

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia
Mestrado e Doutorado

MARIANA LAITANO DIAS DE CASTRO HEREDIA

Contribuições do Viés Atencional no Comportamento Alimentar em Obesos Graves

Porto Alegre, 2020

MARIANA LAITANO DIAS DE CASTRO HEREDIA

Contribuições do Viés Atencional no Comportamento Alimentar em Obesos Graves

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do
título de Doutor em Endocrinologia à Universidade Federal
do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em
Ciências Médicas Endocrinologia

Orientador: Prof^o Dr. Rogério Friedman
Co-Orientador: Prof^o Dra Lisiane Bizarro

Porto Alegre, 2020.

Agradecimentos

Este trabalho não seria possível sem o apoio de muitas pessoas.

Em primeiro lugar, agradeço ao meu marido, Leonardo. Aos meus pais, que sempre me incentivaram e apoiaram a entrada na pós-graduação, mostrando o quanto é importante a educação e como ela pode nos abrir portas; à minha irmã, fonte de inspiração pela competência nesta mesma área.

Agradeço ao Gibson, por toda parceria, paciência e auxílio. Desde o início da montagem da tarefa, a coleta e principalmente na análise de dados. Sem esta ajuda este trabalho não seria o mesmo! Muito obrigada!

Aos alunos de iniciação científica, em especial ao Gianluca; e as minhas eternas colegas e amigas, Natália e Jaqueline.

À Profa. Dra Lisiane Bizarro, obrigada pelas orientações.

Agradeço o meu orientador, Dr Rogério Friedman, que esteve sempre presente em todos os momentos que passei ao longo destes anos de Doutorado. Muito obrigada! Sem sua paciência, orientação e apoio não estaria aqui!

E por fim, gostaria de dedicar este meu trabalho ao meu filho Francisco, que hoje ainda não entende o que realmente isso significa, mas que com certeza um dia espero que sirva de exemplo e incentivo para ele na sua educação.

Formato da tese

Esta tese de doutorado segue o formato do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sendo apresentada na forma de:

1. Artigo original 1 referente ao trabalho de pesquisa abordando viés atencional em pacientes obesos graves que passaram por cirurgia bariátrica.
2. Artigo original 2 referente ao trabalho de pesquisa abordando o viés atencional em obesos graves e sua associação com o gene do receptor da leptina.

Lista de Tabelas e Figuras

Capítulo I

FIGURA 1. Esquema de apresentação da tarefa de atenção visual.....	25
FIGURA 2. Interação entre SOA e grupos SO e AB.....	31
TABELA 1. Comparação entre grupos de super obesos (SO) e não-super obesos (N-SO) com relação às medidas de base.....	28
TABELA 2 Média do TR dos grupos SO e N-SO.....	30
TABELA 3 Valores de viés para cada SOA em ambos os grupos.....	32

Capítulo II

FIGURA 1. Esquema de apresentação da tarefa de atenção visual.....	51
FIGURA 2. Escore médio de AB para cada SOA e erro padrão da média.....	57
TABELA 1. Comparação entre grupos G e A com relação às medidas de IMC.....	54
TABELA 2. Média e desvio padrão dos TR para cada imagem em cada SOA.....	57
TABELA 3 . Valores de viés para cada SOA nos grupos G e A.....	56

Lista de Abreviaturas

ABESO	Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica
BED	Binge Eating Disorder
BES	Binge Eating Scale
BIS	Escala de Impulsividade de Barrat
CA	Circunferência Abdominal
CB	Cirurgia Bariátrica
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de pessoal de Nível Superior
CNPQ	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CPC	Centro de Pesquisas Clínicas
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DP	Desvio Padrão
DSM V- TR	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais V
ECAP	Escala de compulsão alimentar periódica
FAMED	Faculdade de Medicina
FIPE	Fundação Instituto de Pesquisas Economicas
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	Índice de Massa Corporal
IPAQ	Questionário Internacional de Atividade Física
LEPr	Receptor de leptina
LPNEC-UFRGS	Laboratório de Psicologia Experimental, Neurociências e Comportamento
MS	Ministério da Saúde
N-SO	Não superobeso
OMS –WHO	Organização Mundial de Saúde – World Health Organization
POF	Pesquisa de Orçamentos Familiares
RYGB	Derivação gástrica em Y de Roux
SNP	Single-nucleotide polymorphism
SO	Superobesos
SOA	Tempo de exposição
SRQ-20	Self Report Quationnaire
STAT-3	Ativador de Transcrição - 3
TCAP	Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TR	Tempo de Reação
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
VA	Viés Atencional

