

Obstáculos ao tratamento da obesidade: O papel da dependência do açúcar

Barriers to obesity treatment: The role of sugar addiction

Patrícia Magalhães Rodrigues

**ORIENTADO POR: MESTRE JÚLIA ALINA GONÇALVES FERNANDES
COORIENTADO POR: MESTRE OLÍVIA COELHO LOPES MARCHANTE PITA**

REVISÃO TEMÁTICA
1.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

TC

PORTO, 2024



Resumo

Um dos maiores desafios encontrados no tratamento da obesidade é a modificação dos hábitos alimentares, especialmente a redução do consumo de alimentos ricos em açúcar. À vista disto, o açúcar tem sido apontado como uma substância aditiva, semelhante às drogas psicoativas e, por isso, o principal objetivo desta revisão temática é apresentar e descrever a evidência mais recente em relação ao possível papel aditivo do açúcar como obstáculo ao tratamento da obesidade em adultos.

A pesquisa bibliográfica para esta revisão foi realizada entre abril e junho de 2024, nas bases de dados *PubMed*, *Scopus* e *Web of Science*, com termos de pesquisa relacionados ao açúcar, dependência e obesidade. Selecionaram-se 82 artigos relevantes ao tema, publicados nos últimos 20 anos em português e inglês.

A evidência científica atual não permite afirmar que o açúcar é uma substância aditiva em humanos, devido à escassez de estudos, justificados pela ausência de um diagnóstico válido. Contudo, experiências em ratos demonstraram alterações comportamentais e neuroquímicas semelhantes às das substâncias aditivas, sem relação direta com a obesidade. A única abordagem terapêutica explorada até ao momento foi o uso de fármacos moduladores da via mesolímbica, que mostraram ser eficazes na redução significativa da ingestão de açúcar em ratos.

Apesar de pertinentes, os resultados dos estudos realizados em ratos não podem ser diretamente extrapolados para humanos. Deste modo, torna-se crucial a realização de estudos adicionais que avaliem a dependência do açúcar em humanos, a sua relação com o peso corporal, e que identifiquem as melhores estratégias terapêuticas.

Palavras-chave: Dependência do Açúcar, Obesidade, Dependência Alimentar

Abstract

One of the biggest challenges in treating obesity is the alteration of food habits, particularly the reduction of sugar-rich food consumption. Considering this, sugar has been identified as an addictive substance, akin to psychoactive drugs. Therefore, the primary objective of this thematic review is to present and describe the most recent evidence regarding the potential addictive role of sugar as a barrier to obesity treatment in adults.

The bibliographic research for this review was conducted between April and June 2024, using the PubMed, Scopus, and Web of Science databases, with search terms related to sugar, addiction and obesity. A total of 82 articles relevant to this subject, published in the last 20 years in Portuguese and English, were selected.

The current scientific evidence does not support the statement that sugar is an addictive substance in humans due to the lack of studies justified by the absence of a valid diagnosis. However, experiments in rats have demonstrated behavioural and neurochemical changes similar to those induced by addictive substances, without a direct association with obesity. The only therapeutic approach explored up to this point was the use of drugs that modulate the mesolimbic pathway, which has shown significant efficacy in reducing sugar intake in rats.

Although pertinent, the studies' results in rats cannot be directly extrapolated to humans. On that account, it is crucial to conduct additional studies that analyse sugar addiction in humans, its relationship with body weight, and that identify the most effective therapeutic strategies.

Keywords: Sugar Addiction, Obesity, Food Addiction

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

ACh - Acetilcolina

ATV - Área Tegmental Ventral

BN - Bulimia Nervosa

CREB - Proteína de Ligação Responsiva à Adenosina Monofosfato Cíclico

DA - Dopamina

DAT - Transportador de Dopamina

DCV - Doenças Cardiovasculares

DM2 - Diabetes Mellitus tipo 2

DSM - Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais

DSM-5 - Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais 5ª edição

ESE - Sociedade Europeia de Endocrinologia

IAN-AF - Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física

IMC - Índice de Massa Corporal

INS - Inquérito Nacional de Saúde

KIR - Canal de Potássio Retificador de Entrada

MORs - Recetores Opióides Mu

MSNs - Neurónios Espinhosos Médios

nAChRs - Recetores Nicotínicos de Acetilcolina

OMS - Organização Mundial de Saúde

PIB - Produto Interno Bruto

TCAP - Transtorno da Compulsão Alimentar Periódica

TCC - Terapia Cognitivo Comportamental

TUS - Transtorno por Uso de Substâncias

YFAS - Escala de Dependência Alimentar de Yale

Sumário

Resumo e Palavras-Chave	i
Abstract and Keywords	ii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	iii
Sumário	iv
Introdução	1
Metodologia	2
Desenvolvimento do tema	3
1. Tratamento da Obesidade	3
1.1 Eficácia dos tratamentos e as suas barreiras	4
2. Dependência alimentar	5
2.1. Origem	5
2.2 Diagnóstico e prevalência	6
2.3. Controvérsias	7
3. Dependência do açúcar	8
3.1. Dependência do açúcar e obesidade	9
3.2. Dependência do açúcar: tratamento	10
Análise Crítica	12
Conclusões	14
Apêndices	15
Referências	19

Introdução

A obesidade é uma doença crónica caracterizada pela acumulação excessiva de gordura corporal, resultante de uma ingestão calórica superior ao gasto energético⁽¹⁾, associada a um aumento significativo do risco de desenvolvimento de problemas adversos à saúde, tais como doenças cardiovasculares (DCV), diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), dislipidemias e esteatose hepática não alcoólica⁽²⁾. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), um indivíduo adulto é considerado obeso quando o seu Índice de Massa Corporal (IMC) é igual ou superior a 30kg/m²⁽³⁾.

A prevalência mundial da obesidade nos adultos mais do que duplicou entre 1990 e 2022, atingindo 16% da população em 2022. No caso das mulheres, essa taxa passou de 8,8% para 18,5%, enquanto nos homens aumentou de 4,8% para 14,0%⁽⁴⁾. Em Portugal, de acordo com o Inquérito Nacional de Saúde (INS) de 2019, 16,9% dos portugueses adultos tinham obesidade, o que se traduz num aumento de 3% em comparação com o mesmo inquérito de 2014⁽⁵⁾. Verificou-se ainda que as mulheres eram mais afetadas do que os homens (17,4% vs 16,4%)⁽⁶⁾.

Para além disso, em Portugal, no ano de 2021, foi estimado e alertado pela Faculdade de Medicina na Universidade de Lisboa que o custo direto da obesidade é de aproximadamente 1,2 mil milhões de euros por ano, o que representa cerca de 0,6% do Produto Interno Bruto (PIB) e 6% das despesas totais de saúde⁽⁷⁾.

