



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

Katline Lorrane Domingos Silva

Efeitos do extrato de *Cannabis* sp. rico em Canabidiol sobre a compulsão alimentar em ratos *Wistar* fêmeas

Florianópolis

2026

Katline Lorrane Domingos Silva

Efeitos do extrato de *Cannabis* rico em canabidiol sobre a compulsão alimentar em ratos *Wistar* Fêmeas

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Mestra em Neurociências.

Orientadora: Prof.(a) Dra Cristiane Ribeiro de Carvalho

Florianópolis

2026

Dedico esta dissertação a Deus, fonte de toda sabedoria, força e direção. Ao meu filho, luz dos meus dias. E a minha noiva, que caminhou ao meu lado mesmo quando meus passos estavam presos às páginas. Este trabalho também é de vocês.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ser presença nos dias de desânimo e direção nas horas de incerteza. Que este trabalho seja reflexo da graça com que fui conduzida.

Ao João Miguel, que me dá novas razões a cada dia e me lembra que o futuro merece ser construído com amor e coragem.

À Elizama, por estar ao meu lado com paciência, amor e fé mesmo nos dias em que minha atenção estava voltada a gráficos, artigos e experimentos. Teu amor foi abrigo e ânimo.

À Clenilce, que me apoia e inspira a nunca desistir da minha carreira acadêmica.

À Prof^a Dr^a. Cristiane, pela orientação firme, pelas leituras atentas, pelas correções precisas e, sobretudo, por acreditar em mim e nesta pesquisa.

Às ratas *Wistar* utilizadas neste estudo, que para mim jamais serão apenas números ou gráficos.

À Mylla, que não me deixou desistir e mergulhou comigo quando a imersão nas neurociências parecia me afogar.

À Júlia, pelos incontáveis dias de experimentos e pela parceria admirável. Você foi Sol em dias nublados.

À Aymee, minha aluna de iniciação científica, que trouxe entusiasmo ao laboratório e demonstrou uma dedicação digna de reconhecimento.

À Tereza, por me abraçar com seu apoio incondicional, por suas orações cheias de fé e pelo cuidado que aquece a alma.

Ao Dr. Silvio pela prescrição médica necessária à realização desta pesquisa.

Aos meus amigos, que mesmo atuando em áreas distintas, sempre me apoiaram ao longo da pesquisa.

A todos os professores do PPGNeuro que cruzaram meu caminho acadêmico, de forma direta ou indireta. Vocês são inspirações!

À CAPES, pelo apoio financeiro à pesquisa e à formação de novos cientistas neste país. Este trabalho também é fruto dessa política pública que transforma vidas.

À Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC, que foi minha segunda nos últimos 2 anos e que um dia, já foi um sonho distante.

E a todos que, de alguma forma, fizeram parte deste processo: Muito obrigada. Cada gesto, por menor que pareça, ajudou a tornar este momento possível.

Ficha catalográfica gerada por meio de sistema automatizado gerenciado pela BU/UFSC. Dados inseridos pelo próprio autor.

Silva, Katline Lorrane Domingos

Efeitos do extrato de Cannabis sp. sobre a compulsão alimentar em ratas wistar fêmeas / Katline Lorrane Domingos Silva ; orientadora, Cristiane Ribeiro de Carvalho, 2026.

85 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Florianópolis, 2026.

Inclui referências.

1. Neurociências. 2. Neurociências. 3. TCAP - Transtorno Compulsivo Alimentar Periódico. 4. Neurofarmacologia. 5. Cannabis. I. de Carvalho, Cristiane Ribeiro. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Neurociências. III. Título.

Katline Lorrane Domingos Silva

Efeitos do extrato de *Cannabis* sp. rico em Canabidiol sobre a compulsão alimentar em ratos *Wistar* fêmeas

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 01/09/2025, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

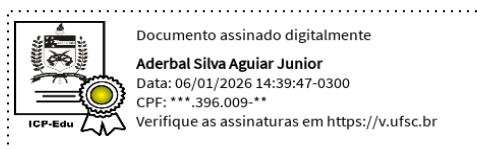
Prof. Dr. Maurício Cunha Peña
Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
Membro titular interno

Profa. Dra. Fabiana Noronha Dornelles
Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
Membro titular externo

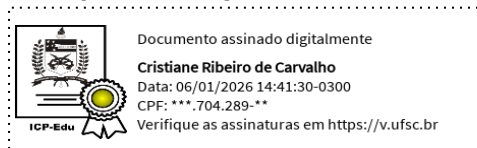
Profa. Dra. Eloisa Pavesi
Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
Membro suplente interno

Prof. Dr. Wellington de Medeiros Barros
Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
Membro suplente externo

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestra em Neurociências



Coordenação do Programa de Pós-Graduação



Profa. Cristiane Ribeiro de Carvalho Dra.
Orientadora

Florianópolis, 2026

"O primeiro gole do copo das ciências naturais pode torná-lo ateu, mas no fundo do copo Deus está esperando por você."

Werner Heisenberg

RESUMO

O Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) caracteriza-se por episódios recorrentes de ingestão excessiva de alimentos altamente palatáveis e está associado a alterações neurobiológicas em circuitos cerebrais de recompensa. Nesse contexto, o canabidiol (CBD), um fitocanabinoide presente na *Cannabis sativa*, tem despertado crescente interesse terapêutico devido às suas propriedades ansiolítica, anti-convulsivante e moduladoras da via de recompensa. O presente estudo investigou os efeitos da administração aguda de um extrato de *Cannabis* rico em CBD sobre a emocionalidade de ratas Wistar fêmeas naïve. Em uma segunda etapa, grupos independentes de animais foram submetidos a um protocolo que mimetiza o TCAP, baseado na exposição intermitente ao chocolate ao leite (Hershey's®). Após o estabelecimento do comportamento de ingestão excessiva em curto intervalo de tempo, as ratas foram submetidas ao tratamento oral voluntário com extrato rico em CBD (10 ou 40 mg/kg), lisdexanfetamina (1 ou 1,5 mg/kg) ou veículo controle. Nenhuma das doses testadas foi capaz de alterar a emocionalidade dos animais no (labirinto em cruz elevado – LCE) ou a responsividade emocional (teste da borrifação de sacarose). Os resultados reforçam que o modelo experimental foi eficaz em induzir o comportamento de compulsão por chocolate. No entanto, tanto a lisdexanfetamina (controle positivo) quanto o extrato rico em CBD não reduziram significativamente o consumo compulsivo, sugerindo uma possível limitação de eficácia em quadros moderados a graves. A ausência de efeito anti-compulsivo pode estar relacionada à composição fitoquímica do extrato especialmente à ausência de tetrahydrocannabinol (THCV), um fitocanabinoide associado a propriedades anorexígenas e ao uso de um extrato de espectro amplo em vez de CBD isolado. Além disso, o regime de administração adotado consistiu em uma titulação gradual das doses ao longo do protocolo, aproximando-se da prática clínica baseada em *Cannabis* medicinal, que visa minimizar efeitos adversos e garantir maior segurança terapêutica. Em conjunto, os achados reforçam a validade comportamental do modelo de compulsão alimentar e evidenciam a complexidade das intervenções farmacológicas nesse fenômeno. Esses resultados destacam a necessidade de investigações futuras envolvendo diferentes composições fitoquímicas, doses, durações de tratamento e alvos moleculares, a fim de elucidar com maior precisão o potencial terapêutico dos canabinoides em transtornos alimentares.

Palavras-chave: Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica; Cannabis medicinal; Canabidiol (CBD); Modelo animal; Comportamento alimentar; Sistema de recompensa cerebral.

ABSTRACT

Binge Eating Disorder (BED) is characterized by recurrent episodes of excessive consumption of highly palatable foods and is associated with neurobiological alterations in brain reward circuits. In this context, cannabidiol (CBD), a phytocannabinoid present in *Cannabis sativa*, has attracted increasing therapeutic interest due to its anxiolytic, anti-convulsant, and reward behavior-modulating properties. This study investigated the effects of acute administration of a CBD-rich *Cannabis* extract on the emotionality of naïve female Wistar rats. In a second stage, independent groups of animals were subjected to a protocol mimicking BED, based on intermittent exposure to milk chocolate (Hershey's®). After establishing short-term binge eating behavior, the rats underwent voluntary oral treatment with CBD-rich extract (10 or 40 mg/kg), lisdexamfetamine (1 or 1.5 mg/kg), or a control vehicle. None of the tested doses from the CBD-rich extract was able to alter the animals' emotionality in the elevated plus maze (EPM) or emotional responsiveness (sucrose spray test). The results reinforce that the experimental model was effective in inducing chocolate binge eating behavior. However, neither lisdexamfetamine (positive control) nor the CBD-rich extract significantly reduced binge eating, suggesting a possible limitation of efficacy in moderate to severe cases. The absence of an anti-binge effect may be related to the phytochemical composition of the extract especially the absence of tetrahydrocannabinol (THC), a phytocannabinoid associated with anorexigenic properties and the use of a broad-spectrum extract instead of isolated CBD. Furthermore, the administration regimen adopted consisted of a gradual titration of doses throughout the protocol, similar to clinical practice based on medicinal *Cannabis*, which aims to minimize adverse effects and ensure greater therapeutic safety. Taken together, the findings reinforce the behavioral validity of the binge eating model and highlight the complexity of pharmacological interventions in this phenomenon. These results underscore the need for future investigations involving different phytochemical compositions, doses, treatment durations, and molecular targets to elucidate with greater precision the therapeutic potential of cannabinoids in eating disorders.

Keywords: Binge Eating Disorder; Medicinal Cannabis; Cannabidiol (CBD); Animal model; Feeding behavior; Brain reward system.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Ciclo da Compulsão Alimentar.....	21
Figura 2: Núcleos hipotalâmicos relacionados à regulação do comportamento alimentar em ratas.....	28
Figura 3: Delineamento experimental do protocolo de compulsão alimentar em ratas.	48
Figura 4: Porcentagem de entrada braços abertos (BA) no teste do labirinto em cruz elevado (LCE).	50
Figura 5: Porcentagem de tempo braços abertos (BA) no teste do labirinto em cruz elevado (LCE).	51
Figura 6: Número de entradas nos braços fechados (BF) no teste do labirinto em cruz elevado (LCE).	51
Figura 7: Latência para o início da autolimpeza no teste de borrifagem de sacarose (<i>Splash Test</i>).....	52
Figura 8: Tempo gasto em autolimpeza no teste de borrifagem de sacarose (<i>Splash Test</i>).....	53
Figura 9: Número de bolos fecais eliminados durante o teste de borrifagem de sacarose.....	54
Figura 10: Peso corporal durante o protocolo de comer compulsivo.	55
Figura 11: Consumo energético de ração e de chocolate durante os dias de <i>binge</i>	56
Figura 12: Consumo de chocolate nas 19 sessões de <i>binge</i>	57
Figura 13: Teste de labirinto em cruz elevado após o protocolo de comer compulsivamente.	58
Figura 14: Teste de borrifagem de sacarose dos animais dos três grupos experimentais após o protocolo de comer compulsivamente.....	589

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Concentração de fitocanabinoides presentes no extrato de <i>Cannabis</i> sp. analisado. Valores expressos em mg/mL. Concentrações abaixo do limite de quantificação (LIQ = 0,8 mg/mL) estão indicadas como < LIQ.....	40
Tabela 2 - Tabela nutricional do chocolate ao leite Hershey's (valores por 100 g e porções entre 8 g e 12 g)	44
Tabela 3 - Tabela nutricional da Geleia St. Dalfour (valores por 100 g e porção de 10 g).....	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Δ 8-THC	Δ 8-tetrahydrocanabinol
2-AG	2-Araquidonoilglicerol
5HT-2C	Receptor de serotonina tipo 2C
ABHD4	Domínio α/β -hidrolase tipo 4
AC	Adenilato ciclase
AEA	Anandamida
AGRP	Peptídeo Relacionado ao Agouti
AMPc	Monofosfato de adenosina cíclico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APA	American Psychiatric Association
ARC	Núcleo Arqueado (do Hipotálamo)
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
BED	Binge Eating Disorder
CART	Transcrito Regulador por Cocaína e Anfetamina
CB1	Receptor canabinoide tipo 1
CB2	Receptor canabinoide tipo 2
CBC	Canabicromeno
CBD	Canabidiol
CBDA	Ácido canabidiólico
CBDV	Canabidivarina
CBG	Canabigerol
CBGA	Ácido canabigerólico
CBN	Canabinol
CCK	Colecistocinina
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
CONCEA	Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
CPF	Córtex Pré-Frontal
CRF	Corticotropin-Releasing Factor
CRH	Hormônio Liberador de Corticotrofina
DA	Dopamina
DAG	Diacilglicerol
DAGL- α	Diacilglicerol lipase alfa
DAGL- β	Diacilglicerol lipase beta
DSM-5-TR	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> – 5ª edição, texto revisado
eCB	Sistema endocanabinoide
ECs	Endocanabinoides
EMS	Empresa Brasileira de Medicamentos
FAAH	Amida hidrolase de ácido graxo

FDA	Food and Drug Administration
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GDE1	Glicerofosfodiesterase 1
GLP1	<i>Glucagon-Like Peptide 1</i>
GPCRs	Receptores acoplados à proteína G
GPR55	Receptor órfão acoplado à proteína G 55
IMC	Índice de Massa Corporal
IP3	Inositol-1,4,5-trifosfato
LHA	Área Hipotalâmica Lateral
MAGL	Monoacilglicerol lipase
MAPK	Proteína quinase ativada por mitógeno
MC4R / MC3R	Receptores de Melanocortina tipo 4 / tipo 3
NAAA	Amidase ácida hidrolisante de N-acil-etanolamina
NAEs	N-aciletanolamidas
NAPE-PLD	N-acilfosfatidiletanolamina fosfolipase D
NArPE	N-araquidonoil-fosfatidiletanolamina
NPV	Núcleo Paraventricular
NPY	Neuropeptídeo Y
NTS	Núcleo do Trato Solitário
OEA	Oleoiletanolamida
PEA	Palmitoiletanolamida
PFC	<i>Prefrontal Cortex</i> (Córtex Pré-Frontal, em inglês)
PIP2	Fosfatidilinositol-4,5-bifosfato
PLC β	Fosfolipase C beta
PLC γ	Fosfolipase C gama
PODICAN	Pólo de Desenvolvimento e Inovação em Cannabis
POMC	Pro-opiomelanocortina
PPAR α	Receptor ativado por proliferador de peroxissoma tipo alfa
SNC	Sistema nervoso central
TCAP	Transtorno de compulsão alimentar periódica
TH	Tirosina Hidroxilase
THC	Δ 9-tetrahydrocannabinol
THCA	Ácido Δ 9-tetrahydrocannabinóico
TRH	Hormônio Liberador de Tireotropina
TRPV1	Receptor vaniloide transitório tipo 1
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
VMH	Núcleo Ventromedial do Hipotálamo
VTA	Área Tegmentar Ventral
α -MSH	Hormônio Estimulante dos Melanócitos tipo alfa

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. DESENVOLVIMENTO	18
2.1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	18
2.1.1. Neurobiologia do transtorno de compulsão alimentar periódica.....	18
2.1.2. Comportamento alimentar	21
2.1.3. Neurocircuitaria envolvida na regulação do apetite.....	24
2.1.4. Sistema endocanabinoide	29
2.1.5. O sistema endocanabinoide e o comportamento alimentar compulsivo.....	32
2.1.6. Fitocanabinoides e seus efeitos sobre o apetite e peso corporal	34
3. JUSTIFICATIVA.....	36
4. HIPÓTESE	37
5. Objetivo geral	38
5.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	38
6. METODOLOGIA	38
6.1. Animais	38
6.2. Tratamentos farmacológicos empregados	39
6.2.1. Lisdexanfetamina e extrato de <i>cannabis sativa</i>	39
6.3. Administração oral voluntária	41
6.4. Alimento palatável	43
7. TESTES COMPORTAMENTAIS	44
7.1. Teste do labirinto em cruz elevado.....	44
7.2. Teste da borrifagem de sacarose.....	45
7.3. Protocolo de comer compulsivo induzido pela exposição intermitente de alimento palatável.....	46
7.3.1. Fase de indução do comportamento de comer compulsivo.....	46
7.3.2. Randomização e fase de manutenção.....	46
7.3.3. Fase de tratamento farmacológico	47
7.4. Delineamento experimental.....	48
7.4.1. Experimento 1 – Seleção da dose do extrato rico em canabidiol.....	49
7.4.2. Experimento 2 – Protocolo de compulsão alimentar.....	49
8. ANÁLISE ESTATÍSTICA	49

9. RESULTADOS.....	50
9.1 Efeito do tratamento agudo com ecs rico em canabidiol sobre comportamentos nos testes do lce e borrifagem de sacarose em ratas naïve.	50
9.2. Análise dos resultados obtidos no protocolo de comer compulsivo induzido pela exposição intermitente de alimento palatável.....	54
10. DISCUSSÃO	60
11. CONCLUSÃO	71
12. REFERÊNCIAS.....	72

1. INTRODUÇÃO

O transtorno de compulsão alimentar periódica (TCAP) (do inglês, *Binge Eating Disorder* – BED) é considerado um transtorno alimentar descrito na seção principal do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 5ª edição, texto revisado (DSM-5-TR) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2022). Apesar de sua alta prevalência, as características neurobiológicas subjacentes ao transtorno ainda são pouco compreendidas. O TCAP é caracterizado por episódios recorrentes de ingestão excessiva de alimentos em um curto intervalo de tempo, acompanhados por sensação de perda de controle e ausência de comportamentos compensatórios, como vômitos ou uso de laxantes (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2022). A característica essencial do TCAP é a ocorrência recorrente de episódios de compulsão alimentar, que acontecem, em média, ao menos uma vez por semana durante um período mínimo de três meses (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2022). Esses episódios são caracterizados pela ingestão, em um curto intervalo de tempo, de uma quantidade de alimento substancialmente maior do que a maioria das pessoas consumiria em circunstâncias semelhantes. Durante esses episódios, são comuns comportamentos como comer mais rapidamente do que o habitual, ingerir grandes volumes de comida mesmo sem fome fisiológica e continuar comendo até sentir desconforto físico significativo. O tipo de alimento consumido pode variar amplamente entre indivíduos e até mesmo entre episódios da mesma pessoa.

Os episódios de TCAP estão associados a três (ou mais) dos seguintes comportamentos: (1) comer muito mais rapidamente que o normal; (2) comer até sentir-se desconfortavelmente saciado; (3) comer grandes quantidades de comida na ausência de fome; (4) comer sozinho por sentir vergonha da quantidade de alimento ingerida; e (5) sentir angústia ou culpa após a ingestão alimentar (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2022). Notavelmente, no TCAP esses comportamentos não são seguidos por práticas compensatórias inapropriadas, tais como a indução de vômitos ou o abuso de laxantes. Ademais, o grau de severidade do transtorno é classificado com base no número de episódios de compulsão alimentar por semana (leve: 1–3 episódios; moderado: 4–7 episódios; severo: 8–13 episódios; extremo: 14 ou mais episódios semanais) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2022). Além disso, o TCAP frequentemente coocorre com outras condições psiquiátricas, como depressão e ansiedade, as quais podem influenciar a

gravidade clínica e o curso do transtorno, embora essa relação seja heterogênea e variável entre indivíduos.

Entre os transtornos alimentares descritos no DSM-5-TR, o TCAP é o mais prevalente em ambos os sexos, apresentando uma proporção feminino/masculino de aproximadamente 3:2 (GUERDJIKOVA et al., 2019). Estudos adicionais têm examinado as associações entre compulsão alimentar e comportamentos relacionados à dependência por comida, destacando diferenças de gênero tanto na manifestação clínica quanto nos padrões comportamentais associados ao transtorno (LEVALLIUS et al., 2022).

A prevalência de transtornos alimentares é maior em mulheres, especialmente em jovens adultas. Estima-se que, ao longo da vida, cerca de 2,5% da população apresente critérios diagnósticos para TCAP, enquanto a prevalência de bulimia nervosa varia de 1 a 4,2% e a de anorexia nervosa de 0,5 a 4%. Em pesquisas com indivíduos brasileiros adultos em tratamento para perda de peso observou-se uma prevalência de episódios de compulsão alimentar entre 15% e 22% (APPOLINÁRIO et al., 1995; BORGES, 1998; COUTINHO, 2000). Em amostras não clínicas com maiores de 18 anos, (SIQUEIRA et al., 2015) obteve-se uma prevalência de episódios de compulsão alimentar de aproximadamente 13%. Enquanto, no estudo de VITOLO e coautores (2006), teve-se uma prevalência de 18,1% entre universitárias de 17 a 55 anos.

O TCAP constitui um importante problema de saúde pública, uma vez que se trata de um transtorno alimentar altamente prevalente na população mundial e associado a custos diretos e indiretos elevados para os sistemas de saúde. Estudos epidemiológicos indicam que a prevalência do TCAP varia entre 0,6% e 1,8% em mulheres adultas e entre 0,3% e 0,7% em homens, sendo mais frequente em indivíduos com obesidade (GIEL et al., 2022, 2025; KESKI-RAHKONEN, 2021). Apesar do reconhecimento clínico do TCAP e de sua ampla prevalência, o manejo terapêutico permanece limitado. As abordagens atuais incluem terapia cognitivo-comportamental, psicoterapia interpessoal e o uso de agentes farmacológicos.

Nesse contexto, em 2015, a agência regulatória dos Estados Unidos responsável pela segurança e eficácia de produtos e serviços em saúde, a *Food and Drug Administration* (FDA), aprovou o primeiro agente farmacológico especificamente indicado para o tratamento do TCAP: a lisdexanfetamina (Venvanse®, Takeda). Embora os mecanismos exatos de ação da lisdexanfetamina no manejo do TCAP

ainda não sejam completamente elucidados, estudos em modelos animais e ensaios clínicos sugerem que esse fármaco pode reduzir o apetite e a ingestão alimentar. Além de modular vias de recompensa cerebral e processos cognitivos, como atenção e impulsividade (SCHNEIDER et al., 2021). No entanto, a lisdexanfetamina apresenta eficácia parcial e está associada a efeitos adversos clinicamente relevantes, incluindo insônia e irritabilidade (KESKI-RAHKONEN, 2021; GIEL et al., 2025). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou o uso do dimesilato de lisdexanfetamina para casos graves de compulsão alimentar. Além disso, outros fármacos são frequentemente utilizados no tratamento do TCAP, como inibidores seletivos da recaptação de serotonina, anticonvulsivantes (por exemplo, topiramato) e sibutramina. Porém, esses fármacos têm o uso clínico considerado *off label* (fora de bula), seja, sem indicação terapêutica aprovada pela agência regulatória para esse tipo de transtorno. A ausência de terapias farmacológicas plenamente eficazes e seguras para o TCAP, associada ao aumento global da obesidade, evidencia a necessidade urgente de novas abordagens terapêuticas.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1.1. Neurobiologia do transtorno de compulsão alimentar periódica

Diversos sistemas de neurotransmissão, incluindo dopamina, serotonina, opioides e o sistema endocanabinoide, estão envolvidos na neurobiologia do transtorno de compulsão alimentar periódica (TCAP) (KESSLER et al., 2013). Além disso, hormônios relacionados à homeostase do balanço energético, como a grelina e a leptina, frequentemente apresentam alterações em indivíduos com TCAP, podendo interferir no processamento de informações do sistema de recompensa (GEISLER & HAYES, 2023; SPIERLING et al., 2020). Considerando o extenso conjunto de pesquisas que examinam a influência do sistema de recompensa na compulsão alimentar e em outros comportamentos alimentares mal adaptativos, tem-se proposto que o TCAP possa estar associado a alterações na atividade dopaminérgica e na conectividade da via de recompensa cerebral.

Dados pré-clínicos, clínicos, incluindo alterações genéticas e estudos de neuroimagem sugerem que alterações na via dopaminérgica em regiões relacionadas à recompensa constituem um importante componente neurobiológico do TCAP. De modo mais específico, um desequilíbrio no processamento da recompensa caracterizado por hiporreatividade a estímulos convencionalmente recompensadores e hiper-responsividade a estímulos relacionados à comida parecem contribuir com a manutenção de transtornos alimentares marcados por compulsão alimentar (JUARASCIO et al., 2023). Episódios repetidos de compulsão alimentar ou a exposição frequente a alimentos altamente palatáveis podem levar à redução da responsividade do sistema de recompensa, diminuindo a motivação para estímulos naturalmente recompensadores e exigindo o consumo de maiores quantidades de alimento ou o aumento da frequência das refeições para a obtenção de uma resposta semelhante (BERRIDGE & ROBINSON, 2016) (FIGURA 1).

