



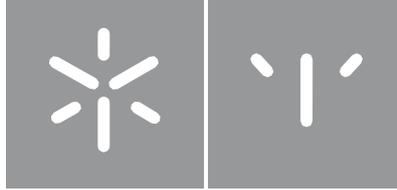
**O eixo microbiota-intestino-cérebro como mecanismo subjacente à compulsão alimentar – uma revisão sistemática**

Catarina Cerqueira Gomes

**Universidade do Minho**  
Escola de Psicologia







**Universidade do Minho**

Escola de Psicologia

Catarina Cerqueira Gomes

**O eixo microbiota-intestino-cérebro  
como mecanismo subjacente à  
compulsão alimentar – uma revisão  
sistemática**

Dissertação de Mestrado em  
Psicologia Clínica e Psicoterapia de  
Adultos

Trabalho efetuado sob a orientação  
da **Doutora Eva Conceição** e da  
**Doutora Clárisse Nobre**

## **DIREITOS DE AUTOR E CONDIÇÕES DE UTILIZAÇÃO DO TRABALHO POR TERCEIROS**

Este é um trabalho académico que pode ser utilizado por terceiros desde que respeitadas as regras e boas práticas internacionalmente aceites, no que concerne aos direitos de autor e direitos conexos. Assim, o presente trabalho pode ser utilizado nos termos previstos na licença abaixo indicada. Caso o utilizador necessite de permissão para poder fazer um uso do trabalho em condições não previstas no licenciamento indicado, deverá contactar o autor, através do RepositóriUM da Universidade do Minho.

### ***Licença concedida aos utilizadores deste trabalho***



**Atribuição  
CC BY**

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

## **AGRADECIMENTOS**

Este trabalho é fruto de uma trajetória difícil caracterizada por percalços que, desencadearam momentos de frustração e desânimo, mas também por momentos de muita aprendizagem e resiliência. Olhando para trás, sei que teria feito as mesmas escolhas e teria decidido continuar com este tema, que me cativou desde o início. Na luta contra o timing da entrega, com muito esforço e dedicação foi capaz e cheguei à reta final. A concretização deste trabalho não teria sido possível sem o apoio de algumas pessoas que tornaram esta trajetória mais suportável.

Quero agradecer primeiramente, à minha orientadora, Eva Conceição, por partilhar comigo os seus conhecimentos, opiniões e palavras de encorajamento. À minha coorientadora, Clarisse Nobre, por ter disponibilizado tempo para reuniões e esclarecimentos de dúvidas. À aluna de doutoramento que participou nos procedimentos da metodologia desta revisão sistemática.

Às minhas três mosqueteiras, amigas do coração, que estiveram sempre presentes ao longo destes cinco anos e que me deram força para continuar a alcançar este grande objetivo.

Aos meus irmãos e ao Pirata, que estiveram presentes ao longo da minha vida e propiciaram momentos de descontração que foram muito bem-vindo ao longo deste percurso.

Ao meu namorado, pelo apoio incondicional desde o início até agora.

Por último, e não menos importante, agradeço aos meus pais por permitirem concretizar este sonho, em especial agradecimento à minha mãe, que sofreu comigo nos momentos em que tudo parecia cinzento, que me apoiou e acreditou mais do que eu, que seria possível chegar até aqui.

Grata a todos!

“Não precisas ter sucesso para seres feliz, mas precisas de ser feliz para ter sucesso” – Shawn Achor

#cuida\_do\_teu\_intestino

## **DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE**

Declaro ter atuado com integridade na elaboração do presente trabalho académico e confirmo que não recorri à prática de plágio nem a qualquer forma de utilização indevida ou falsificação de informações ou resultados em nenhuma das etapas conducente à sua elaboração.

Mais declaro que conheço e que respeitei o Código de Conduta Ética da Universidade do Minho.

Braga, 2 junho de 2023

Catarina Cerqueira Gomes

(Catarina Cerqueira Gomes)

## **O eixo microbiota-intestino-cérebro como o mecanismo subjacente à compulsão alimentar - uma revisão sistemática**

**INTRODUÇÃO:** A microbiota intestinal estabelece uma relação bidirecional com o cérebro, conseqüentemente, alterações na microbiota intestinal causam alterações no cérebro e, por conseguinte, originam os comportamentos de compulsão alimentar. **OBJETIVO:** 1) Perceber quais são as alterações que ocorrem no microbioma intestinal que desencadeiam a compulsão alimentar, 2) Perceber o impacto do eixo microbiota-intestino-cérebro na compulsão alimentar, 3) Perceber quais são os métodos podem regular a compulsão alimentar. **MÉTODO:** Seguimos as diretrizes PRISMA, com recurso às bases de dado Scopus, WebScience e EMBASE. **RESULTADOS:** Foram selecionados 18 estudos. Os resultados indicam: 1) Diminuição da diversidade de microrganismos na anorexia nervosa, na perturbação de ingestão alimentar e na adição alimentar. 2) Diminuição de *Bacteroides*, *Eubacterium* e *Akkermansia* e aumento de *Megamonas* associados ao aumento da conectividade de áreas de recompensa. 3) Aumento de leptina associado a diminuição de *Sutterella wadworthensis*. 4) Perda de peso e controlo da compulsão alimentar com a suplementação de probióticos, prebióticos e simbióticos. **CONCLUSÃO:** O aumento de bactérias patogénica e diminuição das benéficas, levam à permeabilidade da barreira intestinal. Conseqüentemente, patógenos da microbiota intestinal cheguem ao cérebro; bactérias intestinais alteradas, estimulam as áreas de recompensa e metabólitos diminuem a quantidade de serotonina no cérebro, promovendo a compulsão alimentar.

**Palavras-passe:** “adição alimentar”, “compulsão alimentar”, “disbiose intestinal”, “eixo microbiota-intestino-cérebro”, “perda de controlo alimentar”.

## **The microbiota-gut-brain axis as the underlying mechanism of binge eating - a systematic review**

**INTRODUCTION:** The intestinal microbiota establishes a bidirectional relationship with the brain, consequently, changes in the intestinal microbiota cause changes in the brain and, therefore, originate binge eating behaviors. **OBJECTIVE:** 1) To understand which changes occur in the intestinal microbiome that trigger binge eating, 2) the impact of the microbiota-gut-brain axis on binge eating, 3) which methods can regulate binge eating. **METHOD:** We followed PRISMA guidelines, using Scopus, WebScience and EMBASE databases. **RESULTS:** Eighteen studies were selected. The results show: 1) Decrease in the diversity of microorganisms in anorexia nervosa, food intake disorders and food addiction. 2) Decrease in Bacteroides, Eubacterium and Akkermansia and increase in Megamonas associated with increased connectivity of reward areas. 3) Leptin increase associated with Sutterella wadworthensis decrease. 4) Weight loss and control of binge eating with supplementation of probiotics, prebiotics and synbiotics. **CONCLUSION:** The increase in pathogenic bacteria and the decrease in beneficial bacteria leads to the permeability of the intestinal barrier. Consequently, pathogens from the intestinal microbiota reach the brain; altered intestinal bacteria, stimulate reward areas and metabolites decrease the amount of serotonin in the brain, promoting binge eating.

**Password's:** "binge eating"; "dysbiosis"; "food adiction", "loss of control"; "microbiota-gut-brain axis".

## Índice

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>8</b>
MICROBIOMA INTESTINAL .....	8
OS SISTEMAS DE REGULAÇÃO DA ALIMENTAÇÃO: O EIXO MICROBIOTA-INTESTINO-CÉREBRO.....	10
REGULAÇÃO DO COMPORTAMENTO ALIMENTAR.....	11
OBJETIVO DESTA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	12
<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>12</b>
ESTRATÉGIAS DE PESQUISA.....	12
<i>CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO</i> .....	13
SELEÇÃO DOS ARTIGOS E EXTRAÇÃO DOS DADOS.....	14
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>16</b>
CARACTERIZAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL NA COMPULSÃO ALIMENTAR .....	32
<i>Indução de um episódio de compulsão alimentar em indivíduos saudáveis</i> .....	32
<i>Compulsão alimentar em indivíduos com anorexia nervosa</i> .....	32
<i>Compulsão alimentar em indivíduos com PIAC</i> .....	32
<i>Compulsão alimentar em indivíduos com obesidade</i> .....	32
<i>Composição da microbiota na compulsão alimentar em animais</i> .....	33
CONETIVIDADE NEURAL E MICROBIOTA INTESTINAL NA COMPULSÃO ALIMENTAR (M—C) .....	34
HORMONAS APETITIVAS E MICROBIOTA INTESTINAL NA COMPULSÃO ALIMENTAR (M—H) .....	35
MODELAÇÃO DO COMPORTAMENTO ALIMENTAR ATRAVÉS DE PRÉBIÓTICOS PROBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS .....	36
<i>Prébióticos em indivíduos saudáveis</i> .....	36
<i>Probióticos e simbióticos em indivíduos com obesidade</i> .....	36
MODELAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL EM ANIMAIS .....	37
<i>Prébióticos em animais</i> .....	37
<i>Probiótico em animais</i> .....	37
<i>Transplante de microbiota fecal e antibiótico em animais</i> .....	38
<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>40</b>
ALTERAÇÕES NA MICROBIOTA INTESTINAL RELACIONADAS COM A COMPULSÃO ALIMENTAR .....	40
CONETIVIDADE ENTRE A MICROBIOTA E AS HORMONAS APETITIVAS .....	42
MICROBIOTA INTESTINAL E ÁCIDOS BILIARES.....	43
CONETIVIDADES ENTRE A MICROBIOTA COM O CÉREBRO NA COMPULSÃO ALIMENTAR.....	44
MODELAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL .....	45
LIMITAÇÕES .....	46
CONCLUSÃO.....	47
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>47</b>

### Lista de tabelas

<b>Tabela 1</b> .....	9
<b>Tabela 2</b> .....	13
<b>Tabela 3</b> .....	16
<b>Tabela 4</b> .....	20

### Lista de figuras

<b>Figura 1</b> .....	15
<b>Figura 2</b> .....	34
<b>Figura 3</b> .....	39

## **O eixo microbiota-intestino-cérebro como mecanismo subjacente à compulsão alimentar – uma revisão sistemática**

### **Introdução**

A compulsão alimentar é um comportamento alimentar problemático que é caracterizado pela sensação (subjetiva) de perda de controlo durante uma ingestão objetivamente grande de alimentos (Conceição & Mitchell, 2014). A literatura destaca que o sentimento subjetivo e o grau de intensidade da perda de controlo, são os fatores mais relevantes nos episódios de compulsão alimentar (Wolfe et al., 2009; Bello & Hajnal, 2010; Conceição & Mitchell, 2014). No quadro de perturbações alimentares a compulsão alimentar é um critério essencial para o diagnóstico de anorexia nervosa purgativa (ANBP), da bulimia nervosa (BN) e da perturbação de ingestão alimentar compulsiva (PIAC). Apesar da sua presença na população com perturbações alimentares, estima-se que 50% da população portuguesa que experiencia episódios de compulsão alimentar, não preenche os critérios necessários para o diagnóstico de perturbação alimentar (Machado, Gonçalves, & Hoek, 2007; Conceição et al., 2018). Sabe-se ainda que, quer na população não clínica (Elran-Barak et al., 2015), quer na população com perturbações alimentares (Colles, Dixon, & O'Brien, 2008) a falta de controlo tem sido associada comportamentos problemáticos no controlo de peso, desinibição alimentar e desregulação emocional que em levam ao agravamento de sintomatologia depressiva, e angústia na vida em geral (Fitzpatrick et al., 2014). A perda de controlo alimentar, independente da quantidade de comida ingerida, quando não tratada pode levar ao ganho de peso excessivo e ao desenvolvimento de um quadro crónico como o da obesidade. Cada vez mais, existe uma necessidade de melhorar os tratamentos preexistente. (Tennoune et al., 2014). Nesse sentido, durante a última década, a literatura tem destacado um potencial modulador de fatores biológicos - o microbioma intestinal - que quando alterado contribuiu para o comportamento alimentar problemático. (Leyrolle et al., 2021).

### **Microbioma intestinal**

O microbioma intestinal é constituído por todos os microrganismos, que se encontram ao longo do trato gastrointestinal (Butler, Perri & Eckel, 2021). Quando se dirige a um tipo específico de microrganismos presentes no microbioma intestinal fala-se em microbiota intestinal. A microbiota intestinal é constituída por fungos, vírus, archaea, protozoários e bactérias, que vivem numa relação mutualista com o hospedeiro. Na população geral as bactérias mais abundante são *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* e *Actinobacteria* e *Verrucomicrobia* ( Xu et al., 2007), em que *Firmicutes*

e *Bacteroidetes* representam aproximadamente 90% dos filos presentes na microbiota intestinal (Lv et al., 2019)).

A Tabela 1 mostra os filos de bactérias abundantes na microbiota intestinal, assim como as respectivas espécies mais abundantes.

**Tabela 1**

*Caracterização dos filos e respectivas espécies mais predominantes na microbiota intestinal e suas localizações.*

Filo (%)	Espécie	Localização
<i>Firmicutes</i> (~64%)	<i>Lactobacillus</i>	Estômago, duodeno e íleo
	<i>Bacillus</i>	—
	<i>Enterococcus</i>	Íleo
	<i>Ruminococcus</i>	Íleo
	<i>Clostridium</i>	Íleo
	<i>Eubacterium</i>	Íleo
<i>Bacteroidetes</i> (~23 %)	<i>Prevotella</i>	—
	<i>Bacteroides</i>	Íleo
	<i>Alistipes</i>	—
<i>Proteobacteria</i> (~8 %)	<i>Escherichia coli</i>	Íleo
<i>Actinobacteria</i> (~3 %)	<i>Bifidobacterium</i> ~	Íleo
<i>Verrucomicrobia</i> (<1%)	<i>Akkermansia muciniphila</i>	—

*Nota.* Informações retiradas no artigo de Carbone et al. (2021)

A microbiota intestinal está envolvida no metabolismo dos alimentos (na absorção de iões, no armazenamento nutrientes, na síntese de vitaminas (B e K)), na estimulação do desenvolvimento do sistema imunológico, na modelação de proteínas estruturais, como as junções estreitas (Battson et al., 2018). As junções estreitas são responsáveis manter a impermeabilidade da barreira intestinal ao evitarem a difusão paracelular de microrganismos e outros patógenos pela camada de células epiteliais para a circulação sistémica (Ulluwishewa et al., 2011). Para além disso, a microbiota é ainda responsável pela síntese de ácidos gordos de cadeia curta (AGCC) (Battson, Lee, Weir & Gentile, 2018). Os AGCC curta são subprodutos resultantes da fermentação de fibras e carboidratos não digeridos. As suas funções no trato gastrointestinal incluem a estimulação da motilidade ileal e produção de muco, o auxílio na manutenção da saúde epitelial intestinal e no aumento da expressão das junções estreitas (Ríos-Covián et al., 2016). Especificamente, o butirato, é o AGCC mais abundante no colón, é a principal fonte de energia dos colonócitos e tem efeitos antiinflamatórios que auxiliam a manutenção da barreira intestinal. O propionato reduz os níveis de colesterol no fígado e juntamente com o butirato ativam a glicogénese,

que promove benefícios metabólicos, como regulação do peso e controlo dos níveis de glicose no sangue. O acetato é pouco metabolizado no colón em parte porque é rapidamente absorvido e transportado para o fígado, e posteriormente entra na circulação sistémica onde altera neuropéptidos no cérebro e induz a redução do apetite (Baxter et al., 2019).

Existem vários fatores, como o tipo de dieta do hospedeiro, o parto, o uso de antibióticos, que podem provocar alteração da microbiota intestinal (Ríos-Covián, et al., 2016). As alterações da microbiota intestinal são denominadas por disbiose intestinal. A disbiose intestinal é caracterizada por um aumento de organismos patogénicos face aos benéficos (John & Mullin, 2016) ou por uma menor diversidade de microrganismos em amostras fecais. A diversidade é um indicador da saúde intestinal, que representa a quantidade de espécies que se encontram no microbioma intestinal, portanto, quanto menor a diversidade, pior é a saúde intestinal (Roubalová et al., 2020)..

