



MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CATARINA SOFIA DELGADO NUNES

Estimulação Cerebral Profunda: uma opção no tratamento das Perturbações do Comportamento Alimentar?

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE NEUROCIRURGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

Dr^a DANIELA PEREIRA DE MATOS

PROFESSOR DOUTOR MARCOS DANIEL DE BRITO DA SILVA BARBOSA

FEVEREIRO/2023

Artigo de revisão

Título: *Estimulação cerebral profunda: uma opção no tratamento das perturbações do comportamento alimentar?*

Autor: Catarina Sofia Delgado Nunes

Orientador: Dr^a Daniela Pereira de Matos

Co-orientador: Professor Doutor Marcos Daniel de Brito da Silva Barbosa

Afiliação:

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal; Endereço de correio eletrónico: catarinasdelgadonunes@gmail.com

Serviço de Neurocirurgia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal; Endereço de correio eletrónico: matosdp@gmail.com; Morada: Praceta Professor Mota Pinto, 3004-561 Coimbra

Índice

Glossário de Abreviaturas	4
Resumo.....	6
Abstract.....	7
1. Introdução	8
2. Metodologia.....	10
3. Anorexia Nervosa.....	11
3.1. Papel da ECP na anorexia nervosa.....	12
3.2. Alvos na AN	14
3.2.1. Núcleo Accumbens e VC/VS.....	14
3.2.2. Cíngulo subcaloso (SCC).....	20
3.2.3. Núcleo do leito da Estria Terminal (NLET)	27
3.2.4. Braço anterior da cápsula interna (BACI)	29
3.3. Efeitos adversos.....	30
3.4. Limitações.....	33
3.5. Futuro da ECP na AN.....	36
4. ECP nas restantes PCAs	37
5. Conclusão	39
6. Agradecimentos	40
7. Referências bibliográficas	41

Glossário de Abreviaturas

AN - Anorexia Nervosa

AN-R – Anorexia Nervosa do tipo Restritivo

AN-P – Anorexia Nervosa do tipo Purgativo

BACI – Braço anterior da cápsula interna

BAI – *Beck Anxiety Inventory*

BDI – *Beck Depression Inventory*

BES – *Binge Eating Scale*

BITE – *Bulimic Investigatory Test Edinburgh*

BUT – Body Uneasiness Test

BN - Bulimia Nervosa

CIA – *Clinical Impairment Assessment*

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

DTI – Imagem de tensor de difusão

EAT-26 - *Eating Attitude Test-26*

ECP – Estimulação cerebral profunda

EDE – *Eating Disorder Examination Questionnaire*

ED-QOL – *Eating Disorder Quality of Life*

EEG – Eletroencefalograma

EMA - *European Medicines Agency*

FDA - *Food and Drug Administration*

GAF – *Global Assessment of Functioning*

HAM-A - *Hamilton Anxiety Rating Scale*

HAM-D - *Hamilton Depression Rating Scale*

IMC – Índice de Massa Corporal

MADRS – *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*

MAIA – *Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness*

MINI – *Mini-Internacional Neuropsychiatric Interview*

MMSE – *Mini-Mental State Examination*

NAC – Núcleo Accumbens

NLET – Núcleo de leito da Estria Terminal

PAG – Perturbação de Ansiedade Generalizada

PAINE - Perturbação da Alimentação e da Ingestão Não Especificada

PAIOE - Perturbação da Alimentação e da Ingestão com Outra Especificação

PCA - Perturbações do Comportamento Alimentar

PDM – Perturbação Depressiva Major

PET – Tomografia por emissão de positrões

PIAC - Perturbação de Ingestão Alimentar Compulsiva

PIAE/R - Perturbação de Ingestão Alimentar Evitante/Restritiva

POC – Perturbação obsessivo-compulsiva

PTSD – Perturbação de Stress Pós-Traumático

QOLS – *Quality of Life Scale*

SCC – Cíngulo subcaloso

SDSS – *Social Disability Screening Schedule*

SF-36 – *Short Form Health Survey*

SHAPS – *Snaith-Hamilton Pleasure Scale*

TCC-E - Terapia cognitivo-comportamental adaptada a PCAs

VC/VS – Cápsula ventral/Stratium ventral

WHOQUAL-BREF – World Health Organization Quality of Life Scale

Y-BOCS - *Yale-Brown Obsession-Compulsion Scale*

YBC-EDS - *Yale-Brown-Cornell Eating Disorder Scale*

Resumo

Introdução: A Estimulação Cerebral Profunda (ECP) é um procedimento neurocirúrgico preciso e minimamente invasivo que permite a modulação de circuitos neuronais de modo reversível, sem provocar dano relevante no tecido cerebral. É uma técnica dinâmica e que proporciona um tratamento individualizado através do ajuste dos parâmetros de estimulação de acordo com a resposta do doente. Está aprovado, e tem sido utilizado com sucesso, no tratamento de patologias como a Doença de Parkinson, distonia, tremor essencial, epilepsia e perturbação obsessivo-compulsiva (POC). Devido ao seu sucesso nestas patologias, em particular na POC, a ECP tem sido testada no tratamento de outros distúrbios psiquiátricos, nomeadamente nas perturbações do comportamento alimentar (PCA). Tendo em conta a elevada prevalência e mortalidade destas perturbações, este trabalho tem como objetivo reunir e sumarizar a evidência existente acerca da aplicação da ECP nas PCAs, e de modo mais aprofundado na anorexia nervosa (AN), e avaliar a sua segurança e viabilidade nestas patologias.

Metodologia: Para a realização desta revisão foram analisados artigos originais, artigos de revisão narrativa, artigos de revisão sistemática e ensaios clínicos obtidos através de uma pesquisa na plataforma PubMed e escolhidos de acordo com a sua relevância e adequação ao tema.

Discussão: Vários estudos demonstraram alterações estruturais e metabólicas entre doentes com PCAs e controlos saudáveis em vários circuitos neuronais, justificando assim a aplicação da ECP nestas patologias. Na AN os alvos estudados foram: núcleo accumbens, cíngulo subcaloso, núcleo de leito da estria terminal e o braço anterior da cápsula interna. Apesar da disparidade metodológica verificada entre os estudos, foram descritos resultados promissores na generalidade dos estudos, com aumento do IMC e melhoria significativa do comportamento alimentar e da sintomatologia psiquiátrica associada. Já na perturbação da ingestão alimentar compulsiva e na obesidade os alvos mais estudados foram o núcleo accumbens e o hipotálamo lateral e ventromedial, verificando-se na maioria dos casos uma diminuição do IMC. Os estudos relataram poucos efeitos adversos, geralmente transitórios.

Conclusão: Atendendo aos bons resultados demonstrados até à data e ao perfil de segurança da ECP, esta parece ser uma opção promissora no tratamento das PCAs. No entanto, mais estudos são necessários, nomeadamente com seguimento a longo prazo.

Palavras-Chave: estimulação cerebral profunda, perturbações do comportamento alimentar, anorexia nervosa, perturbação de ingestão alimentar compulsiva e obesidade

Abstract

Introduction: Deep Brain Stimulation (DBS) is a precise and minimally invasive neurosurgical procedure that allows modulation of neuronal circuits in a reversible way, without relevant tissue damage. It is a dynamic technique and provides individualized treatment through adjustment of stimulation parameters according to the patient's response. It is approved, and has been used with success, in the treatment of pathologies such as Parkinson's disease, dystonia, essential tremor, epilepsy, and obsessive-compulsive disorder (OCD). Due to its success in these disorders, particularly in OCD, DBS has been tested in the treatment of other psychiatric disorders, in particular eating disorders (ED). Given the high prevalence and mortality of these disorders, this paper aims to review and summarize the current evidence on the application of DBS in EDs, and more specifically in anorexia nervosa (AN), and to evaluate its safety and feasibility in these disorders.

Methods: For this review, original articles, narrative reviews, systematic reviews, and clinical trials were analyzed through a search on the PubMed platform and chosen according to their relevance and adequacy to the theme.

Discussion: Several studies have demonstrated structural and metabolic differences between patients with EDs and healthy controls in several neuronal circuits, justifying the application of DBS in these pathologies. In anorexia nervosa the targets studied were: nucleus accumbens, subcallosal cingulate, bed nucleus of the stria terminalis, and the anterior limb of the internal capsule. Despite the methodological disparity between studies, promising results were described in most studies, with an increase in BMI and significant improvement in eating behavior and associated psychiatric symptoms. In binge eating disorder and obesity, the most studied targets were the nucleus accumbens and the lateral and ventromedial hypothalamus, most of them showing a decrease in BMI. The studies reported few adverse effects, generally transient.

Conclusion: Given the good results to date and the good safety profile of DBS, it appears to be a promising option in the treatment of EDs. However, more studies are needed, especially with long-term follow-up.

Keywords: Deep brain stimulation, eating disorders, anorexia nervosa, binge eating disorder and obesity

1. Introdução

A estimulação cerebral profunda (ECP) é um procedimento cirúrgico que tem como objetivo modificar a atividade de um circuito neuronal através de uma corrente elétrica aplicada em regiões cerebrais específicas, com uma multiplicidade de efeitos que permite reequilibrar circuitos, sem dano relevante no tecido. (1,2)

A cirurgia envolve a implantação de elétrodos em alvos anatómicos pré-determinados em estudo por ressonância magnética (planeamento direto) ou por referências indiretas (anatómicas ou estereotáxicas), que serão estimulados através de uma corrente elétrica gerada por um gerador de impulso, colocado geralmente a nível subcutâneo infraclavicular. Após a intervenção cirúrgica é realizada a programação da estimulação através do ajuste da amplitude, intensidade e frequência. Estes ajustes são feitos de forma individualizada, de acordo com a resposta do doente, os efeitos adversos verificados e o efeito terapêutico desejado. (3,4)

Este procedimento cirúrgico surgiu, na área da Psiquiatria, por evolução dos primórdios da psicocirurgia, conceito que teve especial destaque graças ao neurologista português Egas Moniz, que ganhou o prémio Nobel da Medicina em 1949, pelos seus estudos acerca do efeito da lobotomia no tratamento dos distúrbios psiquiátricos. (5) Estes procedimentos tiveram um enorme sucesso devido à falta de alternativas terapêuticas viáveis, à data, para as patologias do foro da saúde mental.(6) No entanto, a natureza inicialmente destrutiva e irreversível destes procedimentos e o grande leque de efeitos secundários levantaram questões éticas importantes, contribuindo para a estigmatização da aplicação da neurocirurgia em distúrbios psiquiátricos e para o declínio da sua prática. (7)

Assim, ao longo dos anos foram feitos vários avanços no sentido de tornar estes procedimentos mais focalizados e precisos, evitando a lesão indiscriminada e desnecessária de tecido neuronal. Foi com este objetivo que a estimulação elétrica, procedimento não lesional, não destrutivo e reversível, começou a ser testada em substituição das lesões permanentes. (6) No entanto, foi nas doenças do movimento, que em 1975, Natalia Betchereva estudou pela primeira vez os efeitos da ECP, e mais tarde, Benabid deu continuidade ao seu trabalho, estabelecendo a sua segurança e eficácia neste tipo de patologias. (6,8)

A ECP foi posteriormente aprovada pela FDA (*Food and Drug Administration*) e, mais tarde, pela EMA (*European Medicines Agency*) como opção terapêutica no tratamento do tremor essencial, doença de Parkinson, distonia e epilepsia. (9)

A sua aplicação nestas patologias permitiu demonstrar o bom perfil de segurança desta técnica e o seu carácter reversível e ajustável, através da manipulação dos parâmetros de

estimulação. Isto, aliado à evolução da neuroimagem e ao cada vez maior interesse e esforço na compreensão do mecanismo fisiopatológico das doenças psiquiátricas, fez com que a ECP fosse apontada como potencial opção no tratamento destas patologias. (6) Consequentemente, vários estudos têm sido efetuados neste sentido e, atualmente a ECP encontra-se já aprovada pela FDA e EMA para o tratamento da perturbação obsessivo-compulsiva (POC) e tem sido testada em outras patologias como a perturbação depressiva major (PDM), distúrbios de adição de substâncias, esquizofrenia, distúrbios de stress pós-traumático (PTSD), autismo, distúrbios de ansiedade e perturbações do comportamento alimentar. (3,10)

As perturbações do comportamento alimentar (PCA) designam-se por perturbações persistentes que resultam na alteração dos hábitos de ingestão com comprometimento significativo da saúde e do funcionamento psicossocial, não sendo secundárias a uma condição médica geral, nem a outra doença psiquiátrica. (11)

O *DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)* classifica as PCA em: anorexia nervosa (AN), bulimia nervosa (BN), perturbação de ingestão alimentar evitante/restritiva (PIAE/R), perturbação de ingestão alimentar compulsiva (*binge eating*) (PIAC), perturbação da alimentação da ingestão com outra especificação (PAIOE), perturbação da alimentação e da ingestão não especificada (PAINE) e Pica. (11)

As PCAs têm progressivamente vindo a tornar-se num grave problema de saúde pública, tendo em conta o aumento da prevalência e incidência nas últimas décadas. Estima-se que em 2019 cerca de 55,5 milhões de pessoas sofriam de algum tipo de PCA, o que corresponde a uma prevalência mundial de 4 a 6%. (12,13) A esta elevada prevalência somam-se as elevadas taxas de casos refratários aos tratamentos convencionais, assim como o facto de anorexia nervosa representar a maior taxa de mortalidade de entre os distúrbios psiquiátricos, quer por suicídio quer pelas complicações médicas associadas. (12) Por este motivo, tornou-se crucial investir no estudo do tratamento destas perturbações e encontrar novas alternativas terapêuticas eficazes e seguras. É neste sentido que a ECP surge como uma alternativa promissora no tratamento destes doentes.

