

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina - Graduação em Nutrição

Amanda Farias Osório

**O EFEITO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE
CONTÍNUA ASSOCIADA À DIETA HIPOCALÓRICA SOBRE O PERFIL DO
CARBOIDRATO INGERIDO POR ADULTOS COM
SOBREPESO OU OBESIDADE**

Porto Alegre

2019

Amanda Farias Osório

**O EFEITO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE
CONTÍNUA ASSOCIADA À DIETA HIPOCALÓRICA SOBRE O PERFIL DO
CARBOIDRATO INGERIDO POR ADULTOS COM
SOBREPESO OU OBESIDADE**

Trabalho de Conclusão de Curso de
Graduação apresentado ao Curso de Nutrição
da Universidade Federal do Rio Grande do
Sul como requisito obrigatório para a
obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Gerchman

Porto Alegre

2019

CIP - Catalogação na Publicação

Osório, Amanda
O EFEITO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE
CONTÍNUA ASSOCIADA À DIETA HIPOCALÓRICA SOBRE O PERFIL
DO CARBOIDRATO INGERIDO POR ADULTOS COM SOBREPESO OU
OBESIDADE / Amanda Osório. -- 2019.
82 f.

Orientador: Fernando Gerchman.

Coorientadora: Carina de Araújo.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Medicina, Curso de Nutrição, Porto Alegre, BR-RS,
2019.

1. Estimulação transcraniana por corrente contínua.
2. dieta hipocalórica. 3. índice glicêmico. 4. carga
glicêmica. I. Gerchman, Fernando, orient. II. de
Araújo, Carina, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

Aos professores do curso de Nutrição da UFRGS, que me ensinaram, semestre a semestre, como exercer minha profissão com seriedade, dignidade, responsabilidade, embasamento científico e amor;

Aos professores do Centro de Ensino Médio Pastor Dohms, que fizeram parte do meu amadurecimento pessoal e acadêmico, e que foram mentores tanto dentro da sala de aula como fora, na construção de uma visão de mundo justa, empática e responsável;

Ao professor Fernando Gerchman e à nutricionista Carina de Araújo, pelo apoio incondicional e por me proporcionarem experiências e oportunidades inigualáveis de crescimento e aprendizado, tanto pessoal quanto profissional;

A professora Cristiane Matté, por ser a minha primeira mentora no campo da pesquisa científica e por todos os ensinamentos prestados;

À minha mãe, que não mediu esforços para me proporcionar as melhores oportunidades para que eu pudesse explorar o meu potencial e chegar onde estou hoje; que é base, segurança e exemplo de mulher;

Ao meu pai, que sempre buscou me ajudar e me apoiar em todas as minhas escolhas;

Ao meu irmão, que me ensinou o verdadeiro significado de superação; que é meu melhor amigo e que sempre me apoiou;

Aos meus amigos, que sempre estiveram comigo, que me apoiaram, vibraram junto e trouxeram leveza para todos os momentos vividos;

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

*“I find that the harder I work, the more
luck I seem to have”*

- Thomas Jefferson

RESUMO

A obesidade é um grande problema de saúde pública. Cada vez mais observamos um padrão alimentar que envolve predominantemente alimentos de alta densidade energética e índice glicêmico (IG). O manejo clássico da obesidade pode provocar alterações neuroendócrinas que favorecem o *craving* alimentar, principalmente por alimentos de alto índice e carga (CG) glicêmicas. A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) consiste em um método não invasivo e seguro de neuromodulação conhecido por apresentar efeitos sobre o *craving*. Sendo assim, este trabalho teve por objetivo avaliar o tipo de carboidrato ingerido por adultos com sobrepeso ou obesidade submetidos a um protocolo de ETCC e à dieta hipocalórica. Trata-se de uma análise secundária de um ensaio clínico randomizado (ECR) duplo-cego, de grupo paralelo e controlado por placebo. O protocolo foi aplicado em adultos residentes da área metropolitana de Porto Alegre, Brasil. A dieta foi avaliada via registros alimentares (RA3d) de três dias em 3 períodos do estudo, além de consultas nutricionais. Foram aferido peso, estatura, circunferência da cintura e do quadril, e realizados o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e hemoglobina glicada (HbA1c). A taxa metabólica basal (TMB) foi avaliada e o IG e CG dos RA3d foram calculados. Os efeitos ao longo do tempo da ETCC entre grupos foram analisados utilizando as equações de estimativas generalizadas (GEE), incluindo os preditores: grupo, tempo e interação grupo versus tempo. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$). De 28 indivíduos, 23 concluíram o estudo. Não houve diferença entre os grupos quanto ao consumo percentual de macronutrientes, nem quanto aos níveis de HbA1c. Não houve diferenças significativas entre os grupos ao longo do tempo quanto à mudança tanto no IG médio (IGM; $p = 0,959$) como na CG (CGM; $p = 0,474$) média por refeição. Entretanto, a redução de IGM e CGM correlacionou-se a uma redução da HbA1c e das glicemias de jejum (GPJ) e de 120 min (G120). Foram observadas correlações positivas para o grupo ativo entre as variáveis Δ IGM vs. Δ HbA1c ($r = 0,698$; $p < 0,017$), Δ CGM vs. Δ G120 ($r = 0,810$; $p = 0,005$), bem como entre o Δ CGM vs. Δ HbA1c ($r = 0,648$; $p = 0,031$). Este efeito não foi observado no grupo placebo. Diante disso, a ETCC parece ser um tratamento adjunto promissor no manejo de distúrbios glicêmicos presentes em patologias como obesidade e diabetes, tendo em vista que um padrão mais saudável de dieta correlacionou-se a melhoras laboratoriais nos pacientes submetidos à técnica.

Palavras-Chave: ETCC; índice Glicêmico; Carga Glicêmica; Dieta Hipocalórica.

ABSTRACT

Obesity is a major public health problem. The current food pattern is predominantly composed by high caloric density and high glycemic index foods. Obesity's classic management can evoke neuroendocrine changes which may lead to food craving, especially by high glycemic index (GI) and glycemic load (GL) foods. Transcranial direct current stimulation (tDCS) consists in a non-invasive and safe neuromodulation technique known to present effects on craving. Therefore, this study aimed to evaluate the type of carbohydrate ingested by overweight or obese adults submitted to a tDCS protocol and to a hypocaloric diet. This is a secondary analysis of a double-blind, placebo-controlled randomized controlled trial (RCT). The protocol was performed in adults who live in Porto Alegre, Brazil, and the metropolitan region. Diet was evaluated through 3-day food records (RA3d), in three different periods, plus nutritional counseling. Weight, height, waist and hip circumferences were assessed. Oral glucose tolerance test (OGTT) and glycated hemoglobin (HbA1c) were also evaluated. Metabolic basal rate (MBT) and GI and GL of the RA3d were calculated. TDCS over-time effects between groups were assessed using generalized estimating equations (GEE), including group, time and group versus time as predictors. The significance value adopted was 5% ($p < 0.05$). Of 28 subjects, 23 completed the study. There was no difference between groups on the percentage consumption of macronutrients or in HbA1c levels. There was no significant differences between groups over time regarding the change in either the average GI (MGI; $p = 0.959$) or the average GL (MGL; $p = 0.474$) per meal. However, the MGI and MGL reduction correlated to HbA1c and fasting glycaemias (FPG) and 120min (G120) reduction. There was a positive correlation between Δ MGL and Δ GPJ, Δ G120 e Δ HbA1c for the active group, and not for the sham. Also, there was a positive correlation for the active group between Δ MGI vs. Δ HbA1c ($r = 0,698$; $p < 0,017$). This effect was not perceived on sham group. Thus, tDCS seems to be a promising adjunct treatment on the management of glycemic disorders observed in pathologies such as obesity

and diabetes, as a more healthy diet pattern correlated to labs improvement on the neurostimulated subjects.

Key-words: tDCS; Glycemic Index; Glycemic Load; Hypocaloric diet.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	20
2	JUSTIFICATIVA	28
3	OBJETIVOS	29
3.1	OBJETIVO GERAL.....	29
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29
4	HIPÓTESE.....	30
5	MATERIAIS E MÉTODOS.....	30
5.1	DELINEAMENTO	30
5.2	POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	31
5.2.1	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	31
5.2.2	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	32
5.3	AMOSTRAGEM E RECRUTAMENTO	35

5.4	PROTOCOLO DO ESTUDO	36
5.4.1	AVALIAÇÃO CLÍNICA	36
5.4.2	AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA.....	36
5.4.3	AVALIAÇÃO LABORATORIAL	37
5.4.4	AVALIAÇÃO METABÓLICA.....	37
5.4.5	AVALIAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR	38
5.4.5.1	AVALIAÇÃO DO ÍNDICE GLICÊMICO E CARGA GLICÊMICA.....	39
5.4.6	INTERVENÇÕES	40
5.4.6.1	ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC).....	41
5.4.6.1.1	ETCC ATIVA.....	42
5.4.6.1.2	ETCC PLACEBO	42
5.4.6.2	INTERVENÇÃO DIETÉTICA	43
5.5	DESFECHOS	44
5.5.1	DESFECHOS PRIMÁRIOS.....	44

5.5.2 DESFECHOS SECUNDÁRIOS.....	45
5.6 PROCEDIMENTOS ESTATÍSTICOS.....	45
5.6.1 CÁLCULO DO TAMANHO AMOSTRAL.....	45
5.6.2 RANDOMIZAÇÃO.....	46
5.6.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	46
6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS E TERMO DE CONSENTIMENTO.....	48
7 LOGÍSTICA DO ESTUDO.....	50
8 RESULTADOS.....	51
9 DISCUSSÃO.....	55
10 CONCLUSÃO.....	60
11 REFERÊNCIAS.....	61

Tabela 1. Tabela Internacional de Valores de Índice e Carga Glicêmicas (2008).....	68
--	----

Tabela 2. Características demográficas e clínicas dos indivíduos com excesso de peso submetidos à dieta hipocalórica e ETCC.....	1
--	---

Tabela 4. Características ajustadas da dieta de indivíduos com excesso de peso submetidos à dieta hipocalórica e ETCC.....	3
Tabela 5. Classificação da carga glicêmica dos alimentos consumidos pelos grupos ativo e placebo nos 3 tempos do estudo.....	4
Tabela 6. Classificação do índice glicêmico das refeições dos grupos ativo e placebo nos 3 tempos do estudo	4
Tabela 7. Valores do TOTG e HbA1c de indivíduos com excesso de peso submetidos à dieta hipocalórica e ETCC no tempo basal e final.....	5
Figura 1. Efeito da ETCC sobre o IGT ao longo dos 3 tempos do estudo para os grupos ativo (laranja) e placebo (azul).	1
Figura 2. Efeito da ETCC sobre o IGM ao longo dos 3 tempos do estudo para os grupos ativo (laranja) e placebo (azul).	1
Figura 3. Efeito da ETCC sobre a CGT ao longo dos 3 tempos do estudo para os grupos ativo (laranja) e placebo (azul).	2
Figura 4. Efeito da ETCC sobre a CGM ao longo dos 3 tempos do estudo para os grupos ativo (laranja) e placebo (azul).	2

Figura 5. Correlação entre a redução da CGM e a redução da GPJ, G120 e HbA1c ao final do estudo entre o grupo ativo (laranja) e o grupo placebo (azul)..... 3

Figura 6. Correlação entre a redução da IGM e a redução da GPJ, G120 e HbA1c ao final do estudo entre o grupo ativo (laranja) e o grupo placebo (azul)..... 3

Apêndice 1: Anamnese e Exame físico 1

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA - *American Diabetes Association*

ATP – Adenosina Trifosfato

CG - *Carga Glicêmica*

CMPT - *Cardiomiopatia Pós-Transplante*

CPFDL – *Córtex Pré Frontal Dorsolateral*

DASH – *Dietary Approches to Stop Hypertension*

DCV - *Doenças Cardiovasculares*

DM1 – *Diabetes Mellitus tipo 1*

DM2 - *Diabetes Mellitus tipo 2*

ECR – *Ensaio Clínico Randomizado*

EMT - *Estimulação Magnética Transcraniana*

ETCC - *Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua*

FPG – **Fasting Plasma Glucose**

GEE – *Equações Estimativas Generalizadas*

GI – *Glycemic Index*

GL – *Glycemic Load*

HbA1C – *Hemoglobina Glicada e Glycated Hemoglobin*

HCPA – *Hospital de Clínicas de Porto Alegre*

IAM – *Infarto Agudo do Miocárdio*

ICQC - *International Carbohydrate Quality Consortium*

IMC – *Índice de Massa Corporal*

IG - *Índice Glicêmico*

IMC – *Índice de Massa Corporal*

Kcal – *Quilocalorias*

MBR – *Metabolic Basal Rate*

MEDdiet – *Dieta Mediterrânea*

MGI – *Mean Glycemic Index*

MGL – *Mean Glycemic Load*

NIDDK - *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*

OGTT – *Oral Glucose Tolerance Test*

OmniHeart – *Optimal Macronutrient Intake to Prevent Heart Disease*

PCr - *Fosfocreatina*

RA3d – *Registros Alimentares de três dias*

RCT – *Randomized Controlled Trial*

SBD – *Sociedade Brasileira de Diabetes*

tDCS – *Transcranial Direct Current Stimulation*

TMB – *Taxa de Metabolismo Basal*

TOTG – *Teste Oral de Tolerância a Glicose*

TSH - *Hormônio tireoestimulante*

UFRGS – *Universidade Federal do Rio Grande do Sul*

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é um grande problema de saúde pública. A ocidentalização da dieta é um fator de grande importância na prevalência da obesidade e na incidência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (HUBERT; FEINLEIB; MCNAMARA; CASTELLI, 1983). Atualmente, o manejo da obesidade é um desafio devido à difícil adesão aos tratamentos clássicos, como a dieta hipocalórica, que pode favorecer o “*food craving*”. O *food craving* é definido como um desejo intenso de comer determinado alimento, buscando-se de uma sensação de recompensa e prazer por parte do indivíduo (REBELLO; GREENWAY, 2016; ZHENG; LENARD; SHIN; BERTHOUD, 2009).

