

HENRIQUE DE LACERDA SUPLICY

**ESTUDO COMPARATIVO DE CINCO DROGAS DE AÇÃO CENTRAL NO
TRATAMENTO DA OBESIDADE**

CURITIBA

2014

HENRIQUE DE LACERDA SUPLICY

**ESTUDO COMPARATIVO DE CINCO DROGAS DE AÇÃO CENTRAL NO
TRATAMENTO DA OBESIDADE**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Medicina Interna e Ciências da Saúde, área de concentração: Endocrinologia e Metabologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Rosana Bento Radominski

Co-Orientador: Prof. Dr. Cesar Luiz Boguszewski

CURITIBA

2014

A meus pais que formaram as raízes,
A Maria Lucia que fortaleceu o tronco,
A meus filhos e netos que fizeram brotar as flores.

AGRADECIMENTOS

À Prof^a. Dr^a. Rosana Bento Radominski, minha orientadora, incentivadora e amiga.

Ao Prof. Dr. Cesar Luiz Boguszewski, pela amizade e por sua valiosa colaboração na versão deste trabalho para a língua inglesa

À psicóloga Maria do Desterro de Figueiredo, à nutricionista Darlene Rezende Cunha, ao Dr. Carlos Mauricio Corrêa dos Santos, companheiros fiéis na jornada que culminou com a realização deste trabalho

A toda a “família” SEMPR (Serviço de Endocrinologia e Metabologia da Universidade Federal do Paraná) representada pela secretaria Elisabete K. Coelho, por propiciar as condições técnicas para a realização deste trabalho.

Aos Professores e Médicos do SEMPR pelos gestos de amizade, estímulo, compreensão e fraternidade sempre demonstrados.

Aos alunos Pedro Nicz, Andrea Ferreira Lima, Stela Kido e Murilo Hoffman que muito auxiliaram na tabulação dos dados

À Prof^a. Dr^a. Mônica Nunes Lima pela paciência com a análise estatística

Ao Aché Laboratórios Farmacêuticos S/A[®] pelo fornecimento do Femproporex e da Dietilpropiona

À Medley S/A Industria Farmacêutica[®] pelo fornecimento da Sibutramina e da Fluoxetina

À Apparenza – Laboratório de Manipulação[®], pela manipulação do Mazindol e do placebo e pelo acondicionamento de todos os medicamentos em frascos idênticos.

Às pacientes que participaram deste estudo, às quais sou eternamente grato.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 OBJETIVOS	14
1.1.1 Primários	14
1.1.2 Secundários	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	15
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	26
3.1 CASUÍSTICA.....	26
3.2 DESENHO DO ESTUDO	27
3.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA E NUTRICIONAL	30
3.4 EXAMES COMPLEMENTARES	31
3.5 ORIENTAÇÃO NUTRICIONAL E DE ATIVIDADE FÍSICA.....	32
3.6 AVALIAÇÃO PSICOLÓGICA	33
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	34
4 RESULTADOS.....	36
4.1 AVALIAÇÃO DA PERDA DE PESO APÓS 52 SEMANAS DE TRATAMENTO ..	37
4.2 SEGURANÇA.....	47
5 DISCUSSÃO	51
6 CONCLUSÃO	57
REFERÊNCIAS.....	58
APÊNDICES	74
ANEXOS	97
PRODUÇÃO ACADÊMICA.....	114

LISTA DE QUADROS E TABELAS

QUADRO 1 – ORGANOGRAMA DAS VISITAS.....	29
TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA NA ADMISSÃO NOS DIFERENTES GRUPOS DE TRATAMENTO (n = 174) (médias e IC de 95%).....	39
TABELA 2 - ALTERAÇÕES OBSERVADAS ENTRE A ADMISSÃO E A AVALIAÇÃO DE 52 SEMANAS (MÉDIAS e IC 95%) (n = 174).....	44
TABELA 3 - EFEITOS COLATERAIS 1º MÊS DE TRATAMENTO	49
TABELA 4 - EFEITOS ADVERSOS COM 4 SEMANAS E SUA PERSISTÊNCIA EM RELAÇÃO AO TEMPO DE SEGUIMENTO (n = 174)	50

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

FIGURA 1 – PERFIL DA AMOSTRA.....	38
FIGURA 2 - PERDA DE PESO (KG) NOS DIFERENTES GRUPOS DE TRATAMENTO (n = 174)	40
FIGURA 3 – PORCENTAGEM DE MULHERES OBESAS COM PERDAS DE PELO MENOS 5 OU 10% NA SEMANA 52 NOS DIFERENTES GRUPOS DE TRATAMENTO (n = 174)	42
FIGURA 4 – DISTRIBUIÇÃO DAS 174 MULHERES POR GRUPO DE TRATAMENTO E SUAS PERDAS DE PESO (KG)	45
FIGURA 5 - TEMPO PARA ALCANÇAR PERDA DE PELO MENOS 5% DO PESO INICIAL.....	46
FIGURA 6 - TEMPO PARA ALCANÇAR PERDA DE PELO MENOS 10% DO PESO INICIAL.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS

ABESO	– Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica
ANVISA	– Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AST/TGO	– Transaminase Glutâmica Oxalacética
ALT/TGP	– Transaminase Glutâmica Pirúvica
AVC	– Acidente Vascular Cerebral
BAI	– Inventário de Ansiedade Beck
BDI	– Inventário de Depressão Beck
BES	– Escala de Compulsão Alimentar (<i>Binge Eating Scale</i>)
CA	– Circunferência abdominal
CEP-HC-UFPR	– Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
CT	– Colesterol Total
DEP	– Dietilpropiona (anfepromona)
DM2	– Diabetes Mellitus tipo 2
DSM	– Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
ECG	– Eletrocardiograma
EMA	– <i>European Medicines Agency</i>
FC	– Frequência Cardíaca
FDA	– <i>Food and Drug Administration</i>
FEM	– Femproporex
FXT	– Fluoxetina
FSH	– Hormônio Folículo Estimulante
GEB	– Gasto Energético Basal
GET	– Gasto Energético Total
GLP-1	– <i>Glucagon Like Peptide 1</i>
GLP-2	– <i>Glucagon Like Peptide 2</i>
HÁ	– Hipertensão Arterial
HC-UFPR	– Hospital das Clínicas –Universidade Federal do Paraná
HDL	– Colesterol HDL

HOMA	– <i>Homeostatic Model Assessment</i> - Modelo de Avaliação da Homeostase
IC	– Intervalo de Confiança
LDL	– Colesterol LDL
IMC	– Índice de Massa Corporal
INMETRO	– Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia
IWQOL	– Lite - Questionário de Vida Específica para Obesidade
LCOF	– <i>Last Observation Carried Forward</i>
MZD	– Mazindol
Pas	– Pressão Arterial sistólica
Pad	– Pressão Arterial diastólica
PBC	– Placebo
PCR	– Proteína C Reativa
PHEN	– Fentermina
POF	– Pesquisa de Orçamentos Familiares
POMC	– Pró-opiomelanocortina
RI	– Resistência à Insulina
SBEM	– Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
SEMPR/HC-UFPR	– Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
SF-36	– Questionário de Saúde Geral
SIB	– Sibutramina
SNC	– Sistema Nervoso Central
TCLE	– Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	– Triglicérides
THC	– Tetrahydrocannabinol
TPM	– Topiramato
TSH	– Hormônio Estimulante da Tireóide
VR	– Valor de Referência
5-HT	– 5-Hidroxitriptamina

RESUMO

A obesidade está associada a várias comorbidades e redução na expectativa de vida. Tem sido demonstrado que a perda de peso melhora as alterações metabólicas e o risco de doenças cardiovasculares e câncer em pessoas obesas. Mudanças no estilo de vida são fundamentais na abordagem terapêutica da obesidade, porém estas medidas nem sempre tem sucesso e geralmente estão associadas com a recuperação do peso perdido. A maioria das drogas antiobesidade tem ação central, e seus mecanismos de ação envolvem circuitos cerebrais que controlam a ingestão de alimentos e o gasto energético. O medo de eventos adversos e de abuso com as drogas antiobesidade, tem dificultado ou limitado o seu uso na maioria dos países. Este é o primeiro estudo que compara cinco drogas de ação central no tratamento da obesidade. Foi um estudo randomizado, simples-cego, controlado por placebo feito em uma única instituição acadêmica. Um total de 174 mulheres obesas na pré-menopausa receberam randomicamente doses diárias de dietilpropiona (DEP) 75mg (n = 28), femproporex (FEM) 25mg (n = 29), mazindol (MZD) 2mg (n = 29), fluoxetina (FXT) 20mg (n = 29), sibutramina (SIB) 15mg (n = 30) ou placebo (PCB) (n = 29), durante 52 semanas. As pacientes foram orientadas a fazer uma dieta hipocalórica balanceada, com um déficit energético diário de 800Kcal e pelo menos 150 minutos de atividade física moderada por semana. Os objetivos primários do estudo eram a mudança no peso corporal e a porcentagem de mulheres que atingiram pelo menos 5% de perda de peso na semana 52, na população “*intention to treat*”. Outros parâmetros avaliados foram medidas antropométricas, segurança, alterações metabólicas e cardiovasculares. A perda de peso foi maior que o grupo PCB (-3,1 ± 4,3kg), com DEP (-10,0 ± 6,4kg; p < 0,001), SIB (-9,5 ± 5,9kg); p < 0,001), FEM (-7,8 ± 6,9kg; p < 0,01) e MZD (-7,4 ± 4,9kg; p < 0,01) mas não com FXT (-2,5 ± 4,1kg). Dez (33,3%) mulheres perderam 5% do seu peso inicial com PCB, comparado com 20 (71,4%; p < 0,001) com DEP, 20 (69,0%; p < 0,02) com FEM, 21 (72,4%; p < 0,01) com MZD, 22 (73,3%; p < 0,001) com SIB e 10 (35,5%) com FXT. Todos os grupos tratados com medicamentos, tiveram mais eventos adversos quando comparados com o PCB (p < 0,001). Constipação foi mais prevalente com DEP, SIB e MZD (p < 0,01); ansiedade foi mais prevalente com DEP (p = 0,01); e irritabilidade ocorreu mais frequentemente com DEP e FEM (p = 0,02). Melhoras significativas nos escores de depressão e ansiedade, episódios de comer compulsivo e qualidade de vida se correlacionaram com a perda de peso. Em conclusão, as drogas de ação central DEP, FEM, MZD e SIB foram mais efetivas do que o PCB em promover perda de peso em mulheres obesas na pré-menopausa, com uma satisfatória relação benefício-risco.

Palavras-chave: Obesidade. Medicamentos Antiobesidade. Anorexígenos.

ABSTRACT

Obesity is associated with several morbidities and reduced life expectancy. Weight loss has been shown to improve metabolic abnormalities and reduce cardiovascular and cancer risk in obese subjects. Changes in lifestyle are fundamental in the therapeutic approach against obesity but such approaches are often unsuccessful and associated with weight regain. Many of the anti-obesity drugs are centrally acting agents, whose mechanism of action involves cerebral circuits controlling food intake and energy expenditure. The fear of adverse events and abuse with anti-obesity drugs has prevented or limited their use in most countries. This is the first study involving a comparison of five centrally acting drugs for the treatment of obesity. This trial was a randomized, single-blind, placebo-controlled study conducted at a single academic institution. A total of 174 obese premenopausal women randomly received daily doses of diethylpropion (DEP) 75mg (n = 28), fenproporex (FEN) 25mg (n = 29), mazindol (MZD) 2mg (n = 29), fluoxetine (FXT) 20mg (n = 29), sibutramine (SIB) 15mg (n = 30) or placebo (PCB) (n = 29) during 52 weeks. A balanced hypocaloric diet, with a daily energy deficit of 800 Kcal and at least 150 minutes per week of moderate physical activity were orientated. The primary endpoints were changes in body weight and the proportion of women who achieved at least 5% weight loss by week 52 in the intent-to-treat population. Other measurements included anthropometry, safety, metabolic and cardiovascular parameters. Weight loss was greater than PCB ($-3.1 \pm 4.3\text{kg}$) with DEP ($-10.0 \pm 6.4\text{kg}$; $p < 0.001$), SIB ($-9.5 \pm 5.9\text{kg}$; $p < 0.001$), FEN ($-7.8 \pm 6.9\text{kg}$; $p < 0.01$) and MZD ($-7.4 \pm 4.9\text{kg}$; $p < 0.01$) but not with FXT ($-2.5 \pm 4.1\text{kg}$). Ten (33.3%) women lost 5% of their initial weight with PCB, compared with 20 (71.4%; $p < 0.001$) with DEP, 20 (69.0%; $p < 0.02$) with FEN, 21 (72.4%; $p < 0.01$) with MZD, 22 (73.3%; $p < 0.001$) with SIB and 10 (35.5%) with FXT. Each medically treated group experienced more adverse events compared with PCB ($p < 0.001$). Compared with PCB, constipation was more prevalent with DEP, SIB and MZD ($p < 0.01$); anxiety was more prevalent with DEP ($p = 0.01$); and irritability occurred more frequently with DEP and FEN ($p = 0.02$). Significant improvements in the depression and anxiety scores, binge-eating episodes and quality of life correlated with weight loss. In conclusion, the centrally acting drugs DEP, FEN, MZD and SIB were more effective than PCB in promoting weight loss in obese premenopausal women, with a satisfactory benefit-risk profile.

Keywords: Obesity. Antiobesity agents. Anorectic drugs.

1 INTRODUÇÃO

A endocrinologia como especialidade possui menos de 100 anos de história, porém, relatos e reproduções de casos endócrinos datam de muitos séculos. Provavelmente o mais antigo é a Vênus de Willendorf, estatueta com 11cm de altura esculpida em calcário e que representa estilisticamente uma mulher obesa. Esta estatueta foi descoberta em 8 de agosto de 1908 pelo arqueólogo Josef Szombathy em um sítio arqueológico do paleolítico situado perto de Willendorf na Áustria. Uma análise feita em 1990 estimou que ela foi esculpida entre 22.000 e 24.000 anos a.C. Atualmente se encontra no Museu de História Natural de Viena (MCDERMOTT, 1996).

Além da Vênus de Willendorf, Múmias egípcias e esculturas Gregas fazem com que a obesidade seja considerada o mais antigo distúrbio metabólico conhecido.

