

A anorexia nervosa e os sistemas neurobiológicos que regulam o consumo de alimentos

3

Mayron Piccolo^{1,2}

Unidade de Psicologia Clínica e da Saúde, Departamento de Psicologia,
Universidade de Fribourg, Suíça

Chantal Martin-Soelch

Unidade de Psicologia Clínica e da Saúde, Departamento de Psicologia,
Universidade de Fribourg, Suíça

Juraci de Cássia Araujo

Instituto Transmissão, Londrina

Celio Estanislau³

Universidade Estadual de Londrina

1 MP recebe bolsa de excelência do governo suíço (FCS) para o doutorado.

2 Rue P. A. de Faucigny,
2, CH- 1700 Fribourg,
Suíça
mayron.piccolo@unifr.
ch

+41 26 300 97 12

3 CE recebe bolsa de pesquisa do CNPq (proc. 307388/2015-8).

Os transtornos alimentares constituem uma importante questão de saúde, apresentando altas taxas de mortalidade. Dentre tais transtornos, a Anorexia Nervosa (AN) apresenta as mais altas taxas (Arcelus et al., 2011). A compreensão dos fatores que regulam o comportamento alimentar saudável e seus transtornos pode contribuir para a prevenção e o tratamento. Aqui é apresentada uma introdução ao tema, com ênfase nos sistemas que regulam a motivação para comer na anorexia.

Consumo de alimentos: uma atividade multideterminada

Comer é um dos comportamentos mais importantes na manutenção da sobrevivência. Acredita-se que o conhecimento relacionado ao consumo de alimentos seja a informação mais importante que se pode obter sobre um animal (Rozin & Todd, 2015). Na maioria das espécies, a alimentação começa com um estresse fisiológico em resposta à privação, seguido por uma fase de busca e seleção do alimento, dependendo principalmente da disponibilidade e do potencial nutricional. Então, um estágio captura/coleta de alimentos precede sua preparação e, finalmente, o consumo acontece, principalmente, para o provimento de um aporte de nutrientes (Rozin & Todd, 2015). Em humanos, outras práticas relacionadas à alimentação são observadas. Dessa forma, a alimentação passou a ser influenciada por fatores como religião, grupo familiar e sociopolítico, por exemplo (Zucoloto, 2011).

Humanos e animais podem ter necessidades nutricionais muito semelhantes, no entanto, os padrões alimentares podem distingui-los, assim como a diferentes grupos humanos (Zucoloto, 2011). Os animais obtêm sua alimentação principalmente na natureza. Por outro lado, devido ao avanço da tecnologia e da cultura, os humanos modernos também podem obtê-la de fontes secundárias, podendo produzir diferentes tipos de itens (Tomaselo, 2003). Assim, houve uma transição de hábitos alimentares que dependiam exclusivamente da disponibilidade - uma vez que a comida poderia tornar-se escassa devido às condições climáticas, por exemplo - a uma nova condição em que pode haver abundância de escolhas. O processamento de alimentos proveu muita variedade nas opções alimentares, de forma que, além da disponibilidade, há diversas alternativas quanto ao valor nutricional, sabor e palatabilidade. Dessa forma, os alimentos tornaram-se elementos reforçadores mais abrangentes do que simples geradores de energia. Isso significa que em sociedades mais complexas, as pessoas comem não apenas para obter a quantidade necessária de nutrientes para sobreviver, mas também por causa dos efeitos que os alimentos podem trazer sobre seus comportamentos (Skinner, 1986).

O consumo de alimentos em algum estágio da evolução humana se tornou importante momento de interação social. Segundo alguns evolucionistas, com o domínio do fogo, os primeiros humanos se reuniam em torno dele para melhor utilizar os alimentos, eliminando possíveis toxinas. Além disso, com o desenvolvimento da linguagem, é muito provável que esse contexto também consistisse em um encontro social (Zucoloto, 2011). O ambiente mudou, mas humanos continuam se reunindo em torno dos alimentos, e isso também pode estar relacionado às propriedades reforçadoras que a alimentação em grupo adquiriu. Um estudo recente (Dunbar, 2017) investigou a conexão entre alimentação em grupo e a felicidade em 2000 participantes. Os resultados mostraram que aqueles que frequentemente comem socialmente se sentem mais apoiados emocionalmente e também melhor sobre si mesmos.