Diante disso, a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) surge como uma técnica promissora de neuromodulação, que vem demonstrando resultados interessantes na melhora à adesão à dieta (LAPENTA; SIERVE; DE MACEDO; FREGNI *et al.*, 2014; JAUCH-CHARA; KISTENMACHER; HERZOG; SCHWARZ *et al.*, 2014), por agir sobre o *food craving* (FREGNI; ORSATI; PEDROSA; FECTEAU *et al.*, 2008; GOLDMAN; BORCKARDT; FROHMAN; O'NEIL *et al.*, 2011; KEKIC; MCCLELLAND; CAMPBELL; NESTLER *et al.*, 2014; MONTENEGRO; OKANO; CUNHA; GURGEL *et al.*, 2012)., que geralmente envolve desejo por alimentos, principalmente carboidratos, de alta densidade calórica e alto índice glicêmico.

Manter uma dieta equilibrada, com baixo IG e CG, parece ser um dos fatores que demonstram benefício na homeostase glicêmica (AUGUSTIN; FRANCESCHI; JENKINS; KENDALL *et al.*, 2002), podendo ter um papel na prevenção de DCNT, e um bom prognóstico sobre a obesidade.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A obesidade é uma doença crônica e progressiva, caracterizada pelo acúmulo de gordura corporal, o qual favorece o desenvolvimento de comorbidades como diabetes mellitus tipo II (DM2), doença cardiovascular (DCV) e alguns tipos de câncer (HUBERT; FEINLEIB; MCNAMARA; CASTELLI, 1983), além de causar prejuízos físicos e sociais (BRAY; KIM; WILDING; FEDERATION, 2017) (TREMMELE; GERDTHAM; NILSSON; SAHA, 2017). Atualmente, a obesidade representa um dos maiores desafios globais em saúde pública (SCHEEN; VAN GAAL, 2014). Sua incidência crescente está intimamente relacionada a elevada ingestão de alimentos ultraprocessados, ricos em açúcares, gorduras e sódio. Estes alimentos possuem maior palatabilidade, favorecendo seu consumo exacerbado (MOZAFFARIAN; HAO; RIMM; WILLETT *et al.*, 2011); associados ao aumento do sedentarismo e do estresse, estes fatores contribuem para a manutenção de um balanço energético positivo e, portanto, incremento de peso corporal (HEYMSFIELD; WADDEN, 2017).

O manejo mais comumente preconizado para o tratamento da obesidade é a dieta hipocalórica. Porém, a conduta restritiva pode levar o indivíduo a adaptações neuroendócrinas, que podem favorecer o “*food craving*”. O *food craving* é uma condição definida como um desejo intenso e urgencial de comer determinado alimento, em busca de uma sensação de recompensa e prazer

que leva, muitas vezes, à falha na aderência ao tratamento dietético proposto (REBELLO; GREENWAY, 2016; ZHENG; LENARD; SHIN; BERTHOUD, 2009).

Nesse contexto, estudos de neuroimagem sugerem que a modificação na atividade de circuitos cerebrais ligados ao comportamento alimentar pode gerar benefícios terapêuticos no tratamento da obesidade (ALONSO-ALONSO, 2013; CARNELL; GIBSON; BENSON; OCHNER *et al.*, 2012; LE; PANNACCIULLI; CHEN; SALBE *et al.*, 2007; PANNACCIULLI; LE; SALBE; CHEN *et al.*, 2007; SCHUR; KLEINHANS; GOLDBERG; BUCHWALD *et al.*, 2009).

Diante disso, surge a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), que consiste em uma técnica de neuromodulação na qual se aplica uma corrente elétrica de muito baixa intensidade (normalmente entre 1 e 2 mA) sobre o escalpo, criando um fluxo elétrico que, de acordo com a área cortical atingida pelos eletrodos, promove efeitos em parâmetros mediados por esta região. Esta técnica não invasiva é comumente utilizada em períodos de até 30 minutos por dia e está embasada na alteração do potencial de repouso da membrana neuronal para induzir alterações da excitabilidade cortical. Ao se utilizar a ETCC, é possível aumentar a excitabilidade (despolarização da membrana através da estimulação anódica) ou diminuí-la (hiperpolarização da membrana através da estimulação catódica) em áreas de interesse do cérebro, porém sem induzir potencial de ação, ou seja, sem induzir disparo neuronal (BRUNONI; NITSCHKE; BOLOGNINI; BIKSON *et al.*, 2012). Os efeitos da ETCC

podem ser observados tanto durante o período de aplicação (efeitos essencialmente neuromodulatórios), quanto após a aplicação, apresentando efeitos neuroplásticos.

Como principais vantagens da ETCC em relação a outras técnicas de neuromodulação não invasiva, tal como a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT), podem ser citadas: o baixo custo, a maior simplicidade de aplicabilidade, a mais fácil portabilidade do equipamento, os poucos efeitos colaterais e a alta tolerabilidade. A ETCC é também uma técnica vantajosa por garantir um bom cegamento das condições ativo *versus* placebo, considerando que possui poucos efeitos colaterais, e os que possui são de fácil replicabilidade na condição placebo. Esta é feita de forma que a corrente elétrica seja desligada após um período curto de exposição, usualmente 30 segundos de estimulação no início e no final do tempo de aplicação, gerando os mesmos efeitos de uma modulação verdadeira (formigamento, coceira leve), mas sem que o tempo de estimulação seja suficiente para gerar modulação cognitiva (GANDIGA; HUMMEL; COHEN, 2006).

Estudos recentes demonstraram reduções significativas de ingestão calórica quando comparadas aos seus controles, principalmente na forma de carboidratos, tanto em sessões únicas de ETCC (LAPENTA; SIERVE; DE MACEDO; FREGNI *et al.*, 2014) quanto em protocolos de estimulações repetitivas (JAUCH-CHARA; KISTENMACHER; HERZOG; SCHWARZ *et al.*, 2014), o que demonstra certa promissoria da ETCC como um potencial

tratamento adjuvante as estratégias já bem definidas para o sobrepeso e obesidade.

Uma das regiões cerebrais que vem sendo alvo de estudo da ETCC é o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL). Esta é uma região cerebral relacionada ao controle cognitivo (ALONSO-ALONSO; WOODS; PELCHAT; GRIGSON *et al.*, 2015), estando envolvida diretamente nas escolhas alimentares. Já foi previamente demonstrado que a modulação do CPFDL por meio da ETCC está associada à redução do consumo alimentar e à redução do *food craving* (FREGNI; ORSATI; PEDROSA; FECTEAU *et al.*, 2008; GOLDMAN; BORCKARDT; FROHMAN; O'NEIL *et al.*, 2011; KEKIC; MCCLELLAND; CAMPBELL; NESTLER *et al.*, 2014; MONTENEGRO; OKANO; CUNHA; GURGEL *et al.*, 2012). Outros estudos indicam que indivíduos com sobrepeso ou obesidade apresentam menor ativação do CPFDL, que está intimamente ligado aos sistemas de memória, recompensa, atenção e controle cognitivo. Diante disso, sua menor ativação pode favorecer comportamentos como impulsividade e descontrole do sistema de recompensa alimentar (GLUCK; VISWANATH; STINSON, 2017), o que pode influenciar no consumo alimentar. Neste contexto, a ETCC, quando anódica, leva à despolarização neuronal e consequente maior ativação da região estimulada (NITSCHKE; PAULUS, 2001), sendo razoável a hipótese de existir benefícios da técnica sobre os parâmetros acima discutidos.

Ademais, diante da magnitude do problema da obesidade e dos seus conhecidos impactos sobre o metabolismo, faz-se interessante analisar o padrão alimentar populacional não só pelo percentual de macronutrientes ingeridos (neste contexto, majoritariamente carboidratos), mas também a qualidade destes nutrientes.

Estudos vêm demonstrando que alimentos com conteúdo similar de carboidratos podem impactar a glicemia de forma diferente, causando diferentes respostas em relação ao perfil metabólico impactando no risco cardiovascular (SACKS; CAREY; ANDERSON; MILLER *et al.*, 2014). Por esta razão, dietas que têm como uma de suas características a alteração do índice glicêmico, como a *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) e a *Optimal Macronutrient Intake to Prevent Heart Disease* (OmniHeart), são recomendadas pelas diretrizes dietéticas para a prevenção de doenças cardiovasculares (SACKS; CAREY; ANDERSON; MILLER *et al.*, 2014).

Cada vez mais o índice glicêmico (IG) e a carga glicêmica (CG) vêm sendo discutidos quanto ao seu impacto sobre a saúde e, especialmente, sobre o sobrepeso e a obesidade. A *American Diabetes Association* (ADA) conceitua índice glicêmico (IG) como o efeito sobre a glicemia gerado pela ingestão de uma quantidade fixa de carboidrato (geralmente 50g) disponível em um determinado alimento, comparado a um alimento controle, como o pão branco ou glicose (JENKINS; WOLEVER; TAYLOR; BARKER *et al.*, 1981; SALMERÓN; MANSON; STAMPFER; COLDITZ *et al.*, 1997). Portanto, o IG é

uma propriedade do alimento em si. Alimentos que possuem carboidratos digeridos, absorvidos e metabolizados rapidamente são considerados de alto IG (IG > 70), enquanto que os metabolizados de forma lenta são considerados de baixo IG (IG <55)(AUGUSTIN; KENDALL; JENKINS; WILLETT *et al.*, 2015).

Já a carga glicêmica (CG) é definida como o produto matemático entre o IG e a quantidade de carboidrato, em gramas, do alimento em questão (BUYKEN; GOLETZKE; JOSLOWSKI; FELBICK *et al.*, 2014; SALMERÓN; MANSON; STAMPFER; COLDITZ *et al.*, 1997).

Alimentos de baixo IG são caracterizados por seu baixo grau de processamento. Trata-se, em sua maioria, de cereais integrais, ricos em fibras e pobres em açúcares refinados, o que confere menor palatabilidade em comparação àqueles de alto IG. Logo, podem não ser a principal escolha dietéticano momento de *craving* alimentar.

Em contrapartida, alimentos de alto IG caracterizam-se pela rápida liberação da glicose na circulação sanguínea, levando à um pico hiperglicêmico e conseqüente maior demanda de produção e secreção de insulina. Este evento, quando em proporções sustentadas, favorece o aumento de citocinas pró-inflamatórias circulantes e conseqüente estado inflamatório (GALLAND, 2010), com dessensibilização de receptores de insulina e resistência local e sistêmica ao hormônio (AUGUSTIN; FRANCESCHI; JENKINS; KENDALL *et al.*, 2002; SHOELSON; HERRERO; NAAZ, 2007).