Dado a gravidade e expressividade desta doença, que a classificaram como epidemia do século XXI pela OMS⁽¹⁾ e dos custos de saúde associados⁽⁷⁾, tem-se apostado no tratamento desta patologia⁽⁸⁾. Contudo, são várias as barreiras que surgem e impedem o sucesso do tratamento⁽⁹⁾. Entre os principais desafios enfrentados por indivíduos obesos encontra-se a modificação dos hábitos

alimentares^(10, 11). A dificuldade e, por vezes incapacidade, em alterar determinados comportamentos alimentares (tais como petiscar constantemente e comer em resposta a emoções como o stresse, tristeza ou tédio) levanta a hipótese de uma possível dependência alimentar, com especial ênfase nos alimentos ricos em açúcar^(12, 13). Segundo o Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física (IAN-AF) 2015-2016, 24,3% da população nacional consome mais de 10% de açúcares livres do valor energético total (valor recomendado pela OMS)⁽¹⁴⁾.

Uma teoria em ascensão sugere que o açúcar atua como um agente viciante, desencadeando mudanças neurobiológicas semelhantes àsquelas observadas na dependência de substâncias psicoativas⁽¹⁵⁾.

Assim, a presente revisão temática tem como objetivo sistematizar os principais conhecimentos sobre o possível papel aditivo do açúcar como obstáculo ao tratamento da obesidade em idade adulta.

Metodologia

Para a realização desta revisão temática procedeu-se a uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *PubMed*, *Scopus* e *Web of Science* entre abril e junho de 2024. Os termos de pesquisa utilizados foram combinados da seguinte forma: “*sugar OR sweet OR food OR eating*” AND “*compulsion OR addiction OR addictive OR dependence OR dependent*” AND “*obesity OR obese*”.

Os artigos selecionados abrangem o período de publicação de 2000 a 2024, e estão escritos em português e inglês. No total, foram incluídos nesta revisão 82 artigos. A gestão das referências bibliográficas e a eliminação de duplicados foram realizadas no *software EndNote X20* para *Windows*.

Desenvolvimento do tema

1. Tratamento da obesidade

A obesidade é considerada uma doença multifatorial, uma vez que a sua etiologia é influenciada pela interação entre múltiplos fatores, que incluem aspetos genéticos (tais como mutações genéticas), metabólicos (ex.: taxa metabólica basal baixa), endócrinos (como o síndrome de Cushing), ambientais/socioeconómicos (ex.: acessibilidade a alimentos ultraprocessados, hipercalóricos e nutricionalmente pobres), psicológicos (ex.: em situações de stresse, onde ocorre uma elevação dos níveis de cortisol, o que pode induzir o aumento do apetite) e comportamentais (ex.: sedentarismo)⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

O tratamento de primeira linha para a obesidade consiste em alterações comportamentais e de estilos de vida, nomeadamente mudança de hábitos alimentares e aumento da prática de atividade e exercício físico, sempre alinhadas a uma restrição calórica⁽¹⁸⁻²²⁾. Por vezes, a Terapia Cognitivo Comportamental (TCC) é também utilizada, especialmente em casos de transtornos alimentares^(23, 24). O tratamento varia de acordo com o transtorno, contudo é comum que ao longo das sessões, os doentes sejam encorajados a “desafiar” as regras que criaram (ex.: não comer depois das 18h), a registar o que pensaram, sentiram e como agiram após a ingestão das refeições e a reintroduzirem gradualmente os alimentos denominados “*fear foods*”^(11, 25, 26). São também ensinados a lidar com a imagem corporal e a criar estratégias para não recorrer à comida em situações de frustração ou stresse^(24, 27).

O tratamento de segunda linha assenta na farmacoterapia⁽²⁰⁻²²⁾, que de acordo com as diretrizes da Sociedade Europeia de Endocrinologia (ESE) deve ser aconselhada a indivíduos que, após várias tentativas de perda de peso, não

conseguem atingir uma perda clinicamente significativa (>5%), nem manter o peso perdido, e que tenham um IMC > 30 kg/m² ou um IMC ≥ 27 kg/m² com, pelo menos, uma comorbidade associada à obesidade^(21, 28).

A cirurgia bariátrica inclui-se no tratamento de terceira linha e é indicada aos doentes que, durante pelo menos um ano, tiveram múltiplas tentativas de perda de peso sem sucesso, e que tenham um IMC ≥ 40 kg/m² ou um IMC ≥ 35 kg/m² com, pelo menos, uma comorbidade associada à obesidade⁽²⁰⁻²²⁾.

1.1. Eficácia dos tratamentos e as suas barreiras

Apesar da gravidade da doença e dos custos de saúde associados, os tratamentos atuais têm demonstrado resultados insatisfatórios, especialmente a longo prazo⁽²⁹⁻³¹⁾. Uma meta-análise dos EUA demonstrou que os doentes que modificaram os seus estilos de vida com o objetivo de perda de peso recuperaram, em dois anos, mais de metade do peso perdido e, em cinco anos, mais de 80%⁽³²⁾.

De acordo com a literatura atual, existem várias barreiras que afetam a eficácia do tratamento de primeira linha^(9, 10, 33-35). Estas incluem o contexto obesogénico em que o indivíduo está inserido (nomeadamente a falta de tempo para cozinhar, disponibilidade e acessibilidade de alimentos nutricionalmente desequilibrados, falta de apoio da família e amigos), bem como condições fisiológicas (ex.: síndrome pré-menstrual e incapacidade de se sentir satisfeito) e psicológicas (tais como ingestão alimentar por recompensa e/ou reconforto, falta de motivação e incapacidade de controlar a ingestão excessiva de determinados alimentos).

A ideia de que determinados alimentos, geralmente os ultraprocessados, palatáveis e densamente energéticos poderiam vir a ser viciantes popularizou-se nos últimos anos como tentativa de explicar a falta de controlo alimentar⁽³⁶⁻³⁸⁾. O uso do termo “dependência alimentar” não só aumentou em massa nos meios de

comunicação, como também se observou um aumento substancial do número de publicações científicas sobre o tema⁽³⁸⁾. Para além disso, a indústria alimentar tem vindo a usar, cada vez mais, este conceito como estratégia publicitária e de *marketing*, usando lemas como “é impossível comer um só”⁽³⁹⁾.