Deste modo, este trabalho pretende reunir e sumarizar a evidência existente acerca da aplicação desta técnica nas PCAs e avaliar a sua segurança e viabilidade nestas perturbações. Será dado maior ênfase à anorexia nervosa, uma vez que se trata da PCA que mais estudos tem sobre o tópico em estudo e a mais associada a complicações médicas e, consequentemente, a maiores taxas de mortalidade.

2. Metodologia

Para a realização desta revisão foi elaborada uma pesquisa na plataforma PubMed no dia 10 de outubro de 2022, utilizando várias combinações entre as seguintes palavras-chave: *deep brain stimulation, eating disorders, anorexia nervosa, binge eating disorder, obesity* e *bulimia nervosa*.

A pesquisa foi restringida a artigos escritos na língua inglesa ou portuguesa e foram recolhidos os resultados até à data da consulta, obtendo um total de 385 resultados.

Estes foram analisados, através do título e do *abstract*, e selecionados pela sua relevância e adequação ao tema em questão, excluindo artigos repetidos e artigos sobre estudos animais. Foram considerados artigos originais, artigos de revisão narrativa, artigos de revisão sistemática e ensaios clínicos.

Adicionalmente, artigos relevantes referenciados pelos artigos inicialmente escolhidos foram também considerados.

Uma vez que a anorexia nervosa foi a PCA que apresentou mais resultados e, tendo em conta a sua relevância e a vastidão de informação acerca da mesma, a revisão dará maior ênfase a esta patologia.

3. Anorexia Nervosa

A anorexia nervosa caracteriza-se por: 1) baixo peso (definido como 15% abaixo do nível normal mínimo ou IMC < 17,5 kg/m²) e acentuada restrição alimentar, 2) medo intenso de ganhar peso e 3) distorção da imagem corporal. (11)

Este distúrbio pode apresentar-se sob 2 tipos: 1) AN do tipo restritivo (AN-R), em que há uma restrição intensa da ingestão calórica, ou seja, a perda de peso é conseguida pelos doentes através de dieta e jejum e 2) AN tipo purgativo (AN-P), em que a perda de peso é atingida pela indução do vômito, da utilização de diuréticos ou enemas e do exercício físico excessivo. A evolução da doença tem um curso flutuante, podendo transitar entre um tipo e outro. (11)

A etiologia da AN é complexa e os mecanismos exatos subjacentes ao desenvolvimento da doença ainda não se encontram totalmente esclarecidos. Sabe-se, no entanto, que se trata de uma etiologia multifatorial, em que fatores genéticos, ambientais, socio-culturais, neuroquímicos e neurobiológicos parecem contribuir para o desenvolvimento e manutenção da doença. (14)

A AN tem uma incidência de 8 por cada 100.000 pessoas por ano, sendo maior entre mulheres jovens, com idades compreendidas, entre os 15 e 35 anos. Estima-se uma prevalência ao longo da vida na mulher entre 0,9% e 4% e apenas 0,3% nos homens. (15–17)

O período prolongado de restrição calórica faz com que comorbilidades médicas graves, como distúrbios hidroeletrólíticos e arritmias cardíacas, sejam frequentes. Por este motivo e pelas altas taxas de suicídio, a anorexia apresenta uma taxa de mortalidade de cerca de 5,9%, sendo o distúrbio psiquiátrico com maior taxa de mortalidade. (18)

Uma vez que a maior parte dos sintomas são efeito direto da extrema restrição calórica, revertendo-se quando o peso é recuperado, o principal objetivo do tratamento convencional é a recuperação ponderal. Este tratamento tem como base a psicoterapia, com especial ênfase para a terapia familiar, que se tem mostrado particularmente eficaz em crianças e adolescentes, e na terapia cognitivo-comportamental adaptada a PCAs (TCC-E). (19) A nível farmacológico são usados antidepressivos ou antipsicóticos, no entanto estes não mostraram benefício no ganho ponderal ou nos sintomas psicológicos, à exceção da olanzapina que mostrou melhorias no ganho de peso. (19)

No entanto, esta é uma patologia de difícil tratamento, uma vez que muitos doentes são relutantes em aceitá-lo e em mudar o comportamento devido ao medo intenso de ganhar peso característico da doença. Estima-se que cerca de 20% dos doentes sejam refratários à psicoterapia e à terapêutica farmacológica, sendo os adultos aqueles que têm uma resposta mais limitada ao tratamento com maior taxa de recidiva. (19,20) Por este motivo e pela grande

taxa de complicações e de mortalidade torna-se essencial o investimento em novas modalidades terapêuticas para esta patologia.

3.1. Papel da ECP na anorexia nervosa

Como referido anteriormente, a AN tem uma etiologia multifatorial, na qual se pensa estarem envolvidos vários fatores, de entre os quais, fatores neurobiológicos.

Os avanços verificados ao nível da imagem nas últimas décadas permitiram identificar alterações em várias estruturas anatómicas cerebrais nos doentes com AN, conduzindo assim a uma melhor compreensão dos circuitos neuronais envolvidos na anorexia. (21)

Deste modo, vários estudos têm demonstrado diferenças estruturais e funcionais (nomeadamente, diferenças na oxigenação cerebral, na ativação e no metabolismo da glicose) entre doentes com AN e controlos saudáveis, em regiões como o córtex cingulado subcaloso (SCC), córtex pré-frontal, amígdala, ínsula, estriado ventral/núcleo accumbens (NAc), braço anterior da cápsula interna (BACI) e a região parietal. (21–26)

Hayes et al., fizeram um estudo com 8 doentes com AN, onde pretendiam avaliar a existência de alterações nestes doentes comparativamente a 8 controlos saudáveis semelhantes em termos de idade e género. Esta avaliação foi feita através de imagens de tensor de difusão (DTI), técnica de ressonância magnética que permite perceber a organização axonal cerebral pela visualização das conexões da substância branca, facilitando o estudo do trajeto dos feixes nervosos. Desta forma, os autores encontraram várias diferenças nos padrões de conectividade entre os doentes controlo e os doentes com AN. Foi descrita uma maior conectividade das regiões corticais pré-frontais e parieto-occipitais esquerdas, que explicam o anormal processamento emocional frequentemente presente nestes doentes, e uma menor conectividade no tálamo. Além disto, foi também detetada uma diminuição da anisotropia fracional no BACI e no feixe fronto-occipital (a anisotropia fracional reflete o grau de anisotropia do processo de difusão, em que um valor de zero indica total isotropia - move-se em qualquer direção- indicando uma menor integridade do tecido, e um valor de 1 reflete um fluxo linear ao longo de 1 eixo apenas – maior integridade do tecido). Esta diminuição no feixe fronto-occipital pode justificar as percepções corporais alteradas e a alteração no BACI indica existência de provável disfunção ao nível afetivo. (24)

Estas alterações que têm sido documentadas a nível imagiológico, sugerem que a AN esteja intimamente relacionada com disfunções essencialmente do sistema límbico (24) e justificam muitas das alterações existentes nestes doentes, nomeadamente ao nível da regulação afetiva, do processamento emocional, da percepção e da recompensa (26)

De realçar que, uma vez que a AN é uma condição heterogénea, postula-se que esta se deve a uma disfunção em vários circuitos, existindo sobreposição entre eles e podendo não ser possível atribuir a causa a um único circuito ou a uma única região anatómica. (26)

Apesar de as complicações médicas serem a causa das elevadas taxas de mortalidade, as anomalias cerebrais parecem ser as responsáveis pela origem e manutenção da doença. (26) Neste sentido, parece plausível que as estratégias terapêuticas possam atuar nos circuitos disfuncionais, através de técnicas de neuromodulação, como é o caso da ECP, e assim, possam ser capazes de alterar a evolução da doença. (26,27)

Além disso, sabe-se que muitos doentes com AN têm outros distúrbios psiquiátricos concomitantes, sendo os mais frequentes a PDM, POC e as perturbações de ansiedade. (18,21,28) Estas perturbações abrangem características comuns, como os sintomas depressivos, comportamentos compulsivos e elevados níveis de ansiedade, o que nos leva a acreditar que possam partilhar os circuitos disfuncionais envolvidos subjacentes. (28) A POC e a PDM já demonstraram responder à ECP, e por isso, tendo em conta as semelhanças clínicas e neurobiológicas entre estas patologias, colocou-se a hipótese de a ECP poder exercer efeitos semelhantes na AN. (10,26,29,30)

Por estes motivos, tem havido um interesse crescente na aplicação da ECP na AN, tendo, até ao momento, sido realizados 17 estudos que envolveram um total de 93 participantes (91 mulheres e apenas 2 homens). Os locais de estimulação estudados foram: NAc (n=7), SCC (n=7), NLET (n=2), BACI (n=1), VC/VS (n=1). Em 3 casos a ECP foi realizada com outra indicação primária, como POC ou PDM, mas os doentes tinham anorexia concomitante. (30–32)

3.2. Alvos na AN

3.2.1. Núcleo Accumbens e VC/VS

O estriado ventral (VS) é constituído pelo NAc e pelo tubérculo olfativo, e pensa-se que está criticamente envolvido no processamento de recompensa, cognição, na aprendizagem e na regulação do comportamento emocional. (33)

O NAc, em particular, tem mostrado ser a estrutura central no processo da recompensa, via que parece particularmente alterada nos doentes com AN. Supõem-se que, nesta população, as premissas dos circuitos do prazer estejam invertidas, ou seja, a ingestão alimentar não é um comportamento prazeroso, pelo contrário, é a restrição alimentar que é vista como fonte de prazer. (26) Esta teoria é apoiada por estudos de imagem que têm demonstrado diferentes padrões de ativação entre recompensas tipicamente definidas como positivas e negativas entre doentes com anorexia e controlos saudáveis. (26,34)

Deste modo, pressupõe-se que pela normalização do mecanismo de recompensa alterado subjacente à AN se possa alterar o tratamento da mesma.(28)

A ECP do NAc tem mostrado eficácia na POC e, tendo em conta a sobreposição de circuitos alterados que se pensa existir entre estas duas patologias, o NAc surge como um alvo promissor também para o tratamento da AN.(35)

O NAc tem sido objeto de estudo e vários casos têm sido reportados, sendo que, até ao momento, 52 doentes com AN foram submetidos a ECP do NAc. A grande maioria obteve resultados positivos, tendo-se verificado em quase todos um aumento do IMC. Os estudos neste alvo encontram-se descritos na tabela 1. (14,17,25,27,31,35–37)

Wu et al. reportaram, em 2013, resultados da estimulação no NAc em 4 doentes do género feminino. Durante um período médio de seguimento de 38 meses, verificou-se um aumento médio de 65% do peso corporal, com o IMC médio a aumentar de 11,9 para 19,6 Kg/m². Todas as participantes deste estudo atingiram mais do que 85% do peso corporal previsto e deixaram de preencher os critérios de diagnóstico para AN. A estimulação teve também um efeito benéfico ao nível das comorbilidades psiquiátricas concomitantes com redução do *Yale-Brown Obsession-Compulsion Scale* (Y-BOCS) de 20 para 1,7 e do *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM-A) de 19 para 2. (14) No entanto, estes dados devem ser interpretados com algum cuidado, uma vez que todas as participantes eram adolescentes com menos de 2,5 anos de evolução da doença e, segundo a história natural da AN, é frequente uma resolução após 4-5 anos com o tratamento convencional. (6)

Wang et al. demonstraram o benefício da ECP em 2 doentes que verificaram um aumento considerável de peso, passando a apresentar um IMC dentro dos valores de normalidade. Além disto, descreveram também diminuição das escalas de ansiedade, sintomas

depressivos e obsessivos, assim como uma melhoria no desempenho cognitivo e na memória, objetivada através do *Eysenck Personality Questionnaire*. (36)

Um caso de ECP dirigida à POC, numa mulher com AN concomitante foi reportado por *McLaughlin et al.* Este descreveu um aumento do IMC de 17,4 para 19,6 Kg/m² e uma diminuição considerável das preocupações em relação à ingestão alimentar. (31)