A obesidade é definida como um excesso de gordura em relação à massa magra corporal (BRAY; GREENWAY, 1999), e em humanos é o resultado de uma interação de fatores ambientais com múltiplos gens. De maneira prática é definida como um Índice de Massa Corporal (IMC) maior ou igual a 30Kg/m², sendo considerado sobrepeso os IMCs entre 25 e 29Kg/m².

A obesidade é uma doença crônica, universal, de difícil tratamento, cuja prevalência vem aumentando rapidamente tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento, sendo a doença metabólica mais comum e um dos principais problemas de saúde da atualidade. Estima-se que haja no mundo mais de 1,5 bilhão de indivíduos com sobrepeso e mais de 500 milhões de adultos obesos, aproximadamente o dobro da prevalência de década de 80 (FLEGAL *et al.*, 2010; FINUCANE *et al.*, 2011).

Na população brasileira o sobrepeso e a obesidade também vêm demonstrando um crescimento importante. Entre 1974 e 1989, a prevalência do excesso de peso aumentou de 21% para 32%, sendo que destes 32%, 8% (6,8 milhões de indivíduos) apresentavam obesidade (CLINICAL GUIDELINES, 1998; PINHEIRO; FREITAS; CORSO, 2004; IBGE, 2013).

Dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) de 2008-2009, revelam

que aproximadamente 49% da população adulta do Brasil apresentava excesso de peso ($IMC \geq 25Kg/m^2$), sem diferença significativa entre os sexos, sendo que a obesidade ($IMC \geq 30Kg/m^2$) acometeu 12,5% e 16,9% dos homens e mulheres respectivamente (IBGE, 2013).

As consequências da obesidade para a saúde incluem algumas das doenças crônicas mais comuns e dentre estas, Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2), hipertensão arterial (HA), acidente vascular cerebral (AVC), dislipidemia, osteoartrite, apnéia do sono, alguns tipos de câncer e uma menor expectativa de vida são as mais frequentes (PI-SUNYER, 1996; CLINICAL GUIDELINES, 1998; SNOW *et al.*, 2005). A obesidade é também um fator de risco independente para doença cardiovascular (ECKEL; KRAUSS, 1998). Uma diminuição no peso corporal de 5 % a 10%, reduz de maneira bastante significativa todas estas co-morbidades e também a mortalidade (WILDING, 2007; BRAY, 2008)

Existem evidências muito bem documentadas de que a perda de peso e a manutenção do peso perdido dependem de uma combinação de dieta hipocalórica, aumento da atividade física e mudança comportamental (NHLBI AND NIDDKD, 1998). Entretanto a aderência a estas medidas é o grande problema para a maioria dos pacientes (WILSON, 1990). A terapêutica medicamentosa adjuvante, para alguns destes pacientes, é uma boa estratégia complementar (ANDERSEN, 2003; LI *et al.*, 2005).

A farmacoterapia, de acordo com as diretrizes do tratamento farmacológico da obesidade, pode ser empregada, juntamente com dieta e atividade física, quando houver falha do tratamento não farmacológico em pacientes com IMC igual ou superior a $30Kg/m^2$, com IMC igual ou superior a $25Kg/m^2$ associado a outros fatores de risco ou com circunferência abdominal maior ou igual a 102 cm (homens) e 88 cm (mulheres) (DIRETRIZES CLÍNICAS NA SAÚDE SUPLEMENTAR, 2010).

Avaliando os medicamentos antiobesidade de ação central disponíveis no mercado, percebe-se uma efetividade média de redução de peso, em 52 semanas, de 3,5Kg em comparação com o placebo nos diversos estudos (HADDOCK *et al.*, 2002). Com relação à segurança, os efeitos colaterais são geralmente leves e autolimitados, sendo que não foi observado o risco de causar dependência (ANDERSEN, 2003; WILDING, 2004).

No Brasil, na época do estudo, eram comercializados a sibutramina (SIB), a dietilpropiona (anfepromona) (DEP), o femproporex (FEM) e o mazindol (MZD). A

fluoxetina (FXT), apesar de não ser um anorexígeno, é utilizada por sua ação serotoninérgica. Em outubro de 2011, por decisão da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2011), DEP, FEM e MZD foram retirados do mercado, sendo mantida a comercialização da SIB, com restrições.

Há relativamente poucos estudos, a maioria de curto prazo, com os anorexígenos mais antigos, como a DEP, FEM e MZD. Pouco se conhece sobre a comparação de eficácia entre estes medicamentos, uma vez que nos trabalhos publicados, a comparação é feita entre a droga em estudo e o placebo, pois não existe uma droga “padrão-ouro” para o tratamento da obesidade.

Baseado nestes fatos, o presente estudo foi realizado a fim de comparar a eficácia de SIB, DEP, FEM, MZD, FXT e PCB (placebo) sobre o peso corporal de mulheres obesas. Este é o primeiro estudo que compara diversas drogas e o placebo, avaliando ainda parâmetros clínicos, bioquímicos, bem como a tolerância e segurança destes fármacos.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Primários

- a) Avaliar os efeitos sobre o peso corporal de Sibutramina 15mg, Dietilpropiona 75mg, Femproporex 25mg, Mazindol 2mg, Fluoxetina 20mg e do Placebo em mulheres obesas com idade entre 18 e 45 anos, após 52 semanas;
- b) Comparar a eficácia entre os medicamentos em estudo e o Placebo;
- c) Avaliar o percentual de participantes em cada grupo que teve perda de peso maior que 5% e 10%;
- d) Avaliar a segurança e a tolerância do uso destes medicamentos.

1.1.2 Secundários

Avaliar o efeito destes fármacos e do placebo sobre a circunferência abdominal, marcadores bioquímicos, pressão arterial e alterações ecocardiográficas.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Historicamente o tratamento do paciente obeso sempre apresentou bastante dificuldade. Provavelmente não existe outra doença para a qual uma farmacoterapia efetiva e segura seja mais desejada do que a obesidade, e nem outra condição médica para a qual um tratamento efetivo diminuísse o sofrimento de tantas pessoas.

O extrato de tireóide foi a primeira droga utilizada e os relatos iniciais de sua utilização datam de 1893 (BRAY; GREENWAY, 1999). A sua utilização se deveu à impressão errônea de que o excesso de deposição de gordura era uma manifestação do hipotireoidismo (RIVLIN, 1975). Para se atingir os efeitos no peso corporal, as doses requeridas produzem tireotoxicose, com consequências catabólicas nos ossos, músculos e coração, e podem ocasionar arritmias e morte súbita (BHASIN *et al.*, 1981). O hormônio tireoidiano não deve ser prescrito ao paciente obeso, a não ser que ele tenha hipotireoidismo.

Posteriormente, observou-se que os trabalhadores da indústria têxtil perdiam peso ao inalarem o dinitrophenol. Esta substância altera a fosforilação oxidativa, aumenta o metabolismo e foi introduzida no tratamento da obesidade em 1933 (TAINTER; STOCKTON; CUTTING, 1933). Estima-se que mais de 100.000 pessoas tenham sido tratadas com esta droga, porém, severos efeitos colaterais, incluindo dermatites, agranulocitose, hepatotoxicidade, alterações visuais e morte, levaram a descontinuação do seu uso (COUNCIL ON PHARMACY AND CHEMISTRY, 1935).

Em 1937, a dextroanfetamina foi introduzida para o tratamento da obesidade (LESSES; MYERSON, 1938). Considera-se que a anfetamina e os compostos a ela relacionados possuem efeitos anorexígenos, simpaticomiméticos e estimulantes do Sistema Nervoso Central (SNC), além de promoverem perda de peso. Uma combinação de anfetamina com hormônio de tireóide, digital e diuréticos, conhecida como "*Rainbow Pill*" foi prescrita nas próximas três décadas (KATTUS *et al.*, 1968; KAPLAN; JOSÉ, 1970). Esta combinação causou adição, hipertensão arterial, severa toxicidade de miocárdio e morte súbita, razão de ter sido proscrita (SMITH *et al.*, 1976).

O aminorex é uma droga simpaticomimética *anfetamina-like* com propriedades anorexígenas e que foi introduzida na Europa em 1965, para o

tratamento da obesidade. Uma epidemia de hipertensão pulmonar crônica causada por obstrução vascular pré-capilar foi reconhecida em 1967, entre os usuários do aminorex. A mortalidade entre os indivíduos afetados era de 50%, tendo a droga sido retirada do mercado (GURTNER, 1985; KRAMER; LANE, 1998).

A fenfluramina é uma droga que estimula a liberação, ao mesmo tempo que inibe a recaptação pré-sináptica da serotonina, sem atividade simpatomimética ou atividade estimulatória do SNC. Foi utilizada isoladamente durante vários anos, e a sua combinação com fentermina - um agente simpaticomimético -, foi introduzida em 1992, como uma terapia efetiva para a obesidade e livre de efeitos colaterais mais sérios (WEINTRAUB, 1992). Esta associação também conhecida como “Fen-Phen” passou a ser utilizada abusivamente nos Estados Unidos. Problemas com o “Fen-Phen” começaram já em 1996, quando alguns casos de hipertensão pulmonar ligados a derivados da fenfluramina foram reportados na Europa (ABENHAIN *et al.*, 1996). A recapitulação da experiência com o aminorex não foi surpresa devido a semelhança estrutural entre estas drogas. Em 1997 surgiram relatos ligando o uso de fenfluramina a doença valvular cardíaca (CONOLLY *et al.*, 1997), sendo as lesões aórtica e mitral semelhantes àsquelas observadas na síndrome carcinóide, um outro estado de excesso de serotonina. Estes relatos foram confirmados em estudos adicionais (WEISSMAN *et al.*, 1998; KHAN *et al.*, 1998), o que levou o fabricante a retirar a fenfluramina e dexfenfluramina do mercado em setembro de 1997.

A fenilpropanolamina é uma droga simpaticomimética que, no final da década de 70, associada a cafeína e efedrina passou a ser utilizada no tratamento da obesidade. Era encontrada em diversos medicamentos antiobesidade e também em medicamentos para tosse e resfriados, e foi retirada do mercado Brasileiro em novembro de 2000, devido a efeitos colaterais e associação com AVC hemorrágico (KERMAN *et al.*, 2000).

O uso de suplementos contendo alcalóides da ephedra, tem sido associado com hipertensão, taquicardia, AVC, tonturas e morte (HALLER; BENOWITZ, 2000), sendo que a efedrina não é aprovada para o tratamento da obesidade.

O estímulo do apetite e as propriedades antieméticas da *Cannabis sativa* são conhecidos há séculos. O componente ativo da *cannabis*, o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) foi isolado em 1964 (GAONI; MECHOULAN, 1964), mas a descoberta dos receptores canabinóides e de seus ligantes endógenos (anandamida e 2-arachidonilglicerol – 2AG) somente aconteceu nos últimos 15 anos. O primeiro

receptor canabinóide, chamado de CB1, foi caracterizado em 1990 (MATSUDA *et al.*, 1990) e o segundo, CB2, foi clonado em 1993 (MUNRO; THOMAS; ABU-SHAAR, 1993). Os receptores CB1 estão presentes em vários locais centrais e periféricos envolvidos no controle da homeostase energética, como por exemplo, cérebro, tecido adiposo, trato gastrointestinal, fígado e músculo esquelético. Os receptores CB1 também estão presentes no sistema cardiovascular tendo, possivelmente, efeitos na vasodilatação e na proliferação endotelial. Os receptores CB2 são expressos principalmente no sistema imune e não possuem um papel importante na homeostase energética ou na ingestão alimentar. Há evidências de que o sistema endocanabinóide está tonicamente hiperativo na obesidade humana, e que estimula central e periféricamente processos metabólicos que podem acarretar ganho de peso, lipogênese, insulinoresistência, dislipidemia e intolerância à glicose (COTA; WOODS, 2005). Diversos trabalhos foram publicados a respeito dos efeitos do rimonabanto, um bloqueador do receptor canabinóide CB1, que por reduzir a ação dos endocanabinóides acarreta várias repercussões benéficas para o organismo. Quatro estudos duplo-cegos, compreendendo o programa *Rimonabant In Obesity (RIO)*, foram feitos em mais de 6600 pacientes *RIO-Lipids* (DEPRÉS; GOLAY; SJOSTROM, 2005), *RIO-Europe* (VAN GAAL *et al.*, 2005), *RIO-North America* (PI-SUNYER *et al.*, 2006) e *RIO-Diabetes* (SCHEEN *et al.*, 2006). De acordo com estes estudos, quando comparado com placebo o rimonabanto reduziu significativamente o peso corporal e a circunferência abdominal, e esta perda de peso foi acompanhada de melhora nos níveis de triglicerídeos, HDL colesterol, insulina de jejum e hemoglobina glicada em pacientes com diabetes do tipo 2. Nos vários estudos RIO, alterações psiquiátricas, principalmente depressão, ocorreram em 6-7% dos pacientes em uso de rimonabanto, um aumento absoluto de 2 a 5% em relação ao placebo. O maior estudo foi o *Comprehensive Rimonabant Evaluation Study of Cardiovascular Endpoints and Outcomes (CRESCENDO)* (TOPOL *et al.*, 2010), que investigou o efeito do rimonabanto no infarto do miocárdio e no acidente vascular cerebral em 17.000 participantes obesos, sendo náusea, tontura, diarreia e insônia os efeitos colaterais mais frequentes que ocorreram 1 a 9% mais do que no grupo PCB. Baseado nos dados dos estudos, concluiu-se que a droga era efetiva para o tratamento da obesidade, mas havia uma grande preocupação com o risco potencial de eventos adversos psiquiátricos, incluindo depressão, irritabilidade, ansiedade, suicídio e efeitos neurológicos incluindo tonturas. O Rimonabanto foi

aprovado pelas agências regulatórias e passou a ser comercializado em vários países, a partir de meados de 2006. Os estudos continuaram a ser realizados, e em novembro de 2008, o Laboratório Sanofi-Aventis o retirou do mercado mundial devido à relevância dos efeitos colaterais. Os efeitos colaterais que levaram à descontinuação da droga ocorreram em 13 a 16% dos pacientes que utilizaram doses de 20 mg (DEPRÉS; GOLAY; SJOSTROM, 2005, VAN GAAL *et al.*, 2005, PINUNYER *et al.*, 2006, SCHEEN *et al.*, 2006). Outros bloqueadores do receptor CB1 que estavam sendo avaliados também tiveram suas pesquisas suspensas.