2. Dependência alimentar

2.1. Origem

A primeira vez que o termo dependência surgiu foi no “*The Journal of Inebriety*” em 1890, em referência ao chocolate⁽⁴⁰⁾. O chocolate foi considerado o alimento mais desejado nas sociedades ocidentais, especialmente entre as mulheres, e foi também aquele que a população referiu sentir maior dificuldade em controlar o seu consumo⁽³⁸⁾. Um estudo de 1989 ressaltou que a combinação do alto teor de gordura e açúcar o tornava numa substância hedónica. Além disso, as suas propriedades sensoriais e ingredientes psicoativos, como a cafeína e a teobromina, foram sugeridas como potenciais contribuintes para o seu consumo aditivo⁽⁴¹⁾.

Mas foi apenas em 1956 que “dependência alimentar” surgiu na literatura científica, onde Theron Randolph a descreve como “uma adaptação específica a um ou mais alimentos consumidos regularmente, aos quais uma pessoa é altamente suscetível, que produzem um padrão comum de sintomas semelhantes aos descritos noutras substâncias aditivas”^(38, 42, 43). Os alimentos sugeridos, na época, por este autor, como potenciais causadores de tal comportamento foram milho, cereal, leite, ovo e batata. No ano de 1960, foi fundada na Califórnia, “*Overeaters Anonymous*”, uma organização de autoajuda baseada no programa de 12 passos dos Alcoólicos Anónimos⁽⁴⁰⁾. Esta tinha como propósito a abstenção dos alimentos que suscitavam uma ingestão descontrolada⁽³⁸⁾. Duas décadas mais

tarde, em 2000, foi criado em Massachusetts “*Foodaholics Group Treatment Program*”, um grupo psicoterapêutico com o mesmo intuito⁽⁴⁰⁾.

Em 2009, nos Estados Unidos da América, a psicóloga Ashley Gearhardt, juntamente com os seus colegas William R. Corbin e Kelly D. Brownell desenvolveu a Escala de Dependência Alimentar de Yale (YFAS) de forma a evitar definições ambíguas dos sintomas de dependência alimentar e oferecer uma escala padronizada para a sua avaliação⁽⁴⁴⁾. Este questionário de autorrelato baseou-se nos critérios do Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (DSM) para a dependência de substâncias⁽⁴²⁾ e foi atualizado, em 2016, para YFAS 2.0 após a publicação do Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais 5ª edição (DSM-5)^(40, 42). Ambas as versões estão disponíveis, traduzidas, adaptadas e validadas para a população portuguesa^(45, 46).

2.2. Diagnóstico e prevalência

O YFAS 2.0 é constituído por 35 perguntas e avalia a gravidade e a frequência de 11 critérios de diagnóstico relacionados com o consumo alimentar dos indivíduos nos últimos 12 meses^(40, 47). Esses 11 critérios são divididos em 4 categorias:

1) Controlo prejudicado - uso da substância em quantidades progressivamente maiores ou por um período mais longo do que o inicialmente previsto; desejo insaciável (em inglês “*cravings*”); passar muito tempo a obter, usufruir ou recuperar dos efeitos da substância; tentativas infrutíferas em reduzir o consumo da substância.

2) Prejuízo social - incumprimento de obrigações importantes no trabalho/escola/casa; renunciar as atividades sociais/recreativas/ocupacionais para o uso da substância; ter problemas sociais/interpessoais relacionados com o uso da substância.

3) Uso contínuo não obstante o risco - uso da substância em situações fisicamente perigosas; ter problemas físicos/psicológicos relacionados com o uso da substância.

4) Critérios farmacológicos - tolerância e abstinência (em inglês “*withdrawal*”).

A dependência alimentar é diagnosticada se forem encontrados, pelo menos, 2 critérios e se houver sofrimento psicológico clinicamente significativo associado⁽⁴⁸⁾. Também é classificada como “leve” (presença de 2 a 3 critérios), “moderada” (presença de 4 a 5 critérios) e “grave” (presença de 6 a 8 critérios), com base no número de sintomas relatados^(40, 42).

Uma revisão sistemática, baseada na pontuação do YFAS, demonstrou que quase 20% dos inquiridos eram dependentes alimentares. A idade, o género feminino, a raça branca, e um maior IMC foram correlacionados positivamente com um maior risco de dependência alimentar⁽⁴⁷⁾. Embora alguns países tenham reportado uma grande prevalência em indivíduos com baixo peso, o que pode ser justificado, por um sentimento subjetivo de perda de controlo sobre a alimentação e o medo em ganhar peso devido à pressão estética em ser magro⁽⁴⁹⁾. Foi também destacado que a correlação entre dependência alimentar e obesidade deixava de existir quando se eliminava os participantes com compulsão alimentar⁽⁵⁰⁾.

2.3. Controvérsias

A validade do YFAS tem vindo a ser questionada^(51, 52). Além de ser subjetivo, por se basear apenas em respostas de autorrelato, e de ser frequentemente aplicado a indivíduos que estão determinados a encontrar alguma doença ou transtorno que justifique o seu comportamento, também demonstra dificuldade em diferenciar três condições distintas: Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP), Bulimia Nervosa (BN) e dependência alimentar^(47, 49, 50).

Por outro lado, classificar uma comida como aditiva requer que esta possua um ingrediente ou característica capaz de tornar os indivíduos dependentes (no caso do tabaco está presente a nicotina)⁽⁵³⁾, pois nem todas as comidas são igualmente aditivas (ex.: chocolate *versus* brócolos)⁽⁴⁷⁾.

A pesquisa sobre quais alimentos ou ingredientes ou características de determinados alimentos podem causar dependência ainda está na sua fase inicial. Contudo, estudos realizados recentemente em ratos sugerem que o acesso diário e não contínuo ao açúcar ocasiona alterações comportamentais e neuroquímicas semelhantes às observadas nos ratos dependentes de drogas^(40, 51, 54). Por conseguinte, surgiu, como um subtipo à “dependência alimentar” o conceito “dependência do açúcar”, que é definido pelo consumo compulsivo de alimentos com elevado teor de açúcar de adição⁽⁴⁷⁾.

4. Dependência do açúcar

São escassos os estudos que analisaram a dependência do açúcar em humanos, sendo a maior parte das evidências científicas provenientes de pesquisas feitas em ratos⁽¹⁵⁾.

Na ausência de um diagnóstico válido, os cientistas testaram os critérios DMS-5 para Transtorno por Uso de Substâncias (TUS) em ratos expostos ao açúcar (acesso restrito a ração e a uma solução de 10% ou 25% de glicose ou sacarose por 12 horas, 4h após o início do período diurno), com objetivo de averiguar se o açúcar poderia ser considerado uma substância aditiva. Devido ao uso de modelos animais, os critérios aplicáveis ao comportamento humano (como o prejuízo social) foram descartados⁽⁵⁵⁾. Uma vez que a literatura sobre a dependência do açúcar não é tão extensa quanto a da dependência das drogas, nem todos os critérios puderam ser avaliados⁽¹⁵⁾. No entanto, como se pode observar no Anexo A, as experiências

realizadas em ratos demonstraram que estes satisfizeram 4 dos 5 critérios DSM-5 para TUS testados.