Claramente, comer passou a ter funções além do equilíbrio entre energia gasta e energia ingerida na espécie humana. Essa relação etologicamente atípica entre humanos e alimentos pode ter levado a algumas consequências em termos de saúde, e especialistas concordam que essas mudanças de hábitos influenciaram no desenvolvimento de doenças (Zucoloto, 2011). O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5, *American Psychiatric Association*, 2013) dedica uma seção inteira aos transtornos mentais relacionados à alimentação. Eles são caracterizados como “distúrbio persistente de comportamento alimentar ou ligado à alimentação que resulta no consumo de alimentos ou absorção alterada e que prejudica significativamente a saúde física ou o funcionamento psicossocial” (p. 329). Um desses transtornos é a Anorexia Nervosa, que é o transtorno com a maior taxa de mortalidade (Fichter & Quadflieg, 2016). Assim, um enfoque especial será dado aqui a esse transtorno.

Consumo de alimentos, homeostasia e recompensa

O consumo de alimentos cumpre funções essenciais à sobrevivência e diferentes sistemas estão envolvidos na sua regulação. Diversas linhas de investigação indicam que a ingestão de alimentos é regulada principalmente por dois sistemas, o homeostático e de recompensa (Enax & Weber, 2016; Lutter & Nestler, 2009; Saper, Chou, & Elmquist, 2002).

O sistema homeostático trabalha principalmente para manter um equilíbrio estável entre a ingestão de alimentos e o gasto energético, o que permite uma estabilidade na gordura corporal e no peso (Enax & Weber, 2016). Isso envolve hormônios periféricos que trabalham para se comunicar com o sistema nervoso central, a fim de sinalizar sobre os estoques de energia disponíveis e assim regular a ingestão de alimentos, o que se dá principalmente via modulação da motivação para comer (Lutter & Nestler, 2009). O hipotálamo é uma região importante nesse processo. Inicialmente, achados de pesquisa com estimulação elétrica e lesão de áreas hipotalâmicas em animais levaram ao entendimento de que ali haveria núcleos responsáveis pela fome e pela saciedade. Estudos das últimas décadas, por outro lado, trouxeram novas interpretações aqueles achados. De forma que hoje entende-se que o hipotálamo cumpre funções (dentre outras) na regulação do metabolismo energético e, com isso, alterações em seu funcionamento (e.g. lesão ou estimulação dos núcleos ventromedial e lateral) podem levar ao ganho ou perda de peso (Pinel, 2011).

Em indivíduos intactos isso ocorreria principalmente em resposta a dois hormônios: leptina e grelina (Lutter & Nestler, 2009). A pesquisa mostrou que a leptina é a principal responsável por suprimir a ingestão de alimentos (Enax & Weber, 2016). Esse hormônio adipócito envia sinais ao cérebro sobre a energia disponível, o que cumpre um papel de *feedback* negativo para regular o consumo e o gasto de energia (Zigman & Elmquist, 2003). Camundongos com deficiência de leptina, por exemplo, desenvolvem obesidade, por outro lado, a administração de leptina reduz sua gravidade (Zhang et al., 1994).

Se, por um lado, a leptina está envolvida na supressão da ingestão de alimentos para manter a homeostase, a Grelina, por outro lado, foi relatada como aumentada em animais em resposta à privação de alimentos (Kojima et al., 1999), com pico antes das refeições em humanos (Cummings et al., 2002). Esses achados sugerem que a grelina desempenha o papel de favorecer a ingestão de alimentos. Por exemplo, a administração de grelina levou à ingestão de alimentos em seres humanos saudáveis, e seus níveis foram correlacionados com o autorrelato da sensação de fome, independentemente das indicações relacionadas

ao tempo e alimentos (Cummings et al., 2004). Embora os papéis desses hormônios sejam muito claros quanto às suas funções, seu envolvimento em condições como obesidade e anorexia nervosa ainda não foi plenamente investigado (Klok, Jakobsdottir, & Drent, 2007).

A modulação da leptina e da grelina também desempenha um papel importante em relação à motivação para obter alimentos, a qual é relacionada ao sistema de recompensa e à neurotransmissão dopaminérgica (Lutter & Nestler, 2009). Pesquisas em animais mostraram que a leptina reduziu a liberação de dopamina (DA) basal e estimulada por alimentos (Krugel, Schraft, Kittner, Kiess, & Illes, 2003). A administração de grelina, por sua vez, estimulou a liberação de dopamina no estriado (Abizaid et al., 2006).

A ingestão de alimentos também pode ser regulada pelo sistema de recompensa (Enax & Weber, 2016; Lutter & Nestler, 2009; Saper et al., 2002). Seu mau funcionamento tem sido implicado em vários distúrbios (Blum et al., 2006). As recompensas têm sido definidas como eventos que se impõem à aquisição, geralmente através da alocação de tempo e energia (Schultz, 2010), sendo na maioria das vezes relacionadas ao prazer (Berridge & Kringelbach, 2008). Necessidades primitivas e primárias, (como, por exemplo, sexo) assim como comportamentos mais complexos (como, por exemplo, jogo) estão relacionados ao sistema de recompensas (Schultz, 2010). Segundo Berridge e Kringelbach (2008), a recompensa envolve três componentes principais: o primeiro é o gostar, o que está diretamente relacionado ao prazer. O segundo componente envolve o querer, o que está relacionado com a motivação para obter algo. O último componente de recompensa é a aprendizagem, que envolve “associações, representações e previsões sobre recompensas futuras baseadas em experiências passadas” (p. 458).