Tendo em vista a necessidade de maior discussão destes parâmetros, experts no assunto se reuniram em Stresa (Itália), durante 2 dias, para apresentar e discutir as questões relacionadas ao papel do IG, CG e resposta glicêmica dietéticos na prevenção e manejo de doenças crônicas. O consenso estabelecido pelo *International Carbohydrate Quality Consortium* (ICQC) definiu que quanto menor o IG do alimento, mais lentamente o carboidrato é absorvido pelo organismo (AUGUSTIN; KENDALL; JENKINS; WILLETT *et al.*, 2015). Este efeito está relacionado a uma menor resposta glicêmica pós-prandial, fator fisiologicamente benéfico na redução do risco de DM2 e DCV. Estudos ainda demonstram outros benefícios, como menor demanda na produção e liberação de insulina, maior controle glicêmico, redução de triglicerídeos séricos e menores níveis de marcadores inflamatórios (PCR) (AUGUSTIN; FRANCESCHI; JENKINS; KENDALL *et al.*, 2002).

Foi previamente observada uma similaridade entre os fatores de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas, como DM2 e DCV, e fatores de risco para desenvolvimento de resistência à insulina, como a obesidade, o sedentarismo e o alto consumo de alimentos ricos em carboidratos refinados. Esta similaridade sugere que a hiperglicemia poderia ser um preditor destas doenças (AUGUSTIN; FRANCESCHI; JENKINS; KENDALL *et al.*, 2002). O mecanismo proposto considera que as altas concentrações de glicose pós-prandiais aumentam a formação de óxido nítrico que, combinado com o superóxido, formam peroxinitrito, uma potente molécula pró-oxidante que pode

contribuir para o estresse oxidativo e inflamação crônica e aguda (BUYKEN; GOLETZKE; JOSLOWSKI; FELBICK *et al.*, 2014).

A medida que o sobrepeso, obesidade e patologias como o DM2 se tornam mais prevalentes, torna-se necessário ter maior atenção no que tange quantidade e qualidade dos carboidratos ingeridos. Neste contexto, o objetivo deste estudo é avaliar o efeito da eletroestimulação cerebral transcraniana por corrente contínua associada à dieta hipocalórica sobre o perfil dos carboidratos ingeridos por indivíduos com excesso de peso, participantes de um ECR realizado em uma cidade do sul do Brasil, através da análise do índice e carga glicêmica das refeições, durante um protocolo de quatro semanas.

2 JUSTIFICATIVA

Considerando-se os níveis epidêmicos de obesidade e o crescente consumo de alimentos de alta densidade energética e alto índice glicêmico (MOZAFFARIAN; HAO; RIMM; WILLETT *et al.*, 2011), se faz relevante a busca de uma forma não-invasiva e viável de auxiliar no controle destes parâmetros. Uma alimentação composta por alimentos de baixo IG associa-se a melhora de parâmetros metabólicos e redução de risco para diabetes, obesidade doença cardiovascular e câncer (AUGUSTIN; FRANCESCHI; JENKINS; KENDALL *et al.*, 2002).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar os efeitos de 20 sessões diárias de ETCC ativa versus placebo, associados a uma dieta hipocalórica, sobre a qualidade do carboidrato consumido, via análise do IG dos alimentos e CG das refeições, em indivíduos com sobrepeso ou obesidade.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a média absoluta ou percentual do IG dos alimentos consumidos;
- Avaliar a média absoluta ou percentual da CG das refeições consumidas.
- Avaliar a média absoluta ou percentual da quantidade de carboidratos das refeições consumidas.

4 HIPÓTESE

Espera-se que os participantes submetidos à ETCC ativa consumam carboidratos de melhor qualidade, menos processados, com IG mais baixos e/ou refeições de menor CG, associados a alimentos integrais, com menores quantidades de açúcares e menos palatáveis, quando comparado ao grupo controle, após 20 sessões de ETCC, durante o período de quatro semanas.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 DELINEAMENTO

Estudo randomizado, duplo-cego, de grupo paralelo e controlado por placebo, no qual o grupo intervenção recebeu dieta + ETCC ativo e o grupo controle, dieta + ETCC placebo, pelo período de 4 semanas consecutivas, 5 dias/semana.

Os pacientes foram orientados a seguir uma dieta hipocalórica durante o período do estudo, sendo esta equilibrada em macro e micronutrientes, conforme recomendações da ADA (2014).

5.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Indivíduos obesos e/ou com sobrepeso foram recrutados por meio de anúncios na *webpage* do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em um jornal local e em televisão ou através de recomendação de médico ou nutricionista de clínicas da área metropolitana de Porto Alegre, uma grande cidade no sul do Brasil.

5.2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Homens e mulheres com idades entre 20 e 50 anos (no momento da seleção);
- Mulheres com potencial para engravidar, que estivessem usando métodos de controle de natalidade clinicamente aprovados (por exemplo, contraceptivos hormonais, DIU, contracepção de barreira) e que concordassem em utilizar os mesmos métodos de contracepção durante todo o decorrer do estudo.
- Possuir Índice de Massa Corporal (IMC) $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$ ($\geq 23 \text{ Kg/m}^2$ para aqueles de origem asiática) e $\leq 35 \text{ kg/m}^2$ na triagem.

- Apresentar peso estável (variando no máximo 5%) durante as 12 semanas anteriores à seleção;
- Estar apto e de acordo a cumprir os requerimentos do termo de consentimento, esclarecido por escrito, e a cumprir os requisitos do protocolo do estudo.

5.2.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Mulheres grávidas, com intenção de engravidar durante o período de estudo ou que, estivessem amamentando.
- Mulheres em climatério/menopausa, pós-menopausa, que tenham tido menopausa precoce (antes dos 40 anos) ou que tenham feito histerectomia ou ooforectomia anteriormente.
- Possuir diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo I (DM1), diabetes resultante de lesão pancreática ou formas secundárias de diabetes (acromegalia; síndrome de Cushing).
- Ter tido complicações metabólicas e agudas do diabetes (cetoacidose/coma hiperosmolar) nos últimos 6 meses;
- Diagnóstico de Doença Gastrointestinal (GI) clinicamente sintomática;
- Ter recebido orientação dietoterápica nos últimos 6 meses, com profissional de nutrição;

- Apresentar histórico de depressão grave ou comorbidades psiquiátricas graves;
- Ter história de derivação gástrica, antrectomia ou ressecção do intestino delgado.
- História de pancreatite crônica ou aguda idiopática;
- Registo de Infarto do Miocárdio (IAM), cirurgia de derivação das artérias coronárias, cardiomiopatia pós-transplante (CMPT) ou derrame nos últimos 6 meses.
- Possuir anomalia nos exames laboratoriais clínicos que possam impedir a sua participação segura no estudo.
- Diagnóstico/tratamento de tumor (exceto câncer de pele de célula basal, carcinoma in situ do colo do útero, câncer de próstata in situ) nos últimos 5 anos.
- História de hemoglobinopatia ou anemia crônica;
- Doação de 500 ml ou mais de sangue nas últimas 2 semanas;
- Perda significativa de sangue (pelo menos 500 ml) dentro das últimas 2 semanas ou transfusão de sangue nas últimas 8 semanas;
- Tratamento crônico com corticosteroide oral ou parenteral (7 dias consecutivos ou mais de tratamento dentro de 4 semanas antes da triagem).
- Tratamento com agentes redutores de peso nas 12 semanas previas à triagem.

- Tratamento com óleo mineral ou suplementação de fibras para a regularização do trato gastrointestinal.
- Tratamento com medicamento redutor de lipídios em dose não estável nas 8 semanas prévias à triagem.
- Tratamento com hormônio da tireoide em dose não estável nas 12 semanas prévias à triagem.
- Uso de droga sob investigação dentro de 30 dias ou 5 meias-vidas (aquele que for mais longo) antes da triagem, a menos que as diretrizes das autoridades sanitárias locais exijam um período mais longo.
- Quaisquer das seguintes anormalidades laboratoriais na triagem identificados por história e/ou exames trazidos pelo paciente ou que façam parte do protocolo deste projeto:
 - ALT e/ou AST > 3 vezes o limite superior da normalidade;
 - Filtração glomerular estimada pela equação CKD-Epi < 30 ml/min/1,73m²;
 - Hormônio tireoestimulante (TSH) fora da faixa de normalidade;
 - Triglicerídeos em jejum > 400 mg/dL.
 - História de abuso de substância ativa (incluindo álcool) no último ano;

- Indivíduos portadores de doença crônica com exacerbação ou alguma condição aguda que poderia, na opinião do investigador, interferir no estudo.

Os pacientes considerados elegíveis para participarem do estudo, após esclarecidos acerca da natureza do mesmo, assinaram um Termo de Consentimento.

5.3 AMOSTRAGEM E RECRUTAMENTO

A seleção de pacientes com sobrepeso ou obesidade foi feita através de anúncios em plataformas de mídia e na intranet e *webpage* do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); pelos pacientes atendidos ou acompanhados regularmente no ambulatório de pré-diabetes e síndrome metabólica do HCPA ou por indicação de médico ou nutricionista, provenientes de serviços externos ao HCPA.

No convite constava como condição de participação ter sobrepeso ou obesidade. Os interessados foram listados e, posteriormente (caso o número de interessados fosse grande), sorteados para participarem ou não do protocolo.

5.4 PROTOCOLO DO ESTUDO

5.4.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Foi aplicado um protocolo padrão de avaliação clínica que incluiu anamnese e exame físico (Apêndice 1).

A atividade física habitual foi estimada via número de passos em um período de 6 dias consecutivos, através do uso de um pedômetro digital (HJ-152-E, OMRON Healthcare Co., Kyoto, Japão). A forma de uso deste instrumento foi explicada aos participantes em consulta.

5.4.2 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

Foram aferidos peso (com roupas leves e sem sapatos) em balança digital (InBody, Seoul, South Korea), estatura (em estadiômetro fixo de parede com precisão de 0,1 cm) e as circunferências da cintura (medida no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca) e do quadril (local de maior proeminência da região glútea) por meio de fita de fibra de vidro flexível e não deformável (Sanny, TR-4010, São Bernardo do Campo, BR)

5.4.3 AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Para a análise bioquímica, foram aferidos a hemoglobina glicada (HbA1c) e o teste oral de tolerância à glicose (TOTG 75g) com dosagem de glicose nos tempos 0 e 120 minutos para possibilitar a classificação dos pacientes quanto à tolerância à glicose. Os níveis de HbA1c foram determinados pelo departamento de patologia clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) com o método HPLC (*Variant II Turbo HbA1c, BioRad Laboratories, Hercules, CA, USA*), certificado pelo programa de padronização nacional de glicohemoglobina, que é recomendado pela Federação Internacional de Química Clínica (CAMARGO; GROSS, 2004). A dosagem de glicose foi determinada via método enzimático UV-hexoquinase (Cobas c702).

5.4.4 AVALIAÇÃO METABÓLICA

A taxa metabólica basal (TMB) foi estimada via calorimetria indireta (*Metacheck, Korr Medical Technologies, Salt Lake City, Utah*). Para a realização do exame é necessário repouso nos 20 minutos prévios ao mesmo, na posição supina. Neste, o paciente inspira e expira o ar através de um bucal conectado a uma mangueira, que conduz a troca de gases do pulmão até o calorímetro. Utiliza-se um bloqueador de nariz para evitar o escape de gases.

O consumo de oxigênio e a produção de gás carbônico são aferidos por 30 minutos, com o paciente deitado e imóvel. Estima-se a TMB minuto em kcal/min-1, pela equação $[3,9(\text{VO}_2) + 1,1(\text{VCO}_2)]$ descrita por Weir (WEIR, 1949).