Além destes critérios de diagnóstico, outros atributos comportamentais e neuroquímicos, observados em modelos animais e humanos dependentes de drogas⁽⁵⁵⁾ foram identificados em estudos experimentais realizados em ratos e humanos expostos ao açúcar, como está descrito no Anexo B.

4.1. Dependência do açúcar e obesidade

A ingestão excessiva de açúcares simples, principalmente de bebidas açucaradas, está associada ao excesso de peso/obesidade, e conseqüentemente ao aumento do risco de desenvolvimento de doenças crônicas, como DCV e DM2⁽⁵⁶⁾.

No que concerne à relação entre a dependência do açúcar e a obesidade, os estudos existentes sobre o tema são escassos e baseiam-se essencialmente em ensaios pré-clínicos realizados em ratos. Porém, a evidência científica atual, não encontra qualquer associação⁽⁵⁷⁾.

Um estudo transversal realizado em 1495 estudantes da Universidade de Maastricht, na Holanda, não encontrou qualquer relação entre o aumento de peso corporal e os participantes que foram classificados pelo YFAS com dependência alimentar para alimentos predominantemente compostos por açúcar (gomas, *syrup*, refrigerantes). No entanto, demonstrou uma correlação positiva entre o IMC e os indivíduos que foram classificados pelo YFAS com dependência alimentar para alimentos ricos em açúcar e gordura (bolos, chocolates)⁽⁵⁸⁾.

Em 2002, Colantuoni et al observou que, apesar dos ratos expostos ao açúcar terem aumentado significativamente a ingestão diária de glicose e ração, estes apresentaram uma diminuição do peso corporal nos primeiros 4 dias, retornando aos valores habituais no final dos 8 dias⁽⁵⁹⁾.

Em 2015, Avena et al demonstrou que não houve diferenças no peso corporal entre 3 grupos de ratos com diferentes dietas (12h de acesso a sacarose e ração vs 12h de acesso a ração, sem sacarose vs 24h de acesso a ração). Embora os ratos expostos à sacarose tenham aumentado a ingestão da mesma, estes diminuíram a ração ingerida como compensação pelas calorias extras obtidas pelo açúcar. No entanto, ao longo dos 28 dias, todos os grupos aumentaram de peso⁽⁶⁰⁾.

Em 2017, Kim et al não constatou diferenças de peso corporal entre dois grupos de ratos com diferentes dietas (acesso ilimitado a sacarose e ração vs acesso ilimitado a ração, sem sacarose). Contudo, ao longo das 4 semanas, ambos os grupos aumentaram de peso⁽⁶¹⁾.

4.2. Dependência do açúcar: tratamento

Devido à ausência de diagnóstico para indivíduos dependentes do açúcar, nenhuma terapêutica foi ainda validada⁽⁶²⁾.

A base de tratamento usada em indivíduos dependentes de substâncias aditivas é a abstenção. A aplicação desta abordagem em indivíduos dependentes do açúcar exigiria uma restrição alimentar constante e a privação de alimentos gatilho (em inglês chamados de “*trigger foods*”), o que criaria uma sensação de impotência e reforçaria o padrão de pensamentos dicotômicos (por exemplo, este alimento é “bom” e aquele é “mau”, ou eu estou “no controle” e eu perdi o “controle”)⁽⁶³⁾. De acordo com as evidências atuais, este método seria ineficaz e poderia levar ao desenvolvimento de perturbações do comportamento alimentar, como TCAP e BN⁽⁶⁴⁾.

A TCC promove, por outro lado, uma ingestão alimentar moderada e flexível, evitando rotular alimentos como proibidos. Adicionalmente, procura ajudar os doentes a identificar e lidar com pensamentos obsessivos, a criar estratégias de

distração (como o envolvimento em atividades lúdicas) e a encontrar alternativas para gerir o stresse diário, através de exercícios de respiração e meditação^(63, 65, 66).

Alguns estudos alegam que, devido à dependência, simplesmente pedir às pessoas para reduzirem o consumo de açúcar é improvável que resulte. O foco da terapia deveria ser no desenvolvimento de tratamentos que eliminem os desejos insaciáveis pela substância. Em alternativa à terapia cognitivo-comportamental, tem-se vindo a apostar no desenvolvimento de fármacos. Com isso em mente, foram testados três fármacos moduladores da via mesolímbica em ratos⁽⁶²⁾.

A via mesolímbica, também conhecida como via de recompensa, reforça comportamentos essenciais para a sobrevivência, como comer e interagir socialmente⁽¹³⁾. Esta via envolve a transmissão da dopamina (DA) da Área Tegmental Ventral (ATV) para o sistema límbico (amígdala, núcleo accumbens, hipocampo) e para o córtex pré-frontal⁽⁶⁷⁾. Certos estímulos geram potenciais de ação nos neurónios dopaminérgicos, o que resulta na libertação de DA no espaço sináptico e, conseqüentemente, na sua ligação aos neurónios recetores, proporcionando sensações de prazer e incentivando a repetição do mesmo comportamento^(68, 69). Após esta ação, o transportador de DA (DAT), responsável pela recaptção de DA, atua de modo a garantir que os neurónios pós-sinápticos não sejam superestimulados⁽⁷⁰⁾. As substâncias aditivas excitam indiretamente os neurónios produtores de dopamina no VTA (por exemplo através do bloqueio do DAT ou da estimulação dos recetores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs)^(70, 71)) causando uma acumulação superior ao normal de DA na sinapse⁽⁶⁹⁾. A superestimulação contínua dos neurónios recetores é responsável pela euforia prolongada e intensa^(72, 73). Exposições repetidas a elevadas quantidades de DA

causadas por tais substâncias eventualmente dessensibilizam o sistema de recompensa⁽⁷⁴⁾, o que, ao longo do tempo, resulta na necessidade de quantidades cada vez maiores para alcançar o mesmo efeito⁽⁷²⁾.

A vareniclina (2 miligramas por quilograma (mg/kg)), a mecamilamina (2mg/kg) e a citisina (4mg/kg), fármacos que interagem com os nAChRs, diminuíram significativamente a ingestão de sacarose em ratos expostos a esta substância durante um curto (4 semanas) e longo (12 semanas) período, sem terem afetado a quantidade de ração consumida⁽⁷⁵⁾.

Análise crítica

Embora o conceito “dependência do açúcar” tenha vindo a ganhar atenção junto da comunidade científica, nenhum critério de diagnóstico foi validado por meio de ensaios clínicos ou epidemiológicos em humanos^(15, 47).