O estudo com maior amostra efetuado até à data foi realizado em 2020 por *Liu et al.*, em que 29 doentes do género feminino foram submetidas a ECP do NAc, sendo seguidos durante um período de 2 anos. Um dos doentes não completou o seguimento clínico, por questões não médicas. Foi descrito um aumento constante do IMC durante o seguimento, com 12/28 doentes a atingirem um IMC normal ao fim de 2 anos e 5/28 verificaram um aumento de 30% do peso, atingindo um IMC muito perto do intervalo da normalidade (IMC 16-18,5). No entanto, 11/28 mantiveram um IMC abaixo do normal. Além disto, foi relatada uma redução significativa nos valores médios das escalas de humor, ansiedade, compulsões e obsessões e na função social. De destacar, que, neste estudo, o IMC atingido pelos doentes com AN-P (IMC médio 16,20 Kg/m²) foi muito inferior àquele obtido pelos doentes com AN-R (IMC médio 19,66 kg/m²), o que sugere que a ECP do NAc seja menos eficaz nos doentes com AN-P. (27)

Já *Arroteia et al.*, descreveram um caso de uma mulher de 42 anos com uma AN com 26 anos de evolução que, apesar de ter verificado um aumento de 46,9% do peso no período de um ano, verificou um agravamento dos comportamentos alimentares e dos episódios purgativos, o que levou a participante a pedir interrupção da estimulação. (35)

Em 2020, *Martinez et al.*, também estudaram a segurança e eficácia da ECP em doentes com AN. Oito doentes foram submetidos a ECP do NAc ou do SCC, dependendo das suas comorbilidades e do tipo de AN. Uma vez que este estudo envolve também o SCC será descrito com maior detalhe no próximo capítulo. (37)

Mais recentemente, *Scaife et al.*, apresentaram resultados de 7 indivíduos submetidos a ECP do NAc, procurando perceber essencialmente o seu efeito na psicopatologia da AN, definindo a resposta como uma redução superior a 35% no *Eating Disorder Examination Score* (EDE). 3 participantes preencheram o critério de resposta, com uma redução média no EDE de 50,3%, com um dos indivíduos a verificar uma diminuição bastante significativa de 72,1%. Os restantes 4 não responderam, objetivando uma redução média no EDE de apenas 2,9%. Curiosamente os 3 doentes que obtiveram resposta tinham um diagnóstico de POC grave concomitante de início precoce, enquanto que dos que não responderam, apenas 1 tinha POC, mas este de início mais tardio. Este facto pode ser um indício de que os doentes com POC apresentam uma melhor resposta à estimulação, deixando em evidência que este pode ser um fator preditivo de resposta e que devem ser realizados estudos neste sentido. Além

disto, este estudo incluiu um mês como período cego de estimulação, onde durante 2 semanas o gerador de impulsos era desligado e nas outras 2 semanas estava ligado. Durante o período em que a neuromodulação estava desligada foi detetada uma exacerbação da sintomatologia relacionada com o comportamento alimentar, da depressão e da ansiedade. Esta exacerbação foi revertida quando o dispositivo foi ligado novamente, mantendo essa melhoria até ao final do estudo. Este protocolo revela um verdadeiro efeito benéfico da estimulação, permitindo excluir o efeito placebo. (17)

Por fim, referir o trabalho de *Zhang et al.*, que tinha como objetivo estudar o metabolismo da glicose em doentes com AN através de PET ^{18}F -FDG. Estes autores demonstraram alterações metabólicas significativas em várias regiões cerebrais: hipermetabolismo no lobo frontal, no hipocampo e amígdala, núcleo lentiforme (bilateral), ínsula esquerda e giro subcaloso e hipometabolismo no lobo parietal. Constataram também que a ECP do NAc é capaz de modular estas anormalidades metabólicas, uma vez que o hipermetabolismo detetado no lobo frontal, hipocampo e núcleo lentiforme diminuiu após a ECP. (25)

Tabela 1 – Síntese dos estudos de ECP do NAc em doentes com AN

Autor e ano da publicação	n	Dados clínicos	Alvo	Objetivos	Tempo de seguimento	Resultados	Efeitos adversos
Zhang et al., 2013 (25)	4 ♀	Idade média de 17A, AN-R, IMC médio de 12,12 e uma duração média de doença de 25,2M	NAc (bilateral)	Primário: Estudar o metabolismo da glicose em doentes com anorexia através de PET ¹⁸ F-FDG Secundário: Efeito da ECP no metabolismo da glicose	6M	Mostrou hipermetabolismo no lobo frontal, no lobo límbico (hipocampo e amígdala), núcleo lentiforme (bilateral), ínsula esquerda e giro subcaloso. Também mostrou hipometabolismo no lobo parietal. O hipermetabolismo no lobo frontal, hipocampo e núcleo lentiforme diminuiu após ECP	Não descritos
Wu et al., 2013 (14)	4 ♀	Idade média de 16,5A, duração média de doença de 18,5M, IMC médio 11,9, amenorreia com duração média de 11M Todos com comorbilidades psiquiátricas: 3 com POC (Y-BOCS 20), 1 com PAG (HAM-A 19)	NAc (bilateral)	Primário: Avaliar o efeito da ECP no IMC, na auto-percepção da imagem corporal, na ingestão compulsiva, comportamentos purgativos e restauração da menstruação Secundário: Avaliar efeito da ECP nos sintomas obsessivos e depressivos, através das escalas de Y-BOCS e HAM-A	Média: 38M (9-50M)	IMC médio: 19,6 Aumento médio de 65% do peso corporal Todos os doentes atingiram mais do que 85% do peso corporal previsto e deixaram de preencher critérios de diagnóstico de AN. Y-BOCS reduziu para 1,7, HAM-A para 2 O ciclo menstrual foi restaurado nas 4 doentes	Não se verificaram efeitos adversos
Wang et al., 2013 (36)	2 ♀	1 adolescente, 18 anos, com AN há 3A, IMC 12,9 1 adulto, 28 anos, com AN há 2A, IMC 13,3 Coexistência de PDM, ansiedade e sintomas obsessivo-compulsivos	NAc (bilateral)	Primário: Avaliar o efeito do ECP no IMC, sinais vitais, personalidade, inteligência, memória, HAM-D, HAM-A, Y-BOCS, SF-36, SDSS, complicações e efeitos adversos.	1A	Aumento do IMC de 12,9 para 20,8 e de 13,3 para 18 Maior estabilidade dos sinais vitais Diminuição de ansiedade, sintomas depressivos, obsessões e compulsões Melhoria no desempenho cognitivo, memória e qualidade de vida	Cefaleias transitórias no pós-operatório

<p>McLaughlin et al., 2013(31)</p>	<p>1♀</p>	<p>52A, com POC e AN concomitante ECP para a POC</p>	<p>VC/VS (bilateral)</p>	<p>Primário: efeito da ECP na POC Secundário: efeito da ECP da AN - avaliado através do IMC e dos comportamentos alimentares</p>	<p>Não especificado</p>	<p>IMC aumentou de 17,4 para uma faixa estável entre 18,9-19,6 Diminuição das preocupações em relação à ingestão alimentar</p>	<p>Não descritos</p>
<p>Liu et al., 2020 (27)</p>	<p>29♀*</p>	<p>Idade média 22,8A, duração média da doença 5,1A, IMC médio 13,01 28 com comorbilidades psiquiátricas: POC, ansiedade e PDM</p>	<p>NAC (bilateral)</p>	<p>Primário: Efeito da ECP no IMC e existência de efeitos adversos Secundário: Avaliação de medidas psicométricas (HAM-D, HAM-A, Y-BOCS, SDSS, MMSE)</p>	<p>2A</p>	<p>Aumento significativo e constante do IMC 12/28 doentes atingiram um IMC normal 5/28 doentes reportaram um aumento de 30% com IMC muito perto do normal (16-18,5) 11/28 doentes continuaram com o IMC abaixo do normal. Doentes com AN-R atingiram um IMC mais elevado comparativamente aos com AN-P Melhoria significativa no humor, ansiedade e função social</p>	<p>Dor no local de incisão (22) que geralmente desapareceu ¾ dias depois da cirurgia Efeitos transitórios durante a programação: flush e sudação 1 explantação do dispositivo por rejeição do mesmo</p>
<p>Arroteia et al., 2020 (35)</p>	<p>1♀</p>	<p>42A, AN-P resistente ao tratamento Duração da doença: 26A IMC 12,8, 32Kg Comorbilidades: PDM, amenorreia, osteoporose, leucopenia</p>	<p>NAC (bilateral)</p>	<p>Primário: Efeito da ECP na AN (medidas avaliadas: IMC, frequência dos comportamentos purgativos e qualidade de vida)</p>	<p>25M</p>	<p>Aumento de 46,9% num ano (32kg para 47kg) Normalização do ciclo menstrual Melhoria da qualidade de vida Agravamento do comportamento alimentar e episódios purgativos, levando a doente a pedir interrupção da estimulação.</p>	<p>Ulceração do local de implantação do eletrodo esquerdo Infeção do trajeto subcutâneo dos cabos NOTA: Estimulação interrompida às 19S e sistema removido às 24S devido à infeção</p>

<p>Martinez et al., 2020 (37)</p>	<p>8 (7♀, 1♂)</p>	<p>Idade média de 40,75A 6/7 com AN-R Duração média da doença 25,55A Comorbilidades psiquiátricas frequentes: PDM (7), POC (3), distúrbios de pânico (3)</p>	<p>SCC (4) e NAc (4) (bilateral)</p>	<p>Primário: Efeito da ECP no IMC Secundário: Avaliação de escalas psicométricas (MINI, HAM-D, HAM-A, Y-BOCS, YBC-EDS, MAIA, <i>Gardner Assessment of body-image</i>, <i>Barratt impulsivennes Scale</i> e SF-36). Avaliação de alterações através de neuroimagem</p>	<p>6M</p>	<p>5/8 com aumento >10% do IMC de referência 3/8 com mudanças nos comportamentos relacionados com a anorexia</p>	<p>40% (3/8) dos doentes com complicações infecciosas graves da pele que não resolveram com tratamento médico e necessitaram cirurgia.</p>
<p>Scaife et al., 2022 (17)</p>	<p>7 (6♀, 1♂)</p>	<p>Idade média 37A Duração média da doença 21A IMC médio 12,6 Comorbilidades psiquiátricas: PDM (5) e POC (4)</p>	<p>NAc (bilateral)</p>	<p>Primário: Segurança e viabilidade da ECP. Secundário: Avaliação dos efeitos da ECP na psicopatologia da anorexia (EDE, CIA, YBC-EDS, IMC) Terciário: Avaliação de alterações ao nível de psicopatologias concomitantes (Y-BOCS, HAM-A, HAM-D, SHAPS, WHOQUAL-BREF e GAF)</p>	<p>1A</p>	<p>3 responderam (redução >35% no EDE) 4 não responderam</p>	<p>Sem efeitos adversos graves a relatar: - 1 doente experimentou formigueiro na face durante o aumento da intensidade da estimulação - 1 doente experimentou náuseas nas mesmas circunstâncias</p>

*Um dos doentes não completou o seguimento por razões não médicas.

A – Anos, AN – Anorexia Nervosa, AN-R – Anorexia Nervosa do tipo Restritivo, AN-P – Anorexia Nervosa do tipo Purgativo, CIA – *Clinical Impairment Assessment*, ECP – Estimulação Cerebral Profunda, EDE – *Eating Disorder Examination Questionnaire*, GAF - *Global Assessment of Functioning*, HAM-A – *Hamilton Anxiety Rating Scale*, HAM-D – *Hamilton Depression Rating Scale*, IMC – Índice de Massa Corporal (Kg/m²), M - Meses, MMSE - *Mini-Mental State Examination*, n – Tamanho da Amostra, NAc – Núcleo Accumbens, PAG – Perturbação de Ansiedade Generalizada, PDM – Perturbação Depressiva Major, PET ¹⁸F-FDG – Tomografia por emissão de positrões com fluordesoxiglicose marcada com flúor-18, POC – Perturbação Obsessiva Compulsiva, SHAPS - *Snaith-Hamilton Pleasure Scale*, SDSS - *Social Disability Screening Schedule*, SF-36 – Short Form Health Survey, VC/VS - Capsula ventral/Stratium ventral, WHOQUAL-BREF - *World Health Organization Quality of Life Scale*, Y-BOCS - *Yale-Brown Obsession-Compulsion Scale*, YBC-EDS - *Yale-Brown-Cornell Eating Disorder Scale*

3.2.2. Cíngulo subcaloso (SCC)

Os distúrbios no humor e na regulação afetiva são características comuns em doentes com AN. Vários estudos têm demonstrado que esta população apresenta uma maior sensibilidade e reatividade a estímulos emocionais, dificuldade em lidar com eventos e emoções negativas e incapacidade em usar métodos de regulação emocional. (38,39) A alexitimia (acentuada dificuldade ou mesmo incapacidade em expressar emoções) também tem sido identificada nestes doentes. (39,40) Assim, postulou-se que os comportamentos restritivos e/ou purgativos possam ser usados como meio para combater o humor disfórico, alcançar controlo emocional e regular emoções negativas.(26)

Uma das estruturas centrais na regulação destas características é o cíngulo subcaloso, região situada ventralmente ao corpo caloso. (33) Várias alterações nesta região anatómica foram identificadas em doentes com AN, nomeadamente uma atividade serotoninérgica disfuncional e uma maior ativação dessa área em resposta a estímulos associados a comida, como por exemplo, imagens de alimentos altamente calóricos, comparativamente aos controlos. (22–24)