5.4.5 AVALIAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR

A avaliação do consumo alimentar foi feita por meio de anamnese detalhada e avaliação por meio de registros alimentares durante o período de estudo (4 semanas de intervenção). A primeira sendo feita por nutricionista experiente, a fim de explorar de forma aprofundada os hábitos e preferências alimentares do paciente, o que auxiliou na escolha das imagens usadas no filme assistido durante a ETCC. O segundo foi feito com uso de registros alimentares de três dias, com pesagem dos alimentos (RA3d), sendo dois dias de semana e um dia de final de semana. Estes registros foram preenchidos nos tempos basal, intermediário (com duas semanas de protocolo) e final, totalizando 9 registros por paciente. Para aumentar a precisão dos registros foram fornecidas balanças digitais comerciais domésticas (0-5kg, Caumaq® EK3250; Cachoeira do Sul, Brasil) e copo graduado (25–250 ml; Marinex®; Suzano, SP, Brazil). Um treinamento específico tanto para o preenchimento dos RAs, quanto para o uso da balança e copo graduado, com explicação

detalhada sobre o uso deste material, foi dada a cada participante, e a técnica de pesagem foi demonstrada.

O cálculo dos registros (energia e macronutrientes) foi feito pelo software Nutribase Clinical 17 Pro Edition Software (version 17.2 Cybersoft, Inc. Phoenix, Arizona), que usa como referência a tabela americana de alimentos - USDA (2016).

5.4.5.1 AVALIAÇÃO DO ÍNDICE GLICÊMICO E CARGA GLICÊMICA

Para avaliar o índice e carga glicêmica de cada refeição, bem como total diário, foi usada a tabela *International Tables of Glycemic Index and Glycemic Load Values:2008*, utilizada previamente por (SILVA; KRAMER; CRISPIM; AZEVEDO, 2015), que contém 173 alimentos, dentro dos grupos: preparações/lanches/outros; leguminosas; vegetais; frutas e sucos de frutas; leite e derivados; açúcares, doces e refrigerantes; grupo do arroz (contemplando arroz, massas, batatas, etc.) e grupo dos pães, bolos e bolachas.(ATKINSON; FOSTER-POWELL; BRAND-MILLER, 2008). A tabela citada acima usa como referência os valores de classificação dispostos na tabela 1.

5.4.6 INTERVENÇÕES

Após selecionados, os pacientes foram submetidos às avaliações clínica, laboratoriais e nutricional acima especificadas. Finalizada esta avaliação inicial, os pacientes receberam uma prescrição dietética hipocalórica com o objetivo de redução de 3% do peso inicial, ao longo das 4 semanas de intervenção. Os participantes foram acompanhados individualmente a cada semana por uma nutricionista para verificação da aderência à dieta e para monitoramento do peso corporal.

Além da intervenção dietética, os pacientes foram submetidos a 1 sessão de 20 minutos de duração por dia de ETCC (ativo ou placebo conforme randomização prévia), durante 5 dias consecutivos, por um período de 4 semanas, de segunda a sexta-feira, para se avaliar o efeito da ETCC sobre o consumo de carboidratos, índice e carga glicêmica.

Todas as sessões de ETCC foram feitas no mesmo período do dia (manhã, tarde ou noite) para cada paciente. Estes foram orientados não consumirem quaisquer alimentos 3 horas antes de cada sessão. Durante todas as sessões de ETCC, um filme com imagens de alimentos conhecidos por provocar desejo/fissura por comer (*food craving*) foi apresentado ao paciente, com o objetivo de estimular regiões cerebrais envolvidas com o objeto de estudo.

Ao final das 4 semanas de dieta e ETCC, todos os participantes foram submetidos às mesmas avaliações clínicas, laboratoriais já aplicadas no período inicial.

5.4.6.1 ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC)

Foi utilizado o estimulador “Chattanooga ionto™ Dual Channel Electrophoresis System” (Chattanooga Group, Hixson, TN, USA). Uma corrente de muito baixa intensidade (2 mA) foi aplicada sobre o CPFDL direito dos participantes através de eletrodos de 35mm² envoltos por esponjas embebidas em solução salina, e posicionadas de acordo com o sistema internacional de posicionamento de eletrodos (EEG), na posição 10-20. Este método leva em conta a variabilidade de tamanho do escalpo dos indivíduos, fazendo uso de quatro marcos anatômicos para o posicionamento correto, sendo eles: tragus direito e esquerdo, nasion e inion. Para assegurar que o posicionamento dos eletrodos estava de fato sobre a região desejada foi usado o software Beam F3 Locator, que foi desenvolvido para este fim.

5.4.6.1.1 ETCC ATIVA

O anodo foi posicionado sobre o CPFDL direito e o cátodo sobre a área supra-orbital contralateral do escalpo do sujeito. A corrente elétrica foi aplicada por um período de 20 minutos, com intensidade de 2mA. Foram usados eletrodos de silicone de 35 cm²cada, cobertos por esponjas embebidas em solução salina.

5.4.6.1.2 ETCC PLACEBO

O mesmo protocolo da ETCC ativa foi realizado, porém a corrente foi aplicada somente durante os 30 segundos iniciais, desligada por 19 minutos e religada nos 30 segundos finais. Este tempo (30s) de corrente não é capaz de induzir efeitos sobre a excitabilidade neuronal e, portanto, garante um método placebo apropriado e de bom cegamento (Nitsche e Paulus, 2000; Gandiga *et al.*, 2006).

A estimulação por 30 segundos provoca alguns efeitos comumente relatados pelos pacientes submetidos ao protocolo ativo, como vermelhidão, coceira, formigamento, o que reforça o cegamento.

5.4.6.2 INTERVENÇÃO DIETÉTICA

O programa *Body Weight Planner – National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (NIDDK) foi utilizado para calcular o déficit total de quilocalorias (kcal), levando em conta fatores como idade, sexo, altura, peso corporal e nível de atividade física. Obteve-se o valor energético diário necessário para reduzir 3% do peso corporal em 4 semanas.

A validação deste programa foi feita por (Hall *et al.*, 2011); o mesmo é padronizado pelo NIDDK para a determinação das necessidades calóricas para se atingir a perda de peso pré-definida.

A distribuição de macronutrientes foi baseada nas recomendações da ADA e da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) de 2014 (Quadro 1) O protocolo foi elaborado no ano de 2014, ano em que a ADA ainda fazia recomendações quanto ao percentual de macronutrientes da dieta (ASSOCIATION, 2014).

Quadro 1: *Dieta padrão ADA em relação aos macronutrientes a serem calculados na dieta hipocalórica*

	Composição da Dieta
Carboidratos (% VET)	45 a 50 %
Proteínas (%VET)	15 a 25 %
Gorduras Totais (%VET)	≤ 30 %
- Saturadas (%VET)	< 7 %
- Poliinsaturadas (%VET)	≤ 10 %
- Monoinsaturadas (%VET)	C completar de forma individualizada
Colesterol (mg/dia)	< 200 mg/dia
Fibras (g/dia)	≥ 20 g/dia ou 14 g/1000 kcal

5.5 DESFECHOS

5.5.1 DESFECHOS PRIMÁRIOS

Todos os resultados foram avaliados ao final do período de tratamento (4 semanas). Com relação aos participantes que não completaram o período de duração do protocolo, foi considerado o período de acompanhamento entre a primeira e a última visita. São estes:

- Índice glicêmico total ou índice glicêmico médio por refeição.
- Carga glicêmica total ou carga glicêmica média por refeição.

5.5.2 DESFECHOS SECUNDÁRIOS

- Glicose plasmática em jejum (GPJ), glicose plasmática 2 horas após carga de 75 g de glicose e hemoglobina glicada.

5.6 PROCEDIMENTOS ESTATÍSTICOS

5.6.1 CÁLCULO DO TAMANHO AMOSTRAL

O cálculo de tamanho de amostra indicou a necessidade de 20 participantes (com um adicional de 40%, considerando possíveis desistências), levando-se em consideração o artigo de Lapenta e cols (LAPENTA; SIERVE; DE MACEDO; FREGNI et al., 2014), a fim de detectar uma redução de 33% no consumo de calorias ingeridas ($\alpha = 0.05$, power = 0.8) (WinPepi v11.65).

5.6.2 RANDOMIZAÇÃO

Os indivíduos foram randomizados em blocos, estratificados por gênero, na razão 1:1, para dois grupos de tratamento. Grupo 1: Dieta + ETCC ativa; Grupo 2: Dieta + ETCC placebo. Cada bloco recebeu um envelope não transparente e lacrado, identificado como feminino ou masculino, contendo bilhetes lacrados em seu interior, na razão de 1:1, com as seguintes descrições: “Dieta + ETCC ativa” ou “Dieta + ETCC placebo”. Foi sorteado 1 bilhete para cada voluntário, logo após o mesmo ser considerado elegível para o estudo e após a prescrição da dieta hipocalórica.

A randomização, a seleção dos participantes, a estimulação transcraniana e as consultas de intervenção/aderência à dieta foram realizadas por diferentes pesquisadores, com a intenção de assegurar o cegamento do estudo.

5.6.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As características basais dos participantes foram descritas através de valores absolutos (%) ou médias e (desvios padrão). O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a simetria dos dados. As variáveis que não obedeceram a uma distribuição normal sofreram transformação logarítmica para análise.

Foram analisados os efeitos da ETCC sobre: o IG total do dia (IGT), representados pela soma dos IG de cada alimento consumido ao longo do dia; sobre o IG médio por refeição rica em carboidratos (IGM); sobre a CG total do dia (CGT), representada pela soma dos valores de carga glicêmica calculados para cada alimento consumido no dia; e sobre a CG média de cada refeição rica em carboidrato (CGM). Os efeitos da ETCC sobre estes parâmetros de IG e CG ao longo do tempo entre grupos foram analisados usando o modelo de Equações de Estimativas Generalizadas (GEE), incluindo os preditores: grupo, tempo e interação grupo versus tempo. As análises foram conduzidas de duas formas: uma análise crua determinou o efeito da intervenção vs. tempo, sem nenhum ajuste. E uma análise ajustada determinou o efeito da intervenção ao longo do tempo ajustada para os valores basais da variável e para o número de sessões de ETCC aplicadas.

Para avaliarmos a correlação entre as variáveis IGM e CGM com as variáveis GPJ, glicose 120 min e HbA1c, foram utilizadas as diferenças entre os valores finais e basais de cada uma das variáveis, sendo denominadas Δ IGM, Δ CGM, Δ GPJ, Δ G120 e Δ HbA1c, respectivamente. A análise de correlação entre variáveis contínuas foi realizada pelo teste de correlação linear simples de Pearson ou Spearman. Para fins de representação gráfica, determinou-se que um Δ com valores negativos representam melhora clínica das variáveis, e um Δ com valores positivos representam uma piora clínica das variáveis em questão.

Diferenças entre grupos levaram em conta a análise de intenção de tratar (ITT). O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$). A análise estatística foi realizada com o programa SPSS versão 19.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS E TERMO DE CONSENTIMENTO

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE 15-0119 e 16-0417) e obedece às diretrizes e normas regulamentares de pesquisa envolvendo seres humanos, bem como a confidencialidade e o anonimato de dados, identificando os indivíduos por números no banco de dados. Os dados são e serão utilizados apenas para fins da presente pesquisa.

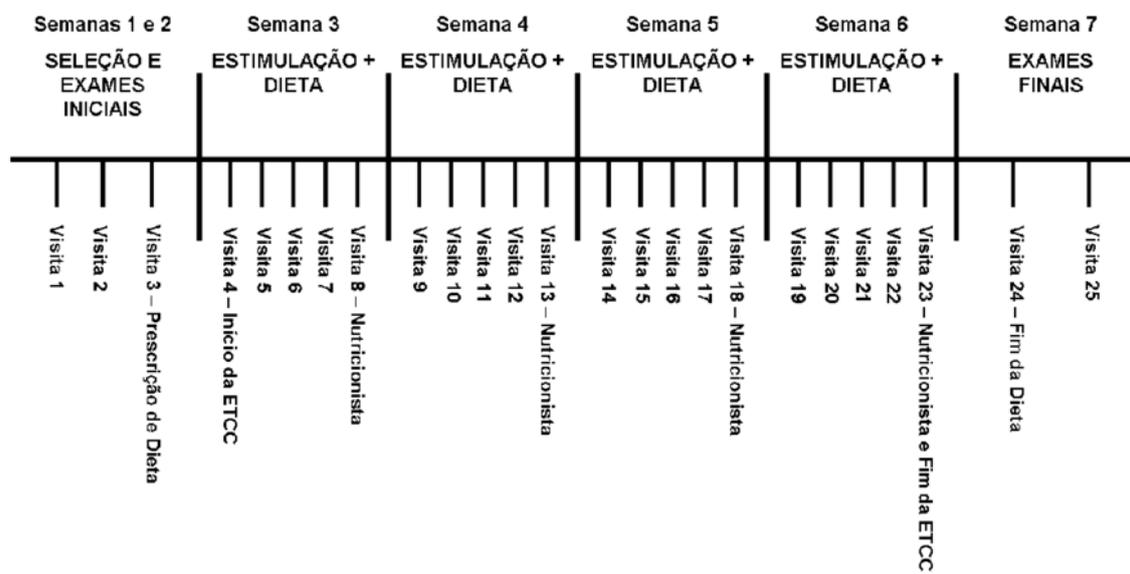
O termo de consentimento livre e esclarecido foi elaborado pelo pesquisador responsável e discutido em consultoria em Bioética no Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Este foi lido e assinado pelo paciente em duas cópias, uma ficando com o mesmo.