### **Os sistemas de regulação da alimentação: o eixo microbiota-intestino-cérebro**

A microbiota intestinal ao efetuar uma relação bidirecional entre o sistema nervoso entérico e o sistema nervoso central (SNC), está envolvida nos processos biológicos e fisiológicos da alimentação homeostática<sup>1</sup> e hedónica<sup>2</sup>. Esta relação tem sido denominada na literatura de eixo microbiota-intestino-cérebro. Passam a ser explicados os processos envolvidos nesta relação bidirecional.

A microbiota intestinal sintetiza metabólitos neuroendócrinos, como consequência da metabolização dos alimentos. Exemplos desses metabólitos são neurotransmissores, hormonas intestinais, os AGCC, precursores de compostos neuroativos, como triptofano e quinurenina (Kibe et al., 2014). Estes metabólitos comunicam através de duas vias bidirecionais com os sistemas que regulam a alimentação. Na via mais direta (via neuronal), os AGCC e os compostos neuroativos comunicam com a via aferente vagal que estimula diretamente no núcleo do trato solitário do tronco cerebral, que por sua vez estimula o núcleo arqueado do hipotálamo. O núcleo arqueado do hipotálamo comunica com os neurónios pró-opiomelanocortina (POMC), envolvido na diminuição do apetite e com os neurónios PY (NPY) juntamente com a peptídeo agouti-relacionada (AgRP), envolvidos na estimulação do apetite. Posteriormente, as informações sobre o aumento ou diminuição do apetite, chegam a outras regiões cerebrais associadas à ingestão de alimentos como a área sensoriomotora, as áreas de recompensa e motivação, as áreas de excitação e emoção e as áreas do controle executivo (Cussotto et al., 2018). Ainda

---

<sup>1</sup> implica o consumo de alimentos a fim de satisfazer as necessidades energéticas.

<sup>2</sup> implica a ingestão de alimentos mesmo após a necessidades energéticas estarem satisfeitas.

nessa via, as sinalizações eferentes vagais estão envolvidas na distribuição de informações sobre o metabolismo e a imunidade do sistema nervoso simpático e parassimpático para as vísceras (Kibe et al., 2014).

Na via mais indireta, ocorre a libertação de hormonas apetitivas orexígenas, que estimulam o apetite (grelina, colecistocinina (CKK)) e as anorexígenas, que diminuem o apetite (leptina, peptídeo glucagon-1 (GLP-1) na corrente sanguínea. Estas chegam diretamente pela via sistêmica (através da circulação sanguínea) às regiões límbicas e paralímbicas do cérebro tendo um papel ativo na regulação do apetite (Smitka et al., 2013).

A microbiota intestinal pode influenciar o apetite, através dos agentes endócrinos, imunes e nervosos destacando-se, assim a importância da homeostase da microbiota intestinal. (Leyrolle et al., 2021).

### **Regulação do comportamento alimentar**

Até agora, o foco principal nas perturbações alimentares é colocado em fatores psicológicos, pelo que a psicoterapia é o principal método de tratamento. O tratamento psicológico visa reduzir a frequência de compulsão alimentar em indivíduos com BN e PIAC. Dada a etiologia "multifatorial" das perturbações alimentares e dada a literatura sobre o impacto da disbiose intestinal no comportamento alimentar, cada vez mais faz sentido recorrer mecanismos que contribuem para a regulação do comportamento alimentar e que podem atenuar a compulsão alimentar, como é o exemplo dos prébióticos, probióticos e simbióticos (Keleszade et al., 2020).

Os probióticos, são microrganismos vivos que, quando ingeridos em quantidades adequadas, ajudam na digestão e proteção do organismo contra as bactérias patogénicas. Estão presentes em vários alimentos fermentados, como iogurtes e bebidas lácteas. Os mais comuns são bactérias que produzem ácido lácteo das espécies *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, e leveduras como o *Saccharomyces spp.* Os probióticos atuam na regulação do sistema imunológico através da modelação da resposta imune do hospedeiro, atua na redução do pH intestinal, na diminuição da colonização e invasão de patógenos, na produção de AGCC e no suporte da integridade da barreira intestinal (Carlos et al., 2022). Relativamente, aos prebióticos, estes são hidratos de carbono não digeríveis (fibra), que estimulam o crescimento e atividade das bactérias probióticas, servindo de alimento para estas. Estão naturalmente presentes em alimentos como cevada, aveia, trigo. Os prebióticos mais comumente conhecidos são a inulina, os fruto-oligossacáridos (FOS), Galacto-oligossacáridos (GOS) e lactulose. Já os simbióticos são suplementos, cuja composição contém probióticos com prébióticos. (Hoseinifar et al., 2016).

## **Objetivo desta revisão sistemática**

A literatura tem mostrado um leque de revisões que abordam o eixo microbiota-intestino-cérebro e as perturbações alimentares. Pelos nossos conhecimentos até ao momento existem apenas duas revisões sistemáticas neste âmbito, que focam na modelação da microbiota intestinal como tratamento para as perturbações alimentares (Carbone et al., 2021; Navarro-Tapia et al., 2021). As restantes revisões abordam: as alterações do eixo após a cirurgia bariátrica (Guerrero-Hreins et al., 2022; Cornejo-Pareja, 2021), as alterações das vias de apetite nas perturbações alimentares (Smitka et al., 2013, Lam et al., 2017; Van de Wou, et al., 2017; Butler, Perrini & Eckel, 2021; Smitka et al., 2021; Fetissoff & Hökfelt, 2019), as alterações do eixo na obesidade e adição alimentar (Gupta, Osadchiy, & Mayer, 2020), o impacto da ansiedade e depressão no eixo na população com perturbações alimentares (Madison & Kiecolt-Glaser, 2019; Stern & Bulik, 2020). Até ao momento, não existe uma revisão sistemática que aborde as alterações do eixo microbiota-intestino-cérebro que levam a comportamentos de compulsão alimentar. A única revisão, que se aproxima desta temática é uma revisão narrativa (Herman & Bajaka, 2021), que se restringiu às populações com BN e PIAC. A compulsão alimentar é critério dominante de perturbações alimentares como a BN, PIAC e ANBP, no entanto, existem medidas psicológicas que não estão presentes no *Manual Diagnóstico e Estatístico de Perturbações Mentais* (DSM-IV e DSM-V) que indicam compulsão alimentar, como a adição alimentar e a falta de controlo alimentar.

Esta revisão sistemática ao agrupar a literatura existente em todos esses domínios, visa fornecer uma visão mais ampla sobre 1) as alterações específicas que ocorrem no microbioma intestinal, que desencadeiam os comportamentos de compulsão alimentar 2) o impacto do eixo microbiota-intestino-cérebro nos comportamentos de compulsão alimentar e 3) perceber se os probióticos, prébióticos e simbióticos podem ser utilizados para regular os comportamentos de compulsão alimentar.

## **Metodologia**

### **Estratégias de pesquisa**

Esta revisão sistemática foi construída com base nas diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Foi utilizada a estratégia PICO(S) para desenvolver a questão de investigação. A tabela abaixo apresenta os critérios específicos para a formulação da seguinte questão de investigação: Quais são as alterações específicas que ocorrem no eixo microbiota-intestino-cérebro, em indivíduos com perturbações alimentares, indivíduos saudáveis e com obesidade que tem ingestão alimentar compulsiva?

**Tabela 2**

*Formulação da questão de investigação com base na estratégia PICO(S)*

<b>P</b>	<b>População</b>	Esta revisão considerou estudos com participantes que tenham comportamentos de compulsão alimentar (como ANBP, BN, PIAC) e/ou medidas psicológicas que indiquem compulsão alimentar, (como perda de controlo alimentar, adição alimentar). Foram considerados estudos com participantes saudáveis com compulsão alimentar, e participantes saudáveis cujas condições experimentais induziram a um episódio de compulsão alimentar. Esta revisão considerou estudos com população humana e animal.
<b>I</b>	<b>Intervenção</b>	Nesta revisão foram incluídos estudos que avaliam a análise da composição da microbiota, com ou sem deteção de hormonas intestinais; com ou sem análise de correlatos cerebrais e com ou sem modelação da microbiota através de prébióticos, probióticos;
<b>C</b>	<b>Comparação</b>	Esta revisão efetuou a comparação entre os indivíduos que tem com compulsão alimentar (exemplo: BN vs PIAC; e AN vs BN) e efetuou a comparação entre indivíduos com e sem compulsão alimentar (exemplo: ANBP vs ANR vs saudável; adição alimentar vs indivíduos saudáveis)
<b>O</b>	<b>Resultados</b>	Esta revisão considerou estudos que avaliam as alterações específicas que ocorrem na compulsão alimentar ao nível das alterações na composição da microbiota; e/ou nas alterações de hormonas apetitivas e/ou nas alterações cerebrais e/ou na modelação da microbiota intestinal
<b>S</b>	<b>Tipos de estudos</b>	Para apresentar uma visão completa da literatura, incluímos estudos randomizados e não randomizados, estudos quantitativos, estudos com grupo controlo em amostras com compulsão alimentar e com ou sem grupo de controlo com amostra saudável.

As bases de dados eletrónicas consultadas para esta revisão foram Scopus, Web Science e Embase. As duas primeiras são bases de dados multidisciplinares e a última é uma base de dados específica na área da biomedicina. Foi ponderado o uso de bases de dados relacionadas à área da psicologia, como PsycINFO, no entanto, não apresentaram artigos adicionais relevantes comparativamente as bases selecionadas.

Para a recolha dos artigos, foi utilizada a seguinte equação de pesquisa inserida em todas as bases de dados: ("gut-brain axis" OR "brain-gut-microbiome axis" OR "microbiome" OR "microbiota" OR "dysbiosis" OR "probiotic" OR "prebiotic" OR "microbial metabolites") AND ("bulimia" OR "binge eating" OR "loss of control" OR "compulsive eating" OR "disinhibited eating" OR "overeating" OR "food craving" OR "food addiction" OR "maladaptive eating" OR "problematic eating").

### ***Crítérios de inclusão e exclusão***

Foram incluídos estudos quantitativos com população humana e animal. Os critérios de exclusão englobaram todos os estudos qualitativos, manuais, editoriais, cartas ao editor, revisões. Estudos que não abordam compulsão alimentar foram excluídos, assim como estudos que não abordam análise da microbiota intestinal nos seus resultados, independentemente de abordarem tratamento

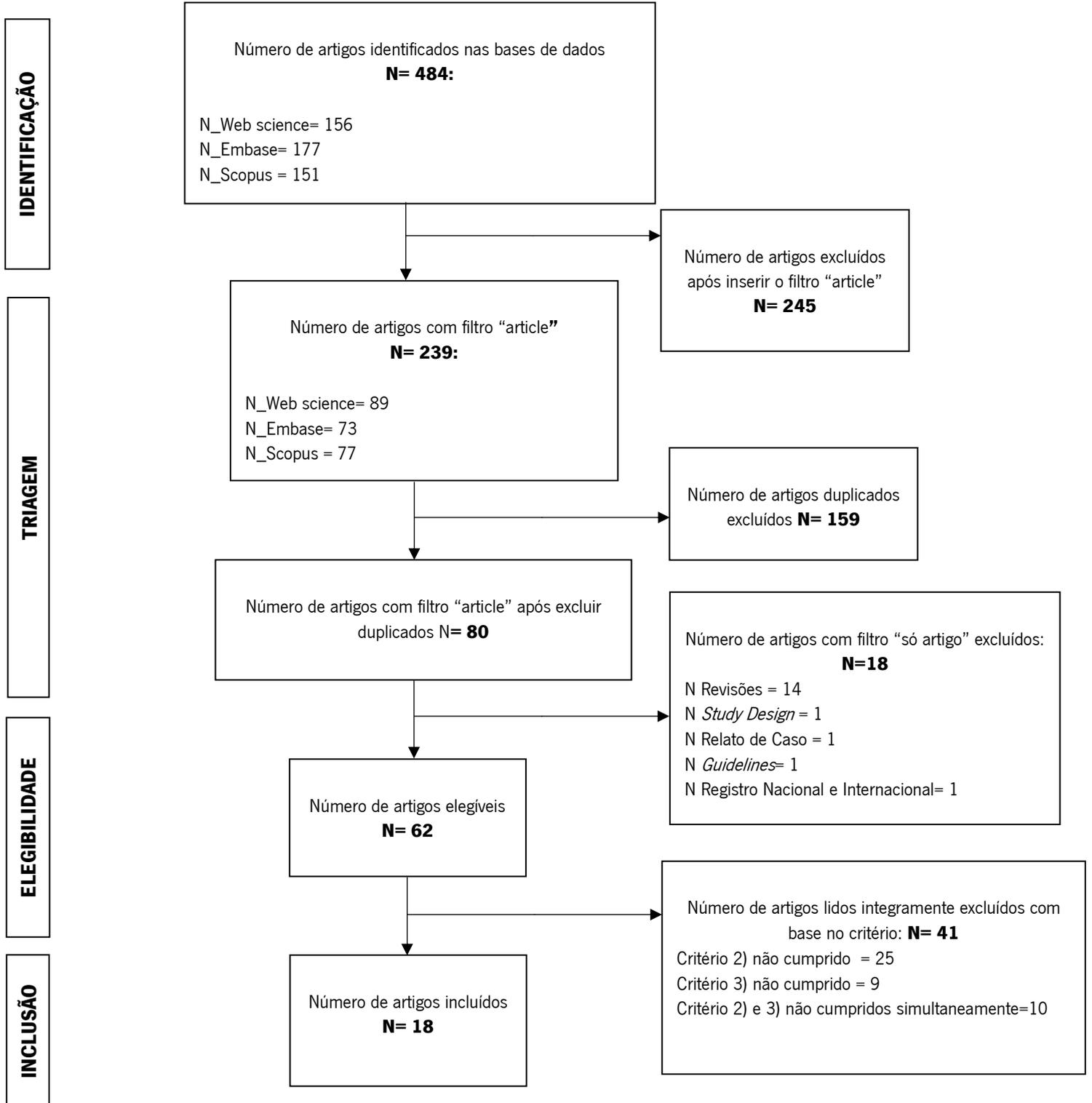
dietético ou correlatos cerebrais ou hormonas apetitivas. Foram ainda excluídos estudos que efetuam a comparação da compulsão alimentar com outras patologias (ex: diabetes, perturbações metabólicas, esquizofrenia).

### **Seleção dos artigos e extração dos dados**

Após inserir a equação de pesquisa nas bases de dados, foram efetuadas restrições quanto ao tipo de artigos selecionados nas bases de dados, pelo que se procedeu-se à aplicação do filtro *article*, para inserir apenas artigos quantitativos. Os artigos resultantes dessa filtragem, foram extraídos para a aplicação EndNote. No EndNote procedeu-se à eliminação de artigos duplicados de forma automática e, posteriormente, através de verificação manual. De seguida, dois investigadores, de forma independente efetuaram primeiramente a leitura dos títulos e dos *abstracts* dos artigos e no final efetuaram a leitura integral de todos os artigos. Ambos utilizaram a ferramenta Excel para discriminar as particularidades dos artigos (como o autor, a ano de publicação, país, características da amostra) e utilizam o critério PICO(S) para aferir se o artigo se enquadrava ou não nesta revisão. No excel, foi criada uma coluna chamada “decisão”, onde o investigador colocava “sim”, caso o critério acima fosse verificado ou “não”, caso algum dos itens do critério acima não estivesse presente. No final, os investigadores reuniram-se e foi efetuada a comparação entre a coluna de decisão do investigador A e do B. As decisões divergentes foram resolvidas por meio de discussão entre os investigadores até chegar a um consenso. Aqueles que não chegaram a um consenso foram decididos por um terceiro investigador mais experiente.

**Figura 1**

*Fluxograma metodológico para revisão sistemática com base no PRISMA*



## Resultados

A nossa estratégia de pesquisa ocorreu no dia 2 de fevereiro de 2023 e obteve um total de 484 artigos. Após inserir o filtro *article*, foram excluídas 245 publicações, resultando num total de artigos de 239. Foram, posteriormente, eliminados 159 artigos duplicados, obtendo um total de 80 artigos. Destes 80 artigos foram excluídos 18 (14 revisões, 1 relato de caso, um estudo *design*, 1 artigo que apresenta *guidelines* e 1 registo de uma conferência nacional e internacional). Ao efetuar a leitura integral dos artigos foram considerados 62 artigos elegíveis para esta revisão. Ao aplicar o critério baseado na estratégia PICO acima mencionado, foram excluídos 41 artigos. Destes 41, 25 artigos que não conferiram o critério 2), 9 artigos que não conferiram o critério 3) e 10 artigos que não conferiram o critério 2) nem o critério 3). No final da seleção de artigos foram incluídos 18 artigos para a nossa revisão.