Do mesmo modo, sabemos que estas características descritas são sintomas nucleares das perturbações depressivas e estudos de imagem mostram padrões de atividade semelhantes na região do cíngulo subcaloso entre doentes com AN e PDM, o que evidencia a existência de circuitos comuns entre as duas patologias. (22,26) A estimulação do SCC tem sido testada também nos doentes com PDM e têm sido obtidos resultados promissores, objetivando-se uma redução significativa do HAM-D. (6)

Vários estudos têm demonstrado que o tratamento de doentes com AN focando a recuperação ponderal isoladamente tem conduzido a recidivas mais rápidas, enquanto se for incluído o tratamento dos distúrbios de humor subjacentes os resultados são melhores e verifica-se uma recuperação mais eficaz a longo prazo. (26,41,42) Assim, entende-se que a modulação destes circuitos alterados através da ECP do SCC pode ser uma aposta promissora na abordagem destes doentes. (26)

O SCC foi utilizado como alvo da ECP em 35 doentes com AN, até ao momento. A tabela 2 resume os estudos realizados neste alvo. (21,22,24,30,37,43,44)

Israel, em 2010, foi o primeiro a descrever o efeito da ECP numa PCA. Relatou um caso de uma mulher com 56 anos com PDM refratária e uma AN concomitante que apresentava um curso de remissões e recidivas, precipitadas pelos episódios depressivos. A doente foi indicada para ECP com o objetivo primário de tratar a depressão, no entanto, verificaram-se melhorias consideráveis no comportamento alimentar, com uma diminuição do *Eating Attitude Test-26* (EAT-26) de 40,56 no pré-operatório para 1 aos 3 anos de seguimento, um valor

comparável à população normal. A remissão da anorexia manteve-se ao longo de vários anos, independentemente das recaídas na patologia depressiva. Estes resultados abriram assim portas a mais investigação da técnica e deste alvo em particular. (30)

Mais tarde, *Lipsman et al.*, reportaram efeitos positivos de ECP em 6 doentes, onde 3 atingiram um IMC superior ao seu IMC de base, de entre os quais 2 alcançaram mesmo um IMC normal. Os restantes 3 doentes não mostraram uma mudança significativa durante os 9 meses de seguimento. Independentemente das alterações no IMC, 4 dos 6 indivíduos estudados verificaram reduções significativas nas escalas de humor, ansiedade e regulação afetiva. (22)

O mesmo autor, mais tarde, numa amostra de 16 doentes, descreveu um aumento significativo do IMC, com IMC médio a subir de 13,83 para 17,34 Kg/m² durante um ano de seguimento. Apesar de terem explantado o sistema em 2 doentes, a seu pedido por razões não clarificadas devidamente, 8 participantes atingiram um IMC > 17 Kg/m² e 6 conseguiram um IMC normal. Foram também relatadas melhorias nos comportamentos de ingestão alimentar e nos comportamentos purgativos, assim como nas escalas de depressão, ansiedade, regulação afetiva e qualidade de vida. De salientar que as melhorias no peso ocorreram apenas a partir dos 3 meses, enquanto as melhorias nos sintomas depressivos e ansiedade foram objetivadas logo de início. Isto sugere que as melhorias na disfunção límbica precedem e podem precipitar as alterações ao nível do peso. (21)

Em ambos os estudos foram objectivadas alterações no metabolismo da glicose pós-ECP, nomeadamente a redução no SCC e aumento no lobo parietal, através do estudo dos doentes com PET ¹⁸F-FDG. (21,22)

Em 2021, *De Vloo et al.*, procederam a uma análise dos doentes participantes nos estudos de *Lipsman et al.* com período de estimulação do SCC superior a 3 anos. Foram analisados 15 doentes, dos quais 3 atingiram um IMC normal e outros 3 atingiram um IMC entre 17-18,5, deixando de cumprir critérios de diagnóstico para AN. Os restantes doentes permaneceram com IMC < 17, com apenas 2 deles a terem um IMC < 16. Verificou-se uma melhoria nos sintomas depressivos e obsessivos no 1º ano de acompanhamento, mas que não se manteve a longo prazo. Os autores justificam este dado como uma redução de um efeito placebo pós-operatório, um possível efeito de habituação à ECP ou ainda por um provável menor número de consultas de acompanhamento a longo prazo que não permitiu um estudo adequado da sintomatologia. (43)

Uma vez que o NAc e o SCC parecem ser os dois alvos com mais impacto na AN, *Martinez et al.*, realizaram um estudo onde o alvo era escolhido de acordo com as comorbilidades presentes: SCC se predominasse um distúrbio afetivo e NAc se predominasse um distúrbio

ansioso. Na ausência de comorbilidade predominante a escolha era feita pelo tipo de AN: SCC na AN-R e NAc na AN-P. Assim, 4 doentes foram submetidos a estimulação do SCC e outros 4 do NAc. Definiram a resposta como um aumento do IMC superior a 10% em relação ao IMC base (média do IMC no ano anterior à cirurgia para os que receberam tratamento pré-cirúrgico ou média dos 3 meses prévios à cirurgia para os que não receberam tratamento pré-cirúrgico). Assim, 5 dos 8 participantes responderam e 3 apesar de não cumprirem os critérios de resposta apresentaram mudanças no comportamento alimentar, com redução de atividade física, de comportamentos purgativos e uso de laxantes. Devido ao período curto de seguimento (6 meses) não foi possível concluir acerca da superioridade de um alvo em relação ao outro. (37)

Em 2022, *Perez et al.*, realizaram um estudo secundário a partir deste trabalho de *Martinez et al.*, no entanto, o objetivo não era avaliar o efeito do ECP na AN, mas sim verificar quais os efeitos da estimulação ao nível das funções cognitivas e neuropsicológicas neste grupo de doentes. Os doentes foram avaliados a nível cognitivo, em domínios como atenção, memória, função executiva e velocidade de processamento (através de testes objetivos e validados para tal), e a nível psicológico (através de escalas como HAM-D, HAM-A, Y-BOCS, YBC-EDS, MAIA e SF-36). O estudo não verificou quaisquer sinais de deterioração cognitiva até aos 6 meses após a cirurgia, tendo sido até relatado uma melhoria ao nível da flexibilidade cognitiva e na qualidade de vida. Estes resultados foram independentes do alvo de estimulação e da resposta à estimulação. Por fim, mostraram que as melhorias ao nível do IMC estavam relacionadas com uma diminuição dos sintomas depressivos e uma melhoria ao nível da memória. (44)

Para concluir, referir ainda que no estudo efetuado por *Hayes et al.*, se verificou a existência de uma correlação entre a diminuição da anisotropia fracional no BACI objetivada no pré-operatório com as melhorias nos sintomas depressivos e na qualidade de vida verificadas após a ECP do SCC. (24)

Tabela 2 – Síntese dos estudos de ECP do SCC em doentes com AN

Autor e ano da publicação	n	Dados clínicos	Alvo	Objetivos	Tempo de seguimento	Resultados	Efeitos adversos
Israel et al., 2010 (30)	1♀	56A com PDM refratária e AN-R concomitante Idade de início da anorexia: 17A Curso de anorexia com remissões e recidivas, precipitadas pelos episódios depressivos EAT-26 de 40,56 ECP para PDM	Cíngulo subgenua (bilateral)	Primário: efeito da ECP na perturbação depressiva Secundário: efeito da ECP na PCA. Medidas avaliadas: IMC, EAT-26 e EDE	3A	IMC mantido acima de 19,1 durante 2A Sem necessidade de mais intervenções para anorexia Resultado do EAT-26 e EDE comparáveis à população normal	Não descritos
Lipsman et al., 2013 (22)	6♀	Idade média 38A Duração média da doença de 18A Anorexia crónica e resistente ao tratamento 5 com comorbilidades psiquiátricas (POC, PDM, ansiedade e PTSD)	SCC (bilateral)	Primário: Avaliar efeitos adversos decorrentes da cirurgia ou da estimulação Secundário: Avaliação psicométrica (YBOCS, YBC-EDS, HAM-D, BDI, BAI), IMC, avaliação de alterações imagiológicas em PET	9M	3/6 com IMC superior ao IMC de base, com 2 deles a atingir um IMC normal (21 e 20) 3/6 sem mudança significativa aos 9 meses 4/6 verificaram melhoria no humor, ansiedade, regulação afetiva. Foram verificadas alterações no metabolismo da glicose pós ECP: atividade aumentada no lobo parietal e diminuída SCC e insula	Cirurgia em geral bem tolerada - 1 convulsão após programação ECP, com descompensação metabólica (2 semanas após cirurgia) - Ataque de pânico intraoperatório - Embolismo cardíaco resolvido com reposição da mesa Outros efeitos adversos atribuídos à condição subjacente: - Desequilíbrios metabólicos - Arritmias cardíacas

<p>Hayes et al., 2015 (24)</p>	<p>8♀</p>	<p>7/8 com comorbilidades psiquiátricas (POC, PDM, ansiedade, PTSD) Comparação com 8 controlos saudáveis (semelhantes em termos de género e idade)</p>	<p>SCC (bilateral)</p>	<p>Primário: Avaliar existência de alterações em DTI entre doentes com AN e controlos saudáveis. Secundário: Relacionar essas alterações com o efeito da ECP.</p>	<p>1A</p>	<p>5/8 com aumento do IMC, 3/8 com diminuição do IMC Maior conetividade nas regiões corticais parieto-occipitais esquerdas e menor no talâmo nos doentes com anorexia em relação aos controlos Diminuição da anisotropia fracional e alterações nas difusões axiais e radiais do fórnix esquerdo, BACI, cíngulo anterior direito e feixe fronto-occipital Correlação entre os achados imagiológicos e a melhoria da qualidade de vida e sintomas depressivos após ECP</p>	
<p>Lipsman et al., 2017(21)</p>	<p>16* ♀</p>	<p>Idade média de 34A, AN crónica/resistente ao tratamento Duração média da doença de 18A IMC médio de 13,83 14/16 (88%) com comorbilidades psiquiátricas (PDM, POC, ansiedade, PTSD)</p>	<p>SCC (bilateral)</p>	<p>Primário: Verificar a segurança da ECP Secundário: Verificar o efeito da ECP no IMC, humor, ansiedade, regulação afetiva e comportamentos relacionados com a anorexia (Medidas consideradas: HAM-D, BDI, BAI, Y-BOCS, YBC-EDS, QOLS) Objetivar mudanças no circuito neural através de PET</p>	<p>1A</p>	<p>IMC médio de 17,34 8/14 doentes com IMC > 17 e 6/14 a atingir um IMC normal 3/8 remissão dos episódios de ingestão compulsiva 4/11 remissão comportamentos purgativos e 4/11 com uma redução de 50-94% 5/14 diminuição Y-BOCS>50%, 10/14 redução no HAM-D>50%, 4/16 com redução no BAI > 50%, 7/14 com melhoria > 50% no QOLS Alterações no metabolismo da glicose (redução no cíngulo e aumento no lobo parietal)</p>	<p>*2 doentes pediram a explantação do dispositivo por razões não totalmente clarificadas 5 doentes com dor no local da incisão 1 doente com infeção da incisão cirúrgica que obrigou a explantação do dispositivo e posterior recolocação. 2 convulsões, 1 possivelmente devido a hiponatrémia e outro sem causa identificada 7 doentes verificaram efeitos adversos relacionados com a doença subjacente, como distúrbios eletrolíticos</p>