A DEP, aprovada para o tratamento da obesidade no final da década de 50, age no sistema nervoso central (SNC) aumentando a liberação de noradrenalina na fenda sináptica dos neurônios hipotalâmicos, estimulando os receptores noradrenérgicos, e inibindo a fome. Em uma metanálise publicada em 2005, com 13 estudos com duração entre 6 a 52 semanas, publicados entre 1965 e 1983, os pacientes perderam em média 3,0Kg a mais com o uso da DEP do que com PCB (LI *et al.*, 2005). Em outro ensaio clínico, após 6 meses de tratamento, o grupo DEP perdeu 9,8% do peso corporal e o grupo PCB reduziu 3,1% (CERCATO *et al.*, 2009). Seus efeitos colaterais: secura na boca, insônia, cefaléia, obstipação intestinal e mais raramente irritabilidade e euforia, estão relacionados à sua ação noradrenérgica. Estes efeitos geralmente são leves, bem tolerados e se atenuam com a continuidade do tratamento (SEEDAT; REDDY, 1974; COHEN, 1977; COLMAN, 2005; CERCATO *et al.*, 2009;). Nos estudos avaliados, as doses de DEP variaram de 50 a 100 mg (BRAY, 1999).

O FEM (cloridrato de metil-1 fenil-2 etil-amino 3-propionitrilo) é um inibidor do apetite de ação catecolaminérgica, que atua no SNC. Existem poucos estudos publicados sobre este fármaco, com variações das doses utilizadas e dos critérios de avaliação (WAREMBOURG; JAILLARD, 1968; CAMPOS, 1970, DINATO; FRAIGE; MEDEIROS-NETO, 1975; ZARAGOZA, *et al.*, 2005). Os efeitos colaterais mais frequentemente descritos foram: boca seca, insônia, irritabilidade, euforia e taquicardia, que diminuem com a continuidade do tratamento. Nestes estudos, os pacientes que foram acompanhados após a retirada da medicação, não apresentaram crises de abstinência ou de dependência química. Entretanto há relatos de que, em situações especiais, este fármaco possa induzir dependência química (CODY; VALTIER; STILLMAN, 1999; UNITED NATIONS INTERNATIONAL

NARCOTICS CONTROL BOARD, 2007). A maioria dos estudos mostra que a razão benefício/risco é positiva nas doses entre 25 e 50 mg (HALPERN; MACINI, 2003).

O MZD, aprovado para o tratamento da obesidade no início da década de 70, é um derivado tricíclico, não anfetamínico, que tem ação no SNC, bloqueando a recaptação da noradrenalina nas terminações pré-sinápticas. Na revisão realizada por Bray e Greenway, em 1999, foram incluídos 13 estudos duplo cegos, realizados entre 1972 e 1994. Os indivíduos em uso de MZD perderam 2,2 a 10,7% a mais (IC 0,5 a 13,8Kg) do que o grupo PCB (BRAY; GREENWAY, 1999). Outros estudos (INOUE; EGAWA, 1992; NISHIKAWA *et al.*, 1996) mostram resultados semelhantes, inclusive com melhora dos parâmetros bioquímicos e da glicemia em pacientes diabéticos (SLAMA *et al.*, 1978). Os principais efeitos colaterais observados foram: boca seca, constipação, náuseas, distúrbios do sono e tonturas. Quadros de agitação foram raros e o potencial de abuso baixo (INOUE; EGAWA, 1992; INOUE, 1995; STHAL; IMPERIALE, 1993). Na maioria dos estudos foram utilizadas doses de 1 a 2 mg ao dia (SLAMA *et al.*, 1978; INOUE; EGAWA, 1992; NISHIKAWA *et al.*, 1996; BRAY; GREENWAY, 1999).

A SIB é um inibidor da recaptação da serotonina e da noradrenalina nas terminações nervosas do SNC e tem efeitos anorexígenos e sacietógenos. A diferença média na perda de peso em estudos clínicos de 8 a 12 semanas, 16 a 24 semanas e 44 a 54 semanas com SIB foi de -2,8Kg, -6,0Kg e -4,5Kg, em relação ao grupo PCB, com doses diárias que variaram de 5 a 20 mg (BRAY *et al.*, 1999; ARTERBURN; CRANE; VEENSTRA, 2004). A SIB é eficaz em melhorar parâmetros da síndrome metabólica, como glicemia de jejum, triglicérides e colesterol HDL (BRAY *et al.*, 1999, FUJIOKA *et al.*, 2000, MCNULTY; UR; WILLIAMS, 2003). Uma metanálise de 8 estudos randomizados com 1093 indivíduos obesos com DM2, demonstrou que o uso da SIB, quando comparado com PCB, reduziu o peso, a circunferência abdominal, a hemoglobina glicada, os níveis de glicemia e melhorou o perfil lipídico (VETTOR *et al.*, 2005). Os efeitos colaterais descritos mais comuns foram: boca seca, obstipação, cefaleia e insônia, ocorrendo em 10 a 20% dos casos (NISOLI; CARRUBA, 2000). O uso da SIB promoveu variações médias de -1,6 a +5,6 mmHg na pressão arterial (HAZENBERG, 2000; SIEBENHOFER *et al.*, 2009) e aumentos discretos da frequência cardíaca (4 a 5 batimentos por minuto) (SIEBENHOFER *et al.*, 2009). A SIB foi aprovada para comercialização no México, em 1997, nos Estados Unidos e no Brasil em 1998 e na Europa em novembro de

2000. O estudo SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular Morbidity/Mortality Outcomes in Overweight or Obese Subjects at Risk of a Cardiovascular Event*), foi realizado devido a uma solicitação da *European Medicines Agency* (EMA) para avaliar o impacto da medicação no risco cardiovascular. Aproximadamente 10.000 indivíduos com sobrepeso ou obesidade, com 55 a 69 anos, história de doença cardiovascular ou DM2, mais um fator de risco cardiovascular, participaram do estudo. Eventos cardiovasculares ocorreram em 11,4% dos pacientes em uso de sibutramina, e em 10% dos pacientes em uso de PCB, com aumento estatisticamente significativo do risco de eventos cardiovasculares em 16%. Não houve qualquer impacto sobre a mortalidade geral ou cardiovascular em nenhum dos grupos (JAMES *et al.*, 2010). Além dos eventos cardiovasculares, outro ponto discutido foi o fato de que, no final do estudo, a perda de peso dos pacientes em uso de sibutramina foi pouco expressiva (1,8Kg) em relação ao grupo placebo. O SCOUT foi desenhado para avaliar a segurança do fármaco e a avaliação da perda de peso não fez parte dos seus desfechos primários. A medicação foi mantida para todos os pacientes, independente da resposta terapêutica. Mediante estes resultados, a *EMA*, em janeiro de 2010, solicitou que o fabricante retirasse a sibutramina do mercado europeu, entendendo que o aumento de eventos cardiovasculares encontrados no SCOUT também poderia ocorrer em pacientes obesos mais jovens sem doença cardiovascular aterosclerótica clinicamente manifesta ou em pacientes obesos diabéticos também sem doença aterosclerótica. E, ainda, que o medicamento foi pouco eficaz na perda de peso, ignorando a vasta literatura que demonstra os efeitos benéficos do fármaco. O *Food and Drug Administration* (FDA), nos Estados Unidos, após uma votação empatada (sete votos a favor e sete votos contra), em setembro de 2010, também solicitou a retirada do medicamento do mercado americano.

No Brasil, a ANVISA também tinha intenção de suspender o registro da sibutramina, baseada nas mesmas razões alegadas pela EMA e FDA e aproveitando o ensejo a Diretoria Colegiada da ANVISA, baseada em conclusões da Nota Técnica sobre a eficácia e segurança dos inibidores do apetite, propôs a suspensão do registro de todos os medicamentos antiobesidade de ação central, em uma audiência pública realizada em Brasília no dia 23 de fevereiro de 2011. A comunidade médica presente ao encontro, apontando vários erros de interpretação dos estudos clínicos e de publicações citadas no documento, discordou

veementemente do posicionamento da ANVISA, alegando que não existem fatos novos que justifiquem o banimento dos anorexígenos catecolaminérgico, bem como que os resultados do SCOUT não podem ser extrapolados para o restante da população obesa, demonstrando que estes medicamentos acarretam muito mais benefícios do que riscos para os pacientes obesos. O Conselho Federal de Medicina (CFM), a Associação Médica Brasileira (Projeto Diretrizes), a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO), tomando por base a Medicina Baseada em Evidências, defenderam energicamente a manutenção da comercialização de todas estas medicações. A decisão da ANVISA foi publicada no Diário Oficial da União, em 10 de outubro de 2011, na Resolução nº 52. Os pontos principais das novas medidas são:

- a) Proibição de fabricação, importação, exportação, aviamento, manipulação e comercialização dos medicamentos a base de DEP, FEM, MZD e sais derivados;
- b) Sibutramina pode ser comercializada até a dose máxima diária de 15mg para indivíduos com IMC > 30Kg/m² e idade entre 18 e 65 anos;
- c) O médico deve se cadastrar junto ao Sistema Nacional de Notificações para Vigilância Sanitária (Notivisa);
- d) Todo e qualquer efeito adverso com a sibutramina passa a ser de notificação compulsória;
- e) A prescrição, que continua a ser feita no receituário azul B2, precisa ser acompanhada de um Termo de Responsabilidade do Médico em três vias.

A FXT é um derivado oxitri fluorfenil da fenilpropanolamina e é um inibidor seletivo da recaptção da serotonina no terminal pré-sináptico, com indicação para o tratamento da depressão e da bulimia nervosa, mas sem indicação formal de uso no tratamento da obesidade. No entanto, em experimentos clínicos foi descrita a perda de peso e, em estudos que avaliaram a ingestão alimentar, foi observado o efeito deste medicamento sobre diminuição da quantidade de alimento ingerido pelo paciente (MCGUIK; SILVERSTONE, 1990). Um estudo em diabéticos mostrou que

pacientes tratados com FXT perdiam mais peso e reduziam a necessidade de insulina (GRAY *et al.*, 1992). A partir destes resultados, a medicação começou a ser utilizada de forma *off label* para o tratamento do excesso de peso e da obesidade.

A ativação do receptor 5-hidroxitriptamina (5-HT ou serotonina) diminui a ingestão alimentar por ativar os neurônios que expressam a pró-opiomelanocortina (POMC) (LAM *et al.*, 2008). Estudos com os agonistas serotoninérgicos não seletivos, fenfluramina e dexfenfluramina, validaram os receptores da serotonina como alvos farmacológicos para a perda de peso (ROTHMAN; BAUMANN, 2002). Infelizmente, conforme já comentado, o uso destes agentes aumentou o risco de valvulopatias associadas a serotonina (SACHDEV *et al.*, 2002), que se acredita que ocorra através do agonismo do receptor 5-HT_{2b} expresso nas células intersticiais das válvulas cardíacas. A lorcaserina é um agonista subtipo seletivo do receptor 5-HT_{2c} localizado quase que exclusivamente no SNC. Os estudos BLOOM (SMITH *et al.*, 2010) realizado com 3182 pacientes e BLOSSOM (FIDLER *et al.*, 2011) com 4008 pacientes avaliaram durante 1 ano a efetividade de lorcaserina 10mg 2 vezes ao dia. Nestes estudos, a perda média de peso dos pacientes que utilizaram a lorcaserina foi de 8,2% e dos que utilizaram placebo, 3,4%. Estes pacientes foram acompanhados por até 2 anos e não se observou aumento de doença valvular cardíaca no ecocardiograma. O estudo BLOOM-DM (O'NEIL *et al.*, 2012) foi realizado em pacientes obesos portadores de DM2 e mostrou que o uso da lorcaserina se associou com perda significativa de peso e melhora no controle glicêmico. A lorcaserina (Belviq®) foi aprovada pelo FDA em 27 de junho de 2012.

A fentermina (PHEN) é um agente anti-obesidade aprovado pelo FDA em 1959 sob a forma de resina, com o objetivo de retardar o transito gastrointestinal. Nos anos 70 foi desenvolvido o hidrocloreto de PHEN em doses que variam de 8 a 37,5mg, sendo um dos inibidores do apetite mais prescritos nos EUA (BAYS *et al.*, 2007). É um derivado anfetamínico sem potencial aditivo, com ações noradrenérgica e possivelmente dopaminérgica (BALCIOGLU; WURTMAN, 1998). O topiramato (TPM) foi originalmente desenvolvido para o tratamento do DM2 (MARYANOFF, 2009), mas o seu efeito hipoglicemiante não foi comprovado em humanos (ELIASSON *et al.*, 2007). O uso do TPM está regulamentado para profilaxia da enxaqueca e epilepsia. Entretanto, vários estudos clínicos demonstraram que o TPM tem efeitos na perda de peso (BEM-MENCHEM, 2003; BRAY, 2003; WILDING, 2004; ASTRUP, 2004; STENLOF, 2007; SCHUTT, 2010). A partir destes estudos, a

Janssen-Cilag farmacêutica Ltda®, detentora do produto, iniciou um estudo clínico com o objetivo de aprovar o TPM para o tratamento da obesidade. Fui um dos investigadores deste estudo que foi suspenso devido aos efeitos colaterais apresentado pelos pacientes. Como várias vias periféricas e neuronais estão implicadas na regulação da ingestão alimentar, saciedade e homeostase energética, a combinação de drogas com efeitos aditivos ou sinérgicos podem compensar estes mecanismos (GADDE, 2009), aumentando a tolerabilidade. Vários estudos associando PHEN e TPM CR (ação prolongada) foram realizados, com destaque para os estudos EQUIP (ALLISSON, 2011) e CONQUER (GADDE, 2011). No estudo EQUIP os pacientes foram randomizados para PCB (n = 514), PHEN/TPM CR 3,75/23mg (n = 241) e PHEN/TPM CR 15/92mg (n = 512). E no estudo Conquer os pacientes foram randomizados para PCB (n = 994), PHEN/TPM CR 7,5/46mg (n = 498) e PHEN/TPM CR 15/92mg (n = 981). Nos dois estudos, ambas as doses de PHEN/TPM CR mostraram maior eficácia na perda de peso do que o PCB. A porcentagem de perda de peso nos grupos PCB, menor e maior dose de PHEN/TPM CR foi respectivamente, no estudo CONQUER 1,2%, 7,8% e 9,8% e no estudo EQUIP 1,6%, 5,1% e 10,9%. Em ambos os estudos, os efeitos colaterais mais comuns foram parestesia, boca seca, constipação, tonturas e insônia. Esta associação com o nome comercial de QNEXA® foi aprovada pelo FDA em 17 de julho de 2012.