É importante esclarecer que a ETCC não causa lesão cerebral por formação de produtos tóxicos advindos da interação do córtex cerebral com os eletrodos, pois estes estão em contato direto apenas com a pele, e não com o córtex em si. Há possibilidade de lesão dermatológica, porém é em sua maioria prevenida pela esponja embebida em solução salina, que envolve o eletrodo e melhora sua condutância. O risco de dano neuronal devido a hiperatividade cortical também não está presente neste estudo pois a intensidade aplicada neste protocolo (2 mA) é muito inferior a intensidade mínima de possível lesão (25 mA/cm²) (PARECER CRM-MG Nº 92/2019 – PROCESSO-CONSULTA Nº 151/2018).

Todos os indivíduos participantes do estudo receberam um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, padronizado pelo Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre para este estudo, sendo orientados quanto aos objetivos almejados pelo mesmo, bem como sobre as implicações de sua participação, incluindo riscos e benefícios, conforme especificado no documento de Termo de Consentimento Esclarecido já referido.

7 LOGÍSTICA DO ESTUDO

Figura 1. Detalhamento logístico do estudo por semana e visitas por semana



8 RESULTADOS

Entre março de 2016 e julho de 2018, 28 participantes foram selecionados e incluídos no protocolo por intenção de tratar. Destes, 23 receberam as 20 sessões de ETCC em 4 semanas e concluíram todo o estudo; 5 participantes receberam números diferentes de sessões, um participante desistiu após quatro sessões, um após cinco sessões, e três após oito sessões, de acordo com razões descritas em referência *in press* (NATIVIDADE, G.; ARAUJO, C.; FITZ, C.; BRIETZKE, E.; SCHESTATSKY, P.; et al 2019).

Quanto às características clínicas, antropométricas e demográficas da amostra, não foi observada diferença entre os grupos (Tabela 2). O consumo de energia e macronutrientes usuais foram similares quando comparados o grupo ativo e o grupo placebo (Tabela 3). Dois participantes do grupo ativo foram excluídos desta análise, pois reportaram consumo energético fora de um intervalo pré-especificado (500 kcal/d a 3500 kcal/d para mulheres e 800 kcal/d a 4000 kcal/d para homens) (ESTRUCH, R. et al, 2006), a exclusão desses pacientes da análise não alterou o resultado final.

A dieta foi analisada em três fases: inicial, primeiros 14 dias e últimos 14 dias. Quando comparados aos valores basais, os participantes de ambos os grupos reduziram consideravelmente seu consumo energético total ($p < 0,001$) ao longo dos primeiros 14 dias (-926.9 kcal/dia (IC95%: -1187.7 , -666.1

kcal/dia) e mantiveram essa redução até o final da intervenção (-949.0 kcal/dia (IC95%: $-1216.8, -681.3$ kcal/dia) (Tabela 3). A adesão à dieta hipocalórica foi semelhante entre os grupos ($p = 0,774$). O grupo ativo apresentou uma aderência de $83 \pm 20,8$ % em relação ao plano alimentar prescrito, enquanto o grupo placebo atingiu $80,1 \pm 25,5$ %. Não houve diferença entre os grupos quanto ao consumo de macronutrientes em relação ao valor energético total consumido (% do VET), no entanto ambos os grupos reduziram o consumo total de carboidratos ($p < 0,001$), proteínas ($p < 0,001$) e gorduras ($p < 0,001$), e aumentaram o consumo de fibras ($p = 0,011$) ao longo das quatro semanas de intervenção.

Quanto ao IG total do dia (IGT), foi observada uma interação significativa entre os grupos ao longo do tempo ($p = 0,025$), com aumento do IG ao longo da última semana de intervenção para o grupo ativo em comparação com a primeira semana de intervenção ($p = 0,022$), enquanto que o grupo placebo se manteve com os mesmos valores de IGT ao longo do estudo quando comparados aos valores basais (Tabela 3; Figura 1). Na análise ajustada para seu valor basal e número de estimulações, a interação grupo vs. tempo se torna inexistente ($p=0,129$) (Tabela 4). Da mesma forma, o IG médio por refeição (IGM) não apresentou diferença significativa entre os grupos ao longo do tempo na análise crua ($p = 0,902$), assim como na análise ajustada ($0,902$) (Tabelas 3 e 4; Figura 2).

Com relação à CG total do dia (CGT) e à CG média por refeição (CGM), não houve diferença significativa entre os grupos ao longo do tempo na análise crua ($p = 0,802$ e $p = 0,481$, respectivamente) (Tabela 3; Figura 3 e 4, respectivamente), ou mesmo na análise ajustada ($p = 0,841$ e $p = 0,570$, respectivamente) (Tabela 4).

Complementarmente, no início do protocolo, grupo ativo possuía 4 indivíduos (29%) consumindo refeições de baixo IG e 1 indivíduo (7%) consumindo refeições de baixa CG no tempo basal, ao passo que terminou o estudo com 7 indivíduos (70%) consumindo refeições de baixo IG e 5 (50%) indivíduos consumindo refeições de baixa CG. Quanto aos sujeitos que iniciaram o estudo consumindo refeições de alto IG ($n = 5$; 36%) e alta CG ($n = 9$; 65%), este número passou a ser de 3 (30%) e 1 (10%) no tempo final, respectivamente, no grupo ativo. Porém não houve diferença entre os grupos tanto no tempo basal ($p = 0,548$; $p = 0,895$) quanto no tempo final ($p = 0,505$; $p = 0,708$) na classificação de CG e IG, respectivamente (Tabelas 5 e 6).

Nas análises de correlação entre o Δ IGM e Δ CGM e os parâmetros de Δ Glicose plasmática de jejum (GPJ), Δ Glicemia de 2h (G120) e Δ HbA1c, foram observadas correlações positivas para o grupo ativo entre as variáveis Δ IGM vs. Δ HbA1c ($r = 0,698$; $p < 0,017$) (Figura 6), Δ CGM vs. Δ G120 ($r = 0,810$; $p = 0,005$), bem como entre o Δ CGM vs. Δ HbA1c ($r = 0,648$; $p = 0,031$) (Figura 5). As mesmas correlações não foram estatisticamente significativas para o grupo placebo. Não foram observadas correlações significativas para Δ IGM ou Δ CGM

vs. ΔGPJ , tanto para o grupo ativo quanto para o grupo placebo. Os valores basais e finais destes marcadores, utilizados para o cálculo do delta das correlações podem ser visualizados na tabela 7.

9 DISCUSSÃO

Como demonstrado anteriormente, a ETCC ativa não pareceu apresentar efeito significativo direto sobre o IG dos alimentos consumidos, nem sobre a CG das refeições realizadas. No que tange consumo percentual de carboidratos, diferentemente do que alguns estudos demonstraram (BURGESS; SYLVESTER; MORSE; AMTHOR *et al.*, 2016; FREGNI; ORSATI; PEDROSA; FECTEAU *et al.*, 2008; JAUCH-CHARA; KISTENMACHER; HERZOG; SCHWARZ *et al.*, 2014), a nossa amostra não apresentou redução significativa do consumo no grupo ativo quando comparado ao grupo placebo, embora ambos tenham reduzido o consumo total de carboidratos ($p < 0,001$), proteínas ($p < 0,001$) e gorduras ($p < 0,001$) e aumentado o consumo de fibras ($p = 0,011$) ao final do estudo (dados ainda não publicados).

Ainda assim, o grupo ativo apresentou significância estatística quanto a melhoras laboratoriais à medida que reduzia a CGM e o IGM de suas refeições, ou seja, à medida que consumia carboidratos, possivelmente, com maior teor de fibras, e menor IG. Estes resultados foram demonstrados através de uma correlação positiva entre a redução da CGM e a HbA1c ($r = 0,648$; $p = 0,031$) e a melhora dos níveis plasmáticos de glicose 2h ($r = 0,810$; $p < 0,005$) após o TOTG, bem como da redução do IGM correlacionado com a redução da HbA1c ($r = 0,698$; $p < 0,017$). Ou seja, à medida que os indivíduos do grupo ativo reduziam a CGM e o IGM de suas refeições, eles também demonstravam melhora no metabolismo da glicose e marcadores de glicemia.

Uma das formas de reduzir a CGM e o IGM se dá pelo consumo de alimentos de menor IG. Ou seja, pelo maior aporte de fibras na dieta. As fibras, em grande parte, são provenientes dos carboidratos complexos, que possuem menor IG. Portanto, uma associação razoável ao aumento do consumo dietético de fibras poderia ser justamente a alteração da fonte de carboidratos consumidos pelos indivíduos. No entanto, observamos um aumento do IGM no grupo ativo na segunda quinzena de intervenção, quando comparado ao grupo placebo. Após ajuste para o valor basal e para o número de estimulações, entretanto, esta significância foi perdida.

Outro fator que pode estar relacionado à melhora laboratorial à medida que ocorre a redução da CGM e do IGM das refeições do grupo ativo seria a sensibilidade à insulina. Em estudo anterior do nosso grupo, demonstramos que os indivíduos do grupo ativo, após o protocolo, apresentaram maior sensibilidade à insulina, além de menores níveis de glicose plasmática de jejum (ARAÚJO, C.; FITZ, R. C.; NATIVIDADE, G.; OSÓRIO, A.; MERELLO, P.; SCHESTATSKY, P. *et al.* 2019). De acordo com Pi-Sunyer (2005), a ingestão de fibras apresenta associação positiva com a sensibilidade à insulina, sendo este um dos grandes fatores na homeostase do metabolismo dos carboidratos (PI-SUNYER X, 2005), o que corrobora com nossos achados.

São muitas as hipóteses que podem explicar o porquê da redução dos níveis de glicose plasmática de jejum. Uma delas é que durante a neuroestimulação ocorre aumento da excitabilidade neuronal, o que promove maior demanda energética e, conseqüentemente, maior consumo de glicose.

Estudos prévios já observaram a condição de aumento contínuo no consumo de energia cerebral em resposta à neuroestimulação, o que corrobora com esta hipótese (CLARK; COFFMAN; TRUMBO; GASPAROVIC, 2011; YUN; SONG; CHUNG, 2016). De acordo com o estudo de (LUNDGAARD; LI; XIE; KANG *et al.*, 2015), a atividade cerebral está relacionada com o metabolismo neuronal da glicose, em ratos, sendo o neurônio o principal responsável pelo aumento da captação de glicose.

Wardzinski *et al.* (2019) avaliaram o efeito da ETCC dupla sobre o consumo de glicose cerebral e tolerância a glicose em homens saudáveis. Neste estudo, foram monitorados os níveis de fosfatos de alta energia, adenosinatrifosfato (ATP) e fosfocreatina (PCr), pelo método de espectroscopia de ressonância magnética de fósforo (PMR-s). As análises revelaram, corroborando com nossa hipótese, que a ETCC aumentou a tolerância à glicose no grupo ativo, e que houve aumento substancial de ATP e PCr cerebrais com a estimulação, resultando em aumento da captação sistêmica de glicose. Outra hipótese de como a redução da CGM ao longo do estudo no grupo ativo relacionou-se a uma redução de glicemia de duas horas e de HbA1c se dá pela mais lenta absorção de carboidratos de baixo IG, que possuem maior quantidade de fibras, e apresentam todos os efeitos discutidos acima. Pode-se pensar, portanto, que dietas de baixo IG e CG, por refletirem em absorção mais lenta dos carboidratos e menores taxas de glicemia pós-prandial, poderiam apresentar o mesmo efeito no que tange o diabetes

(CHIASSON; JOSSE; GOMIS; HANEFELD *et al.*, 2002; CHIASSON; JOSSE; GOMIS; HANEFELD *et al.*, 2003), corroborando com nossos achados.