Além disso, a compulsão alimentar pode sensibilizar o sistema de recompensa cerebral frente à antecipação do alimento, aumentando sua saliência motivacional e alterando processos de aprendizagem por reforço, conforme descrito pela teoria da sensibilização de incentivo aplicada à compulsão alimentar (LEENAERTS et al., 2022). A impulsividade constitui um aspecto central no desenvolvimento de padrões de consumo mal adaptativos, sendo observada tanto em transtornos alimentares quanto em transtornos por uso de substâncias. Evidências sugerem a existência de mecanismos neurobiológicos parcialmente compartilhados entre a compulsão alimentar e os transtornos por uso de substâncias, envolvendo alterações nos sistemas de recompensa, motivação e controle de impulso (FERNANDEZ-ARANDA et al., 2018). Nesse contexto, o conceito de “vício em comida”, no qual indivíduos perderiam o controle sobre a regulação da ingestão alimentar de forma análoga ao uso de drogas, permanece objeto de debate na literatura científica (LINDGREN et al., 2018; FERNANDEZ-ARANDA et al., 2018).

De modo geral, estudos clínicos com pacientes com TCAP (SCHIENLE et al., 2009; WANG et al., 2011; 2022; SIMON et al., 2016; KESSLER et al., 2016; NAKAMURA et al., 2021), bem como estudos em modelos animais de compulsão alimentar (KESSLER et al., 2016), indicam que alterações na transmissão dopaminérgica da via mesocorticolímbica podem contribuir para mudanças na sensibilidade à recompensa, na motivação e no aumento da impulsividade observados no TCAP. Embora a direção exata dessas alterações ainda não seja

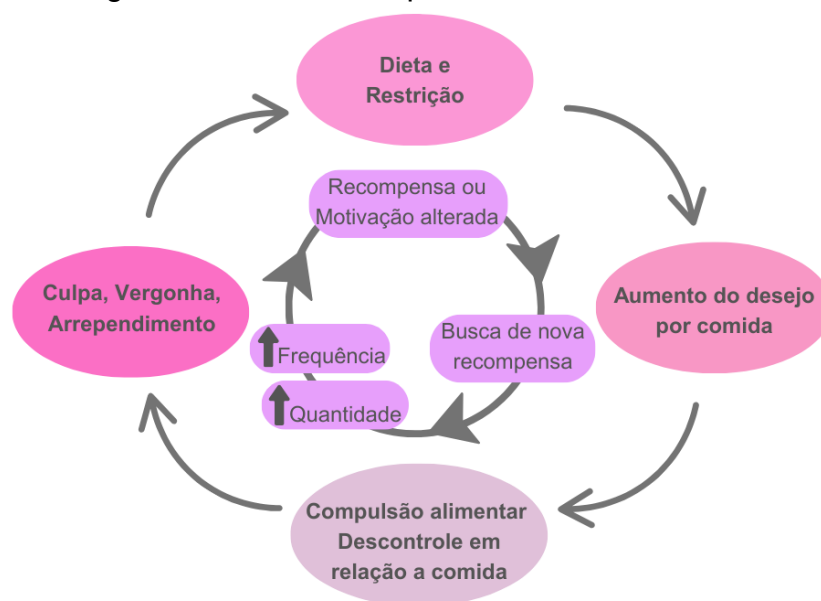
completamente elucidada, evidências relacionadas ao tônus dopaminérgico sugerem um estado hipodopaminérgico basal, acompanhado por hiper-responsividade dopaminérgica frente a alimentos altamente palatáveis ou a estímulos associados à comida. Em modelos animais de compulsão alimentar, episódios repetidos de ingestão compulsiva estão associados à hiperativação do sistema mesocorticolímbico, o que pode levar à dessensibilização hedônica e, conseqüentemente, ao aumento da busca por alimentos palatáveis, à maior frequência de episódios compulsivos e a níveis mais elevados de consumo alimentar. Esses processos podem contribuir para a manutenção da compulsão alimentar, estabelecendo um ciclo de ingestão alimentar mal adaptativa. Alternativamente, a perpetuação da compulsão alimentar pode refletir o aumento da sensibilidade à recompensa induzida por estímulos relacionados a alimentos palatáveis, intensificando o aprendizado por reforço e favorecendo comportamentos impulsivos.

No que se refere aos circuitos neuronais envolvidos, estudos em modelos animais implicam os receptores dopaminérgicos D2 no córtex pré-frontal (CPF) e no estriado na modulação da compulsão alimentar por alimentos altamente palatáveis. A diminuição da disponibilidade de receptores D2 no estriado, particularmente no estriado dorsolateral, tem sido associada tanto ao consumo compulsivo de drogas quanto de alimentos (JOHNSON & KENNY, 2010). De forma consistente, diversos estudos em roedores apontam para uma associação entre compulsão alimentar e redução da expressão de receptores D2 no estriado. No complexo estriatal, os receptores D1, envolvidos em processos de recompensa, são predominantemente expressos em neurônios espinhosos médios da via direta, enquanto os receptores D2, associados à flexibilidade comportamental e ao controle inibitório, são expressos principalmente na via indireta. Evidências indicam ainda uma associação entre impulsividade e níveis reduzidos de receptores D2 no estriado ventral em roedores (EVERITT et al., 2008), e a hipofunção da via indireta tem sido relacionada a comportamentos perseverativos e compulsivos em modelos de uso de drogas. Nesse sentido, um desequilíbrio na sinalização entre as vias direta e indireta, associado à diminuição da expressão do receptor D2 estriatal e à manutenção ou aumento relativo da sinalização mediada por receptores D1, pode contribuir para a ingestão compulsiva de alimentos observada no TCAP (KESSLER et al., 2016).

Estudos em animais também demonstram o envolvimento da via CPF-núcleo accumbens (NAc), na qual a atividade reduzida dos receptores D2 tem sido associada

a comportamentos de compulsão alimentar e impulsividade, corroborando essa hipótese (ANASTASIO et al., 2019; CHRISTOFFEL et al., 2021). Além disso, a compulsão alimentar pode estar relacionada a um prejuízo no controle executivo descendente exercido pelo córtex pré-frontal sobre os gânglios da base, comprometendo a regulação da responsividade à recompensa e do comportamento impulsivo relacionado à ingestão alimentar. Outras regiões cerebrais, como a ínsula, o hipocampo e a amígdala, também participam da integração de sinais proprioceptivos, emocionais e motivacionais associados à ingestão de alimentos altamente palatáveis, podendo apresentar função alterada em indivíduos com compulsão alimentar.

Figura 1: Ciclo da Compulsão Alimentar.



Legenda da figura 1: Representação esquemática do ciclo comportamental da compulsão alimentar. A restrição alimentar ou dietas rígidas podem levar a alterações nos sistemas de recompensa e motivação, resultando em aumento do desejo por alimentos altamente palatáveis. Esse aumento do desejo favorece episódios de compulsão alimentar, caracterizados por perda de controle e ingestão excessiva de alimentos, os quais podem se intensificar em frequência e quantidade. Após os episódios, sentimentos negativos como culpa, vergonha e arrependimento tendem a emergir, reforçando novos ciclos de restrição alimentar. Esse processo mantém um ciclo autorreforçado de busca por recompensa alimentar, no qual alterações na saliência motivacional contribuem para a perpetuação do comportamento compulsivo. Fonte: A autora (produzida através do “Canva”)

2.1.2. Comportamento Alimentar

O comportamento alimentar engloba as ações e decisões relacionadas à escolha, obtenção e consumo de alimentos, sendo influenciado por fatores biológicos, psicológicos, sociais e ambientais que interagem de modo dinâmico para moldar

padrões alimentares individuais e coletivos. A integração dessas influências pode ser observada nos sistemas neurais de controle do apetite, os quais regulam sinais fisiológicos de fome e saciedade, ao mesmo tempo em que incorporam aspectos motivacionais, emocionais e cognitivos. Essa complexa integração torna o comportamento alimentar particularmente suscetível a alterações e desregulações, como aquelas observadas em transtornos alimentares e na obesidade (BERTHOUD, 2011; GRÜBER et al., 2022). Embora o ato de comer seja essencial à sobrevivência, os mecanismos que determinam quando, quanto e o que comemos extrapolam as necessidades energéticas imediatas. Ao longo da evolução, circuitos neurais envolvendo o hipotálamo, o tronco encefálico e os sistemas de recompensa integraram sinais internos e externos para promover respostas adaptativas relacionadas à busca por alimento. No contexto contemporâneo, frequentemente caracterizado como ambiente obesogênico, fatores sociais e ambientais como aspectos culturais, costumes familiares, influência das mídias sociais e ampla disponibilidade de alimentos processados e ultraprocessados têm favorecido padrões alimentares excessivos e menos saudáveis (BERTHOUD, 2011; GRÜBER et al., 2022; OUDAT et al., 2025).

Fatores psicológicos exercem influência relevante sobre o comportamento alimentar e podem contribuir para padrões disfuncionais de ingestão. Os estados emocionais como ansiedade, estresse, tristeza ou tédio têm sido associados ao consumo de alimentos na ausência de fome fisiológica, fenômeno comumente denominado alimentação emocional. Esse padrão de comportamento envolve tanto processos retrospectivos quanto respostas momentâneas a estados afetivos negativos, refletindo a interação entre emoção, cognição e comportamento alimentar (CHWYL et al., 2021). Além disso, fatores cognitivos, como expectativas, experiências prévias e processos de aprendizagem por reforço, moldam preferências alimentares e influenciam diretamente os hábitos de consumo ao longo do tempo.

No contexto atual, o ambiente alimentar constitui um fator determinante para a expressão desses comportamentos. A ampla oferta de alimentos altamente palatáveis, geralmente ricos em gordura, açúcar e sódio, aliada a estratégias de mercado atrativas, pode estimular o consumo impulsivo e, em determinadas circunstâncias, sobrepor os mecanismos fisiológicos de saciedade. Esse cenário favorece episódios de ingestão excessiva que não necessariamente refletem as demandas energéticas reais, podendo contribuir para padrões de alimentação

desregulada. Evidências indicam que alimentos altamente palatáveis ativam de forma intensa os circuitos de recompensa cerebral, o que pode reforçar a busca e o consumo repetido desses alimentos, contribuindo para a persistência de padrões alimentares disfuncionais (FAZZINO et al., 2019).

Do ponto de vista biológico, o comportamento alimentar é regulado por circuitos centrais e por sinais periféricos que comunicam o estado energético do organismo ao sistema nervoso central. O hipotálamo desempenha papel central nesse processo, destacando-se os núcleos arqueado (ARC), paraventricular (PVN) e lateral (LH), os quais recebem e integram sinais hormonais e metabólicos provenientes do trato gastrointestinal, do tecido adiposo e do pâncreas, modulando respostas relacionadas à fome e à saciedade (SCHWARTZ et al., 2000; YOUSEFVAND & HAMIDI, 2022).

A regulação do comportamento alimentar resulta da interação dinâmica entre dois sistemas principais: o sistema homeostático e o sistema hedônico. O sistema homeostático ajusta a ingestão alimentar de acordo com o balanço energético do organismo e sinais de saciedade, enquanto o sistema hedônico está relacionado ao consumo motivado pelo prazer, pela recompensa e pelo valor de incentivo à saliência motivacional atribuído aos alimentos. Embora funcionalmente distintos, esses sistemas estão fortemente interconectados e modulam-se mutuamente, operando de acordo com o estado fisiológico do indivíduo e o contexto ambiental.

Em situações de déficit energético, o sistema homeostático tende a predominar, estimulando a ingestão alimentar com o objetivo de restaurar o equilíbrio metabólico. Entretanto, em ambientes caracterizados pela disponibilidade contínua de alimentos altamente palatáveis, o sistema hedônico pode se sobrepor ao controle homeostático. Essa predominância pode favorecer ingestões excessivas mesmo na ausência de necessidade calórica imediata, contribuindo para a perda da autorregulação do consumo alimentar e para o desenvolvimento de comportamentos alimentares desadaptativos, como a alimentação emocional e a compulsão alimentar (LUTTER & NESTLER, 2009). A interação entre os sinais hormonais periféricos e as redes neurais centrais é, portanto, fundamental para a regulação do apetite, da motivação para buscar o alimento e da cessação da ingestão, sendo que sua desregulação pode contribuir para padrões alimentares disfuncionais.

2.1.3. Neurocircuitaria envolvida na regulação do apetite

A regulação do comportamento alimentar ocorre por meio de uma rede complexa que integra estímulos internos, como os níveis de nutrientes, sinais hormonais, gastrointestinais e metabólicos, e estímulos externos, incluindo informações sensoriais e o contexto ambiental, além de aspectos emocionais e cognitivos. A atuação conjunta de dois sistemas interconectados: o sistema homeostático, responsável por monitorar o balanço energético, e o sistema hedônico, que avalia o valor motivacional e o prazer associado aos alimentos (TIMPER & BRÜNING, 2017) é responsável pela regulação do apetite e balanço energético. No nível central, o hipotálamo é considerado uma estrutura chave na regulação da ingestão alimentar, atuando como integrador de informações periféricas mediadas pela leptina, insulina e grelina e de sinais centrais relacionados ao estado energético do organismo (Morton et al., 2014). Dentro do hipotálamo, destacam-se o núcleo arqueado (ARC), o núcleo paraventricular (NPV), o hipotálamo lateral (LH) e o núcleo ventromedial (VMH), cada um contribuindo de forma específica para a modulação da fome e da saciedade. O hipotálamo, em conjunto com o tronco encefálico, participa da detecção e integração de sinais metabólicos que informam sobre o estado energético corporal, desencadeando respostas fisiológicas coordenadas que visam a manutenção da homeostase energética por meio da regulação do apetite e do gasto energético (ROH & CHOI, 2023).

Desde a descoberta do hormônio leptina e de seus efeitos metabólicos, avanços significativos ocorreram na compreensão de como o cérebro coordena o apetite e o metabolismo periférico. Nesse contexto, os neurônios que expressam o precursor peptídico pró-opiomelanocortina (POMC) emergiram como componentes centrais desse sistema. Esses neurônios, localizados predominantemente no hipotálamo, liberam moléculas bioativas resultantes da clivagem pós-traducional da POMC, as quais sinalizam principalmente por meio dos receptores de melanocortina tipo 4 (MC4R), modulando a ingestão alimentar e o metabolismo energético sistêmico (ROH & CHOI, 2023).

Os neurônios POMC participam de diversas funções fisiológicas, sendo a mais bem caracterizada a regulação do balanço energético e do apetite por meio da liberação do hormônio estimulante dos melanócitos alfa (α -MSH) e da β -endorfina, que são produtos do processamento da POMC (CONE, 2006). Esses neurônios são

ativados por sinais periféricos, tais como leptina, insulina e peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), bem como por determinados nutrientes, promovendo saciedade e aumento do gasto energético (DODD et al., 2011). No sistema nervoso central, os corpos celulares dos neurônios POMC apresentam distribuição restrita, sendo encontrados principalmente no núcleo arqueado do hipotálamo e no núcleo do trato solitário (NTS) no tronco encefálico (CONE, 2006). Evidências sugerem que os neurônios POMC hipotalâmicos estejam mais envolvidos na integração de sinais de adiposidade de longo prazo, enquanto os neurônios POMC do rombencéfalo parecem contribuir, principalmente, para a integração de sinais de saciedade de curto prazo (ZHAN et al., 2013). Esses neurônios estabelecem projeções extensas para diversas regiões cerebrais, incluindo o núcleo paraventricular, o núcleo dorsomedial do hipotálamo, a área hipotalâmica lateral e a área tegmental ventral (VTA), regiões que também desempenham papéis relevantes na regulação do comportamento alimentar e do balanço energético (KING & HENTGES, 2011).

O núcleo arqueado do hipotálamo é uma região central no controle da homeostase energética, estando estrategicamente localizado adjacente à eminência mediana, onde a barreira hematoencefálica apresenta maior permeabilidade. Essa posição permite a detecção eficiente de flutuações hormonais e de nutrientes circulantes. No ARC, destacam-se duas populações neuronais principais envolvidas no controle do apetite e do gasto energético: (i) neurônios orexígenos que coexpressam o neuropeptídeo Y (NPY) e o peptídeo relacionado à agouti (AgRP) e (ii) neurônios anorexígenos que coexpressam o transcrito regulado por cocaína e anfetamina (CART) e o α -MSH. Essas populações, juntamente com neurônios-alvo que expressam os receptores de melanocortina tipo 3 (MC3R) e tipo 4 (MC4R), compõem o sistema central de melanocortina, responsável por integrar sinais periféricos e regular de forma precisa a ingestão alimentar e o gasto energético (ROH & CHOI, 2023).

A ativação dos neurônios POMC no ARC está associada à redução da ingestão alimentar e ao aumento do gasto energético, efeitos mediados pela liberação de α -MSH e subsequente ativação dos receptores MC4. Parte da ação anorexígena desses neurônios envolve a sinalização serotoninérgica por meio do receptor 5-HT_{2C} (BERGLUND et al., 2013). Em contraste, os neurônios AgRP/NPY inibem a sinalização da melanocortina, antagonizando a ação do α -MSH nos receptores MC4 e inibindo diretamente os neurônios POMC. Evidências provenientes de modelos

animais indicam que mutações de perda de função nos receptores MC4 levam ao aumento da ingestão alimentar e à redução do gasto energético, culminando em obesidade grave. Em humanos, mutações em MC4R constituem a causa monogênica mais comum de obesidade grave de início precoce, destacando a relevância do sistema de melanocortina na manutenção da homeostase energética (FAROOQI et al., 2003).

O NPY é amplamente expresso no sistema nervoso central, apresentando elevada densidade no núcleo arqueado do hipotálamo (GEHLERT et al., 1987). Sua expressão e liberação variam conforme o estado energético, sendo reduzidas durante a alimentação e aumentadas em condições de jejum (KALRA et al., 1991). O aumento do tônus do NPY está associado à hiperfagia, à redução da termogênese do tecido adiposo marrom e à diminuição da atividade do eixo tireoidiano (EGAWA et al., 1991). Embora o NPY atue por meio de diferentes receptores, os efeitos orexígenos são mediados principalmente pelos receptores Y1 e, de forma sinérgica, Y5. Enquanto o NPY está envolvido em respostas rápidas de alimentação, o AgRP, por meio da sinalização dos receptores MC4, parece contribuir para a estimulação alimentar de forma mais prolongada (KRASHES et al., 2013).

O AgRP é um neuropeptídeo orexígeno expresso predominantemente no núcleo arqueado do hipotálamo, onde se localiza com NPY e com o neurotransmissor GABA (COWLEY et al., 2001). A administração central de AgRP ou sua superexpressão genética estimula a ingestão alimentar, reduz o gasto energético e promove fenótipo de obesidade (SMALL et al., 2003). Os neurônios AgRP expressam receptores para hormônios periféricos, como insulina, leptina e grelina, e enviam projeções principalmente para o núcleo paraventricular, o núcleo dorsomedial e a área hipotalâmica lateral. Apesar de seus efeitos bem estabelecidos como moduladores positivos do balanço energético, estudos genéticos indicam que camundongos com deleção dos genes *Agrp* e *Npy* não apresentam alterações significativas no peso corporal ou no comportamento alimentar, sugerindo a existência de mecanismos compensatórios (CORANDER et al., 2011).

O CART é amplamente expresso no cérebro, sendo particularmente abundante no hipotálamo e colocalizado com POMC em aproximadamente 95% dos neurônios do núcleo arqueado (ELIAS et al., 1999). Sua expressão é aumentada em condições de alimentação e reduzida durante o jejum (KRISTENSEN et al., 1998), e a infusão central de CART tem sido associada à inibição da ingestão alimentar e ao

aumento da termogênese do tecido adiposo marrom (KRISTENSEN et al., 1998). Contudo, resultados divergentes indicam que, sob determinadas condições experimentais, o CART também pode estimular a ingestão alimentar, evidenciando a complexidade de seus efeitos no comportamento alimentar (KONG et al., 2003).

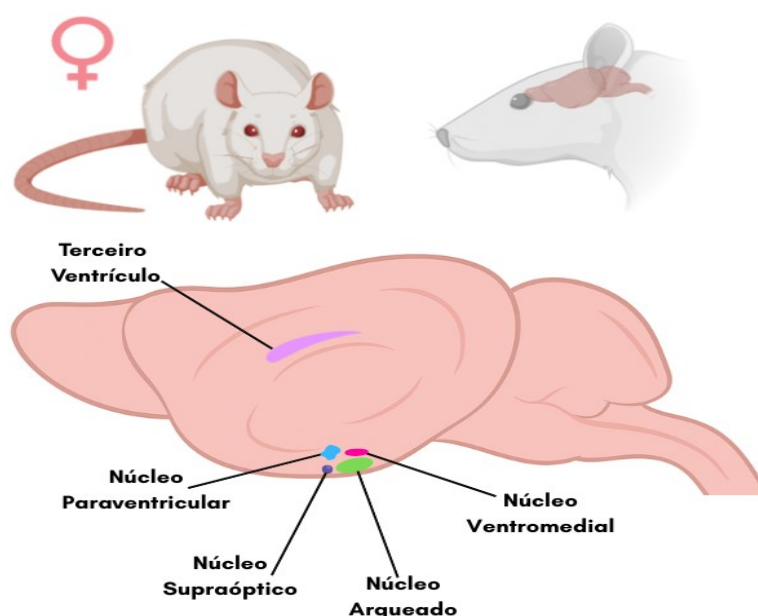
O núcleo paraventricular do hipotálamo desempenha papel central na integração de sinais relacionados à homeostase energética, expressando elevados níveis de MC3R e MC4R e recebendo inervação tanto de neurônios AgRP e POMC do núcleo arqueado quanto de regiões extra-hipotalâmicas, como o NTS (ROH & CHOI, 2023). Parte desses efeitos é mediada por neurônios que expressam o hormônio liberador de tireotropina (TRH), ativados pelo α -MSH e inibidos pelo AgRP, e por neurônios que expressam o hormônio liberador de corticotrofina (CRH), os quais influenciam o balanço energético direta ou indiretamente por meio da modulação dos glicocorticoides adrenais (RICHARD & BARABOI, 2004).

Os neurônios do tronco encefálico também exercem papel relevante na regulação do equilíbrio energético, processando informações sobre o estado energético por meio da detecção de metabólitos circulantes, da recepção de aferências vagais do trato gastrointestinal e da integração de sinais provenientes de regiões do mesencéfalo e do prosencéfalo. O complexo vagal dorsal, composto pelo núcleo motor dorsal do vago, pelo NTS e pela área postrema, destaca-se nesse processo, uma vez que a área postrema apresenta barreira hematoencefálica incompleta, facilitando o acesso a sinais periféricos. Essas populações neuronais expressam diversos neuropeptídeos e neurotransmissores moduladores do apetite, além de receptores para hormônios circulantes, como leptina, grelina, GLP-1 e colecistocinina (CCK), contribuindo para a integração central dos sinais relacionados ao comportamento alimentar e ao balanço energético (ROH & CHOI, 2023).

Desse modo, o núcleo arqueado abriga duas populações neuronais principais: os neurônios orexígenos AgRP/NPY, que estimulam a ingestão alimentar, e os neurônios anorexígenos POMC/CART, que a inibem. Essas populações são moduladas por hormônios periféricos e projetam-se para outras regiões hipotalâmicas, como o núcleo paraventricular e o hipotálamo lateral (ANDERMANN & LOWELL, 2017). O hipotálamo lateral, por sua vez, está fortemente envolvido na mediação da motivação e do comportamento de busca por alimento, funcionando como um elo entre os sistemas homeostáticos e hedônicos.

Embora a visão canônica que descreve os neurônios AgRP e POMC como parceiros funcionais opostos possa parecer simplificada, esse modelo oferece uma base útil para compreender como o cérebro regula o balanço energético corporal e explica por que mutações de perda de função nos genes POMC ou MC4R estão associadas a formas graves de obesidade (QUARTA et al., 2021). Além do hipotálamo, estruturas do sistema de recompensa, como o núcleo accumbens, a área tegmental ventral e o córtex pré-frontal, também participam da regulação do comportamento alimentar, especialmente no que se refere à valorização hedônica e ao reforço promovido por alimentos altamente palatáveis (KENNY, 2011). A interação entre os circuitos hipotalâmicos e os sistemas dopaminérgicos mesolímbicos permite que a ingestão alimentar seja ajustada não apenas com base nas necessidades energéticas, mas também em função do valor motivacional e emocional atribuído ao alimento.

Figura 2: Núcleos hipotalâmicos relacionados à regulação do comportamento alimentar em ratas.