<p>Martinez et al., 2020 (37)</p>	<p>8 (7 ♀, 1 ♂)</p>	<p>Idade média de 40,75A 6/7 com AN-R Duração média da doença 25,55A Comorbilidades psiquiátricas frequentes: PDM (7), POC (3), distúrbios de pânico (3)</p>	<p>SCC (4) e NAc (4) bilateral</p>	<p>Primário: Efeito da ECP no IMC Secundário: Avaliação de escalas psicométricas (MINI, HAM-D, HAM-A, Y-BOCS, YBC-EDS, MAIA, <i>Gardner Assessment of body-image</i>, <i>Barratt impulsiveness Scale</i> e SF-36). Avaliação de alterações através de neuroimagem</p>	<p>6M</p>	<p>5/8 com aumento >10% do IMC de referência 3/8 com mudanças nos comportamentos relacionados com a anorexia</p>	<p>40% (3/8) dos doentes com complicações infecciosas graves da pele que não resolveram com tratamento médico e necessitaram cirurgia.</p>
<p>De Vloo et al., 2021 (43)</p>	<p>15 ♀</p>	<p>Idade média 34A, duração média da doença de 17A, IMC médio mais baixo 12,6, IMC médio no momento da cirurgia 14</p>	<p>SCC (bilateral)</p>	<p>Avaliação a longo prazo dos efeitos da ECP nos doentes participantes nos estudos de <i>Lipsman et al.</i> com período de estimulação > 3A Primários: Segurança e viabilidade da ECP Secundários: Avaliação de mudanças no IMC, no comportamento alimentar e medidas psicométricas (HAM-D, BDI, BAI, Y-BOCS, YBC-EDS e Quality of Life Scale)</p>	<p>Média de seguimento > 6A</p>	<p>11/15 ainda estavam a receber estimulação 3/15 atingiram um IMC normal (>18,5) 3/15 atingiram um IMC entre 17-18,5 (deixou de cumprir critérios de diagnóstico para AN) 2/15 com IMC<16 IMC médio aumentou de 14,0 para 17,5 no 1º ano de follow-up e 16,3 no 3º ano Melhoria nos sintomas depressivos e obsessivos no 1º ano de follow-up, mas não se mantiveram no follow-up de longo prazo</p>	<p>1 morte devido cetoacidose alcoólica (5,5 anos pós cirurgia) Convulsões (4), distúrbios eletrolíticos graves (4), dor prolongada no local da incisão cirúrgica (4), infeções cirúrgicas com necessidade de explantação do dispositivo (3) e overdose medicamentosa (2)</p>
<p>Perez et al., 2022 (44)</p>	<p>8 (7 ♀, 1 ♂)</p>	<p>Idade média de 40,75A 6/7 com AN-R Tempo médio desde o início da doença 25,55A</p>	<p>SCC (4) e NAc (4) bilateral</p>	<p>Estudo secundário a partir do ensaio de Martinez et al., com o objetivo de verificar efeitos da ECP ao nível das funções cognitivas e neuropsicológicas</p>	<p>6M</p>	<p>Sem sinais de deterioração cognitiva Melhoria no IMC e na qualidade de vida Melhoria na flexibilidade cognitiva (sem relação com melhorias no IMC)</p>	

		Comorbilidades psiquiátricas frequentes: PDM (7), POC (3), distúrbios de pânico (3)	<p>Domínios cognitivos avaliados: funções executivas, atenção, memória, capacidade visuoespacial e velocidade de processamento</p> <p>Medidas psicométricas: HAM-D, HAM-A, Y-BOCS, SF-36, MAIA, YBC-EDS</p>	<p>Mudanças no IMC relacionadas com a diminuição dos sintomas depressivos e a melhoria na memória</p> <p>Resultados independentes do alvo</p>	
--	--	---	---	---	--

A – Anos, AN – Anorexia Nervosa, AN-R – Anorexia Nervosa do tipo Restritivo , BAI - *Beck anxiety inventory*, BDI - *Beck Depression Inventory*, DTI – Imagem de tensor de difusão, ECP – Estimulação Cerebral Profunda, EAT-26 - *Eating Attitudes Test 26* , EDE - *Eating Disorder Examination Questionnaire*, HAM-A – *Hamilton Anxiety Rating Scale*, HAM-D – *Hamilton Depression Rating Scale* , IMC – Índice de Massa Corporal (Kg/m²), M - Meses, MAIA - *Multidimensional Assessment of interoceptive awareness*, MINI - *Mini-International Neuropsychiatric Interview* , n – Tamanho da Amostra, PCA – Perturbação do Comportamento Alimentar, PDM – Perturbação Depressiva Major, PET – Tomografia por emissão de positrões , POC – Perturbação Obsessivo-Compulsiva, PTSD – Perturbação de Stress Pós-Traumático , QOLS - *Quality of Life Scale* , SCC – Cíngulo subcaloso, SF-36 - *Short Form Health Survey*, YBC-EDS - *Yale-Brown-Cornell eating disorder scale* , Y-BOCS - *Yale-Brown Obsession-Compulsion Scale*

3.2.3. Núcleo do leito da Estria Terminal (NLET)

O NLET é constituído não por um, como o nome indica, mas por um conjunto de núcleos que envolvem a parte caudal da comissura anterior, constituindo uma pequena estrutura de substância cinzenta localizada na estria terminal que conduz fibras para os núcleos da amígdala. (33) A amígdala é um dos constituintes do sistema límbico, é conhecida como um dos centros reguladores das emoções e pensa-se também ser uma das estruturas anatómicas envolvidas no circuito da ansiedade - traço também muito presente nesta população de doentes. Estudos demonstraram que a apresentação de imagens de comida ou formas corporais gera um sentimento de medo e ansiedade em doentes com AN e, conseqüentemente, isso provoca uma grande ativação de regiões, como a amígdala. Estes doentes têm traços de ansiedade de base que os tornam mais vulneráveis à doença. Em doentes com doença já estabelecida, é a não realização dos comportamentos restritivos e/ou purgativos que gera ansiedade. (26) Assim, tendo em conta a influência desta estrutura na regulação afetiva e na ansiedade e considerando a eficácia demonstrada da estimulação do NLET na PDM (3), o NLET surge com um alvo de interesse para a neuromodulação nos doentes com AN.

Até ao momento apenas 2 doentes com AN foram submetidos a ECP do NLET e os resultados encontram-se descritos na tabela 3. (32,45)

Num dos estudos a indicação primária era a PDM, mas, apesar de o peso ter diminuído, foi objetivada a resolução dos comportamentos purgativos, da ansiedade e dos pensamentos obsessivos relacionados com a comida. (32)

No outro estudo, mais do que avaliar as mudanças ao nível do IMC, avaliaram-se essencialmente as alterações ao nível do comportamento alimentar e das preocupações com a imagem corporal através de escalas validadas para o efeito, como o *Body Uneasiness Test* (BUT), o *Bulimic investigatory Test Edinburgh* (BITE) e o *Eating attitudes Test* (EAT-26). Assim, *Manuelli et al.*, relataram melhorias no estado nutricional, no comportamento alimentar e nas preocupações com a imagem, logo a partir do 1º mês de estimulação, com uma redução considerável dos valores nas escalas consideradas (por exemplo, EAT-26 de 68 no pré-operatório para 39 aos 6 meses de seguimento, BUT de 4,5 para 2,88). O peso normal foi atingido no 4ºmês (IMC de 16,31 para 18,98 aos 6 meses de seguimento). (45)

Tabela 3 – Síntese dos estudos de ECP do NLET em doentes com AN

Autor e ano da publicação	n	Dados clínicos	Alvo	Objetivos	Tempo de seguimento	Resultados	Efeitos adversos
Blomstedt et al., 2017 (32)	1♀	60A, com PDM, ansiedade e AN com curso de remissões e recaídas. O episódio atual de AN dura há 16 ^a ECP para a PDM	NLET (bilateral)	Primário: Efeito da ECP nos sintomas depressivos (MADRS, HAM-D) Secundário: Efeito da ECP na anorexia e ansiedade (IMC, HAM-A)	12M	Redução do IMC de 15,2 para 14,3 Ansiedade e pensamentos obsessivos relacionados com a comida desapareceram Sem comportamentos purgativos Ingestão de comida mais estável Melhoria significativa na depressão	Não reportados
Manuelli et al., 2019 (45)	1♀	37A, AN-R desde os 19A com conversão para a AN-P Refratário ao tratamento convencional 47,7kg, IMC 16,31	NLET (bilateral)	Primário: Avaliação das preocupações com o comportamento alimentar e com a imagem corporal (medidas avaliadas: BUT, BITE, BES, EAT-26, Y-BOCS e SF-36)	6M	Peso normal atingido Melhorias no comportamento alimentar e nas preocupações com a imagem com reduções significativas e constantes ao longo do tempo nas escalas avaliadas Recuperação do ciclo menstrual No final do follow-up: 55,6kg, IMC 18,98	Não reportados

A - Anos, AN – Anorexia Nervosa , AN-R – Anorexia Nervosa do tipo Restritivo, AN-P – Anorexia Nervosa do tipo Purgativo, BES – *Binge Eating Scale*, BITE – *Bulimic Investigatory Test Edinburgh*, BUT – *Body Uneasiness Test*, EAT-26 - *Eating Attitudes Test 26*, HAM-A – *Hamilton Anxiety Rating Scale*, HAM-D – *Hamilton Depression Rating Scale*, IMC – Índice de Massa Corporal (Kg/m²) , M – Meses, MADRS - *Montgomery–Asberg Depression Rating Scale*, n – Tamanho da Amostra, NLET – Núcleo de Leito da Estria Terminal, PDM – Perturbação Depressiva Major, SF-36 - *Short form Health Survey*, Y-BOCS - *Yale-Brown Obsession-Compulsion Scale*

3.2.4. Braço anterior da cápsula interna (BACI)

O BACI é uma área de substância branca envolvida na transmissão de fibras talâmicas para o córtex, tendo influência na emoção, motivação, processamento cognitivo e tomada de decisões. (33) Tem sido alvo de estudo no tratamento quer da PDM, como da POC, mostrando redução dos sintomas depressivos e obsessivos. (3,10,29) Foi colocada a hipótese de que, devido às semelhanças clínicas e neurobiológicas entre estas patologias, a ECP do BACI também possa exercer efeitos benéficos na AN. Além disso, a capsulotomia anterior tem revelado algum sucesso com melhorias significativas no IMC, o que favorece a hipótese de resposta favorável à estimulação neste alvo. (33)

Até ao momento apenas foi realizado um estudo sobre ECP no BACI em doentes com AN (Tabela 4). Esse estudo incluiu 4 doentes do género feminino e foi verificado um aumento de 42,8% no IMC médio ao fim de 1 ano de seguimento. Duas das participantes responderam ao tratamento, sendo a resposta considerada como uma diminuição superior a 35% no *Yale-Brown-Cornell Eating Disorder Scale* (YBC-EDS). Apesar de as restantes duas doentes não preencherem estes critérios, todos os doentes verificaram uma diminuição dos comportamentos relacionados com a PCA, dos sintomas depressivos e ansiosos e relataram uma melhoria subjetiva da qualidade de vida. Estes resultados abrem assim caminho para mais investigação da estimulação deste alvo com potencial terapêutico. (29)

Tabela 4 – Síntese dos estudos de ECP do BACI em doentes com AN

Autor e ano da publicação	n	Dados clínicos	Alvo	Objetivos
Oudijn et al., 2021 (29)	4 ♀	Idade média 39A, duração média da doença 21A IMC medio 12,5	BACI (bilateral)	Primários: Efeito da ECP no IMC, YBC-EDS e ED-QOL Secundários: Efeitos adversos e segurança
Tempo de seguimento	Resultados		Efeitos adversos	
1A	Aumento de 42,8% no IMC (IMC médio 17,82) 2/4 (50%) obtiveram resposta (diminuição >35% na YBC- EDS) Todas as participantes verificaram melhoria nos sintomas obsessivos, depressivos e ansiosos e diminuição dos comportamentos relacionados com a PCA. Melhoria na qualidade de vida		Relatados sintomas hipomaniacos e comportamentos autodestrutivos (intoxicação, automutilação e agressão)	

A – Anos, BACI – Braço Anterior da Cápsula Interna, ECP – Estimulação Cerebral Profunda, ED-QOL - *Eating Disorder Quality of Life*, IMC – Índice de Massa Corporal (Kg/m²), n – Tamanho da Amostra, PCA – Perturbação do Comportamento Alimentar, YBC-EDS - *Yale-Brown-Cornell Eating Disorder Scale*

3.3. Efeitos adversos

Considera-se a ECP como um procedimento cirúrgico bem tolerado e com poucos efeitos adversos a longo prazo. (18,28) Nas patologias onde está atualmente aprovada tem-se demonstrado segura, tendo sido descritas algumas complicações cirúrgicas (como hemorragia intracerebral, convulsões, infeções e trombo-embolismo pulmonar) e também efeitos relacionados com a estimulação, verificados, geralmente, durante o ajuste dos parâmetros. Estes efeitos variam de acordo com o alvo estimulado, podendo variar entre défices ao nível dos pares cranianos, sintomas motores e perturbações autonómicas e psiquiátricas. (9)

No que diz respeito aos estudos de ECP em doentes com AN, até ao momento, não foi relatada nenhuma morte relacionada com o procedimento (28). Foi apenas registada uma morte, mas por cetoacidose alcoólica, mais de 5 anos após a cirurgia (43).

Para facilitar a leitura e análise dividiram-se as complicações em 2 tipos: as relacionadas com o procedimento cirúrgico e as relacionadas com a estimulação (ver tabela 5).