A naltrexona é um antagonista do receptor opióide que está associado ao prazer da alimentação e ao paladar e que está aprovado para o tratamento de dependência de álcool e opióides (BERG, 1996; LOBMAIER, 2008). A bupropiona é um inibidor da recaptção da dopamina e da norepinefrina que foi inicialmente aprovado para o tratamento da depressão (DHILON, 2008) e depois para o tratamento do tabagismo (TONG, 2006). A bupropiona, através de receptores dopaminérgicos, ativa a POMC e estimula a liberação de α -MSH no hipotálamo, enquanto que a naltrexona impede a inibição da POMC pelas β -endorfinas. Existem estudos que mostram que a Bupropiona isoladamente acarreta perda de peso (KISHORE, 2001; JAMES, 2002). Em 2009, dois estudos mostraram que a combinação de bupropiona e naltrexona é mais efetiva em promover perda de peso em adultos obesos (GREENWAY, 2009; GREENWAY, 2009). Nos vários estudos, incluindo os estudos COR (*Contrave® Obesity Research trial*) (GREENWAY, 2009; GREENWAY, 2010; WADDEN 2011) em que naltrexona e bupropiona de liberação

prolongada foram associados, mais de 4.500 pacientes foram avaliados, com perdas de peso maiores do que 5% em relação ao PCB. O FDA não aprovou o Contrave e foi decidido que há necessidade de um estudo em larga escala, para se verificar em longo tempo os efeitos cardiovasculares desta combinação.

O efeito incretínico foi sugerido em 1902 (BAYLISS; STARLING, 1902) e em 1906 (MOORE; EDIE, 1906) quando observaram que fatores derivados da mucosa intestinal tem um papel no controle glicêmico de pessoas saudáveis e com DM2. Somente em 1979, foram definidas as características das incretinas (CREUTZFELD, 1979). Posteriormente, observou-se que o gen do proglucagon codifica não só o glucagon mas vários outros pequenos peptídeos além de duas sequencias adicionais com 50% de homologia com o glucagon, que foram chamados de *Glucagon like peptide 1* e 2 (GLP-1 e GLP-2) (BELL, 1982). O GLP-1 é secretado pelas células L do intestino, em resposta a ingestão de nutrientes, sendo o seu efeito incretínico responsável por 20 a 60% da secreção de insulina no indivíduo saudável. Este estímulo da secreção insulínica acontece de maneira dependente da concentração de glicose sanguínea, ou seja, só ocorre quando há hiperglicemia. Além de ser uma incretina, o GLP-1 é visto como uma entero-gastrona, por seu efeito na motilidade gastrointestinal, atrasando o esvaziamento gástrico (MEIER, 2005). O GLP-1 também suprime o apetite em indivíduos normais, obesos e com DM2 (FLINT, 1998; NASLUND, 1999; TOFT, 1999). Após uma refeição, os níveis de GLP-1 se elevam em 10 a 15 minutos, o que é condizente com uma sinalização para o término da refeição, agindo através um mecanismo central (receptores hipotalâmicos) e periférico (receptores no nervo vago) (ABBOTT, 2005). A ação insulínica do GLP-1 gerou muito interesse no desenvolvimento de uma droga baseada em GLP-1. A meia vida extremamente curta do GLP-1 impossibilitou o uso deste peptídeo nativo. A exenatida (Byeta®) foi o primeiro incretino mimético disponível, tendo recebido a aprovação do FDA e da ANVISA em 2005. É uma versão sintética do peptídeo natural, exendin-4, encontrado na glândula parótida do lagarto “monstro de Gila” (*Heloderma Suspectum*). A Exenatida tem uma homologia de 53% com o GLP-1 nativo e uma meia vida de 3 horas. Em janeiro de 2012 foi aprovado pelo FDA, mas ainda não no Brasil, a exenatida de liberação prolongada (Bydureon®) de 2mg para injeções semanais. A exenatida é um agonista do receptor do GLP-1. A liraglutida (Victoza®) é um análogo, com 97% de semelhança com o GLP-1 e meia vida de 11 a 15 horas, tendo sido aprovado pelo FDA e

ANVISA em 2010. Outras substâncias como lixisenatida, albiglutida, dulaglutida estão em fase de aprovação. Pelos efeitos em diminuir o apetite, acima mencionados, o uso destas drogas tem sido também avaliado para o tratamento da obesidade (ASTRUP, 2009; BUSE, 2010, TOREKOV, 2011; ASTRUP, 2011; MEGAN, 2013), com resultado bastante promissores.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA

Trata-se de um estudo experimental do tipo ensaio clínico randomizado, simples-cego, delineado para a investigação do efeito de cinco diferentes medicações utilizadas no tratamento da obesidade, além do grupo placebo. As 180 pacientes elegíveis foram randomizadas para o tratamento durante 1 (um) ano com SIB 15mg, FEM 25mg, DEP 75mg, MZD 2mg, FXT 20mg ou PCB (Apêndice 1).

O ensaio clínico foi realizado por uma equipe multidisciplinar composta por médicos, nutricionistas e psicólogos treinados. Os atendimentos foram realizados na Unidade de Pesquisa Clínica, do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (SEMPR/HC-UFPR), no período entre dezembro de 2007 e março de 2009.

Foram recrutados voluntários com o diagnóstico de obesidade graus I e II, da lista de espera do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR), através de anúncios na página eletrônica do HC e na imprensa.

Os critérios de inclusão no estudo foram: pacientes do sexo feminino entre 18 e 45 anos; IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$ e $\leq 40\text{kg/m}^2$; peso estável (variação menor que 3kg) 3 meses antes do início do estudo; uso de métodos de controle de natalidade clinicamente aprovados ou cirurgicamente esterilizadas; aptas e dispostas a fornecer o consentimento livre e esclarecido por escrito e a atender as exigências do protocolo do estudo.

Os critérios de exclusão no estudo foram: mulheres grávidas ou amamentando; cirurgia bariátrica ou do aparelho digestivo; uso de anorexígenos, corticoides ou medicamento que possa interferir no peso corporal nos últimos 3 meses; diabetes mellitus tipo 1 ou 2; história ou presença de transtorno psiquiátrico maior; hipertensão arterial não controlada; doença gastrointestinal, cardiovascular, renal, hepática, pulmonar, neurológica ou endocrinológica clinicamente significativas; história de doença neoplásica; alterações laboratoriais (transaminases oxalacética e

pirúvica > 2 vezes no normal, triglicérides > 600mg/dl, creatinina > 1,5 vezes o normal).

A pesquisa foi realizada de acordo com as normas contidas na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde e submetida à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CEP-HC-UFPR), aprovada com o parecer nº 1522.187/2007-09 (Banpesq nº 2007021934) (Anexo 1). Todas as voluntárias foram devidamente informadas sobre os objetivos e desenvolvimento do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), antes de qualquer procedimento (Apêndice 2).

3.2 DESENHO DO ESTUDO

Nas visitas de triagem (V-2 e V-1), foram realizadas entrevistas clínicas, exames complementares e aferidos o peso e a estatura conforme protocolo geral (Apêndice 1, Apêndice 3). Neste período, as voluntárias foram entrevistadas pelo autor do trabalho, por psicóloga e nutricionista que as informaram sobre os objetivos, o tipo e frequência das avaliações ao longo do estudo (Quadro 1 – Organograma das visitas).

Na visita de randomização (V-0) foram realizadas além da história clínica, um histórico da obesidade que incluía: idade de início, existência de um suposto fator desencadeante, tratamentos anteriores, medicações anteriormente utilizadas bem como seus efeitos colaterais, resposta ao tratamento e evolução do peso após o mesmo. A paciente foi inquirida sobre doenças concomitantes e anteriores, uso de medicamentos no passado e atualmente, e também sobre a presença de tabagismo e etilismo em algum momento de sua vida. Foram também obtidas informações sobre a saúde e a presença de obesidade nos familiares mais próximos. Exame físico completo e avaliação antropométrica foram realizados em todas as pacientes (Apêndice 4).

Para randomização, os grupos foram pareados por idade e IMC de forma aleatória, onde todas as participantes tiveram a mesma chance de serem alocadas em cada grupo de tratamento. Foram divididas em 6 grupos, correspondendo a cinco diferentes tipos de medicamentos mais o placebo, alocados à razão 1:1:1:1:1:1. As

180 pacientes elegíveis foram randomizadas para o tratamento durante 1(um) ano com SIB 15mg, FEM 25mg, DEP 75mg, MZD 2mg, FXT 20mg ou PCB. A SIB e a FXT foram fornecidas pela Medley S/A Industria Farmacêutica e o FEM e DEP pelo Aché Laboratórios Farmacêuticos S/A, ambos de São Paulo – Brasil. O MZD e o PCB foram formulados pela Apparenza – Laboratório de Manipulação, que também foi responsável por acondicionar todos estes medicamentos em frascos idênticos.

Na visita de randomização, todas as pacientes foram orientadas a tomar 1 (uma) cápsula da medicação do estudo ao dia, às 10 horas da manhã. A adesão foi definida como um consumo de pelo menos 80% das cápsulas, contadas a cada visita. As pacientes foram instruídas a não utilizar nenhuma outra medicação que pudesse influenciar no seu peso, e a manter medicações como anti-hipertensivos e antilipêmicos na mesma dose durante todo o estudo.

Após a inclusão no estudo, as visitas foram realizadas a cada 4 semanas, tendo portanto as pacientes realizado 13 consultas no período de 1 (um) ano com as equipes médica e de nutrição, conforme o organograma das visitas (Quadro 1) (Apêndice 5).

A equipe trabalhou de forma simultânea coletando dados pertinentes a cada área de atuação, sendo de responsabilidade médica a avaliação clínica, o exame físico, exames laboratoriais e complementares, bem como o acompanhamento dos possíveis eventos adversos do uso da medicação.

A psicologia avaliou os transtornos mentais para critério de exclusão e os aspectos de depressão, ansiedade, compulsão alimentar e qualidade de vida.

A avaliação nutricional consistiu de análises antropométrica, dietética e da prática de atividade física.

As consultas foram feitas no período da manhã, com o paciente em jejum.

QUADRO 1 – ORGANOGRAMA DAS VISITAS

AVALIAÇÃO	Semana	-2	-1	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
	Visita	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Consentimento informado		X															
Critérios de inclusão		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Critérios de exclusão		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
História médica				X													
Avaliação clínica					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Exame físico		X		X						X							X
Sinais vitais (PA, FC e FR)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Peso		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Altura (para cálculo IMC)		X															
Circunferência Abdominal				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Orientação Alimentar				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Anamnese Alimentar				X						X							X
Entrevista Psicológica		X															
Dados sócio-econômicos e hábitos de vida				X													
Escala de BES				X						X							X
Escalas de Beck BDI e BAI				X		X		X		X		X		X			X
Questionário de QoI – IWQOL-Lite				X						X							X
Questionário de QoI – SF - 36				X						X							X
Orientação Atividade Física				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Questionário Atividade Física (IPAq)				X						X							X
Hemograma		X								X							X
Creatinina		X								X							X
Transaminases (AST/ALT)		X								X							X
Glicemia de jejum		X								X							X
Perfil lipídico		X								X							X
Insulina de jejum		X								X							X
TSH		X															
FSH		X															
ECG		X															
Ecocardiograma				X													X
Avaliação da adesão					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

FONTE: O autor (2014)

NOTA: BES = Compulsão Alimentar Periódica

3.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA E NUTRICIONAL

Em todas as visitas foram revistos os critérios de inclusão e exclusão, e além dos aspectos clínicos as pacientes eram indagadas a respeito do uso de medicações concomitantes e sobre os efeitos adversos à medicação do estudo, sendo também submetidas a avaliação dos dados vitais e antropométricos.

O peso foi aferido com as participantes em roupas íntimas, sem calçados ou adereços, posicionadas em pé, no centro da plataforma, com os braços ao longo do corpo, em balança mecânica antropométrica tipo plataforma da marca Welmy® modelo R110, com capacidade de 150Kg e precisão de 100 gramas. A balança foi calibrada antes do início da pesagem ou após algum impacto. A estatura foi mensurada em centímetros (cm), em estadiômetro de parede, marca Tonelli-Gomes®, amplitude de 220cm e com precisão de 0,1cm. A medida foi feita com a paciente em posição ortostática, com os pés descalços e unidos, com as superfícies posteriores do calcanhar, cintura pélvica e escapular e região occipital em contato com o instrumento de medida, com a cabeça no plano horizontal, ao final de uma inspiração máxima (LOHMAN *et al.*, 1988).

O índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado como a razão entre , o peso corporal expresso em quilogramas e a estatura em metros elevada ao quadrado ($IMC = \text{peso}/\text{estatura}^2$) (QUÉTELET, 1869). Este indicador antropométrico é recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para estabelecer o diagnóstico e a classificação da obesidade em adultos. Considera-se baixo peso, IMC inferior a $18,5\text{Kg}/\text{m}^2$, peso saudável IMC de $18,5$ a $24,9\text{Kg}/\text{m}^2$, sobrepeso IMC de 25 a $29,9\text{Kg}/\text{m}^2$ e obesidade IMC igual ou superior a $30\text{Kg}/\text{m}^2$. A obesidade pode ser subdividida em classe I, IMC de 30 a $34,9\text{Kg}/\text{m}^2$, classe II, IMC de 35 a $39,9\text{Kg}/\text{m}^2$ e classe III igual ou superior a $40,0\text{Kg}/\text{m}^2$ (OMS, 2000).

Há muito se discutem os critérios para avaliação da eficácia de uma droga anti-obesidade (BAUMAN, 1928; STUNKARD, 1959; FEINSTEIN, 1960; HOLMAN, 1994). O FDA nos Estados Unidos e o *Committee for Proprietary Medicinal Products* (CPMP) na Europa, propuseram respectivamente os critérios de perdas de peso maior que 5% e de 10% do peso basal, para definir a efetividade de uma droga anti-obesidade (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1996; EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICAL PRODUCTS COMMITTEE FOR

PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS, 1997). Estes critérios foram utilizados no presente estudo para avaliação a efetividade destas drogas.

A circunferência abdominal (CA) foi aferida no ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela, com a paciente na posição ereta. A paciente foi orientada a inspirar e expirar totalmente e a leitura realizada antes do início da próxima inspiração (CUPPARI, 2005).