Sumário

Introdução	9
Referências	12
Capítulo I.....	17
Viés atencional - consciente e pré-consciente – para pistas visuais de alimentos em pacientes submetidos a derivação gástrica em Y de Roux (RYGB).....	17
Resumo	18
Introdução	19
Métodos	22
Figura 1 Esquema de apresentação da tarefa de atenção visual.....	25
Resultados.....	26
Tabela 1 Comparação entre grupos de super obesos (SO) e não-super obesos (N-SO) com relação às medidas de base.....	28
Tabela 2 Valores de viés para cada SOA em ambos os grupos.....	30
Figura 2 Interação entre SOA e grupos SO e AB.....	31
Discussão	32
Referências	35
Capítulo II.....	42
Associação da presença de viés atencional para pistas visuais de alimentos com o polimorfismo Gln223Arg (A>G) do gene do receptor da leptina em obesos graves submetidos a cirurgia bariátrica.....	42
Resumo	43
Introdução	44
Métodos	47
Figura 1 Esquema de apresentação da tarefa de atenção visual.....	51

Resultados.....	53
Tabela 1 Comparação entre grupos G e A com relação às medidas de IMC.....	54
Tabela 2 Valores de viés para cada SOA nos grupos G e A.....	56
Figura 2 Escore médio de AB para cada SOA e erro padrão da média.....	57
Discussão	58
Referências	60

Introdução

Há muitas hipóteses sobre as causas da obesidade. Ela é resultado de um balanço energético positivo, quando a energia consumida excede a energia gasta das funções corporais e atividade física (Forde, 2018). O aporte de energia depende de múltiplos mecanismos de controle do apetite e da saciedade, parte dos quais envolve funções cognitivas. (Alosco, Galioto, et al., 2014).

O tratamento da obesidade representa um dos principais desafios em saúde. O mais eficaz no controle da obesidade grave é a cirurgia bariátrica, que assegura uma perda ponderal expressiva que se mantém em longo prazo (Sjöström, 2008). Embora os resultados sejam encorajadores, esta é uma estratégia cara, difícil de aplicar a todos os pacientes, não isenta de riscos e efeitos colaterais. Portanto, requer seleção criteriosa dos pacientes aos quais pode ser oferecida. Os procedimentos terapêuticos não cirúrgicos, que incluem dieta, exercício, farmacoterapia e terapia comportamental, foram pouco avaliados em estudos delineados especificamente para testar suas aplicações e eficácia em casos de obesidade grave (Goodpaster et al., 2010).

A cirurgia bariátrica modifica o estado nutricional por efetivar transformações anatômicas e fisiológicas que alteram as vias de absorção e/ou ingestão alimentar. Muitas vezes, no entanto, os hábitos alimentares dos pacientes não se modificam completamente, comprometendo a adoção de uma dieta mais saudável. Pouco se sabe acerca dos resultados diferenciais da cirurgia bariátrica em pacientes com transtornos alimentares (Driemeyer et al., 2015). Estudos recentes em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica mostram associação com reversão parcial ou total de alterações cognitivas, principalmente na habilidade da memória (Alosco, Galioto, et al., 2014; Alosco, Spitznagel, et al., 2014; Gunstad et al., 2011). Estes achados ainda são pouco entendidos (Alosco, Galioto, et al., 2014), mas sugerem haver modificação de aspectos cognitivos com a cirurgia bariátrica.

As alterações cognitivas observadas em indivíduos obesos podem intensificar o comportamento de comer em excesso. O viés atencional (AB) é um dos vieses cognitivos apontados como mantenedores da obesidade (Deluchi et al., 2017). O AB é uma tendência a direcionar a atenção para determinados estímulos do ambiente, em detrimento de outros.

Pesquisadores do campo das adições sugerem que o AB pode influenciar o comportamento de maneira automática, aumentando a probabilidade dos indivíduos de reagirem

a estímulos ambientais que sinalizam recompensa (por exemplo, pistas de drogas). O viés pode ser mensurado através do tempo de reação, em tarefas experimentais que comparam respostas para estímulos alvo e neutros (Deluchi et al., 2017; Peuker & Bizarro, 2014). Um dos modelos constantemente utilizados para avaliar o AB é a tarefa “*Dot Probe*”. Na “*dot probe*”, o participante visualiza duas imagens, um alvo (por exemplo, drogas ou alimento) e outra neutra (por exemplo, objeto ou figura geométrica), e deve responder a um estímulo apresentado logo depois do par de imagens. O estímulo aparecerá atrás da imagem alvo ou atrás da imagem neutra e o viés é inferido a partir do tempo de reação (TR) do participante nas duas condições. Se o TR do participante for menor quando o estímulo substituiu a imagem alvo, se infere a ocorrência do AB. O viés pode ser evidenciado pela detecção mais rápida do estímulo quando ele substituiu a imagem alvo, pelo desligamento mais lento (isto é, dificuldade em desengajar do alvo) ou pela evitação dos estímulos (isto é, tempo de reação menor para a imagem neutra) (Mobbs, Iglesias, Golay, & Van der Linden, 2011). Revisões realizadas no campo das adições indicam que o viés atencional e a fissura, motivação fisiológica ou psicológica que promove a procura de substância-desejada, têm uma relação excitatória mútua (Cepeda-Benito, Gleaves, Williams, & Erath, 2000; Field & Cox, 2008).

