em relação ao padrão familiar (Figura 1), a anorexia nervosa parece ser mais comum entre os parentes biológicos dos pacientes anoréxicos do que na população em geral, um achado que implica a existência de algum mecanismo de

transmissibilidade da doença nas famílias. Além disso, ocorre com irmãos gêmeos dos pacientes, sendo as taxas de concordância consideravelmente maiores para gêmeos monozigóticos do que para dizigóticos, implicando um forte papel etiológico para fatores genéticos (HOEK, 2002).

Sabe-se que fatores genéticos aumentam o risco de desenvolver anorexia nervosa (Figura 1), no entanto, ainda não se sabe o que é que pode ser herdado e como isso interage com os fatores de risco ambientais. Uma predisposição para a magreza pode ser relevante (HOEK, 2002).

Outra possibilidade, para a qual existem evidências relacionadas, é que o risco genético é transmitido por meio de traços de personalidade de perfeição, obsessão e autoavaliação negativa. Além disso, as mulheres com anorexia nervosa apresentam altos níveis de exposição a uma ampla gama de fatores de risco compartilhados com outros transtornos psiquiátricos, incluindo problemas comportamentais pré-mórbidos e adversidades na infância, incluindo abuso e morte entre parentes próximos. A dieta parece ser relativamente sem importância uma vez que a influência de outros grupos de fatores de risco é levada em consideração (HOEK, 2002).

Figura 1 — Características sociodemográficas em doentes com AN



Created in BioRender.com 

Fonte: Adaptado de SILVA (2018)

4.1.3 Aspectos neurobiológicos

4.1.3.1 Atividade da serotonina na Anorexia Nervosa

Os alimentos que ingerimos não são apenas necessários como combustível metabólico para o corpo, mas também influenciam as funções cerebrais. Eles podem aumentar o bem-estar, tanto físico quanto emocional. A ingestão de alimentos afeta o humor, que, conseqüentemente, parece influenciar na decisão, e em que tipo de alimento preferimos.

A disponibilidade do triptofano pode representar um elemento-chave tanto para o humor quanto para o funcionamento cognitivo, devido ao seu papel como precursor da produção do neurotransmissor serotonina: 5-hidroxitriptamina (5-HT) (STRASSER; GOSTNER; FUCHS, 2016).

O triptofano (TRP), um aminoácido essencial disponível na dieta, é o precursor da 5-HT. A liberação de 5-HT no cérebro, depende da proporção de carboidratos e

proteínas presentes nas refeições. Ao entrar no cérebro, o triptofano compete com grandes aminoácidos neutros (LNAA) sobre o transportador na barreira hematoencefálica (KAYE, 2007).

De fato, é a razão triptofano / LNAA que determina a quantidade de triptofano disponível para o cérebro. Portanto, uma dieta rica em proteínas, fornecendo aminoácidos abundantes, reduziria a proporção triptofano / LNAA. Dessa maneira, menos triptofano entra no cérebro e, como resultado, a síntese de 5-HT diminui. Por outro lado, os carboidratos promovem a liberação de insulina, o que facilita a captação de LNAA nos tecidos periféricos, aumentando a proporção triptofano / LNAA, facilitando a entrada de triptofano e a síntese de 5-HT (KAYE, 2007).

A microdiálise mostrou que, no hipotálamo do rato, ocorreu um aumento na liberação de 5-HT pela alimentação. Esses estudos sugeriram que o consumo de proteínas reduz a proporção de triptofano / LNAA porque as proteínas contribuem com menos triptofano do que LNAA para a circulação. Portanto, uma dieta proteica, tende a diminuir a proporção de triptofano / LNAA, resultando em uma diminuição na disponibilidade de triptofano no cérebro para a síntese de serotonina (ROUCH; NICOLAIDIS; OROSCO, 1998).

O sistema 5-HT tem sido intensivamente estudado em pessoas com AN, uma vez que evidências consideráveis sugerem que esse neurotransmissor pode desempenhar um papel em sintomas como aumento da saciedade, controle de impulsos e humor. De fato, há muita evidência de atividade funcional anormal do sistema 5-HT em indivíduos com AN (Figura 2) (KAYE; FUDGE; PAULUS, 2009).

Os estudos de imagem avaliaram os receptores 5-HT 1A e 5-HT 2A na AN, mostrando que, quando comparados com indivíduos saudáveis, indivíduos com ou que se recuperaram de distúrbios alimentares têm um potencial de ligação elevado e diminuído para os receptores 5-HT1A e 5-HT2A, respectivamente (KAYE et al., 2013).

Além disso, os estudos de imagem fornecem informações sobre como uma função 5-HT prejudicada está diretamente relacionada ao humor disfórico na AN. Existe uma correlação positiva entre o potencial de ligação dos receptores 5-HT1A e 5-HT2A e a prevenção de danos - um traço de temperamento que contém elementos de ansiedade, inibição e inflexibilidade. Estudos em animais e humanos saudáveis apoiam a possibilidade de que a atividade do receptor 5-HT1A e 5-HT2A tenha um papel na ansiedade (KAYE et al., 2003).

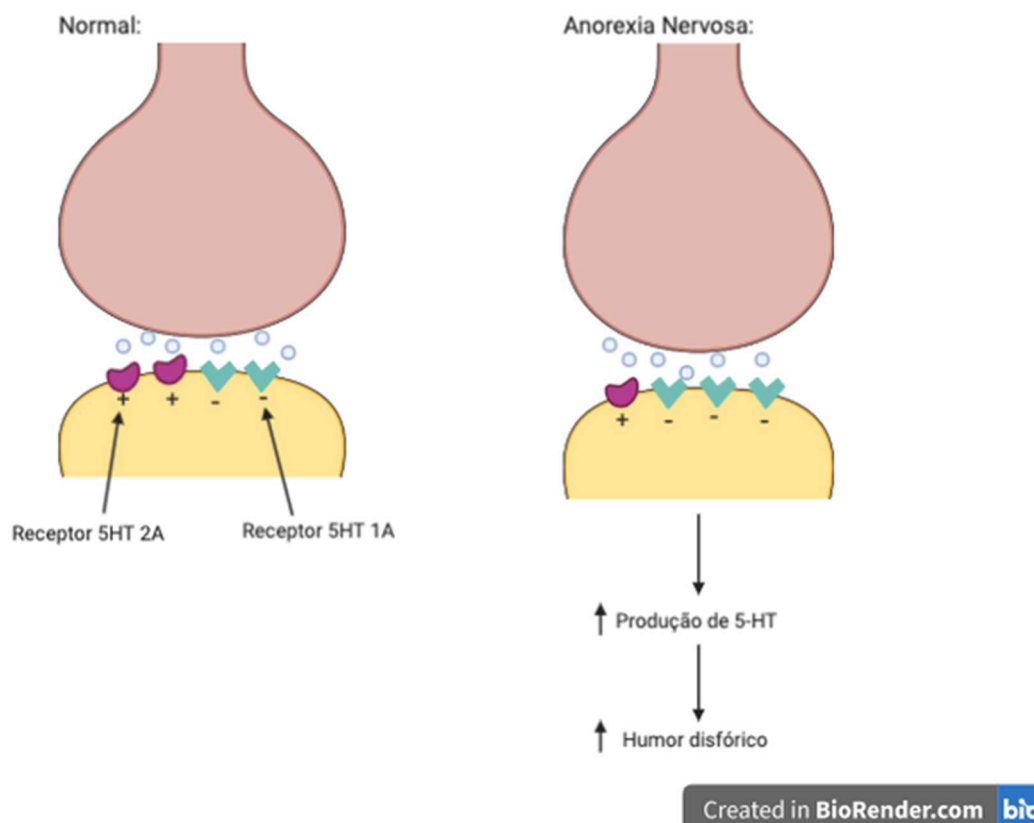
É importante considerar que existe alta colocação (80%) dos receptores pós-sinápticos 5-HT_{2A} e 5-HT_{1A} no córtex frontal do roedor e em outras regiões corticais. Por meio de interneurônios, eles realizam, respectivamente, ações diretas de hiperpolarização e despolarização de 5-HT em neurônios pré-frontais que se projetam para áreas corticais e subcorticais. As interações entre os receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A} no córtex pré-frontal medial (CPFm) e regiões relacionadas parecem modular a ansiedade, o funcionamento atencional, a impulsividade e a perseverança compulsiva e a exploração de novos ambientes (KAYE et al., 2013).