Pesquisas mostram a existência de um circuito neural envolvido no processamento da recompensa (Schultz, 2000). Os neurônios relacionados à recompensa são distribuídos por diferentes estruturas cerebrais, incluindo o sistema estriado (núcleo caudado, putâmen e estriado ventral), amígdala, córtex orbitofrontal, núcleo accumbens, hipocampo, hipotálamo e núcleos dopaminérgicos mesencefálicos (Schultz, 2015). A participação desses últimos no processamento de recompensas tem sido amplamente investigada (Arias-Carrion, Stamelou, Murillo-Rodríguez, Menendez-González, & Poppel, 2010).

Na maioria dos casos, os neurônios dopaminérgicos estão contidos na área tegumentar ventral e na substância negra (Arias-Carrion et al., 2010). A partir daí há projeções para o estriado, o córtex dorsal e pré-frontal, tais projeções estão envolvidas em muitos comportamentos de busca de objetivos (Schultz, 2015), incluindo busca, estocagem e consumo de alimentos. Há muito associada à parte prazerosa da recompensa (gostar), a DA foi recentemente proposta como envolvida principalmente na motivação (querer) (Berridge, 2009). Além disso, a DA tem sido apontado como mediador fundamental na aprendizagem (Arias-Carrion et al., 2010).

Especificamente, em relação à alimentação, observou-se que a DA está consideravelmente envolvida no consumo. Da mesma forma que as drogas que causam dependência, os alimentos apetitosos estão relacionados a um aumento de dopamina no sistema de recompensa (Alonso-Alonso et al., 2015). Vários resultados revisados por Wise (2006) levam à conclusão de que, quando os métodos de supressão de dopamina foram aplicados em modelos animais, as propriedades reforçadoras dos alimentos deixam de ser observadas. Seja influenciando o gostar, o querer ou o aprendizado, o papel da dopamina está bem estabelecido na ingestão de alimentos. Além disso, um estudo com humanos mostrou aumento da resposta do estriado a alimentos apetitosos (Small, Jones-Gotman, & Dagher, 2003). Small e colaboradores (2003) usaram a tomografia por emissão de pósitrons para testar a relação entre a liberação de dopamina e o autorrelato de agradabilidade alimentar em humanos. Seus resultados não só mostraram aumento da atividade dopaminérgica no estriado, mas também uma correlação direta entre a quantidade de dopamina liberada e a percepção da palatabilidade alimentar em indivíduos saudáveis.

Além da dopamina, os circuitos opioides também estão envolvidos nos comportamentos alimentares (Bakshi & Kelley, 1993; Tuulari et al., 2017). Injeções de opioides levaram à hiperfagia em ratos (Bakshi & Kelley, 1993), além disso, também é relatado aumento da liberação de opioides no hipotálamo, córtex cingulado anterior e no núcleo accumbens em resposta à ingestão de alimentos saborosos (Colantuoni

38 et al., 2001; Dum, Gramsch, & Herz, 1983). Mais recentemente, a liberação de opioides foi relatada em resposta à ingestão de alimentos, independentemente da palatabilidade dos alimentos (Bakshi & Kelley, 1993; Tuulari et al., 2017).

Será que esses diferentes reguladores do consumo apresentam alterações nos transtornos alimentares? Essa é uma questão que começa a ser abordada em pesquisas. É sabido que os níveis de leptina aumentam proporcionalmente à quantidade de gordura (Lutter & Nestler, 2009) e, embora pessoas com obesidade apresentem grandes quantidades de gordura, elas parecem ter reduzida sensibilidade a sua sinalização em comparação a indivíduos controles de peso normal (Lustig, Sen, Soberman, & Velasquez-Mieyer, 2004). Nesse sentido, tem sido relatado que a obesidade promoveria uma resistência à leptina, levando a um aumento de ganho de peso (Myers, Leibel, Seeley, & Schwartz, 2010). Na anorexia, por outro lado, há uma baixa taxa de gordura corporal, o que, por sua vez, leva a um distúrbio na secreção de leptina e uma variedade de alterações devidas a essa anormalidade (Hebebrand, Muller, Holtkamp, & Herpertz-Dahlmann, 2007). No entanto, até o momento, pouco se conhece relacionando fome e leptina em indivíduos com anorexia.