Os estudos científicos realizados até o momento sobre a dependência do açúcar foram conduzidos em modelos animais. Por um período variável de 8 a 28 dias, os ratos eram expostos a ração e a soluções de glicose ou sacarose em concentrações de 10% ou 25% durante 12 horas, com acesso ilimitado a água⁽⁵⁵⁾.

Este modelo demonstrou que quatro dos onze critérios definidos pelo DSM-5 para TUS foram atendidos, especificamente (1) o uso de substâncias em quantidades progressivamente maiores, (2) o desejo insaciável (“*cravings*”), (3) a tolerância e (4) a abstinência (“*withdrawal*”). Como foram observados o cumprimento de, pelo menos, 2 requisitos, pode-se afirmar que o açúcar é aditivo em ratos⁽⁶²⁾.

Seria interessante, em estudos futuros, testar o comportamento dos ratos com um sistema de 24h de acesso a ração e/ou solução de sacarose ou glicose, e explorar o efeito dose-dependência.

No que diz respeito à relação entre a dependência do açúcar e a obesidade, a escassa evidência científica atual não encontra qualquer associação. Contudo, a maioria dos estudos foi realizada em ratos⁽⁵⁷⁾, sendo que apenas um foi em humanos⁽⁵⁸⁾. Os mesmos concluíram que não houve diferenças entre o peso corporal dos ratos expostos ao açúcar e aos não expostos, apesar de ter havido um aumento da quantidade de sacarose ou glicose consumida⁽⁵⁷⁾. E que não foi encontrada qualquer relação entre o aumento de peso corporal e os participantes que foram classificados pelo YFAS com dependência alimentar para alimentos predominantemente compostos por açúcar⁽⁵⁸⁾.

Ainda que se tenham obtido resultados revelantes ao tema, estes não podem ser diretamente extrapolados para seres humanos, devido às diferenças biológicas e fisiológicas, à complexidade do comportamento humano (ex.: fatores sociais, psicológicos e ambientais), à curta exposição à substância comparativamente a meses ou anos nos seres humanos, e também ao modo como os ensaios pré-clínicos foram realizados (ingestão isolada de sacarose e/ou glicose).

Em humanos, o consumo de açúcar raramente ocorre de forma isolada, uma vez que está frequentemente presente em alimentos que contêm outras substâncias, como a gordura saturada, que os torna mais palatáveis e energeticamente mais densos⁽¹⁵⁾.

Sugere-se que futuras pesquisas investiguem a dependência do açúcar nos seres humanos, aplicando os critérios DSM-5 para TUS em três grupos de indivíduos que referem ser viciados em: 1) alimentos ricos em açúcar (ex.: compota, gomas, sumo, cereal), (2) alimentos ricos em açúcar e gordura (ex.: bolo, bolacha, cereal, chocolate) e (3) alimentos ricos em gordura (*pizza*, batata frita, salgadinhos). O objetivo é averiguar se o açúcar poderá, por si só, ser uma substância responsável

por causar alterações comportamentais e neurobiológicas nos seres humanos. Caso o açúcar demonstre ser aditivo, seria importante estudar a sua relação com o peso corporal e desenvolver estratégias terapêuticas que auxiliem o tratamento dos indivíduos dependentes.

Conclusões

A evidência científica atual ainda não é suficiente para afirmar que o açúcar é uma substância aditiva em humanos. Porém, os resultados obtidos em ratos demonstraram alterações a nível comportamental e neuroquímico semelhantes às observadas em indivíduos dependentes de substâncias aditivas. Evidenciaram também que não existe uma relação direta entre a dependência do açúcar e a obesidade. Mais estudos são necessários para avaliar a dependência do açúcar em seres humanos, bem como a sua relação com o IMC, e identificar as estratégias terapêuticas mais eficazes.

Apêndices

Índice de apêndices

Apêndice A..... 16

Tabela I - Verificação do cumprimento dos critérios DSM-5 para TUS em ratos
expostos ao açúcar. 16

Apêndice B..... 18

Tabela II - Verificação do cumprimento dos atributos comportamentais e
neuroquímicos observados em animais e humanos dependentes de drogas em
humanos e ratos expostos ao açúcar 18

Apêndice A

Tabela I - Verificação do cumprimento dos critérios DSM-5 para TUS em ratos expostos ao açúcar.

Critérios DSM-5 para TUS	Experiências em ratos expostos ao açúcar
Uso da substância em quantidades progressivamente maiores	Em 10 dias, duplicaram a quantidade de glicose ingerida, com episódios de ingestão excessiva na primeira hora de acesso diário ⁽⁵⁴⁾ . Em 21 dias, triplicaram a quantidade de sacarose ingerida, e na primeira hora de acesso aumentaram em 1.5 vezes ⁽⁷⁶⁾ .
Desejo insaciável (“ <i>cravings</i> ”)	Num período de 10 dias, os ratos eram treinados na resposta de pressão à barra reforçada continuamente com sacarose. Ao longo desse período, o número de vezes que a barra foi pressionada aumentou significativamente. Após um período de abstinência de 30 dias, foram testados e observou-se um maior número de respostas à barra comparativamente com os dias 7 e 1. Também se verificou um aumento da ingestão da sacarose (acesso livre nas 17h prévias aos dias do teste) no dia 7, comparativamente com o 1º e 30º dia, que demonstraram semelhantes quantidades ingeridas ⁽⁷⁷⁾ . Num período de 28 dias, os ratos eram treinados na resposta de pressão à barra reforçada continuamente com glicose. Um grupo tinha acesso 30min/dia e o outro 12h/dia. Após 2 semanas de abstenção, a exposição a este mesmo sistema, demonstrou um aumento significativo do número de respostas para o grupo de longo acesso ⁽⁷⁸⁾ .
Ter problemas físicos e/ou psicológicos relacionados com o uso da substância	A exposição de ratos treinados para obter sacarose num processo procura/consumo, a estímulos condicionados aversivos, suprimiu a ingestão de sacarose e aumentou a latência da procura ⁽⁷⁹⁾ .
Tolerância	No decorrer dos 21 dias, os níveis de DA no estriado ventral mantiveram-se elevados durante a primeira hora de acesso à sacarose. Contudo, a magnitude desse aumento foi menor no 21º dia em comparação com o 1º, apesar de se ter verificado um aumento da ingestão de sacarose ao longo do período. ⁽⁷⁶⁾ . Os níveis de ACh aumentaram sempre que os ratos eram expostos à sacarose, porém esta resposta foi retardada quando testados após 21 dias de acesso ⁽⁷⁶⁾ .
Abstinência (“ <i>withdrawal</i> ”)	No 9º dia, a abstenção induzida por uma injeção de naloxona (20mg/kg) e pela privação de comida em 24h, provocou o aumento de sintomas somáticos, como o bater de dentes, o