Em indivíduos com AN, a restrição alimentar reduz a ansiedade, enquanto a alimentação estimula o humor disfórico. A ingestão de carboidratos aumenta as concentrações extracelulares de 5-HT no cérebro através do triptofano, e o aumento do potencial de ligação ao 5-HT_{1A} está positivamente associado à prevenção de danos em indivíduos que se recuperaram da AN (Figura 2) (KAYE; FUDGE; PAULUS, 2009).

A ansiedade e prevenção de danos aumentadas são características que estão presentes pré-morbidamente e persistem após a recuperação. Quando indivíduos com AN não se alimentam, as concentrações extracelulares de 5-HT podem diminuir, resultando em uma breve pausa no humor disfórico (KAYE; FUDGE; PAULUS, 2009).

Portanto, quando indivíduos com AN são forçados a comer, é provável que eles tenham um aumento relativo nas concentrações extracelulares de 5-HT no cérebro, levando a um exagero do humor disfórico (Figura 2). Assim, indivíduos com AN podem buscar a fome na tentativa de evitar as consequências disfóricas da alimentação e conseqüentemente sair do controle (KAYE; FUDGE; PAULUS, 2009).

Figura 2 — Função neural da serotonina na anorexia nervosa



Fonte: Adaptado de KAYE, FUDGE e PAULUS (2009)

4.1.3.2 Dopamina e o sistema de recompensa

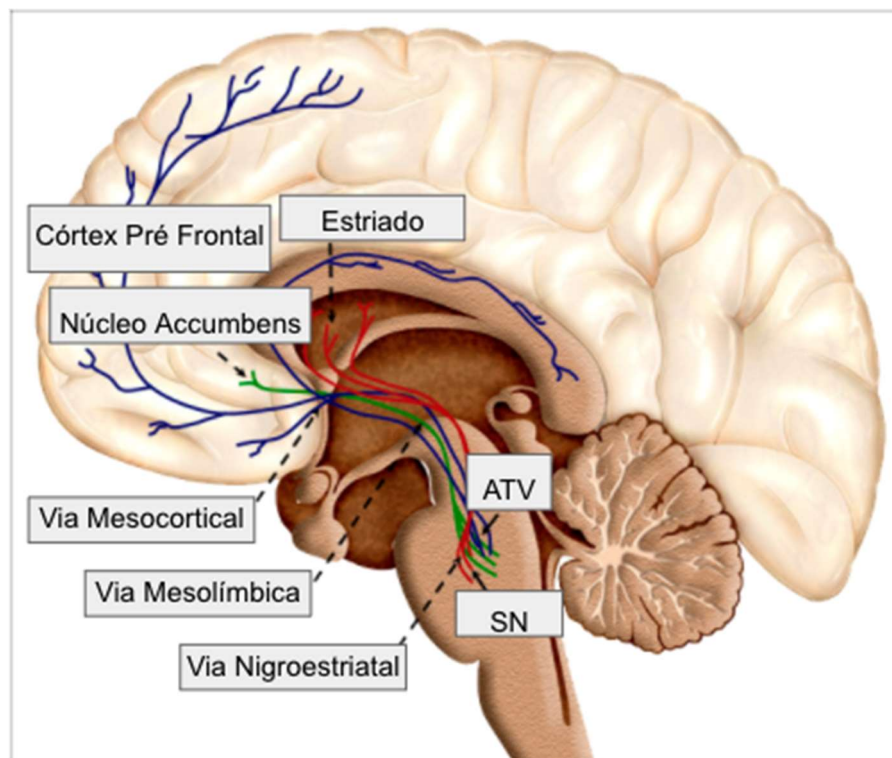
Vários neurotransmissores, incluindo dopamina, canabinóides, opióides e serotonina, além de neuropeptídeos envolvidos na regulação homeostática da ingestão de alimentos, como orexina, leptina e grelina, estão implicados nos efeitos recompensadores dos alimentos.

A DA é um importante neurotransmissor modulador da recompensa, sendo elas naturais ou medicamentosas, que é realizada principalmente por meio de suas projeções da área tegmentar ventral (ATV) para o núcleo accumbens (NAc) (Figura 3) (WISE, 2006). Outras projeções de DA também estão implicadas neste processo, incluindo o estriado dorsal (caudado e putâmen), cortical (córtex orbitofrontal (COF) e córtex cingulado anterior (CCA)) e regiões límbicas (hipocampo e amígdala). Foi demonstrado que, em humanos, a ingestão de alimentos palatáveis libera DA no estriado dorsal, proporcionalmente ao nível de prazer relatado pelo indivíduo decorrente da ingestão de alimentos (SMALL; JONES-GOTMAN; DAGHER, 2003).

O envolvimento de DA na recompensa é mais complexo do que a mera codificação do valor hedônico. Após a primeira exposição a uma recompensa alimentar, o disparo de neurônios DA na ATV, resulta em um aumento de DA no NAc (Figura 3) (NORGREN; HAJNAL; MUNGARNDEE, 2006).

No entanto, com a exposição repetida à recompensa alimentar, a resposta da DA se habitua e é gradualmente associada aos estímulos ligados a esta recompensa, como, por exemplo, o cheiro da comida, sendo então um preditor de recompensa. A resposta de DA ao sinal serve para transmitir um “erro de previsão de recompensa” (EPSTEIN et al., 2009; SCHULTZ, 2010).