Em relação às primeiras, podemos verificar que o efeito adverso mais frequente nesta população de doentes tem sido a dor no local de incisão, verificada em 31 doentes (31/93, ou seja, em 33,3% dos doentes), mas que na maior parte dos casos resolveu até uma semana após o procedimento. (21,27,43)

Outra complicação cirúrgica relatada foi a infeção cutânea, descrita em 8 doentes (8/93, ou seja, em 8,6% dos doentes). (21,35,37,43) Em 3 casos as infeções não resolveram com antibioterapia e necessitaram de tratamento cirúrgico para limpeza e desbridamento da ferida. (37) Nos restantes 5 doentes foi necessária a explantação do material, (21,35,43) embora num dos casos tenha sido posteriormente recolocado a pedido do doente. (21) Este é um problema particularmente presente nos doentes anoréticos, uma vez que quanto menor for o IMC, maior a fragilidade da pele e do tecido celular subcutâneo e, conseqüentemente, maior a probabilidade de desenvolvimento de infeções e úlceras relacionadas com o dispositivo. (37)

As complicações intra-operatórias têm sido raras e apenas um estudo relatou um ataque de pânico durante o procedimento, que é justificável pelo facto de o procedimento ter sido realizado apenas com anestesia local, e um embolismo cardíaco que foi resolvido com o reposicionamento da mesa operatória. (22)

Um autor refere também a existência de cefaleias transitórias após o procedimento cirúrgico. (36)

Relativamente às complicações relacionados com a estimulação, à semelhança do que acontece nas restantes patologias onde a ECP é utilizada, vários efeitos adversos foram

descritos durante a fase de programação, nomeadamente sudorese, náuseas e parestesias, mas que, regra geral, desapareceram após ajuste dos parâmetros de estimulação. (17,27,36)

Foram descritas 7 convulsões (7,5%), de entre as quais uma aconteceu após a programação (22) e outra deveu-se provavelmente a uma hiponatrémia. (21) Nas restantes a causa não foi identificada ou não foi descrita. (21,22,43). Como seria de esperar, tendo em conta o seu envolvimento na epilepsia, todos os estudos que descreveram convulsões tinham como alvo o SCC.

Oudijn et al., que efetuaram ECP no BACI, descreveram sintomas hipomaniacos e comportamentos autodestrutivos, como intoxicação, auto-mutilação e agressão, possivelmente relacionados com a estimulação (29).

Foram verificados, no total, 8 casos de explantação do sistema (8,6%). 5 destes casos deveram-se a infeções cutâneas como já foi descrito anteriormente (21,35,43). Num destes casos, a estimulação já tinha sido interrompida a pedido da doente, uma vez que esta verificou agravamento do comportamento alimentar; mais tarde, o trajeto subcutâneo das extensões acabou por infetar e o sistema teve que ser explantado. (35) Outra das remoções ocorreu por se ter considerado que houve rejeição do material implantado, embora o autor não descreva o que considerou como sendo rejeição. (27) Os restantes dois sistemas foram explantados a pedido dos doentes por razões que não foram claramente identificadas, apesar de num deles o pedido estar possivelmente associado ao desconforto com a recuperação ponderal verificada. (21)

Os estudos acerca da ECP no NLET não relataram efeitos adversos. (32,45)

Além dos supracitados, foram descritas arritmias cardíacas e desequilíbrios metabólicos e eletrolíticos (principalmente hiponatrémias e hipocaliémias). No entanto, estes são efeitos relacionados com a condição subjacente e não se devem nem ao procedimento cirúrgico em si nem à estimulação. (21,22,43) Aliás, estes são doentes que, devido à má nutrição, apresentam um elevado risco cirúrgico e anestésico. Por este motivo, devem ser tidos em conta vários cuidados durante a cirurgia, nomeadamente: aquecimento do doente, pelo risco de hipotermia, hidratação, vigilância apertada dos níveis do potássio e sódio séricos e ajuste dos fármacos anestésicos ao baixo peso. Além disso, os distúrbios hematológicos como anemia, trombocitopenia e leucopenia são frequentes nestes doentes, o que pode aumentar o risco de hemorragias cerebrais intraoperatórias (até ao momento ainda nenhuma complicação hemorrágica foi descrita em doentes com AN submetidos a ECP) e infeções pós-operatórias. (28)

De salientar que, apesar de terem surgido preocupações acerca do impacto da ECP a nível cognitivo, tem-se demonstrado que este procedimento não é prejudicial, e, pelo contrário,

verificou-se uma melhoria do mesmo. O estudo de *Perez et al.*, já descrito anteriormente, teve precisamente como objetivo a verificação dos efeitos a nível das funções cognitivas e durante os 6 meses de seguimento não foram objetivados sinais de deterioração, tendo sido até apuradas melhorias na flexibilidade cognitiva. (44) *Wang et al.* relataram também melhorias na memória. (36) As alterações da personalidade também surgiram como possível efeito adverso da ECP, no entanto, em doentes com AN, apenas num estudo foram descritas alterações: níveis elevados de neuroticismo e elevada tendência a mentir no período pré-operatório que diminuíram após início da ECP (estes fatores da personalidade foram avaliados objetivamente através do *Eysenck Personality Questionnaire*). Apesar de se ter verificado uma mudança na personalidade, tratou-se de uma alteração considerada benéfica e que pareceu ajudar na recuperação na doença. (36) Em nenhum outro estudo, dos estudos avaliados para este trabalho, foi descrita alguma alteração deste género.

Tabela 5 – Síntese dos efeitos adversos da ECP em doentes com AN

Alvo	Efeitos adversos cirúrgicos	Efeitos adversos relacionados com a estimulação
NAC	<ul style="list-style-type: none"> - 2 doentes com cefaleias transitórias (36) - 22 doentes com dor no local da incisão (27) - 1 doente com ulceração do local de implantação do eléctrodo e posterior infeção do trajeto subcutâneo das extensões –explantação do dispositivo (35) 	<p>Efeitos transitórios durante a programação:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sudação - Parestesias - Náuseas (17,27)
SCC	<ul style="list-style-type: none"> - 1 doente com ataque de pânico intraoperatório (22) - 1 doente com embolismo cardíaco (22) - 9 doentes com dor no local da incisão cirúrgica (21,43) - 7 doentes com infeção da incisão cirúrgica (3 tratados com limpeza e desbridamento cirúrgico + antibioterapia e 4 com explantação do dispositivo) (21,37,43) 	<p>7 convulsões durante a estimulação (1 durante a programação, 1 por hiponatremia e restantes sem causa identificada ou descrita) (21,22,43)</p>
BACI		<p>Sintomas hipomaníacos e comportamentos autodestrutivos (29)</p>

BACI – Braço Anterior da Cápsula Interna, NAC – Núcleo Accumbens, SCC – Cíngulo subcaloso

3.4. Limitações

Infelizmente, os estudos realizados ainda não nos permitem tirar conclusões consistentes acerca do benefício da ECP, uma vez que apresentam várias limitações.

Uma das maiores limitações prende-se com o facto de as amostras serem pequenas e por isso não ser possível uma extrapolação dos resultados. (1) Além disso apresentam também pouca consistência entre si, ou seja, os participantes apresentam diferentes tipos da doença, uma duração de doença muito variável, as tentativas prévias de tratamento diferem, tal como a medicação instituída na altura do tratamento cirúrgico e as comorbilidades associadas. (46)

Outra limitação presente é o facto de, até à data de recolha dos estudos, apenas 2 homens com AN terem sido submetidos a ECP, o que por um lado é justificado pela maior prevalência da doença no género feminino, mas por outro, não permite excluir uma eficácia dependente de género. (16)

Além disto, os estudos atuais apresentam grandes disparidades metodológicas: diferentes tamanhos de amostra, os períodos de seguimento clínico são altamente variáveis, os resultados avaliados diferem de estudo para estudo, assim como a definição de resposta considerada. Esta heterogeneidade entre estudos torna a comparação entre eles difícil e não permite tirar conclusões sobre possíveis fatores influenciadores na eficácia do tratamento. (1,46)

No sentido de padronizar os métodos usados nos diferentes estudos são necessárias várias alterações que permitam estabelecer evidência concisa acerca da aplicação da ECP em doentes com AN. De seguida apresento algumas sugestões que considero fundamentais:

- 1) Utilização de amostras maiores e mais homogéneas. Tendo em conta a grande variabilidade interindividual característica das PCAs, admite-se a dificuldade de encontrar um protocolo ótimo de seleção de participantes para uma amostra homogénea. Portanto, uma hipótese é a elaboração de estudos onde se agrupariam vários subtipos de doentes de acordo com características como o tipo da doença (AN-R e AN-P), a duração da doença, idade, género, peso, medicação habitual e comorbilidades concomitantes. (1)
- 2) Homogeneizar os períodos de seguimento e considerar períodos mais longos, de forma a podermos entender se alterações induzidas pela estimulação são duradouras e excluir complicações da ECP a longo-prazo. (1)
- 3) Realização de estudos onde ocorram períodos cegos de estimulação alternada (ligada-desligada) (como acontece no estudo de *Scaife et al.* (17)) são necessários para excluir um efeito placebo. Porém, isto levanta alguns problemas éticos devido à

possibilidade de recaídas e agravamento clínico, e, por isso, recomenda-se uma vigilância mais apertada nestes protocolos. (3)

- 4) Padronizar os resultados avaliados, dando maior ênfase a medidas objetivas de avaliação da psicopatologia da PCA. Isto porque, vários autores defendem que, apesar do IMC ser um fator importante a avaliar nesta doença, pode não ser o fator que melhor reflete a eficácia da ECP, uma vez que a normalização do IMC pode não implicar necessariamente uma normalização dos comportamentos alimentares e da percepção da imagem corporal. (17,21,28,43,45) Por exemplo, no caso descrito por *Arroteia et al.*, houve um aumento de 46,9% do peso, no entanto, os episódios de ingestão compulsiva seguidos de episódios purgativos agravaram-se e não foram observadas melhorias nos sintomas depressivos. (29) Pelo contrário, *Blomstedt et al.*, descrevem um caso, onde apesar de se ter verificado uma redução do IMC, os comportamentos alimentares melhoraram significativamente, objetivando-se a ausência de comportamentos purgativos, assim como de pensamentos obsessivos e ansiosos em relação à ingestão alimentar. (32) Isto evidencia que focar nos mecanismos subjacentes à AN pode ser mais eficaz do que focar isoladamente na recuperação ponderal. Também o estudo de *Lipsman et al.*, mostra que as melhorias na disfunção límbica precedem o ganho de peso e que podem precipitá-lo. (21) Além disto, tem-se mostrado que tratar os fatores subjacentes responsáveis pela manutenção da doença, como a ansiedade e o humor disfórico, são tão importantes como aumentar o peso, uma vez que permite benefícios mantidos a longo prazo e diminui as recorrências. (41–43) Neste sentido, sugere-se que, nos próximos estudos, se considerem incluir instrumentos validados e objetivos de avaliação do comportamento alimentar, como o YBC-EDS, EDE e EAT-26, e escalas psicométricas como Y-BOCS, HAMD e HAM-A, como objetivos primários, em vez do IMC.
- 5) Definir, por abordagem multidisciplinar, o que se considera uma resposta à ECP na AN. Por exemplo, *Martinez et al.*, consideraram uma resposta como um aumento superior a 10% em relação ao valor de IMC prévio à estimulação (37) , mas no mesmo sentido do ponto anterior, uma abordagem semelhante à de *Scaife et al.*, que consideraram uma resposta como uma diminuição superior a 35% no EDE, é mais recomendada.
- 6) Investigação dos parâmetros ótimos de estimulação para se otimizar o tratamento. (3) *Scaife et al.* focaram este ponto no seu estudo e não foi encontrada diferença significativa dos parâmetros de estimulação entre aqueles que obtiveram uma resposta em comparação aos que não tiveram. (17) Isto sugere que a intensidade ótima é provavelmente individual e que, devido à heterogeneidade semiológica, os

parâmetros devem ser titulados e individualizados de acordo com a apresentação da doença e a sua resposta. (3,17)

- 7) Identificação de fatores preditivos de boa resposta terapêutica. (1,3) Alguns estudos mostraram resultados neste campo, nomeadamente uma maior eficácia em doentes com AN do tipo restritivo e em doentes com POC concomitante de início precoce. (17,27) Hayes mostrou também que a diminuição da atividade no BACI se associou a uma melhoria significativa nos sintomas depressivos e obsessivos pós-ECP. (24) Se estes resultados forem replicados e validados podem constituir uma ferramenta útil para a seleção de doentes que potencialmente beneficiarão com o tratamento. (1)
- 8) Definição exata das indicações para a realização de ECP em doentes com AN. A maior parte dos estudos concorda que esta técnica deve ser apenas aplicada em casos de AN crónica e refratária ao tratamento, no entanto as definições entre estes termos variam e é necessária uma uniformização. Por exemplo, alguns autores consideram AN crónica como aquela que tem uma duração superior a 5 anos e outros com duração superior a 7-10 anos.(14) Estudos mostram que 76% dos doentes com AN com início na adolescência recuperam totalmente com o tratamento convencional num período de 57 a 79 semanas, e que a probabilidade de recuperação após 10 anos de duração da doença com o tratamento atual é extremamente baixa. Isto sugere que a ECP é uma alternativa interessante em casos de doença com duração superior a 7-10 anos. (14) A definição da duração da doença é de extrema importância, para evitar que doentes que teriam uma evolução da doença auto-limitada e passível de ser tratada com opções menos invasivas sejam submetidas a um procedimento cirúrgico como a ECP. (47) À semelhança disto, o conceito de refratariedade deve também ser padronizado. Um limite superior e inferior de IMC a partir do qual se considera a ECP também deve ser definido. *Wu et al.* sugerem a inclusão de doentes com IMC entre 13 e 15, baseado no facto de que quanto menor for o IMC maior o risco de complicações cirúrgicas e que um IMC menor é indicativo de maior gravidade da doença. No entanto, levanta-se a questão de não se dever protelar o tratamento para fases críticas e que se deve intervir em estádios mais precoces da doença, de modo a evitar o agravamento. De qualquer das formas, defende-se que nesta fase inicial do estudo da aplicação da ECP em doentes com AN esta deve estar apenas reservada para casos extremos cuja melhoria não se prevê. (14)
- 9) Apesar de ser difícil, seria também interessante excluir doentes com comorbilidades psiquiátricas concomitantes em estudos futuros de modo a estudar melhor a eficácia da ECP na AN isolada. (16)