Os resultados mistos do AB na obesidade dificultam a interpretação do fenômeno e sua contribuição para o comportamento de comer em excesso. Alguns estudos apontam para a existência de AB para alimentos de alto teor calórico (Castellanos et al., 2009; Nijs, Muris, Euser, & Franken, 2010; Werthmann et al., 2011), sugerindo que o tipo de estímulo utilizado é experimentalmente relevante. Todavia, outros autores não confirmam esse achado (Loeber et al., 2012). Além disso, foi revelado um padrão de ambivalência motivacional em indivíduos obesos, no qual, durante a fase de orientação inicial da atenção (< 100ms) há uma atração para o estímulo alvo (alimentos) e na fase de manutenção da atenção (> 500 ms) ocorre a evitação ou diminuição do viés para comida (Nijs & Franken, 2012; Nijs et al., 2010; Werthmann et al., 2011).

Na literatura, associações entre obesidade e genes que podem ter relações causais são variadas. Um gene comumente estudado quando se trata de obesidade é o gene do receptor de leptina (LEPr), Ele estaria em uma das principais vias de sinalização do caminho biológico relacionado à obesidade. O estudo da sinalização da leptina, que exerce o seu efeito fisiológico através da ligação ao LEPr, ainda apresenta resultados contraditórios, em diferentes populações, quando associado à obesidade (Bender et al., 2011; Ghalandari, Hosseini-Esfahani, & Mirmiran,

2015; Heo et al., 2001, 2002; Paracchini, Pedotti, & Taioli, 2005; Qu et al., 2007; Yu et al., 2012).

O LEPr é uma proteína transmembrana que pertence à classe I da família de receptores de citocinas. É expresso, principalmente, no sistema nervoso central, mas também é encontrado em outros órgãos (Meier & Gressner, 2004). A ligação da leptina em seu receptor ativa o transdutor de sinal e o ativador de transcrição-3 (STAT3), inclusive em neurônios dopaminérgicos que são essenciais para o controle do comportamento relativo ao sistema de recompensa alimentar (Fernandes et al., 2015).

Diversas variantes polimórficas no gene LEPr já foram descritas. Apenas as variantes Gln223Arg (LEPr 223) e Lys656Asn (LEPr 656) acarretam mudanças de carga de aminoácidos (neutro para positivo e positivo para neutro, respectivamente) (Chua et al., 1996) e são, portanto, mais suscetíveis de causarem consequências funcionais no receptor. Em nosso centro, o polimorfismo Gln223Arg se associou com transtorno de compulsão alimentar periódica (TCAP) em pacientes com obesidade grave, no pré-operatório de cirurgia bariátrica (Horvath et al., 2018).

O polimorfismo Gln223Arg (A>G) encontra-se na região que codifica o domínio extracelular do receptor da leptina e, portanto, as alterações desses aminoácidos afetam a forma do receptor (White et al., 1997). Tem sido demonstrado que o polimorfismo LEPr Gln223Arg está associado com uma variação na capacidade de ligação do receptor; níveis mais altos de atividade de ligação foram observados em indivíduos homocigóticos para o alelo G comparados aos portadores do alelo A (Quinton, Lee, Ross, Eastell, & Blakemore, 2001). Por outro lado, o papel das variantes Gln223Arg na obesidade ainda não está esclarecido, com uma vasta gama de resultados conflitantes publicados na literatura (Bender et al., 2011; Ghalandari et al., 2015; Heo et al., 2001, 2002; Paracchini et al., 2005; Yu et al., 2012).

Muitos estudos epidemiológicos e clínicos foram realizados para investigar a obesidade, porém poucos na população de obesos mais graves e submetidos à cirurgia bariátrica. Conhecer o viés de atenção após a cirurgia bariátrica pode contribuir para intervenções de modificação do viés de atenção que diminuam o ganho de peso. Estudos de associação entre polimorfismos do gene LEPr e obesidade são ainda mais raros. As variantes do gene LEPr podem se associar com fenótipos intermediários (endofenótipos), os quais, em última instância, podem, em associação e interação com outros fatores genéticos e não genéticos, determinar risco de obesidade.