Figura 3 — Vias dopaminérgicas



Fonte: Adaptado de ARIAS-CARRIÓN et al. (2010)

Estudos de imagens cerebrais em humanos mostraram que a exposição a sinais alimentares provoca aumentos de DA no estriado, associados ao desejo de

comer os alimentos (VOLKOW et al., 2002). Além de seu papel condicionante, a DA também está envolvida na motivação para executar os comportamentos necessários para adquirir e consumir os alimentos (BERRIDGE, 2009).

O envolvimento da dopamina na recompensa alimentar tem sido associado à relevância motivacional ou o "querer" da comida em oposição ao "gosto" da comida (BERRIDGE, 2009), um efeito que provavelmente envolverá o estriado e talvez também o NAc (SZCZYPKA et al., 2001).

Pessoas com AN frequentemente se exercitam compulsivamente, são anedônicas e ascéticas e encontram poucas coisas na vida que são gratificantes, além da buscarem a perda de peso (American Psychiatric Association, 2014). Esse temperamento persiste, de forma mais modesta, após o tratamento e recuperação, indicando que são aspectos característicos e não relacionados à doença (WAGNER et al., 2006; CASPER, 1990).

A disfunção da DA, particularmente em circuitos estriatais, pode contribuir para a alteração do sistema de recompensa, tomada de decisão e controle executivo, assim como movimentos motores estereotipados e diminuição da ingestão de alimentos (FRANK et al., 2005).

Um estudo PET constatou que indivíduos que se recuperaram de AN aumentaram a ligação do receptor D2 / D3 no estriado ventral, uma região que modula respostas para estímulos de recompensa. Isso pode indicar aumento da densidade de D2 / D3, diminuição da dopamina extracelular, ou ambos, em indivíduos que se recuperaram de AN (FRANK et al., 2005).

Além disso, a ligação do receptor D2 / D3 no núcleo estriado putâmen correlacionou-se positivamente com a prevenção de danos em indivíduos que se recuperaram da AN (FRANK et al., 2005; MONTAGUE; HYMAN; COHEN, 2004; SCHULTZ, 2004).

Para determinar se indivíduos que se recuperaram de AN têm respostas fundamentalmente diferentes para recompensas em comparação com controles saudáveis, um estudo de RMf examinou o sinal dependente do nível de oxigênio no sangue (BOLD) enquanto os participantes executavam uma tarefa simples de escolha e feedback (WAGNER et al., 2007).

A tarefa foi adaptada de um protocolo de "jogo de adivinhação", conhecido por ativar o estriado ventral e o CCA, com os participantes do controle mostrando atividade diferencial nessas áreas em resposta ao feedback positivo e negativo (WAGNER et al., 2007).

Nos indivíduos que haviam se recuperado da AN, a atividade no CCA e no estriado ventral eram semelhantes durante o feedback positivo e negativo, sugerindo que indivíduos com anorexia nervosa apresentavam uma anormalidade baseada em circuito durante esta tarefa simples e poderiam ter dificuldade em discriminar entre feedback positivo e negativo (WAGNER et al., 2007).

Estudos em animais mostram que a DA tem um papel no processamento de aspectos motivacionais para estímulos no estriado ventral, modulando a influência dos fatores límbicos na atividade estriada e acredita-se que isso medeia a "ligação" da avaliação hedônica de estímulos a objetos ou atos (resposta "querer") (SCHULTZ, 2004; MONTAGUE; HYMAN; COHEN, 2004; BERRIDGE; ROBINSON, 1998; PHILLIPS et al., 2003).

As respostas estriatais ventrais em indivíduos que se recuperaram da AN podem refletir uma falha em ligar, modular ou discriminar adequadamente respostas a estímulos salientes. Esses dados suportam a possibilidade de que pacientes tratados de anorexia nervosa podem ter uma capacidade prejudicada de identificar o significado emocional dos estímulos, o que pode ser importante para entender porque é tão difícil motivá-los a se envolver em tratamento ou entender as consequências de seu comportamento (WAGNER et al., 2007; PHILLIPS et al., 2003; HALMI et al., 2005).

Para explorar ainda mais a função e os comportamentos de DA, um estudo recente usou a ligação de racloprida do PET [11 C] com anfetamina para avaliar a liberação endógena do neurotransmissor. Este estudo confirmou que a liberação de dopamina no caudado dorsal pré-permissural estava associada a um aumento da ansiedade em indivíduos recuperados, enquanto indivíduos controle mostraram a euforia já conhecida associada à liberação de DA no estriado ventral anterior (BAILER et al., 2012).

A ingestão de alimentos palatáveis está associada à liberação endógena estriada de DA. Se os indivíduos com AN experimentam liberação endógena de dopamina como ansiogênica, e não hedônica, isso pode explicar sua busca pela fome,

porque a recusa de alimentos pode ser um meio eficaz de diminuir os sentimentos de ansiedade associados ao distúrbio DA (AVENA; BOCARLY, 2012; BASSAREO; CHIARA, 1999).

4.1.3.3 Regulação do neurocircuito do apetite

A regulação do apetite e da alimentação são fenômenos complexos, integrando sinais periféricos – provenientes do trato gastrointestinal (GI), do tecido adiposo e da secreção hormonal -, fatores hipotalâmicos (neuropeptídeos), processos corticais e subcorticais - recompensa, emocionalidade, cognição - e influências externas (SCHWARTZ et al., 2000).

Os circuitos cerebrais límbicos e corticais que contribuem para o apetite são de particular interesse, já que esses sistemas codificam propriedades de recompensa e emocionais dos alimentos, necessidades homeostáticas e modulação cognitiva.

O apetite é claramente perturbado em indivíduos com AN. Estudos laboratoriais sustentam observações clínicas de que indivíduos com anorexia nervosa não gostam de alimentos ricos em gordura (FERNSTROM et al., 1994; DREWNOWSKI; PIERCE; HALMO, 1988).