Legenda da figura 2: Representação esquemática das principais estruturas hipotalâmicas envolvidas na regulação do comportamento alimentar e do balanço energético em roedores. O núcleo arqueado (ARC) localiza-se adjacente ao terceiro ventrículo, em uma região com maior permeabilidade da barreira hematoencefálica, o que favorece a detecção de sinais hormonais e metabólicos circulantes. Esse núcleo abriga populações neuronais orexígenas e anorexígenas, como neurônios AgRP/NPY e POMC/CART, respectivamente, que projetam para outras regiões hipotalâmicas, incluindo o núcleo paraventricular (PVN), o núcleo ventromedial (VMH) e o hipotálamo lateral. O núcleo paraventricular integra sinais provenientes do ARC e do tronco encefálico, desempenhando papel central na modulação da ingestão alimentar, do gasto energético e de respostas neuroendócrinas associadas. Fonte: A autora (produzida através do "Biorender" e "Canva").

2.1.4. Sistema endocanabinoide

O sistema endocanabinoide (SEC) participa da regulação de diversas funções fisiológicas, incluindo cognição, emoção, motivação, inflamação, metabolismo energético, exercendo papel modulador em diferentes sistemas neurais e periféricos (SOLINAS et al., 2008; ZANETTINI et al., 2011). O SEC compreende ligantes endógenos, denominados endocanabinoides (ECs), as enzimas envolvidas em sua biossíntese e degradação, bem como os seus alvos, principalmente os receptores canabinoides do tipo CB1 e CB2. Diferentemente dos neurotransmissores clássicos, os endocanabinoides são mediadores lipídicos sintetizados “sob demanda”, em resposta a estímulos celulares como o aumento da concentração intracelular de cálcio ou a ativação de enzimas de síntese específicas, não sendo armazenados em vesículas sinápticas. Esses mediadores atuam predominantemente de forma retrógrada, modulando a liberação de neurotransmissores a partir do terminal pré-sináptico.

Além dos receptores CB1 e CB2, outros alvos moleculares têm sido propostos como mediadores da sinalização endocanabinoide, incluindo o receptor órfão acoplado à proteína G GPR55 (entre outros) e o receptor vaniloide transitório tipo 1 (TRPV1), uma vez que os endocanabinoides 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e anandamida (AEA) demonstram afinidade por esses receptores (IANNOTTI et al., 2016). Essa diversidade de alvos contribui para a complexidade e versatilidade funcional do ECS.

A síntese dos principais endocanabinoides, 2-AG e AEA, ocorre por vias bioquímicas distintas. A biossíntese do 2-AG pode ocorrer por uma via de sinalização dependente do fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP2) ou por vias metabólicas envolvendo triglicerídeos contendo sn-2-araquidonato. Na via dependente de PIP2, a fosfolipase C β ou γ converte o PIP2 em diacilglicerol (DAG) e inositol-1,4,5-trifosfato (IP3), sendo a PLC β dependente de Ca²⁺ e atuando como um integrador de sinais oriundos de receptores acoplados à proteína Gq e de influxo de cálcio extracelular (Baggelaer et al., 2018). As duas vias convergem na formação de DAG, que é subsequentemente hidrolisado pelas isoformas α e β da diacilglicerol lipase (DAGL- α e DAGL- β), resultando na formação do 2-AG. Estudos indicam que a DAGL- α é a isoforma predominante no cérebro, enquanto a DAGL- β apresenta maior expressão periférica (Baggelaer et al., 2018).

A síntese da AEA ocorre por múltiplas vias, incluindo a hidrólise direta da N-araquidonoil-fosfatidiletanolamina (NArPE) pela NAPE-PLD, vias envolvendo a ação das enzimas ABHD4 e GDE1, ou ainda pela conversão da fosfoanandamida gerada pela ação da fosfolipase C (PLC) (LU & MACKIE, 2016). A degradação da AEA é mediada pela enzima amida hidrolase de ácido graxo (FAAH), embora outras enzimas, como a NAAA, também participem desse processo. A AEA atua como agonista parcial dos receptores CB1 e interage com outros alvos moleculares por vias não canônicas, o que amplia seu espectro funcional (LU & MACKIE, 2016). Apesar dos avanços nesse campo, os mecanismos precisos pelos quais os endocanabinoides e compostos relacionados modulam o comportamento alimentar ainda não são completamente elucidados.

Entre os mediadores lipídicos relacionados ao SEC, destacam-se os chamados “paracacabinoides”, como a palmitoiletanolamida (PEA) e a oleoiletanolamida (OEA), que não apresentam afinidade direta pelos receptores CB1 e CB2, mas compartilham vias de biossíntese e degradação com a AEA. A PEA é produzida tanto na periferia quanto no sistema nervoso central e apresenta propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e neuroprotetoras, sendo suas ações associadas à interação com receptores como GPR55, PPAR α e, possivelmente, CB2 (IANNOTTI et al., 2016). A OEA, por sua vez, é produzida no intestino e no sistema nervoso central, estando associada a efeitos hipofágicos e neuroprotetores, mediados principalmente pela ativação de PPAR α e TRPV1 (ROMANO et al., 2015; ORIO et al., 2019). Evidências sugerem ainda que a OEA atua como um sinal relevante na modulação da resposta do sistema de recompensa cerebral à ingestão de gordura (TELLEZ et al., 2013).

As ações dos endocanabinoides são mediadas principalmente pela ativação dos receptores canabinoides CB1 e CB2, ambos pertencentes à família dos receptores acoplados à proteína G, inibitória do tipo Gi/o, cuja ativação promove a inibição da adenilato ciclase e redução dos níveis intracelulares de AMPc, que desencadeia diversos efetores e mecanismos de transdução de sinal. Contudo, em determinados tipos celulares, os receptores CB1 também podem sinalizar por meio de proteínas Gs ou Gq, evidenciando a diversidade de seus mecanismos de transdução de sinal (IANNOTTI et al., 2016).

Os receptores CB1 apresentam expressão predominantemente neuronal e estão amplamente distribuídos no sistema nervoso central, incluindo regiões que

interagem com sistemas glutamatérgico, GABAérgico, serotoninérgico, noradrenérgico e colinérgico. A expressão de CB1 pode variar consideravelmente de acordo com a região cerebral, o tipo celular e o estado fisiológico. Embora a expressão em astrócitos e outras células gliais seja geralmente menor quando comparada à neuronal, evidências indicam que esses receptores podem ser detectados em concentrações maiores ou menores dependendo da condição fisiopatológica do indivíduo, desempenhando funções moduladoras específicas (LUTZ, 2020). Estudos demonstram que a ativação de receptores CB1 em astrócitos pode desencadear um aumento nos níveis de cálcio intracelular, promovendo a liberação de gliotransmissores capazes de modular a atividade sináptica neuronal, caracterizando um mecanismo adicional de comunicação neurônio-glia mediado pelo sistema endocanabinoide (NAVARRETE & ARAQUE, 2008). Assim, a abundância relativa do receptor CB1 não deve ser interpretada como um indicativo direto de sua relevância funcional em processos fisiológicos específicos, uma vez que mesmo níveis baixos de expressão podem exercer efeitos significativos na regulação da excitabilidade neuronal, da plasticidade sináptica e da integração de circuitos neurais.

O receptor CB2 foi inicialmente descrito em células imunes periféricas e em células imunes residentes no cérebro, como a microglia, sendo posteriormente identificado em determinadas populações neuronais, incluindo neurônios do tronco encefálico, neurônios glutamatérgicos do hipocampo e neurônios dopaminérgicos da área tegmentar ventral (VTA) (VAN SICKLE et al., 2005; ZHANG et al., 2017). Embora a expressão basal de CB2 no cérebro seja relativamente baixa em comparação ao CB1, sua expressão pode ser regulada em resposta a diferentes estados fisiológicos e patológicos (JORDAN et al., 2019).

No sistema mesolímbico dopaminérgico, os receptores CB1 são densamente expressos no estriado, que contrasta com a expressão relativamente baixa na área tegmentar ventral. Apesar disso, evidências experimentais indicam que a sinalização canabinoide exerce forte influência moduladora sobre a atividade dos neurônios dopaminérgicos da VTA, contribuindo com o processamento de comportamentos motivados e reforçadores (SOLINAS et al., 2008; ZHANG et al., 2014). Esses dados ressaltam a premissa de que a baixa densidade de receptores em determinadas regiões não implica necessariamente menor relevância funcional.

A sinalização endocanabinoide tem sido amplamente implicada na modulação dos comportamentos alimentares coordenados pelo hipotálamo,

particularmente por sua interação com sinais periféricos relacionados ao estado energético. Evidências sugerem que a sinalização via CB1 participa da integração dos efeitos da leptina e da grelina, uma vez que a ausência funcional desse receptor pode atenuar respostas hipofágicas induzidas pela leptina e respostas hiperfágicas associadas à grelina (KOLA et al., 2008; CARDINAL et al., 2012). O tônus endocanabinoide hipotalâmico parece variar conforme o estado energético, sendo influenciado por condições de jejum e alimentação. Entretanto, os mecanismos pelos quais essas variações modulam a expressão, a localização ou a funcionalidade dos receptores canabinoides ainda não estão completamente esclarecidos (LORD & NOBLE, 2024).

2.1.5. O sistema endocanabinoide e o comportamento alimentar compulsivo

O sistema endocanabinoide (SEC) tem sido implicado na regulação de aspectos homeostáticos e hedônicos do comportamento alimentar. Esse sistema atua integrando sinais metabólicos e de recompensa, podendo influenciar tanto o apetite quanto o valor motivacional atribuído aos alimentos (MONTELEONE et al., 2017). Evidências sugerem que a sinalização endocanabinoide participa da modulação da ingestão alimentar em diferentes contextos fisiológicos e comportamentais, embora seus mecanismos de ação no comportamento alimentar compulsivo ainda não sejam completamente elucidados.

Estudos demonstram que os níveis de endocanabinoides se modificam em resposta ao jejum e à alimentação tanto no hipotálamo quanto em áreas límbicas do encéfalo de roedores (KIRKHAM et al., 2002). Em investigações clínicas conduzidas com pacientes obesos com TCAP, foram avaliados os níveis periféricos de anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG) antes e após a ingestão de alimentos altamente palatáveis (alimentação hedônica) ou alimentos considerados não favoritos. Observou-se que os níveis plasmáticos de AEA diminuíram progressivamente após a ingestão de alimentos não favoritos, enquanto aumentaram significativamente após a ingestão de alimentos altamente palatáveis; por outro lado, os níveis plasmáticos de 2-AG não diferiram de forma significativa entre os tipos de alimentos oferecidos (MONTELEONE et al., 2017). Além disso, as alterações nos níveis periféricos de AEA foram positivamente correlacionadas com as sensações

subjetivas de vontade de comer e prazer associadas ao consumo do alimento, enquanto as variações nos níveis de 2-AG se correlacionaram principalmente com a sensação de prazer relatada pelos participantes (MONTELEONE et al., 2016; 2017).

Esses achados sugerem que os endocanabinoides podem estar envolvidos na modulação da recompensa alimentar em indivíduos com TCAP, particularmente em contextos de alimentação hedônica. Com base nessas observações, propõe-se que, em pacientes obesos com TCAP, alterações nos níveis circulantes de endocanabinoides induzidas pela ingestão de alimentos palatáveis possam estar associadas à modulação dos componentes motivacionais (“querer”) e hedônicos (“gostar”) da recompensa alimentar, conforme descrito pela teoria da saliência de incentivo (BERRIDGE et al., 2010). Entretanto, essa associação não implica causalidade direta e deve ser interpretada à luz da complexidade dos mecanismos neurobiológicos envolvidos na compulsão alimentar.

Os mecanismos responsáveis por essa modulação provavelmente envolvem a ação dos endocanabinoides em vias centrais de recompensa. Estudos em modelos animais demonstraram que a AEA é capaz de amplificar a agradabilidade do sabor da sacarose e aumentar respostas comportamentais associadas ao componente hedônico do “gostar”, atuando no núcleo accumbens, uma estrutura-chave do sistema mesolímbico de recompensa (MAHLER et al., 2007; SMITH et al., 2010). Além disso, o bloqueio farmacológico dos receptores CB1 reduz comportamentos semelhantes à compulsão alimentar em modelos animais, sugerindo um papel modulador do eCB nesses comportamentos (SCHERMA et al., 2013). Estudos adicionais indicam alterações na expressão ou na transcrição das enzimas responsáveis pela síntese e degradação dos endocanabinoides, como a monoacilglicerol lipase (MAGL) e a amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH), em modelos animais que exibem episódios de ingestão compulsiva, o que pode refletir mudanças no tônus endocanabinoide nesses contextos (PUCCI et al., 2022; YAGIN et al., 2020).

Abordagens farmacológicas e estudos utilizando modelos animais geneticamente modificados têm reforçado a participação do sistema endocanabinoide na modulação do comportamento alimentar, incluindo padrões de ingestão excessiva associados a características semelhantes às observadas em comportamentos de tipo compulsivo ou “viciante” (BOURDY & BEFORT, 2023). Contudo, esses achados devem ser interpretados com cautela, uma vez que os modelos experimentais não reproduzem integralmente a complexidade clínica do TCAP.

A ativação dos receptores CB1 tem sido associada à indução de hiperfagia em modelos experimentais, enquanto o bloqueio desses receptores por antagonistas, como o rimonabanto e o AM251, reduz a ingestão alimentar e comportamentos relacionados à alimentação em diferentes modelos animais (WILLIAMS & KIRKHAM, 1999; MCLAUGHLIN et al., 2003; SORIA-GÓMEZ et al., 2014). O rimonabanto foi o primeiro antagonista seletivo do receptor CB1 aprovado para uso clínico no tratamento da obesidade e do sobrepeso associados a complicações metabólicas, demonstrando redução significativa da ingestão alimentar e do peso corporal em estudos pré-clínicos e clínicos (CARAI et al., 2006; AKBAS et al., 2009; LEITE et al., 2009). No entanto, apesar de sua eficácia metabólica, o rimonabanto foi retirado do mercado devido à ocorrência de efeitos adversos psiquiátricos graves, como depressão e ideação suicida (CURIONI & ANDRÉ et al., 2006). Ainda assim, esses achados destacam a relevância do sistema endocanabinoide como alvo de investigação para a compreensão dos mecanismos neurobiológicos do comportamento alimentar compulsivo, embora evidenciem a necessidade de abordagens terapêuticas mais seguras e específicas.

2.1.6. Fitocanabinoides e seus efeitos sobre o apetite e peso corporal

A maconha é um produto derivado da planta *Cannabis sativa*, que contém centenas de compostos químicos, entre eles os fitocanabinoides Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD), considerados os principais constituintes bioativos da planta. Um dos efeitos transitórios mais conhecidos do uso agudo de maconha sobre o apetite e o consumo alimentar é popularmente denominado “larica”. Em voluntários hígidos, doses baixas de maconha não parecem alterar de forma significativa a ingestão alimentar. Contudo, doses mais elevadas podem aumentar a ingestão calórica diária, principalmente por meio do aumento do consumo de alimentos entre as refeições, e não pelo aumento do tamanho das porções ingeridas (FOLTIN et al., 1988). Essa observação é reconhecida pela indicação terapêutica de agonistas canabinoides, como o dronabinol, como estimulantes do apetite em contextos clínicos específicos, tais como em pacientes debilitados pelo câncer ou síndrome da imunodeficiência adquirida.

Há evidências de que o THC aumenta respostas antecipatórias e o consumo de alimentos altamente calóricos em indivíduos com índice de massa corporal dentro da faixa de normalidade, especialmente quando administrado por via oral, possivelmente em decorrência da modulação de estímulos orossensoriais e de circuitos de recompensa (COLIZZI et al., 2019). Achados semelhantes foram descritos em modelos animais, nos quais a presença de gordura na cavidade oral foi capaz de ativar o sistema endocanabinoide intestinal e aumentar a ingestão de alimento, reforçando a interação entre estímulos sensoriais, sinalização periférica e comportamento alimentar (DIPATRIZIO et al., 2016).

Nos últimos anos, tem-se observado um aumento expressivo do interesse no uso medicinal da *Cannabis sativa* e dos fitocanabinoides isolados. O THC é o principal componente psicoativo da planta, e seus efeitos farmacológicos são atribuídos principalmente à ativação dos receptores canabinoides CB1 e CB2. Em contraste, o CBD é desprovido de efeitos psicotrópicos e psicotomiméticos e apresenta um perfil farmacológico complexo, com baixa afinidade direta pelos receptores CB1 (BI et al., 2020). O CBD atua sobre múltiplos alvos moleculares e possui eficácia e segurança clínicas bem estabelecidas nas indicações terapêuticas específicas, tendo sido aprovado pela FDA e ANVISA para o tratamento de epilepsias raras e refratárias a terapias convencionais (SAMANTA et al., 2019).

Diferentemente do THC, que apresenta efeito orexígeno bem caracterizado, os efeitos do CBD sobre o apetite e o peso corporal são menos consistentes. Evidências oriundas de estudos clínicos e pré-clínicos sugerem que o CBD pode reduzir a ingestão alimentar em determinados contextos experimentais (FARRIMOND et al., 2012). Uma revisão sistemática que avaliou a influência do CBD no apetite e no peso corporal em 11 estudos clínicos relatou que, na maioria dos casos, o CBD esteve associado à diminuição do apetite e/ou ao aumento da sensação de saciedade; entretanto, um estudo observou aumento do apetite e dois não identificaram associação significativa (PINTO & MARTEL, 2022). Em relação ao peso corporal, apenas três estudos investigaram esse desfecho, e, embora não tenham sido observadas diferenças consistentes, um deles indicou maior perda de peso em participantes com índice de massa corporal mais elevado após o tratamento com CBD (PINTO & MARTEL, 2022).

Estudos pré-clínicos também apresentam resultados heterogêneos. Alguns trabalhos indicam que o CBD pode inibir o consumo alimentar em modelos animais

(FARRIMOND et al., 2012; IGNATOWSKA-JANKOWSKA et al., 2011; SOFIA & KNOBLOCH, 1976), enquanto outros não observaram efeitos significativos do CBD sobre comportamentos relacionados à alimentação em roedores (MUSTY & SANDS, 1978; WILEY et al., 2005; SCOPINHO et al., 2011). Curiosamente, foi demonstrado que o CBD pode reduzir seletivamente o consumo de alimentos altamente palatáveis sem alterar a ingestão da dieta padrão em ratos, sugerindo uma possível modulação de componentes hedônicos da alimentação (BI et al., 2020).

Além disso, evidências indicam que o CBD pode suprimir comportamentos motivados em modelos animais de dependência de drogas (DE CARVALHO & TAKAHASHI, 2017), os quais compartilham, ao menos em parte, os mesmos circuitos neurobiológicos envolvidos na regulação do comportamento alimentar compulsivo. Apesar desses achados promissores, os dados disponíveis ainda são limitados e heterogêneos, sendo necessárias investigações adicionais para esclarecer o papel do CBD na regulação do apetite, do peso corporal e de comportamentos alimentares desadaptativos. Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo investigar os possíveis efeitos de um extrato de *Cannabis sativa* rico em CBD sobre a compulsão alimentar, contribuindo para o avanço do conhecimento pré-clínico nessa área.

3. JUSTIFICATIVA

O TCAP é um problema significativo de saúde pública, com alta prevalência e forte associação com a obesidade. Cerca de 30% dos indivíduos que buscam tratamento comportamental ou cirúrgico para perda de peso apresentam TCAP, o que dificulta o manejo da obesidade. O aumento contínuo do IMC global destaca a importância clínica desse transtorno. Em resposta a essa situação, a Organização Mundial da Saúde (OMS) identificou a obesidade como uma epidemia e um dos principais problemas globais de saúde pública (GIEL et al., 2022; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2025). A pesquisa com modelos animais, especialmente em roedores, desempenha um papel crucial no estudo de distúrbios alimentares, como o TCAP, por permitir uma investigação detalhada dos mecanismos biológicos subjacentes.

Roedores são amplamente utilizados na pesquisa para o estudo de comportamentos de alimentar devido às semelhanças entre os sistemas biológicos de roedores e humanos. Esse estudo possibilita a análise de processos fisiológicos e

comportamentais de forma controlada e a avaliação dos possíveis efeitos do extrato de *Cannabis* rico em CBD, o que seria inviável de investigar diretamente em humanos com TCAP por razões éticas e práticas.

Ademais, vale ressaltar que o extrato da *Cannabis* será elaborado com especificações técnicas de produtos farmacêuticos para uso em humanos, o que reforça a garantia no controle de qualidade do extrato que iremos utilizar no nosso estudo. Além disso, serão administrados em doses e frequência de uso que são bem toleradas em humanos e, por isso acreditamos que não irão conferir toxicidade aos animais. O foco no uso de ratas fêmeas se justifica pela maior prevalência de TCAP na população feminina, o que torna esse modelo mais relevante para compreender o impacto do transtorno e testar potenciais terapias. O sistema endocanabinoide, alvo do presente estudo, está envolvido no controle do comportamento alimentar e na regulação do balanço energético, e há indícios de que pode estar alterado na obesidade e em outros transtornos alimentares (MARCO et al., 2012). Portanto, investigar os efeitos do extrato de *Cannabis sp.* rico em canabidiol (CBD) em modelos animais pode revelar insights valiosos sobre o potencial terapêutico dessas substâncias para a modulação do sistema endocanabinoide e a supressão do comportamento de comer compulsivo. O uso de animais permite ainda a avaliação de biomarcadores, como a expressão de proteínas específicas no hipotálamo, associadas à regulação do apetite e do balanço energético, o que contribui para o entendimento dos mecanismos fisiológicos e para a validação de novos tratamentos. Assim, este estudo visa não apenas avançar o conhecimento sobre os mecanismos do TCAP, mas também abrir caminhos para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas inovadoras e eficazes para distúrbios alimentares.

4. HIPÓTESE

Este estudo propõe que o extrato de *Cannabis* rico em CBD possa suprimir o comportamento de comer compulsivamente alimento palatável (chocolate) em ratos Wistar fêmeas.

5. OBJETIVO GERAL

Investigar o efeito da administração oral do extrato de amplo espectro de *Cannabis sp.* rico em canabidiol (10 ou 40 mg/mL), sobre a compulsão alimentar em ratos Wistar fêmeas adultas.

5.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar os efeitos da administração oral aguda do extrato de *Cannabis* de amplo espectro rico em CBD nas doses de 0, 10 ou 40 mg/kg sobre comportamentos do tipo ansioso (teste do labirinto em cruz elevado) e do tipo anedônico (teste da borrifagem de sacarose) em ratas (*naïve*) a fim de selecionar uma das doses das utilizadas nos estudos de compulsão alimentar.
- Padronizar o modelo de comportamento alimentar compulsivo periódico em ratas Wistar adultas, por meio da exposição intermitente a alimento altamente palatável (chocolate ao leite) sem restrições na dieta.
- Avaliar os efeitos do tratamento oral com extrato de *Cannabis* de amplo espectro rico em CBD (na dose de 10 ou 40 mg/kg) sobre o consumo de ração e chocolate nos animais que desenvolveram o comportamento de comer compulsivamente comida palatável (“*binge*”). Comparando os resultados com o grupo tratado com lisdexanfetamina (1,0 ou 1,5 mg/kg, via oral) considerado “padrão ouro”.
- Avaliar os impactos da exposição prévia aos diferentes tratamentos com o extrato de *Cannabis* de amplo espectro rico em CBD (na dose de 10 ou 20 mg/kg) ou lisdexanfetamina (1,0 ou 1,5 mg/kg, via oral) sobre a emocionalidade dos animais submetidos ao protocolo de comer compulsivo, ao analisar os comportamentos nos testes do labirinto em cruz elevado e borrifagem de sacarose na ausência de tratamento.

6. METODOLOGIA

6.1. ANIMAIS

Foram utilizados 50 ratos *Wistar* fêmeas, adultos, com aproximadamente dois meses de idade no início dos experimentos e faixa de peso entre 200 e 250 g, obtidos

do Biotério Central da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Os animais foram alojados em gaiolas plásticas (42 × 34 × 17 cm), mantidos em condições controladas de temperatura (22 ± 1 °C) e luminosidade (ciclo claro/escuro de 12 horas, com fase clara das 6:00 às 18:00 h), com livre acesso à água e à ração, exceto durante a execução do protocolo de compulsão alimentar (binge eating disorder), no qual os animais foram alocados temporariamente em caixas individuais de acrílico (20 cm de diâmetro e 40 cm de altura), com piso coberto por maravalha, visando à mensuração individual do consumo alimentar e à manutenção do conforto dos animais.