Em relação às limitações associadas ao procedimento em si, estas têm estado relacionadas com o elevado risco cirúrgico desta população já explicado no tópico anterior (28) e alguns problemas éticos têm também sido levantados, nomeadamente no que diz respeito à obtenção de um consentimento plenamente informado. Vários autores sugerem que a afeção da capacidade cognitiva destes doentes, aliada à elevada vulnerabilidade e fragilidade física e emocional, possam condicionar a capacidade de tomada de decisões relacionadas com a sua saúde. (48,49) Para ultrapassar este problema *Park et al.* desenvolveram um conjunto de medidas neuroéticas aplicadas à investigação da ECP na AN que devem ser seguidas de modo a garantir que os critérios de capacidade mental e de consentimento plenamente informado possam ser cumpridos. (49)

3.5. Futuro da ECP na AN

Com o aumento do interesse na ECP têm sido feitos vários avanços nomeadamente com a ECP em circuito fechado, cujos parâmetros de estimulação são programados em resposta a um estímulo ou marcador. Na ausência desse estímulo não há estimulação. Isto permitiria uma estimulação intermitente apenas quando necessária para alívio dos sintomas. Apesar de este método já ser utilizado para outras patologias é necessário investimento na identificação de marcadores para esta população de doentes em particular. (1,3,9)

Acredita-se que no futuro a ECP possa ser aplicada em doentes com AN com o objetivo não apenas de tratamento sintomático, mas eventualmente curativo. Esta esperança apoia-se na evidência recente de que a ECP pode conduzir a um aumento da plasticidade neuronal e sináptica, neurogénese e sináptogénese. (9)

4. ECP nas restantes PCAs

Além da AN, a ECP tem também sido testada na perturbação de ingestão alimentar compulsiva (PIAC) e na obesidade, que embora não seja considerada uma PCA é uma consequência da PIAC.

A PIAC é caracterizada por episódios recorrentes de ingestão compulsiva, não acompanhados por comportamentos compensatórios, como acontece, por exemplo, na bulimia nervosa. (11)

A obesidade é definida pela Organização Mundial de Saúde como uma anormal e excessiva acumulação de gordura objetivando-se como um índice de massa corporal (IMC) superior a 30Kg/m². Esta é responsável por um decréscimo na qualidade de vida e da esperança média de vida, uma vez que é um importante fator de risco para o desenvolvimento de várias condições clínicas nomeadamente hipertensão, dislipidémia, diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares e até alguns tipos de doenças oncológicas. O número de obesos tem vindo a aumentar drasticamente, tendo duplicado desde 1980, constituindo assim um grave problema de saúde pública. (18,50) A sua terapêutica passa por alterações do estilo de vida, (com medidas dietéticas e exercício físico regular), terapêutica farmacológica e, em casos refratários a estas estratégias, a cirurgia bariátrica pode ser uma opção e tem demonstrado boa eficácia. No entanto, continua a apresentar taxas consideráveis de recidivas (cerca de 35%) e apresenta elevadas taxas de complicações, destacando-se os défices nutricionais e desequilíbrios metabólicos causados pelos défices de absorção. (15,18,51) Tendo em conta a elevada prevalência, as graves comorbilidades associadas e a falta de estratégias terapêuticas eficazes e seguras, é necessário também investir em novas modalidades de tratamento.

À semelhança do que acontece na AN, os estudos de imagem mostraram alterações em doentes com estas patologias, nomeadamente a diminuição do metabolismo da glicose no córtex pré-frontal, que justifica a ausência de controlos inibitórios nestes doentes, e no estriado. (52) Além disto, sabores doces, como glucose ou sacarose, e imagens de alimentos altamente calóricos induziram respostas anormais e distintas no NAc e no hipotálamo, em doentes obesos, comparativamente a doentes saudáveis. (51) É com vista à correção destas alterações que a ECP surge como uma opção terapêutica nestes doentes.

Os estudos de ECP na obesidade e na PIAC têm focado em 3 alvos: NAc, hipotálamo lateral e hipotálamo ventromedial. O hipotálamo lateral é considerado a região anatómica onde se localiza o centro da fome e, como tal, reduzindo a sua atividade diminuir-se-á a sensação de fome e por conseguinte obter-se-á uma redução ponderal. Pelo contrário, no hipotálamo ventromedial estará o centro da saciedade e, portanto, a sua estimulação conduzirá a uma saciedade precoce, o que em última instância resultará numa perda peso. (51)

A aplicação de ECP no NAc, no centro da recompensa, baseia-se também no pressuposto de que hajam alterações nas premissas de recompensa destes doentes e nas alterações imagiológicas referidas anteriormente. (53)

Foram identificados 11 estudos de ECP na obesidade até ao momento, num total de 18 doentes (14 mulheres e 4 homens). O alvo mais estudado foi o NAc (n=6) (54–59) , seguindo do hipotálamo lateral (n=4) (60–63) e por fim do hipotálamo ventromedial (n=1). (64)

Numa análise geral é possível perceber que em 10 dos 11 estudos descritos foi verificada uma diminuição do IMC, embora nenhum doente tenha atingido a faixa da normalidade. Apenas 1 estudo mostrou ineficácia da ECP, verificando-se um aumento do peso e do IMC numa amostra de 4 doentes com síndrome de Prader-Willi submetidos a estimulação do hipotálamo lateral. (62) Vários estudos verificaram também uma melhoria no comportamento de ingestão compulsiva, dos hábitos dietéticos e na qualidade de vida, além do efeito no IMC. (56,59,60)

Da mesma forma que na AN, a ECP parece ser um procedimento bem tolerado nesta população. Foram apenas descritos, em estudos de ECP no hipotálamo lateral, alguns sintomas como náuseas, ansiedade, calor e feixes de luz na visão durante a programação dos parâmetros de estimulação. (60,63) Foram verificadas dificuldades em adormecer em 2 casos, um com estimulação no hipotálamo ventromedial e outro no NAc. (57,64) Por fim, houve um relato de sintomas maníacos em 2 doentes com estimulação no hipotálamo lateral, um melhorou com a descontinuação da estimulação e o outro necessitou de aumentar as doses de topiramato. (62)

Apesar de à primeira vista a ECP apresentar algumas vantagens em relação à cirurgia bariátrica, nomeadamente o facto de ser um procedimento cirúrgico pouco invasivo e capacidade de reversão e flexibilidade através do ajuste dos parâmetros de estimulação, ainda não existem resultados suficientes que sustentem a eficácia da ECP nesta população. (52) São necessários mais estudos, com amostras maiores e períodos de seguimento mais longos para se poder perceber se a redução no IMC é sustentada a longo prazo.

Não foram encontrados estudos de ECP nas restantes PCAs. No entanto, a bulimia nervosa - PCA que se define por episódios de ingestão compulsiva seguidos de comportamentos compensatórios inapropriados (como indução de vômito, uso de laxantes, diuréticos, enemas ou exercício físico) (11) – seria também um interessante objeto de estudo, uma vez que se encontra associada a comorbilidades médicas importantes

5. Conclusão

As perturbações do comportamento alimentar são um conjunto de patologias complexas cujo mecanismo fisiopatológico subjacente ainda não se encontra totalmente esclarecido. Tendo em conta o aumento crescente da sua prevalência e as elevadas taxas de casos refratários às terapêuticas convencionais, cada vez mais se tem investido na sua compreensão e na investigação de alternativas terapêuticas. As recentes descobertas de envolvimento neuronal na patogénese das PCAs justificam o estudo da aplicação da ECP nestas patologias.

A anorexia nervosa, por ser o distúrbio psiquiátrico com taxa de mortalidade mais elevada, é aquela que mais estudo tem suscitado e, até ao momento, a ECP tem-se mostrado uma alternativa segura, com poucos efeitos adversos, geralmente de carácter transitório e/ou com resolução através do ajuste dos parâmetros de estimulação. Os alvos mais estudados foram o NAc e o SCC, no entanto o BACI e o NLET têm surgido recentemente como potenciais alvos alternativos. Os resultados têm-se mostrado positivos, com a grande maioria dos estudos a reportar um aumento do IMC e melhorias significativas no comportamento alimentar e na sintomatologia psiquiátrica concomitante.

No que diz respeito à PIAC e à obesidade, os estudos focaram principalmente o NAc e o hipotálamo lateral como alvos da ECP e, à semelhança da AN, tem também demonstrado um bom perfil de segurança. Embora nenhum estudo tenha reportado atingimento de um peso normal, a diminuição do IMC tem sido constante.

Deste modo, uma vez que a ECP se tem mostrado eficaz e segura, e tendo em conta a sua reversibilidade e a possibilidade de um tratamento individualizado, parece ser uma opção bastante promissora e atrativa para o tratamento das PCAs. No entanto, mais estudos são necessários para verificar a reprodutibilidade dos resultados obtidos até ao momento.

Nos próximos anos com o desenvolvimento tecnológico espera-se um aprimoramento da técnica de ECP, tornando-a ainda mais segura, e caminhando numa direção que nos permita um tratamento definitivo das PCAS.

6. Agradecimentos

Agradeço à Dr^a Daniela Matos pela excelente orientação na realização deste trabalho, por toda a disponibilidade, atenção e apoio demonstrados e pela total colaboração no esclarecimento de dúvidas ao longo do processo.

Ao Professor Doutor Marcos Barbosa, meu co-orientador, por todo o interesse, apoio e disponibilidade.

Ao Dr. Ricardo Pereira, pelos conselhos e apoio também demonstrado ao longo do trabalho.

À minha família, em particular à minha mãe e irmão, pelo amor, apoio incondicional, incentivo e força ao longo de todo o meu percurso académico.

E por fim, aos meus amigos pela magnífica amizade partilhada ao longo dos anos, por toda a entreatajuda e companheirismo, por serem casa.

7. Referências bibliográficas

1. Duriez P, Khalil RB, Chamoun Y, Maatoug R, Strumila R, Seneque M, et al. Brain stimulation in eating disorders: State of the art and future perspectives. Vol. 9, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2020. p. 1–25.
2. Luan S, Williams I, Nikolic K, Constandinou TG. Neuromodulation: Present and emerging methods. Vol. 7, *Frontiers in Neuroengineering*. Frontiers Research Foundation; 2014.
3. Mahoney JJ, Koch-Gallup N, Scarisbrick DM, Berry JH, Rezai AR. Deep brain stimulation for psychiatric disorders and behavioral/cognitive-related indications: Review of the literature and implications for treatment. *J Neurol Sci*. 2022 Jun 15;437.
4. Hardesty DE, Sackeim HA. Deep Brain Stimulation in Movement and Psychiatric Disorders. Vol. 61, *Biological Psychiatry*. 2007. p. 831–5.
5. Gross D, Schäfer G. Egas Moniz (1874-1955) and the «invention» of modern psychosurgery: A historical and ethical reanalysis under special consideration of Portuguese original sources. *Neurosurg Focus*. 2011 Fev;30(2).
6. Cleary DR, Ozpinar A, Raslan AM, Ko AL. Deep brain stimulation for psychiatric disorders: Where we are now. *Neurosurg Focus*. 2015;38(6).
7. Elias GJB, Boutet A, Parmar R, Wong EHY, Germann J, Loh A, et al. Neuromodulatory treatments for psychiatric disease: A comprehensive survey of the clinical trial landscape. *Brain Stimul*. 2021 Set 1;14(5):1393–403.
8. Gross CE, Boraud T, Guehl D, Bioulac B, Bezard E. From experimentation to the surgical treatment of Parkinson's Disease: Prelude or suite in basal ganglia research? [Internet]. 1999. Available from: www.elsevier.com/locate/pneurobio
9. Lee DJ, Lozano CS, Dallapiazza RF, Lozano AM. Current and future directions of deep brain stimulation for neurological and psychiatric disorders. Vol. 131, *Journal of Neurosurgery*. American Association of Neurological Surgeons; 2019. p. 333–42.
10. Graat I, Figeo M, Denys D. The application of deep brain stimulation in the treatment of psychiatric disorders. Vol. 29, *International Review of Psychiatry*. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 178–90.
11. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5, 5th ed.* American Psychiatric Association: Washington, DC, USA. 2013;
12. Sun B, Liu W. Stereotactic surgery for eating disorders. *Surg Neurol Int*. 2013 Jul 1;4(SUPPL.3).