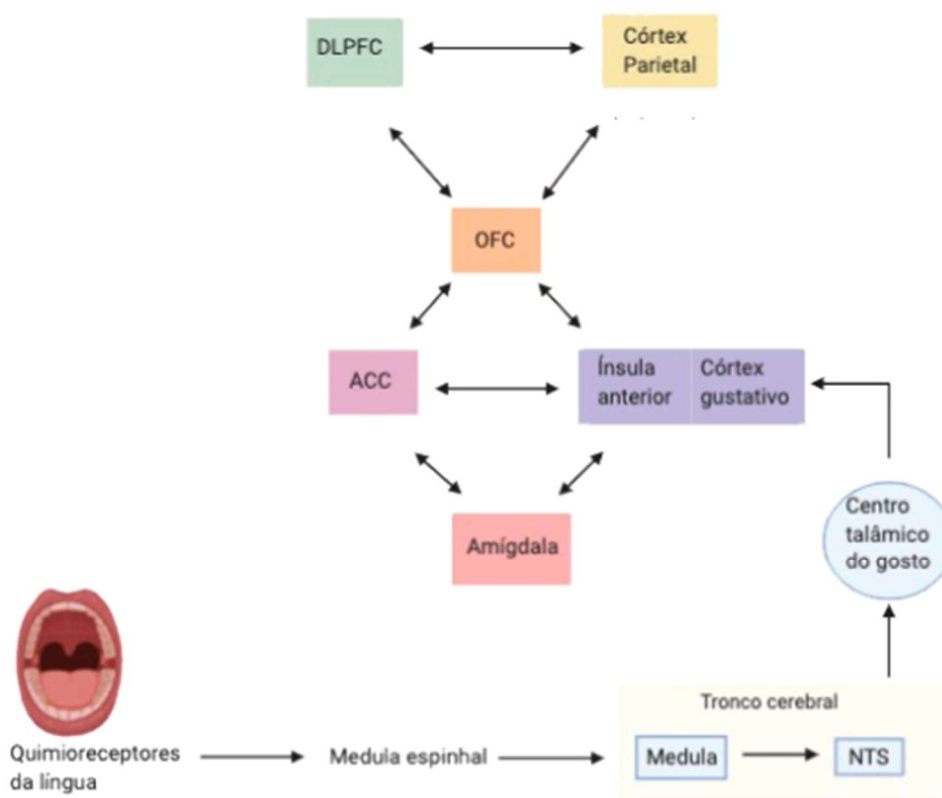
Esses padrões de respostas não mudaram após a recuperação do peso. Outros estudos (GARFINKEL; MOLDOFSKY; GARNER, 1979; GARFINKEL et al., 1978) relataram distúrbios interoceptivos alterados na AN em termos de ausência de aversão à saciedade em sacarose, ou falha em classificar os alimentos como positivos quando estão com fome. Além disso, há evidências de que existe um caráter redutor de ansiedade na restrição alimentar na AN (SANTEL et al., 2006).

Tomados em conjunto, esses estudos apoiam a possibilidade de uma resposta alterada a alimentos palatáveis e um aspecto redutor de disforia a uma dieta patológica (KAYE et al., 2003; VITOUSEK; MANKE, 1994).

A percepção do sabor doce (Figura 4) é mediada periféricamente pelos receptores da língua. O sinal é então transmitido através do tronco cerebral e dos centros de sabor talâmico ao córtex gustativo primário, que está interligado à ínsula anterior (CHANDRASHEKAR et al., 2006).

A ínsula anterior é parte integrante de um “neurocircuito ventral (límbico)” através de suas conexões com a amígdala, o CCA e o COF. Aferências das estruturas corticais envolvidas no neurocircuito ventral são direcionadas para o estriado ventral, enquanto as estruturas corticais envolvidas nas estratégias cognitivas formam um neurocircuito dorsal e enviam entradas para o estriado dorsolateral (OGAWA, 1994; SCOTT et al., 1986; YAXLEY et al., 1990; SCHOENFELD et al., 2004).

Figura 4 — Vias cortico-estriatais



Fonte: Adaptado de KAYE, FUDGE e PAULUS (2009)

A ínsula anterior está crucialmente envolvida no processo interoceptivo. A interocepção inclui uma série de sensações além do paladar, incluindo a percepção de dor, temperatura, coceira, cócegas, toque, tensão muscular, fome, pH do estômago e tensão intestinal. A integração desses sentimentos internos fornece um sentido da condição fisiológica do corpo (CRAIG, 2002) e é crucial para a “instanciação do ‘eu’”, pois fornece o vínculo entre os processos cognitivos e afetivos e o atual estado corporal (CRITCHLEY et al., 2004; CRAIG, 2008; CRAIG, 2004).

Pensa-se que a consciência interoceptiva alterada pode ser um fator precipitante e de reforço na AN. O papel da ínsula anterior na integração de informações, aliado ao fato de que a atividade dessa região cerebral é encontrada de maneira disfuncional em indivíduos com anorexia nervosa, apoia a ideia de que eles podem sofrer de um senso de si alterado (POLLATOS et al., 2008; FASSINO et al., 2004; BRUCH, 1962).

Muitos dos sintomas de AN, como a imagem corporal distorcida, a falta de reconhecimento dos sintomas de desnutrição e a diminuição da motivação para mudar, podem estar relacionados à percepção interoceptiva perturbada (POLLATOS et al., 2008; FASSINO et al., 2004; BRUCH, 1962).

Em particular, pode haver uma mudança qualitativa na maneira como informações interoceptivas específicas são processadas. Por exemplo, indivíduos com AN podem experimentar uma sensação aversiva quando expostos a alimentos ou estímulos relacionados (Figura 5). Essa experiência pode alterar fundamentalmente as propriedades relacionadas à recompensa da alimentação e resultar em um viés em direção à emocionalidade negativa (POLLATOS et al., 2008; FASSINO et al., 2004; BRUCH, 1962).

Além disso, a experiência interoceptiva aversiva associada à comida pode desencadear processos moduladores *top-down* (“de cima para baixo”, em uma tradução livre do autor), com o objetivo de antecipar e minimizar a exposição a estímulos alimentares, o que leva ao aumento do processamento antecipatório destinado a reduzir a exposição ao estímulo aversivamente valorizado (Figura 5) (POLLATOS et al., 2008; FASSINO et al., 2004; BRUCH, 1962).

Portanto, indivíduos com AN podem exibir respostas atenuadas ao sinal imediato de comida relacionado à recompensa (redução da fome), mas mostram respostas aumentadas a esses estímulos no longo prazo, quando associados ao objetivo de redução de peso ou outras construções cognitivas “ideais” (POLLATOS et al., 2008; FASSINO et al., 2004; BRUCH, 1962).

Finalmente, a ínsula anterior tem sido implicada em erros de previsão de risco, sugerindo que prejuízos na função dessa região cerebral podem levar a atitudes anômalas em um contexto de incerteza e, assim, contribuir para evitar danos (PREUSCHOFF; QUARTZ; BOSSAERTS, 2008).