Referências

- Alosco, M. L., Galioto, R., Spitznagel, M. B., Strain, G., Devlin, M., Cohen, R., ... Gunstad, J. (2014). Cognitive function after bariatric surgery: Evidence for improvement 3 years after surgery. *American Journal of Surgery*, 207(6), 870–876.
<https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2013.05.018>
- Alosco, M. L., Spitznagel, M. B., Strain, G., Devlin, M., Cohen, R., Paul, R., ... Gunstad, J. (2014). Improved memory function two years after bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 22(1), 32–38. <https://doi.org/10.1002/oby.20494>
- Bender, N., Allemann, N., Marek, D., Vollenweider, P., Waeber, G., Mooser, V., ... Bochud, M. (2011). Association between variants of the leptin receptor gene (LEPR) and overweight: A systematic review and an analysis of the CoLaus study. *PloS One*, 6(10), e26157.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026157>
- Castellanos, E. H., Charboneau, E., Dietrich, M. S., Park, S., Bradley, B. P., Mogg, K., & Cowan, R. L. (2009). Obese adults have visual attention bias for food cue images: Evidence for altered reward system function. *International Journal of Obesity (2005)*, 33(9), 1063–1073. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.138>
- Cepeda-Benito, A., Gleaves, D. H., Williams, T. L., & Erath, S. A. (2000). The development and validation of the state and trait food-cravings questionnaires. *Behavior Therapy*, 31(1), 151–173. [https://doi.org/10.1016/S0005-7894\(00\)80009-X](https://doi.org/10.1016/S0005-7894(00)80009-X)
- Chua, S. C., White, D. W., Wu-Peng, X. S., Liu, S. M., Okada, N., Kershaw, E. E., ... Leibel, R. L. (1996). Phenotype of fatty due to Gln269Pro mutation in the leptin receptor (Lepr). *Diabetes*, 45(8), 1141–1143. <https://doi.org/10.2337/diab.45.8.1141>

- Deluchi, M., Costa, F. S., Friedman, R., Gonçalves, R., & Bizarro, L. (2017). Attentional bias to unhealthy food in individuals with severe obesity and binge eating. *Appetite*, *108*, 471–476. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2016.11.012>
- Driemeyer, J., Horvath¹, J. D. C., ², ^{3*}, Castro¹, M. L. D. de, ², ... Internationals, O. (2015). Nutritional and Metabolic Profile and Prevalence of Eating Disorders in Obese Patients Referred For Bariatric Surgery. *Journal of Diabetes and Obesity*, *2*(1), 0–0.
- Fernandes, M. F. A., Matthys, D., Hryhorczuk, C., Sharma, S., Mogra, S., Alquier, T., & Fulton, S. (2015). Leptin Suppresses the Rewarding Effects of Running via STAT3 Signaling in Dopamine Neurons. *Cell Metabolism*, *22*(4), 741–749. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.08.003>
- Field, M., & Cox, W. M. (2008). Attentional bias in addictive behaviors: A review of its development, causes, and consequences. *Drug and Alcohol Dependence*, *97*(1–2), 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2008.03.030>
- Forde, C. G. (2018). From perception to ingestion; the role of sensory properties in energy selection, eating behaviour and food intake. *Food Quality and Preference*, *66*, 171–177.
- Ghalandari, H., Hosseini-Esfahani, F., & Mirmiran, P. (2015). The Association of Polymorphisms in Leptin/Leptin Receptor Genes and Ghrelin/Ghrelin Receptor Genes With Overweight/Obesity and the Related Metabolic Disturbances: A Review. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, *13*(3), e19073. <https://doi.org/10.5812/ijem.19073v2>
- Goodpaster, B. H., Delany, J. P., Otto, A. D., Kuller, L., Vockley, J., South-Paul, J. E., ... Jakicic, J. M. (2010). Effects of diet and physical activity interventions on weight loss