A distribuição dos animais nos diferentes grupos experimentais foi realizada de forma aleatória, não tendo sido adotado o peso corporal como critério para a randomização inicial. Todos os procedimentos experimentais e de manejo animal foram conduzidos de acordo com os princípios éticos de bem-estar animal e aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFSC, sob o protocolo nº 1194211124 (ID 002979), sob a responsabilidade de Cristiane Ribeiro de Carvalho e equipe.

Ao longo do experimento, uma rata foi excluída das análises e submetida à eutanásia, seguindo as diretrizes do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), em decorrência de intercorrência clínica que poderia comprometer o bem-estar do animal e a confiabilidade dos dados experimentais.

6.2. TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS EMPREGADOS

6.2.1. Lisdexanfetamina e extrato de *Cannabis sativa*

A lisdexanfetamina dimesilato foi empregada como controle farmacológico positivo no presente estudo, utilizando-se a formulação oral Lyberdia® (EMS®), em solução de gotas (40 mg/mL), diluída em água e administrada por via oral, com ajuste individual da dose de acordo com o peso corporal dos animais. A lisdexanfetamina é um pró-fármaco da dextroanfetamina, sendo metabolizada após a administração oral, o que resulta em liberação gradual do composto ativo. Seu mecanismo de ação envolve o aumento indireto da disponibilidade sináptica de monoaminas,

especialmente dopamina e noradrenalina, em regiões cerebrais associadas ao controle da impulsividade, da saliência motivacional e do comportamento alimentar.

Estudos pré-clínicos demonstram que doses entre 0,1 e 1,5 mg/kg de lisdexanfetamina são capazes de reduzir o consumo compulsivo de alimentos altamente palatáveis, como o chocolate, em modelos animais, com redução de até 71% dos episódios de comer compulsivo (VICKERS et al., 2015; HEAL et al., 2016). Com base nesses achados, a lisdexanfetamina tem sido amplamente utilizada como fármaco de referência para a validação de modelos experimentais de compulsão alimentar. No presente estudo, a dose empregada foi selecionada com base nesses dados da literatura, visando garantir comparabilidade com estudos pré-clínicos previamente publicados.

A formulação líquida foi escolhida por garantir maior precisão na dosagem, estabilidade da solução e aceitabilidade pelos animais, sendo compatível com o regime de administração adotado. O tratamento foi realizado por via oral, utilizando como veículo geleia de morango, previamente testada durante a fase de habituação.

Tabela 1 – Concentração de fitocanabinoides presentes no extrato de *Cannabis sp.*

Fitocanabinoide	Concentração em mg/mL
Canabidiol (CBD)	24
Ácido canabidiólico (CBDA)	< LIQ
Δ 9-tetrahydrocanabinol (THC)	1 mg/mL
Ácido Δ 9-tetrahydrocanabinoico (THCA)	< LIQ (0,8 mg/mL)
Canabidivarina (CBDV)	< LIQ (0,8 mg/mL)
Canabigerol (CBG)	1 mg/mL
Canabinol (CBN)	< LIQ (0,8 mg/mL)

Legenda da tabela 1. Concentração dos principais fitocanabinoides presentes no extrato de *Cannabis* usado no presente estudo. Valores expressos em mg/mL. O Limite Inferior de Quantificação dos compostos é igual a 0,8 mg/mL e estão indicadas como < LIQ. Fonte: Elaborado pela autora a partir das informações obtidas do laudo de análises fitoquímicas.

O extrato de *Cannabis sativa* utilizado neste estudo foi gentilmente doado pelo Professor Dr. Erik Amazonas, coordenador do PODICAN – Polo de Desenvolvimento e Inovação em *Cannabis*, Professor da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Campus de Curitibanos, Departamento de Biociências e

Saúde Única (BSU). A análise fitoquímica do extrato foi realizada pelo Laboratório Vitale. Trata-se de um extrato de amplo espectro, rico em canabidiol (CBD), cuja composição e teor de fitocanabinoides estão descritos na Tabela 1.

O extrato foi diluído em óleo de coco e administrado aos animais em uma concentração final de 20 mg/mL de CBD. A escolha da dose e do esquema de administração baseou-se no teor de CBD presente no extrato e em dados previamente descritos na literatura com canabinoides isolados, considerando-se que informações específicas sobre a farmacocinética de extratos de *Cannabis sp.* ainda são limitadas. Assim, o uso do extrato visa explorar seus possíveis efeitos no comportamento alimentar compulsivo em um contexto pré-clínico, sem pressupor equivalência direta com os efeitos observados para canabinoides isolados.

6.3. ADMINISTRAÇÃO ORAL VOLUNTÁRIA

A administração oral voluntária foi precedida por um período de adaptação de cinco dias, realizado antes do início dos tratamentos farmacológicos. Durante essa fase, as ratas foram expostas diariamente à geleia de morango da marca St. Dalfour®, utilizada exclusivamente como intuito de induzir o hábito de administração oral e voluntária dos subsequentes tratamentos. A geleia foi oferecida por meio de uma seringa de 1 mL sem agulha, simulando as condições adotadas durante a fase experimental, com o objetivo de habituar os animais ao procedimento e garantir a ingestão voluntária e completa das soluções administradas.

De acordo com as informações nutricionais fornecidas pelo fabricante, a geleia contém aproximadamente 10 g de carboidratos por porção de 20 g, sendo 9,6 g correspondentes a açúcares totais, com valor energético de 40 kcal por porção, não apresentando quantidades significativas de proteínas, gorduras totais, gorduras saturadas ou gorduras trans. A geleia foi utilizada em volume fixo e padronizado para todos os grupos experimentais, de modo a aumentar a palatabilidade do extrato de *Cannabis* e minimizar variações individuais na ingestão, sem interferir diretamente no protocolo de desafio alimentar.

A administração ocorreu sempre no mesmo horário (início às 17h00), com o objetivo de estabelecer um condicionamento temporal e reduzir possíveis variações comportamentais associadas ao ritmo circadiano. Durante o período de adaptação,

os animais foram observados individualmente para confirmar a aceitação espontânea do veículo, não sendo registrada recusa à ingestão da geleia.

Durante o protocolo experimental, a administração das substâncias foi realizada diariamente de forma individualizada. Cada animal era cuidadosamente retirado da gaiola de acrílico e submetido a uma contenção leve, com o dorso apoiado sobre o tórax da pesquisadora, procedimento considerado minimamente estressante. Em seguida, a seringa contendo a geleia era gentilmente oferecida ao animal, permitindo a ingestão espontânea por lambedura. O consumo foi monitorado visualmente e confirmado pela inspeção da seringa ao final de cada sessão, assegurando a ingestão completa do volume administrado.

A padronização do ambiente, do horário, da postura de contenção e do método de administração contribuiu para a consistência e reprodutibilidade do procedimento ao longo de todo o experimento, além de reduzir o estresse dos animais e aumentar a confiabilidade das dosagens administradas, conforme descrito em protocolos de manejo voluntário previamente validados (TEIXEIRA-SANTOS et al., 2021; RAYA, GIRARDI & HIPÓLIDE, 2019).

Tabela 2 – Composição nutricional da geleia de morango utilizada como veículo na administração oral voluntária. Valores expressos em quilocaloria por 100 ou 10 g do produto, conforme informações fornecidas pelo fabricante.

Componentes	100 g (kcal)	10 g (kcal)
Valor energético (kcal)	202	20
Carboidratos (g)	20	5
Açúcares totais (g)	48	4,8
Fibras alimentares (g)	1,1	0,1
Sódio (g)	8	0,8

Legenda da tabela 2. Composição nutricional da geleia de morango utilizada como veículo para a administração oral voluntária nos experimentos, expressa em 100 e 10 g do produto, incluindo valor energético (kcal), carboidratos, açúcares totais, fibras alimentares e sódio, conforme informações fornecidas pelo fabricante. Fonte: Elaborado pela autora a partir das informações fornecidas no rótulo do produto.

6.4. ALIMENTO PALATÁVEL

Durante as sessões de exposição ao alimento palatável (sessões de *binge eating*), os animais receberam chocolate ao leite da marca Hershey's®, oferecido em pedaços sólidos. O chocolate foi disponibilizado individualmente em compartimentos cilíndricos posicionados dentro das gaiolas, permitindo o acesso exclusivo de cada animal ao alimento palatável. O acesso ao chocolate foi limitado a um período de 2 horas, das 18 às 20h, em dias previamente definidos, conforme descrito no protocolo experimental.

A quantidade de chocolate oferecida variou entre 8 e 12 g por animal, garantindo disponibilidade suficiente para consumo *ad libitum* durante o período de acesso, sem restrição quantitativa, de modo a permitir a expressão espontânea do comportamento de ingestão excessiva. A escolha desse intervalo de massa baseou-se na literatura e em observações prévias, assegurando que a quantidade oferecida não representasse um fator limitante para o consumo durante as sessões de *binge*.

O chocolate ao leite foi selecionado como estímulo palatável em razão de sua elevada densidade calórica e alto teor de açúcares e lipídios, características amplamente associadas à ativação de circuitos hedônicos e frequentemente empregadas em modelos experimentais de hiperfagia e comportamento alimentar do tipo compulsivo em roedores. Ressalta-se que o alimento palatável foi utilizado exclusivamente como desafio experimental, não substituindo a dieta padrão, que permaneceu disponível *ad libitum* fora do período das sessões de exposição.

Inicialmente, foi realizado um experimento piloto utilizando margarina como estímulo palatável; contudo, optou-se pelo uso do chocolate devido à maior facilidade de padronização, mensuração precisa do consumo e menor perda de material durante o período de exposição. O alimento foi fornecido diretamente no compartimento de alimentação, de modo a estimular o comportamento espontâneo de busca e consumo. As informações nutricionais do chocolate ao leite utilizado encontram-se descritas na Tabela 3.

Tabela 3- Tabela nutricional do chocolate ao leite Hershey's (valores por 100 g e em porções de 8 -12 g)

	100 g	8g	9 g	10 g	11 g	12 g
Valor energético (kcal)	540	43,2	48,6	54,0	59,4	64,8
Carboidratos (g)	61,0	4,9	5,5	6,1	6,7	7,3
Açúcares totais (g)	57,0	4,6	5,1	5,7	6,3	6,8
Açúcares adicionados (g)	47,0	3,8	4,2	4,7	5,2	5,6
Proteínas (g)	5,3	0,4	0,5	0,5	0,6	0,6
Gorduras totais (g)	30,0	2,4	2,7	3,0	3,3	3,6
Gorduras saturadas (g)	19,0	1,5	1,7	1,9	2,1	2,3
Gorduras trans (g)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Fibras alimentares (g)	2,5	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3
Sódio (mg)	103,0	8,2	9,3	10,3	11,3	12,4

Legenda da Tabela 3. Valores expressos conforme rótulo do fabricante. Os dados nutricionais por porções fracionadas foram calculados proporcionalmente a partir da porção de 100 g, correspondente à faixa de consumo oferecida às ratas durante os testes de compulsão alimentar.

Fonte: Elaborado pela autora a partir da tabela nutricional do produto Hershey's ao leite.

7. TESTES COMPORTAMENTAIS

7.1. TESTE DO LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO

O teste do labirinto em cruz elevado (LCE) baseia-se no comportamento natural de roedores de evitar ambientes abertos e elevados, sendo amplamente utilizado para a avaliação de comportamentos relacionados à ansiedade em modelos experimentais. Esse teste explora o conflito entre a tendência exploratória dos animais e a aversão a espaços abertos e elevados, constituindo um instrumento consolidado para o estudo de comportamentos do tipo ansioso e para a avaliação dos efeitos de intervenções farmacológicas (PELLOW et al., 1985).

O aparato consiste em dois braços abertos e dois braços fechados, dispostos de forma perpendicular, elevados a 60 cm do chão. Os braços fechados possuem paredes laterais, enquanto os braços abertos não apresentam barreiras laterais. A plataforma central, localizada na junção dos quatro braços, mede 10 × 10 cm. Os

testes foram realizados em sala com iluminação de 100 Lux (no centro do aparato), no período compreendido entre 08 horas e 15 horas.

Cada animal foi colocado individualmente na plataforma central do aparato, com a face direcionada para um dos braços fechados, e permaneceu em observação por um período de 5 minutos. Entre cada sessão, o aparato foi higienizado com solução de etanol a 10%, a fim de eliminar possíveis pistas olfatórias.

Foram analisados os seguintes parâmetros comportamentais: número de entradas nos braços abertos e fechados, tempo de permanência nos braços abertos e fechados, sendo considerada uma entrada quando as quatro patas do animal estavam posicionadas no interior do braço correspondente. A partir desses dados, foram calculadas a porcentagem de entradas nos braços abertos $[\text{entradas nos braços abertos} \times 100 / (\text{entradas nos braços abertos} + \text{entradas nos braços fechados})]$ e a porcentagem de tempo de permanência nos braços abertos $[\text{tempo nos braços abertos} \times 100 / (\text{tempo nos braços abertos} + \text{tempo nos braços fechados})]$. O número total de entradas nos braços fechados foi utilizado como uma medida indireta da atividade locomotora geral (DE CARVALHO et al., 2021).

7.2. TESTE DA BORRIFAGEM DE SACAROSE

O teste da borrifagem de sacarose (*splash test sucrose*) é amplamente utilizado para a avaliação de comportamentos relacionados ao autocuidado e à responsividade motivacional em roedores. O protocolo empregado foi adaptado de metodologias previamente descritas na literatura (ISINGRINI et al., 2010).

Antes da realização do teste, os animais foram mantidos em ambientação por um período de 1 hora. Em seguida, cada animal foi individualmente colocado em uma gaiola de acrílico (20 cm de diâmetro × 40 cm de altura). Uma solução de sacarose a 10% foi borrifada suavemente sobre o dorso do animal, procedimento que promove a adesão da solução à pelagem e induz o comportamento de autolimpeza.

Após a aplicação da solução, os animais foram observados por um período de 5 minutos, durante o qual foram registrados os seguintes parâmetros comportamentais: latência até o início do primeiro episódio de autolimpeza (*grooming*), tempo total despendido em comportamento de autolimpeza e a proporção de tempo dedicada ao *grooming* em relação ao tempo total de observação ($\text{grooming}/5 \text{ min}$) (PRIMO et al., 2023).

Esses parâmetros foram utilizados como medidas quantitativas do comportamento de autolimpeza, permitindo a análise de alterações na responsividade comportamental dos animais frente ao estímulo aplicado, sem atribuição interpretativa nesta etapa metodológica.

7.3. PROTOCOLO DE COMER COMPULSIVO INDUZIDO PELA EXPOSIÇÃO INTERMITENTE DE ALIMENTO PALATÁVEL

A compulsão alimentar (*binge eating*) pode ser avaliada em modelos animais com o objetivo de investigar mecanismos neurobiológicos e efeitos farmacológicos associados a padrões de ingestão alimentar excessiva observados em humanos (REHN et al., 2025). Entre os modelos disponíveis, destacam-se aqueles baseados na exposição intermitente e imprevisível a alimentos altamente palatáveis, os quais são validados para o estudo de comportamentos de ingestão excessiva sem a necessidade de restrição calórica prévia (REHN et al., 2025; HANCOCK & OLMSTEAD, 2005). O protocolo utilizado neste estudo foi baseado em modelos previamente descritos por CORWIN (2004) e VICKERS e coautores (2015), nos quais a exposição limitada e intermitente a alimentos palatáveis induz aumento progressivo do consumo em sessões específicas, mantendo-se o acesso ad libitum à ração padrão e à água. Inicialmente, foi realizado um experimento piloto para a seleção do alimento palatável (margarina ou chocolate ao leite), sendo o chocolate escolhido por permitir maior padronização e mensuração do consumo. Após um período de aclimação de 5 dias no biotério de manutenção, as ratas foram alojadas individualmente em gaiolas de acrílico (20 cm de diâmetro × 40 cm de altura), com piso coberto por maravalha. Foram disponibilizados elementos de enriquecimento ambiental, incluindo rodela de plástico derivadas de garrafa PET e sabugo de milho. Em seguida, foi realizado um período de habituação de 4 dias, durante o qual os animais permaneceram nas gaiolas individuais com acesso ad libitum à água e à ração padrão. Tanto a dieta padrão quanto o alimento palatável foram oferecidos em forma fragmentada, com o objetivo de minimizar diferenças relacionadas à textura e à forma física dos alimentos. Os alimentos foram acondicionados em frascos que permitiam acesso livre durante os períodos de oferta.

7.3.1. Fase de indução do comportamento de comer compulsivo

Durante a fase de indução, as ratas foram expostas de forma intermitente e imprevisível ao alimento palatável (chocolate ao leite), oferecido em frasco adicional contendo 8–12 g do alimento, por um período de 2 horas. As sessões ocorreram nos dias 1, 2, 4, 6, 7, 9, 12, 14, 15, 18, 23 e 28 do protocolo experimental. O intervalo entre as sessões foi progressivamente aumentado ao longo do treinamento. Todas as sessões de exposição ao alimento palatável ocorreram no início da fase escura do ciclo claro/escuro (aproximadamente às 18h), período em que os roedores apresentam maior ingestão alimentar, conforme descrito por Rebeca Corwin (2004). Os frascos contendo o alimento palatável foram pesados imediatamente antes da oferta e ao final da sessão de 2 horas (20h), para determinação do consumo. O peso corporal e o consumo de ração padrão foram registrados diariamente, sempre no mesmo intervalo de horário (entre 10h e 14h), ao longo de todo o estudo.

7.3.2. Randomização e fase de manutenção

Após o estabelecimento do padrão de ingestão elevado do alimento palatável ao final da fase de indução (dia 28), os animais foram randomizados em grupos experimentais de modo a não apresentar diferenças significativas entre si quanto ao peso corporal, consumo de ração, consumo de água e ingestão do alimento palatável na sessão anterior à randomização. A partir do dia 30, os animais continuaram o protocolo de exposição intermitente ao alimento palatável, agora em uma fase de manutenção, com sessões realizadas nos dias 31, 35, 38, 42, 45, 49, 52 e 56, seguindo o mesmo esquema de oferta por 2 horas no início da fase escura.

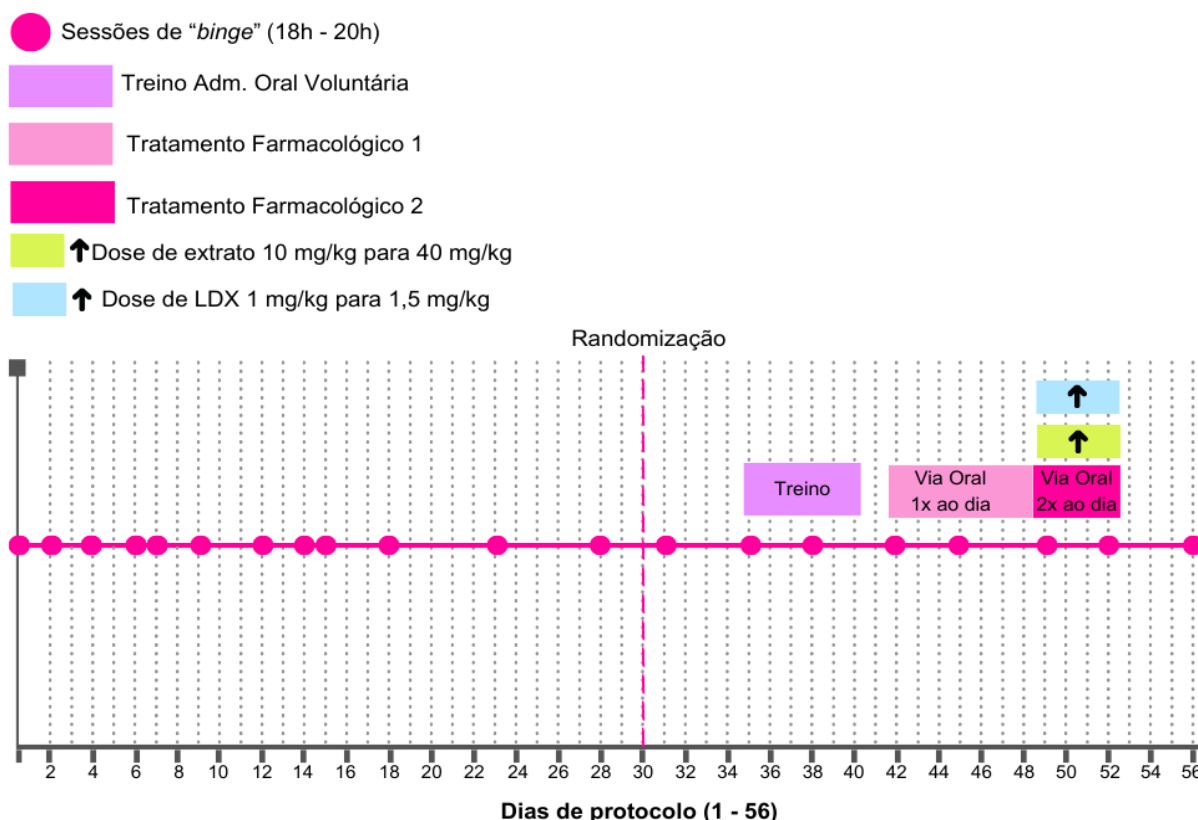
7.3.3. Fase de tratamento farmacológico

Entre os dias 43 e 49, os animais receberam tratamento por via oral com lisdexanfetamina (1,0 mg/kg; controle farmacológico positivo), extrato de *Cannabis* sp. rico em canabidiol (CBD; 10 mg/kg) ou veículo, administrados 60 minutos antes da apresentação do alimento palatável e do início da fase escura. Nos dias 50, 51, 52 e 53, os animais receberam tratamento por via oral duas vezes ao dia: pela manhã (8h) e no final da tarde (17h), nos dias sem sessão de binge, ou 60 minutos antes da apresentação do alimento palatável nos dias com sessão. Nessa etapa, foram

utilizadas doses de lisdexanfetamina (1,0 ou 1,5 mg/kg) e de extrato de *Cannabis sp.* rico em CBD (10 ou 40 mg/kg), conforme o delineamento experimental (Figura 3).

7.4. DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Figura 3: Delineamento experimental do protocolo de compulsão alimentar em ratas.



Legenda da figura 3. Linha do tempo do protocolo experimental de indução e tratamento da compulsão alimentar em ratas (dias 1–56). O protocolo consiste na oferta intermitente de chocolate às ratas mantidas isoladas com livre acesso à ração convencional. As sessões de *binge* (18h–20h) são representadas como esferas rosas, os retângulos (roxo) período de treino para administração oral voluntária, e as fases de tratamento farmacológico 1 e 2. A randomização dos grupos ocorreu no dia 30. As setas indicam o aumento de dose do ECS rico em canabidiol CBD; 10 para 40 mg/kg e da lisdexamfetamina LDX; 1,0 para 1,5 mg/kg). Fonte: A autora (elaborada no "Canva").

7.4.1. Experimento 1 – Seleção da dose do extrato rico em canabidiol

O Experimento 1 foi conduzido com o objetivo de avaliar os efeitos de diferentes doses do extrato de *Cannabis sp.* rico em CBD sobre parâmetros comportamentais e, a partir desses resultados, selecionar a dose a ser utilizada nos experimentos subsequentes de compulsão alimentar. Para esse fim, os animais foram distribuídos aleatoriamente em três grupos experimentais (n = 10/grupo) e receberam

tratamento por via oral com extrato rico em CBD nas doses de 10 ou 40 mg/kg, ou veículo. Os animais receberam o tratamento farmacológico 60 minutos antes da realização do teste do LCE. Após a conclusão desse teste, os animais permaneceram em período de descanso por 7 dias, com o objetivo de minimizar possíveis efeitos residuais do teste comportamental e do tratamento farmacológico. Após o período de descanso, os animais foram novamente randomizados e submetidos ao teste da borrifagem de sacarose. Para esse teste, os três grupos experimentais receberam novamente o tratamento por via oral com o extrato de *Cannabis sp.* rico em CBD nas doses de 10 ou 40 mg/kg, ou veículo, 60 minutos antes da realização do teste. Com base nos resultados obtidos no Experimento 1, a dose de 10 mg/kg do extrato rico em CBD foi selecionada para ser utilizada nos experimentos subsequentes envolvendo o protocolo de compulsão alimentar.

7.4.2. Experimento 2 – Protocolo de compulsão alimentar

No Experimento 2, foram utilizadas 20 ratas submetidas ao protocolo de avaliação do comportamento de comer compulsivo induzido pela exposição intermitente e imprevisível a alimento palatável, sem restrição do consumo de ração padrão, conforme descrito no item 7.3.