O sistema de recompensa e a anorexia nervosa

Com primeiro relato científico datado do final do século XIX, a anorexia chamou a atenção devido à emaciação característica de alguns de seus pacientes. Algumas jovens pacientes apresentavam sintomas de difícil interpretação a partir de outras categorias de doenças. Elas estavam extremamente abaixo do peso, apresentavam amenorreia de longa duração e tinham baixo funcionamento vital. Tudo isso poderia ser explicado por uma anorexia (i.e., falta de apetite) que levou à privação de comida e, conseqüentemente, ao enfraquecimento de todas as funções vitais (Gull, 1873). Desde então, um grande esforço tem sido feito para uma melhor compreensão dessa condição, apesar de ainda haver muito por fazer (Strober, 2005). Uma das principais medidas utilizadas para diagnosticar anorexia é o índice de massa corporal (IMC; *The Global BMI Mortality Collaboration*, 2016), uma medida usada para indicação do estado nutricional em adultos e definida como o peso em quilogramas dividido pelo quadrado da sua altura em metros (kg / m^2). O DSM-5 (APA, 2013) traz três critérios principais para o diagnóstico de anorexia, e o IMC é utilizado como uma referência: (a) uma restrição de ingestão de alimentos que inevitavelmente leva a baixo peso corporal em comparação com outras pessoas no mesmo contexto e características; em segundo lugar, (b) intenso medo de ganhar peso, o que leva a comportamentos persistentes que interferem no ganho, como exercícios exagerados; e (c) uma perturbação na inferência do próprio peso corporal e da forma física, que leva a uma falta de reconhecimento do baixo IMC atual.

Dois tipos diferentes de anorexia foram categorizados. O tipo restritivo envolve aquelas pessoas que, em um período de três meses, não tiveram episódios de compulsão alimentar ou comportamentos de purgação. O baixo peso neste tipo é mantido principalmente através da baixa ingestão de alimentos e exercício excessivo. O tipo compulsão alimentar/purgativa inclui aqueles indivíduos que, também em um período de três meses, se envolvem em episódios de compulsão alimentar ou purgação. Ele também pode estar em remissão parcial, o que significa que um dos critérios não é mais atendido, ou em remissão completa, quando nenhum critério for atendido. A gravidade do transtorno em adultos é avaliada levando-se em consideração o IMC. O índice normal do IMC varia entre 18,5 e 24,9 kg/m^2 (*U.S. National Heart Lung and Blood Institute & U.S. National Institutes of Health*, 2000). Na anorexia, um IMC acima de 17 kg/m^2 é considerado de gravidade leve. Um anoréxico moderado é diagnosticado quando o IMC do paciente está entre 16-16,99 kg/m^2 ; para uma anorexia grave, 15-15,99 kg/m^2 ; e a anorexia é considerada extrema quando o IMC é igual ou menor que 14,99 kg/m^2 . A prevalência do transtorno é principalmente entre as jovens do sexo feminino (0,4% - prevalência de até 12 meses), enquanto no sexo masculino é muito pouco conhecida. A proporção estimada mulher/homem é de 10:1. Indivíduos que desenvolvem anorexia são mais comuns em contextos culturais onde a magreza é reforçada socialmente. Há também uma prevalência de anorexia entre profissões em que o mesmo padrão é valorizado, como entre modelos e no esporte de alto rendimento.

39 Além disso, há um risco aumentado de desenvolvimento do transtorno entre parentes de primeiro grau de alguém também acometido (APA, 2013).