Dos 18 artigos, foram identificados 8 estudos observacionais e 8 estudos experimentais. Todos publicados recentemente (2012 a 2023) em vários países do mundo. Foram incluídos 13 estudos com população humana e 5 estudos com população animal. As variáveis, idade, sexo e IMC foram medidas em todos os estudos. Todos os estudos com população humana efetuaram o diagnóstico da perturbação alimentar através do DSM-IV e DSM-V e/ou de medidas de autorrelato. A tabela abaixo apresenta as características acima referidas.

**Tabela 3**

*Tabela descritiva sobre os artigos selecionados nesta revisão sistemática.*

<b>Autor (ano)</b>	<b>País</b>	<b>Tipo de estudo quantitativo</b>	<b>Caracterização da amostra</b>	<b>Diagnóstico da amostra</b>	<b>Sexo/idade</b>	<b>IMC</b>
Dong et al. (2020)	Estados Unidos da América (Los Angeles)	Observacional (Transversal)	Humana com obesidade e AA	Obesidade avaliada por IMC AA avaliada por YFAS	Mulheres entre 18 e 50 anos	25–35 kg/m <sup>2</sup>
Keleszade et al. (2020)	Reino Unido	Experimental (Estudo piloto)	Humana com obesidade submetidos a cirurgia bariátrica e probiótico	Obesidade avaliada por IMC	Mulheres entre 18 e 65 anos	25–35 kg/m <sup>2</sup>
Osadchiy et al. (2018)	Estados Unidos da América (Los Angeles)	Observacional (Transversal)	Humana com obesidade e AA	AA diagnosticada por YFAS	Homens e mulheres entre os 18 e 60 anos	Indivíduos com IMC ≥ 25: homens média = 29,26 kg/m <sup>2</sup> mulheres média = 30,90 kg/m <sup>2</sup>

						Indivíduos com IMC < 25: Homens média = 22,2 kg/m <sup>2</sup> e mulheres média = 21,50 kg/m <sup>2</sup>
Sanchez et al. (2017)	Canadá	Experimental (ensaio clínico randomizado)	Humana com obesidade submetidos a cirurgia bariátrica	Obesidade avaliada pelo IMC	homens e mulheres entre 18 e 55 anos	± 41 kg/m <sup>2</sup>
Breton et al. (2016)	França	Observacional (transversal)	Humana com AN, BN, BED e grupo saudável (grupo controlo)	AN, BN e grupo saudável, todas caracterizadas pela escala do Inventário de Perturbações Alimentares-2 (EDI-2)	Mulheres: AN, 19,3 ± 1,1 anos BN, 21,6 ± 1,2 anos BED 27,8 ± 2,9 anos grupo saudável, 24,6 ± 1,7 anos	AN-R 15 ± 0,4 kg/m <sup>2</sup> BN, 22 ± 0,8 BED, 31,7 ± 2,2 kg/m <sup>2</sup> Grupo saudável, 22,6 ± 0,8 kg/m <sup>2</sup>
Figge et al. (2021)	Alemanha	Observacional	Humana com grupo saudável	indivíduos saudáveis - sem avaliações	Homens saudáveis 24,23 ± 0,95 anos Mulheres saudáveis 24,17 ± 0,93 anos	homens saudáveis 24,90 ± 0,72 kg/m <sup>2</sup> mulheres saudáveis 21,50 ± 0,72 kg/m <sup>2</sup>
Morita et al. (2015)	Japão	Observacional (transversal)	Humana com ANR e ANBP e grupo saudável (grupo controlo)	AN foram submetidos a uma entrevista estruturada AN-R e ANP diagnosticados de acordo com (DSM4)	Mulheres: AN 30.0 ± 10.2 anos Saudável 31.5 ± 7.4 anos	AN 12.8 ± 1.3 kg/m <sup>2</sup> Mulheres saudáveis 20.5 ± 2.1 kg/m <sup>2</sup>
Dong et al. (2020)	Estados Unidos da América (Las Angeles)	Observacional (longitudinal)	Humana com obesidade submetida a cirurgia bariátrica e com FA	Candidatos a cirurgia bariátrica; AA diagnóstica por YFAS	Mulheres entre 18 a 55 anos	45,5 ± 4,9 kg/m <sup>2</sup>
Carlos et al. (2022)	Brasil	Experimental (Ensaio clínico randomizado, dupla ocultação, controlado por placebo)	Humana com obesidade submetida a cirurgia bariátrica com probiótico	Candidatos a cirurgia bariátrica; AA diagnosticada por YFAS e compulsão alimentar por BES	40 ± 11.25 anos	43. ± 16 kg/m <sup>2</sup>

Leyrolle et al. (2022)	Bélgica	Observacional (Transversal)	Humana com obesidade com e sem BED	Obesidade com e sem BED, classificada com base no Questionário para Diagnóstico de Transtorno Alimentar (Q-EDD)	Homens e mulheres entre os 18 e 65 anos	>30 kg/m <sup>2</sup>
Sanmiguel et al. (2017)	Estados Unidos da América (Las Angeles)	Observacional (longitudinal)	Humana com obesidade submetida a cirurgia bariátrica	Candidatos a cirurgia bariátrica	Mulheres: 39,5±8,7 anos	44,1±5,6 kg/m <sup>2</sup>
Narmaki et al. (2022)	Irão	Experimental (Ensaio clínico randomizado de dupla ocultação)	Humana com obesidade e com probiótico	Obesidade avaliada pelo IMC FA diagnosticada por YFAS	Mulheres entre 20 e 50 anos	30 - 39,99 kg/m <sup>2</sup>
Kaakoush et al. (2017)	Austrália	Experimental	Animal com indução de um episódio de compulsão alimentar	N/A	6–8 semanas	240–280 g
Agustí et al. (2021)	Espanha	Experimental	Animal com indução de um episódio de compulsão alimentar	N/A	N/A	N/A
Overduin et al (2013)	Holanda	Experimental	Animal com prébiotico	N/A	Machos com 9 semanas	Controlo baixa caloria :347 g controlo alta caloria:345g Gos baixa caloria: 328 g Gos alta caloria :334 g
OUsey,Boktor & Mazmanian (2022)	Estados Unidos da América (Califórnia)	Experimental	Animal com indução de um episódio de compulsão alimentar com antibiótico e com FMT	N/A	Machos com 8 semanas	N/A

Nota. N/A significa ausência de medida indicada no estudo; AA significa adição alimentar.

Os estudos com população humana incluíram um estudo com indivíduos saudáveis que tiveram um episódio de compulsão alimentar induzido, um estudo com BN, dois estudos com PIAC, um estudo com ANP, três estudos com adição alimentar, dois estudos com alterações da microbiota intestinal na cirurgia bariátrica, três incluíram a suplementação com probiótico, um com simbiótico e um com prébiotico. Alguns estudos avaliaram o microbioma intestinal, onde um estudo avaliou o pH fecal, um avaliou a concentração da proteína caseinolítica peptidase B (ClpB), três avaliaram o metaboloma fecal e oito efetuaram análises ao sangue para detecção de hormonas intestinais e outros componentes relacionados com ácidos biliares. Todos os estudos efetuaram a análise da microbiota intestinal a partir de amostras de conteúdo fecal. Alguns artigos avaliaram medidas físicas e biológicas: sete avaliaram medidas antropométricas, cinco avaliaram a composição corporal, e quatro efetuaram avaliações dietéticas. Três estudos com população humana, efetuaram avaliações de medidas neurológicas, através de ressonância magnética.

Nos estudos com população animal, todos induziram um episódio de compulsão alimentar, onde um estudo analisou o efeito de um probiótico, um o efeito de prébiotico e um o efeito do transplante de microbiota fecal.

A tabela abaixo apresenta os resultados de todos os artigos selecionados nesta revisão sistemática.

**Tabela 4**

Resumo dos resultados dos estudos selecionados nesta revisão sistemática.

População humana								
Autor (ano)	Amostra	Intervenção	Instrumentos de Medidas				Resultados	Conclusão
			Medidas Físicas	Medidas Biológicas	Medidas Psicológicas	Medidas Neurológicas		
Dong et al. (2020)	N= 105 mulheres com obesidade 33.3% com AA	Estudo dos perfis microbianos e dos metabólitos do triptofano em função de regiões de recompensa do cérebro e ao AA	<u>Medidas antropométricas</u> (Altura peso corporal e IMC)	<u>DNA do conteúdo fecal</u> (PowerSoil DNA Isolation Kit )  <u>Metaboloma</u> (Metabolon)	<u>Adição Alimentar</u> YFAS	Ressonância magnética multimodal	<u>Microbiota na obesidade vs saudáveis</u> → Bacteroides e Prevotella mais abundantes e ↓ Akkermansia muciniphila na obesidade <u>Microbiota na obesidade e AA</u> → ↑ Megamonas, Bacteroides e Streptococcus na AA → ↓ Eubacterium bifforme e Akkermansia muciniphila na AA → Eubacterium bifforme e Bacteroides mais abundantes em pacientes sem AA <u>Conetividade neural e microbiota intestinal na obesidade com AA</u> → ↑ conetividade entre putâmen- sulco intraparietal e tronco cerebral-putâmen associado positivamente a Megamonas e negativamente a Bacteroides e Eubacterium → ↑ Conetividade putâmen-sulco intraparietal associada a ↓ Akkermansia → indolpropionato negativamente associado a AA e a Prevotella e positivamente relacionado a Akkermansia muciniphila e Bacteroides	É o primeiro estudo a examinar AA ao longo do eixo microbiota-intestino-cérebro e apresenta um perfil biológico e neurológico distintivo de paciente com AA

<p>Keleszade et al. (2020)</p> <p>N= 11 mulheres com obesidade</p>	<p>Durante 4 semanas os participantes substituíram o pequeno almoço por um shake GoFigure (206 kcal/shake) constituído por 3 g SlimBiome (glucomanano aglomerado, oligofrutose e picolinato de cromo), e substituíram os lanches da manhã e da tarde por shake GoFigure (112 kcal/shake) constituído por 1,5 g SlimBiome</p> <p>Consumiram um jantar saudável á escolha do participante (sem consumir os nutrientes ativos)</p>	<p><u>Medidas antropométricas</u> (Altura, peso, IMC, circunferência da cintura e do quadril)</p> <p><u>Composição corporal</u> (Avaliada após jejum de 12 horas por análise de impedância bioelétrica)</p> <p><u>RMR</u> (dispositivo Cortex MetaLyzer 3B)</p> <p><u>Avaliação dietética</u> (Diet Plan)</p> <p><u>Monitor digital de pressão arterial</u></p>	<p><u>DNA do conteúdo fecal</u> (mini kit de DNA de fezes, conforme descrito por Grimaldi et al. (2018) )</p>	<p><u>Desejo, Apetite e humor</u> CoEQ</p>	<p>—</p>	<p><u>Medidas Antropométricas</u> →↓ peso corporal, o IMC e a circunferência da cintura e do quadril</p> <p><u>Composição corporal</u> →↓ percentual de gordura corporal, da massa de gordura e pressão arterial sistólica</p> <p><u>Medidas Psicológicas</u> →↑Humor ao longo da intervenção →Tendência ↓ do desejo por doces → Com ↑ fome, ↑desejo por doces e salgados</p> <p><u>Microbiota intestinal</u> →↑ Christensenellaceae, Bacteroidetes e AcninoBacteria</p> <p>Esta intervenção dietética com SlimBiome teve benefícios na saúde psicológica e intestinal de indivíduos com obesidade</p>
--	---	---	---	--	----------	--

Continua na página seguinte

Osadchiy et al. (2018)	N=63 participantes saudáveis com e sem IMC elevado M= 29 F= 34	Análise das medidas de conectividade anatômica e funcional e dos metabólitos em indivíduos saudáveis	—	<u>Metaboloma (Metabolon)</u>	<u>Ansiedade e Depressão</u> HAD Scale  <u>Adição Alimentar</u> YFAS	<u>Ressonância Magnética Funcional</u>  <u>Imagens de DTI</u>	<u>Conetividade neural e metabólitos em indivíduos saudáveis:</u> → Conetividade funcional do núcleo accumbens com correlação positiva com indol, estacol, IAA, YFAS e ansiedade → Conetividade anatômica de amígdala associado positivamente a IAA e a estacol → Escatol e IAA tem correlação positiva com conetividade amígdala (anatômica e funcional respetivamente) → Conetividade funcional da insula anterior associada positivamente com YFAS e indol → Escatol tem associações indiretas com YFAS através da conetividade funcional do núcleo accumbens esquerdo e de uma região dentro da insula anterior	Metabólitos indólicos derivados da microbiota intestinal podem influenciar a ingestão alimentar hedônica e a obesidade
Breton et al. (2016)	N= 95 mulheres  Grupo Saudável N=29 ANR N=24 BN N= 29 PIAC N= 13	Avaliar as concentrações plasmáticas de ClpB em pacientes com AN, BN e PIAC e em participantes saudáveis.	—	<u>Concentração plasmáticas de α-MSH (enzymatic immunoassay kit)</u>  <u>Amostras de sangue</u>	<u>Comportamento alimentar</u> DE'S EDI-2  <u>Depressão</u> MADRS	—	<u>Níveis plasmáticos de ClpB :</u> → ↑ ClpB em NA, BN e PIAC → ↑ ClpB com ↑ IgG reativa a alfa-MSH → ↑ Anti-ClpB IgG em saudáveis e ↑ anti-ClpB IgM na BN → A frequência de episódios de compulsão alimentar em BN e PIAC não se correlacionou com ClpB → Medidas de EDI-2 e MADRS associaram-se a ClpB	A ClpB encontra-se elevadas em pacientes com perturbações alimentares e correlacionadas com traços psicopatológicos

Sanchez et al. (2017)	<p>N= 105 participantes com obesidade M= 45 F= 60</p> <p>Grupo administrado com LPR</p> <p>Grupo administrado com placebo</p>	<p>Estudo de 24 semanas constituído por duas fases. A primeira fase correspondeu a uma fase de perda de peso com a duração de 12 semanas e envolvia restrição alimentar supervisionada. A segunda fase envolvia a manutenção do peso durante 12 semana onde foram supervisionados hábitos alimentares na ausência de comportamentos restrrição alimentar. Participantes suplementados com 2 cápsulas por dia de LPR (10 mg de LPR, 300 mg de mistura de oligofrutose e inulina e 3 mg de estearato de magnésio) ou cápsulas placebo (250mg de maltodextrina e 3mg de estearato de magnésio)</p>	<p><u>Avaliação dietética</u> Registo alimentar em papel</p>	—	<p><u>Apetite</u> VAS</p>	<p><u>Comportamento Alimentar</u> TFEQ</p>	<p><u>Compulsão alimentar</u> FCQ-T BES</p>	<p><u>Depressão</u> BDI</p>	<p><u>Autoestima</u> BE</p>	<p><u>Ansiedade</u> PSS STAI</p>	<p><u>Suplementação probiótica:</u> → ↓ peso com suplementação probiótica → ↑ scores de fome e desejo por alimentos → ↓ sensação de fome em mulheres durante a fase 1 e 2 → Nos homens a plenitude em jejum foi maior após a suplementação LPR na 2ª fase → ↑ restrição cognitiva e ↑ desinibição alimentar na fase 1 para mulheres → ↓ de depressão e da compulsão alimentar</p>	<p>A suplementação de LPR administrada durante um programa de restrição alimentar traz benefícios ao nível das sensações de apetite, humor e traço de comportamento alimentar em homens e mulheres com obesidade</p>
-----------------------	---	---	--	---	-------------------------------	--	---	---------------------------------	---------------------------------	--	---	--