8. ANÁLISE ESTATÍSTICA

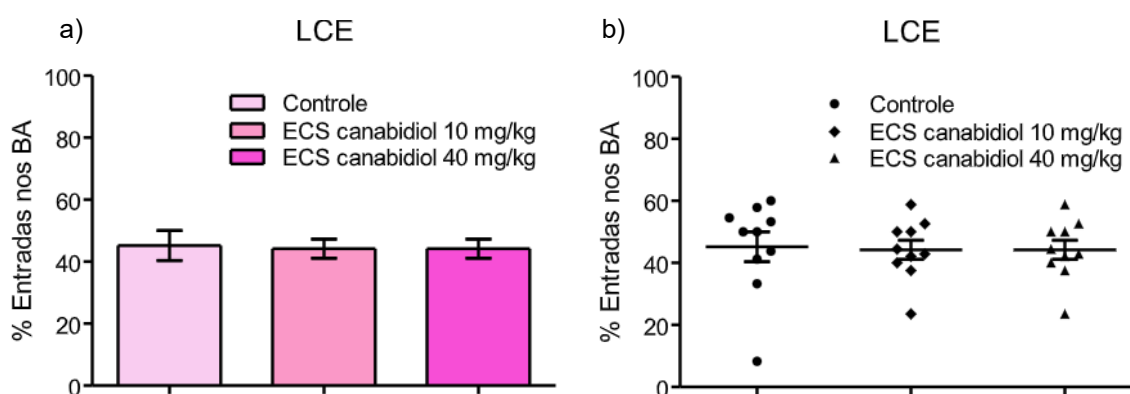
Os dados dos experimentos serão testados para verificação da normalidade em seguida analisados por ANOVA uma via (tratamento como fator independente) com ou sem medidas repetidas, seguido pelo teste *post-hoc* de Newman-Keuls para comparações múltiplas, quando apropriado. O teste de Kruskal-Wallis foi aplicado para variáveis não paramétricas que não apresentavam distribuição normal (no teste de Kolmogorov-Smirnov). As diferenças serão consideradas significativas quando $p \leq 0,05$. Todos os testes serão realizados no software Statistica® (StaSoft Inc., Tulsa, EUA) versão 7.0 e os gráficos construídos no software GraphPad Prism®, versão 5.0.

9. RESULTADOS

9.1 EFEITO DO TRATAMENTO AGUDO COM ECS RICO EM CANABIDIOL SOBRE COMPORTAMENTOS NOS TESTES DO LCE E BORRIFAGEM DE SACAROSE EM RATAS NAÏVE.

A Figuras 4-5 ilustram os resultados do comportamento dos animais após a administração aguda do extrato de *Cannabis sp.* rico em canabidiol nas doses de 10 mg/kg ou 40 mg/kg. A análise estatística por ANOVA de uma via não indicou diferenças significativas no fator tratamento em nenhum dos parâmetros analisados: percentual de entradas nos braços abertos, percentual de tempo gasto nos braços abertos e número de entradas nos braços fechados ($N=10/\text{grupo}$, $F_{2,27} < 1,0$; $p < 0,05$). Esses dados sugerem que, nas doses testadas, o extrato não influenciou de forma significativa a propensão dos animais a explorarem os braços abertos, o que pode indicar ausência de efeito ansiolítico detectável por esse parâmetro comportamental.

Figura 4: Porcentagem de entrada braços abertos (BA) no teste do labirinto em cruz elevado (LCE).

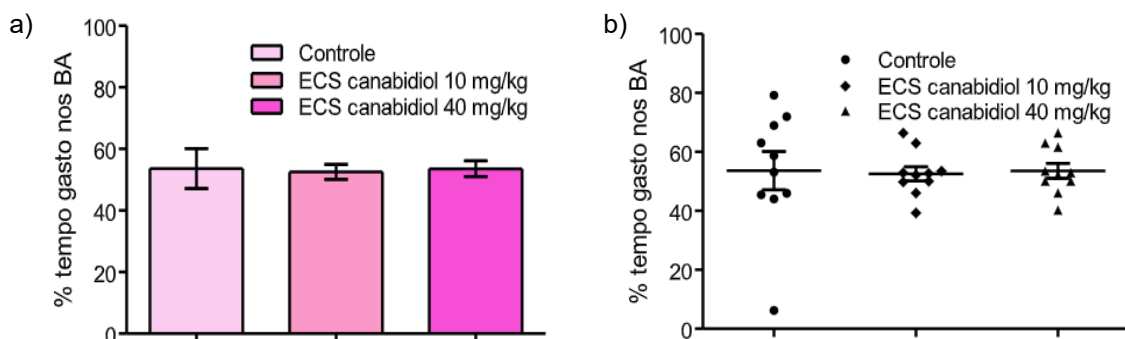


Legenda da Figura 4 A e B: Porcentagem de entradas nos braços abertos (BA) no teste do labirinto em cruz elevado (LCE). Animais tratados com extrato de *Cannabis sp.* rico em canabidiol nas doses de 10 mg/kg e 40 mg/kg foram comparados ao grupo controle ($n=10$). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Dados expressos em média $\pm$ erro padrão da média (EPM-A) e dispersão dos dados individuais (*scatter plots*-B). ANOVA de uma via, $p > 0,05$. Fonte: A autora.

O tempo percentual de permanência nos braços abertos foi avaliado como principal medida comportamental relacionada à ansiedade no LCE. Assim, os dados

sugerem que o extrato, nas concentrações avaliadas, não produziu efeito ansiolítico mensurável pelo tempo de permanência em braços abertos.

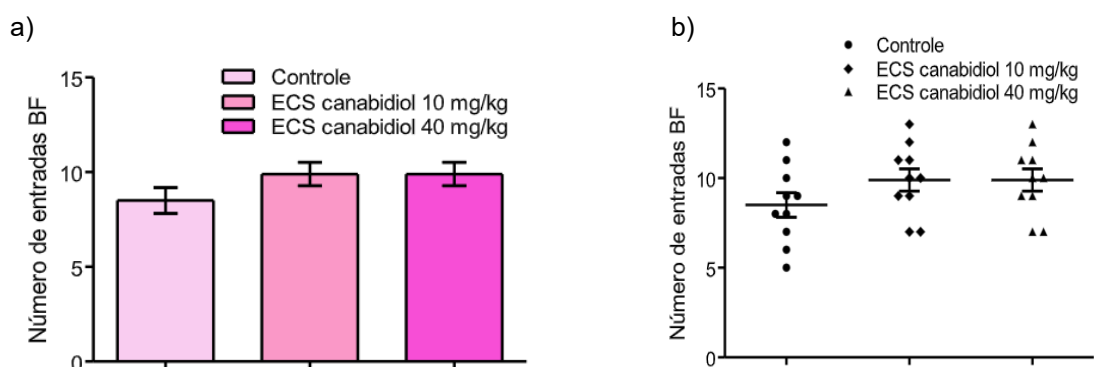
Figura 5: Porcentagem de tempo braços abertos (BA) no teste do labirinto em cruz elevado (LCE).



Legenda da Figura 5 A e B. Porcentagem do tempo gasto nos BA durante o teste do (LCE). Os grupos tratados com ECS rico em canabidiol nas doses de 10 mg/kg e 40 mg/kg não diferiram significativamente do grupo controle (n= 10). Dados expressos em média ± erro padrão da média (EPM-A) e dispersão dos dados individuais (*scatter plots*-B). ANOVA de uma via, $p > 0,05$. Fonte: A autora.

O número de entradas nos braços fechados foi utilizado como parâmetro de controle da atividade locomotora geral no teste do LCE. Esses resultados sugerem que os efeitos observados nos demais parâmetros comportamentais não estão relacionados a alterações motoras induzidas pelo tratamento.

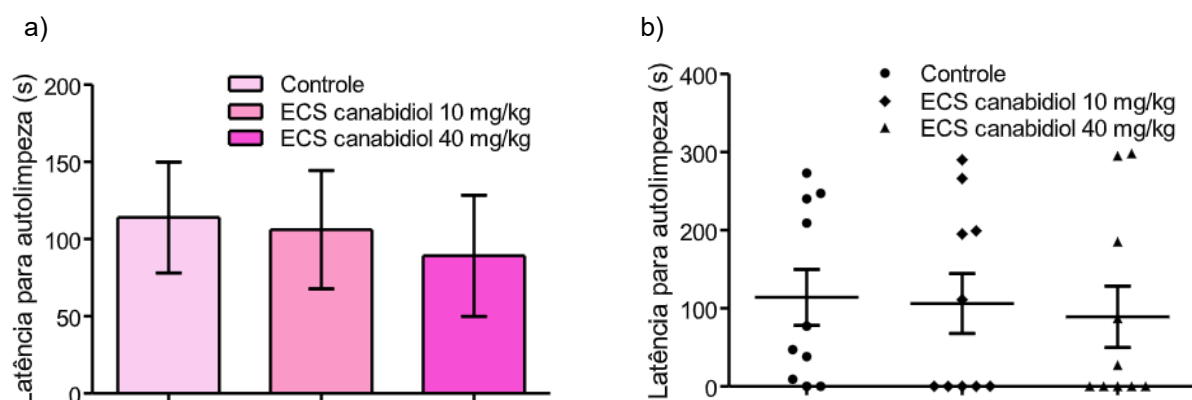
Figura 6: Número de entradas nos braços fechados (BF) no teste do labirinto em cruz elevado (LCE).



Legenda da Figura 6 A e B. Número de entradas nos BF durante o teste do (LCE). O tratamento com ECS rico em canabidiol nas doses de 10 mg/kg e 40 mg/kg não alterou significativamente a atividade locomotora dos animais em comparação ao grupo controle (n=10). Dados expressos em média ± erro padrão da média (EPM-A) e dispersão dos dados individuais (*scatter plots*-B). ANOVA de uma via, $p > 0,05$. Fonte: A autora.

A latência para o início do comportamento de autolimpeza no teste da borrifagem de sacarose foi avaliada nos grupos controle e tratados com extrato de *Cannabis sp.* rico em CBD nas doses de 10 mg/kg e 40 mg/kg (Figura 7). Observou-se variação nos valores médios de latência entre os grupos experimentais (Controle: 114 s; CBD 10 mg/kg: 106 s; CBD 40 mg/kg: 89 s), acompanhada por ampla dispersão dos dados individuais. A análise estatística não revelou diferença significativa entre os grupos experimentais quanto à latência para o início da autolimpeza ($p > 0,05$). Valores de latência iguais a zero foram observados em todos os grupos, sendo considerados na análise estatística.

Figura 7: Latência para o início da autolimpeza no teste de borrifagem de sacarose.



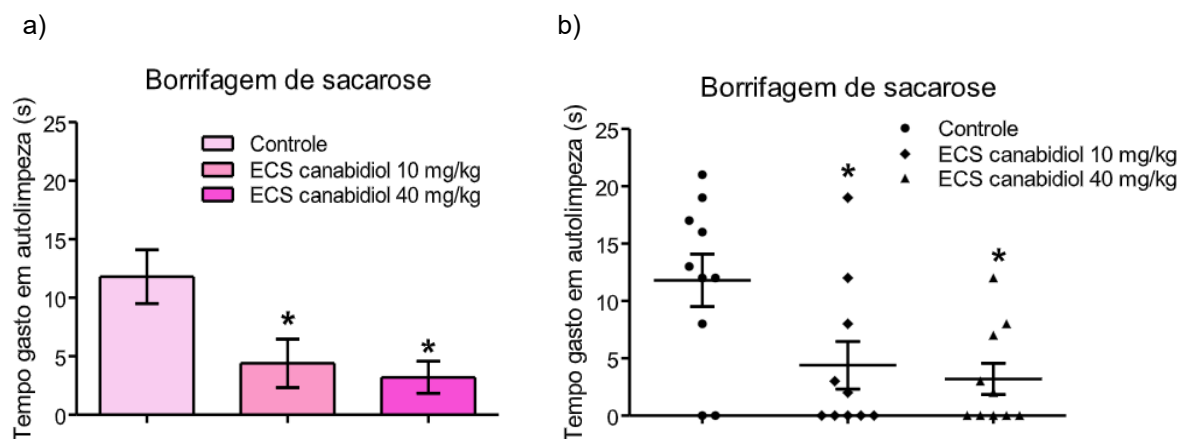
Legenda da Figura 7 A e B. Latência para o início da autolimpeza (em segundos) no teste de borrifagem de sacarose. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos tratados com ECS, rico em canabidiol nas doses de 10 ou 40 mg/kg e o grupo controle ($p > 0,05$, Kruskal–Wallis). Os dados são apresentados como média $\pm$ erro padrão da média (EPM-A) e dispersão dos dados individuais (*scatter plots*-B). Fonte: A autora.

As Figuras 7 a 9 ilustram os dados obtidos no teste de borrifagem de sacarose após a administração aguda do extrato de *Cannabis sp.* rico em canabidiol (CBD) nas doses de 10 mg/kg ou 40 mg/kg. Para a comparação do tempo total despendido em comportamento de autolimpeza entre os grupos experimentais (controle, CBD 10 mg/kg e CBD 40 mg/kg), foi aplicado o teste não paramétrico de Kruskal–Wallis.

A análise revelou efeito significativo do fator tratamento sobre o tempo de autolimpeza ($H = 7,194$; $p = 0,0274$). Ambos os grupos tratados com extrato rico em CBD (10 mg/kg e 40 mg/kg) apresentaram redução significativa no tempo total de

autolimpeza em comparação ao grupo controle, conforme indicado pelos marcadores de significância estatística nos gráficos.

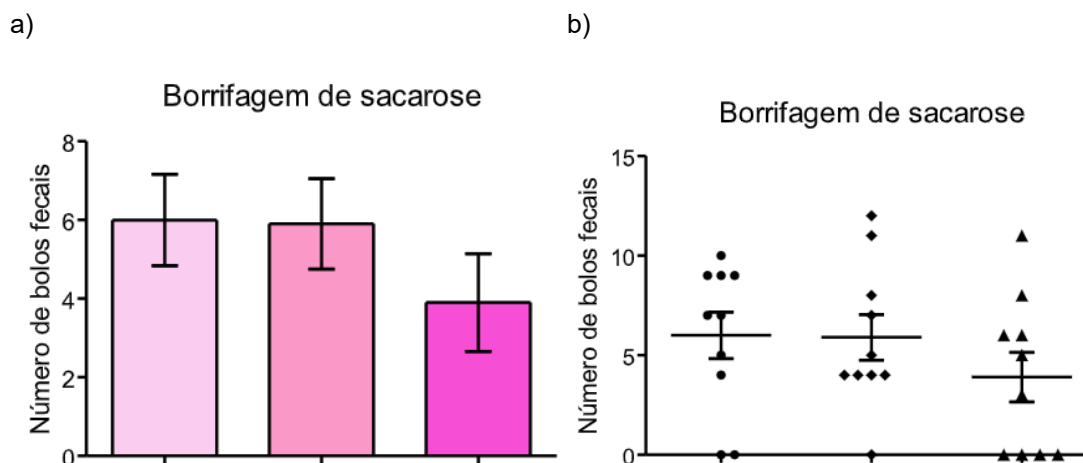
Figura 8: Tempo gasto em autolimpeza no teste de borrifagem de sacarose



Legenda da Figura 8 A e B: Tempo total de autolimpeza (*grooming*) no teste da borrifagem de sacarose. Animais tratados com ECS. rico em canabidiol nas doses de 10 mg/kg e 40 mg/kg apresentaram redução significativa no tempo de *grooming* em comparação ao grupo controle. Dados expressos como média $\pm$ erro padrão da média (EPM-A) e dispersão dos dados individuais (*scatter plots*-B). * indica diferença significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,05$, teste de Kruskal–Wallis). Fonte: A autora.

A quantidade de bolos fecais eliminados durante o teste da borrifagem de sacarose foi utilizada como medida indireta da ativação autonômica associada à resposta emocional. Apesar de o grupo tratado com ECS rico em CBD na dose de 40 mg/kg apresentar tendência à redução do número de bolos fecais em relação aos demais grupos, a análise estatística por ANOVA de uma via não revelou diferenças significativas ($p > 0,05$). Esses dados sugerem que, nas condições testadas, o extrato de *Cannabis sp.* rico em canabidiol não modulou de forma significativa a excreção fecal associada ao estresse no contexto do teste.

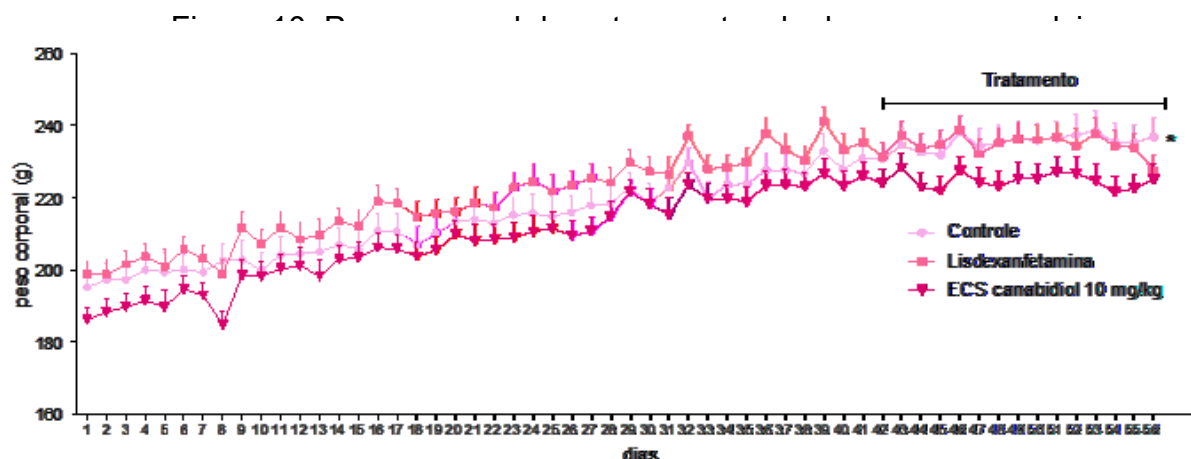
Figura 9: Número de bolos fecais eliminados durante o teste de borrifagem de sacarose



Legenda Figura 9 A e B: Número de bolos fecais eliminados durante o teste da borrifagem de sacarose. A excreção fecal foi avaliada como medida indireta de reatividade emocional. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos controle, ECS 10 mg/kg e 40 mg/kg. Dados expressos como média $\pm$ erro padrão da média (EPM-a) e dispersão dos dados individuais (*scatter plots*-b. ANOVA de uma via, $p > 0,05$. Fonte: A autora.

9.2. ANÁLISE DOS RESULTADOS OBTIDOS NO PROTOCOLO DE COMER COMPULSIVO INDUZIDO PELA EXPOSIÇÃO INTERMITENTE DE ALIMENTO PALATÁVEL.

A figura 10 ilustra os resultados do peso corporal das ratas ao longo dos experimentos. A análise ANOVA de uma via com medidas repetidas não revelou efeito significativo do grupo experimental ($F_{2, 16}=2,11$; $p=0,15$), mas revelou um efeito significativo do fator repetição (R1= dias) ($F_{55, 880}=135,36$; $p < 0,0001$) e uma interação entre os fatores repetição e grupo experimental ($F_{110, 880}=1,47$; $p < 0,002$). A comparação *post hoc* através do teste de Newman-Keuls apontou um aumento do peso corporal ao longo do protocolo, particularmente a partir do 32º dia, em comparação com os 8 primeiros dias. Porém, não houve diferença estatística entre os grupos, quando comparados os pesos corporais nos mesmos dias.

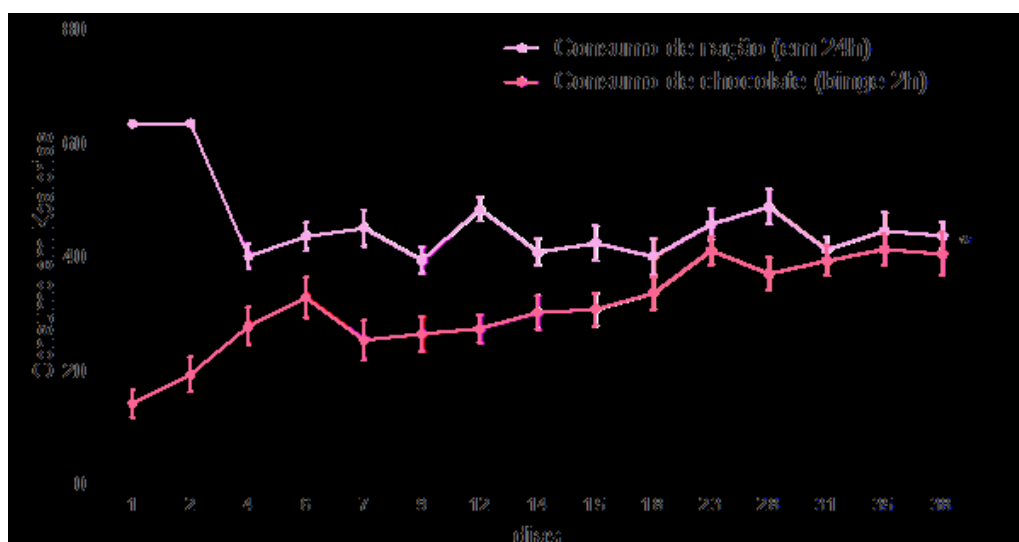


Legenda da figura 10: Peso corporal diário dos ratos Wistar fêmeas mantidas em isolamento durante o protocolo de comer compulsivo, distribuídas nos três grupos experimentais que receberam o tratamento farmacológico com Lisdexanfetamina, extrato de ECS rico canabidiol ou grupo controle (n=5 - 7 por grupo). Dados expressos em média + E.P.M. * indica $p < 0,05$ (ANOVA de uma via com repetição). Fonte: A autora.

Os dados referentes ao consumo de ração e de chocolate em quilocalorias ao longo de 24 horas, bem como ao consumo de chocolate durante cada sessão de *binge* com duração de 2 horas, estão apresentados na Figura 9. A análise estatística por ANOVA com medidas repetidas, considerando como fatores os grupos experimentais e o tipo de alimento, revelou efeito significativo do fator tipo de alimento ($F_{1,32} = 34,60$; $p < 0,00001$) e do fator repetição ($F_{14,448} = 5,06$; $p < 0,00001$), sem efeito significativo do fator grupo experimental ($F_{2,32} = 0,27$; $p = 0,76$). Não foi observada interação significativa entre os fatores tipo de alimento e repetição ($F_{14,448} = 2,07$; $p = 0,14$), entre grupo experimental e repetição ($F_{28,448} = 0,91$; $p = 0,59$), nem entre os três fatores grupo experimental, tipo de alimento e repetição ($F_{28,448} = 1,47$; $p = 0,059$). As comparações *post hoc* indicaram que, de modo geral, o consumo energético de chocolate durante as sessões de *binge* diferiu significativamente do consumo energético de ração ao longo de 24 horas nos grupos controle ($p < 0,001$) e tratado com extrato de *Cannabis sp.* rico em canabidiol ($p < 0,01$). No grupo tratado com lisdexanfetamina, não foi observada diferença significativa entre o consumo energético de chocolate durante as sessões de *binge* (2 h) e o consumo energético de ração ao longo de 24 horas. Na fase inicial do protocolo, antes do início do tratamento farmacológico, a análise por ANOVA com medidas repetidas do consumo diário de ração revelou efeito significativo apenas do fator repetição ($F_{14,224} = 10,96$; $p < 0,00001$), sem efeito significativo do fator grupo experimental ($F_{2,16} = 1,35$; $p = 0,28$) e sem interação significativa entre repetição e grupo ($F_{28,224} = 0,95$; $p = 0,53$). As

comparações post hoc indicaram redução do consumo de ração nas duas primeiras sessões, em comparação às sessões subsequentes ($p < 0,0001$). Em relação ao consumo de chocolate, a análise estatística também revelou efeito significativo apenas do fator repetição ($F_{14,224} = 15,77$; $p < 0,0001$), sem efeito significativo do fator grupo experimental ($F_{2,16} = 1,13$; $p = 0,35$) e não houve interação significativa entre repetição e grupo ($F_{28,224} = 1,49$; $p = 0,06$). As comparações post hoc indicaram aumento progressivo do consumo energético de chocolate ao longo das sessões de binge, em comparação às duas primeiras sessões ($p < 0,05$). De modo geral, diferenças significativas entre o consumo energético de chocolate (2 h) e o consumo energético de ração (24 h) foram observadas durante as nove primeiras sessões e na 12ª sessão de binge ($p < 0,05$). Nas sessões 10ª, 11ª, 13ª, 14ª e 15ª, não foram observadas diferenças significativas entre o valor energético consumido em chocolate e o consumo energético de ração.