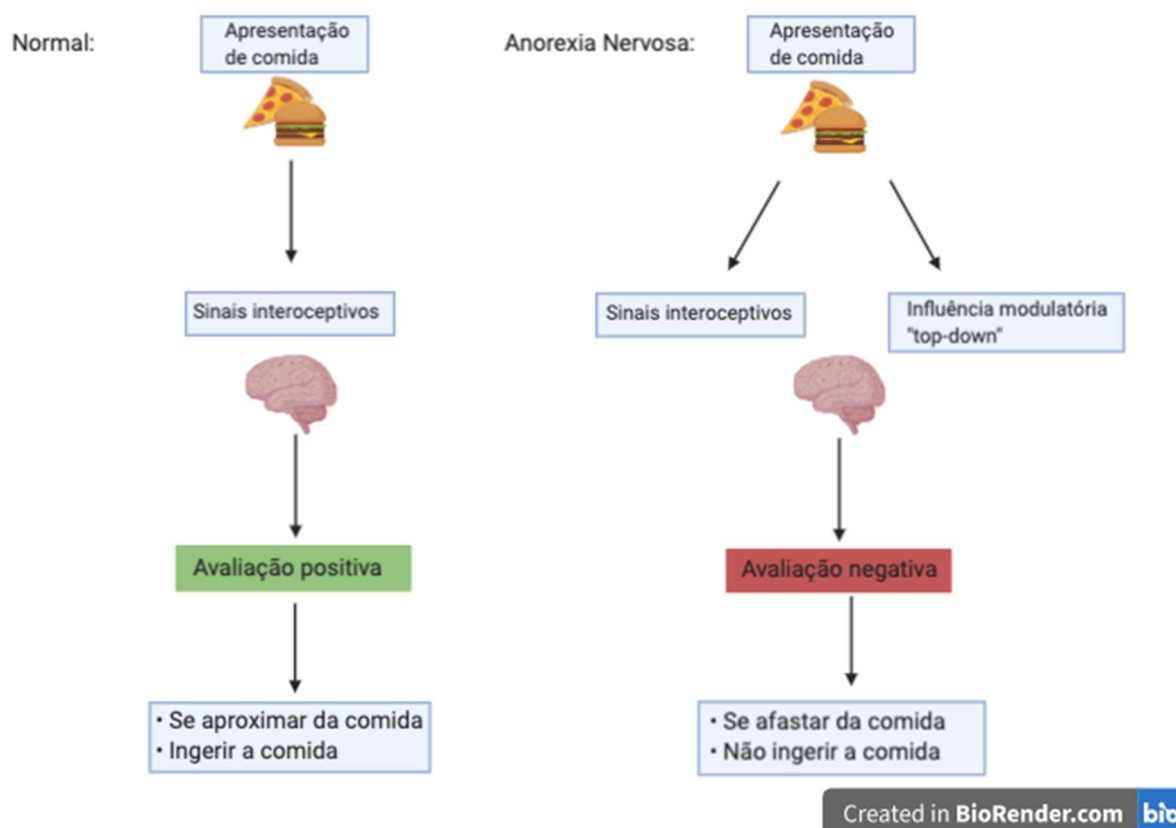
Portanto, dadas as alterações proeminentes na atividade da ínsula em indivíduos com AN, pode-se especular que eles experimentam uma sensibilidade alterada. Especificamente, a projeção da ínsula anterior para o CCA pode desenvolver um grau de controle cognitivo prejudicial ao paciente, que se engaja em um comportamento direcionado a uma tomada de decisão maléfica, que resulta em perda progressiva de peso (PREUSCHOFF; QUARTZ; BOSSAERTS, 2008).

Especificamente, a amplificação de *top-down* (cortical) de sinais antecipatórios relacionados a estímulos associados a sinais de saciedade (integrados na ínsula) poderia desencadear estratégias comportamentais para evitar a exposição a alimentos (KAYE; FUDGE; PAULUS, 2009).

Esses estímulos interpretativos antecipatórios estão associados a um estado corporal aversivo que se assemelha a alguns aspectos do estado fisiológico do corpo após a alimentação. Essa resposta anormal à antecipação de alimentos pode funcionar como um sinal de aprendizado para aumentar ainda mais o comportamento de prevenção, ou seja, envolver-se em atividades destinadas a minimizar a exposição à comida (KAYE; FUDGE; PAULUS, 2009).

De maneira geral, estímulos que preveem a ingestão de alimentos, como a apresentação de pratos de comida ou cheiros típicos, podem gerar um “erro de previsão do corpo”, resultante da comparação do estado atual do indivíduo com o estado previsto para si após a alimentação, como, por exemplo, sentir-se saciado. Esse erro de previsão geraria um sinal motivacional ou de abordagem em indivíduos saudáveis, mas poderia levar a um sinal de evitação na AN (KAYE; FUDGE; PAULUS, 2009).

Figura 5 — Processamento interoceptivo e de recompensa.



Fonte: Adaptado de KAYE, FUDGE e PAULUS (2009)

4.1.4 Tratamentos

A natureza complexa dos transtornos alimentares, demanda uma abordagem de tratamento multidimensional e multidisciplinar para fornecer resultados. O ideal é que os membros dessa equipe sejam: médicos com experiência no tratamento de pacientes com doença mental grave e persistente; psiquiatras treinados na avaliação e tratamento de pacientes com toda a gama de transtornos alimentares, incluindo seu tratamento médico; psicólogos treinados nessas psicoterapias baseadas em evidências, tanto de grupo como individuais, sabidamente eficazes no tratamento de transtornos alimentares; nutricionistas com experiência no cuidado nutricional desses pacientes; assistente social com experiência em trabalhar com familiares de pacientes com transtornos alimentares; terapeutas ocupacionais especializados na reabilitação psicossocial de pacientes com anorexia nervosa; técnicos de enfermagem

familiarizados e confortáveis para lidar com as necessidades médicas e psiquiátricas desses pacientes (KAPLAN, 2002).

O programa de tratamento deve oferecer cuidados ecléticos, abrangendo uma ampla gama de modalidades, como, por exemplo, a reabilitação nutricional, estabilização médica, psicoterapia individual, grupal e familiar, além de farmacoterapia. Esses cuidados devem focar tanto na normalização de comportamentos alimentares perturbados, incluindo ganho de peso quando apropriado, quanto nas questões psiquiátricas necessárias para normalizar atitudes perturbadas e crenças sobre peso e forma (KAPLAN, 2002).

Apesar dos múltiplos distúrbios biológicos e psicológicos de pacientes com anorexia nervosa, nenhum agente farmacológico demonstrou ter utilidade clinicamente significativa. Por esse motivo, o uso de medicamentos na anorexia nervosa é ditado não pelo diagnóstico de AN, mas sim por outras manifestações clínicas e pelo julgamento do médico responsável (WALSH, 2002).

Uma abordagem razoável é não iniciar a medicação até que quaisquer problemas médicos agudos, como distúrbios de eletrólitos ou da função hepática, tenham sido tratados e, com sorte, resolvidos, e o paciente tenha ganhado uma quantidade significativa de peso (WALSH, 2002).

A presença de depressão moderada ou mais grave nesse ponto pode levar à consideração de tratamento com antidepressivos. Como seus efeitos colaterais são relativamente poucos e devido às sugestões de sua utilidade na prevenção de recaídas, os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), como a fluoxetina, podem ser preferíveis a outras classes de medicamentos antidepressivos (WALSH, 2002).

O uso de ansiolíticos para aliviar o sofrimento próximo às refeições foi sugerido e pode ocasionalmente ser útil, mas geralmente não é de grande valor. A ciproheptadina parece benigna, mas sua utilidade não é clara. Os novos agentes antipsicóticos “atípicos”, como a olanzapina, podem ser úteis para pacientes difíceis e refratários (WALSH, 2002).