Um estudo experimental em animais demonstrou que dietas de alto IG provocaram danos nas ilhotas pancreáticas, levando a menor tolerância à glicose e podendo explicar, em parte, alguns dos efeitos deste tipo de dieta (PAWLAK; KUSHNER; LUDWIG, 2004). Ludwig *et al.* (1999) também demonstraram maior ingestão calórica após uma refeição de alto IG (53% maior do que o apresentado nos sujeitos submetidos à refeição de médio IG) em um estudo crossover randomizado em adolescentes obesos.

Outro estudo avaliou a associação entre a dieta mediterrânea (*MEDdiet*) e de baixa CG sobre certas doenças crônicas (ex.: DM2) e observou que a alta aderência à *MEDdiet* foi inversamente associada ao risco de desenvolver DM2 (OR = 0,88, IC: 0,77-0,99, $p = 0,021$). Este efeito foi reforçado quando associado à *MEDdiet* de baixa CG (OR = 0,82, IC: 0,71-0,95). Estes resultados sugerem, portanto, que mesmo em uma dieta já, por si só, saudável (*MEDdiet*), o benefício da sobreposição de um padrão de baixa CG se faz ainda maior (quase 20%) no que tange doenças do metabolismo glicêmico (ROSSI; TURATI; LAGIOU; TRICHOPOULOS *et al.*, 2013).

Diante do explicado, é possível se pensar que a ETCC possa surgir como uma nova modalidade potencial no manejo da obesidade e de distúrbios do metabolismo glicêmico, de forma adjunta à dieta hipocalórica, visto que a técnica, mesmo não demonstrando efeitos diretos sobre a dieta, em nossa amostra, apresentou correlações interessantes com parâmetros de interesse clínico. A literatura ainda é conflitante quanto ao real benefício da ETCC no que tange à perda de peso (GLUCK; ALONSO-ALONSO; PIAGGI; WEISE *et al.*, 2015; JAUCH-CHARA; KISTENMACHER; HERZOG; SCHWARZ *et al.*, 2014), mas os estudos que avaliaram a ETCC na redução da fome e da ingestão de calorias (JAUCH-CHARA; KISTENMACHER; HERZOG; SCHWARZ *et al.*, 2014; LAPENTA; SIERVE; DE MACEDO; FREGNI *et al.*, 2014) e que avaliaram seu efeito na ingestão de macronutrientes abrem a perspectiva de estudos clínicos para avaliação do seu efeito sobre a perda de peso.

10 CONCLUSÃO

Manter uma dieta equilibrada, com baixo IG e CG, parece ser um dos fatores que demonstram benefício na homeostase glicêmica, podendo ter um papel na prevenção das doenças citadas. A ETCC ativa, no entanto, não pareceu ter efeito direto sobre estes parâmetros. Entretanto, foi observada uma correlação positiva entre a redução da CGM e a redução da glicemia 120 e da HbA1c, e entre a redução do IGM e da HbA1c, o que abre pretexto para investigação mais aprofundada dos efeitos da técnica sobre o metabolismo glicêmico. São necessários mais estudos, com um número maior de indivíduos e maior complexidade de protocolo dietético para avaliar se há, de fato, relação direta entre a neuromodulação e o controle glicêmico a longo prazo.

11 REFERÊNCIAS

ALONSO-ALONSO, M. Translating tDCS into the field of obesity: mechanism-driven approaches. **Front Hum Neurosci**, 7, p. 512, 2013.

ALONSO-ALONSO, M.; WOODS, S. C.; PELCHAT, M.; GRIGSON, P. S. *et al.* Food reward system: current perspectives and future research needs. **Nutr Rev**, 73, n. 5, p. 296-307, May 2015.

ARAUJO, C., A estimulação transcraniana por corrente contínua como coadjuvante à dieta hipocalórica para a perda de peso e controle metabólico no excesso de peso. 2017. 31 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas: Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2017).

ARAUJO, C.; FITZ, R. C.; NOGARA, D. A.; SCHESTATSKY, P. *et al.* Effect of transcranial direct current stimulation associated with hypocaloric diet on weight loss and metabolic profile in overweight or obesity: study protocol for a double-blind, randomized controlled clinical trial. **Trials**, 19, n. 1, p. 386, Jul 2018.

ARAUJO, C.; FITZ, R. C.; NATIVIDADE, G.; OSÓRIO, A.; MERELLO, P.; SCHESTATSKY, P. *et al.* The Effect of Transcranial Direct Current Stimulation Associated with Hypocaloric Diet on Glucose Homeostasis in Overweight or Obese Adults. **Diabetes** 2019 Jun; 68(Supplement 1).

ASSOCIATION, A. D. Standards of medical care in diabetes--2014. **Diabetes Care**, 37 Suppl 1, p. S14-80, Jan 2014. ATKINSON, F. S.; FOSTER-POWELL, K.; BRAND-MILLER, J. C. International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008. **Diabetes Care**, 31, n. 12, p. 2281-2283, Dec 2008.

AUGUSTIN, L. S.; FRANCESCHI, S.; JENKINS, D. J.; KENDALL, C. W. *et al.* Glycemic index in chronic disease: a review. **Eur J Clin Nutr**, 56, n. 11, p. 1049-1071, Nov 2002.

AUGUSTIN, L. S.; KENDALL, C. W.; JENKINS, D. J.; WILLETT, W. C. *et al.* Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality

Consortium (ICQC). **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, 25, n. 9, p. 795-815, Sep 2015.

BRAY, G. A.; KIM, K. K.; WILDING, J. P. H.; FEDERATION, W. O. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. **Obes Rev**, 18, n. 7, p. 715-723, Jul 2017.

Brasil - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage on the Internet]. Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009 – Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil [cited 2013 Oct 02].

BRUNONI, A. R.; NITSCHKE, M. A.; BOLOGNINI, N.; BIKSON, M. *et al.* Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. **Brain Stimul**, 5, n. 3, p. 175-195, Jul 2012.

BURGESS, E. E.; SYLVESTER, M. D.; MORSE, K. E.; AMTHOR, F. R. *et al.* Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on binge eating disorder. **Int J Eat Disord**, 49, n. 10, p. 930-936, 10 2016.

BUYKEN, A. E.; GOLETZKE, J.; JOSLOWSKI, G.; FELBICK, A. *et al.* Association between carbohydrate quality and inflammatory markers: systematic review of observational and interventional studies. **Am J Clin Nutr**, 99, n. 4, p. 813-833, Apr 2014.

CAMARGO, J. L.; GROSS, J. L. Conditions associated with very low values of glycohaemoglobin measured by an HPLC method. **J Clin Pathol**, 57, n. 4, p. 346-349, Apr 2004.

CARNELL, S.; GIBSON, C.; BENSON, L.; OCHNER, C. N. *et al.* Neuroimaging and obesity: current knowledge and future directions. **Obes Rev**, 13, n. 1, p. 43-56, Jan 2012.

CHIASSON, J. L.; JOSSE, R. G.; GOMIS, R.; HANEFELD, M. *et al.* Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. **Lancet**, 359, n. 9323, p. 2072-2077, Jun 2002.

CHIASSEON, J. L.; JOSSE, R. G.; GOMIS, R.; HANEFELD, M. *et al.* Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. **JAMA**, 290, n. 4, p. 486-494, Jul 2003.

CLARK, V. P.; COFFMAN, B. A.; TRUMBO, M. C.; GASPAROVIC, C. Transcranial direct current stimulation (tDCS) produces localized and specific alterations in neurochemistry: a ¹H magnetic resonance spectroscopy study. **Neurosci Lett**, 500, n. 1, p. 67-71, Aug 2011.

DAS, S.; HOLLAND, P.; FRENS, M. A.; DONCHIN, O. Impact of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Neuronal Functions. **Front Neurosci**, 10, p. 550, 2016.

ESTRUCH R, MARTÍNEZ-GONZÁLEZ MA, CORELLA D, SALAS-SALVADÓ J, RUIZ-GUTIÉRREZ V, COVAS MI, FIOL M, GÓMEZ-GRACIA E, LÓPEZ-SABATER MC, VINYOLES E, ARÓS F, CONDE M, LAHOZ C, LAPETRA J, SÁEZ G, ROS E; PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. **Ann Intern Med**. 2006 Jul 4;145(1):1-11. Erratum in: **Ann Intern Med**. 2018 Aug 21;169(4):270-271.

FREGNI, F.; ORSATI, F.; PEDROSA, W.; FECTEAU, S. *et al.* Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates the desire for specific foods. **Appetite**, 51, n. 1, p. 34-41, Jul 2008.

FOSTER-POWELL, K.; HOLT, S. H.; BRAND-MILLER, J. C. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. **Am J Clin Nutr**, 76, n. 1, p. 5-56, Jul 2002.

GLUCK, M. E.; ALONSO-ALONSO, M.; PIAGGI, P.; WEISE, C. M. *et al.* Neuromodulation targeted to the prefrontal cortex induces changes in energy intake and weight loss in obesity. **Obesity (Silver Spring)**, 23, n. 11, p. 2149-2156, Nov 2015.

GALLAND, L. Diet and inflammation. **Nutr Clin Pract**, 25, n. 6, p. 634-640, Dec 2010.

GANDIGA, P. C.; HUMMEL, F. C.; COHEN, L. G. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. **Clin Neurophysiol**, 117, n. 4, p. 845-850, Apr 2006.

GOLDMAN, R. L.; BORCKARDT, J. J.; FROHMAN, H. A.; O'NEIL, P. M. *et al.* Prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) temporarily reduces food cravings and increases the self-reported ability to resist food in adults with frequent food craving. **Appetite**, 56, n. 3, p. 741-746, Jun 2011.

HEYMSFIELD, S. B.; WADDEN, T. A. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. **N Engl J Med**, 376, n. 3, p. 254-266, 01 2017.

HUBERT, H. B.; FEINLEIB, M.; MCNAMARA, P. M.; CASTELLI, W. P. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. **Circulation**, 67, n. 5, p. 968-977, May 1983.

JAMES, W. P. WHO recognition of the global obesity epidemic. **Int J Obes (Lond)**, 32 Suppl 7, p. S120-126, Dec 2008.

JAUCH-CHARA, K.; KISTENMACHER, A.; HERZOG, N.; SCHWARZ, M. *et al.* Repetitive electric brain stimulation reduces food intake in humans. **Am J Clin Nutr**, 100, n. 4, p. 1003-1009, Oct 2014.

JENKINS, D. J.; WOLEVER, T. M.; TAYLOR, R. H.; BARKER, H. *et al.* Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. **Am J Clin Nutr**, 34, n. 3, p. 362-366, Mar 1981.

KEKIC, M.; MCCLELLAND, J.; CAMPBELL, I.; NESTLER, S. *et al.* The effects of prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) on food craving and temporal discounting in women with frequent food cravings. **Appetite**, 78, p. 55-62, Jul 2014.

LAPENTA, O. M.; SIERVE, K. D.; DE MACEDO, E. C.; FREGNI, F. *et al.* Transcranial direct current stimulation modulates ERP-indexed inhibitory control and reduces food consumption. **Appetite**, 83, p. 42-48, Dec 2014.

LUDWIG, D. S.; MAJZOUN, J. A.; AL-ZHRANI, A.; DALLAL, G. E. *et al.* High glycemic index foods, overeating, and obesity. **Pediatrics**, 103, n. 3, p. E26, Mar 1999.

LUNDGAARD, I.; LI, B.; XIE, L.; KANG, H. *et al.* Direct neuronal glucose uptake heralds activity-dependent increases in cerebral metabolism. **Nat Commun**, 6, p. 6807, Apr 2015.

LE, D. S.; PANNACCIULLI, N.; CHEN, K.; SALBE, A. D. *et al.* Less activation in the left dorsolateral prefrontal cortex in the reanalysis of the response to a meal in obese than in lean women and its association with successful weight loss. **Am J Clin Nutr**, 86, n. 3, p. 573-579, Sep 2007.

Mehta S, Melhorn SJ, Smeraglio A, Tyagi V, Grabowski T, Schwartz MW, Schur EA. Regional brain response to visual food cues is a marker of satiety that predicts food choice. *Am J Clin Nutr*. 2012 Nov;96(5):989-99.