A condição tem sido associada a vários aspectos psicossociais, tais como humor deprimido, retraimento social, irritabilidade e redução de interesse por sexo (APA, 2013). Além disso, os indivíduos com anorexia tendem a apresentar mais problemas interpessoais (Carter, Kelly, & Norwood, 2012), que também refletem sobre seus contextos sociais, incluindo, mas não se limitando à disfuncionalidade familiar (Espindola & Blay, 2009). Carter e colaboradores (2012) investigaram como questões interpessoais estão relacionadas à anorexia e ao seu tratamento. Para tanto, avaliaram a correlação dos resultados do *Inventory of Personal Problems-32* (Horowitz, Alden, Wiggins, & Pincus, 2000) e o *Eating Disorder Examination - Questionnaire* (EDE-Q; Fairburn & Beglin, 1994), de uma amostra de 218 indivíduos com anorexia (anorexia restritiva, n = 132; anorexia com compulsão alimentar/purgativa, n = 86) com aquele obtido a partir de grupo controle. Eles relataram uma associação entre anorexia e problemas interpessoais (principalmente relacionados à submissão, não-assertividade e inibição social), que tenderam a diminuir após um tratamento interdisciplinar. Além disso, relatou-se que a anorexia normalmente apresenta comorbidade com transtornos afetivos e de ansiedade (Halmi et al., 1991), os sintomas desses últimos emergindo antes de seu início (APA, 2013). Além disso, o transtorno obsessivo-compulsivo ocorre principalmente em indivíduos com o tipo restritivo de anorexia (APA, 2013). Isso pode estar também associado ao fato desses pacientes apresentarem maior índice de anedonia (Keating, Tilbrook, Rossell, Enticott, & Fitzgerald, 2012). Davis e Woodside (2002) compararam o grau em que os pacientes com anorexia relatam prazer relacionado às sensações físicas. Seus resultados mostraram que, em comparação com controles saudáveis e pessoas com bulimia nervosa, os participantes com anorexia eram muito mais anedônicos, sugerindo um padrão de ativação alterado em regiões relacionadas à recompensa. De fato, respostas comportamentais de pacientes com anorexia nervosa a diferentes probabilidades de ganho monetário indicaram um padrão de humor diferente daquele mostrado pelo grupo controle (Piccolo et al., 2019). O humor em resposta à perda variou de acordo com a probabilidade de perda/ganho apenas nos controles, enquanto no grupo com anorexia nervosa menor variação foi vista. Por exemplo, ao perder em rodadas que envolviam alta probabilidade de ganho, o grupo controle apresentava maior reatividade, enquanto nenhuma diferença entre as categorias foi observada na população estudada.

Em nível de neuroimagem, Wagner e colaboradores (2007) testaram a ativação anterior do corpo estriado ventral para ganhar e perder uma recompensa em mulheres diagnosticadas com anorexia. Seus resultados mostraram ativação semelhante em ambas as condições, permitindo entender que, independentemente de perder ou ganhar, sua resposta cerebral era semelhante. É importante notar que esses resultados foram em resposta à recompensa monetária. Respostas comportamentais à recompensa também têm apontado a mesma relação. A ativação alterada também foi observada em resposta a estímulos alimentares (Wagner et al., 2008), confirmando uma capacidade diminuída de sentir prazer entre esses pacientes em comparação com a população geral.

A anorexia envolve um padrão alimentar muito particular, conforme demonstrado pelos critérios diagnósticos (APA, 2013). A pesquisa mostra baixa ingestão de carboidrato entre esses pacientes, maior ingestão de proteína (Russell, 1967) e menor ingestão de gordura em comparação com controles (Beumont, Chambers, Rouse, & Abraham, 1981). Beumont e colaboradores (1981), por outro lado, mostraram que a ingestão de carboidratos não é significativamente diferente em comparação à de controles saudáveis. É possível estimar que essas diferenças possam ser devidas aos diferentes tipos de anorexia, entretanto, nesses estudos, essa distinção não foi feita. Um cruzamento comum, no entanto, é que todos esses estudos relatam uma baixa ingestão energética em comparação com o gasto energético comum a esses pacientes e em comparação com controles saudáveis (Huse & Lucas, 1984). Resultado semelhante foi relatado em pacientes mesmo depois de um tratamento multidisciplinar de acompanhamento de um ano (Nova et al., 2001). Nova et al. (2001) investigaram os pacientes com anorexia tipo restrição ao longo de um ano, avaliando três momentos diferentes: após um mês, após seis meses e após um ano do início do tratamento para peso,

além de mensurar os níveis basais. O que a pesquisa mostrou foi que a maior mudança entre os pontos de tempo em relação aos hábitos alimentares ocorreu principalmente após um mês, tendendo a retornar aos níveis basais após esse período (todas as outras avaliações no período não atingiram níveis significativos de mudança), o que indica que o consumo ainda estava abaixo da adequação nesses momentos. Um fato interessante que relatam é que a ingestão de proteína entre esses pacientes foi mantida durante todo o estudo. É importante notar que, no final do ano de tratamento, todos os pacientes ainda estavam abaixo do que é considerado um IMC normal. Assim, olhando para esses resultados, é seguro afirmar que, embora a baixa ingestão de carboidrato possa ou não ser um problema na anorexia, os pacientes geralmente comem menos do que a quantidade mínima em relação ao seu gasto energético (principalmente gordura), enquanto os níveis de ingestão de proteína permanecem elevados, mesmo em comparação com controles saudáveis.