<p>Figge et al. (2021)</p>	<p>N= 25 participantes saudáveis</p>	<p>Os participantes foram solicitados a comer uma refeição fast food de alto teor calórico continuamente durante 2 horas, até ficarem saturados.</p>	<p>—</p>	<p><u>Pré e pós prandialmente:</u></p> <p><u>DNA de conteúdo fecal</u> kit de isolamento Qlamp-DNA Quantificação de BA Biocrates® Bile Acids Kit <u>Quantificação de M65, de M30 e da leptina</u> kits comerciais da Tecomedical</p> <p><u>Quantificação de FGF19/21 ou TNF<math>\alpha</math></u> kit Quantikine ELISA da R&amp;D Systems</p> <p><u>Quantificação de GLP1, LBP e GIP</u> kit GLP1 ELISA da Abcam</p>	<p>—</p>	<p>—</p>	<p><u>Indução de um episódio de compulsão alimentar:</u> → ↑ níveis séricos de ácidos biliares → A esteatose hepática e a rigidez hepática não foram alteradas após a refeição fast food → ↓ níveis séricos de LDH após o dia seguinte à compulsão alimentar (efeito protetor nos hepatócitos) → ↓ colesterol sérico, colesterol HDL e colesterol LDL no dia seguinte à intervenção → Não foram encontrados efeitos nos níveis de GIP, adiponectina e leptina antes e depois da refeição → ↓ níveis séricos de AST e <math>\gamma</math>GT em jejum no dia seguinte à refeição FF acompanhadas supressão dos níveis de bilirrubina sérica total e direta, mas sem efeito nos níveis de Fosfatase Alcalina</p>	<p>Um episódio de compulsão alimentar induzido, leva a aumentos dos níveis de ácido bilares (BA) e a alterações nos parâmetros de lesão hepática e do metabolismo. Estes resultados revelam mais informações sobre o eixo intestino-fígado</p>
<p>Morita et al. (2015)</p>	<p>N=25 mulheres  Participantes saudáveis N=21 ANR N=14 ANBP N= 11</p>	<p>Análise da microbiota fecal de pacientes saudáveis e com AN (ANR e ANBP)</p>	<p>—</p>	<p><u>Amostras de sangue</u> Proteína C reativa de alta por nefelometria de látex; leptina medida por ELISA <u>DNA de conteúdo fecal</u> YIF-SCAN <u>pH fecal</u> IQ 150pH/Thermometer</p>	<p>—</p>	<p>—</p>	<p><u>Microbiota intestinal na AN vs saudáveis</u> → ↓ Clostridium coccoides, clostridium leptum, Bacteroides fragilis, Streptococcus, Lactobacillus plantarum menor em NA do que saudável → ↓ acetato e propionato NA-R e ANBP</p>	<p>Resultados comprovam a existência de disbiose no intestino de pacientes com AN</p>

Dong et al. (2020)	Mulheres submetidas a LSG	Análise o papel das mudanças induzidas pela cirurgia bariátrica no eixo cérebro-intestino-microbioma na regulação dos comportamentos alimentares.	<u>Medidas antropométricas</u> Altura peso corporal e IMC	<u>ADN do conteúdo fecal</u> kit ZymoBIOMICS DNA Microprep  <u>Metaboloma</u> Metabolon Inc	<u>Comportamento alimentar</u> TFEQ-R21  <u>Adição alimentar</u> YFAS	<u>Ressonância magnética funcional (fMRI)</u> 3T Siemens PRISMA	<u>Cirurgia Bariátrica LSG</u> → ↓ peso em 6 meses e ↓ nos sintomas de AA, na ansiedade e depressão <u>Conetividade neural e cirurgia:</u> → ↑ volume de substância cinzenta na região do putâmen e da amígdala → ↓ conetividade no pré-cúneo-putâmen pós cirurgia e conetividade positivamente associada a sintomas de AA <u>Conetividade neural e microbiota intestinal:</u> → ↑ conetividade pré-cúneo-putâmen leva a ↓ diversidade alfa → Com baixa conetividade no pré-cúneo-putâmen, ↑ Bacteroides e Lachnospiraceae → Com alta conetividade no pré-cúneo-putâmen, ↑ Anaerostipes → Prevotellae associado positivamente a AA e Ruminococcaceae negativamente associado → Com ↑ Ruminococcus ↓ 1-palmitoil-2-palmitoleoil	A cirurgia bariátrica modula redes cerebrais que afetam o comportamento alimentar, potencialmente por meio de efeitos na microbiota intestinal e dos seus metabólitos
Carlos et al. (2022)	N= 101 participantes 87.30% mulheres T0= 71 Placebo- N=33 Probiótico - N=38 T1= 69 Placebo - N=32 Probiótico - N=37 T2= 44 Placebo - N=22 Probiótico - N=22	Suplementação de <i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Bifidobacterium lactis</i> durante 90 dias após o sétimo dia após cirurgia bariátrica	<u>Medidas antropométricas</u> peso corporal, altura e IMC	—	<u>Compulsão alimentar</u> BES  <u>Adição Alimentar</u> YFAS	—	<u>Cirurgia bariátrica bypass gástrico Roux-en-Y:</u> → ↓ sintomas de AA e compulsão alimentar no grupo com suplementação probiótica após 3 meses e um ano da cirurgia bariátrica	Primeiro estudo a suplementar indivíduos submetidos a cirurgia RYGB para perceber o impacto do probiótico em AA e compulsão alimentar

Leyrolle et al. (2022)	<p>N= 101 participante com obesidade e com e sem BED (sem distinção de sexo)</p> <p>Dados psicológicos disponíveis em N= 94</p> <p>Dados de microbioma disponíveis em N= 91</p> <p>Dados metabólicos disponíveis em N= 39</p>	<p>Explorar os traços psicológicos de pacientes com obesidade e com BED e avalia as suas características biológicas, através do microbioma fecal e a metabólica plasmática.</p>	<p><u>Medidas antropométricas</u> (Peso, altura, circunferência da cintura e do quadril)</p> <p><u>Pressão arterial</u></p> <p><u>Composição corporal</u></p> <p><u>Avaliação dietética</u> (nutricionista usou Nubel Pro program)</p>	<p><u>Análise de sangue</u> Insulina, Glicemia, HbA1c, enzimas hepáticas e lipídios medidos no laboratório do hospital; proteína C reativa medidos por quantikine ELISA</p> <p><u>DNA do conteúdo fecal</u> PSP® spin stool DNA kit</p> <p><u>Metaboloma</u> por cromatografia líquida-espectrometria de massa</p>	<p><u>Compulsão alimentar</u> Entrevista semiestruturada conduzida por psicóloga Q-EDD</p> <p><u>Comportamento alimentar</u> DEBQ</p> <p><u>Humor e regulação emocional</u> PANAS, SPANE, PEC</p> <p><u>Tarefas cognitivas</u> modelo de Miyake para flexibilidade, memória de trabalho e inibição</p>	-	<p><u>Medidas Físicas na obesidade com/sem BED:</u> → ↓ pressão arterial e circunferência do quadril na PIAC</p> <p><u>Medidas Psicológicas na obesidade com/sem BED</u> → ↓ controle inibitório e autorregulação e ↑ alimentação emocional e externa na PIAC</p> <p><u>Microbiota intestinal na obesidade com/sem BED:</u> → ↓ Akkermansia e Intestimonas e ↑ Bifidobacterium e Anaerostipes na PIAC → ↑ (BADGE.2H(2)O) e do metabólito isoalercarnitina na PIAC</p> <p>Indivíduos com obesidade e BED apresentam características distintas de indivíduos com obesidade</p>
------------------------	---	---	--	--	--	---	--

Continua na página seguinte

<p>Sanmiguel et al. (2017)</p> <p>N= 8 mulheres com obesidade</p>	<p>Avaliar as mudanças na ingestão alimentar, na alimentação hedônica e no microbioma intestinal após a cirurgia bariátrica.</p>	<p><u>Medidas antropométricas</u> (altura, peso, IMC e circunferência da cintura)</p> <p><u>DNA do conteúdo fecal</u> Powersoil kit</p> <p><u>Sequenciamento do gene 16S</u> Illumina HiSeq 2500</p> <p><u>Composição Corporal</u> (análise de impedância bioelétrica)</p> <p><u>Diversidade Alpha e beta</u> sPLS-DA</p>	<p><u>Apetite</u> VAS</p> <p><u>Food Addiction</u> YFAS</p>	<p><u>Cirurgia Bariátrica LSG</u> → ↓ IMC, na ingestão de alimentos, e na alimentação emocional</p> <p><u>Microbiota intestinal no pós cirurgia</u> → Bilophila, Faecalibacterium estão associados à perda de peso → Enterococcus está associada a ↓ apetite → Akkermansia está associada ↓ da alimentação hedônica</p>	<p>Existem alterações específicas no microbioma intestinal do pre para o pós operatório</p>
<p>Narmaki et al. (2022)</p> <p>N= 62 mulheres com obesidade e AA</p> <p>Grupo Placebo/GC N =31</p> <p>Grupo Probiótico/GE N = 31</p>	<p>Pacientes suplementados com probióticos multiestirpes 2 vezes ao dia durante 12 semanas (<i>Lactobacillus acidophilus</i> (1,8×10<sup>9</sup> UFC/cápsula), <i>Bifidobacterium</i> <i>um</i> <i>bifidum</i> (1,8×10<sup>9</sup> UFC/cápsula), <i>Bifidobacterium lactis</i> (1,8 × 10<sup>9</sup> UFC/cápsula), <i>Bifidobacterium longum</i> (1,8 × 10<sup>9</sup> UFC/cápsula), <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (1 × 10<sup>9</sup> UFC/cápsula), <i>Lactobacillus reuteri</i> (1 × 10<sup>9</sup>CFU/cápsula), estearato de magnésio e maltodextrina), e com o suplemento placebo (amido). Paciente monitorados por nutricionista.</p>	<p><u>Medidas antropométricas</u> (Peso, altura, IMC)</p> <p><u>Avaliação dietética</u> (3 dias de dieta avaliados por Nutricionista METs)</p> <p><u>Composição corporal</u> (BFP e TFP medido por análise de impedância bioelétrica por MC-780 Tanita)</p>	<p><u>Apetite</u> SNAQ</p> <p><u>Comportamento alimentar</u> TFEQ-R18</p>	<p><u>Suplementação probiótica multiestirpes:</u></p> <p>→ ↓ peso, IMC, circunferência da cintura, relação cintura-quadril, BFP e TFP</p> <p>→ ↑ restrição alimentar e ↓ alimentação emocional e do apetite</p> <p>→ ↑ de oxitocina e NPY</p> <p>→ ↓ leptina em comparação com os valores basais</p>	<p>A suplementação o multiestirpes pode ter efeitos benéficos nos índices antropométricos, comportamentos alimentares nas hormonas apetitivas em mulheres com obesidade e AA</p>

Autor(Ano)	Amostra	Intervenção	População Animal				Resultados	Conclusão
			Instrumentos de Medida					
			Medidas Físicas	Medidas Biológicas	Medidas Psicológicas	Medidas Neurológicas		
Kaakoush et al. (2017)	N= 36 ratos Sprague Dawley machos  Grupo cafeteria N=12 Grupo dieta padrão N=12 Grupo misto N=12	Durante 16 semanas, ratos com dieta mista receberam dieta cafeteria por 3 dias/noites consecutivos e dieta padrão por 4 dias/noites consecutivas; ratos com dieta de cafeteria receberam só dieta cafeteria, que consiste em ração padrão misturada com banha de porco e leite condensado (15.3kj/g, 20%gordura,12%proteína e 58% carboidrato). Ratos com dieta padrão só receberam ração padrão (11kj/g, 12% gordura, 20%proteína 3 65%carboidrato)	<u>DNA de conteúdo fecal</u> (Pirosequenciamento RNA 16S através de amplicon FLX)  <u>Parâmetro metabólicos</u> (Peso corporal medido antes da análise de sangue)  <u>Análise de sangue</u> (leptina e insulina medidos por kits de radioimunoensaio)			<u>Parâmetros metabólicos</u> → peso corporal de ratos da dieta mista> dieta cafeteria > dieta padrão → Leptina e insulina de ratos da dieta cafeteria> dieta mista> dieta padrão  <u>Intervenção dietética e microbiota intestinal</u> → ↓ da diversidade nos três grupos → ↑Bacteroidaceae, Porphyromonadacea e Criobacteriaceae e ↓ em Enterobacteriaceae na dieta + calórica → Ruminococcaceae substituídos por Blautia (Lachnospiraceae) após a ingestão de menor quantidade da dieta cafeteria ao longo do tempo, apesar de serem encontrados ainda elevados níveis de Blautia e Ruminococcus	A exposição continua e intermitente a alimentos palatáveis tem efeitos semelhantes na microbiota intestinal	
Agustí et al. (2021)	N = 45 ratos Wistar Kyoto machos adultos  Grupo alimentação padrão e água com acesso 24h - N=15  Grupo IF por 12h + alimentação padrão e sacarose na água nas	Os ratos, permaneceram em gaiolas ao mesmo tempo que se adaptaram a um protocolo de períodos intermitentes de 12 horas de jejum e 12 horas de exposição à ração de roedores com 10% de sacarose na água (com 12 horas de luz (4h00 às 16h00) e 12 horas de escuridão (16h00 às 4h00) . Ratos foram submetidos a uma fase de compulsão alimentar, testes de ansiedade, análise de neurotransmissores no cérebro e análise da composição da microbiota intestinal.	<u>Atividade Motora</u> Actimetro  <u>Análise a imuno-histoquímica</u>  <u>ADN conteúdo fecal</u> (Kit MoBio PowerSoil Extração de Corticosterona)  <u>Análise de Microbiota</u> Bioinformática	<u>Compulsão alimentar</u> (Medida pelo peso da ração individual e as garrafas de água pré e pós compulsão alimentar)	<u>Microdiálise cerebral in vivo no Nac</u>  <u>Análise de neurotransmissores e corticosterona</u> ( Medido por Espectrometria UPLC-MC/MS)	<u>Suplementação B. uniformis:</u> → Ingestão calórica IF > IF+B → Peso corporal IF = IF+B = controle → ↑ controle da ingestão alimentar durante a compulsão alimentar <u>B.uniformis não modela neuro peptídeos</u> → NPY e peptídeo agouti IF > IF+B = controle <u>B.uniformis modula neurotransmissores no NAc</u> → Níveis extracelulares de DA – IF< Controle e IF+B > IF		

restantes 12h -  
N=15

Grupo FI+B por  
12h + alimentação  
padrão e sacarose  
na água nas  
restantes 12h -  
N=15

Ansiedade  
(Light-Dark  
Box Test  
Anxiety Versus  
Hunger Test)

Análise de  
neurotransmissores  
(NA e SE)  
(Medido por HPLC)

Isolamento de RNA  
( Medido por  
RT-qPCR no  
hipotálamo)

→ Níveis extracelulares de SE -  
IF+B > IF e controle  
→ Níveis extracelulares de NA  
IF< Controle e IF+B > controle e IF+B>  
IF nas fases de luz, desejo e pós  
compulsão alimentar  
→ Níveis de adrenalina  
IF> controle > IF+B  
→ B. uniformis modificou níveis de  
corticosterona no NAc  
IF< controle e IF+B > IF (exceto na fase  
de compulsão alimentar)  
B. uniformis restaura D1-positivas no  
CPF e D2-positivas no intestino delgado  
→ Expressão D1R no CPF - IF+B> IF  
→ n<sup>a</sup> células D2R-positivas controle>  
IF+B e IF  
B. uniformis não modula SE, NA no  
hipotálamo  
→ 5-THAC, NA e  $\alpha$ -2B -  
IF=IF+B=Controle  
→ SE - IF e IF+B < controle  
B.uniformis modela microbiota em AA  
→ ↓ Muribaculum spp., Eubacterium  
spp., Christensenella minuta,  
Fecalimonas na condição IF  
→ B.uniformis restaurou a perda de  
espécies Muribaculum  
→ B. uniformes mais abundantes em IF  
e IF+B, sendo maior em IF+B

Intervenções  
baseadas na  
microbiota  
podem ajudar  
a controlar a  
compulsão  
alimentar ao  
modular a  
resposta à  
recompensa