	<p>tremor das patas dianteiras e o abanar da cabeça. Por outro lado, a abstenção induzida pela privação de comida em 36h, demonstrou um aumento significativo do bater de dentes^(59, 62). No 9º dia, a abstenção induzida pela ingestão de naloxona (3mg/kg) detetou vocalizações ultrassónicas (20kHz) e causou redução do tempo de exploração nos braços abertos do labirinto em cruz elevado (associado com a ansiedade) e um aumento significativo do ranger de dentes⁽⁵⁹⁾.</p> <p>Após 21 e 28 dias, a abstenção induzida por uma injeção de naloxona (3, 10 e 20 mg/kg) e a privação de comida por 36h causou, simultaneamente, um aumento dos níveis de ACh e uma diminuição dos níveis de DA no estriado ventral (associado com um comportamento ansioso e depressivo)^(59, 60).</p> <p>No dia 28, a abstenção induzida pela privação de comida por 36h causou redução do tempo de exploração nos braços abertos do labirinto em cruz elevado (associado com a ansiedade)⁽⁶⁰⁾.</p> <p>Após quatro semanas, a abstenção induzida pela privação de sacarose por uma semana, aumentou o tempo de imobilização no teste da suspensão da cauda (associado com depressão) e reduziu o tempo de exploração nos braços abertos do labirinto em cruz elevado (associado com a ansiedade)⁽⁶¹⁾.</p> <p>Adicionalmente, reduziu os níveis de DA no estriado ventral e induziu a inativação da CREB no recetor D1-MSNs, o que resultou na suprarregulação dos KIR 2.1, e consequentemente, na redução da excitabilidade neural, desencadeando comportamentos depressivos e ansiosos⁽⁶¹⁾.</p>
--	--

Legenda: TUS - transtorno por uso de substâncias, DA - Dopamina, ACh - Acetilcolina, CREB - Proteína de Ligação Responsiva à Adenosina Monofosfato Cíclico, MSNs - Neurónios Espinhosos Médios, KIR - Canal de Potássio Retificador de Entrada.

Apêndice B

Tabela II - Verificação do cumprimento dos atributos comportamentais e neuroquímicos observados em modelos animais e humanos dependentes de drogas em humanos e ratos expostos ao açúcar.

Atributos comportamentais e neuroquímicos observados em modelos animais e humanos dependentes de drogas	Estudos experimentais em ratos e humanos expostos ao açúcar
Sensibilização cruzada	<p>Após 21 dias, os ratos ficaram privados de sacarose por uma semana, e no 29º dia voltaram às condições iniciais por 15 minutos, sendo posteriormente testados com uma dose baixa de anfetamina (0.5mg/kg). A atividade locomotora aumentou tanto no dia 21 como no dia 29, verificando-se uma maior hiperatividade no último dia⁽⁸⁰⁾.</p> <p>Ao longo de 6 dias, os ratos foram administrados com 3mg/kg de anfetamina, diariamente. 7 dias depois, foram expostos a uma solução de sacarose. A atividade locomotora foi testada no dia 1, 7 e 14. Nestes últimos 2 dias verificou-se um aumento da mesma em relação ao 1º dia.</p> <p>Após 5 dias de exposição à solução de sacarose, constatou-se um aumento gradual da sua ingestão⁽⁸¹⁾.</p> <p>Durante 38 dias, os ratos foram expostos a uma porção de sacarose por 1 hora/dia. Nos 15 dias posteriores, foram injetados com cloridrato de cocaína (15mg/kg). A atividade locomotora foi testada, e verificou-se um aumento significativo da mesma na 7ª e 14ª injeção, comparativamente aos ratos que não foram expostos à sacarose⁽⁸²⁾.</p>
Aumento na resposta dos recetores DA-D1 e dos MORs. E diminuição na resposta dos recetores DA-D2.	<p>Após 30 dias, verificou-se nos ratos expostos ao açúcar um aumento significativo na resposta dos recetores DA-D1 no estriado ventral e dos MORs-1. E uma diminuição na resposta dos recetores DA-D2 no estriado dorsal⁽⁵⁴⁾.</p>
O motivo de consumo estar associado com os efeitos psicoativos	<p>Os humanos reportaram que consumiam alimentos com elevado teor de açúcar em situações de stresse, dor e cansaço. Relataram, também, uma melhoria do humor e do desempenho cognitivo, após o consumo destes alimentos⁽⁶²⁾.</p>

Legenda: MORs - Recetores Opióides Mu

Referências

1. Kulak K, Sztybór I, Kamińska K. Obesity - an epidemic of the 21st century - literature review. *Journal of Education, Health and Sport*. 2024; 70:49557.
2. Obesity and overweight. World Health Organization; 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
3. Purnell JQ. Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editores. Endotext. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc. Copyright © 2000-2024, MDTText.com, Inc.; 2000.
4. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2024; 403(10431):1027-50.
5. INE. 2015. Inquérito Nacional de Saúde 2014.
6. INE. 2020. Inquérito Nacional de Saúde 2019.
7. Público. Obesidade: Um desafio de Saúde Pública. Ordem dos Nutricionistas; 2023. Disponível em: <https://www.ordemosnutricionistas.pt/noticia.php?id=1412>.
8. D.R. II Série. Diário da República nº12634/2023. 99-101. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/despacho/12634-2023-225444234>.
9. SPEO. Tratamento não cirúrgico da Obesidade do Adulto. 2018. Disponível em: https://www.speo-obesidade.pt/wp-content/uploads/2020/06/Ap_Livro-SPEO_v7-.pdf.
10. Rodrigues F. Obstáculos a uma Alimentação Saudável: estudo comparativo entre participantes com obesidade e normoponderais. Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação; 2014.
11. Alimoradi M, Abdolahi M, Aryan L, Vazirijavid R, Ajami M. Cognitive Behavioral Therapy for Treatment of Adult Obesity. *International Journal of Medical Reviews*. 2016; 3(1):371-79.
12. Gupta A, Osadchiy V, Mayer EA. Brain-gut-microbiome interactions in obesity and food addiction. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020; 17(11):655-72.
13. Lennerz B, Lennerz JK. Food Addiction, High-Glycemic-Index Carbohydrates, and Obesity. *Clin Chem*. 2018; 64(1):64-71.
14. Lopes C TD, Oliveira A, Severo M, Alarcão V, Guiomar S, Mota J TP, Ramos E, Rodrigues S, Vilela S, Oliveira L, Nicola P, Soares S, Andersen LF. Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física, IAN-AF 2015-2016: Relatório metodológico. 2017. Disponível em: www.ian-af.up.pt.
15. Westwater ML, Fletcher PC, Ziauddeen H. Sugar addiction: the state of the science. *Eur J Nutr*. 2016; 55(Suppl 2):55-69.
16. Overweight and Obesity: Causes and Risk Factors. National Heart, Lung, and Blood Institute; 2022. Disponível em: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/overweight-and-obesity/causes>.
17. Masood B, Moorthy M. Causes of obesity: a review. *Clin Med (Lond)*. 2023; 23(4):284-91.
18. Doenças Crónicas: Obesidade. Serviço Nacional de Saúde 24 (SNS 24): Direção-Geral de Saúde; 2023. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-cronicas/obesidade/#>.
19. Camolas J GM, Sousa SM. Obesidade: Otimização da Abordagem Terapêutica no Serviço Nacional de Saúde. Direção-Geral da Saúde; 2017.