Figura 11: Consumo energético de ração e de chocolate durante os dias de *binge*.

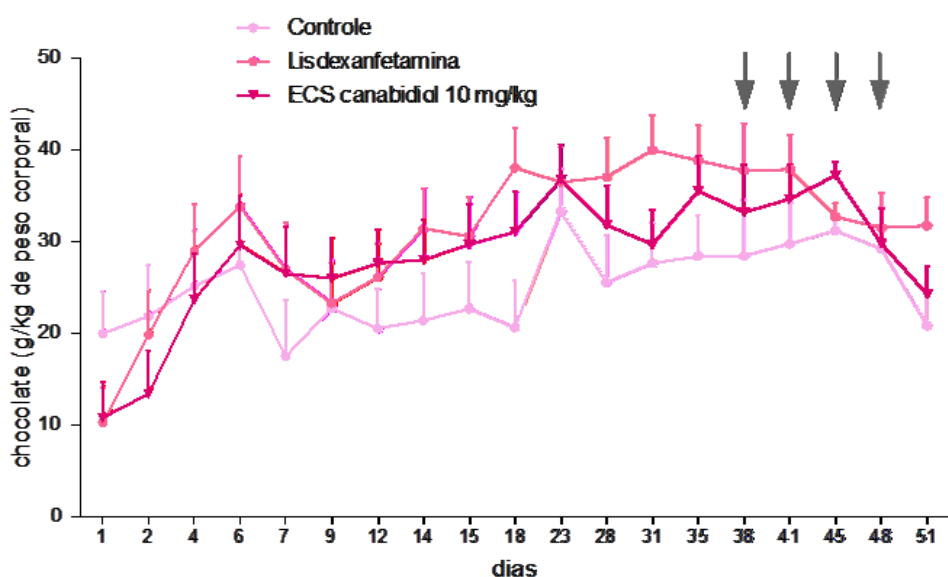


Legenda da Figura 11: Os dados representam o consumo médio de ração ao longo de 24 horas e o consumo médio de chocolate durante as sessões de binge com duração de 2 horas, ao longo dos dias do protocolo experimental. Os valores estão expressos em quilocalorias (kcal) como média $\pm$ erro padrão da média (EPM). O asterisco (*) indica diferença estatisticamente significativa entre o consumo de chocolate durante a sessão de binge (2 h) e o consumo de ração em 24 horas ($p < 0,05$, ANOVA de uma via com repetição). Fonte: A autora.

A Figura 12 apresenta o consumo de chocolate expresso em g/kg de peso corporal durante as sessões de *binge* ao longo do protocolo experimental. Os animais foram distribuídos em três grupos experimentais, e o tratamento farmacológico foi administrado em sessões específicas conforme o delineamento experimental. A

análise estatística por ANOVA de duas vias com medidas repetidas revelou efeito significativo do fator repetição (sessões de *binge*) sobre o consumo de chocolate ($F_{18,288} = 10,05$; $p < 0,0001$). Não foi observado efeito significativo do fator grupo experimental ($F_{2,16} = 0,85$; $p = 0,45$), nem interação significativa entre os fatores grupo experimental e repetição ($F_{36,288} = 1,29$; $p = 0,13$). As comparações *post hoc* indicaram aumento progressivo do consumo de chocolate (g/kg) ao longo das sessões de binge, especialmente quando comparadas às duas primeiras sessões ($p < 0,05$). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos experimentais em nenhuma das sessões avaliadas.

Figura 12: Consumo de chocolate nas 19 sessões de binge.

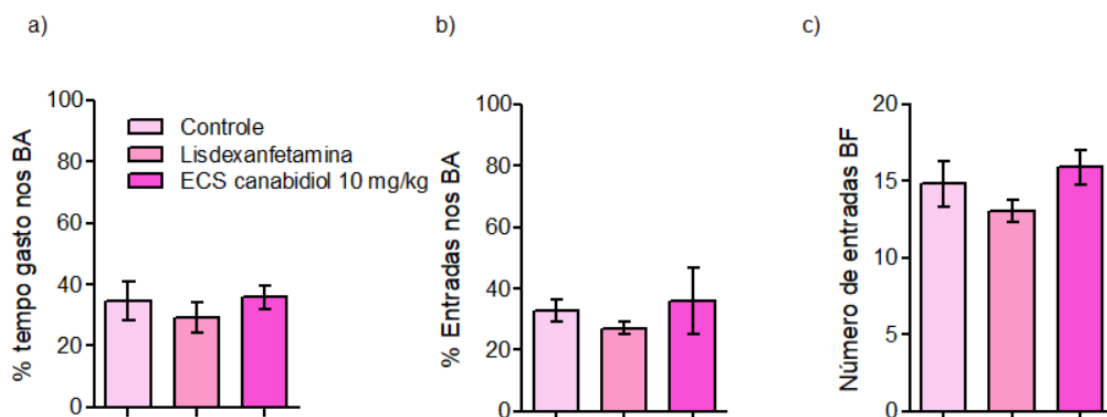


Legenda da Figura 12: Consumo de chocolate (g/kg de peso corporal) em animais controle, tratados com lisdexanfetamina (1,0 ou 1,5 mg/kg) ou com ECS rico em canabidiol durante as 19 sessões de “binge” (N= 5-7). Os valores estão expressos como média + erro padrão da média (EPM). As setas indicam os dias de administração dos tratamentos farmacológicos. O asterisco (*) representa diferença estatisticamente significativa em relação ao fator repetição, o que indica que o consumo de chocolate aumentou ao longo do protocolo ($p < 0,05$). Fonte: A autora.

A Figura 13 apresenta os parâmetros comportamentais avaliados no teste do LCE após a conclusão do protocolo de comer compulsivo. A análise estatística por ANOVA de uma via não revelou efeito significativo do fator grupo experimental sobre o percentual de entradas nos braços abertos ($F_{2,16} = 1,78$; $p = 0,20$), o percentual de tempo de permanência nos braços abertos ($F_{2,16} = 0,58$; $p = 0,56$) ou o número de entradas nos braços fechados ($F_{2,16} = 1,94$; $p = 0,17$). Não foram observadas

diferenças estatisticamente significativas entre os grupos experimentais em nenhum dos parâmetros avaliados no teste do LCE.

Figura 13: Teste do labirinto em cruz elevado após o protocolo de comer compulsivamente.

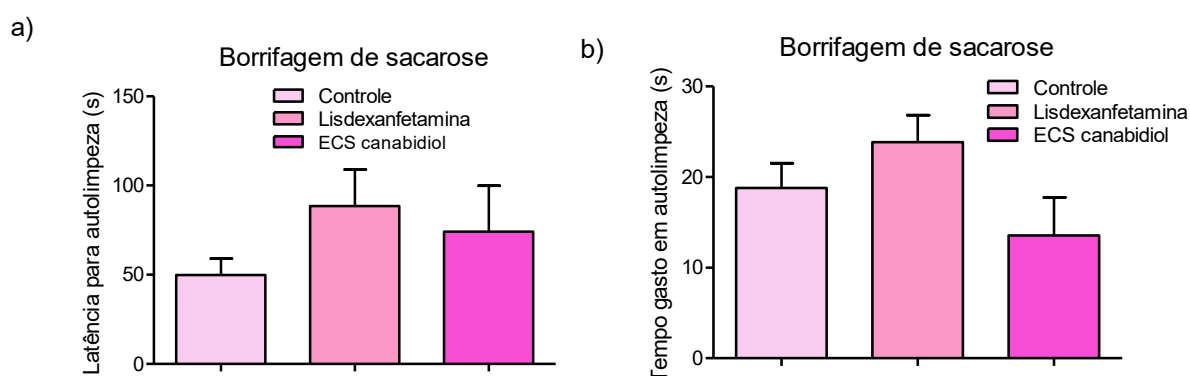


Legenda da Figura 13: Dados representativos do comportamento no teste do LCE, através dos parâmetros (a) % de tempo gasto, (b) % entradas nos BA (c) e número de entradas nos braços fechados. Não houve diferença significativa entre os grupos experimentais: controle, lisdexanfetamina ou ECS rico em canabidiol. Dados expressos em média $\pm$ erro padrão da média (N=5-7 por grupo; ANOVA de uma via, $p > 0,05$). Fonte: A autora.

A Figura 14 apresenta os parâmetros comportamentais avaliados no teste de borrifagem de sacarose, onde não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos experimentais em relação à latência para o início da autolimpeza (Figura 14a) nem ao tempo total gasto nesse comportamento (Figura 14b). Esses resultados indicam que, nas condições experimentais avaliadas, nem a lisdexanfetamina nem o extrato de *Cannabis sp.* rico em canabidiol foram capazes de modular de forma significativa a responsividade emocional das ratas submetidas ao protocolo de comer compulsivamente. Embora diferenças numéricas entre os grupos tenham sido observadas, essas variações não atingiram significância estatística e, portanto, devem ser interpretadas com cautela. Assim, os dados não permitem concluir a existência de um efeito consistente dos tratamentos sobre os parâmetros avaliados no teste de borrifagem de sacarose. É relevante destacar que, apesar de o protocolo experimental de comer compulsivamente conferir um longo período de isolamento social, os animais não apresentaram comportamentos compatíveis com um fenótipo do tipo depressivo. Os parâmetros avaliados no teste de borrifagem de

sacarose, são amplamente utilizados como indicadores de prejuízo na responsividade emocional e no comportamento de autocuidado, permaneceram preservados, sugerindo que o protocolo de compulsão alimentar, nas condições adotadas, não foi suficiente para induzir alterações emocionais severas ou persistentes. A ausência de comportamentos do tipo depressivo pode estar relacionada à natureza intermitente do protocolo, ao manejo adequado dos animais e às estratégias de refinamento experimental empregadas, que visaram minimizar o estresse e o sofrimento animal (técnicas de cocéguas e handling empregadas diariamente). Esses achados reforçam a adequação ética do modelo utilizado e indicam que o protocolo foi capaz de induzir comportamento compulsivo alimentar sem comprometer de forma significativa o bem-estar dos animais. Em conjunto, os resultados sugerem que os tratamentos testados não foram eficazes em modular a responsividade emocional nesse modelo experimental, ao mesmo tempo em que evidenciam que o protocolo de comer compulsivamente, embora eticamente classificado como de maior gravidade, não resultou em alterações comportamentais compatíveis com estados do tipo depressivo.

Figura 14 : Teste de borrifagem de sacarose após protocolo de comer compulsivamente



Legenda da Figura 14: Parâmetros comportamentais avaliados no teste de borrifagem de sacarose (*Splash Test*) após a conclusão do protocolo de comer compulsivamente. (A) Latência para o início da autolimpeza. (B) Tempo total gasto em autolimpeza. Os dados são apresentados como média + erro padrão da média (EPM). A análise estatística foi realizada por ANOVA de uma via. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos experimentais.

10. DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou os efeitos do extrato de *Cannabis* sativa de amplo espectro rico em canabidiol (CBD) e da lisdexanfetamina (LDX) sobre o comportamento alimentar compulsivo e sobre a responsividade emocional em ratas *Wistar* submetidas a um modelo de compulsão alimentar. Os resultados demonstraram que o protocolo experimental utilizado foi eficaz em induzir comportamento compulsivo por chocolate, porém nenhum dos tratamentos testados foi capaz de reduzir significativamente o consumo alimentar nas condições avaliadas.

No presente estudo, a administração oral do extrato de *Cannabis* sp. rico em CBD, nas doses de 10 mg/kg e 40 mg/kg (ECS 10 mg/kg e ECS 40 mg/kg), não promoveu alterações significativas no percentual de tempo ou de entradas nos braços abertos, tampouco no número de entradas nos braços fechados no teste do LCE. Esses resultados indicam ausência de efeito ansiolítico mensurável nas condições experimentais adotadas. Embora diversos estudos tenham evidenciado o potencial ansiolítico do CBD, especialmente em contextos de estresse agudo, sua eficácia comportamental parece estar associada a variáveis experimentais como a dose, a via de administração, o regime de tratamento, a espécie/linhagem, o sexo e o modelo comportamental aplicado (CAMPOS et al., 2012; BLESSING et al., 2015). Estudos clássicos demonstraram que a administração aguda de CBD isolado, em doses moderadas (por exemplo, 10 a 20 mg/kg), pode aumentar significativamente a exploração dos braços abertos no LCE (GUIMARÃES et al., 1990). Contudo, mais recentemente um estudo detalhado demonstrou que ratos *Wistar* machos e fêmeas apresentam respostas semelhantes no LCE (FABRIS et al., 2022). Entretanto, as fêmeas na fase final do diestro exibiram comportamento mais ansioso do que em outros estágios do ciclo estral, com diferenças comportamentais atingindo significância estatística em comparação ao proestro. Nesse mesmo estudo, o tratamento intraperitoneal com CBD isolado produziu efeitos ansiolíticos em ambos os sexos, porém as ratas apresentaram efeito ansiolítico apenas quando estavam na fase final do diestro e com uma dose cerca de 10 vezes menor do que a dose ansiolítica nos machos. Após o tratamento subcrônico (4 dias), a responsividade ao CBD foi mantida nas fêmeas no final do diestro, mas as fêmeas em proestro permaneceram sem resposta ao tratamento (FABRIS et al., 2022). Esse estudo

reforça que, além de diferenças sexuais, os efeitos do CBD em ratas fêmeas parecem ser fortemente influenciados pelas fases do ciclo estral.

Os achados desse estudo, contrastam com os resultados obtidos no presente estudo, possivelmente por conta das diferenças metodológicas, considerando desde a formulação utilizada (extrato de amplo espectro rico em CBD *versus* CBD isolado), a via de administração (oral voluntária *versus* intraperitoneal) e o regime de tratamento (agudo/repetido com possível efeito residual *versus* subcrônico). Em conjunto, além das diferenças inerentes às formulações, essas os demais aspectos metodológicos também podem impactar a biodisponibilidade dos compostos ativos presentes na formulação (incluindo o CBD) e os efeitos comportamentais observados, especialmente considerando que não avaliamos nem controlamos o ciclo estral das ratas no presente estudo. No presente estudo, a latência para o início do comportamento de lambedura facial e corporal (*grooming*) não diferiu significativamente entre os grupos experimentais (controle, ECS 10 mg/kg e ECS 40 mg/kg), indicando preservação da responsividade inicial ao estímulo. No entanto, observou-se uma redução significativa no tempo total de lambedura nos grupos tratados com o extrato de *Cannabis* de amplo espectro rico em CBD, tanto na dose de 10 mg/kg quanto na de 40 mg/kg, em comparação ao grupo controle. Tal redução pode sugerir um padrão comportamental compatível com hiporreatividade comportamental ao estímulo e/ou redução do autocuidado, parâmetros frequentemente discutidos em modelos animais relacionados a alterações do estado afetivo (LIU et al., 2018). A literatura indica que a diminuição do comportamento de *grooming* frente à borrifagem pode estar relacionada a alterações motivacionais e no repertório de autocuidado, sendo um parâmetro sensível para avaliação de compostos com propriedades antidepressivas ou moduladoras do humor (PRIMO et al., 2023). Ainda assim, é importante interpretar esse achado com cautela, pois o *grooming* é um comportamento etológico multifatorial. Nesse sentido, a redução do comportamento de lambedura observada não permite, isoladamente, inferir sobre anedonia – especialmente porque os animais foram previamente expostos à geleia de morango que é altamente palatável – o que normalmente não é reportado na literatura envolvendo a temática – portanto, nossos achados sugerem que o tratamento agudo com extrato de *Cannabis sp* rico em CBD (nas doses de 10 e 40 mg/kg) foi capaz de modular a responsividade comportamental/afetiva frente ao estímulo da borrifagem de sacarose nas ratas naïve.

Apesar de estudos anteriores descreverem efeitos ansiolíticos e antidepressivos do CBD (CAMPOS et al., 2012; BLESSING et al., 2015), esses efeitos parecem ser dependentes de fatores como dose administrada, duração do tratamento, via de administração e o tipo de modelo experimental. Dessa forma, a diminuição observada no comportamento de *grooming* pode refletir uma modulação da responsividade emocional/comportamental ao estímulo, ao invés de um efeito do tipo depressivo típico. A variabilidade das repostas observadas no teste de borrifagem de sacarose pode ter sido influenciada pela experiência prévia dos animais com estímulo palatável (doce), em função do treino de administração oral voluntária com geleia. Evidências em camundongos indicam que a experiência prévia com sacarose pode modificar a resposta a estímulos doces em testes posteriores, diminuindo a propensão dos animais a buscar sacarose, mesmo quando respostas consumatórias (como frequência ou ritmo de lambida) permanecem inalteradas (MCCAUGHEY, 2013). Assim, é plausível que essa experiência prévia com a geleia de morango tenha reduzido a atratividade do estímulo no teste de borrifagem de sacarose, contribuindo para a dispersão dos dados e prejudicando a detecção de efeitos farmacológicos.

Adicionalmente, foi analisado o número de bolos fecais eliminados durante o teste, um marcador fisiológico utilizado como medida indireta de estresse autonômico. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, embora tenha havido uma tendência à redução desse parâmetro no grupo tratado com ECS 40 mg/kg. Esse achado sugere que, nas doses testadas, o extrato não promoveu alterações robustas nos sistemas fisiológicos relacionados à resposta ao estresse. Em conjunto, os dados obtidos sugerem que o extrato de *Cannabis* sp. rico em CBD foi capaz de modular a expressão comportamental frente ao estímulo da borrifagem, reduzindo a duração do *grooming* sem alterar sua latência nem provocar mudanças expressivas no marcador autonômico avaliado. Esses resultados indicam uma possível redução da responsividade afetiva/comportamental, que deve ser interpretada com cautela, e reforçam a necessidade de investigações adicionais para elucidar os mecanismos neurobiológicos envolvidos, especialmente diante dos efeitos bifásicos frequentemente descritos para os canabinoides.

Considerando as observações obtidas no estudo piloto com os animais naïve, bem como os efeitos bifásicos/horméticos descritos para canabinoides frequentemente caracterizados por curva dose-resposta em forma de “U invertido” (LINARES et al., 2019), optamos por iniciar o tratamento com a dose mais baixa do

extrato de *Cannabis* rico em CBD. Além disso, é relevante destacar que, embora o protocolo experimental não tenha sido originalmente estruturado com esse intuito, a administração do extrato de *Cannabis* de amplo espectro rico em CBD acabou sendo realizada de forma incremental ao longo dos dias. Essa abordagem, ainda que não planejada inicialmente, se assemelha à prática clínica com o uso medicinal de *Cannabis*, em que se recomenda titulação progressiva da dose como forma de individualizar o tratamento e minimizar a ocorrência de efeitos adversos (KASZEWSKA et al., 2025). Assim, a exposição gradual ao extrato durante o protocolo pode ter favorecido a tolerabilidade e contribuído para a ausência de alterações comportamentais drásticas ou sinais de toxicidade nos animais. Contudo, também levanta a hipótese de que esse regime escalonado, com doses fixas ascendentes, porém espaçadas, pode não ter sido suficiente para induzir alterações neurocomportamentais marcantes no contexto da compulsão alimentar. Outro aspecto importante e digno de nota é que, apesar do extrato de *Cannabis* ser considerado de amplo espectro, a possível ausência de THCV um fitocanabinoide com ação potencialmente anorexígena também pode ter contribuído para esses resultados.

O protocolo experimental de compulsão alimentar empregado neste estudo demonstrou-se eficaz para a indução de comportamentos compatíveis com o TCAP em ratas *Wistar*. Ao longo das sessões de exposição intermitente ao chocolate ao leite, observou-se aumento progressivo da ingestão calórica proveniente do alimento palatável, acompanhado por estabilização do consumo da ração padrão. Essa dinâmica comportamental sugere mudança do controle homeostático, regulado principalmente por necessidades energéticas, para um controle hedônico, mediado por mecanismos de recompensa cerebral. Essa transição é característica do comportamento compulsivo alimentar e tem sido amplamente descrita em modelos pré-clínicos baseados na exposição intermitente a alimentos hiperpalatáveis, os quais geram aumento do consumo mesmo na ausência de privação alimentar prévia (CORWIN, 2004; VICKERS et al., 2015). No presente estudo, o aumento progressivo da ingestão calórica ocorreu de forma independente do estado nutricional basal, reforçando a validade de face do modelo. Esse padrão de consumo também reflete um dos critérios do TCAP segundo o DSM-5-TR, que é a ingestão de grandes quantidades de alimento em curto intervalo de tempo associada à dificuldade de controle (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2022).

Outro achado relevante é que, apesar do aumento no consumo de chocolate, não houve diferença significativa no peso corporal entre os grupos experimentais ao longo do protocolo. Esses achados estão alinhados com estudos que utilizaram modelos animais semelhantes (DIMITRIOU et al., 2000; CORWIN et al., 1998), onde os animais com acesso breve e esporádico a alimentos palatáveis não ganham mais peso nem acumulam significativamente mais gordura corporal do que os controles. Isso ocorre devido às reduções na ingestão de ração ao longo do protocolo, quando se observa um padrão de comer em excesso e depois comer menos e vice-versa, ou seja, um perfil de comportamento de ingestão diária de energia do tipo “dente de serra”. Nesses modelos, os animais comem em excesso nos dias em que o alimento palatável é fornecido e comem menos quando o alimento palatável não é fornecido (DIMITRIOU et al., 2000; CORWIN et al., 1998; BERNER et al., 2009; CZYZYK et al., 2010; DAVIS et al., 2007; KINZIG et al., 2008; MCGEE et al., 2010). O resultado líquido observado é que a ingestão total de energia cumulativa (ração convencional + alimento palatável) e o peso corporal não diferem entre animais com acesso esporádico ao alimento palatável e os grupos controles (DIMITRIOU et al., 2000; CORWIN et al., 1998; CZYZYK et al., 2010; DAVIS et al., 2007; MCGEE et al., 2010).

Como animais com compulsão alimentar comem em excesso nos dias de *binge* e comem menos nos dias sem *binge*, estudos foram conduzidos para determinar se a compulsão alimentar se desenvolve devido à restrição energética periódica autoimposta que ocorreria nos dias anteriores ao acesso ao alimento palatável. Este não parece ser o caso, uma vez que a compulsão alimentar ainda se desenvolve mesmo quando não ocorre subalimentação no dia anterior (CORWIN, 2004). De fato, a falha em ganhar peso corporal em excesso é uma característica comum dos modelos animais de compulsão (CORWIN et al., 2011) e também é típica da compulsão alimentar humana. Estima-se que cerca de 35% das pessoas que comem compulsivamente têm IMC ≥ 30 (CORWIN et al., 2011).

Esse resultado sugere que o modelo utilizado permite investigar compulsão alimentar dissociada do desenvolvimento de obesidade, uma distinção importante, considerando que a obesidade pode representar uma variável confundidora em estudos sobre regulação do consumo alimentar e recompensa. Modelos que avaliam isoladamente a compulsão alimentar sem desencadear ganho de peso excessivo têm sido valorizados por oferecerem maior especificidade na investigação de mecanismos neurobiológicos e farmacológicos subjacentes ao comportamento compulsivo

(BUTLER; PERRINI; ECKEL, 2021). Além disso, o fato de o protocolo ter sido capaz de desencadear comportamento de *binge* sem necessidade de indução de estresse, restrição alimentar ou alteração do ciclo circadiano reforça sua validade como modelo translacional, aumentando a aplicabilidade do paradigma para estudos que buscam explorar intervenções farmacológicas ou as alterações neurobiológicas de maneira mais controlada, minimizando fatores externos que poderiam interferir nos desfechos.

Estudos prévios mostraram que quando o alimento palatável – nesses casos utilizam-se normalmente gordura vegetal pura ou gordura sólida hidrogenada - é fornecido por 1 a 2 horas todos os dias, o consumo não muda muito ao longo do tempo e as ingestões geralmente ficam em torno de 2 g (aproximadamente 18 kcal) (DIMITRIOU et al., 2000; CORWIN et al., 1998). No entanto, quando a gordura vegetal é fornecida esporadicamente, as ingestões durante o período de acesso limitado aumentam ao longo de várias semanas para aproximadamente 4 a 6 g (aproximadamente 36 a 54 kcal), tornando-se significativamente maiores do que as dos animais com acesso diário ao alimento palatável. A compulsão alimentar é definida, operacionalmente, neste modelo quando a ingestão do alimento palatável no grupo de acesso esporádico excede a do grupo de acesso diário. Dessa forma, após cerca de 4 semanas, o grupo esporádico consome tanto ou mais alimento palatável em 1–2 horas quanto os animais com acesso contínuo ao alimento palatável consomem em 24 horas (DIMITRIOU et al., 2000; CORWIN et al., 1998). Além disso, o aumento da ingestão de alimento palatável ocorre no grupo esporádico mesmo com acesso contínuo à ração; ou seja, apenas o acesso ao alimento palatável é limitado. Na maioria dos estudos prévios, incluem-se grupos com acesso diário limitado como controles para palatabilidade e como comparação do efeito da imprevisibilidade do período limitado de tempo em que o alimento palatável está disponível. Nesses estudos, o grupo com acesso diário e limitado ao alimento palatável é considerado o controle “normal”, contra o qual a compulsão alimentar do grupo com acesso esporádico é comparada.