13. Santomauro DF, Melen S, Mitchison D, Vos T, Whiteford H, Ferrari AJ. The hidden burden of eating disorders: an extension of estimates from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2021 Abr 1;8(4):320–8.
14. Wu H, van Dyck-Lippens PJ, Santegoeds R, van Kuyck K, Gabriëls L, Lin G, et al. Deep-Brain stimulation for anorexia nervosa. Vol. 80, *World Neurosurgery*. Elsevier Inc.; 2013. p. S29.e1-S29.e10.
15. Prinz P, Stengel A. Deep brain stimulation—possible treatment strategy for pathologically altered body weight? Vol. 8, *Brain Sciences*. MDPI AG; 2018.
16. Potes MI, Joaquin C, Wiecks N, Phan S, Hassan O. The utility of deep brain stimulation surgery for treating eating disorders: A systematic review. Vol. 12, *Surgical Neurology International*. Scientific Scholar; 2021.
17. Scaife JC, Eraifej J, Green AL, Petric B, Aziz TZ, Park RJ. Deep Brain Stimulation of the Nucleus Accumbens in Severe Enduring Anorexia Nervosa: A Pilot Study. *Front Behav Neurosci*. 2022 Abr 27;16.
18. Hsu TI, Nguyen A, Gupta N, Godbole N, Perisetla N, Hatter MJ, et al. Effectiveness of Deep Brain Stimulation in Treatment of Anorexia Nervosa and Obesity: A Systematic Review. *World Neurosurg*. 2022 Dez;
19. Muratore AF, Attia E. Current Therapeutic Approaches to Anorexia Nervosa: State of the Art. Vol. 43, *Clinical Therapeutics*. Excerpta Medica Inc.; 2021. p. 85–94.
20. Karaszewska D, Cleintuar P, Oudijn M, Lok A, van Elburg A, Denys D, et al. Efficacy and safety of deep brain stimulation for treatment-refractory anorexia nervosa: a systematic review and meta-analysis. Vol. 12, *Translational Psychiatry*. Springer Nature; 2022.
21. Lipsman N, Lam E, Volpini M, Sutandar K, Twose R, Giacobbe P, et al. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate for treatment-refractory anorexia nervosa: 1 year follow-up of an open-label trial. *Lancet Psychiatry*. 2017 Abr 1;4(4):285–94.
22. Lipsman N, Woodside DB, Giacobbe P, Hamani C, Carter JC, Norwood SJ, et al. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-refractory anorexia nervosa: A phase 1 pilot trial. *The Lancet*. 2013;381(9875):1361–70.
23. Whiting AC, Oh MY, Whiting DM. Deep brain stimulation for appetite disorders: A review. *Neurosurg Focus*. 2018 Ago 1;45(2).

24. Hayes DJ, Lipsman N, Chen DQ, Woodside DB, Davis KD, Lozano AM, et al. Subcallosal cingulate connectivity in anorexia nervosa patients differs from healthy controls: A multi-tensor tractography study. *Brain Stimul.* 2015;8(4):758–68.
25. Zhang HW, Li DY, Zhao J, Guan YH, Sun BM, Zuo CT. Metabolic Imaging of Deep Brain Stimulation in Anorexia Nervosa A 18 F-FDG PET/CT Study [Internet]. 2013. Available from: www.nuclearmed.com
26. Lipsman N, Woodside DB, Lozano AM. Neurocircuitry of limbic dysfunction in anorexia nervosa. Vol. 62, *Cortex*. Masson SpA; 2015. p. 109–18.
27. Liu W, Zhan S, Li D, Lin Z, Zhang C, Wang T, et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory anorexia nervosa: A long-term follow-up study. *Brain Stimul.* 2020 Mai 1;13(3):643–9.
28. Sobstyl M, Stapińska-Synieć A, Sokół-Szawłowska M, Kupryjaniuk A. Deep brain stimulation for the treatment of severe intractable anorexia nervosa. Vol. 33, *British Journal of Neurosurgery*. Taylor and Francis Ltd; 2019. p. 601–7.
29. Oudijn MS, Mocking RJT, Wijnker RR, Lok A, Schuurman PR, van den Munckhof P, et al. Deep brain stimulation of the ventral anterior limb of the capsula interna in patients with treatment-refractory anorexia nervosa. Vol. 14, *Brain Stimulation*. Elsevier Inc.; 2021. p. 1528–30.
30. Israël M, Steiger H, Kolivakis T, McGregor L, Sadikot AF. Deep Brain Stimulation in the Subgenual Cingulate Cortex for an Intractable Eating Disorder. Vol. 67, *Biological Psychiatry*. 2010.
31. McLaughlin NCR, Didie ER, MacHado AG, Haber SN, Eskandar EN, Greenberg BD. Improvements in anorexia symptoms after deep brain stimulation for intractable obsessive-compulsive disorder. Vol. 73, *Biological Psychiatry*. 2013.
32. Blomstedt P, Naesström M, Bodlund O. Deep brain stimulation in the bed nucleus of the stria terminalis and medial forebrain bundle in a patient with major depressive disorder and anorexia nervosa. *Clin Case Rep.* 2017 Mai;5(5):679–84.
33. Murray SB, Strober M, Tadayonnejad R, Bari AA, Feusner JD. Neurosurgery and neuromodulation for anorexia nervosa in the 21st century: a systematic review of treatment outcomes. *Eat Disord.* 2022;30(1):26–53.
34. Wagner A, Aizenstein H, Venkatraman VK, Julie Fudge M, Christopher May J, Laura Mazurkewicz B, et al. Article Altered Reward Processing in Women Recovered From Anorexia Nervosa. Vol. 164, *Am J Psychiatry*. 2007.

35. Arroteia IF, Husch A, Baniyasi M, Hertel F. Impressive weight gain after deep brain stimulation of nucleus accumbens in treatment-resistant bulimic anorexia nervosa. *BMJ Case Rep.* 2020 Nov 30;13(11).
36. Wang J, Chang C, Geng N, Wang X, Gao G. Treatment of intractable anorexia nervosa with inactivation of the nucleus accumbens using stereotactic surgery. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2013;91(6):364–72.
37. Martínez GV, Justicia A, Salgado P, Ginés JM, Guardiola R, Cedrón C, et al. A randomized trial of deep brain stimulation to the subcallosal cingulate and nucleus accumbens in patients with treatment-refractory, chronic, and severe anorexia nervosa: Initial results at 6 months of follow up. *J Clin Med.* 2020 Jun 1;9(6):1–16.
38. Miyake Y, Okamoto Y, Onoda K, Kurosaki M, Shirao N, Okamoto Y, et al. Brain activation during the perception of distorted body images in eating disorders. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2010 Mar 30;181(3):183–92.
39. Gilboa-Schechtman E, Avnon L, Zubery E, Jeczmierny P. Emotional processing in eating disorders: Specific impairment or general distress related deficiency? *Depress Anxiety.* 2006;23(6):331–9.
40. Kessler H, Schwarze M, Filipic S, Traue HC, von Wietersheim J. Alexithymia and facial emotion recognition in patients with eating disorders. *International Journal of Eating Disorders.* 2006 Apr;39(3):245–51.
41. Berkman ND, Lohr KN, Bulik CM. Outcomes of eating disorders: A systematic review of the literature. Vol. 40, *International Journal of Eating Disorders.* 2007. p. 293–309.
42. Fichter MM, Quadflieg N, Hedlund S. Twelve-year course and outcome predictors of anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders.* 2006 Mar;39(2):87–100.
43. de Vloo P, Lam E, Elias GJB, Boutet A, Sutandar K, Giacobbe P, et al. Long-term follow-up of deep brain stimulation for anorexia nervosa. Vol. 92, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* BMJ Publishing Group; 2021. p. 1135–6.
44. Pérez V, Villalba-Martínez G, Elices M, Manero RM, Salgado P, Ginés JM, et al. Cognitive and quality-of-life related factors of body mass index (BMI) improvement after deep brain stimulation in the subcallosal cingulate and nucleus accumbens in treatment-refractory chronic anorexia nervosa. *European Eating Disorders Review.* 2022 Jul 1;30(4):353–63.
45. Manuelli M, Franzini A, Galentino R, Bidone R, Dell’Osso B, Porta M, et al. Changes in eating behavior after deep brain stimulation for anorexia nervosa. A case study. *Eating and Weight Disorders.* 2020 Oct 1;25(5):1481–6.

46. Kotilahti E, West M, Isomaa R, Karhunen L, Rocks T, Ruusunen A. Treatment interventions for Severe and Enduring Eating Disorders: Systematic review. Vol. 53, *International Journal of Eating Disorders*. John Wiley and Sons Inc.; 2020. p. 1280–302.
47. Gallop L, Flynn M, Campbell IC, Schmidt U. Neuromodulation and Eating Disorders. Vol. 24, *Current psychiatry reports*. NLM (Medline); 2022. p. 61–9.
48. Dalton B, Campbell IC, Schmidt U. Neuromodulation and neurofeedback treatments in eating disorders and obesity. Vol. 30, *Current Opinion in Psychiatry*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 458–73.
49. Park RJ, Singh I, Pike AC, Tan JOA. Deep brain stimulation in anorexia nervosa: Hope for the hopeless or exploitation of the vulnerable? The Oxford neuroethics gold standard framework. *Front Psychiatry*. 2017 Mar 20;8(MAR).
50. Formolo DA, Gaspar JM, Melo HM, Eichwald T, Zepeda RJ, Latini A, et al. Deep Brain Stimulation for Obesity: A Review and Future Directions. Vol. 13, *Frontiers in Neuroscience*. Frontiers Media S.A.; 2019.
51. Ho AL, Sussman ES, Pendharkar A v., Azagury DE, Bohon C, Halpern CH. Deep brain stimulation for obesity: Rationale and approach to trial design. *Neurosurg Focus*. 2015;38(6).
52. Val-Laillet D, Aarts E, Weber B, Ferrari M, Quaresima V, Stoeckel LE, et al. Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity. Vol. 8, *NeuroImage: Clinical*. Elsevier Inc.; 2015. p. 1–31.
53. Fu Z, Liu X, Su T. Abnormal Reward Processing in Eating Disorders and Relevant Interventions. 2021.
54. Mantione M, van de Brink W, Schuurman PR, Denys D. Smoking cessation and weight loss after chronic deep brain stimulation of the nucleus accumbens: Therapeutic and research implications: Case report. *Neurosurgery*. 2010 Jan;66(1).
55. Harat M, Rudaś M, Zieliński P, Biraska J, Sokal P. Nucleus accumbens stimulation in pathological obesity. *Neurol Neurochir Pol*. 2016 Mai 1;50(3):207–10.
56. Rezai AR, KV, Krishna V, Bogner J, Kramer D, Needleman B, Emerson AM, et al. Feasibility of Nucleus Accumbens Deep Brain Stimulation for Morbid, Treatment-Refractory Obesity. *Neurosurgery* [Internet]. 2018; Available from: <https://academic.oup.com/neurosurgery/advance-article-abstract/doi/10.1093/neuros/nyx630/4865221>

57. Tronnier VM, Rasche D, Thorns V, Alvarez-Fischer D, Münte TF, Zurowski B. Massive weight loss following deep brain stimulation of the nucleus accumbens in a depressed woman. *Neurocase*. 2018 Jan 2;24(1):49–53.
58. Weichart ER, Sederberg PB, Sammartino F, Krishna V, Corrigan JD, Rezai AR. Cognitive Task Performance During Titration Predicts Deep Brain Stimulation Treatment Efficacy: Evidence From a Case Study. *Front Psychiatry*. 2020 Feb 19;11.
59. Shivacharan RS, Rolle CE, Barbosa DAN, Cunningham TN, Feng A, Johnson ND, et al. Pilot study of responsive nucleus accumbens deep brain stimulation for loss-of-control eating. *Nat Med*. 2022 Sep 1;28(9):1791–6.
60. Whiting DM, Tomycz ND, Bailes J, de Jonge L, Lecoultré V, Wilent B, et al. Lateral hypothalamic area deep brain stimulation for refractory obesity: A pilot study with preliminary data on safety, body weight, and energy metabolism: Clinical article. *J Neurosurg*. 2013 Jul;119(1):56–63.
61. Talakoub O, Paiva RR, Milosevic M, Hoexter MQ, Franco R, Alho E, et al. Lateral hypothalamic activity indicates hunger and satiety states in humans. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017 Dec 1;4(12):897–901.
62. Franco RR, Fonoff ET, Alvarenga PG, Alho E, Lopes AC, Hoexter MQ, et al. Assessment of Safety and Outcome of Lateral Hypothalamic Deep Brain Stimulation for Obesity in a Small Series of Patients With Prader-Willi Syndrome. *JAMA Netw Open*. 2018 Nov 2;1(7):e185275.
63. Whiting AC, Sutton EF, Walker CT, Godzik J, Catapano JS, Oh MY, et al. Deep Brain Stimulation of the Hypothalamus Leads to Increased Metabolic Rate in Refractory Obesity. *World Neurosurg*. 2019 Jan 1;121:e867–74.
64. Hamani C, McAndrews MP, Cohn M, Oh M, Zumsteg D, Shapiro CM, et al. Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix deep brain stimulation. *Ann Neurol*. 2008 Jan;63(1):119–23.