MONTENEGRO, R. A.; OKANO, A. H.; CUNHA, F. A.; GURGEL, J. L. *et al.* Prefrontal cortex transcranial direct current stimulation associated with aerobic exercise change aspects of appetite sensation in overweight adults. **Appetite**, 58, n. 1, p. 333-338, Feb 2012.

MOZAFFARIAN, D.; HAO, T.; RIMM, E. B.; WILLETT, W. C. *et al.* Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. **N Engl J Med**, 364, n. 25, p. 2392-2404, Jun 2011.

NATIVIDADE, G.; ARAUJO, C.; FITZ, C.; BRIETZKE, E.; SCHESTATSKY, P.; *et al.* Psychiatric profile and quality of life of subjects with excess weight treated with transcranial direct current stimulation combined with a hypocaloric diet, **Nutritional Neuroscience**, Nov 2019. DOI: 10.1080/1028415X.2019.1693319

NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. **Neurology**, 57, n. 10, p. 1899-1901, Nov 2001.

PANNACCIULLI, N.; LE, D. S.; SALBE, A. D.; CHEN, K. *et al.* Postprandial glucagon-like peptide-1 (GLP-1) response is positively associated with changes in neuronal activity of brain areas implicated in satiety and food intake regulation in humans. **Neuroimage**, 35, n. 2, p. 511-517, Apr 2007.

PAWLAK, D. B.; KUSHNER, J. A.; LUDWIG, D. S. Effects of dietary glycaemic index on adiposity, glucose homeostasis, and plasma lipids in animals. **Lancet**, 364, n. 9436, p. 778-785, 2004 Aug 28-Sep 3 2004.

PI-SUNYER X. Do glycemic index, glycemic load, and fiber play a role in insulin sensitivity, disposition index, and type 2 diabetes? *Diabetes Care*. 2005 Dec;28(12):2978-9.

ROSSI, M.; TURATI, F.; LAGIOU, P.; TRICHOPOULOS, D. *et al.* Mediterranean diet and glycaemic load in relation to incidence of type 2 diabetes: results from the Greek cohort of the population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). **Diabetologia**, 56, n. 11, p. 2405-2413, Nov 2013.

REBELLO, C. J.; GREENWAY, F. L. Reward-Induced Eating: Therapeutic Approaches to Addressing Food Cravings. **Adv Ther**, 33, n. 11, p. 1853-1866, Nov 2016.

SACKS, F. M.; CAREY, V. J.; ANDERSON, C. A.; MILLER, E. R. *et al.* Effects of high vs low glycemic index of dietary carbohydrate on cardiovascular disease risk factors and insulin sensitivity: the OmniCarb randomized clinical trial. **JAMA**, 312, n. 23, p. 2531-2541, Dec 2014.

SALMERÓN, J.; MANSON, J. E.; STAMPFER, M. J.; COLDITZ, G. A. *et al.* Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. **JAMA**, 277, n. 6, p. 472-477, Feb 1997.

SCHEEN, A. J.; VAN GAAL, L. F. Combating the dual burden: therapeutic targeting of common pathways in obesity and type 2 diabetes. **Lancet Diabetes Endocrinol**, 2, n. 11, p. 911-922, Nov 2014.

SCHULTE, E. M.; AVENA, N. M.; GEARHARDT, A. N. Which foods may be addictive? The roles of processing, fat content, and glycemic load. **PLoS One**, 10, n. 2, p. e0117959, 2015.

SCHUR, E. A.; KLEINHANS, N. M.; GOLDBERG, J.; BUCHWALD, D. *et al.* Activation in brain energy regulation and reward centers by food cues varies with choice of visual stimulus. **Int J Obes (Lond)**, 33, n. 6, p. 653-661, Jun 2009.

SHOELSON, S. E.; HERRERO, L.; NAAZ, A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. **Gastroenterology**, 132, n. 6, p. 2169-2180, May 2007.

SILVA, F. M.; KRAMER, C. K.; CRISPIM, D.; AZEVEDO, M. J. A high-glycemic index, low-fiber breakfast affects the postprandial plasma glucose, insulin, and ghrelin responses of patients with type 2 diabetes in a randomized clinical trial. **J Nutr**, 145, n. 4, p. 736-741, Apr 2015.

TREMMELE, M.; GERDTHAM, U. G.; NILSSON, P. M.; SAHA, S. Economic Burden of Obesity: A Systematic Literature Review. **Int J Environ Res Public Health**, 14, n. 4, 04 2017.

WARDZINSKI, E. K.; FRIEDRICHSEN, L.; DANNENBERGER, S.; KISTENMACHER, A. *et al.* Double transcranial direct current stimulation of the brain increases cerebral energy levels and systemic glucose tolerance in men. **J Neuroendocrinol**, 31, n. 4, p. e12688, Apr 2019.

WEIR, J. B. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. **J Physiol**, 109, n. 1-2, p. 1-9, Aug 1949.

YUN, K.; SONG, I. U.; CHUNG, Y. A. Changes in cerebral glucose metabolism after 3 weeks of noninvasive electrical stimulation of mild cognitive impairment patients. **Alzheimers Res Ther**, 8, n. 1, p. 49, 12 2016.

ZHAO, H.; QIAO, L.; FAN, D.; ZHANG, S. *et al.* Modulation of Brain Activity with Noninvasive Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): Clinical Applications and Safety Concerns. **Front Psychol**, 8, p. 685, 2017.

ZHENG, H.; LENARD, N. R.; SHIN, A. C.; BERTHOUD, H. R. Appetite control and energy balance regulation in the modern world: reward-driven brain overrides repletion signals. *Int J Obes (Lond)*, 33 Suppl 2, p. S8-13, Jun 2009.

Tabela 1. Tabela Internacional de Valores de Índice e Carga Glicêmicas (2008)

Classificação	IG do alimento (%)	CG do alimento (g)	CG diária (g)
Baixo	≤ 55	≤ 10	< 80
Médio	56 a 69	11 a 19	-
Alto	≥ 70 ou mais	≥ 20	>120

Fonte: Adaptado de (FOSTER-POWELL; HOLT; BRAND-MILLER, 2002)

IG: índice glicêmico; CG: carga glicêmica.

Tabela 2. Características demográficas e clínicas dos indivíduos com excesso de peso submetidos à dieta hipocalórica e ETCC

	Ativo	Placebo	<i>p</i> valor
	<i>Basal</i>	<i>Basal</i>	
Idade, anos	37,5 ± 7,0	37,7 ± 4,7	0,945
Sexo feminino, n (%)	7 (50)	7 (50)	1,000
IMC, kg/m²	31,8 ± 2,6	31,3 ± 2,4	0,552
TMB, kcal/day	1635,4 ± 247,6	1825,6 ± 550,5	0,254
aTMB, kcal/day^b	1676,9 ± 288,1	1745,1 ± 301,5	0,548 ²
Status de tolerância à glicose			
Normal, n (%)	7 (50)	12 (85,7)	
PDM, n (%)	6 (42,9)	2 (14,3)	0,116
DM2, n (%)	1 (7,1)	0	
Atividade física, passoss/dia	5153,0 ± 3316,7	5783,6 ± 2976,5	0,309 ²
Sedentário (< 5000 passos), n (%)	8 (57,1)	9 (64,3)	
Activo (≥ 5000 passos), n (%)	6 (42,9)	5 (35,7)	1,000
Índice de massa corporal (IMC)	4 (28,6)	2 (13,3)	
Sobrepeso, n (%)	10 (71,40)	12 (85,7)	0,648
Obesidade, n (%)			

Tabela 3. Características da dieta de indivíduos com excesso de peso submetidos à dieta hipocalórica e ETCC

	Ativo			Placebo			P valor
	Basal	1ª quinzena	2ª quinzena	Basal	1ª quinzena	2ª quinzena	
Energia, kcal/kg/dia	29,0 (25,7 a 32,3)	18,1 (15,5 a 20,8)	19,0 (16,7 a 21,4)	26,5 (23,8 a 29,3)	17,7 (14,2 a 21,2)	16,5 (14,6 a 18,5)	0,549 ²
Carboidrato, gramas/dia	290,6 (253,6 a 327,6)	177,0 (150,0 a 204,1)	193,1 (159,8 a 226,3)	260,6 (227,8 a 293,4)	170,4 (149,2 a 191,6)	177,8 (152,6 a 203,0)	0,686
Fibras, gramas/dia	20,4 (16,2 a 24,6)	26,5 (21,8 a 31,2)	27,2 (22,8 a 31,5)	19,4 (15,5 a 23,2)	22,9 (18,8 a 27,0)	22,0 (17,7 a 26,3)	0,872 ²
Índice Glicêmico, média (IGT)	248,69 (212,03 a 285,35)	246,72 (216,81 a 276,62)	266,39 (238,7 a 294,07)	254,99 (226,98 a 282,99)	255,91 (226,01 a 285,81)	255,91 (218,93 a 265,66)	0,025
Índice Glicêmico, média/refeição (IGM)	61,20 (55,40 a 67,00)	51,23 (47,34 a 55,13)	51,65 (48,06 a 55,25)	60,19 (55,4 a 64,98)	51,15 (47,95 a 54,34)	51,73 (48,76 a 54,69)	0,959
Carga Glicêmica, média (CGT)	152,87 (119,12 a 186,62)	80,04 (67,72 a 92,36)	85,83 (64,85 a 106,80)	128,51 (103,43 a 153,6)	75,45 (62,20 a 88,7)	78,75 (68,32 a 89,1)	0,802
Carga Glicêmica, média/refeição (CGM)	38,65 (29,94 a 47,35)	16,84 (14,5 a 19,18)	17,19 (15,04 a 19,16)	30,77 (24,79 a 36,74)	15,77 (12,79 a 18,76)	17,1 (15,04 a 19,16)	0,481

Tabela 4. Características ajustadas da dieta de indivíduos com excesso de peso submetidos à dieta hipocalórica e ETCC

	Ativo			Placebo			Valor de p ajustado
	Basal	1ª quinzena	2ª quinzena	Basal	1ª quinzena	2ª quinzena	
Índice Glicêmico, média (IGT)	257,34 (244,99 a 269,69)	240,79 (207,11 a 274,48)	255,82 (222,3 a 289,34)	257,21 (245,89 a 268,54)	256,62 (230,83 a 282,42)	243 (223,06 a 262,95)	0,129
Índice Glicêmico, média/refeição (IGM)	61,65 (60,03 a 63,27)	50,49 (46,48 a 54,5)	51,18 (47,47 a 54,89)	60,80 (59,1a 62,51)	51,07 (47,27 a 54,87)	51,65 (48,81 a 54,5)	0,902
Carga Glicêmica, média (CGT)	142,37 (123,78 a 160,97)	76,82 (61,27 a 92,38)	82,24 (51,58 a 112,9)	129,32 (112,33 a 146,3)	77,46 (64,91 a 90)	81,29 (70,76 a 91,83)	0,841
Carga Glicêmica, média/refeição (CGM)	34,91 (30,33 a 39,5)	16,01 (13,21 a 18,82)	16,07 (10,99 a 21,14)	31,09 (27,28 a 34,89)	16,79 (13 a 20,58)	17,73 (15,75 a 19,71)	0,570

Tabela 5. Classificação da carga glicêmica dos alimentos consumidos pelos grupos ativo e placebo nos 3 tempos do estudo

	Basal		1ª quinzena		2ª quinzena	
	Ativo (n = 14)	Placebo (n = 14)	Ativo (n = 11)	Placebo (n = 13)	Ativo (n = 10)	Placebo (n = 13)
Baixo	1 (7%)	3 (21,5%)	4 (36%)	8 (61%)	5 (50%)	7 (54%)
Medio	4 (28%)	3 (21,5%)	7 (64%)	4 (31%)	4 (40%)	6 (46%)
Alto	9 (65%)	8 (57%)	-	1 (8%)	1 (10%)	-
P valor	0,548		0,222		0,505	

Tabela 6. Classificação do índice glicêmico das refeições dos grupos ativo e placebo nos 3 tempos do estudo

	Basal		1ª quinzena		2ª quinzena	
	Ativo (n = 14)	Placebo(n = 14)	Ativo (n = 11)	Placebo (n = 13)	Ativo (n = 10)	Placebo (n = 13)
Baixo	4 (29%)	5 (36%)	8 (73%)	8 (62%)	7 (70%)	10 (77%)
Medio	5 (36%)	5 (36%)	3 (27%)	5 (38%)	3 (30%)	3 (23%)
Alto	5 (36%)	4 (28%)	-	-	-	-
P valor	0,895		0,562		0,708	