No presente estudo, não utilizamos o grupo controle “normal” com acesso diário e limitado ao chocolate, visando reduzir o número de animais por orientação da CEUA da UFSC, uma vez que esse fenômeno já foi relatado em machos e fêmeas, em diferentes linhagens e em várias faixas etárias (CORWIN et al., 1998; DIMITRIOU et al., 2000; THOMAS et al., 2002). Embora na maioria dos estudos a gordura vegetal tenha sido utilizada, outros alimentos palatáveis também foram empregados,

incluindo soluções de sacarose, diversas concentrações de gordura apresentadas como emulsões sólidas, dietas ricas em gordura e misturas de gordura/sacarose (BERNER et al., 2009; CZYZYK et al., 2010; DAVIS et al., 2007; KINZIG et al., 2008; MCGEE et al., 2010; RAO et al., 2008; WONG et al., 2009). No presente estudo, optou-se pelo chocolate ao leite como alimento palatável após um estudo piloto utilizando margarina *versus* chocolate ao leite. Essa escolha considerou, principalmente, a forma de apresentação da recompensa, bem como características de textura e consistência sólida do chocolate, que além de se assemelhar à ração triturada, facilitou a mensuração do consumo e do desperdício durante as sessões de *binge*.

A escolha do alimento palatável é um ponto crítico, uma vez que é importante que o alimento seja prontamente consumido, mas que não promova o consumo em excesso a ponto de impedir a detecção de diferenças entre grupos (esporádico *versus* diário). Nesses estudos com acesso “esporádico *versus* diário”, se ambos os grupos consumirem grandes quantidades, a ingestão compulsiva pode não ser distinguida daquela induzida simplesmente pela palatabilidade do alimento. Por exemplo, ratos consumiram grandes quantidades (5–9 g) de emulsões de gordura sólida durante o período de acesso limitado e as ingestões não diferiram entre grupos diário e esporádico (RAO et al., 2008). A ausência de diferença entre grupos também foi relatada quando dietas ricas em gordura, misturas açúcar/gordura e certas soluções adoçadas com açúcar que foram usadas como alimento palatável (BERNER et al., 2009; CZYZYK et al., 2010; DAVIS et al., 2007; KINZIG et al., 2008; MCGEE et al., 2010; WOJNICKI et al., 2007; WONG et al., 2009). Curiosamente, diferenças comportamentais e farmacológicas foram relatadas entre grupos esporádico e diário mesmo quando a ingestão durante o período de acesso não diferiu entre os grupos (por exemplo, MCGEE et al., 2010; RAO et al., 2008; CORWIN & WOJNICKI, 2009). No entanto, mesmo nesses casos, a ingestão foi relativamente grande. Se a ingestão do alimento palatável for limitada durante um período inicial de aproximadamente 5 semanas (por exemplo, permitindo consumo máximo de 2 g), a compulsão subsequente é atenuada quando o consumo deixa de ser limitado (WOJNICKI et al., 2008). Dessa forma, a mera exposição ao alimento palatável e a possibilidade de experimentá-lo não são suficientes para induzir o comer compulsivo. Os animais precisam ser capazes de se “empanturrar” quando o alimento está disponível para que o comportamento de compulsão alimentar se expresse posteriormente.

Vale ressaltar que, além de consumir mais durante o período de acesso limitado, animais que desenvolvem o fenótipo de compulsão alimentar esporádica também se esforçam mais para obter a recompensa em sessões de autoadministração operantes. O ponto de interrupção em esquemas de razão progressiva, que indica o esforço máximo para adquirir a recompensa, aumenta ao longo do tempo em ratos com acesso esporádico à gordura vegetal (WOJNICKI et al., 2006) e é significativamente maior do que em ratos com acesso diário (WOJNICKI et al., 2010). A resposta em razão progressiva à sacarose após privação alimentar também foi maior em ratos com acesso esporádico à gordura vegetal adoçada do que em ratos com acesso diário (MCGEE et al., 2010). A resposta em razão progressiva é considerada uma medida comportamental de motivação induzida pelo aprendizado instrumental associado à recompensa (ARNOLD & ROBERTS, 1997), o que sugere que circuitos relacionados à recompensa podem ser recrutados de modo distinto em condições de consumo esporádico *versus* diário.

Em conjunto, os resultados obtidos no presente estudo demonstram que o protocolo utilizado apresenta forte validade de face ao reproduzir características observadas clinicamente no TCAP e validade de constructo ao induzir compulsão alimentar por mecanismo plausível e fundamentado na literatura. Esses dados respaldam o uso deste modelo como ferramenta experimental robusta para investigação de intervenções terapêuticas direcionadas à compulsão alimentar.

Ainda que nenhum dos tratamentos (lisdexanfetamina e extrato de *Cannabis* rico em CBD) tenha promovido alteração significativa no consumo de chocolate nas sessões de *binge*, a ausência de efeito da lisdexanfetamina sobre o comportamento compulsivo diverge de achados prévios da literatura, o que pode estar relacionada a particularidades do modelo empregado. Embora a lisdexanfetamina atue aumentando a disponibilidade de dopamina e noradrenalina em regiões como córtex pré-frontal e corpo estriado áreas-chave no controle da impulsividade e da motivação, essa modulação não foi suficiente para inibir o consumo compulsivo no presente protocolo. Uma possível explicação é a intensidade (robustez) do comportamento induzido. Evidências clínicas indicam maior eficácia da lisdexanfetamina no tratamento de casos leves de TCAP, com resposta menos consistente em casos graves ou com sintomas mais heterogêneos, nos quais a desregulação neurobiológica pode ser mais pronunciada e resistente ao tratamento farmacológico (HEO & DUGGAN, 2018). Nesse contexto, é possível que o modelo animal utilizado tenha induzido um padrão

comportamental mais robusto e refratário, compatível com formas moderadas a graves de compulsão alimentar, o que explicaria a ausência de resposta ao controle positivo. Tal hipótese reforça a importância de avaliar a sensibilidade do modelo frente a diferentes intensidades de compulsão e de considerar esse aspecto na interpretação dos achados farmacológicos.

O extrato de *Cannabis sativa* utilizado no presente estudo foi fitoquimicamente caracterizado como predominantemente rico em CBD, porém ele é constituído por múltiplos compostos químicos, incluindo outros fitocanabinoides e terpenos em menores concentrações, que não foram analisadas. Nesse sentido, as propriedades farmacológicas de extratos podem variar conforme sua composição, incluindo presença ou ausência de fitocanabinoides com propriedades descritas no controle do apetite, como a tetrahidrocanabivarina (THCV), que parece modular o sistema endocanabinoide por antagonismo/ modulação negativa dos receptores CB1, podendo impactar mecanismos envolvidos na regulação do consumo alimentar (ABIOYE et al., 2020). A ausência de THCV (ou a presença em traços, uma vez que esse composto não foi analisado) no extrato utilizado nesse estudo é um fator relevante, já que esse composto tem sido apontado como, com efeitos anorexígenos em modelos pré-clínicos e anedoticamente em humanos. Assim, ainda que no presente estudo não tenha sido observado um potencial efeito anti-compulsivo do extrato de *Cannabis* de amplo espectro rico em CBD, são necessários mais estudos antes de se esgotar a investigação do potencial terapêutico dos fitocanabinoides isolados ou de produtos da *Cannabis* sobre a compulsão alimentar.

Além disso, o CBD, por si só, tem demonstrado efeitos ansiolíticos, antidepressivos e anti-convulsivantes bem caracterizados. Entretanto, sua ação moduladora sobre circuitos dopaminérgicos mesolímbicos que regulam o comportamento alimentar pode ser sutil, o que pode contribuir para a ausência de efeito no comportamento de comer compulsivo, apesar da sugestão de modulação comportamental no teste de borrifagem de sacarose em animais naïve. Essa dissociação entre efeitos emocionais e alimentares reforça a hipótese de que o CBD, presente na formulação do extrato de *Cannabis*, na dosagem e no regime de tratamento utilizados, pode não ter sido suficiente para interferir nos mecanismos motivacionais dopaminérgicos associados ao reforço alimentar. Cabe ainda destacar que o extrato foi administrado pela via oral voluntária em esquema agudo (mesmo quando foram 2 administrações no período de 24h), o que também pode ter

influenciado sua biodisponibilidade central. Estudos apontam que o CBD possui farmacocinética complexa, com absorção oral variável e extensa metabolização hepática, dificultando a obtenção de concentrações cerebrais elevadas em curto prazo (LIRIO et al., 2024; MARTINEZ NAYA et al., 2023). Assim, é possível que regimes crônicos e/ou extratos enriquecidos com outros fitocanabinoides sejam capazes de impactar de forma robusta o comportamento alimentar compulsivo. Essas observações reforçam a necessidade de caracterização mais refinada dos extratos utilizados, bem como e de estudos comparativos entre formulações com diferentes perfis fitoquímicos ou o uso de compostos isolados.

No teste do LCE realizado após o protocolo de compulsão alimentar e a administração farmacológica, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em nenhum dos parâmetros avaliados. Esses achados indicam que a exposição aos tratamentos com lisdexanfetamina ou com o extrato rico em CBD não modificou o comportamento dos animais no LCE nas condições testadas. A ausência de efeito sobre o número de entradas nos braços fechados, um parâmetro utilizado como medida indireta de atividade locomotora também sugere que os tratamentos não interferiram de forma relevante na capacidade exploratória das ratas. Isso é importante porque reduz a possibilidade de que os desfechos sobre consumo e responsividade comportamental tenham sido confundidos por alterações locomotoras. Além disso, a ausência de efeito ansiolítico do extrato pode estar relacionada à via, dose, esquema terapêutico (posologia) e composição do extrato, implicando interações farmacológicas complexas entre fitocanabinoides. Assim, os dados do LCE corroboram a interpretação de que os tratamentos empregados não afetaram diretamente ansiedade/locomoção detectáveis nesse teste, permitindo interpretar os resultados do protocolo de compulsão alimentar com maior confiança.

Cabe destacar que o extrato utilizado corresponde a uma formulação vegetal complexa de *Cannabis sativa*, e não a CBD isolado, implicando a presença de múltiplos canabinoides, terpenos e outros compostos bioativos (ANDRÉ et al., 2024). A ausência de THCV e a predominância de CBD podem ter influenciado os resultados observados, considerando o papel modulador das interações fitoquímicas (efeito entourage). Assim, a investigação dos efeitos de extratos vegetais requer caracterização fitoquímica detalhada e comparação sistemática com formulações isoladas.

Algumas limitações metodológicas devem ser consideradas: (i) o número reduzido de animais por grupo pode ter limitado o poder estatístico para detectar efeitos sutis; (ii) o uso de um único tipo de alimento palatável restringe a generalização dos achados; e (iii) a ausência de análises neurobiológicas limita inferências diretas sobre os mecanismos envolvidos.

Apesar dessas limitações, o estudo contribui para o entendimento dos efeitos comportamentais de um extrato de *Cannabis sativa* rico em CBD sobre o comportamento alimentar compulsivo e reforça a robustez do modelo empregado, capaz de induzir binge eating em ratas híidas sem indução de ganho de peso. Em síntese, os resultados indicam que o extrato rico em CBD, nas condições testadas, não exerceu efeito anti-compulsivo robusto, embora tenha apresentado potencial modulador da responsividade hedônica. A lisdexanfetamina, por sua vez, não foi eficaz neste modelo, sugerindo limitações na validade preditiva para fenótipos mais resistentes. Estudos futuros deverão explorar regimes de administração crônica, perfis fitoquímicos alternativos, bem como abordagens integradas envolvendo análises comportamentais, neuroquímicas e moleculares, visando aprofundar a compreensão da neurobiologia da compulsão alimentar e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e personalizadas.

Por fim, o presente estudo levanta dois questionamentos importantes: (i) será que os animais desenvolveram um perfil de comportamento de comer compulsivo tão robusto, possivelmente, por conta alta palatabilidade do chocolate em comparação à gordura vegetal utilizada em estudos anteriores que nem a lisdexanfetamina (que outrora foi eficaz como controle positivo), nem o extrato rico em CBD foram capazes de suprimir o consumo exagerado durante o as sessões de *binge*? (ii) Quais mudanças neurobiológicas ocorreram ao longo da exposição esporádica e intermitente ao chocolate que se relacionam com as alterações observadas no comportamento alimentar das ratas? Claramente, as ratas aprenderam a comer compulsivamente o chocolate, sugerindo participação de neurocircuitos de aprendizagem e recompensa induzida por estímulo apetitivo. Em modelos que mimetizam dependência de açúcar, por exemplo, roedores aprendem a consumir alimentos palatáveis quando privados de alimento; parte do substrato neural que impulsiona o consumo nesses modelos envolve a neurocircuitaria recrutada no aprendizado de associações entre estímulos ambientais/interoceptivos e a disponibilidade do alimento palatável (HOLLAND & PETROVICH, 2005) ou ao acesso

limitado à recompensa. Assim, mais estudos são necessários para esclarecer os mecanismos neurobiológicos envolvidos, incluindo adaptações em circuitos de saliência motivacional e recompensa que possam contribuir para o comportamento de compulsão alimentar observado nesse estudo.

11. CONCLUSÃO

O presente estudo investigou os efeitos de um extrato de *Cannabis sativa* rico em canabidiol (CBD) sobre o comportamento alimentar de ratas Wistar expostas a um modelo validado de Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP), induzido pela exposição intermitente ao chocolate. O protocolo experimental foi eficaz em promover o comportamento compulsivo, evidenciado pelo aumento progressivo da ingestão de chocolate em curtos períodos de tempo, padrão compatível com a literatura e coerente com o fenótipo descrito para o TCAP no DSM-5-TR.

No entanto, tanto a lisdexanfetamina — considerada na literatura como um controle farmacológico positivo — quanto o extrato de *Cannabis* não foram capazes de atenuar o comportamento de comer compulsivo. A ausência de resposta à lisdexanfetamina sugere que o modelo adotado pode ter produzido um fenótipo mais robusto e resistente à intervenção farmacológica. De forma semelhante, o extrato rico em CBD não modulou o consumo compulsivo, o que pode estar relacionado à sua composição fitoquímica, ao perfil de fitocanabinoides minoritários presentes, ou ainda à dose empregada.

Apesar disso, observou-se que a administração aguda do extrato reduziu o tempo de lambertura no teste de borrifagem de sacarose, indicando possível modulação de aspectos hedônicos ou emocionais da recompensa. Esses achados reforçam a complexidade do comportamento compulsivo e destacam a necessidade de estudos futuros utilizando protocolos com esquemas terapêuticos repetidos, formulações com diferentes perfis de fitocanabinoides ou, ainda, fitocanabinoides isolados com potencial efeito anorexígeno — como a THCV — para investigar seu impacto na supressão da compulsão alimentar.

12. REFERÊNCIAS

ABIOYE, A.; AYODELE, O.; MARINKOVIC, A.; PATIDAR, R.; AKINWEKOMI, A.; SANYAOLU, A. Δ 9-tetrahydrocannabivarin (THCV): a commentary on potential therapeutic benefit for the management of obesity and diabetes. *Journal of Cannabis Research*, v. 2, n. 1, p. 6, 2020. DOI: 10.1186/s42238-020-0016-7.

AKBAS, F.; GASTEYGER, C.; SJÖDIN, A.; ASTRUP, A.; LARSEN, T. M. A critical review of the cannabinoid receptor as a drug target for obesity management. *Obesity Reviews*, v. 10, n. 1, p. 58-67, 2009. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2008.00520.x.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5-TR. 5. ed. rev. Arlington: *American Psychiatric Publishing*, 2022. Disponível em: <https://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425787>.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. The diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). 5th ed. Washington, DC: *American Psychiatric Association*, 2013. Disponível em: <https://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>.

ANASTASIO, N. C. et al. Convergent neural connectivity in motor impulsivity and high-fat food binge-like eating in male Sprague-Dawley rats. *Neuropsychopharmacology*, v. 44, n. 10, p. 1752-1761, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0394-8>.

ANDERMANN, M. L.; LOWELL, B. B. Toward a wiring diagram understanding of appetite control. *Neuron*, v. 95, n. 4, p. 757-778, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.014>.

ANDRÉ, R. et al. The entourage effect in cannabis medicinal products: a comprehensive review. *Pharmaceuticals (Basel)*, v. 17, n. 11, p. 1543, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ph17111543>.

APPOLINÁRIO, J. C.; COUTINHO, W.; PÓVOA, L. C. O transtorno do comer compulsivo no consultório endocrinológico: comunicação preliminar. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 44, p. 46-49, 1995.

ARNOLD, J. M.; ROBERTS, D. C. A critique of fixed and progressive ratio schedules used to examine the neural substrates of drug reinforcement. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, v. 57, n. 3, p. 441-447, 1997. DOI: 10.1016/S0091-3057(96)00445-5.

BERGLUND, E. D. et al. Serotonin 2C receptors in pro-opiomelanocortin neurons regulate energy and glucose homeostasis. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 123, n. 12, p. 5061-5070, 2013. DOI: 10.1172/JCI70338.

BERNER, L. A. et al. Baclofen suppresses binge eating of pure fat but not a sugar-rich or sweet-fat diet. *Behavioural Pharmacology*, v. 20, p. 631-634, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e328331ba47>.

BERRIDGE, K. C.; HO, C. Y.; RICHARD, J. M.; DIFELICEANTONIO, A. G. The tempted brain eats: pleasure and desire circuits in obesity and eating disorders. *Brain Research*, v. 1350, p. 43-64, 2010. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.04.003.

BERRIDGE, K. C.; ROBINSON, T. E. Liking, wanting, and the incentive-sensitization theory of addiction. *American Psychologist*, v. 71, n. 8, p. 670-679, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1037/amp0000059>.

BERTHOUD, H. R. Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: who is the boss? *Current Opinion in Neurobiology*, v. 21, n. 6, p. 888-896, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.09.004>.

BI, G.-H. et al. Cannabidiol inhibits sucrose self-administration by CB1 and CB2 receptor mechanisms in rodents. *Addiction Biology*, v. 25, n. 4, e12783, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/adb.12783>.

BLESSING, E. M. et al. Cannabidiol as a potential treatment for anxiety disorders. *Neurotherapeutics*, v. 12, n. 4, p. 825-836, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0387-1>.

BORGES, M. B. F. Estudo do transtorno da compulsão alimentar periódica em população de obesos e sua associação com depressão e alexitimia. 1998. Dissertação (Mestrado em Psiquiatria) – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 1998. Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/items/70e61bf9-41dc-45ad-a679-b7857a3fe126>.

BOURDY, R.; BEFORT, K. The role of the endocannabinoid system in binge eating disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 11, p. 9574, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms24119574>.

BUTLER, M. J.; PERRINI, A. A.; ECKEL, L. A. The role of the gut microbiome, immunity, and neuroinflammation in the pathophysiology of eating disorders. *Nutrients*, v. 13, n. 2, p. 500, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu13020500>.

CAMPOS, A. C. et al. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, v. 367, p. 3364-3378, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1098/rstb.2011.0389>.

CARAI, M. A.; COLOMBO, G.; MACCIONI, P.; GESSA, G. L. Efficacy of rimonabant and other cannabinoid CB1 receptor antagonists in reducing food intake and body weight: preclinical and clinical data. *CNS Drug Reviews*, v. 12, n. 2, p. 91-99, 2006. DOI: 10.1111/j.1527-3458.2006.00091.x.

CARDINAL, P. et al. Hypothalamic CB1 cannabinoid receptors regulate energy balance in mice. *Endocrinology*, v. 153, n. 9, p. 4136-4143, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/en.2012-1405>.

CHRISTOFFEL, D. J. et al. Input-specific modulation of murine nucleus accumbens differentially regulates hedonic feeding. *Nature Communications*, v. 12, art. 2135, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22430-7>.

CHWYL, C.; BERRY, M. P.; MANASSE, S. M.; FORMAN, E. M. Rethinking emotional eating: retrospective and momentary indices of emotional eating represent distinct constructs. *Appetite*, v. 167, p. 105604, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2021.105604>.

COLIZZI, M.; WELTENS, N.; MCGUIRE, P.; VAN OUDENHOVE, L.; BHATTACHARYYA, S. Descriptive psychopathology of the acute effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol administration in humans. *Brain Sciences*, v. 9, n. 4, p. 93, 2019. DOI: 10.3390/brainsci9040093.

CONE, R. D. Studies on the physiological functions of the melanocortin system. *Endocrine Reviews*, v. 27, n. 7, p. 736-749, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/er.2006-0034>.

CORANDER, M. P.; RIMMINGTON, D.; CHALLIS, B. G.; O'RAHILLY, S.; COLL, A. P. Loss of agouti-related peptide does not significantly impact the phenotype of murine POMC deficiency. *Endocrinology*, v. 152, n. 5, p. 1819-1828, 2011. DOI: 10.1210/en.2010-1450.

CORWIN, R. L. Binge-type eating induced by limited access in rats does not require energy restriction on the previous day. *Appetite*, v. 42, n. 2, p. 139-142, 2004. DOI: 10.1016/j.appet.2003.08.010.

CORWIN, R. L. et al. Limited access to a dietary fat option affects ingestive behavior but not body composition in male rats. *Physiology & Behavior*, v. 65, p. 545-553, 1998. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(98\)00201-7](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(98)00201-7).

CORWIN, R. L.; AVENA, N. M.; BOGGIANO, M. M. Feeding and reward: perspectives from three rat models of binge eating. *Physiology & Behavior*, v. 104, n. 1, p. 87-97, 2011. DOI: 10.1016/j.physbeh.2011.04.041.

CORWIN, R. L.; WOJNICI, F. H. Baclofen, raclopride, and naltrexone differentially affect intake of fat and sucrose under limited access conditions. *Behavioural Pharmacology*, v. 20, p. 537-548, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e3283313168>.

COUTINHO, W. Estudo da compulsão alimentar periódica em pacientes que procuram tratamento médico para emagrecer. 2000. Tese (Doutorado em Psiquiatria) – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2000. Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/items/49bac33c-684e-46a9-9b80-90d23c04fc1b>.

COWLEY, M. A. et al. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature*, v. 411, n. 6836, p. 480-484, 2001. DOI: 10.1038/35078085.

CURIONI, C.; ANDRÉ, C. Rimonabant for overweight or obesity. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 4, art. CD006162, 2006. DOI: 10.1002/14651858.CD006162.pub2.

CZYZYK, T. A.; SAHR, A. E.; STATNICK, M. A. A model of binge-like eating behavior in mice that does not require food deprivation or stress. *Obesity*, v. 18, p. 18-24, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/oby.2010.46>.

DAVIS, J. F. et al. Comparison of hydrogenated vegetable shortening and nutritionally complete high-fat diet on limited access-binge behavior in rats. *Physiology & Behavior*, v. 92, p. 924-930, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.06.024>.

DE CARVALHO, C. R. et al. The ERK phosphorylation levels in the amygdala predict anxiety symptoms in humans and MEK/ERK inhibition dissociates innate and learned defensive behaviors in rats. *Molecular Psychiatry*, v. 26, n. 12, p. 7257-7269, 2021. DOI: 10.1038/s41380-021-01203-0.

DE CARVALHO, C. R.; TAKAHASHI, R. N. Cannabidiol disrupts the reconsolidation of contextual drug-associated memories in Wistar rats. *Addiction Biology*, v. 22, n. 3, p. 742-751, 2017. DOI: 10.1111/adb.12366.

DIMITRIOU, S. G.; RICE, H. B.; CORWIN, R. L. Effects of limited access to a fat option on food intake and body composition in female rats. *International Journal of Eating Disorders*, v. 28, p. 436-445, 2000. Disponível em: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-108X\(200012\)28:4<436::AIDEAT6>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-108X(200012)28:4<436::AIDEAT6>3.0.CO;2-W).

DIPATRIZIO, N. V. Endocannabinoids in the gut. *Cannabis and Cannabinoid Research*, v. 1, n. 1, p. 67-77, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/can.2015.0001>.