20. Wiechert M, Holzapfel C. Nutrition Concepts for the Treatment of Obesity in Adults. *Nutrients*. 2021; 14(1)
21. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JP. Management of obesity. *Lancet*. 2016; 387(10031):1947-56.
22. Pedrosa C MA, Teixeira C, Ribeiro F, Rocheta G, Raimundo G, Carrasqueira H, Albuquerque I, Rodrigues J, Andrade L, Jesus LV, Evangelista MC, Duarte MP, Fraga M, Nunes PA, Santos Z. Orientações Nutricionais na Cirurgia Bariátrica/Metabólica - Recomendações da Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade (SPEO). *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. 2020.
23. Kheniser K, Saxon DR, Kashyap SR. Long-Term Weight Loss Strategies for Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106(7):1854-66.
24. Castelnuovo G, Pietrabissa G, Manzoni GM, Cattivelli R, Rossi A, Novelli M, et al. Cognitive behavioral therapy to aid weight loss in obese patients: current perspectives. *Psychol Res Behav Manag*. 2017; 10:165-73.
25. Waller G, Tatham M, Turner H, Mountford VA, Bennetts A, Bramwell K, et al. A 10-session cognitive-behavioral therapy (CBT-T) for eating disorders: Outcomes from a case series of nonunderweight adult patients. *Int J Eat Disord*. 2018; 51(3):262-69.
26. Agras WS, Bohon C. Cognitive Behavioral Therapy for the Eating Disorders. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2021; 17(Volume 17, 2021):417-38.
27. Moraes ADS, Padovani RDC, La Scala Teixeira CV, Cuesta MGS, Gil SDS, de Paula B, et al. Cognitive Behavioral Approach to Treat Obesity: A Randomized Clinical Trial. *Front Nutr*. 2021; 8:611217.
28. Ryan DH, Kahan S. Guideline Recommendations for Obesity Management. *Med Clin North Am*. 2018; 102(1):49-63.
29. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019; 15(5):288-98.
30. Dulloo AG, Montani JP. Pathways from dieting to weight regain, to obesity and to the metabolic syndrome: an overview. *Obes Rev*. 2015; 16 Suppl 1:1-6.
31. Blomain ES, Dirhan DA, Valentino MA, Kim GW, Waldman SA. Mechanisms of Weight Regain following Weight Loss. *International Scholarly Research Notices*. 2013; 2013(1):210524.
32. Hall KD, Kahan S. Maintenance of Lost Weight and Long-Term Management of Obesity. *Med Clin North Am*. 2018; 102(1):183-97.
33. Welsh EM, Jeffery RW, Levy RL, Langer SL, Flood AP, Jaeb MA, Laqua PS. Measuring Perceived Barriers to Healthful Eating in Obese, Treatment-seeking Adults. *Journal of Nutrition Education and Behavior*. 2012; 44(6):507-12.
34. Baillot A, Chenail S, Barros Polita N, Simoneau M, Libourel M, Nazon E, et al. Physical activity motives, barriers, and preferences in people with obesity: A systematic review. *PLoS One*. 2021; 16(6):e0253114.
35. Binsaeed B, Aljohani FG, Alsobiai FF, Alraddadi M, Alrehaili AA, Alnahdi BS, et al. Barriers and Motivators to Weight Loss in People With Obesity. *Cureus*. 2023; 15(11):e49040.
36. Gearhardt AN, White MA, Masheb RM, Morgan PT, Crosby RD, Grilo CM. An examination of the food addiction construct in obese patients with binge eating disorder. *Int J Eat Disord*. 2012; 45(5):657-63.
37. Latner JD, Puhl RM, Murakami JM, O'Brien KS. Food addiction as a causal model of obesity. Effects on stigma, blame, and perceived psychopathology. *Appetite*. 2014; 77:79-84.

38. Meule A. Back by Popular Demand: A Narrative Review on the History of Food Addiction Research. *Yale J Biol Med.* 2015; 88(3):295-302.
39. Gearhardt AN, Corbin WR, Brownell KD. Food addiction: an examination of the diagnostic criteria for dependence. *J Addict Med.* 2009; 3(1):1-7.
40. Naish K, MacKillop J, Balodis I. The Concept of Food Addiction: a Review of the Current Evidence. *Current Behavioral Neuroscience Reports.* 2018; 5
41. Max B. This and that: chocolate addiction, the dual pharmacogenetics of asparagus eaters, and the arithmetic of freedom. *Trends Pharmacol Sci.* 1989; 10(10):390-3.
42. Meule A, Gearhardt AN. Food Addiction in the Light of DSM-5. *Nutrients.* 2014; 6(9):3653-71.
43. Meule A. How Prevalent is "Food Addiction"? *Front Psychiatry.* 2011; 2:61.
44. Ghanbari N, Nooripour R, Firoozabadi A, Var TSP, Wisniewski P, Hosseini SR. Psychometric assessment of Persian translation of Yale Food Addiction Scale Version 2.0 (YFAS 2.0) in Iranian college students. *Journal of Eating Disorders.* 2022; 10(1):158.
45. Torres S, Camacho M, Costa P, Ribeiro G, Santos O, Vieira FM, et al. Psychometric properties of the Portuguese version of the Yale Food Addiction Scale. *Eat Weight Disord.* 2017; 22(2):259-67.
46. Gonçalves S, Moreira C, Machado B, Bastos B, Vieira A. Psychometric properties and convergent and divergent validity of the Portuguese Yale Food Addiction Scale 2.0 (P-YFAS 2.0). *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity.* 2022; 27
47. Vasiliu O. Current Status of Evidence for a New Diagnosis: Food Addiction- A Literature Review. *Front Psychiatry.* 2021; 12:824936.
48. LaFata E, Chao A, Allison K. Advances in the Neurobiology of Food Addiction. *Current Behavioral Neuroscience Reports.* 2021; 8:1-10.
49. Oliveira J, Colombarolli MS, Cordás TA. Prevalence and correlates of food addiction: Systematic review of studies with the YFAS 2.0. *Obes Res Clin Pract.* 2021; 15(3):191-204.
50. Long CG, Blundell JE, Finlayson G. A Systematic Review of the Application And Correlates of YFAS-Diagnosed 'Food Addiction' in Humans: Are Eating-Related 'Addictions' a Cause for Concern or Empty Concepts? *Obes Facts.* 2015; 8(6):386-401.
51. Shell A, Firmin M. Binge Eating Disorder and Substance Use Disorder: A Case for Food Addiction. *Psychological Studies.* 2017; 62
52. LaFata E, Joyner M, Potenza M, Grilo C, Gearhardt A. Current Considerations Regarding Food Addiction. *Current psychiatry reports.* 2015; 17:563.
53. Hebebrand J, Albayrak Ö, Adan R, Antel J, Dieguez C, de Jong J, et al. "Eating addiction", rather than "food addiction", better captures addictive-like eating behavior. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014; 47:295-306.
54. Colantuoni C, Schwenker J, McCarthy J, Rada P, Ladenheim B, Cadet JL, et al. Excessive sugar intake alters binding to dopamine and mu-opioid receptors in the brain. *Neuroreport.* 2001; 12(16):3549-52.
55. Wiss DA, Avena N, Rada P. Sugar Addiction: From Evolution to Revolution. *Front Psychiatry.* 2018; 9:545.
56. Graça P GM, Santos A, Sousa SM. Redução do consumo de açúcar em Portugal: evidência que justifica a ação. *Direção-Geral da Saúde;* 2015.