Tabela 7. Valores do TOTG e HbA1c de indivíduos com excesso de peso submetidos à dieta hipocalórica e ETCC no tempo basal e final

	Ativo		Placebo		Valor de p
	Basal	Final	Basal	Final	
HbA1c	5,55 (5,31 a 5,79)	5,3 (4,94 a 5,67)	5,3 (5,02 a 5,58)	5,1 (4,92 a 5,36)	0,470
GPJ	95 (89,19 a 100,8)	93,1 (85,94 a 100,25)	91,42 (85,19 a 97,66)	89,53 (84,23 a 94,83)	0,983
G120	120,28 (98,05 a 142,51)	112,4 (92,35 a 132,44)	101,14 (87,23 a 115,04)	108,38 (91,79 a 124,97)	0,207

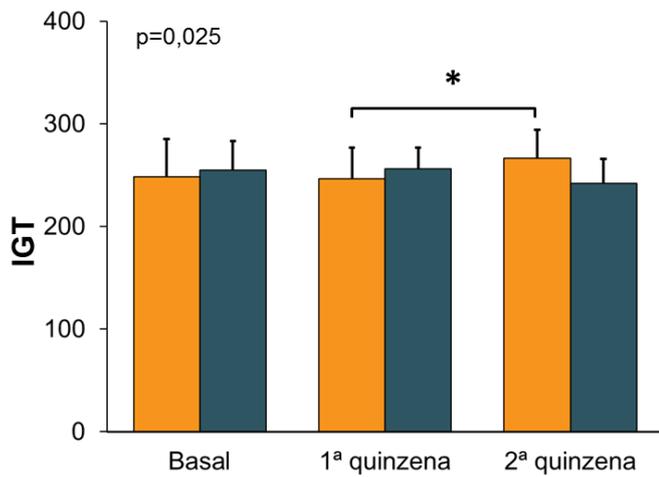


Figura 1. Efeito da ETCC sobre o IGT ao longo dos 3 tempos do estudo para os grupos ativo (laranja) e placebo (azul).

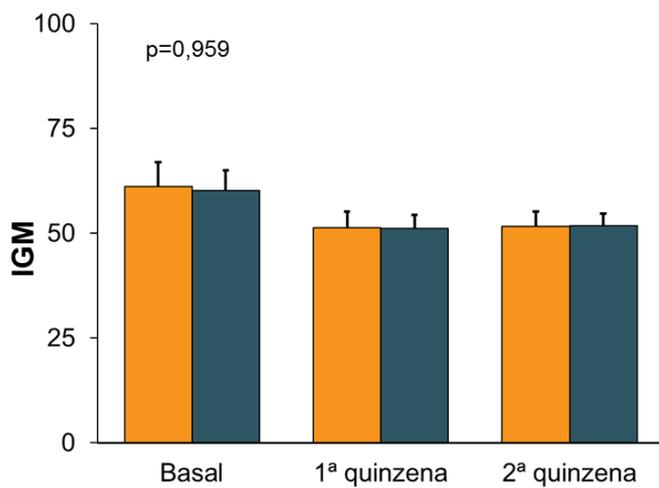


Figura 2. Efeito da ETCC sobre o IGM ao longo dos 3 tempos do estudo para os grupos ativo (laranja) e placebo (azul).

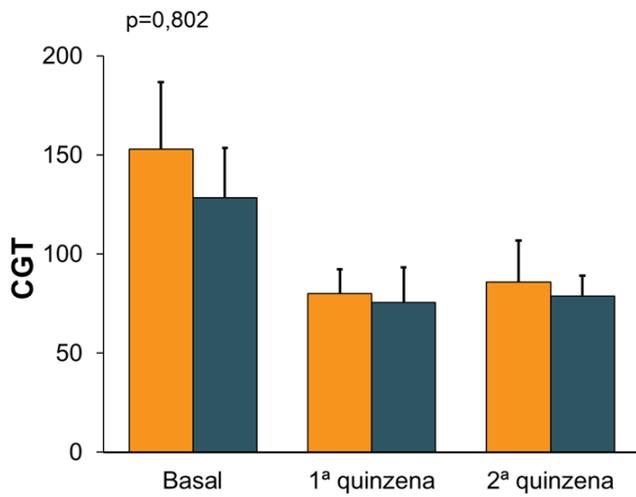


Figura 3. Efeito da ETCC sobre a CGT ao longo dos 3 tempos do estudo para os grupos ativo (laranja) e placebo (azul).

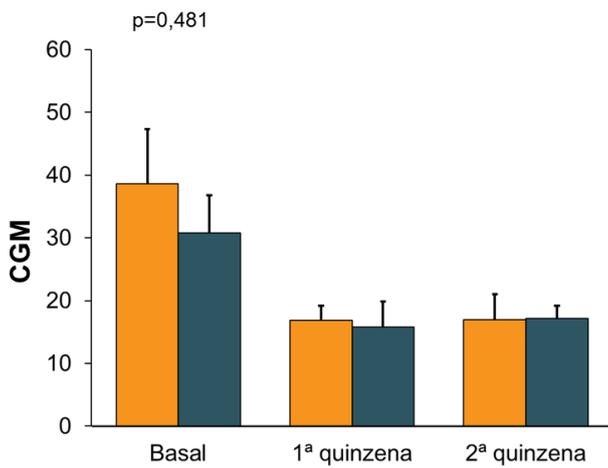


Figura 4. Efeito da ETCC sobre a CGM ao longo dos 3 tempos do estudo para os grupos ativo (laranja) e placebo (azul).

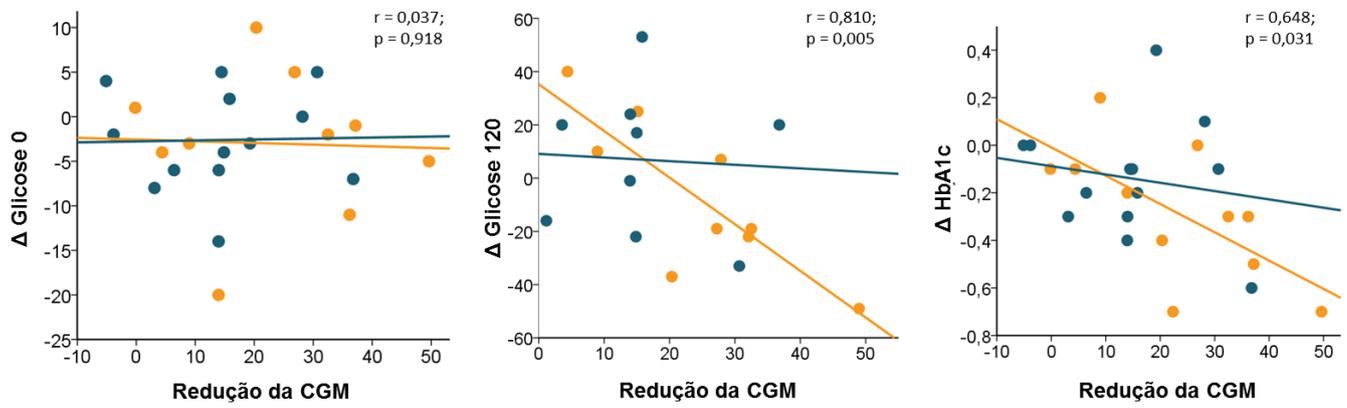


Figura 5. Correlação entre a redução da CGM e a redução da GPJ, G120 e HbA1c ao final do estudo entre o grupo ativo (laranja) e o grupo placebo (azul).

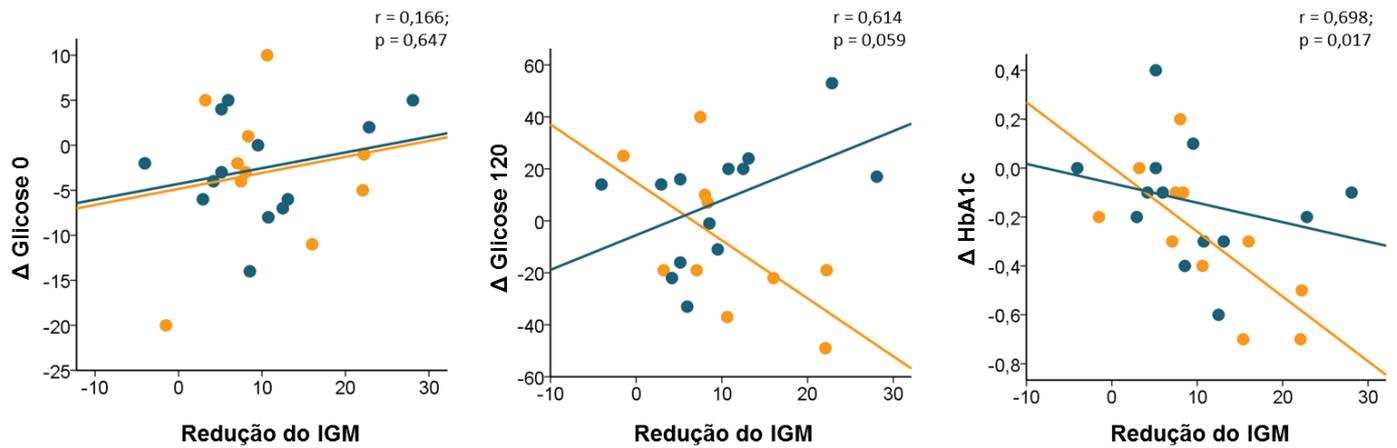


Figura 6. Correlação entre a redução da IGM e a redução da GPJ, G120 e HbA1c ao final do estudo entre o grupo ativo (laranja) e o grupo placebo (azul).

Apêndice 1: Anamnese e Exame físico

Dados clínicos

Medicamentos em uso (quais, dose e tempo de uso):

Revisão de sistemas Hepatite 1-sim 2-não HIV 1- sim 2- não

Outras doenças (listar): _____

Perfil Psicosocial

Tabagismo Sr (a) fuma atualmente? 1- sim 2- não

Se sim, quantos cigarros por dia? ____

Com que idade começou a fumar? _____ anos

Tipo de fumo:

- 1- cigarro
- 2- charuto
- 3- cachimbo

Se não fuma, o Sr (a) já fumou? (fumo passado)

- 1- sim
- 2- não Se sim, quantos cigarros por dia? _____
- 3- Com que idade começou a fumar? _____ anos
- 4- Há quanto tempo parou de fumar? _____ anos _____ meses
- 5- Tipo de fumo:
- 6- 1- cigarro
- 7- 2- charuto
- 8- 3- cachimbo

FUMO

- 1- Nunca fumou
- 2- 2- Ex-fumante
- 3- 3- Fumante

Consumo de álcool

Faz uso de bebidas alcoólicas?

- 1- sim
- 2- 2- não Em caso positivo, qual a frequência, a quantidade e o tipo de bebida (por semana)?

ATIVIDADES

Profissão (atividades nos últimos dez anos):

HISTÓRIA FAMILIAR

(Avaliação de história familiar de diabetes, pressão alta, problemas cardíacos e problemas renais)

Definir como presença (SIM) quando:

: diagnóstico estabelecido ou tratamento com medicamentos específicos.

Pressão alta: diagnóstico estabelecido ou tratamento com medicamentos específicos.

Coração: história de infarto, angina ou morte súbita, relato médico/exames de isquemia ou procedimentos de revascularização miocárdica.

Rins: história de diálise, ou tratamento para insuficiência renal em centro especializado, relato médico ou exames laboratoriais.

Derrame: história e/ou sequelas compatíveis.

EXAME FÍSICO

Peso: _____ kg

Altura: _____ m

IMC: _____ kg/m²

Cintura: _____ cm

Quadril: _____ cm

Relação C/Q: _____

Hipertensão: 1- sim 2- não

Uso de anti-hipertensivos: 1- sim 2- não Especificar medicamento(s), dose e tempo de uso:

Pressão 1: ____ / ____ mmHg

Pressão 2: ____ / ____ mmHg

Pressão 3: _____ / _____ mmHg

67

Sensibilidade ao monofilamento: Pé direito: sim / não

Pé esquerdo: sim / não

Palpação de pulsos periféricos: 1- palpável 2- não palpável

MID

MIE

Tibial

posterior

Pedioso