Ousey, Boktor & Mazmanian (2022)	Ratos machos	Ratos com 8 semanas de idade, mantido com dieta para roedores ad libitum e água esterilizada em submetidos a um ciclo de 13 h de luz e 11 h de noite. Durante 4 semanas, ratos administrados com antibiótico oral ABX (1 g de ampicilina com sal cloridrato /L, 0,5 g de vancomicina como sal cloridrato /L), 1 sulfato de neomicina g/L e 0,5 metronidazol g/L) a fim de ver os resultados da FMT, após induzir depleção na microbiota intestinal.	<u>DNA conteúdo fecal analisado 1 vez por dia após remoção do antibiótico</u> (Medido por genes 16S rRNA; VEH coletado por 10-fold Lactobacilli MRS Broth)	<u>Teste comportamental</u> Condição operante para testar se a microbiota regula a saliência de incentivo de uma recompensa de alto teor calórico	<u>Com antibiótico ABX</u> → ↑ consumo pastilhas com alto teor calórico em ratos com ABX → A depleção da microbiota aumento o consumo de uma dieta rica em gordura → Ratos ABX+FMT tinham mais diversidade intestinal (estado semelhante pré-ABX) → Ratos ABX recuperam 50% de mais pastilhas de alto teor calórico de sacarose por dia → ↑ atividade cerebral, na área tegmental ventral, núcleo accumbens em ratos ABX após acesso livre de pastilhas → Ratos tratados com ampicilina e vancomicina tem alto consumo de alimentos calóricos em comparação a VEH → Variação de Lactobacillus johnsonii, Lactobacillus gasseri, S24-7 (Bacteroidales) e maior abundância de Akkermansia muciniphila em ratos tratados com Vancomi	Fatores externos à microbiota intestinal podem alterar a resposta comportamental a alimentos palatáveis em ratos
	Ratos livre de germes com ABX					
	Ratos livres de germes com VEH					
	Ratos livres de patógenos específicos com ABX					
Ratos livre de patógenos com VEH						

*Nota.* Abreviações da tabela: De medidas de avaliação psicológicas: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS); Binge Eating Scale (BES); Adição alimentar (AA); Yale Food Addiction Scale (YFAS); Food Cravings Questionnaire-Trait (FCQ-T); Patient Health Questionnaire (PHQ-D); Short Form 36 health questionnaire (SF-36); Beck's-Depression-Inventory (BDI); questionnaires regarding eating behavior (FEV and FEV-II); Visual Analogue Scales (VAS); Three-Factor Eating Questionnaire R21 (TFEQ-R21); Hospital Anxiety and Depression (HAD) Scale; Control of Eating Questionnaire (CoEQ); Rest Metabolic Rate (RMR); Questionnaire for Eating Disorder Diagnosis (Q-EDD); The Body Esteem Scale (BE); Perceived Stress Scale (PSS); State-Trait Anxiety Inventory (STAI); Three-Factor Eating Questionnaire Reduced (TFEQ-R18); body fat percent (BFP); trunk fat percent (TFP); Simplified Nutritional Appetite Questionnaire (SNAQ); short version of the Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ); Positive and Negative Affect Schedule (PANAS); Scale of Positive and Negative Experience (SPANE); Profile of Emotional Competences (PEC)De metabólitos/bactérias/hormonas/outros agentes : Bile Acids (BA); fibroblast growth factor 19 and 21 (FGF19/21); alpha tumor necrosis factor (TNF $\alpha$ ); Cytokeratin 18 (M30, M65); glucagon peptide 1 (GLP1); lipopolysaccharide (LBP); gastric inhibitory polypeptide (GIP) De técnicas usadas nas medidas de avaliação: high-pressure liquid chromatography (HPLC); Ultra Performance Liquid Chromatography-MS/MS (UPLC-MC/MS); reverse transcription quantitative real-time PCR (RT-qPCR); Multi-level Sparse Partial Least Square-Discriminant Analysis (sPLS-DA); repeated bead beating (RBB).

## **Caracterização da microbiota intestinal na compulsão alimentar**

### ***Indução de um episódio de compulsão alimentar em indivíduos saudáveis***

O relato de episódios de compulsão alimentar em situação laboratorial com indivíduos saudáveis está associado a uma alteração da microbiota intestinal caracterizada por aumentos de *Bacteroides massiliensis* (Bacteroidetes), *Sutterella wadsworthensis* (Pseudomonadota) e de *Dialister* spp (*Bacillota*). Os ácidos biliares, que são agentes envolvidos indiretamente na ingestão alimentar, encontraram-se relacionados com estas bactérias intestinais. Indivíduos que apresentaram baixos níveis de ácidos biliares, comparativamente com altos níveis, apresentaram aumentos de *Bacteroides massiliensis* e de *Sutterella wadsworthensis*. O aumento de *Bacteroides massiliensis* relacionou-se com a diminuição de ácidos biliares primários e secundários e com o aumento da rigidez hepática, enquanto, o aumento de *Sutterella wadsworthensis* relacionou-se com a diminuição de ácidos biliares primários. Já o aumento de *Dialister* spp (*Bacillota*) relacionou-se com o aumento do fator de fibroblastos 19 (FGF19) (Figge et al., 2021).

### ***Compulsão alimentar em indivíduos com anorexia nervosa***

A anorexia nervosa apresenta um quadro de disbiose intestinal geral que se manifesta por comunalidades, e divergências na composição da microbiota nos subtipos de anorexia. Pacientes com anorexia purgativa e restritiva apresentaram em comum menor abundância de *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus* e *Lactobacillus plantarum* em comparação com indivíduos saudáveis. No entanto, a anorexia purgativa distingue-se da restritiva por apresentar uma diminuição dos níveis plasmáticos de potássio, diminuição menos acentuada de acetato e propionato e por conterem a bactéria *Clostridium difficile* na composição das suas microbiotas intestinais (Morita et al., 2015).

### ***Compulsão alimentar em indivíduos com PIAC***

A presença de PIAC em indivíduos como obesidade está associada alterações específicas na microbiota intestinal. Verificou-se uma maior abundância de *Anaerostipes* (*Firmicutes*), tendência de aumento de *Roseburia* e *Bifidobacterium* e diminuição de *Akkermansia* e *Intestinimonas* em indivíduos com obesidade e PIAC (Leyrolle et al., 2021).

### ***Compulsão alimentar em indivíduos com obesidade***

A adição alimentar comórbida em indivíduos com obesidade parece alterar a microbiota intestinal. Indivíduos com obesidade e adição alimentar apresentam grande abundância de Bacteroidetes, tal como os indivíduos com obesidade, e destaca-se pelo aumento de Firmicutes, principalmente, das espécies *Megamonas*, mas também de *Streptococcus*. Apresentam ainda uma diminuição mais acentuada de *Eubacterium bifforme* e diminuição moderada de *Akkermansia muciniphila*. A presença de adição alimentar nestes indivíduos mostrou-se correlacionada com a diminuição do ácido indolpropiónico. Na interação com as bactérias, o ácido indolpropiónico está positivamente relacionado a *Bacteroides* e a *Akkermansia muciniphila* (Dong et al., 2020).

Em pacientes que se submeteram a cirurgia bariátrica para tratamento da obesidade foram identificadas 5 bactérias que contribuem para diferenciar a composição da microbiota do pré para o pós-operatório. Destas bactérias, apenas *Bulleidia*, *TG5*, *Enterococcus* foram associadas ao comportamento alimentar hedónico (medido por YFAS). Após a cirurgia bariátrica verificou-se que a diminuição do desejo de ingerir alimentos doces estava relacionada a aumentos de *TG5* e *Bulleidia*. Já a diminuição da sensação de fome (medidos através da escala VAS) foi associada à diminuição de *Anaerotipes* e ao aumento de *Odoribacter* e de *Enterococcus*. Para além da diminuição da fome, o aumento de *Enterococcus* ainda se relacionou com a diminuição do peso pós cirurgia. (Sanmiguel et al., 2017).

### **Composição da microbiota na compulsão alimentar em animais**

A ingestão de alimentos palatáveis em ratos provoca alterações na microbiota intestinal. Ratos expostos à dieta de alto teor calórico apresentam aumentos em *Bacteroidaceae* (*Bacteroides*), *Collinsella*, bem como uma diminuição em *Enterobacteriaceae* (*Escherichia / Shigella*). Ao adicionar quantidades pequenas de alimentos de alto teor calóricos a uma dieta menos calórica, a abundância de membros não classificados de *Ruminococcaceae* são substituídos por *Blautia* (*Lachnospiraceae*). Apesar desta substituição, a exposição contínua à dieta de alto teor calórico levou a níveis igualmente mais elevados de *Blautia* e *Ruminococcus*. Quando reduzido o consumo da dieta de alto teor calórico verificou-se o enriquecimento da síntese de ácidos primários e secundários. (Kaakoush et al., 2017).

A figura abaixo destaca as principais alterações da microbiota intestinal nas populações com compulsão alimentar.

**Figura 2**

Resumo das bactérias intestinais alteradas nas populações com compulsão alimentar.

Bactérias intestinais	População com compulsão alimentar					
	Animais	Saudável com ep. compulsão	Anorexia Purgativa	Obesidade		
				PIAC	Adição Alimentar	Pós cirurgia bariátrica
<i>Akkermansia muciniphila</i>				Red	Red-Cl	
Anaerostipes				Green		Red
<i>Bacteroidaceae</i>					Green	
<i>Bacteroides</i>					Green	
<i>Bacteroides fragilis</i>			Green			
<i>Bacteroides massiliensis</i>		Green				
<i>Bacteroides uniformis</i>	Green					
<i>Bifidobacterium</i>				Green-Cl		
Blautia	Green					
Bulleidia						Red
<i>Clostridium difficile</i>			Green			
Collinsella	Green					
<i>Dialister</i> spp		Green				
<i>Enterobacteriaceae</i>	Green					
<i>Eubacterium bifforme</i>					Red	
Enterococcus						Green
<i>Intestinimonas</i>				Red		
<i>Lactobacillus plantarum</i>			Red			
Megamonas					Green	
Odoribacter						Green
Roseburia				Green-Cl		
<i>Ruminococcus</i>	Green					
<i>Streptococcus</i>			Red		Green	
<i>Sutterella wadsworthensis</i>		Green				
TG5 (Synergistetes)						Green

Nota. Para melhor entendimento da ilustração: cor vermelha indica que a bactéria X encontra-se em menor abundância na população Y; cor vermelho-clara indica tendência de diminuição da bactéria X na população Y; cor verde-escuro indica que a bactéria X encontra-se em mais abundância na população Y e cor verde-clara indica uma tendência de aumento da bactéria X na população Y e cor a preta indica que não há associação entre a bactéria X e a população Y. A abreviação ep. significa episódio.

### Conetividade neural e microbiota intestinal na compulsão alimentar (M—C)

Houve dois estudos, que analisaram as alterações que a microbiota intestinal na conetividade cerebral. Mulheres com obesidade diagnosticadas com adição alimentar apresentam alterações específicas na microbiota intestinal, que refletiram num aumento da conetividade de regiões associadas à recompensa. Especificamente, verificaram-se aumentos de *Megamonas (Firmicutes)* e diminuições de *Bacteroides* e *Eubacterium*, que foram associados a aumentos nas conetividades entre tronco cerebral-

putâmen e putâmen-sulco intraparietal. Verificou-se que a diminuição de *Akkermansia muciphila* está associada a maior conectividade entre o putâmen e o sulco intraparietal (Dong et al.,2020). Mulheres com adição alimentar quando submetidas a cirurgia bariátrica apresentam um aumento de *Anaerotypes*, e de 1-palmitoil-2-palmitoleoil, que refletem uma diminuição da diversidade alfa nesta população, que por sua vez está associada a maior conectividade entre o pré-cúneo e putâmen, O 1-palmitoil-2-palmitoleoil encontrou-se também negativamente relacionada a *Ruminococcus* e *Bacteroidetes*, bactérias que juntamente com *Holdemanella* encontram-se associadas a baixa conectividade entre o pré-cúneo e o putâmen. O aumento destas três bactérias foi encontrado independente do efeito do procedimento cirúrgico e associado à perda de peso (Dong et al., 2020).

Em indivíduos saudáveis com adição alimentar, em condições de ansiedade, apresentam aumento dos metabólitos indol, 3-metilindol e ácido indolacético que se associaram ao aumento da conectividade funcional do núcleo acumbens no circuito amígdala-núcleo acumbens anterior (Osadchiy et al., 2018).

### **Hormonas apetitivas e microbiota intestinal na compulsão alimentar (M–H)**

Indivíduos saudáveis que ingeriram compulsivamente uma refeição de fast food, apresentam aumento nos níveis de leptina, que se associaram à abundância de *Sutterella wadsworthensis* (Figge et al., 2021).

Indivíduos com perturbações alimentares apresentam altas concentrações de protease caseinolítica (ClpB) que exerce um papel no comportamento alimentar, em características psicológicas, mas não diretamente na compulsão alimentar. Indivíduos com anorexia nervosa, bulimia nervosa e PIAC apresentam grandes concentrações plasmáticas de ClpB. Na anorexia nervosa e na bulimia nervosa, o aumento de ClpB encontrou-se associado a aumento de proteínas que protegem o organismo contra toxinas e agentes infecciosos. Na anorexia, foram encontradas mais concentrações das imunoglobulinas G (IgG), que atua numa fase mais tardia da infecção, enquanto, na bulimia foram encontradas maiores concentrações das imunoglobulinas M (IgM), que atua numa fase mais precoce da infecção. Para além disso, verificaram-se que ClpB se relacionou com características psicológicas e alimentares, onde os aumentos de ClpB foram especialmente encontrados em indivíduos com bulimia que apresentam baixa consciência interoceptiva e em indivíduos com PIAC que apresentam mais sentimentos de ineficácia e maior desejo de magreza. Apesar disso, tanto na bulimia como na PIAC a concentração de ClpB que não foram relacionados a episódios de compulsão alimentar. (Breton et al.; 2016).

## **Modelação do comportamento alimentar através de prébióticos probióticos e simbióticos**

### ***Prébióticos em indivíduos saudáveis***

A suplementação de prébióticos durante 4 semanas, modelou a composição da microbiota intestinal, no entanto, os ganhos não refletiram mudanças no desejo por alimentos palatáveis, nem na alimentação emocional. Mulheres saudáveis apresentam aumentos significativos na espécie *Christensenellaceae* (filo *Bacilota*) e aumentos nos filos *Bacteroidetes* e *Actinobacteria* após terem substituído todas as refeições do dia, com exceção do jantar, por oligofrutose e nutrientes ativos presentes no Slimbiome. A suplementação de Slimbiome associou-se a diminuição do peso corporal, IMC e diminuição da circunferência média da cintura e quadril e a pressão arterial. Não houve alterações significativas os níveis de desejo por alimentos palatáveis, apesar de se terem verificados diminuições do desejo início da intervenção. Para além disso, verificou-se também uma tendência de ingestão de alimentos palatáveis como forma de regulação de estados emocionais negativos (Keleszade et al.; 2020).

### ***Probióticos e simbióticos em indivíduos com obesidade***

Indivíduos com obesidade suplementados com simbióticos e probióticos obtiveram melhores resultados em variáveis diferentes do comportamento alimentar, melhorias nos sintomas de depressão com simbióticos e redução do apetite com o probiótico. Relativamente aos indivíduos com obesidade suplementados com simbióticos (*Lactobacillus rhamnosus*, oligofrutose e inulina) durante 24 semanas, estes obtiveram aumentos nos sintomas de restrição cognitiva e melhorias no comportamento alimentar, caracterizadas por aumento nos valores de desinibição alimentar durante uma fase de perda de peso. A suplementação com o simbiótico relacionou-se também com reduções na sintomatologia depressiva, que foram concomitantes com reduções do IMC e circunferência média da cintura (Sanchez et al.;2017). Já indivíduos com obesidade suplementados de probióticos multiestirpes durante 12 semanas obtiveram, aumentos nos sintomas de restrição cognitiva e melhorias no comportamento alimentar. Esta melhoria foi caracterizada por diminuição da alimentação emocional e do apetite ao longo da intervenção, que foram concomitantes com reduções do peso corporal e no IMC e diminuições dos níveis de leptina. (Narmaki et al., 2022).