5 CONCLUSÃO

Através desta revisão, pude compreender que a AN não acontece somente por fatores psicossociais. Apenas por conta dessa condição, uma grande parte da população fatalmente seria anoréxica. Acumulam-se provas irrefutáveis de que o hábito das dietas e a cultura do corpo magro prejudica seriamente a saúde da mulher.

Os números de jovens que vêm ao óbito em decorrência de problemas de ordem alimentar chocam. As mulheres se colocam em restrições alimentares, e a culpa as leva a criar um sistema de aprisionamento em seus próprios corpos para preenchimento de um padrão estético imposto por outros.

Ainda que os componentes sociais e psicológicos são de grande peso, a AN é considerada um transtorno de etiologia múltipla. Os fatores genéticos, biológicos, psicológicos e socioculturais interagem entre si, contribuindo significativamente para a suscetibilidade de desenvolver a doença. Nenhum fator é único e suficiente para causar AN. Por isso, um modelo multifatorial é o modelo mais apropriado para análise deste distúrbio.

A consciência interoceptiva alterada é um fator precipitante e reforçador na AN. Muitos dos sintomas, como imagem corporal distorcida e falta de reconhecimento dos sintomas de desnutrição, estão relacionados a uma consciência interoceptiva perturbada.

Indivíduos com AN experimentam uma sensação aversiva quando expostos a alimentos ou estímulos relacionados a comida. Essa experiência altera fundamentalmente as propriedades relacionadas à recompensa e resulta em um viés negativo em sua emocionalidade. Além disso, a experiência interoceptiva aversiva associada à comida desencadeia processos que visam antecipar e minimizar a exposição a estímulos alimentares ("prevenção de danos").

Dentro da estrutura dos neurocircuitos ventrais e dorsais, existem explicações potenciais para componentes da AN. Afeto negativo - como ansiedade e prevenção de danos - e anedonia está relacionado a dificuldades em codificar com precisão ou integrar emoções positivas e negativas nos circuitos estriados ventrais.

A comida é prazerosa em indivíduos saudáveis, mas a alimentação é ansiogênica em pacientes com AN, e a fome serve para reduzir os estados de humor

disfórico. Os mecanismos neurobiológicos responsáveis por tais comportamentos estão relacionados à distúrbios da 5-HT e à DA.

A AN tem a maior taxa de mortalidade de qualquer transtorno psiquiátrico. É caro para tratar e algumas terapias são pouco exploradas. É fundamental compreender as contribuições neurobiológicas e suas interações com o ambiente externo, a fim de desenvolver terapias mais eficazes.

Assim, estudos de imagem futuros devem se concentrar na caracterização dos circuitos neurais, suas funções e sua relação com o comportamento em pacientes com AN. Os estudos genéticos podem lançar luz sobre as complexas interações das moléculas dentro desses circuitos.

Finalmente, os estudos prospectivos e longitudinais devem se concentrar na identificação das características neurobiológicas e fatores externos que criam uma suscetibilidade para o desenvolvimento de AN.

REFERÊNCIAS

American Psychiatric Association. (2014). **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5** [Recurso eletrônico]. (5a ed.; M. I. C. Nascimento, Trad.). Porto Alegre, RS: Artmed.

ARCELUS, Jon *et al.* **Mortality Rates in Patients With Anorexia Nervosa and Other Eating Disorders**. 2011. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/1107207>. Acesso em: 12 set. 2020.

AVENA, Nicole M; BOCARLY, Miriam E. **Dysregulation of Brain Reward Systems in Eating Disorders: Neurochemical Information From Animal Models of Binge Eating, Bulimia Nervosa, and Anorexia Nervosa**. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22138162/>. Acesso em: 5 jun. 2020.

BAILER, Ursula F *et al.* **Amphetamine Induced Dopamine Release Increases Anxiety in Individuals Recovered From Anorexia Nervosa**. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21541980/>. Acesso em: 5 jun. 2020.

BASSAREO, V; CHIARA, G. **Differential Responsiveness of Dopamine Transmission to Food-Stimuli in Nucleus Accumbens Shell/Core Compartments**. 1999. Disponível em: Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10199600/>. Acesso em: 5 jun. 2020.

CABERRIDGE, K C; ROBINSON, T E. **What Is the Role of Dopamine in Reward: Hedonic Impact, Reward Learning, or Incentive Salience?** 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9858756/>. Acesso em: 5 jun. 2020.

BERRIDGE, Kent C. **'Liking' and 'Wanting' Food Rewards: Brain Substrates and Roles in Eating Disorders**. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19336238/>. Acesso em: 6 jun. 2020.

BRUCH, H. **Perceptual and Conceptual Disturbances in Anorexia Nervosa**. 1962. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13873828/>. Acesso em: 1 jun. 2020.

BULIK, Cynthia M *et al.* **Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa**. 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16520436/>. Acesso em: 11 ago. 2020.

BYRNE, Susan M. Sport, Occupation, and Eating Disorders. In: FAIRBUR, Christopher G; BROWNELL, Kelly D. **Eating disorders and obesity: A comprehensive Handbook**. New York: The Guilford, 2002, p. 256-259.

CASPER, R C. **Personality Features of Women With Good Outcome From Restricting Anorexia Nervosa**. 1990. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2330389/>. Acesso em: 5 jun. 2020.

CHANDRASHEKAR, Jayaram et al. **The Receptors and Cells for Mammalian Taste**. 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17108952/>. Acesso em: 1 jun. 2020.

CORDÁS, Táki Athanassios et al. **Transtornos alimentares: fundamentos históricos**. 2002. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462002000700002&lng=pt&tlng=pt. Acesso em: 4 mar. 2020.

CRAIG, A D. **How Do You Feel--Now? The Anterior Insula and Human Awareness**. 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16780813/>. Acesso em: 1 jun. 2020.

CRAIG, A D. **How Do You Feel? Interoception: The Sense of the Physiological Condition of the Body**. 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12154366/>. Acesso em: 1 jun. 2020.

CRAIG, A D. **Human Feelings: Why Are Some More Aware Than Others?** . 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15165543/>. Acesso em: 1 jun. 2020.

CRITCHLEY, Hugo D et al. **Neural Systems Supporting Interoceptive Awareness**. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14730305/>. Acesso em: 1 jun. 2020.

DELLAVA, Jocilyn E et al. **Childhood Anxiety Associated with Low BMI in Women with Anorexia Nervosa**. 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2812624/>. Acesso em: 5 jul. 2020.

DREWNOWSKI, A; PIERCE, B; HALMI, K A. **Fat Aversion in Eating Disorders**. 1988. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3164990/>. Acesso em: 2 jun. 2020.

EPSTEIN, Leonard H et al. **Habituation as a determinant of human food intake**. 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2703585/>. Acesso em: 6 jun. 2020.

FASSINO, S et al. **Temperament and character in eating disorders: ten years of studies**. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15330074/>. Acesso em: 5 jul. 2020.