- and cardiometabolic risk factors in severely obese adults: A randomized trial. *JAMA*, 304(16), 1795–1802. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1505>
- Gunstad, J., Strain, G., Devlin, M. J., Wing, R., Cohen, R. A., Paul, R. H., ... Mitchell, J. E. (2011). Improved memory function 12 weeks after bariatric surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases: Official Journal of the American Society for Bariatric Surgery*, 7(4), 465–472. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2010.09.015>
- Heo, M., Leibel, R. L., Boyer, B. B., Chung, W. K., Koulu, M., Karvonen, M. K., ... Allison, D. B. (2001). Pooling analysis of genetic data: The association of leptin receptor (LEPR) polymorphisms with variables related to human adiposity. *Genetics*, 159(3), 1163–1178.
- Heo, M., Leibel, R. L., Fontaine, K. R., Boyer, B. B., Chung, W. K., Koulu, M., ... Allison, D. B. (2002). A meta-analytic investigation of linkage and association of common leptin receptor (LEPR) polymorphisms with body mass index and waist circumference. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 26(5), 640–646. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801990>
- Horvath, J. D. C., Kops, N. L., de Castro, M. L. D., & Friedman, R. (2018). Associations of Polymorphisms of LEPr and FTO Genes with Binge-Eating in Severely Obese Individuals. *25th European Congress on Obesity, Vienna, Austria, May 23-26, 2018: Abstracts. Obesity Facts*, v. 11, p. 1-364, 2018.
- Loeber, S., Grosshans, M., Korucuoglu, O., Vollmert, C., Vollstädt-Klein, S., Schneider, S., ... Kiefer, F. (2012). Impairment of inhibitory control in response to food-associated cues and attentional bias of obese participants and normal-weight controls. *International Journal of Obesity (2005)*, 36(10), 1334–1339. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.184>

- Meier, U., & Gressner, A. M. (2004). Endocrine regulation of energy metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clinical Chemistry*, *50*(9), 1511–1525.
<https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.032482>
- Mobbs, O., Iglesias, K., Golay, A., & Van der Linden, M. (2011). Cognitive deficits in obese persons with and without binge eating disorder. Investigation using a mental flexibility task. *Appetite*, *57*(1), 263–271. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2011.04.023>
- Nijs, I. M. T., & Franken, I. H. A. (2012). Attentional Processing of Food Cues in Overweight and Obese Individuals. *Current Obesity Reports*, *1*(2), 106–113.
<https://doi.org/10.1007/s13679-012-0011-1>
- Nijs, I. M. T., Muris, P., Euser, A. S., & Franken, I. H. A. (2010). Differences in attention to food and food intake between overweight/obese and normal-weight females under conditions of hunger and satiety. *Appetite*, *54*(2), 243–254.
<https://doi.org/10.1016/j.appet.2009.11.004>
- Paracchini, V., Pedotti, P., & Taioli, E. (2005). Genetics of leptin and obesity: A HuGE review. *American Journal of Epidemiology*, *162*(2), 101–114. <https://doi.org/10.1093/aje/kwi174>
- Peuker, A. C., & Bizarro, L. (2014). Attentional avoidance of smoking cues in former smokers. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *46*(2), 183–188.
<https://doi.org/10.1016/j.jsat.2013.08.014>
- Qu, Y., Yang, Z., Jin, F., Sun, L., Zhang, C., Sun, H., ... Wang, L. (2007). Analysis of the relationship between three coding polymorphisms in LEPR gene and obesity in northern Chinese. *Obesity Research & Clinical Practice*, *1*(4), 223–290.
<https://doi.org/10.1016/j.orcp.2007.10.002>

- Quinton, N. D., Lee, A. J., Ross, R. J., Eastell, R., & Blakemore, A. I. (2001). A single nucleotide polymorphism (SNP) in the leptin receptor is associated with BMI, fat mass and leptin levels in postmenopausal Caucasian women. *Human Genetics, 108*(3), 233–236. <https://doi.org/10.1007/s004390100468>
- Sjöström, L. (2008). Bariatric surgery and reduction in morbidity and mortality: Experiences from the SOS study. *International Journal of Obesity (2005), 32 Suppl 7*, S93-97. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.244>
- Werthmann, J., Roefs, A., Nederkoorn, C., Mogg, K., Bradley, B. P., & Jansen, A. (2011). Can(not) take my eyes off it: Attention bias for food in overweight participants. *Health Psychology: Official Journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association, 30*(5), 561–569. <https://doi.org/10.1037/a0024291>
- White, D. W., Wang, D. W., Chua, S. C., Morgenstern, J. P., Leibel, R. L., Baumann, H., & Tartaglia, L. A. (1997). Constitutive and impaired signaling of leptin receptors containing the Gln—> Pro extracellular domain fatty mutation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 94*(20), 10657–10662. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.20.10657>
- Yu, Z., Han, S., Cao, X., Zhu, C., Wang, X., & Guo, X. (2012). Genetic polymorphisms in adipokine genes and the risk of obesity: A systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring, Md.), 20*(2), 396–406. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.148>