Quando submetidas a cirurgia bariátrica, mulheres com obesidade suplementadas com probióticos (*Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium Lactis*) verificaram mudanças do comportamento

alimentar a partir do sétimo dia de pós-operatório. As mudanças traduziram-se numa redução de compulsão alimentar e adição alimentar (medidos por BES e YFAS), melhoria na qualidade de vida resultante de índices acrescidos de saúde e menor desejo dirigido a alimentos palatáveis (Carlos et al., 2022).

## **Modelação da microbiota intestinal em animais**

### ***Prébióticos em animais***

A administração de galacto-olisacarídeo (GOS) durante uma dieta hipercalórica em animais demonstrou ter resultados promissores, ao nível na redução peso e compulsão alimentar. Após os 6 primeiros dias, os ratos suplementados com GOS, passaram a ter menos episódios de compulsão alimentar e apresentaram redução do peso e aumento da expressão gênica dos peptídeos relacionados à saciedade, PYY (1,7 vezes) e GLP-1 (3,5 vezes). As dietas com GOS aumentaram os níveis de ácido láctico e reduziram ligeiramente o ácido butírico. Quando adicionados níveis de fosfato de cálcio (Ca) à suplementação com GOS, verificou-se que Ca apaziguou o aumento de ácido láctico, aumentou os níveis de ácido propiônico, mas não inibiu os benefícios relacionados ao GOS. (Overduin et al., 2013).

### ***Probiótico em animais***

A suplementação de *Bifideobacteria uniformis* restaura a microbiota intestinal e auxilia na redução dos episódios de compulsão alimentar, mas não atua ao nível das hormonas apetitivas. Com a adição de *B. uniformis* na condição de jejum intermitente verificou-se um aumento na abundância de *Akkermansia muciniphila*, *Christensenella minuta*, *Fecalimonas umblicata* e *Muribaculum spp* e de *B. uniformis*. Em ratos submetidos ao modelo de adição alimentar, a administração de *B. uniformis* restaurou a espécie *Muribaculum* na microbiota intestinal. Foi também confirmado que *B. uniformis* ajuda a regular comportamento de compulsão alimentar na presença de estados emocionais negativos, como a ansiedade, resultado que suportado pelo melhor controlo da ingestão calórica. *B. uniformis* não modula neuropeptídeos hipotalâmicos orexígenos e anorexígenos. Quando medidas a expressão de NPY e peptídeo agouti, para verificar se o maior controlo da ingestão foi mediada por mudanças nos sinais de apetite/saciedade, não se encontraram diferenças entre a condição de jejum intermitente e o grupo de controlo, nem foram encontradas diferenças dos níveis de neuropeptídeos anorexígenos regulados por cocaína, anfetamina e proopiomelanocortina (POMC) (Agustí et al., 2021).

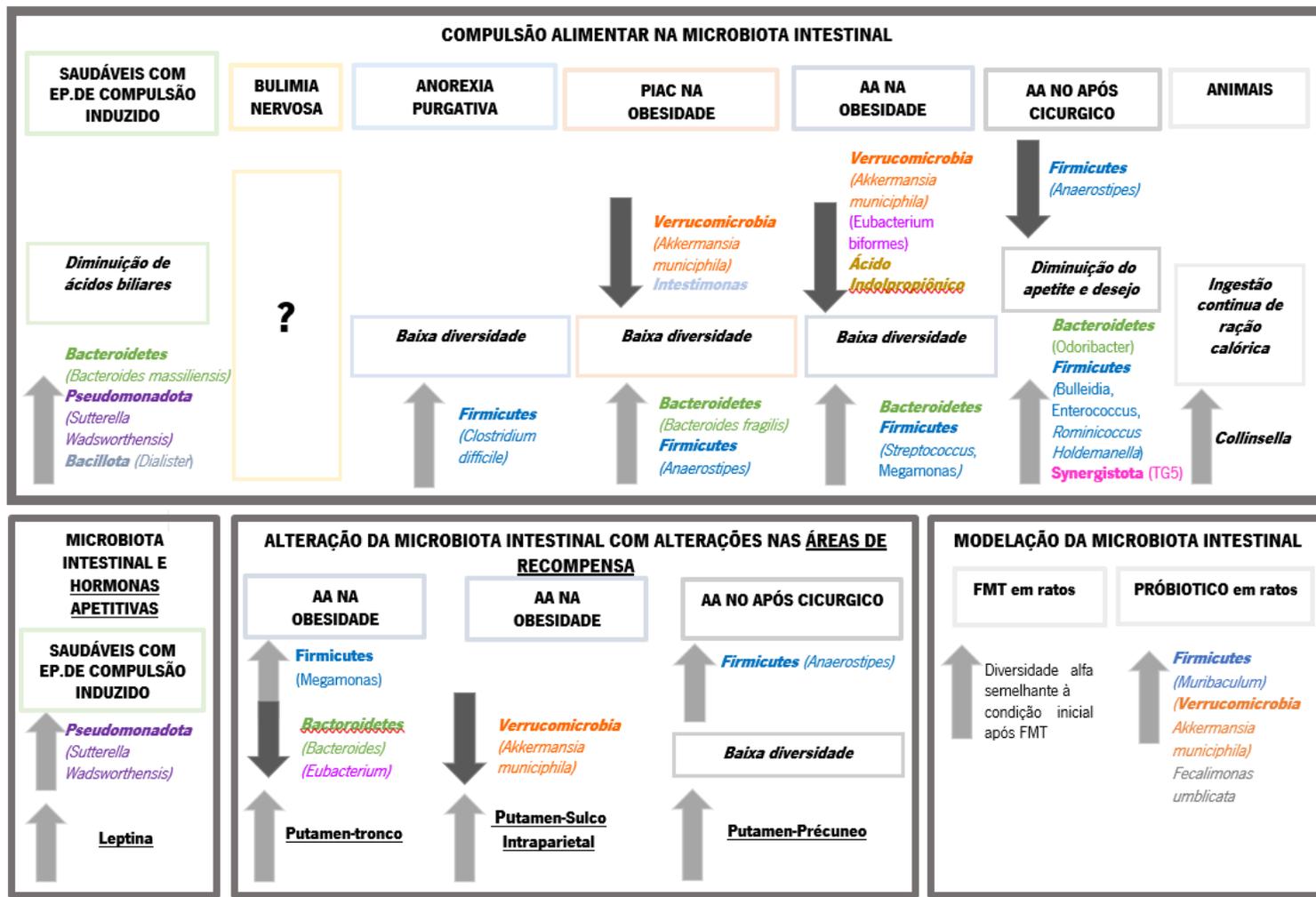
### ***Transplante de microbiota fecal e antibiótico em animais***

A microbiota intestinal dos ratos administrados com o antibiótico ABX pode ser restaurada através do transplante de microbiota fecal (TMF). Após 2 semanas, ratos administrados com ABX e sujeitos a apresentaram maior diversidade na sua microbiota intestinal e continham comunidade intestinais na ordem do filo mais semelhantes à condição inicial, antes da administração do antibiótico (Ousey, Boktor & Mazmanian, 2022).

A tabela abaixo mostra os resultados principais do envolvimento das bactérias intestinais na compulsão alimentar ao longo do eixo microbiota-intestino-cérebro.

**Figura 3**

Resumo dos resultados sobre o envolvimento das bactérias intestinais na compulsão alimentar



Nota. Para melhor entendimento: A figura esta dividida em quatro retângulos que são referentes aos quatro subtítulos dos resultados. No topo de cada retângulo encontram-se as populações com compulsão alimentar, cada uma com uma cor diferente. A leitura da figura é feita em colunas, onde estão representados aumentos e diminuições de bactérias intestinais em cada população. Os aumentos estão representados com setas para cima e diminuições estão representados com seta para baixo. A caixa de texto intermédia em cada retângulo, indica o significado dos aumentos e diminuições das bactérias intestinais. As bactérias que se encontram no mesmo filo apresentam-se com cor igual em todos os retângulos. Os resultados que identificam as áreas de recompensa e as hormonas encontram-se a sublinhado e são fruto dos aumentos e diminuições das bactérias intestinais.

## Discussão

A microbiota intestinal tem sido indicada como um potencial modelador do comportamento alimentar pela sua capacidade de efetuar uma relação bidirecional com o cérebro. Esta relação bidirecional, é a chave para o entendimento da compulsão alimentar, que pressupõe que as alterações na microbiota intestinal atingem e alteram as regiões cerebrais associadas ao comportamento alimentar, que por sua vez, induzem o hospedeiro a uma maior ingestão e perda de controlo alimentar.

### **Alterações na microbiota intestinal relacionadas com a compulsão alimentar**

De forma geral, foram encontradas diminuições da diversidade de microrganismos nas populações com anorexia nervosa purgativa e obesidade comórbida com adição alimentar e com PIAC. Os nossos resultados não encontraram artigos que abordem alterações da microbiota intestinal na bulimia nervosa, pelo que para uma melhor compreensão da compulsão alimentar seria pertinente estudos futuros investigarem esta população em conjunto com outras populações com compulsão alimentar.

Na obesidade nas condições com PIAC e adição alimentar, a diminuição da diversidade de microrganismos foi caracterizada por decréscimos de *Akkermansia muciphila* e por aumentos de espécies pertencentes aos filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes*. Relativamente à *Akkermansia muciphila*, ela está envolvida na degradação de mucina. A mucina reside na camada de muco intestinal, que reveste o trato gastrointestinal e cria uma barreira, a barreira intestinal, que protege o epitélio contra microrganismos patógenos. A degradação da mucina pela *Akkermansia muciphila* leva à produção de propionato, induz a produção de GLP-1 e regula a inflamação intestinal (Derrien et al., 2004). Desta forma, com a diminuição da *Akkermansia* existe uma menor secreção de propionato, de GLP-1 e ocorre o aumento da permeabilidade da barreira intestinal. Consequentemente, ocorre a passagem de agentes patógenos e menor percentagem de ACGG e GLP-1 para o cérebro, que podem estar a concretizar mudanças no comportamento alimentar com a característica compulsiva (Derrien et al., 2004).

Por outro lado, as altas proporções de *Firmicutes* e de *Bacteroidetes* tem sido documentada na literatura em indivíduos com obesidade. Em especial, um alto abundância de *Firmicutes* no rácio *Firmicutes/Bacteroides* que se traduz por uma melhor capacidade de absorção de nutrientes para o hospedeiro, que levam ao ganho de peso (John e Mullin, 2016). Em indivíduos com obesidade e PIAC o aumento de *Firmicutes* caracterizou-se pelo aumento das espécies *Roseburia* e *Anaerospites*. A *Roseburia*, é produtora de butirato, que é uma importante fonte de energia nos colonócitos, tem efeitos

antiflamatórios que suportam a função de barreira intestinal e atuam na imunidade da mucosa intestinal. O seu aumento no contexto da PIAC foi inesperado, assim como o aumento de *Bifidobacterium*, que é uma bactéria que atua como probiótico. O aumento destas duas bactérias é explicado pelos autores como independentes dos hábitos alimentares dos indivíduos com PIAC (Leyrolle et al., 2021). A *Anaerospites* tem sido encontrada em maior abundância em quadros psicológicos, como na depressão e bulimia nervosa (Navarro-Tapia et al., 2021), o que sugere que esta bactéria pode modelar dimensões psicológicas associadas às perturbações alimentares compulsivas. O aumento de *Firmicutes* em indivíduos com adição alimentar e obesidade caracterizou-se pelo aumento de *Megamonas*, que parece estar mais associada ao estado de obesidade do hospedeiro. Noutros estudos, o aumento de *Megamonas* tem sido associado ao aumento da prevalência de pré-diabetes (Zhang et al., 2013), à obesidade infantil (Maya-Lucas et al., 2019) e também à obesidade na idade adulta (Chiu et al., 2014).

Em indivíduos com obesidade e PIAC foram encontrados altos níveis de uma espécie de *Bacteroidetes*, os *Bacteroides fragilis*. Os *Bacteroidetes*, são produtores de butirato e o seu aumento está associado à perda de peso nos indivíduos (Sakata et al., 1995), no entanto, os *Bacteroides fragilis*, produzem uma enterotoxina, que causa inflamação das células do colón humanas e levam ao aumento da permeabilidade da barreira intestinal (Pathela et al., 2005). Para além destas alterações, na população com obesidade e PIAC foram ainda encontradas diminuições de *Intestinimona*, que está envolvida na degradação de metabólitos tóxicos emitidos pelos alimentos processados no epitélio. Nos indivíduos com PIAC estas toxinas passam mais facilmente para circulação sistémica, uma vez que a diminuição de *Intestinimonas* contribui para a diminuir a síntese de lisina que, degrada-se em menos AGCC e conseqüentemente, existe menor produção de muco e menor proteção da barreira intestinal (Bui et al., 2015).

Já a anorexia purgativa destaca-se por apresentar baixos níveis de potássio plasmático e a *Clostridium difficile* nas suas microbiotas intestinais. O aparecimento desta bactéria, pode ser resultante de comportamento de purga, como indução do vômito, que causam danos esofágicos e gástricos no hospedeiro (Morita et al., 2015). Para além disso, a *Clostridium difficile*, é conhecida por ser resistente a antibióticos, está associada a diarreia desencadeada por antibióticos e a respostas inflamatórias, que resultam em complicações pós-infecciosas e no aparecimento de infeções oportunistas (Varughese, Vakil & Phillips, 2013). É uma bactéria prevalente em ambientes hospitalares, o que é congruente com a frequência de indivíduos com anorexia purgativa nestes ambientes, que muitas vezes se encontram em recuperação de hipocalémia (défices de potássio), que é causada pela toma excessiva de diuréticos e

laxantes. (Vannacci, et al., 2002). Desta forma, a *Clostridium difficile*, assim como os défices de potássio surgem associados especificamente na anorexia purgativa como consequências da compulsão alimentar.

A microbiota de animais apresenta aumentos de *Bacteroides* (*Bacteroidaceae*) e *Collinsella* e diminuição de *Enterobacteriaceae* (*Shingella/ Escherichia coli*) durante um episódio de compulsão alimentar induzido. O aumento de *Bacteroides* geralmente está associado a perda de peso, a diminuição do rácio *Shingella* pela *Escherichia coli* é benéfica para o hospedeiro, uma vez que níveis aumentados estão associados a respostas pró-inflamatórias e a menor produção de AGCC (Chen et al., 2019). Estes animais apresentam um aumento de *Collinsella*, que surge associada à ingestão de uma dieta ocidental. A dieta ocidental é conhecida por reduzir a diversidade de microrganismos no microbioma intestinal uma vez que o consumo sistemático leva ao aumento do consumo de alimentos industrializados e refinados (Dinan, & Cryan, 2017). Para além disso, a adição de alimentos calóricos numa dieta menos calórica, resulta na substituição de *Blaustia*, bactéria associada à obesidade (Murugesan et al., 2015) por *Rominococcus*, bactéria geralmente presente na microbiota saudável. Estes resultados no geral indicam que alterações na dieta do hospedeiro com compulsão alimentar, influenciam a microbiota intestinal, progressivamente, para um estado de disbiose intestinal.

Resumidamente, os resultados indicam que a compulsão alimentar resulta de alterações específicas no microbioma intestinal, que iniciam com a alteração de bactérias intestinais que estão envolvidas em 1) na síntese de AGCC e/ou 2) na ativação de respostas inflamatórias e/ou 3) na degradação de toxinas e patógenos. As consequências da alteração destas bactérias levam ao aumento da permeabilidade da barreira intestinal e da barreira hematoencefálica, onde menor quantidade de AGCC e as toxinas e patógenos chegam ao cérebro e parecem desencadear os comportamentos de compulsão alimentar.