57. Peters A. Does sugar addiction really cause obesity? *Front Neuroenergetics*. 2012; 3:11.
58. Markus CR, Rogers PJ, Brouns F, Schepers R. Eating dependence and weight gain; no human evidence for a 'sugar-addiction' model of overweight. *Appetite*. 2017; 114:64-72.
59. Colantuoni C, Rada P, McCarthy J, Patten C, Avena NM, Chadeayne A, Hoebel BG. Evidence that intermittent, excessive sugar intake causes endogenous opioid dependence. *Obes Res*. 2002; 10(6):478-88.
60. Avena NM, Bocarsly ME, Rada P, Kim A, Hoebel BG. After daily bingeing on a sucrose solution, food deprivation induces anxiety and accumbens dopamine/acetylcholine imbalance. *Physiol Behav*. 2008; 94(3):309-15.
61. Kim S, Shou J, Abera S, Ziff EB. Sucrose withdrawal induces depression and anxiety-like behavior by Kir2.1 upregulation in the nucleus accumbens. *Neuropharmacology*. 2018; 130:10-17.
62. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Wilson WL. Sugar addiction: is it real? A narrative review. *Br J Sports Med*. 2018; 52(14):910-13.
63. Wilson GT. Eating disorders, obesity and addiction. *Eur Eat Disord Rev*. 2010; 18(5):341-51.
64. Juarascio AS, Srivastava P, Presseller EK, Lin M, Patarinski AGG, Manasse SM, Forman EM. Using Continuous Glucose Monitoring to Detect and Intervene on Dietary Restriction in Individuals With Binge Eating: The SenseSupport Withdrawal Design Study. *JMIR Form Res*. 2022; 6(12):e38479.
65. Bernard P Rangé GAM. Terapia cognitivo-comportamental de transtornos de abuso de álcool e drogas. *Revista de Psiquiatria*. 2008.
66. Wenzel A. Basic Strategies of Cognitive Behavioral Therapy. *Psychiatr Clin North Am*. 2017; 40(4):597-609.
67. Pierce RC, Kumaresan V. The mesolimbic dopamine system: the final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse? *Neurosci Biobehav Rev*. 2006; 30(2):215-38.
68. Alcaro A, Huber R, Panksepp J. Behavioral functions of the mesolimbic dopaminergic system: an affective neuroethological perspective. *Brain Res Rev*. 2007; 56(2):283-321.
69. Volkow ND, Wise RA, Baler R. The dopamine motive system: implications for drug and food addiction. *Nat Rev Neurosci*. 2017; 18(12):741-52.
70. Solinas M, Belujon P, Fernagut PO, Jaber M, Thiriet N. Dopamine and addiction: what have we learned from 40 years of research. *J Neural Transm (Vienna)*. 2019; 126(4):481-516.
71. Volkow ND, Fowler JS, Wang G-J, Swanson JM, Telang F. Dopamine in Drug Abuse and Addiction: Results of Imaging Studies and Treatment Implications. *Archives of Neurology*. 2007; 64(11):1575-79.
72. Drugs, Brains, and Behaviour: The science of addiction National Institute on Drug Abuse; 2020. Disponível em: <https://nida.nih.gov/publications/drugs-brains-behavior-science-addiction/drugs-brain>.
73. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D, Telang F. Addiction: beyond dopamine reward circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108(37):15037-42.
74. Wise RA, Jordan CJ. Dopamine, behavior, and addiction. *J Biomed Sci*. 2021; 28(1):83.
75. Shariff M, Quik M, Holgate J, Morgan M, Patkar OL, Tam V, et al. Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor Modulators Reduce Sugar Intake. *PLoS One*. 2016; 11(3):e0150270.

76. Rada P, Avena NM, Hoebel BG. Daily bingeing on sugar repeatedly releases dopamine in the accumbens shell. *Neuroscience*. 2005; 134(3):737-44.
77. Grimm JW, Fyall AM, Osincup DP. Incubation of sucrose craving: effects of reduced training and sucrose pre-loading. *Physiol Behav*. 2005; 84(1):73-9.
78. Avena NM, Long KA, Hoebel BG. Sugar-dependent rats show enhanced responding for sugar after abstinence: evidence of a sugar deprivation effect. *Physiol Behav*. 2005; 84(3):359-62.
79. Vanderschuren LJ, Everitt BJ. Drug seeking becomes compulsive after prolonged cocaine self-administration. *Science*. 2004; 305(5686):1017-9.
80. Avena NM, Hoebel BG. A diet promoting sugar dependency causes behavioral cross-sensitization to a low dose of amphetamine. *Neuroscience*. 2003; 122(1):17-20.
81. Avena NM, Hoebel BG. Amphetamine-sensitized rats show sugar-induced hyperactivity (cross-sensitization) and sugar hyperphagia. *Pharmacol Biochem Behav*. 2003; 74(3):635-9.
82. Gosnell BA. Sucrose intake enhances behavioral sensitization produced by cocaine. *Brain Res*. 2005; 1031(2):194-201.