Na visita de randomização, foi aplicado um recordatório de 24 horas pela nutricionista do estudo, solicitando que as pacientes descrevessem todos os alimentos e bebidas ingeridos no dia anterior. Também nesta visita foi realizada a anamnese alimentar (Apêndice 6). Os mesmos inquéritos alimentares foram aplicados no final do acompanhamento (WILLET, 1998).

O Questionário Internacional de Atividade Física, proposto pela Organização Mundial da Saúde em 1998 foi aplicado no início e no final do estudo (MATSUDO, 2001).

As medidas da frequência cardíaca de repouso (FC) e das pressões arteriais sistólica (PAs) e diastólica (PAd) foram realizadas com o indivíduo sentado, após 5 minutos de repouso. A FC foi obtida pela ausculta direta da área cardíaca durante 15 segundos, e o número de batimentos foi multiplicado por 4. A FC foi mensurada três vezes em intervalos de 1 (um) minuto e considerado o valor mais baixo. A PA foi mensurada no braço direito apoiado em nível cardíaco, utilizando-se esfigmomanômetro de mercúrio marca Heidji®, do tipo aneróide, previamente calibrado conforme o INMETRO, com o tamanho do manguito apropriado ao perímetro do braço do indivíduo. O manguito foi inflado até 30 mmHg acima do desaparecimento do pulso radial e desinflado em uma velocidade de 2-4 mmHg/segundo. A PAs foi indentificada pelo aparecimento dos sons, e a PAd pelo seu desaparecimento (fase V de Korotkoff). Foram obtidas 2 medidas com intervalo de 2 minutos entre elas, e foi considerado a medida mais baixa para análise dos níveis pressóricos das pacientes.

3.4 EXAMES COMPLEMENTARES

As amostras de sangue foram coletadas no período da manhã, após 12 horas de jejum, antes do início do tratamento e após 6 e 12 meses, para realização

de hemograma, glicose (Hexoquinase/G-6-PD, Valor de Referência (VR) = 70 - 100mg/dl), creatinina (picrato alcalino, VR = 0,57 - 1,11mg/dl), transaminases glutâmico oxalacética (AST/TGO) (NADH, VR = 5 - 34U/L) e pirúvica (ALT/TGP) (NADH, VR = 0 - 55U/L), colesterol total (CT) (Enzimático Colorimétrico, VR < 200mg/dl), colesterol HDL (Direto/homogêneo, VR > 40mg/dl), Colesterol LDL (Cálculo - fórmula de Friedewald, VR = 100 - 129mg/dl), triglicérides (TG) (Glicerol-fosfato oxidase, VR < 150mg/dl), Insulina (Quimioluminescência, VR = 2,5-30,0uUI/ml), proteína C reativa (PCR) ultrasensível (Nefelometria, VR < 0,3mg/dl), hormônio estimulante da tireóide (TSH) (Quimioluminescência, VR = 0,35 - 4,94uUI/ml) e hormônio folículo-estimulante (FSH) (Quimioluminescência, VR = fase folicular: 3,03 - 8,08mUI/ml, pico ovulatório: 2,55 - 16,69mUI/ml, fase lútea: 1,38 - 5,47mUI/ml, pós menopausa: 26,72 - 133,4mUI/ml). Estes exames foram realizados no laboratório central do HC - UFPR.

O estudo ecocardiográfico foi realizado com o aparelho *Hewlett-Packard* modelo *Sonos 5500*, com transdutor de 2 a 4 Mhz e os registros foram armazenados em discos de DVD. Estas avaliações foram feitas antes do início do tratamento e ao término do mesmo. Todos os ecocardiogramas foram realizados no serviço de ecocardiografia do HC-UFPR, por um único operador, titulado em Ecocardiografia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia e Associação Médica Brasileira.

O eletrocardiograma (ECG) foi realizado com o aparelho *Hewlett Packard®* modelo *Page Writer 100*, antes do início do tratamento, no serviço de ECG do HC-UFPR e avaliado sempre pelo mesmo examinador.

Para cálculo da Resistência a Insulina (RI), utilizou-se o *Homeostasis Model Assessment* (HOMA), descrito por Matthews *et al.* (1985) com a seguinte fórmula (73): $HOMA\ IR = \frac{\text{Insulinemia Basal } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Glicemia Basal (mMol/L)}}{22,5}$.

3.5 ORIENTAÇÃO NUTRICIONAL E DE ATIVIDADE FÍSICA

Para estimativa da necessidade energética utilizou-se como base o gasto energético basal (GEB) calculado pela fórmula de Harris-Benedict (1919) para mulheres: $GEB = 655,09 + (9,5634 \times \text{peso em Kg}) + (1,8496 \times \text{estatura em cm}) - (4,6756 \times \text{idade em anos})$. O GEB foi multiplicado pelo fator de atividade 1,3, índice

utilizado para indivíduos sedentários ou com baixa atividade física para obtenção do gasto energético total (GET) (LONG, 1979). Foram subtraídas 800 Kcal do GET, para se obter o valor calórico total a ser prescrito diariamente. O peso utilizado para estimar as necessidades energéticas foi o da data da randomização.

Na visita de randomização, todas as pacientes receberam um modelo de cardápio com as devidas porções de grupos de alimentos fracionadas em seis refeições (desjejum, colação, almoço, lanche, jantar e ceia). O modelo atendia a prescrição calórica calculada e a distribuição de macronutrientes, recomendada pelo Instituto de Medicina Americano, proporcionando um cardápio hipocalórico (-800Kcal), normoglicídico (55%), normoproteico (20%) e normolipídico (25%) (IOM, 2002). Acompanhando o cardápio, foram fornecidas tabelas de equivalentes que quantificavam as porções de alimentos. Em todas as visitas as pacientes receberam orientações nutricionais (Apêndice 7).

Também na visita de randomização, as pacientes receberam recomendações de exercícios físicos que incluíram atividades físicas seguras e possíveis para a condição das pacientes, com um tempo mínimo semanal de 150 min. Foi enfatizada a importância de se manter um programa de exercícios coerente durante todo o estudo, e em todas as visitas as pacientes eram questionadas individualmente sobre esta prática.

3.6 AVALIAÇÃO PSICOLÓGICA

As pacientes foram atendidas por psicóloga, que as selecionou para inclusão no estudo, através de entrevista clínica, com propósito diagnóstico, segundo critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV-TR, 2002) (Anexo 2).

Na visita de randomização (V0) foi feita Avaliação Psicológica, para verificar os níveis de ansiedade, depressão, compulsão alimentar e a qualidade de vida dos pacientes, antes da intervenção medicamentosa. Foram avaliados também os dados sócio-econômicos e hábitos de vida.

Os níveis de ansiedade e depressão foram reavaliados a cada dois meses através do Inventário de Depressão Beck (BDI) (Anexo 3) (BECK *et al.*, 1961; BECK

et al., 1996) e Inventário de Ansiedade Beck (BAI) (Anexo 4) (BECK *et al.*, 1988; CUNHA, 2001).

Os sintomas de compulsão alimentar foram reavaliados em seis meses e ao final do estudo através da Escala de Compulsão Alimentar – BES (Binge Eating Scale) (Anexo 5) (FREITAS *et al.*, 2001).

A qualidade de vida das pacientes também foi reavaliada em seis meses e ao final do estudo pelos questionários de saúde geral (SF-36) (Anexo 6) (WARE; SHERBOURNE, 1992; CICONELLI *et al.*, 1999), e qualidade de vida específico para a obesidade (IWQOL-Lite) (Anexo 7) (KOLOKTIN *et al.*, 1995; NGUYEN *et al.*, 2006).

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados obtidos para esta análise foram conferidos pelo pesquisador e registrados em um protocolo de dados eletrônico elaborado para a pesquisa em *Access* (Microsoft Office Access 2007®).

Para a análise estatística foi aplicado o princípio *Intention-to-Treat* com o método de inclusão da última observação disponível para as medidas ausentes resultantes de perda de acompanhamento (*Last Observation Carried Forward – LCOF*) (LACHIN, 2000).

As medidas de tendência central consideradas na análise estatística foram: média e desvio-padrão, para as variáveis quantitativas contínuas de distribuição simétrica e mediana e valores mínimo e máximo para aquelas de distribuição assimétrica. As variáveis categóricas foram expressas em porcentagem.

A estimativa da diferença entre duas médias foi realizada pelo teste paramétrico t de Student enquanto as possíveis diferenças entre medianas foram estudadas pelo teste de Mann-Whitney. A estimativa da diferença entre as variáveis categóricas foi realizada pelos testes Qui-Quadrado de Pearson e Exato de Fisher.

A análise do comportamento das variáveis quantitativas contínuas ao longo do período de estudo foram avaliadas pela Análise da Variância para Medidas Repetidas e Análise da Variância Fatorial.

Curvas de Kaplan-Meier foram construídas para estimar o tempo necessário para alcançar a perda de peso desejada, considerando como casos *censored*

aqueles cujas pacientes foi perdido o seguimento, e as que não atingiram as metas até o final do estudo.

A amostra foi calculada considerando um erro do tipo I de 5%, erro do tipo II de 10%, magnitude de efeito de 5% e os testes estatísticos aplicados, com poder de teste mínimo estimado de 85%. Para todos foram utilizados testes bicaudais, considerando que as diferenças podem estar distribuídas para ambos os lados da curva, com nível mínimo de significância de 5%.

4 RESULTADOS

Na fase de triagem (V-2 e V-1) foram entrevistados 507 voluntários, sendo excluídos 327 por não preencherem os critérios de inclusão/exclusão (Figura 1). Foram randomizadas 180 mulheres para um dos seis braços de tratamento. Seis pacientes compareceram apenas à visita de randomização, sendo excluídas da análise final. Foram elegíveis para análise *intention to treat* 174 pacientes, distribuídas nos grupos de tratamento em que foram alocadas: PCB (n = 29), DEP (n = 28), SIB (n = 30), FEM (n = 29), FXT (n = 29), MZD (n = 29).

As 174 mulheres com idade média de $36,6 \pm 7,2$ anos, peso de $89,3 \pm 9,7$ Kg e IMC de $34,6 \pm 2,6$ Kg/m², tem suas características basais demonstradas na Tabela 1, não tendo havido diferença significativa na avaliação clínica e laboratorial entre os grupos. A maioria das participantes eram brancas (85%) e apresentaram nível de escolaridade superior ao 2º grau (82,8%). Sessenta e um por cento das participantes eram casadas e apenas 13,8% estavam desempregadas.

Cento e vinte e seis mulheres (72,4%) relataram história familiar de obesidade, 78 (44,8%) relacionaram o aumento de peso com a gestação e 118 (67,8%) referiram pelo menos um tratamento anterior para a obesidade. Quinze eram tabagistas (8,6%), com uso médio de 10 cigarros ao dia e 22 eram ex-fumantes (12,6%), em média há 4 anos. Sessenta e nove pacientes (39,4%) referiram consumo ocasional e leve de bebida alcoólica. Cento e quarenta e quatro pacientes (82,7%) eram sedentárias e as demais realizavam atividade física irregular. Os 6 grupos estudados foram homogêneos em relação às características acima mencionadas.

Como motivos para a participação no estudo, as 174 participantes responderam de forma não excludente às seguintes opções: preocupação com a saúde referida por 144 (82,7%), problemas estéticos por 92 (52,8%) e baixa auto-estima por 92 (52,8%). Cento e sessenta e oito pacientes (96,5%) apresentavam hábitos alimentares irregulares. Observou-se o hábito do tipo “comedor noturno” em 77 casos (44,2%), episódios de compulsão alimentar em 69 participantes (39,6%),

comportamento “beliscador” em 58 casos (33,3%), “comedor de final de semana” em 27 casos (15,5%), sem diferença entre os 6 grupos de intervenção.

Cento e vinte e nove (74,1%) pacientes completaram o estudo. Em 45 casos (25,9%) houve perda de seguimento, sendo 36 casos nos primeiros seis meses e 9 casos após os 6 meses. O maior número de desistências ocorreu nos grupos PCB (n = 14; 48,2%) e FXT (n = 9; 31,0%). Não houve diferença entre as causas de perda de seguimento entre os grupos e as causas de abandono em todos os grupos foram a presença de efeitos colaterais (n = 13), a insatisfação com o tratamento (n = 15), falta de aderência (n = 14) e gravidez (n = 3) (Figura 1) (Apêndice 8).

4.1 AVALIAÇÃO DA PERDA DE PESO APÓS 52 SEMANAS DE TRATAMENTO

Cento e setenta e quatro pacientes foram submetidas à análise *Intention to treat*. A perda de peso no grupo PCB foi de $3,1 \pm 4,3$ Kg. Em relação ao grupo PCB, a perda de peso foi significativamente maior em todos os demais grupos, com exceção do grupo tratado com FXT que perdeu $2,5 \pm 4,1$ Kg (p = 0,55). A redução de peso no grupo DEP foi de $10,0 \pm 6,4$ Kg (p < 0,001); no grupo SIB de $9,5 \pm 5,9$ Kg (p < 0,001); no grupo FEM de $7,8 \pm 6,9$ Kg (p < 0,01) e no grupo MZD de $7,4 \pm 4,9$ Kg (p < 0,01) (Figura 2). Não houve diferença estatística significativa entre as perdas de peso promovidas por DEP, FEM, MZD e SIB.

As 129 pacientes que completaram o estudo, tiveram as seguintes perdas de peso na semana 52: PCB (n = 15) $4,9 \pm 5,1$ Kg e em mediana de -5,5Kg, variando de -15,8 a 3,0Kg; DEP (n = 23) $11,8 \pm 5,5$ Kg e em mediana de -12,8Kg, variando de -19,6 a -0,2Kg, SIB (n = 24) $10,8 \pm 5,7$ Kg e em mediana de -10,7Kg, variando de -23,2 a -2,3Kg, FEM (n = 23) $8,3 \pm 7,6$ Kg e em mediana de -5,3, variando de -32,8 a 0,8Kg, FXT (n = 20) $3,2 \pm 4,8$ Kg em mediana de -2,5, variando de -13,0 a 5,5 e MZD (n = 24) $8,1 \pm 4,6$ Kg, em mediana de -6,1, variando de -15,3 a -0,6.