### **Conetividade entre a microbiota e as hormonas apetitivas**

Foram encontradas concentrações de imunoglobulinas na anorexia nervosa e na bulimia, assim como, altas concentrações de ClpB na anorexia nervosa, bulimia nervosa e PIAC. A ClpB, sintetizada pela *Escherichia Coli* (*E. Coli*), mimetiza a hormona estimulante de  $\alpha$ -melanócitos ( $\alpha$ -MSH), que está associada à diminuição da ingestão alimentar do hospedeiro (Garfield et al., 2009). Bactérias intestinais como *Escherichia coli*, estão envolvidas na produção de imunoglobulinas, que modelam a atividade de hormonas intestinais envolvidas na regulação do apetite e na emoção (Fetissov, & Déchelotte, 2011). Desta forma, ClpB ao ser análogo de  $\alpha$ -MSH pode estimular uma resposta autoimune e afetar a regulação

do comportamento alimentar estudo não encontrou associações da ClpB na compulsão alimentar. Estudos futuros podem tentar perceber de que forma a relação cruzada entre as imunoglobulinas e o comportamento alimentar podem estar relacionados à compulsão alimentar, uma vez que a detecção da compulsão alimentar não era um objetivo no estudo de Breton et al. (2016).

Indivíduos que foram induzidos laboratorialmente a um episódio de compulsão alimentar, verificaram aumentos plasmáticos de leptina, em jejum, associadas a baixa abundância da *Sutterella wadworthensis*. Congruentemente com o resultado apresentado nesta revisão, num estudo com animais, a suplementação com leptina levou a menor abundância de *Sutterella wadworthensis* no microbioma intestinal (Grases-Pintó et al., 2019). Por outro lado, o papel da *Sutterella wadworthensis* no microbioma intestinal humano ainda não é bem compreendido (Molitoris, Wexler & Finegold, 1997). Recentemente foi proposto que esta bactéria tem propriedades pró inflamatórias leves, e que pode atuar como patógeno, que entra pela circulação sistêmica (Kirk et al., 2021).

Relativamente à leptina, ela é uma hormona apetitiva, produzida no tecido adiposo branco que entra na corrente sanguínea e atravessa a barreira hematoencefálica e no hipotálamo, o seu aumento resulta na diminuição do apetite e aumento do gasto energético. Contra intuitivamente, indivíduos com obesidade apresentam alta concentração de leptina, continuam a ingerir grandes quantidade de alimentos e muitas vezes comem compulsivamente. Uma das explicações para este fenómeno é o aumento excessivo de leptina causar resistência à leptina. A resistência à leptina ocorre quando há uma redução da capacidade ou saturação dos recetores da leptina e do transporte hematoencefálico, que resultam em menor concentração de leptina no cérebro (Anubhuti & Arora, 2008). Este mecanismo pode estar por detrás do aumento da concentração de leptina em indivíduos que comeram compulsivamente.

### **Microbiota intestinal e ácidos biliares**

A *Sutterella wadworthensis* está inversamente relacionada com a leptina e a abundância foi associada à diminuição de ácidos biliares primários, enquanto, *Bacteroides massiliensis* foram associados à diminuição de níveis de ácidos biliares primários e secundários e aumento da rigidez hepática. Os ácidos biliares são agentes do circuito entero-hepático, que juntamente com outros compostos da biliar, promovem a absorção de gorduras, colesterol e vitaminas lipossolúveis no epitélio intestinal. As diminuições de ácidos biliares primários e secundários, estão associados ao crescimento excessivo de bactérias intestinais, inflamação, consequentes, danos no epitélio que podem promover a permeabilidade da barreira intestinal (Torres-Fuentes et al., 2017). O crescimento excessivo de bactérias pode levar ao excesso de produção de AGCC, que chegam ao fígado e podem aumentar a síntese de

glicose. A glicose é regulada pela insulina (Flier, 1997), no entanto, sabe-se que a leptina imita a insulina e consegue estimular a glicose hepática (Tripathi et al., 2018). Dada a hipótese de que o aumento da leptina resultou na resistência à leptina, o aumento excessivo de glicose pode pelo mesmo mecanismo desencadear resistência à insulina. Para além destes resultados, verificou-se também um aumento de *Dialister spp*, que se relacionou com o aumento do fator de fibroblastos 19 (FGF19). O FGF19 quando ligado aos recetores nucleares farnesóides (FXR) no epitélio intestinal, atravessam a barreira hematoencefálica e suprimem a atividade de NPY. A inativação do NPY, aumenta a taxa metabólica do hospedeiro e afeta o metabolismo da glicose, o que contribui a longo prazo para o desenvolvimento da obesidade (Cryan et al., 2019).

Resumidamente, um único episódio de compulsão alimentar pode causar lesão hepática moderada, provocar alterações em espécies de microbiota intestinal relacionadas com os ácidos biliares, que indiretamente, resultam na ingestão alimentar compulsiva.

### **Conetividades entre a microbiota com o cérebro na compulsão alimentar**

Nos indivíduos com obesidade e adição alimentar, o aumento de *Megamonas* e a diminuição de *Bacteroides* e *Eubacterium* está associado ao aumento da conetividade entre o putâmen e o tronco cerebral, e o decréscimo da *Akkermansia* foi encontrado ao aumento da conetividade entre o putâmen e o sulco intraparietal. Todas estas regiões cerebrais estão envolvidas no circuito de recompensa. A literatura tem vindo a demonstrar que a presença de adição alimentar na obesidade resulta na contínua estimulação das regiões do circuito de recompensa, que se sobrepõem ao sistema homeostático (Sinha, 2018). Desta forma, o hospedeiro envereda por uma alimentação hedónica, que é caracterizada pelo consumo de alimentos altamente calóricos, com sabor e saliência mais agradável e tem mais probabilidade de terem episódios de compulsão alimentar (Alsiö et al., 2012).

Os metabolitos derivados do triptofano, quando não são digeridos no intestino são convertidos em indoís. Os indoís também estão associados à compulsão alimentar. Em indivíduos com adição alimentar apresentam um aumento do indol, 3-metilindol e ácido indolacético, que se associaram ao aumento da conetividade funcional do núcleo accumbens. Uma hipótese aponta que o sistema serotoninérgico é o agente intermediário entre a sinalização da microbiota intestinal para o cérebro. Esta sinalização é captada por recetores de hidrocarboneto aril (AhR), na amígdala, que quando ativados, regula as enzimas que limitam a biodisponibilidade dos metabolitos de triptofano. Por exemplo, aumentos nos níveis de quinurenina na via sistémica, limitam a disponibilidade periférica de triptofano ser

degradado em serotonina no SNC e compete com o triptofano para atravessar a barreira hematoencefálica. A redução da serotonina tem impacto negativo no humor, aumento da sensibilidade visceral e resulta no comportamento alimentar problemático (Carpenter et al., 1998).

Na presença de adição alimentar na obesidade verificou-se diminuição de indolpropionato, que resulta num aumento da inflamação para o sistema nervoso central, menor efeito protetor na barreira intestinal, para além de resultar no aumento de quinurenina na via sistémica (Bisson et al., 2009).

Indivíduos com adição alimentar pós cirurgia bariátrica apresentam aumentos de espécies, Filo *Bacteroides* (*Odoribacter*) e *Firmicutes* (*Bulleidia*, *Enterococcus*) e *Synergistota* (TG5), que foram associadas à diminuição da alimentação hedónica, resultante do êxito da cirurgia bariátrica. (Sanmiguel et al., 2017). Na mesma população foram encontrados aumentos de *Bacteroidetes* e *Firmicutes* (*Romnicoccus* e *Holdemanella*). Estas bactérias estão associadas a perda de peso, não foram relacionadas ao efeito da cirurgia bariátrica e foram relacionadas a baixa conectividade em regiões de recompensa, o putâmen e o pré-cúneo. Este resultado pode sugerir que a alteração destas bactérias ao diminuir a conectividade de regiões associadas ao consumo hedónico, tenham reduzido o comportamento de adição alimentar, o que confirma a relação bidirecional do intestino para o cérebro. Outro facto que contribui para esta hipótese, é ter-se encontrado uma baixa diversidade de microrganismos na microbiota intestinal, caracterizada pela diminuição de *Anaerostipes* e aumento de 1-palmitoil-2-palmitoleoil associada ao aumento de regiões de recompensa. Uma vez que existe um conjunto de indivíduos que após a cirurgia sobre o ganho de peso, é possível que estas alterações possam estar presentes nestes sujeitos (Conceição et al., 2014). A diminuição de *Anaerostipes* como já referido está associada a alterações do comportamento alimentar. O aumento de 1-palmitoil-2-palmitoleoil, é prejudicial para o hospedeiro, pois induz a microbiota a metabolizar mais fosfatidilcolina, que por sua vez liberta subprodutos que promovem a aterosclerose (Dong et al.; 2020).

Mais uma vez destaca-se o papel da permeabilidade da barreira como facilitador das alterações do intestino para o cérebro. Para além disso, a diminuição da quantidade de serotonina que chega ao cérebro e a contínua estimulação de áreas de recompensa parecem ser características resultantes das alterações de bactérias e metabólitos intestinais que promovem a compulsão alimentar.

### **Modelação da microbiota intestinal**

Para os profissionais de saúde que tratam as perturbações alimentares e a obesidade, o estudo sobre a modelação da microbiota intestinal, através de prébióticos, probióticos e simbióticos é de especial interesse, uma vez que os resultados indicam que estes promovem melhorias do comportamento alimentar que contribuem para a diminuição da compulsão alimentar.

O estudo com prébiotico na população saudável foi o único que apresentou alterações no microbioma intestinal, que se caracterizaram por aumento de *Bacteroidetes*, *Actinobactéria*, que levam ao aumento da produção de *AGCC* e aumento de *Bacilota (Christensenellaceae)* que está associado à perda de peso tanto em humanos como em animais (Beaumont et al., 2016). Os estudos com probióticos e simbióticos na população humana, obtiveram bons resultados na regulação de comportamentos que indicam compulsão alimentar, no entanto, não analisaram as alterações no microbioma intestinal que conduziram a estas melhorias. Estudos futuros poderiam efetuar uma réplica deste estudo e perceber quais são as bactérias intestinais envolvidas neste processo.

O estudo com animais encontrou o aumento da expressão génica de hormonas que inibem o apetite e desta forma controlam a compulsão alimentar com o uso de prébióticos, exibem o sucesso do transplante de microbiota intestinal para reverter a disbiose intestinal e consolidam o papel dos probióticos na regular da compulsão alimentar e também na regulação do humor.

A psicoterapia tem sido o principal via de tratamento para as perturbações alimentares e também se encontra disponível para indivíduos com obesidade, uma vez que estes tem mais propensão de desenvolver sintomatologia depressiva e ansiosa, quando apresentam dificuldades na perda de peso (Fulton et al., 2022). Desta forma, existe pressão para tratamento psicológico seja o mais eficaz possível. Um dos primeiros estudos que aborda os fatores que contribuem para o sucesso da psicoterapia, afirma 40% do sucesso é atribuído a variáveis intrínsecas sobre o cliente e eventos extra sessão (Asay et al., 1999). As alterações na microbiota intestinal enquadram-se neste tópico, pelo que destaca-se nesta revisão a importância da inclusão de um tratamento multifatorial, congruente com a etiologia multifatorial das perturbações alimentares, que não só englobe a psicologia, mas também as ciências da nutrição, de forma a promover o aumento do sucesso terapêutico e maior bem-estar nestes indivíduos.

## **Limitações**

Esta revisão sistemática apresenta algumas limitações. Sendo o eixo microbiota-intestino-cérebro um tema relativamente recente na literatura, esta revisão conseguiu reunir poucos artigos em cada seção apresentada. Dois artigos resultante do processo de seleção, não foram alvo de síntese, porque não

estavam disponíveis para acesso. Os autores foram contatados, por email, mas não foi obtida resposta. Alguns estudos efetuaram o diagnóstico de perturbação alimentar com recurso a medidas de autorrelato, que não é o melhor método de diagnóstico. Para além disso, muitos dos artigos selecionados tem um desenho transversal, e amostra pequena e feminina, o que requer algum cuidado na generalização dos resultados para toda a população.

## **Conclusão**

Os resultados apresentam uma heterogeneidade de bactérias e metabólitos intestinais envolvidos nos comportamentos de compulsão alimentar. Apesar desta heterogeneidade, parece que existe um conjunto de fatores que propiciam a disbiose intestinal. O aumento de bactérias que degradam a mucina e a diminuição de bactérias que produzem AGCC, promovem a resposta inflamatória, levam à permeabilidade da barreira intestinal, permitindo que patógenos da microbiota intestinal cheguem ao cérebro. Algumas das bactérias intestinais alteradas, estimulam as áreas de recompensa no cérebro. Para além disso, há bactérias intestinais que alteram hormonas intestinais envolvidas na saciedade e apetite e metabólitos que diminuem a quantidade de serotonina no SNC. Todos estes fatores em conjunto promovem a compulsão alimentar.

## **Referências**

- Agustí, A., Campillo, I., Balzano, T., Benítez-Páez, A., López-Almela, I., Romani-Pérez, M., ... & Sanz, Y. (2021). *Bacteroides uniformis* CECT 7771 modulates the brain reward response to reduce binge eating and anxiety-like behavior in rat. *Molecular neurobiology*, *58*, 4959-4979.
- Asay, T. P., & Lambert, M. J. (1999). The empirical case for the common factors in therapy: Quantitative findings.
- Alsiö, J., Olszewski, P. K., Levine, A. S., & Schiöth, H. B. (2012). Feed-forward mechanisms: addiction-like behavioral and molecular adaptations in overeating. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *33*(2), 127-139.
- Anubhuti, & Arora, S. (2008). Leptin and its metabolic interactions—an update. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, *10*(11), 973-993.
- Battson, M. L., Lee, D. M., Weir, T. L., & Gentile, C. L. (2018). The gut microbiota as a novel regulator of cardiovascular function and disease. *The Journal of nutritional biochemistry*, *56*, 1-15.
- Bello, N. T., & Hajnal, A. (2010). Dopamine and binge eating behaviors. *Pharmacology Biochemistry and behavior*, *97*(1), 25-33.

Baxter, N. T., Schmidt, A. W., Venkataraman, A., Kim, K. S., Waldron, C., & Schmidt, T. M. (2019). Dynamics of human gut microbiota and short-chain fatty acids in response to dietary interventions with three fermentable fibers. *Mbio*, *10*(1), e02566-18.

Beaumont, M., Goodrich, J. K., Jackson, M. A., Yet, I., Davenport, E. R., Vieira-Silva, S., ... & Bell, J. T. (2016). Heritable components of the human fecal microbiome are associated with visceral fat. *Genome biology*, *17*(1), 1-19.

Bisson, W. H., Koch, D. C., O'Donnell, E. F., Khalil, S. M., Kerkvliet, N. I., Tanguay, R. L., ... & Kolluri, S. K. (2009). Modeling of the aryl hydrocarbon receptor (ahr) ligand binding domain and its utility in virtual ligand screening to predict new ahr ligands. *Journal of medicinal chemistry*, *52*(18), 5635-5641.

Braniste, V., Al-Asmakh, M., Kowal, C., Anuar, F., Abbaspour, A., Tóth, M., ... & Pettersson, S. (2014). The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Science translational medicine*, *6*(263), 263ra158-263ra158.

Breton, J., Legrand, R., Akkermann, K., Järv, A., Harro, J., Déchelotte, P., & Fetissov, S. O. (2016). Elevated plasma concentrations of bacterial clpb protein in patients with eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*, *49*(8), 805-808.

Brownley, K. A., Berkman, N. D., Peat, C. M., Lohr, K. N., Cullen, K. E., Bann, C. M., & Bulik, C. M. (2016). Binge-eating disorder in adults: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*, *165*(6), 409-420.

Bui, T. P. N., Ritari, J., Boeren, S., De Waard, P., Plugge, C. M., & De Vos, W. M. (2015). Production of butyrate from lysine and the Amadori product fructoselysine by a human gut commensal. *Nature communications*, *6*(1), 10062.

Butler, M. J., Perrini, A. A., & Eckel, L. A. (2021). The role of the gut microbiome, immunity, and neuroinflammation in the pathophysiology of eating disorders. *Nutrients*, *13*(2), 500.

Capuron, L., Lasselin, J., & Castanon, N. (2017). Role of adiposity-driven inflammation in depressive morbidity. *Neuropsychopharmacology*, *42*(1), 115-128.

Carbone, E. A., D'Amato, P., Vicchio, G., De Fazio, P., & Segura-Garcia, C. (2021). A systematic review on the role of microbiota in the pathogenesis and treatment of eating disorders. *European Psychiatry*, *64*(1), e2.