FASSINO, Secondo et al. **Clinical, Psychopathological and Personality Correlates of Interoceptive Awareness in Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa and Obesity**. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15237246/>. Acesso em: 1 jun. 2020.

FAVARO, Angela et al. **The Spectrum of Eating Disorders in Young Women: A Prevalence Study in a General Population Sample**. 2002. Disponível em: https://journals.lww.com/psychosomaticmedicine/Abstract/2003/07000/The_Spectrum_of_Eating_Disorders_in_Young_Women__A.33.aspx. Acesso em: 10 abr. 2020.

FERNSTROM, M H et al. **Twenty-four-hour Food Intake in Patients With Anorexia Nervosa and in Healthy Control Subjects**. 1994. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7880939/>. Acesso em: 2 jun. 2020.

FLEITLICH, Bacy W et al. **Anorexia nervosa na adolescência**. 2000. Disponível em: <http://www.jped.com.br/conteudo/00-76-s323/port.pdf>. Acesso em: 10 mar. 2020.

FRANK, Guido K et al. **Increased dopamine D2/D3 receptor binding after recovery from anorexia nervosa measured by positron emission tomography and [11c] raclopride**. 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15992780/>. Acesso em: 5 jul. 2020.

FRANK, Guido K W; KAYE, Walter H. **Current Status of Functional Imaging in Eating Disorders**. 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3872533/>. Acesso em: 5 jul. 2020.

FRIEDERICH, Hans-christoph; HERZOG, Wolfgang. **Cognitive-behavioral flexibility in anorexia nervosa**. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21243473/>. Acesso em: 5 jul. 2020.

GARFINKEL, P E; MOLDOFSKY, H; GARNER, D M. **The Stability of Perceptual Disturbances in Anorexia Nervosa**. 1979. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/515269/>. Acesso em: 2 jun. 2020.

GARFINKEL, P et al. **Body Awareness in Anorexia Nervosa: Disturbances in "Body Image" and "Satiety"**. 1978. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/734025/>. Acesso em: 2 jun. 2020.

HALMI, Katherine A et al. **EARLY CHILDHOOD PERFECTIONISM**. 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3418385/>. Acesso em: 5 jul. 2020.

HALMI, Katherine A et al. **Predictors of Treatment Acceptance and Completion in Anorexia Nervosa: Implications for Future Study Designs**. 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15997019/>. Acesso em: 5 jun. 2020.

HARRISON, Amy et al. **Sensitivity to reward and punishment in eating disorders**. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20381877/>. Acesso em: 5 jul. 2020.

HEINZEL, Alexander et al. **Differential modulation of valence and arousal in high-alexithymic and low-alexithymic individuals**. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20811301/>. Acesso em: 5 jul. 2020.

HOEK, Hans Wijbrand. **Review of the Epidemiological Studies of Eating Disorders**. 1993. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/09540269309028295>. Acesso em: 27 jul. 2020.

HOEK, Hans Wijbrand. Distribution of Eating Disorders. In: FAIRBUR, Christopher G; BROWNELL, Kelly D. **Eating disorders and obesity: A comprehensive Handbook**. New York: The Guilford Press, 2002, p. 233-237.

HOEK, Hans Wijbrand. **Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders**. 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16721169/>. Acesso em: 18 ago. 2020.

KAPLAN, Allan S. Eating Disorder Services. In: FAIRBUR, Chistopher G; BROWNELL, Kelly D. **Eating disorders and obesity: A comprehensive Handbook**. New York: The Guilford Press, 2002, p. 293-297.

KAYE, W H; FRANK, G K; MCCONAHA, C. **Altered Dopamine Activity After Recovery From Restricting-Type Anorexia Nervosa**. 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10481833/>. Acesso em: 5 jun. 2020.

KAYE, Walter H et al. **Anxiolytic Effects of Acute Tryptophan Depletion in Anorexia Nervosa**. 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12655621/>. Acesso em: 10 mai. 2020.

KAYE, Walter H et al. **Comorbidity of anxiety disorders with anorexia and bulimia nervosa**. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15569892/>. Acesso em: 5 jul. 2020.

- KAYE, Walter H et al. **Neurocircuitry of Eating Disorders**. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5957512/>. Acesso em: 18 ago. 2020.
- KAYE, Walter H et al. **Nothing Tastes as Good as Skinny Feels: The Neurobiology of Anorexia Nervosa**. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3880159/>. Acesso em: 10 mai. 2020.
- KAYE, Walter H. Central Nervous System Neurotransmitter Activity in Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. In: FAIRBUR, Christopher G; BROWNELL, Kelly D. **Eating disorders and obesity: A comprehensive Handbook**. New York: The Guilford Press, 2002, p. 272-277.
- KAYE, Walter H; FUDGE, Julie L; PAULUS, Martin. **New Insights Into Symptoms and Neurocircuit Function of Anorexia Nervosa**. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19603056/>. Acesso em: 10 mai. 2020.
- KAYE, Walter. **Neurobiology of Anorexia and Bulimia Nervosa Purdue Ingestive Behavior Research Center Symposium Influences on Eating and Body Weight over the Lifespan: Children and Adolescents**. 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2601682/>. Acesso em: 10 mai. 2020.
- KLEIN, Diane Alix; WALSH, Timothy B. **Eating disorders: clinical features and pathophysiology**. 2004. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15159176>. Acesso em: 5 abr. 2020.
- KLUMP, Kelly L et al. **Personality characteristics of women before and after recovery from an eating disorder**. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15724872/>. Acesso em: 5 jul. 2020.
- LAMPARD, Amy M et al. **Avoidance of affect in the eating disorder**. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21184983/>. Acesso em: 5 jul. 2020.
- LUCAS, A R et al. **The ups and downs of anorexia nervosa**. 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10550780/>. Acesso em: 27 jul. 2020.
- MONTAGUE, P Read; HYMAN, Steven E; COHEN, Jonathan D. **Computational Roles for Dopamine in Behavioural Control**. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15483596/>. Acesso em: 5 jun. 2020.
- NILSSON, Karin; SUNDBOM, Elisabet; HAGGLOF, Bruno. **A longitudinal study of perfectionism in adolescent onset anorexia nervosa-restricting type**. 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18059049/>. Acesso em: 5 jul. 2020.

NORGREN, R; HAJNAL, A; MUNGARNDDEE, S S. **Gustatory Reward and the Nucleus Accumbens**. 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16822531/>. Acesso em: 6 jun. 2020.

OGAWA, H. **Gustatory Cortex of Primates: Anatomy and Physiology**. 1994. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7984335/>. Acesso em: 1 jun. 2020.

PHILLIPS, Mary L et al. **Neurobiology of Emotion Perception I: The Neural Basis of Normal Emotion Perception**. 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12946879/>. Acesso em: 5 jun. 2020.

POLLATOS, Olga et al. **Reduced perception of bodily signals in anorexia nervosa**. 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18928900/>. Acesso em: 5 jul. 2020.