FIGURA 1 – PERFIL DA AMOSTRA

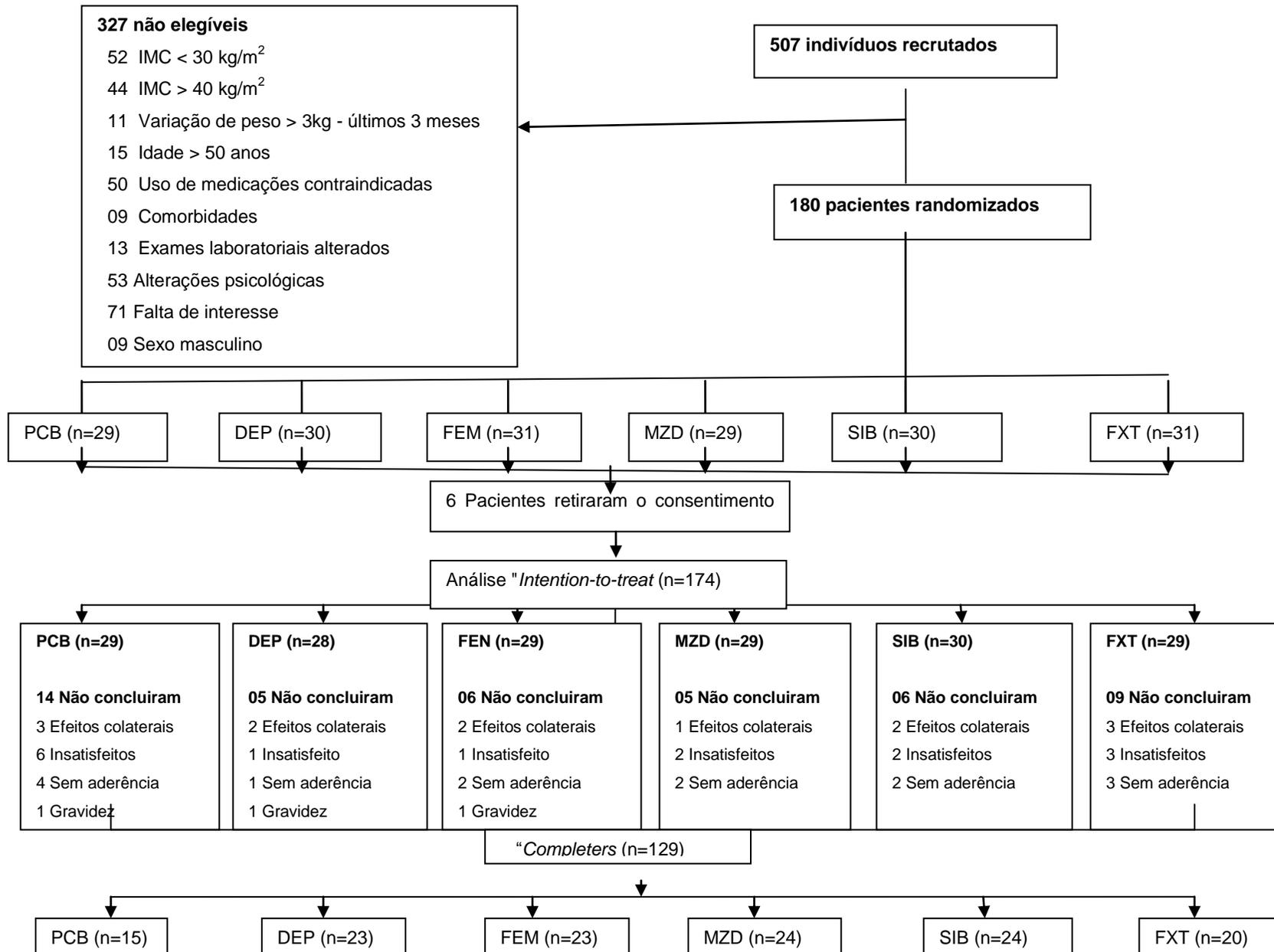


TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA NA ADMISSÃO NOS DIFERENTES GRUPOS DE TRATAMENTO (n = 174) (médias e IC de 95%)

CARACTERÍSTICAS	PCB (n = 29)	DEP (n = 28)	SIB (n = 30)	FEM (n = 29)	FXT (n = 29)	MZD (n = 29)	p*
Idade (anos)	37,1 (34,4 a 39,8)	36,1 (33,1 a 39,0)	35,4 (32,8 a 38,0)	35,6 (33,1 a 38,1)	38,5 (35,7 a 41,2)	37,0 (34,5 a 39,6)	0,56
Peso (Kg)	89,7 (86,0 a 93,3)	89,6 (86,2 a 93,0)	88,2 (85,0 a 91,5)	89,8 (86,4 a 93,2)	89,2 (85,1 a 93,2)	89,7 (85,6 a 93,9)	0,99
IMC (Kg/m ²)	34,9 (33,9 a 35,9)	34,6 (33,6 a 35,6)	34,9 (33,8 a 35,9)	34,0 (33,1 a 34,8)	34,7 (33,8 a 35,6)	34,8 (33,8 a 35,9)	0,73
CA (cm)	108,7 (105,6 a 111,7)	110,3 (107,5 a 113,1)	107,8 (104,4 a 111,2)	108,7 (106,1 a 111,3)	108,2 (105,4 a 111,0)	107,0 (103,6 a 110,4)	0,73
FC (bpm)	75,5 (71,5 a 79,5)	75,3 (71,1 a 79,5)	71,3 (67,9 a 74,8)	72,1 (69,1 a 75,0)	75,8 (73,3 a 78,3)	74,4 (70,1 a 78,8)	0,32
PAS (mmHg)	126,6 (117,3 a 136,0)	123,8 (120,8 a 126,9)	126,5 (122,9 a 130,2)	122,9 (118,5 a 127,3)	124,5 (120,1 a 129,0)	123,4 (120,1 a 126,8)	0,90
PAD (mmHg)	81,6 (78,1 a 85,0)	77,5 (74,5 a 80,5)	80,6 (75,9 a 85,3)	78,3 (75,0 a 81,5)	80,5 (76,6 a 84,4)	77,6 (73,7 a 81,5)	0,25
Colesterol(mg/dL)	198,2 (178,8 a 217,6)	186,6 (168,7 a 204,4)	204,3 (187,1 a 221,6)	195,9 (170,5 a 221,2)	199,9 (186,7 a 213,1)	206,3 (189,2 a 223,5)	0,64
HDL (mg/dL)	49,7 (42,4 a 57,0)	41,3 (37,2 a 45,4)	45,7 (41,6 a 49,8)	48,6 (43,4 a 53,7)	46,1 (41,9 a 50,3)	44,5 (39,5 a 49,5)	0,14
Triglic (mg/dL)	114,0 (82,6 a 145,4)	156,2 (121,0 a 191,4)	132,9 (102,2 a 163,7)	116,0 (92,7 a 139,3)	143,7 (113,9 a 173,5)	151,3 (116,3 a 186,4)	0,24
LDL (mg/dL)	126,8 (111,5 a 142,1)	114,0 (100,3 a 127,7)	132,5 (118,3 a 146,7)	124,1 (104,8 a 143,4)	124,9 (116,6 a 133,3)	130,6 (117,3 a 143,8)	0,42
HOMA	2,3 (1,8 a 2,8)	3,0 (1,9 a 4,2)	2,8 (1,5 a 4,1)	2,5 (1,6 a 3,3)	3,4 (1,2 a 5,5)	3,5 (1,8 a 5,2)	0,64
Insulina (UI/ml)	10,7 (8,5 a 12,9)	13,8 (8,2 a 19,5)	12,2 (7,1 a 17,3)	10,8 (7,3 a 14,2)	12,2 (5,5 a 18,9)	15,9 (9,4 a 22,4)	0,58
Glicose (mg/dL)	93,2 (89,0 a 97,5)	90,2 (86,5 a 93,9)	90,5 (86,3 a 94,7)	90,8 (87,8 a 93,7)	94,3 (88,0 a 100,6)	95,4 (90,4 a 100,4)	0,39

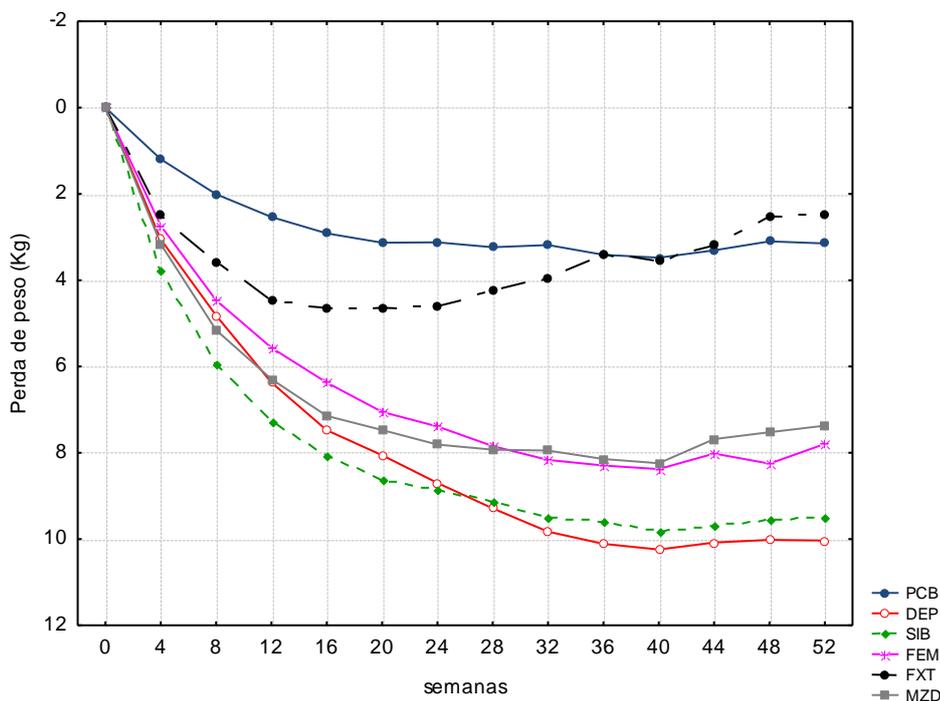
FONTE: O autor (2014)

NOTA: * Anova; p* = não significativo

PCB = placebo; DEP = dietilpropiona; SIB = sibutramina; FEM = femproporex; FXT = fluoxetina; MZD = mazindol

IMC = índice de massa corporal; CA = circunferência abdominal; FC = frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; HDL = colesterol HDL;

LDL = colesterol LDL; HOMA = *homeostasis model assessment*, Triglic = Triglicérides



52 semanas

Placebo (-3,1) versus

Tratamento	Diferença do PCB	p
DEP (- 10,0Kg)	DEP (-6,9Kg)	< 0,001
SIB (- 9,5Kg)	SIB (-6,4Kg)	< 0,001
FEM (- 7,8Kg)	FEM (- 4,7Kg)	< 0,01
FXT (- 2,5Kg)	FXT (+0,6Kg)	0,55
MZD (- 7,4Kg)	MZD (-4,3Kg)	< 0,01

FIGURA 2 - PERDA DE PESO (KG) NOS DIFERENTES GRUPOS DE TRATAMENTO (n = 174)

FONTE: O autor (2014)

NOTA: p: Teste t de Student - Placebo versus demais grupos.

Comparação entre os grupos: DEP versus FXT ($p < 0,001$); SIB versus FLX ($p < 0,001$); FEM versus FXT ($p < 0,001$); FEM versus FXT, FXT versus MZD ($p < 0,01$).

Com 52 semanas, os grupos DEP, FEM, MZD e SIB apresentaram peso significativamente inferior ao PCB ($p = 0,01$) e ao grupo FLX ($p < 0,05$)

PCB = placebo; DEP = dietilpropiona; SIB = sibutramina; FEM = femproporex; FXT = fluoxetina; MZD = mazindol.

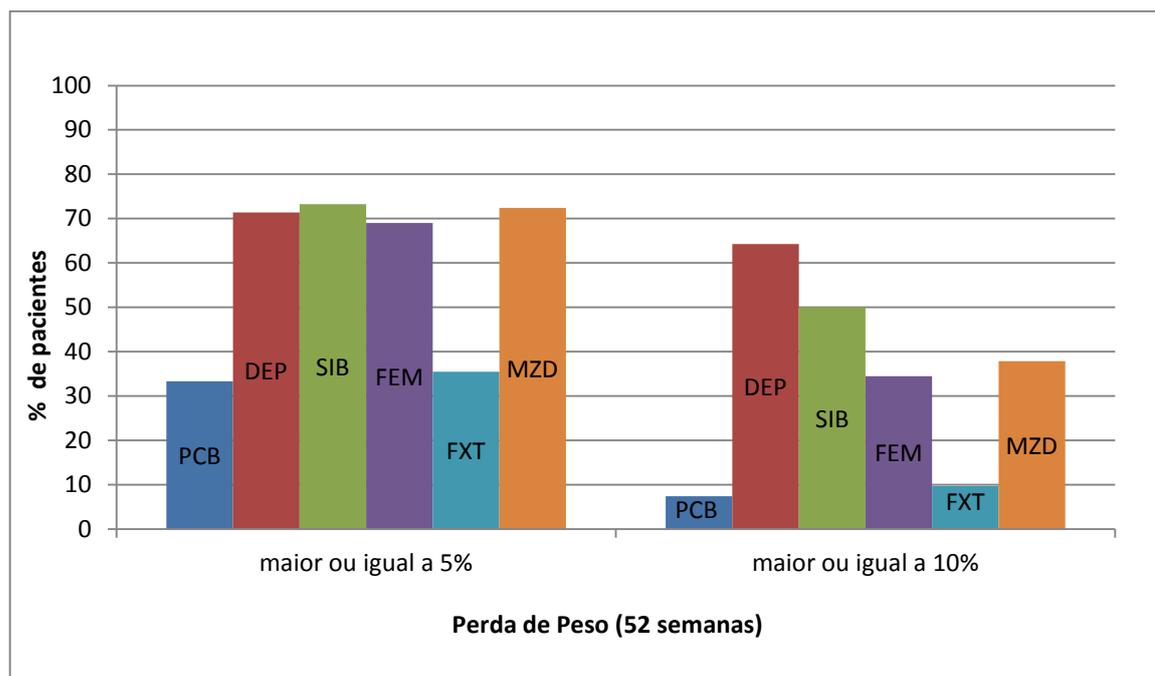
Na semana 52 de tratamento, das 174 pacientes analisadas, 10 (33,3%) das mulheres tratadas com PCB perderam $\geq 5\%$ do seu peso inicial, comparado com 20 (71,4%; $p < 0,001$) das mulheres tratadas com DEP, 20 (69,0%; $p < 0,01$) das tratadas com FEM, 21 (72,4%; $p < 0,001$) das mulheres tratadas com MZD e 22 (73,3%; $p < 0,001$) das mulheres tratadas com SIB. Apenas 10 (35,5%) das mulheres tratadas com FXT perderam $\geq 5\%$, sendo que esta porcentagem não diferiu da do grupo PCB.