Pesquisas têm apontado para uma desregulação dopaminérgica como um dos fatores responsáveis por esse padrão de alimentação tão peculiar à anorexia (Barbato, Fichelle, Senatore, Casiello, & Muscettola, 2006; Bergen et al., 2005; Davis & Woodside, 2002; Ehrlich et al., 2014; Wagner et al., 2007). Por exemplo, usando a taxa de piscar dos olhos, uma medida periférica da atividade dopaminérgica central, Barbato et al. (2006) mostraram processamento de dopamina alterado em pacientes com anorexia tipo restritiva. Além disso, tem sido hipotetizado que um mau funcionamento do sistema dopaminérgico pode estar por trás da manutenção de comportamentos de privação de alimentos na anorexia. A constante ausência de alimentos, levando a um estado de fome, provocaria uma resposta fisiológica ao estresse, ativando o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, que, por sua vez, ativaria os neurônios dopaminérgicos, de modo a reforçar comportamentos não alimentares (Bergh & Södersten, 1996). Piazza et al. (1993) mostraram que níveis fisiológicos de estresse podem de fato ter propriedades de reforço. Ratos auto-administrariam corticosterona, hormônio que está ligada ao estresse e potencializa as propriedades reforçadoras das drogas de abuso, mesmo que isso signifique sofrer o estresse menor das injeções intravenosas.

Conclusão

Sendo a anorexia um transtorno tão ameaçador para a saúde e desafiadoramente complexo em seus determinantes, seu tratamento é objeto de controvérsia ainda. São indicados tratamento farmacológico e psicoterapia. As indicações da divisão 12 da *American Psychological Association*, a qual é dedicada à Psicologia clínica e tem como princípio norteador a prática da Psicologia baseada em evidências, são de terapia cognitivo-comportamental e de tratamento baseado na família (*American Psychological Association*, 2018).

É certo que muito ainda resta por ser compreendido nesse transtorno. A compreensão do funcionamento dos sistemas moduladores do consumo de alimentos, incluindo o sistema de recompensa, e a determinação das alterações nesse funcionamento podem ser de grande valia para o desenvolvimento de prognósticos mais precisos e de tratamentos mais eficazes.

Referências

- Abzaid, A., Liu, Z. W., Andrews, Z. B., Shanabrough, M., Borok, E., Elsworth, J. D., Roth, R. H., Sleeman, M. W., Piccioto, M. R., Tschöp, M. H., Gao, X. B., & Horvath, T. L. (2006). Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite. *Journal of Clinical Investigation*, 116(12), 3229-3239.
- Alonso-Alonso, M., Woods, S. C., Pelchat, M., Grigson, P. S., Stice, E., Farooqi, S., Khoo, C.S., Mattes, R.D., & Beauchamp, G. K. (2015). Food reward system: current perspectives and future research needs. *Nutrition Reviews*, 73(5), 296-307. doi:10.1093/nutrit/nuv002
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders* (5th ed.). Washington, DC.
- American Psychological Association. *Anorexia nervosa*. Recuperado de <https://www.div12.org/diagnosis/anorexia-nervosa/> em 09/09/2018.