DODD, G. T. et al. Insulin regulates POMC neuronal plasticity to control glucose metabolism. *eLife*, v. 7, e38704, 2018. DOI: 10.7554/eLife.38704.

EGAWA, M.; YOSHIMATSU, H.; BRAY, G. A. Neuropeptide Y suppresses sympathetic activity to interscapular brown adipose tissue in rats. *American Journal of Physiology*, v. 260, n. 2, pt. 2, p. R328-R334, 1991. DOI: 10.1152/ajpregu.1991.260.2.R328.

ELIAS, C. F. et al. Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the lateral hypothalamic area. *Neuron*, v. 23, n. 4, p. 775-786, 1999. DOI: 10.1016/S0896-6273(01)80035-0.

EVERITT, B. J. et al. Neural mechanisms underlying the vulnerability to develop compulsive drug-seeking habits and addiction. *Philosophical Transactions of the*

Royal Society B: Biological Sciences, v. 363, n. 1507, p. 3125–3135, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0089>.

FABRIS, D. et al. Sex-dependent differences in the anxiolytic-like effect of cannabidiol in the elevated plus-maze. *Journal of Psychopharmacology*, v. 36, n. 12, p. 1371–1383, 2022. DOI: 10.1177/02698811221125440.

FAROOQI, I. S. et al. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *The New England Journal of Medicine*, v. 348, n. 12, p. 1085–1095, 2003. DOI: 10.1056/NEJMoa022050.

FARRIMOND, J. A.; WHALLEY, B. J.; WILLIAMS, C. M. Cannabinol and cannabidiol exert opposing effects on rat feeding patterns. *Psychopharmacology*, v. 223, n. 1, p. 117–129, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2697-x>.

FAZZINO, T. L.; ROHDE, K.; SULLIVAN, D. K. Hyper-palatable foods: development of a quantitative definition and application to the US food system database. *Obesity*, v. 27, n. 11, p. 1761–1768, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/oby.22639>.

FERNANDEZ-ARANDA, F.; KARWAUTZ, A.; TREASURE, J. Food addiction: a transdiagnostic construct of increasing interest. *European Eating Disorders Review*, v. 26, n. 6, p. 536–540, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/erv.2645>.

FOLTIN, R. W.; FISCHMAN, M. W.; BYRNE, M. F. Effects of smoked marijuana on food intake and body weight of humans living in a residential laboratory. *Appetite*, v. 11, n. 1, p. 1–14, 1988. DOI: 10.1016/S0195-6663(88)80017-5.

GEHLERT, D. R. et al. Localization of neuropeptide Y messenger ribonucleic acid in rat and mouse brain by in situ hybridization. *Synapse*, v. 1, n. 1, p. 25–31, 1987. DOI: 10.1002/syn.890010106.

GEISLER, C. E.; HAYES, M. R. Metabolic hormone action in the VTA: reward-directed behavior and mechanistic insights. *Physiology & Behavior*, v. 268, art. 114236, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2022.114236>.

GIEL, K. E. et al. Binge eating disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 8, n. 1, p. 16, 2022. DOI: 10.1038/s41572-022-00344-y.

GIEL, K.; ZIPFEL, S.; SCHAG, K. Binge-eating-Störung – state of the art. *Der Nervenarzt*, v. 96, n. 3, p. 238–246, 2025. DOI: 10.1007/s00115-025-01818-6.

GRÜBER, T. et al. The neuroanatomical organization of hypothalamic feeding circuits. In: HOUSTON, T. (ed.). *Masterclass in Neuroendocrinology*. Cham: Springer, 2022. p. 203–223. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-030-86630-3_12.

GUERDJIKOVA, A. I. et al. Update on binge eating disorder. *Medical Clinics of North America*, v. 103, n. 4, p. 669–680, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.02.003>.

GUIMARÃES, F. S. et al. Antianxiety effect of cannabidiol in the elevated plus-maze. *Psychopharmacology*, v. 100, n. 4, p. 558–559, 1990. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF02244012>.

HANCOCK, S. D.; MENARD, J. L.; OLMSTEAD, M. C. Variations in maternal care influence vulnerability to stress-induced binge eating in female rats. *Physiology & Behavior*, v. 85, n. 4, p. 430–439, 2005. DOI: 10.1016/j.physbeh.2005.05.007.

HEAL, D. J. et al. Lisdexamfetamine reduces the compulsive and perseverative behaviour of binge-eating rats in a novel food reward/punished responding conflict model. *Journal of Psychopharmacology*, v. 30, n. 7, p. 662–675, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0269881116647506>.

HEO, Y. A.; DUGGAN, S. T. Lisdexamfetamine: a review in binge eating disorder. *CNS Drugs*, v. 31, n. 11, p. 1015–1022, 2017. DOI: 10.1007/s40263-017-0477-1.

HOLLAND, P. C.; PETROVICH, G. D. A neural systems analysis of the potentiation of feeding by conditioned stimuli. *Physiology & Behavior*, v. 86, n. 5, p. 747–761, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.08.062>.

IANNOTTI, F. A.; DI MARZO, V.; PETROSINO, S. Endocannabinoids and endocannabinoid-related mediators: targets, metabolism and role in neurological disorders. *Progress in Lipid Research*, v. 62, p. 107–128, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2016.02.002>.

IGNATOWSKA-JANKOWSKA, B.; JANKOWSKI, M. M.; SWIERGIEL, A. H. Cannabidiol decreases body weight gain in rats: involvement of CB2 receptors. *Neuroscience Letters*, v. 490, n. 1, p. 82–84, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.12.031>.

ISINGRINI, E. et al. Association between repeated unpredictable chronic mild stress (UCMS) procedures with a high fat diet: a model of fluoxetine resistance in mice. *PLoS One*, v. 5, n. 4, e10404, 2010. DOI: 10.1371/journal.pone.0010404.

JOHNSON, P. M.; KENNY, P. J. Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nature Neuroscience*, v. 13, p. 635–641, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nn.2519>.

JORDAN, C. J.; XI, Z. X. Progress in brain cannabinoid CB2 receptor research: from genes to behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 98, p. 208–220, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.12.026>.

JUARASCIO, A. S. et al. Reward retraining: a pilot randomized controlled trial of a novel treatment approach for transdiagnostic binge eating. *International Journal of Eating Disorders*, v. 56, n. 5, p. 662–670, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/eat.23937>.

KALRA, S. P. et al. Neuropeptide Y secretion increases in the paraventricular nucleus in association with increased appetite for food. *Proceedings of the National Academy*

of Sciences of the United States of America, v. 88, n. 23, p. 10931–10935, 1991. DOI: 10.1073/pnas.88.23.10931.

KASZEWSKA, M. et al. Perspectives of cannabis-based medicines in a view of pharmacokinetic studies of Δ^9 -THC and CBD in humans. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 192, art. 118673, 2025. DOI: 10.1016/j.biopha.2025.118673.

KENNY, P. J. Reward mechanisms in obesity: new insights and future directions. *Neuron*, v. 69, n. 4, p. 664–679, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.016>.

KESKI-RAHKONEN, A. Epidemiology of binge eating disorder: prevalence, course, comorbidity, and risk factors. *Current Opinion in Psychiatry*, v. 34, n. 6, p. 525–531, 2021. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000750.

KESSLER, R. C. et al. The prevalence and correlates of binge eating disorder in the WHO World Mental Health Surveys. *Biological Psychiatry*, v. 73, n. 9, p. 904–914, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.11.020>.

KESSLER, R. M. et al. The neurobiological basis of binge-eating disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 63, p. 223–238, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.01.013>.

KING, C. M.; HENTGES, S. T. Relative number and distribution of murine hypothalamic proopiomelanocortin neurons innervating distinct target sites. *PLoS One*, v. 6, n. 10, e25864, 2011. DOI: 10.1371/journal.pone.0025864.

KINZIG, K. P.; HARGRAVE, S. L.; HONORS, M. A. Binge-type eating attenuates corticosterone and hypophagic responses to restraint stress. *Physiology & Behavior*, v. 95, p. 108–113, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2008.04.026>.

KIRKHAM, T. C. et al. Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. *British Journal of Pharmacology*, v. 136, n. 4, p. 550–557, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704767>.

KOLA, B. et al. The orexigenic effect of ghrelin is mediated through central activation of the endogenous cannabinoid system. *PLoS One*, v. 3, n. 3, e1797, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001797>.

KONG, W. et al. A role for arcuate cocaine- and amphetamine-regulated transcript in hyperphagia, thermogenesis, and cold adaptation. *The FASEB Journal*, v. 17, n. 12, p. 1688–1690, 2003. DOI: 10.1096/fj.02-0805fje.

KRASHES, M. J. et al. Rapid versus delayed stimulation of feeding by the endogenously released AgRP neuron mediators GABA, NPY, and AgRP. *Cell Metabolism*, v. 18, n. 4, p. 588–595, 2013. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.09.009.

KRISTENSEN, P. et al. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature*, v. 393, n. 6680, p. 72–76, 1998. DOI: 10.1038/29993.

LEENAERTS, N. et al. The neurobiological reward system and binge eating: a critical systematic review of neuroimaging studies. *International Journal of Eating Disorders*, v. 55, n. 11, p. 1421–1458, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/eat.23776>.

LEITE, C. E.; MOCELIN, C. A.; PETERSEN, G. O.; LEAL, M. B.; THIESEN, F. V. Rimonabant: an antagonist drug of the endocannabinoid system for the treatment of obesity. *Pharmacological Reports*, v. 61, n. 2, p. 217–224, 2009. DOI: 10.1016/S1734-1140(09)70025-8.

LEVALLIUS, J. et al. Binge eating and addictive-like behaviours in males and females. *Psychological Reports*, v. 125, n. 1, p. 148–166, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0033294120971750>.

LINARES, I. M. et al. Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 41, n. 1, p. 9–14, 2019. DOI: 10.1590/1516-4446-2017-0015.

LINDGREN, E. et al. Food addiction: a common neurobiological mechanism with drug abuse. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*, v. 23, n. 5, p. 811–836, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.2741/4618>.

LIRIO, P. H. C.; GASPARI, P. D. M.; CAMPOS, A. C. Cannabidiol: pharmacodynamics and pharmacokinetics in the context of neuropsychiatric disorders. *International Review of Neurobiology*, v. 177, p. 11–27, 2024. DOI: 10.1016/bs.irm.2024.05.001.

LIU, M. Y. et al. Sucrose preference test for measurement of stress-induced anhedonia in mice. *Nature Protocols*, v. 13, p. 1686–1698, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41596-018-0011-z>.

LORD, M. N.; NOBLE, E. E. Hypothalamic cannabinoid signaling: consequences for eating behavior. *Pharmacology Research & Perspectives*, v. 12, n. 5, e1251, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/prp2.1251>.

LU, H. C.; MACKIE, K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biological Psychiatry*, v. 79, n. 7, p. 516–525, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.028>.

LUTTER, M.; NESTLER, E. J. Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake. *Journal of Nutrition*, v. 139, n. 3, p. 629–632, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.3945/jn.108.097618>.

LUTZ, B. Neurobiology of cannabinoid receptor signaling. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, v. 22, n. 3, p. 207–222, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.3/blutz>.

MAHLER, S. V.; SMITH, K. S.; BERRIDGE, K. C. Endocannabinoid hedonic hotspot for sensory pleasure: anandamide in nucleus accumbens shell enhances “liking” of a

sweet reward. *Neuropsychopharmacology*, v. 32, n. 11, p. 2267–2278, 2007. DOI: 10.1038/sj.npp.1301376.

MARCO, E. M. et al. The role of the endocannabinoid system in eating disorders: pharmacological implications. *Behavioural Pharmacology*, v. 23, n. 5–6, p. 526–536, 2012. DOI: 10.1097/FBP.0b013e328356c3c9.

MARTINEZ NAYA, N. et al. Molecular and cellular mechanisms of action of cannabidiol. *Molecules*, v. 28, n. 16, p. 5980, 2023. DOI: 10.3390/molecules28165980.

MCCAUGHEY, S. A.; GLENDINNING, J. I. Experience with sugar modifies behavioral but not taste-evoked medullary responses to sweeteners in mice. *Chemical Senses*, v. 38, n. 9, p. 793–802, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/chemse/bjt046>.

MC GEE, H. M. et al. Behavioral effects of withdrawal from sweetened vegetable shortening in rats. *Brain Research*, v. 1350, p. 103–111, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.01.033>.

MCLAUGHLIN, P. J. et al. The cannabinoid CB1 antagonists SR 141716A and AM 251 suppress food intake and food-reinforced behavior in a variety of tasks in rats. *Behavioural Pharmacology*, v. 14, n. 8, p. 583–588, 2003. DOI: 10.1097/00008877-200312000-00002.

MONTELEONE, A. M. et al. Peripheral endocannabinoid responses to hedonic eating in binge-eating disorder. *Nutrients*, v. 9, n. 12, p. 1377, 2017. DOI: 10.3390/nu9121377.

MONTELEONE, A. M. et al. Responses of peripheral endocannabinoids and endocannabinoid-related compounds to hedonic eating in obesity. *European Journal of Nutrition*, v. 55, n. 4, p. 1799–1805, 2016. DOI: 10.1007/s00394-016-1153-9.

MORTON, G. J. et al. Neurobiology of food intake in health and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 15, n. 6, p. 367–378, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrn3745>.

MUSTY, R. E.; SANDS, R. Effects of marijuana extract distillate and cannabidiol on variable interval performance as a function of food deprivation. *Pharmacology*, v. 16, p. 199–205, 1978. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000136767>.

NAKAMURA, Y.; KOIKE, S. Association of disinhibited eating and trait of impulsivity with insula and amygdala responses to palatable liquid consumption. *Frontiers in Systems Neuroscience*, v. 15, art. 647143, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnsys.2021.647143>.

NAVARRETE, M.; ARAQUE, A. Endocannabinoids mediate neuron-astrocyte communication. *Neuron*, v. 57, n. 6, p. 883–893, 2008. DOI: 10.1016/j.neuron.2008.01.029.

ORIO, L. et al. Oleoylethanolamide, neuroinflammation, and alcohol abuse. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, v. 11, p. 490, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00490>.

OU DAT, Q. et al. A narrative review of multifactorial determinants of childhood eating behaviors: insights and interventions using the social ecological model. *Children*, v. 12, n. 3, p. 388, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/children12030388>.

PELLOW, S. et al. Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, v. 14, n. 3, p. 149–167, 1985. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(85\)90031-7](https://doi.org/10.1016/0165-0270(85)90031-7).

PINTO, J. S.; MARTEL, F. Effects of cannabidiol on appetite and body weight: a systematic review. *Clinical Drug Investigation*, v. 42, n. 11, p. 909–919, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40261-022-01205-y>.

PRIMO, M. J. et al. Sucrose preference test: a systematic review of protocols for the assessment of anhedonia in rodents. *European Neuropsychopharmacology*, v. 77, p. 80–92, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2023.08.496>.

PUCCI, M. et al. Endocannabinoid system regulation in female rats with recurrent episodes of binge eating. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 23, p. 15228, 2022. DOI: 10.3390/ijms232315228.

QUARTA, C. et al. POMC neuronal heterogeneity in energy balance and beyond: an integrated view. *Nature Metabolism*, v. 3, n. 3, p. 299–308, 2021. DOI: 10.1038/s42255-021-00345-3.

RAO, R. E. et al. Baclofen, raclopride, and naltrexone differentially reduce solid fat emulsion intake under limited access conditions. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, v. 89, p. 581–590, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.02.013>.

RAYA, J.; GIRARDI, C. E. N.; HIPÓLIDE, D. C. Corticosterone assimilation by a voluntary oral administration in palatable food to rats. *Journal of Applied Animal Welfare Science*, v. 22, n. 1, p. 37–41, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10888705.2018.1471605>.

REHN, S. et al. Behavioural and physiological effects of binge eating: a systematic review and meta-analysis of animal models. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 173, art. 106135, 2025. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2025.106135.

RICHARD, D.; BARABOI, D. Circuitries involved in the control of energy homeostasis and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Treatments in Endocrinology*, v. 3, n. 5, p. 269–277, 2004. DOI: 10.2165/00024677-200403050-00001.

ROH, E.; CHOI, K. M. Hormonal gut-brain signaling for the treatment of obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 4, p. 3384, 2023. DOI: 10.3390/ijms24043384.

ROMANO, A. et al. Central mechanisms mediating the hypophagic effects of oleoylethanolamide and N-acylphosphatidylethanolamines: different lipid signals? *Frontiers in Pharmacology*, v. 6, p. 137, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00137>

SAMANTA, D. Cannabidiol: a review of clinical efficacy and safety in epilepsy. *Pediatric Neurology*, v. 96, p. 24–29, 2019. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.03.014.

SCHERMA, M. et al. Pharmacological modulation of the endocannabinoid signalling alters binge-type eating behaviour in female rats. *British Journal of Pharmacology*, v. 169, n. 4, p. 820–833, 2013. DOI: 10.1111/bph.12014.

SCHIENLE, A. et al. Binge-eating disorder: reward sensitivity and brain activation to images of food. *Biological Psychiatry*, v. 65, n. 8, p. 654–661, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.09.028>.

SCHNEIDER, E.; HIGGS, S.; DOURISH, C. T. Lisdexamfetamine and binge-eating disorder: a systematic review and meta-analysis of the preclinical and clinical data with a focus on mechanism of drug action in treating the disorder. *European Neuropsychopharmacology*, v. 53, p. 49–78, 2021. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2021.08.001.

SCHWARTZ, M. W. et al. Central nervous system control of food intake. *Nature*, v. 404, p. 661–671, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/35007534>.

SCOPINHO, A. A.; GUIMARÃES, F. S.; CORRÊA, F. M. A.; RESSTEL, L. B. M. Cannabidiol inhibits the hyperphagia induced by cannabinoid-1 or serotonin-1A receptor agonists. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, v. 98, n. 2, p. 268–272, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2011.01.007>.

SIMON, J. J. et al. Neural signature of food reward processing in bulimic-type eating disorders. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, v. 11, n. 9, p. 1393–1401, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/scan/nsw049>.

SIQUEIRA, K. S.; APPOLINÁRIO, J. C.; SICHIERI, R. Relationship between binge-eating episodes and self-perception of body weight in a nonclinical sample of five Brazilian cities. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 27, n. 4, p. 290–294, 2005. DOI: 10.1590/S1516-44462005000400007.

SMALL, C. J. et al. Chronic CNS administration of agouti-related protein (AgRP) reduces energy expenditure. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, v. 27, n. 4, p. 530–533, 2003. DOI: 10.1038/sj.ijo.0802253.

SMITH, K. S.; MAHLER, S. V.; PECIÑA, S.; BERRIDGE, K. C. Hedonic hotspots: generating sensory pleasure in the brain. In: KRINGELBACH, M. L.; BERRIDGE, K. C. (eds.). *Pleasures of the brain*. Oxford: Oxford University Press, 2010. p. 27–49.

SOFIA, R. D.; KNOBLOCH, L. C. Comparative effects of various naturally occurring cannabinoids on food, sucrose and water consumption by rats. *Pharmacology*

Biochemistry and Behavior, v. 4, p. 591–599, 1976. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(76\)90243-9](https://doi.org/10.1016/0091-3057(76)90243-9).

SOLINAS, M.; GOLDBERG, S. R.; PIOMELLI, D. The endocannabinoid system in brain reward processes. *British Journal of Pharmacology*, v. 154, n. 2, p. 369–383, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.130>.

SORIA-GÓMEZ, E. et al. The endocannabinoid system controls food intake via olfactory processes. *Nature Neuroscience*, v. 17, n. 3, p. 407–415, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nn.3647>.

SPIERLING, S.; DE GUGLIELMO, G.; KIRSON, D. et al. Insula to ventral striatal projections mediate compulsive eating produced by intermittent access to palatable food. *Neuropsychopharmacology*, v. 45, p. 579–588, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0538-x>.

TEIXEIRA-SANTOS, L.; ALBINO-TEIXEIRA, A.; PINHO, D. An alternative method for oral drug administration by voluntary intake in male and female mice. *Laboratory Animals*, v. 55, n. 1, p. 76–80, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0023677220950782>.

TELLEZ, L. A. et al. A gut lipid messenger links excess dietary fat to dopamine deficiency. *Science*, v. 341, n. 6147, p. 800–802, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.1239275>.

THOMAS, M. A. et al. Effects of aging on food intake and body composition in rats. *Physiology & Behavior*, v. 76, p. 487–500, 2002. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(02\)00800-4](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(02)00800-4).

TIMPER, K.; BRÜNING, J. C. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. *Disease Models & Mechanisms*, v. 10, n. 6, p. 679–689, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1242/dmm.026609>.

VAN SICKLE, M. D. et al. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science*, v. 310, n. 5746, p. 329–332, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.1115740>.

VICKERS, S. P. et al. The pro-drug, lisdexamfetamine (LDX; 0.1–1.5 mg/kg), dose-dependently reduced chocolate bingeing by $\leq 71\%$ without significantly decreasing normal chow intake. *Journal of Psychopharmacology*, v. 29, n. 12, p. 1290–1307, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0269881115615107>.

VITOLO, M. R.; BORTOLINI, G. A.; HORTA, R. L. Prevalência de compulsão alimentar entre universitárias de diferentes áreas de estudo. *Revista de Psiquiatria*, v. 28, n. 1, p. 1–8, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0101-81082006000100004>.

WANG, G. J. et al. Enhanced striatal dopamine release during food stimulation in binge eating disorder. *Obesity*, v. 19, n. 8, p. 1601–1608, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/oby.2011.27>.

WANG, X.; LI, H. Chronic high-fat diet induces overeating and impairs synaptic transmission in feeding-related brain regions. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, v. 15, art. 1019446, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.1019446>.

WILEY, J. L. et al. CB1 cannabinoid receptor-mediated modulation of food intake in mice. *British Journal of Pharmacology*, v. 145, n. 3, p. 293–300, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706157>.

WILLIAMS, C. M.; KIRKHAM, T. C. Anandamide induces overeating: mediation by central cannabinoid (CB1) receptors. *Psychopharmacology*, v. 143, n. 3, p. 315–317, 1999. DOI: 10.1007/s002130050953.

WOJNICI, F. H.; BABBS, R. K.; CORWIN, R. L. Reinforcing efficacy of fat, as assessed by progressive ratio responding, depends upon availability not amount consumed. *Physiology & Behavior*, v. 100, n. 4, p. 316–321, 2010. DOI: 10.1016/j.physbeh.2010.03.004.

WOJNICI, F. H.; JOHNSON, D. S.; CORWIN, R. L. Access conditions affect binge-type shortening consumption in rats. *Physiology & Behavior*, v. 95, n. 5, p. 649–657, 2008. DOI: 10.1016/j.physbeh.2008.09.017.

WOJNICI, F. H.; STINE, J. G.; CORWIN, R. L. Liquid sucrose bingeing in rats depends on the access schedule, concentration and delivery system. *Physiology & Behavior*, v. 92, p. 566–574, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.05.002>.

WONG, K. J.; WOJNICI, F. H.; CORWIN, R. L. Baclofen, raclopride, and naltrexone differentially affect intake of fat/sucrose mixtures under limited access conditions. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, v. 92, p. 528–536, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2009.02.002>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and overweight (fact sheet). Geneva: WHO, 2025. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

YAGIN, N. L. et al. Comparison of endocannabinoids levels, FAAH gene polymorphisms, and appetite regulatory substances in women with and without binge eating disorder: a cross-sectional study. *Nutrition Research*, v. 83, p. 86–93, 2020. DOI: 10.1016/j.nutres.2020.09.001.

YOUSEFVAND, S.; HAMIDI, F. Role of lateral hypothalamus area in the central regulation of feeding. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, v. 28, p. 83, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10989-022-10391-4>.

ZANETTINI, C. et al. Effects of endocannabinoid system modulation on cognitive and emotional behavior. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, v. 5, p. 57, 2011. DOI: 10.3389/fnbeh.2011.00057.

ZHAN, C. et al. Acute and long-term suppression of feeding behavior by POMC neurons in the brainstem and hypothalamus, respectively. *Journal of Neuroscience*, v. 33, n. 8, p. 3624–3632, 2013. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2742-12.2013.

ZHANG, H. Y. et al. Cannabinoid CB2 receptors modulate midbrain dopamine neuronal activity and dopamine-related behavior in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 111, n. 46, p. E5007–E5015, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.1413210111>.

ZHANG, H. Y. et al. Expression of functional cannabinoid CB2 receptor in VTA dopamine neurons in rats. *Addiction Biology*, v. 22, n. 3, p. 752–765, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/adb.12367>.