Carlos, L. D. O., Ramos, M. R. Z., Wagner, N. R. F., FREITAS, L. A. C. D., Felicidade, I., & Campos, A. C. L. (2022). Probiotic supplementation attenuates binge eating and food addiction 1 year after Roux-en-Y Gastric Bypass: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, *35*.

Carpenter, L. L., Anderson, G. M., Pelton, G. H., Gudin, J. A., Kirwin, P. D., Price, L. H., ... & McDougall, C. J. (1998). Tryptophan depletion during continuous CSF sampling in healthy human subjects. *Neuropsychopharmacology*, *19*(1), 26-35

Chen, Y. H., Bai, J., Wu, D. I., Yu, S. F., Qiang, X. L., Bai, H., ... & Peng, Z. W. (2019). Association between fecal microbiota and generalized anxiety disorder: severity and early treatment response. *Journal of Affective Disorders*, *259*, 56-66.

Chiu, C. M., Huang, W. C., Weng, S. L., Tseng, H. C., Liang, C., Wang, W. C., ... & Huang, H. D. (2014). Systematic analysis of the association between gut flora and obesity through high-throughput sequencing and bioinformatics approaches. *Biomed research international*, 2014.

Colles, S. L., Dixon, J. B., & o'brien, P. E. (2008). Loss of control is central to psychological disturbance associated with binge eating disorder. *Obesity*, 16(3), 608-614.

Conceição, E., Mitchell, J. E., Vaz, A. R., Bastos, A. P., Ramalho, S., Silva, C., ... & Machado, P. P. (2014). The presence of maladaptive eating behaviors after bariatric surgery in a cross sectional study: importance of picking or nibbling on weight regain. *Eating behaviors*, 15(4), 558-562.

Conceição, E. M., de Lourdes, M., Pinto-Bastos, A., Vaz, A. R., Brandão, I., & Ramalho, S. (2018). Problematic eating behaviors and psychopathology in patients undergoing bariatric surgery: the mediating role of loss of control eating. *International Journal of Eating Disorders*, 51(6), 507-517.

Cornejo-Pareja, I., Molina-Vega, M., Gómez-Pérez, A. M., Damas-Fuentes, M., & Tinahones, F. J. (2021). Factors related to weight loss maintenance in the medium–long term after bariatric surgery: a review. *Journal of Clinical Medicine*, 10(8), 1739.

Cummings, J. H., Pomare, E. W., Branch, W. J., Naylor, C. P., & macfarlane, G. (1987). Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut*, 28(10), 1221-1227.

Cusotto, S., Sandhu, K. V., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2018). The neuroendocrinology of the microbiota-gut-brain axis: a behavioural perspective. *Frontiers in neuroendocrinology*, 51, 80-101.

Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Cowan, C. S., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T. F., Boehme, M., ... & Dinan, T. G. (2019). The microbiota-gut-brain axis. *Physiological reviews*.

Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017). The microbiome-gut-brain axis in health and disease. *Gastroenterology Clinics*, 46(1), 77-89

Flier, J. S. (1997). Leptin expression and action: new experimental paradigms. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(9), 4242-4245.

Dong, T. S., Mayer, E. A., Osadchiy, V., Chang, C., Katzka, W., Lagishetty, V., ... & Gupta, A. (2020). A Distinct Brain-Gut-Microbiome Profile Exists for Females with Obesity and Food Addiction. *Obesity*, 28(8), 1477-1486.

Dong, T. S., Gupta, A., Jacobs, J. P., Lagishetty, V., Gallagher, E., Bhatt, R. R., ... & Sanmiguel, C. (2020). Improvement in uncontrolled eating behavior after laparoscopic sleeve gastrectomy is associated with alterations in the Brain–Gut–Microbiome Axis in obese women. *Nutrients*, 12(10), 2924.

Elran-Barak, R., Sztainer, M., Goldschmidt, A. B., Crow, S. J., Peterson, C. B., Hill, L. L., ... & Le Grange, D. (2015). Dietary restriction behaviors and binge eating in anorexia nervosa, bulimia nervosa and binge eating disorder: trans-diagnostic examination of the restraint model. *Eating behaviors*, 18, 192-196.

Figge, A., Sydor, S., Wenning, C., Manka, P., Assmuth, S., Vilchez-Vargas, R., ... & Bechmann, L. P. (2021). Gender and gut microbiota composition determine hepatic bile acid, metabolic and inflammatory response to a single fast-food meal in healthy adults. *Clinical Nutrition*, 40(5), 2609-2619.

Fetissov, S. O., & Hökfelt, T. (2019). On the origin of eating disorders: altered signaling between gut microbiota, adaptive immunity and the brain melanocortin system regulating feeding behavior. *Current Opinion in Pharmacology*, *48*, 82-91.

Fitzpatrick, M. E., & Weltzin, T. (2014). Motivation for change as a predictor of eating disorder treatment outcomes using a brief self-report YBC-EDS in a residential eating disorder population. *Eating Behaviors*, *15*(3), 375-378.

Fulton, S., Décarie-Spain, L., Fioramonti, X., Guiard, B., & Nakajima, S. (2022). The menace of obesity to depression and anxiety prevalence. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *33*(1), 18-35.

Garfield, A. S., Lam, D. D., Marston, O. J., Przydzial, M. J., & Heisler, L. K. (2009). Role of central melanocortin pathways in energy homeostasis. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *20*(5), 203-215.

Guerrero-Hreins, E., Foldi, C. J., Oldfield, B. J., Stefanidis, A., Sumithran, P., & Brown, R. M. (2022). Gut-brain mechanisms underlying changes in disordered eating behaviour after bariatric surgery: a review. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, *23*(4), 733-751.

Gupta, A., Osadchiy, V., & Mayer, E. A. (2020). Brain–gut–microbiome interactions in obesity and food addiction. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *17*(11), 655-672.

Grases-Pintó, B., Abril-Gil, M., Castell, M., Rodríguez-Lagunas, M. J., Burleigh, S., Fåk Hällenius, F., ... & Franch, À. (2019). Influence of leptin and adiponectin supplementation on intraepithelial lymphocyte and microbiota composition in suckling rats. *Frontiers in Immunology*, *10*, 2369.

Herman, A., & Bajaka, A. (2021). The role of the intestinal microbiota in eating disorders—bulimia nervosa and binge eating disorder. *Psychiatry research*, *300*, 113923.

Hoseinifar, S. H., Ringø, E., Shenavar Masouleh, A., & Esteban, M. Á. (2016). Probiotic, prebiotic and synbiotic supplements in sturgeon aquaculture: a review. *Reviews in Aquaculture*, *8*(1), 89-102.

John, G. K., & Mullin, G. E. (2016). The gut microbiome and obesity. *Current oncology reports*, *18*, 1-7.

Kaakoush, N. O., Martire, S. I., Raipuria, M., Mitchell, H. M., Nielsen, S., Westbrook, R. F., & Morris, M. J. (2017). Alternating or continuous exposure to cafeteria diet leads to similar shifts in gut microbiota compared to chow diet. *Molecular nutrition & food research*, *61*(1), 1500815.

Keleszade, E., Willner, T., Patterson, M., Trangmar, S., Kolida, S., & Costabile, A. (2020). A pilot study to assess the effect of a fibre and mineral formulation on satiety and satiation when taken as part of a calorie restriction diet in overweight and obese women. *Journal of Functional Foods*, *74*, 104157.

Klok, M. D., Jakobsdottir, S., & Drent, M. L. (2007). The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obesity reviews*, *8*(1), 21-34.

Lam, Y. Y., Maguire, S., Palacios, T., & Caterson, I. D. (2017). Are the gut bacteria telling us to eat or not to eat? Reviewing the role of gut microbiota in the etiology, disease progression and treatment of eating disorders. *Nutrients*, *9*(6), 602.

Leyrolle, Q., Cserjesi, R., Mulders, M. D. G. H., Zamariola, G., Hiel, S., Gianfrancesco, M. A., Rodriguez, J., Amadiou, C., Leclercq, S., Bindels, L. B., Neyrinck, A. M., Cani, P. D., Karkkainen, O., Hanhineva, K., Lanthier, N., Trefois, P., Paquot, N., Cnop, M., Thissen, J., ... Delzenne, N. M. (2021). Specific gut microbial, biological, and psychiatric profiling related to binge eating disorders: A cross-sectional study in obese patients. *Clinical Nutrition, 40*, 2035–2044. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.09.025>

Lutter, M., & Nestler, E. J. (2009). Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake. *The Journal of nutrition, 139*(3), 629-632.

Lv, J. C., & Zhang, L. X. (2019). Prevalence and disease burden of chronic kidney disease. *Renal fibrosis: mechanisms and therapies*, 3-15.

Molitoris, E., Wexler, H. M., & Finegold, S. M. (1997). Sources and antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter gracilis* and *Sutterella wadsworthensis*. *Clinical infectious diseases, 25*(Supplement\_2), S264-S265.

Murugesan, S., Ulloa-Martínez, M., Martínez-Rojano, H., Galván-Rodríguez, F. M., Miranda-Brito, C., Romano, M. C., ... & García-Mena, J. J. E. J. O. C. M. (2015). Study of the diversity and short-chain fatty acids production by the bacterial community in overweight and obese Mexican children. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 34*, 1337-1346.

Morita, C., Tsuji, H., Hata, T., Gondo, M., Takakura, S., Kawai, K., ... & Sudo, N. (2015). Gut dysbiosis in patients with anorexia nervosa. *Plos one, 10*(12), e0145274.

Machado, P. P., Machado, B. C., Gonçalves, S., & Hoek, H. W. (2007). The prevalence of eating disorders not otherwise specified. *International Journal of Eating Disorders, 40*(3), 212-217.

Madison, A., & Kiecolt-Glaser, J. K. (2019). Stress, depression, diet, and the gut microbiota: human–bacteria interactions at the core of psychoneuroimmunology and nutrition. *Current opinion in behavioral sciences, 28*, 105-110.

Narmaki, E., Borazjani, M., Ataie-Jafari, A., Hariri, N., Doost, A. H., Qorbani, M., & Saidpour, A. (2022). The combined effects of probiotics and restricted calorie diet on the anthropometric indices, eating behavior, and hormone levels of obese women with food addiction: a randomized clinical trial. *Nutritional Neuroscience, 25*(5), 963-975.

Navarro-Tapia, E., Almeida-Toledano, L., Sebastiani, G., Serra-Delgado, M., Garcia-Algar, Ó., & Andreu-Fernández, V. (2021). Effects of microbiota imbalance in anxiety and eating disorders: probiotics as novel therapeutic approaches. *International journal of molecular sciences, 22*(5), 2351.

Osadchiy, V., Labus, J. S., Gupta, A., Jacobs, J., Ashe-mcnalley, C., Hsiao, E. Y., & Mayer, E. A. (2018). Correlation of tryptophan metabolites with connectivity of extended central reward network in healthy subjects. *Plos one, 13*(8), e0201772.

Ousey, J., Boktor, J. C., & Mazmanian, S. K. (2023). Gut microbiota suppress feeding induced by palatable foods. *Current Biology, 33*(1), 147-157.

Overduin, J., Schoterman, M. H., Calame, W., Schonewille, A. J., & Ten Bruggencate, S. J. (2013). Dietary galacto-oligosaccharides and calcium: effects on energy intake, fat-pad weight and satiety-related, gastrointestinal hormones in rats. *British journal of nutrition*, *109*(7), 1338-1348.

Pistelli, G. C., & Mareze-da-Costa, C. E. (2010). Bactérias intestinais e obesidade. *Saúde e Pesquisa*, *3*(1).

Pathela, P., Hasan, K. Z., Roy, E., Alam, K., Huq, F., Siddique, A. K., & Sack, R. B. (2005). Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*-associated diarrhea in children 0–2 years of age in rural Bangladesh. *The Journal of infectious diseases*, *191*(8), 1245-1252.

Ranadheera, C. S., Naumovski, N., & Ajlouni, S. (2018). Non-bovine milk products as emerging probiotic carriers: Recent developments and innovations. *Current Opinion in Food Science*, *22*, 109-114.

Ríos-Covián, D., Ruas-Madiedo, P., Margolles, A., Gueimonde, M., De Los Reyes-gavilán, C. G., & Salazar, N. (2016). Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health. *Frontiers in microbiology*, *7*, 185.

Roubalová, R., Procházková, P., Papežová, H., Smitka, K., Bilej, M., & Tlaskalová-Hogenová, H. (2020). Anorexia nervosa: gut microbiota-immune-brain interactions. *Clinical Nutrition*, *39*(3), 676-684.

Sakata, T., Adachi, M., Hashida, M., Sato, N., & Kojima, T. (1995). Effect of n-butyric acid on epithelial cell proliferation of pig colonic mucosa in short-term culture. *DTW. Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, *102*(4), 163-164.

Sanchez, M., Darimont, C., Panahi, S., Drapeau, V., Murette, A., Taylor, V. H., ... & Tremblay, A. (2017). Effects of a diet-based weight-reducing program with probiotic supplementation on satiety efficiency, eating behaviour traits, and psychosocial behaviours in obese individuals. *Nutrients*, *9*(3), 284.

Sanmiguel, C. P., Jacobs, J., Gupta, A., Ju, T., Stains, J., Coveleskie, K., ... & Labus, J. (2017). Surgically induced changes in gut microbiome and hedonic eating as related to weight loss: preliminary findings in obese women undergoing bariatric surgery. *Psychosomatic medicine*, *79*(8), 880.

Smitka, K., Papezova, H., Vondra, K., Hill, M., Hainer, V., & Nedvidkova, J. (2013). The role of “mixed” orexigenic and anorexigenic signals and autoantibodies reacting with appetite-regulating neuropeptides and peptides of the adipose tissue-gut-brain axis: relevance to food intake and nutritional status in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *International journal of endocrinology*, *2013*.

Smitka, K., Prochazkova, P., Roubalova, R., Dvorak, J., Papezova, H., Hill, M., ... & Tlaskalova-Hogenova, H. (2021). Current aspects of the role of autoantibodies directed against appetite-regulating hormones and the gut microbiome in eating disorders. *Frontiers in Endocrinology*, *12*, 613983.

Sinha, R. (2018). Role of addiction and stress neurobiology on food intake and obesity. *Biological psychology*, *131*, 5-13.

Stern, S. A., & Bulik, C. M. (2020). Alternative frameworks for advancing the study of eating disorders. *Trends in neurosciences*, *43*(12), 951-959.

Tennoune, N., Chan, P., Breton, J., Legrand, R., Chabane, Y. N., Akkermann, K., ... & Fetissof, S. O. (2014). Bacterial clpB heat-shock protein, an antigen-mimetic of the anorexigenic peptide  $\alpha$ -MSH, at the origin of eating disorders. *Translational psychiatry*,

Torres-Fuentes, C., Schellekens, H., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017). The microbiota-gut-brain axis in obesity. *The lancet Gastroenterology & hepatology*, 2(10), 747-756.

Tripathi, A., Debelius, J., Brenner, D. A., Karin, M., Loomba, R., Schnabl, B., & Knight, R. (2018). The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 15(7), 397-411.

Ulluwishewa, D., Anderson, R. C., McNabb, W. C., Moughan, P. J., Wells, J. M., & Roy, N. C. (2011). Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *The Journal of nutrition*, 141(5), 769-776.

Van de Wouw, M., Schellekens, H., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017). Microbiota-gut-brain axis: modulator of host metabolism and appetite. *The Journal of nutrition*, 147(5), 727-745.

Vannacci, A., Baronti, R., Masini, E., Ravaldi, C., & Ricca, V. (2002). Anorexia nervosa and the risk of sudden death. *The American journal of medicine*, 112(4), 327-328.

Wang, C., Hu, H., Qin, X., Zeise, B., Xu, D., Rappel, WJ, ... & Schroeder, JI (2016). Reconstituição da regulação do CO<sub>2</sub> do canal aniônico SLAC1 e função do PIP2 permeável ao CO<sub>2</sub>; 1 aquaporina como interator CARBONIC ANHYDRASE4. *The Plant Cell*, 28(2), 568-582.

Wolfe, B. E., Baker, C. W., Smith, A. T., & Kelly-Weeder, S. (2009). Validity and utility of the current definition of binge eating. *International Journal of Eating disorders*, 42(8), 674-686.