- 41 Arcelus, J., Mitchell, A. J., Wales J., & Nielsen, S. (2011). Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders: a meta analysis of 36 studies. *Archives of General Psychiatry*, 68(7), 724-31. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.74
- Arias-Carrion, O., Stamelou, M., Murillo-Rodriguez, E., Menendez-Gonzalez, M., & Poppel, E. (2010). Dopaminergic reward system: a short integrative review. *International archives of medicine*, 3, 24.
- Bakshi, V. P., & Kelley, A. E. (1993). Feeding induced by opioid stimulation of the ventral striatum: role of opiate receptor subtypes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy*, 265(3), 1253-1260.
- Barbato, G., Fichelle, M., Senatore, I., Casiello, M., & Muscettola, G. (2006). Increased dopaminergic activity in restricting-type anorexia nervosa. *Psychiatry Research*, 142, 253-255.
- Bergen, A. W., Yeager, M., Welch, R. A., Haque, K., Ganjei, J. K., van der Bree, M. B. M., . . . Kaye, W. H. (2005). Association of multiple DRD2 polymorphisms with anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology*, 30, 1703-1710.
- Bergh, C., & Södersten, P. (1996). Anorexia nervosa, self-starvation and the reward of stress. *Nature Medicine*, 2(1), 21-22.
- Berridge, K. C. (2009). 'Liking' and 'wanting' food rewards: Brain substrates and role in eating disorders. *Physiology & Behavior*, 97, 537-550.
- Berridge, K. C., & Kringelbach, M. L. (2008). Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals. *Psychopharmacology*, 199(3), 457-480.
- Beumont, P. J. V., Chambers, T. L., Rouse, L., & Abraham, S. F. (1981). The diet composition and nutritional knowledge of patients with anorexia nervosa. *Journal of Human Nutrition*, 35, 265-273.
- Blum, K., Chen, T. J., Meshkin, B., Downs, B. W., Gordon, C. A., Blum, S., Mengucci, J. F., Braverman, E. R., Arcuri, V., Varshavskiy, M., Deutsch, R., & Martinez-Pons, M. (2006). Reward Deficiency Syndrome in obesity: a preliminary cross-sectional trial with a genotrim variant. *Advances in Therapy*, 23(6), 1040-1051.
- Carter, J. C., Kelly, A. C., & Norwood, S. J. (2012). Interpersonal problems in anorexia nervosa: Social inhibition as defining and detrimental. *Personality and Individual Differences*, 53, 169-174.
- Colantuoni, C., Schwenker, J., McCarthy, J., Rada, P., Ladenheim, B., Cadet, J. L., . . . Hoebel, B. G. (2001). Excessive sugar intake alters binding to dopamine and mu-opioid receptors in the brain. *Neuroreport*, 12(16), 3549-3552.
- Cummings, D. E., Weigle, D. S., Frayo, R. S., Breen, P. A., Ma, M. K., Dellinger, E. P., & Purnell, J. Q. (2002). Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *The New England Journal of Medicine*, 346(21), 1623-1630.
- Cummings, D. E., Frayo, R. S., Marmonier, C., Aubert, R., & Chapelot, D. (2004). Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 287(2), E297-304.
- Davis, C., & Woodside, D. B. (2002). Sensitivity to rewarding effects of food and exercises in the eating disorders. *Comprehensive Psychiatry*, 43(3), 189-194.
- Dum, J., Gramsch, C., & Herz, A. (1983). Activation of hypothalamic beta-endorphin pools by reward induced by highly palatable food. *Pharmacol Biochem Behav*, 18(3), 443-447.
- Dunbar, R. I. M. (2017). Breaking Bread: the Functions of Social Eating. *Adaptive Human Behavior and Physiology*, 3(3), 198-211. doi:10.1007/s40750-017-0061-4
- Ehrlich, S., Geisler, D., Ritschel, F., King, J. A., Seidel, M., Boehm, I., . . . Kroemer, N. B. (2014). Elevated cognitive control over reward processing in recovered female patients with anorexia nervosa. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 40(5), 307-315.
- Enax, L., & Weber, B. (2016). Neurobiology of food choices - between energy homeostasis, reward system and neuroeconomics. *e-Neuroforum*, 7, 13-21.
- Espindola, C. R., & Blay, S. L. (2009). Family perception of anorexia and bulimia: a systematic review. *Revista de saude publica*, 43(4), 707-716.

- 42 Fairburn, C. G., & Beglin, S. J. (1994). Assessment of eating disorders: interview or self-report questionnaire? *The International Journal of Eating Disorders*, 16(4), 363-370.
- Fichter, M. M., & Quadflieg, N. (2016). Mortality in eating disorders - results of a large prospective clinical longitudinal study. *International Journal of Eating Disorders*, 49(4), 391-401.
- Gull, W. W. (1873). Anorexia Nervosa (Apepsia Hysterica, Anorexia Hysterica). *Transactions of the Clinical Society in London*, 7, 22-28.
- Halmi, K. A., Eckert, E., Marchi, P., Sampugnaro, V., Apple, R., & Cohen, J. (1991). Comorbidity of psychiatric diagnoses in anorexia nervosa. *Archives of General Psychiatry*, 48(8), 712-718.
- Hebebrand, J., Muller, T. D., Holtkamp, K., & Herpetz-Dahlmann, B. (2007). The role of leptin in anorexia nervosa: clinical implications. *Molecular Psychiatry*, 12(1), 23-35.
- Horowitz, L. M., Alden, L. E., Wiggins, J. S., & Pincus, A. L. (2000). *IIP - Inventory of Interpersonal Problems Manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Huse, D. M., & Lucas, A. R. (1984). Dietary patterns in anorexia nervosa. *American Journal of Clinical Nutrition*, 40(2), 251-254. doi:10.1093/ajcn/40.2.251
- 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.
- Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., & Kangawa, K. (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402(6762), 656-660.
- Keating, C., Tilbrook, A. J., Rossell, S. L., Enticott, P. G., & Fitzgerald, P. B. (2012). Reward processing in anorexia nervosa. *Neuropsychologia*, 50, 567-575.
- Krügel, U., Schraft, T., Kittner, H., Kiess, W., & Illes, P. (2003). Basal and feeding-evoked dopamine release in the rat nucleus accumbens is depressed by leptin. *European Journal of Pharmacology*, 482(1-3), 185-187.
- Lustig, R. H., Sen, S., Soberman, J. E., & Velasquez-Mieyer, P. A. (2004). Obesity, leptin resistance, and the effects of insulin reduction. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 28(10), 1344-1348.
- Lutter, M., & Nestler, E. J. (2009). Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake. *Journal of Nutrition*, 139(3), 629-632. doi:10.3945/jn.108.097618
- Myers, M. G. Jr., Leibel, R. L., Seeley, R. J., & Schwartz, M. W. (2010). Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 21(11), 643-651.
- Nova, E., Varela, P., Lopez-Vidriero, I., Toro, O., Cenal, M. J., Casas, J., & Marcos, A. (2001). A one-year follow-up study in anorexia nervosa. Dietary pattern and anthropometrical evolution. *European Journal of Clinical Nutrition*, 55(7), 547-554. doi:10.1038/sj.ejcn.1601181
- Piazza, P. V., Deroche, V., Deminière, J.-M., Maccari, S., Le Moal, M., & Simon, H. (1993). Corticosterone in the range of stress-induced levels possesses reinforcing properties: implications for sensation-seeking behaviors. *Proceedings of the National Academy of Science*, 90, 11738-11742.
- Piccolo, M., Milos, G., Bluemel, S., Schumacher, S., Muller-Pfeiffer, C., Fried, M., Ernst, M., & Martin-Soelch, C. (2019). Food vs money? Effects of hunger on mood and behavioral reactivity to reward in anorexia nervosa. *Appetite*, 134, 26-33. doi:10.1016/j.appet.2018.12.017.
- Pinel, J. P. J. (2011). *Biopsychology*. Boston: Pearson Education, Inc..
- Rozin, P., & Todd, P. M. (2015). The evolutionary psychology of food intake and choice. In D. M. Buss (Ed.), *The Handbook of Evolutionary Psychology* (pp. 183-204), Wiley.
- Russell, G. F. (1967). The nutritional disorder in anorexia nervosa. *Journal of Psychosomatic Research*, 11(1), 141-149.
- Saper, C. B., Chou, T. C., & Elmquist, J. K. (2002). The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron*, 36(2), 199-211.
- Schultz, W. (2000). Multiple reward signals in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 1(3), 199-207.