Um padrão semelhante foi observado para perdas $\geq 10\%$: apenas 2 (7,4%) mulheres do grupo PCB atingiram este alvo, em comparação com 18 (64,3%; $p < 0,001$) no grupo DEP, 10 (34,5%; $p < 0,02$) no FEM, 11 (37,9%; $p < 0,01$) no MZD, 15 (50,0%; $p < 0,001$) no SIB e 3 (9,7%; $p = \text{NS}$) no grupo FXT. Novamente, os resultados obtidos com DEP, FEM, MZD e SIB, foram significativamente diferentes comparados com FXT ($p < 0,05$), mas nenhuma diferença foi observada entre estes grupos. (Figura 3).

As 129 pacientes que completaram o estudo, tiveram o mesmo padrão de resposta que as 174 pacientes do grupo *Intention to treat*, para perdas de peso $\geq 5\%$ e $\geq 10\%$.

A redução da circunferência abdominal no grupo PCB foi de $-2,0 \pm 6,5$ cm. Os valores correspondentes para os grupos DEP, FEM, MZD e SIB foram: $-8,6 \pm 7,0$; $-6,6 \pm 9,1$; $-5,2 \pm 5,4$; e $-6,8 \pm 6,0$ cm, respectivamente, todos maiores que o PCB ($p < 0,05$). Novamente, não houve diferença no grupo FXT ($-1,1 \pm 4,7$ cm) (Tabela 2). As mudanças na circunferência abdominal se correlacionaram positivamente com as mudanças no peso corporal ($r = 0,98$; $p < 0,01$).

Perda de peso $\geq 5\%$ esteve associada com redução do Colesterol total, LDL colesterol, triglicerídeos, insulina e HOMA ($p < 0,01$). Perda de peso $\geq 10\%$ se associou a diminuição da pressão arterial diastólica e glicose ($p < 0,01$). As alterações no colesterol HDL foram significativas nos grupos DEP e SIB, enquanto que alterações significativas nos triglicerídeos ocorreram apenas no grupo DEP.



PCB (n = 29) DEP (n = 28) SIB (n = 30) FEM (n = 29) FXT (n = 29) MZD (n = 29)

Perda \geq 5%		Perda \geq 10%	
Placebo (33,3%) versus		Placebo (7,4%) versus	
Tratamento	p	Tratamento	p
DEP (71,4%)	< 0,001	DEP (64,3%)	< 0,001
SIB (73,3%)	< 0,001	SIB (50,0%)	< 0,001
FEM (69,0%)	< 0,01	FEM (34,5%)	< 0,02
FXT (35,5%)	NS	FXT (9,7%)	NS
MZD (72,4%)	< 0,001	MZD (37,9%)	< 0,01

FIGURA 3 – PORCENTAGEM DE MULHERES OBESAS COM PERDAS DE PELO MENOS 5 OU 10% NA SEMANA 52 NOS DIFERENTES GRUPOS DE TRATAMENTO (n = 174)

FONTE : O autor (2014)

NOTA: Teste exato de Fisher. p: Placebo versus demais grupos.

Comparação entre os grupos (perda \geq 5%): DEP versus FXT (p < 0,01); SIB versus FXT (p < 0,01); FEM versus FXT (p = 0,10); FXT versus MZD (p < 0,01); PCB versus FXT (p = 0,49); não se observou diferença entre os grupos tratados com DEP, SIB, FEM e MZD (p > 0,05); os grupos DEP, SIB, FEM e MZD, foram diferentes dos grupos PCB e FXT

Comparação entre os grupos (perda \geq 10%): DEP versus FEM (p = 0,03); DEP versus FXT (p < 0,01); FEM versus FXT (p = 0,02); FXT versus MZD (p = 0,01), PCB versus FXT (p = 0,94); DEP versus SIB (p = 0,35); DEP versus FEM (p = 0,01); DEP versus MZD (p = 0,07); SIB versus FEM (p = 0,14); SIB versus MZD (p = 0,56); FEM versus MZD (p = 0,55); os grupos PCB e FXT foram diferentes de todos os demais (p < 0,01).

PCB = placebo; DEP = dietilpropiona; SIB = sibutramina; FEM = femproporex; FXT = fluoxetina; MZD = mazindol, N = não significativo.

Na admissão, 15 pacientes tinham glicemia > 99mg/dl, das quais 9 (60%) tiveram seus valores normalizados ao final do estudo. Trinta e oito pacientes tinham, na admissão, colesterol > 200mg/dl, dos quais 11 apresentaram valores normais na 52ª semana; 44 pacientes tinham o HDL colesterol < 45mg/dl e 15 (34,1%) normalizaram; 28 tinham, na admissão, triglicérides > 150mg/dl, dos quais 14 (50%) normalizaram; 40 tinham o LDL colesterol > 130mg/dl e destas, 12 (30%) normalizaram. Vinte e sete pacientes tinham Pas > 130mmHg na admissão, das quais 21 normalizaram e 22 tinham a Pad > 90mmHg, das quais 15 normalizaram, em ambas as pressões arteriais. Nenhuma das variáveis, à exceção da glicemia ($r = 0,74$), apresentaram correlação com a perda de peso.

TABELA 2 - ALTERAÇÕES OBSERVADAS ENTRE A ADMISSÃO E A AVALIAÇÃO DE 52 SEMANAS (MÉDIAS e IC 95%) (n = 174)

VARIÁVEIS	PCB (n = 29)	DEP (n = 28)	SIB (n = 30)	FEM (n = 29)	FXT (n = 29)	MZD (n = 29)	p
△ Peso (Kg)	-3,1 (-4,8 a -1,4)	-10,0 (-12,5 a -7,6)*	-9,5 (-11,7 a -7,3)*	-7,8 (-10,4 a -5,1)*	-2,5 (-4,0 a -1,0)	-7,4 (-9,2 a -5,5)*	< 0,001
Perda de peso (%)	-4,9 (-5,5 a -15,8)	-11,6 (-14,6 a -8,7)*	-10,8 (-13,4 a -8,3)*	-8,6 (-11,5 a -5,8)*	-2,8 (-4,4 a -1,1)	-8,3 (-10,4 a -6,2)*	< 0,001
IMC (cm)	-1,2 (-1,8 a -0,6)	-3,9 (-4,9 a -3,0)*	-3,4 (-4,7 a -2,9)*	-3,0 (-4,0 a -1,9)*	-1,0 (-1,5 a -0,4)	-3,0 (-3,8 a -2,3)*	< 0,001
CA (cm)	-2,0 (-4,6 a 0,6)	-8,6 (-11,2 a -5,9)*	-6,8 (-9,0 a -4,5)*	-6,6 (-10,0 a -3,1)*	-1,1 (-2,9 a 0,6)	-5,2 (-7,2 a -3,1)	< 0,001
FC (bpm)	-2,6 (-6,5 a 1,2)	-0,8 (-4,5 a 3,0)	6,0 (2,9 a 9,1)*	2,9 (-0,3 a 6,2)	-1,0 (-4,1 a 2,1)	3,0 (-1,4 a 7,4)	< 0,01
PAS (mmHg)	-0,5 (-3,6 a 4,6)	-3,2 (-8,2 a 1,7)	-2,8 (-7,2 a 1,7)	-3,6 (-7,8 a 0,6)	-4,3 (-8,1 a -0,6)	-2,5 (-6,4 a 1,4)	NS
PAD (mmHg)	0,6 (-2,8 a 4,0)	0,5 (-3,9 a 5,0)	2,4 (-2,2 a 7,0)	1,6 (-2,1 a 5,4)	-1,5 (-4,7 a 1,7)	-0,1 (-4,6 a 4,5)	NS
Colesterol (mg/dL)	-6,9 (-17,4 a 3,6)	14,4 (-28,9 a 0,1)	-8,0 (-18,5 a 2,3)	-3,5 (-22,3 a 15,2)	9,6 (-11,0 a 30,2)	-10,2 (-16,8 a -3,6)	NS
HDL (mg/dL)	-2,1 (-4,4 a 0,2)	5,8 (2,3 a 9,3)*	2,9 (-0,8 a 6,6)*	0,8 (-2,4 a 3,9)	1,5 (-2,1 a 5,0)	0,7 (-2,7 a 4,0)	< 0,001
Triglicerídeos (mg/dL)	-7,6 (-30,8 a 15,6)	-65,0 (-97,3 a -32,7)*	-23,5 (-44,4 a -2,7)	-17,7 (-43,1 a 7,8)	4,9 (-21,8 a 31,6)	-30,6 (-60,0 a -1,1)	< 0,001
LDL (mg/dL)	-3,3 (-14,0 a 7,4)	-7,2 (-23,1 a 8,6)	-6,5 (-14,7 a 1,7)	-0,8 (-18,9 a 17,4)	7,6 (-5,9 a 21,2)	-4,9 (-13,6 a 3,9)	NS
HOMA	0,1 (-1,4 a 1,7)	1,4 (0,1 a 2,8)	0,8 (-0,5 a 2,0)	0,5 (-0,7 a 1,7)	0,8 (0,2 a 1,4)	1,3 (-0,3 a 2,8)	NS
Insulina (UI/mL)	-1,1 (-6,1 a 4,0)	2,0 (-2,8 a 6,8)	2,3 (-2,2 a 6,7)	-0,7 (-4,2 a 2,7)	2,7 (-2,6 a 8,0)	-3,9 (-9,9 a 2,2)	NS
Glicose (mg/dL)	8,6 (-11,0 a 28,3)	-2,9 (-7,1 a 1,3)	-2,6 (-7,5 a 2,2)	-1,5 (-6,4 a 3,3)	-1,3 (-6,6 a 4,0)	-4,4 (-8,3 a -0,5)	NS

FONTE: O autor (2014)

NOTA: PCB = Placebo; DEP = Dietilpropiona ; SIB = Sibutramina; FEM = Femproporex; FXT = Fluoxetina; MZD = Mazindol; IMC = Índice de Massa Corporal; CA = Circunferência Abdominal; FC = Frequência Cardíaca; PAS = Pressão Arterial Sistólica; PAD = Pressão Arterial Diastólica; HDL = Colesterol HDL; LDL = Colesterol LDL; HOMA = Homeostasis Model Assessment. * Anova – Os valores indicam aqueles que foram significativamente diferentes do grupo placebo. Comparação entre os grupos (△ Peso, Perda de peso, IMC): DEP versus FXT; SIB versus FXT; FEM versus FXT; FXT versus MZD: p < 0,001. Comparação entre os grupos (CA): DEP versus FXT; DEP versus MZD, SIB versus FXT; FEM versus FXT; FXT versus MZD: p < 0,01. Comparação entre os grupos (Fc): DEP versus SIB; SIB versus FXT: p < 0,01. Comparação entre os grupos (CT): DEP versus MZD: p = 0,03. Comparação entre os grupos (HDL): DEP versus FEM, DEP versus MZD: p = 0,04. Comparação entre os grupos (TG): DEP versus SIB; DEP versus FEM; DEP versus FXT: p = 0,01.

A Figura 4 ilustra a distribuição das 174 mulheres nos grupos em que foram alocadas, em relação a perda de peso na semana 52.

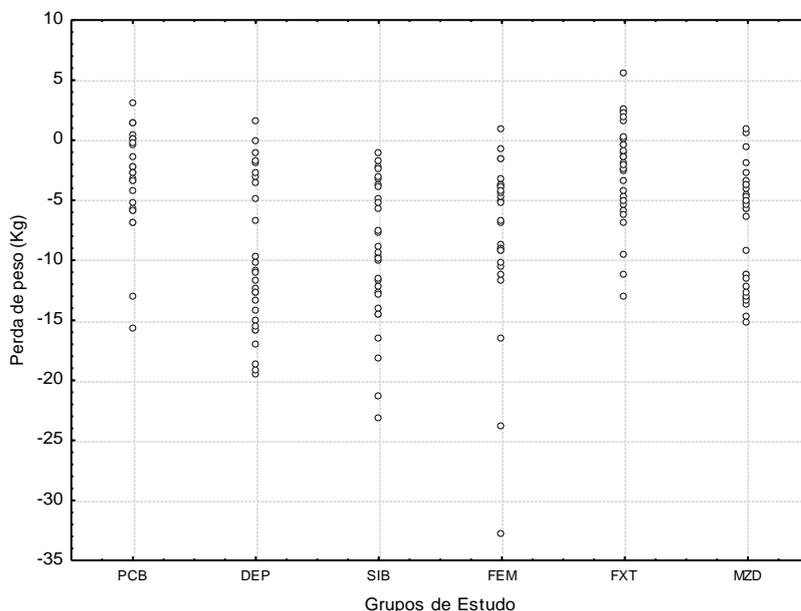


FIGURA 4 – DISTRIBUIÇÃO DAS 174 MULHERES POR GRUPO DE TRATAMENTO E SUAS PERDAS DE PESO (Kg)

FONTE: O autor (2014)

NOTA: PCB = Placebo DEP = Dietil propiona SIB = Sibutramina FEM = Femproporex
FXT = Fluoxetina MZD = Mazindol

A Figura 5 ilustra a Curva de Kaplan-Meier indicando o tempo necessário em cada grupo para atingir a redução de 5% do peso de admissão. Observa-se que somente 10% das pacientes que foram tratadas com SIB necessitaram de mais de 240 dias para atingir a perda de peso de 5% do peso inicial. Para o grupo tratado com DEP, somente 15%. Nos demais grupos o tempo para se atingir a perda de 5% do peso foi maior ($p < 0,001$). Os resultados mais desfavoráveis foram vistos no grupo tratado com FXT e PCB, onde 59% e 39%, respectivamente necessitaram de mais de 240 dias para perder 5% do peso inicial.

A Figura 6, destacada a seguir, ilustra a Curva de Kaplan-Meier indicando o tempo necessário em cada grupo para atingir a redução de 10% do peso de admissão. Observa-se que somente 33% e 35% das pacientes tratadas com SIB e DEP necessitaram de mais de 250 dias para perder 10% do peso inicial ($p < 0,001$). Os resultados mais desfavoráveis foram vistos no grupo tratado com FXT e PCB.