PREUSCHOFF, Kerstin; QUARTZ, Steven R; BOSSAERTS, Peter. **Human Insula Activation Reflects Risk Prediction Errors As Well As Risk**. 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18337404/>. Acesso em: 1 jun. 2020.

RANEY, T J et al. **Influence of overanxious disorder of childhood on the expression of anorexia nervosa**. 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18213688/>. Acesso em: 5 jul. 2020.

ROBERTS, Marion E; TCHANTURIA, Kate; TREASURE, Janet L. **Exploring the neurocognitive signature of poor set-shifting in anorexia and bulimia nervosa**. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20398910/>. Acesso em: 5 jul. 2020.

RODRÍGUEZ, Martha Bravo et al. **Anorexia Nerviosa: características y síntomas**. 2000. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312000000400011. Acesso em: 20 abr. 2020.

ROUCH, C; NICOLAIDIS, S; OROSCO, M. **Determination, Using Microdialysis, of Hypothalamic Serotonin Variations in Response to Different Macronutrients**. 1998. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031938498002042>. Acesso em: 10 mai. 2020.

SANTEL, Stefanie et al. **Hunger and Satiety in Anorexia Nervosa: fMRI During Cognitive Processing of Food Pictures**. 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16919246/>. Acesso em: 2 jun. 2020.

SASSAROLI, S et al. **Perfectionism as a mediator between perceived criticism and eating disorders**. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21727780/>. Acesso em: 5 jul. 2020.

SCHOENFELD, M A et al. **Functional Magnetic Resonance Tomography Correlates of Taste Perception in the Human Primary Taste Cortex**. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15262325/>. Acesso em: 1 jun. 2020.

SCHULTZ, Wolfram. **Dopamine signals for reward value and risk: basic and recent data**. 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2876988/>. Acesso em: 6 jun. 2020.

SCHULTZ, Wolfram. **Neural Coding of Basic Reward Terms of Animal Learning Theory, Game Theory, Microeconomics and Behavioural Ecology**. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15082317/>. Acesso em: 5 jun. 2020.

SCHWARTZ, M W et al. **Central Nervous System Control of Food Intake**. 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10766253/>. Acesso em: 2 jun. 2020.

SCOTT, T R et al. **Gustatory Responses in the Frontal Opercular Cortex of the Alert Cynomolgus Monkey**. 1986. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3783223/>. Acesso em: 1 jun. 2020.

SEXTON, M C et al. **The relationship between alexithymia, depression, and axis II psychopathology in eating disorder inpatients**. 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9547662/>. Acesso em: 5 jul. 2020.

SILVA, Aida Regina Jesus. **Anorexia nervosa - Revisão integrativa da literatura**. 2018. Disponível em: <http://comum.rcaap.pt/handle/10400.26/25776>. Acesso em: 2 jun. 2020.

SMALL, Dana M; JONES-GOTMAN, Marilyn; DAGHER, Alain. **Feeding-induced Dopamine Release in Dorsal Striatum Correlates With Meal Pleasantness Ratings in Healthy Human Volunteers**. 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12948725/>. Acesso em: 6 jun. 2020.

STEINGLASS, Joanna et al. **Pre-meal anxiety and food intake in Anorexia Nervosa**. 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2939314/>. Acesso em: 5 jul. 2020.

STEINGLASS, Joanna et al. **Fear of Food as a Treatment Target: Exposure and Response Prevention for Anorexia Nervosa in an Open Series**. 2011. Disponível

em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3151474/>. Acesso em: 5 jul. 2020.

STRASSER, Barbara M; GOSTNER, Johanna; FUCHS, Dietmar. **Mood, food, and cognition: role of tryptophan and serotonin**. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26560523>. Acesso em: 20 abr. 2020.

STRIEGEL-MOORE, Ruth H; SMOLAK, Linda. Gender, Ethnicity, and Eating Disorders. In: FAIRBUR, Christopher G; BROWNELL, Kelly D. **Eating disorders and obesity: A comprehensive Handbook**. New York: The Guilford Press, 2002, p. 251-255.

STRIGO, Irina A. **Altered insula activation during pain anticipation in individuals recovered from anorexia nervosa: evidence of interoceptive dysregulation**. 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3507323/>. Acesso em: 5 jul. 2020.

SZCZYPKA, M S et al. **Dopamine Production in the Caudate Putamen Restores Feeding in Dopamine-Deficient Mice**. 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11430814/>. Acesso em: 6 jun. 2020.

TCHANTURIA, Kate et al. **Altered social hedonic processing in eating disorders**. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22693046/>. Acesso em: 5 jul. 2020.

VITOUSEK, K; MANKE, F. **Personality Variables and Disorders in Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa**. 1994. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8040475/>. Acesso em: 2 jun. 2020.

VITOUSEK, Kelly Bemis. Cognitive-Behavioral Therapy for Anorexia Nervosa. In: FAIRBUR, Christopher G; BROWNELL, Kelly D. **Eating disorders and obesity: A comprehensive Handbook**. New York: The Guilford Press, 2002, p. 308-313.

VOLKOW, Nora D et al. **"Nonhedonic" Food Motivation in Humans Involves Dopamine in the Dorsal Striatum and Methylphenidate Amplifies This Effect**. 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11954049/>. Acesso em: 6 jun. 2020.

VOLKOW, Nora D; WISE, Roy A. **How Can Drug Addiction Help Us Understand Obesity?** 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15856062/>. Acesso em: 2 jun. 2020.

WAGNER, Angela et al. **Altered Reward Processing in Women Recovered From Anorexia Nervosa**. 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18056239/>. Acesso em: 5 jun. 2020.

WAGNER, Angela et al. **Personality traits after recovery from eating disorders: do subtypes differ?** 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16528697/>. Acesso em: 5 jul. 2020.

WALSH, B. Timothy. Pharmacological Treatment of Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. In: FAIRBUR, Christopher G; BROWNELL, Kelly D. **Eating disorders and obesity: A comprehensive Handbook**. New York: The Guilford, 2002, p. 325-329.

WEINBERG, Cybelle. **Do ideal ascético ao ideal estético: a evolução histórica da Anorexia Nervosa**. 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-47142010000200005. Acesso em: 4 mar. 2020.

WISE, Roy A. **Role of brain dopamine in food reward and reinforcement**. 2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1642703/>. Acesso em: 6 jun. 2020.

WOLF, Naomi. **O mito da beleza: como as imagens de beleza são usadas contra as mulheres**. Tradução Waldéa Barcellos. Rio de Janeiro: Rosa dos tempos, 2019. Tradução de: The beauty Myth - How Images of Beauty Are Used Against Women.

YAXLEY, S et al. **Gustatory Responses of Single Neurons in the Insula of the Macaque Monkey**. 1990. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2341869/>. Acesso em: 1 jun. 2020.

ZIPFEL, S et al. **Long-term prognosis in anorexia nervosa: lessons from a 21-year follow-up study**. 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10703806/>. Acesso em: 17 ago. 2020.