- 43 Schultz, W. (2010). Subjective neuronal coding of reward: temporal value discounting and risk. *European Journal of Neuroscience*, 31(12), 2124-2135. doi:10.1111/j.1460-9568.2010.07282.x
- Schultz, W. (2015). Neuronal Reward and Decision Signals: From Theories to Data. *Physiological Reviews*, 95(3), 853-951. doi:10.1152/physrev.00023.2014
- Skinner, B. F. (1986). What is wrong with daily life in the western world? *American Psychologist*, 41(5), 568-574.
- Small, D. M., Jones-Gotman, M., & Dagher, A. (2003). Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. *NeuroImage*, 19(4), 1709-1715.
- Strober, M. (2005). The future of treatment research in anorexia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*, 37 Suppl, S90-94.
- The Global BMI Mortality Collaboration. (2016). *Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents*. Recuperado de <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736>.
- Tomaselo, M. (2003). *Origens culturais da aquisicao do conhecimento*. Sao Paulo: Martins Fontes.
- Tuulari, J. J., Tuominen, L., de Boer, F. E., Hirvonen, J., Helin, S., Nuutila, P., & Nummenmaa, L. (2017). Feeding Releases Endogenous Opioids in Humans. *Journal of Neuroscience*, 37(34), 8284-8291. doi:10.1523/JNEUROSCI.0976-17.2017
- U.S. National Heart Lung and Blood Institute, & U.S. National Institutes of Health. (2000). *The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults*. Recuperado de https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/prctgd_c.pdf em 10/09/2018.
- Wagner, A., Aizenstein, H., Fudge, V., Fudge, J., May, J. C., Mazurkewicz, L., . . . Kaye, W. H. (2007). Altered reward processing in women recovered from anorexia nervosa. *American Journal of Psychiatry*, 164(12), 1842-1849.
- Wagner, A., Aizenstein, H., Mazurkewicz, L., Fudge, J., Frank, G. K., Putnam, K., Bailer, U. F., Fischer, L., & Kaye, W. H. (2008). Altered insula response to taste stimuli in individuals recovered from restricting type anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology*, 33(3), 513-523.
- Wise, R. A. (2006). Role of brain dopamine in food reward and reinforcement. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 361(1471), 1149-1158. doi:10.1098/rstb.2006.1854
- World Health Organization. Body mass index - BMI. Retrieved from <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
- Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., & Friedman, J. M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372(6505), 425-432.
- Zigman, J. M., & Elmqvist, J. K. (2003). Minireview: from anorexia to obesity – the yin and yang of body weight control. *Endocrinology*, 144(9), 3749-3756.
- Zucoloto, F. S. (2011). Evolution of the human feeding behavior. *Psychology & Neuroscience*, 4(1), 131-141.