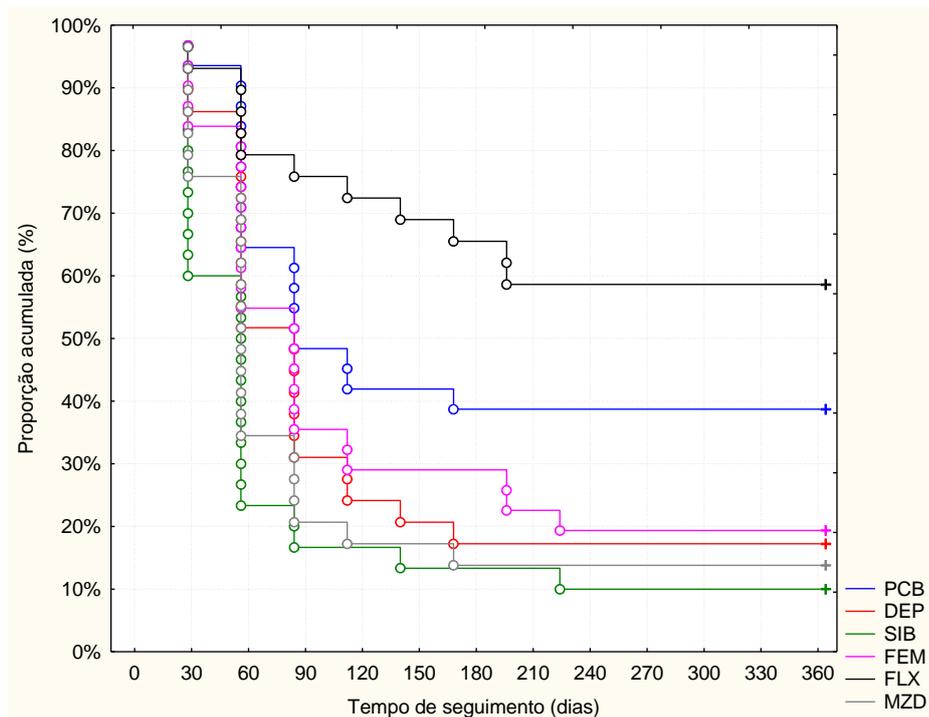


FIGURA 5 - TEMPO PARA ALCANÇAR PERDA DE PELO MENOS 5% DO PESO INICIAL

FONTE : O autor (2014)

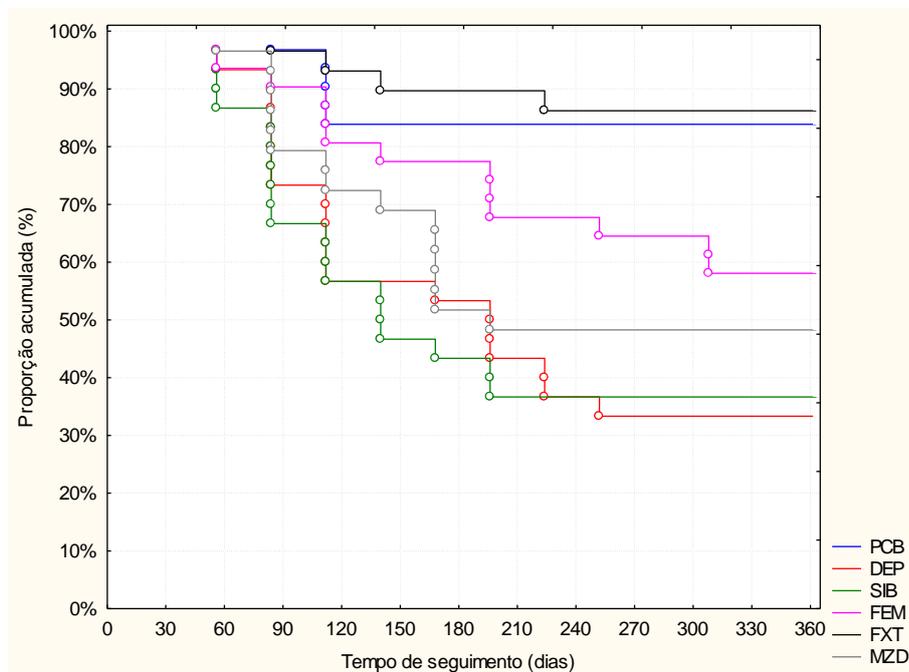


FIGURA 6 - TEMPO PARA ALCANÇAR PERDA DE PELO MENOS 10% DO PESO INICIAL

FONTE : O autor (2014)

4.2 SEGURANÇA

Na Tabela 3 estão apresentados os 23 efeitos colaterais reportados pelas pacientes no primeiro mês de tratamento. O número total de efeitos adversos em cada um dos grupos tratados com medicamentos foi significativamente maior em relação ao grupo PCB ($p < 0,001$). Na semana 4, boca seca foi o evento adverso mais prevalente (79 casos, 45,1%), sendo significativamente mais frequente nos grupos que receberam SIB e FEM do que nos que receberam placebo.

O segundo evento adverso mais comum foi constipação (36 casos, 20,6%), mais frequente nos grupos DEP, SIB e MZD comparado com o grupo PCB ($p < 0,01$).

Vinte e três pacientes (13,2%) referiram ansiedade, que foi mais prevalente no grupo DEP comparado ao PCB ($p = 0,01$), enquanto que irritabilidade foi mais frequente nos grupos DEP e FEM em relação ao PCB ($p = 0,02$).

Insônia ocorreu em 31 pacientes (17,7%), mais frequente nos grupos SIB e FEM quando comparados ao PCB ($p < 0,01$).

Todos os demais eventos adversos reportados, não diferiram em frequência nas mulheres tratadas com medicação comparadas com as mulheres que receberam Placebo. A maior parte dos eventos adversos foram leves, bem tolerados e desapareceram ou melhoraram progressivamente durante o seguimento, tal como pode ser observado na Tabela 4.

Comparando com a visita de randomização, na semana 52, todos os grupos, inclusive o placebo, tiveram melhora significativa da depressão ($p < 0,001$), da ansiedade ($p < 0,001$), dos episódios de compulsão alimentar ($p < 0,001$) e da qualidade de vida ($p < 0,001$). Estes achados se relacionaram com a perda de peso, e foram mais significativos nas mulheres que perderam $\geq 5\%$ do peso corporal. Estes dados estão demonstrados na dissertação de mestrado de Maria do Desterro de Figueiredo, intitulada: "Avaliação dos aspectos Depressão, Ansiedade, Compulsão Alimentar e Qualidade de Vida de mulheres obesas, submetidas a tratamento medicamentoso anti-obesidade" (FIGUEIREDO, 2012).

Os ECGs realizados antes do início do estudo foram normais, com exceção do ECG de 15 pacientes que apresentaram alterações mínimas consideradas não

significativas como critério de exclusão do estudo pelo cardiologista que os avaliou. Nenhuma das mulheres teve indicação clínica para repetir o ECG durante o estudo.

O Ecocardiograma foi realizado em 157 pacientes antes do início do estudo. Discreto refluxo mitral foi encontrado em 23 pacientes, e discreto refluxo tricúspide em 17 pacientes. Estes achados foram considerados fisiológicos pelo examinador e se distribuíram de maneira homogênea entre os grupos. Ao final do estudo, nenhuma das pacientes que apresentavam refluxo no início do estudo apresentou piora do mesmo. Nas demais pacientes o ecocardiograma permaneceu normal. A frequência cardíaca aumentou nos grupos FEM (+ 2,9bpm), MZD (+ 3,0bpm) e SIB (+ 6,0bpm), nesta última de maneira significativa ($p < 0,001$) em relação ao PCB (Tabela 2).

Apesar de todas as pacientes terem sido orientadas a utilizar métodos contraceptivos e não engravidar, houve 1 (uma) gestação nos grupos placebo, dietilpropiona e femproporex. Todas as pacientes foram orientadas a suspender a medicação e foram acompanhadas durante e após a gestação. As gestações dos grupos femproporex e placebo transcorreram sem intercorrências e os recém-natos nasceram a termo e normais. A paciente que usava dietilpropiona estava em sua quarta gestação, havia tido dois abortamentos e um filho após uma gestação problemática na qual foi submetida a cerclagem. Nesta quarta gestação apresentou vários episódios de sangramento e apesar da cerclagem, abortou na 23^a semana. Devido ao histórico obstétrico desta paciente, acredita-se não haver relação do abortamento com o uso da dietilpropiona.

TABELA 3 - EFEITOS COLATERAIS 1º MÊS DE TRATAMENTO

EFEITOS COLATERAIS	PCBO (n = 29)	DEP (n = 28)	SIB (n = 30)	FEM (n = 29)	FLX (n = 29)	MZD (n = 29)	TOTAL (n = 174)
Mal estar	--	--	01 (3,3%)	--	--	02 (6,9%)	03 (1,7%)
Fadiga	--	--	--	01 (3,4%)	--	--	01 (0,6%)
Palpitação	--	01 (3,6%)	--	--	01 (3,2%)	--	02 (1,1%)
Urticária	01 (3,6%)	--	--	--	--	--	01 (0,6%)
Queda de cabelo	--	--	--	02 (6,9%)	--	--	02 (1,1%)
Poliúria	--	--	--	--	02 (6,4%)	--	02 (1,1%)
Edema MMII	01 (3,6%)	--	--	--	--	--	01 (0,6%)
Sudorese	--	--	--	--	01 (3,2%)	--	01 (0,6%)
Cãimbras	--	--	--	--	01 (3,2%)	--	01 (0,6%)
Tremores	01 (3,6%)	01 (3,6%)	--	01 (3,4%)	--	--	03 (1,7%)
Dor abdominal	--	--	--	--	01 (3,2%)	--	01 (0,6%)
Dispepsia	01 (3,6%)	--	02 (6,7%)	--	--	03 (10,3%)	06 (3,4%)
Cefaléia	03 (10,7%)	03 (10,7%)	05 (16,7%)	03 (10,3%)	04 (12,9%)	04 (13,8%)	22 (12,6%)
Náuseas	02 (7,1%)	02 (7,1%)	02 (6,7%)	01 (3,4%)	07 (22,6%)	06 (20,7%)	20 (11,4%)
Diarréia	--	--	--	02 (6,9%)	01 (3,2%)	--	03 (1,7%)
Constipação	01 (3,6%)	06 (21,4%)*	13 (43,3%)*	05 (17,2%)	04 (12,9%)	07 (24,1%)*	36 (20,6%)
Depressão	01 (3,6%)	02 (7,1%)	01 (3,3%)	--	--	--	04 (2,3%)
Ansiedade	02 (7,1%)	09 (32,1%)*	01 (3,3%)	06 (20,7%)	04 (12,9%)	01 (3,4%)	23 (13,2%)
Irritabilidade	01 (3,6%)	06 (28,6%)*	03 (14,3%)	07 (33,3%)*	--	04 (19,0%)	21 (12,0%)
Tontura	--	02 (7,1%)	01 (3,3%)	01 (3,4%)	05 (16,1%)	03 (10,3%)	12 (6,9%)
Boca seca	08 (28,6%)	11 (39,3%)	18 (60,0%)*	15 (51,7%)*	11 (35,5%)	16 (55,2%)	79 (45,1%)
Sonolência	04 (14,3%)	02 (7,1%)	02 (6,7%)	02 (6,9%)	07 (22,6%)	01 (3,5%)	18 (10,3%)
Insônia	01 (3,6%)	02 (7,1%)	07 (23,3%)*	07 (24,1%)*	07 (22,6%)*	07 (24,1%)*	31 (17,7%)
Total	27 (9,2%)	47 (16,0%)	56 (19,1%)	53 (18,2%)*	56 (19,1%)	54 (18,4%)	293 (100,0%)

FONTE: O autor (2014)

NOTA: -- indica ausência do evento. *Teste Qui-quadrado de Pearson: indica diferença (p < 0,05) em relação ao placebo

TABELA 4 - EFEITOS ADVERSOS COM 4 SEMANAS E SUA PERSISTÊNCIA EM RELAÇÃO AO TEMPO DE SEGUIMENTO (n = 174)

EFEITOS ADVERSOS	n = 174	n = 168	n = 162	n = 158	n = 146	n = 138	n = 134	n = 135	n = 122	n = 120	n = 112	n = 107	n = 129
	4sem	8sem	12sem	16sem	20sem	24sem	28sem	32sem	36sem	40sem	44sem	48sem	52sem
Mal estar	03	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Fadiga	01	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Palpitação	02	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Urticária	01	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Queda de cabelo	02	--	01	03	05	05	03	02	03	--	--	--	--
Poliúria	02	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Edema MMI	01	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Sudorese	01	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Caimbras	01	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Tremores	03	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Dor abdominal	01	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Dispepsia	06	06	04	03	01	--	01	--	03	04	--	--	--
Cefaléia	22	05	06	06	05	03	02	03	--	01	01	01	--
Náuseas	20	04	04	03	01	--	01	01	--	--	--	02	--
Diarréia	03	-	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Constipação	36	21	16	13	09	08	08	05	03	03	01	--	--
Depressão	04	02	01	--	--	--	--	02	--	01	--	--	--
Ansiedade	23	11	05	07	03	02	04	04	01	--	--	03	--
Irritabilidade	21	12	05	05	03	03	03	02	01	01	--	01	--
Tontura	12	03	01	02	01	02	01	--	--	--	01	--	--
Boca seca	79	43	22	14	09	04	03	03	01	01	01	01	--
Sonolência	18	04	04	02	--	--	02	01	01	--	--	--	--
Insônia	31	11	07	08	06	05	--	01	--	02	--	--	--
Total	293	124	77	66	44	33	29	24	14	16	04	08	00

FONTE: O autor (2014)

NOTA: -- indica ausência do evento.

5 DISCUSSÃO

Apesar dos derivados anfetamínicos terem sido aprovados para o tratamento da obesidade no final da década de 50, poucos estudos avaliaram o seu uso por mais de 12 meses. A maior parte dos estudos tinham curta duração pois na época da aprovação destes fármacos não eram necessários estudos bem conduzidos e de longa duração. Somente em 1970, o *Food and Drug Administration* (FDA) determinou que seriam necessários estudos bem conduzidos por no mínimo seis meses para se estabelecer a eficácia das drogas anorexígenas em reduzir o peso corporal (COLMAN, 2005). Soma-se a isto o fato de que estas drogas há muito perderam a patente e tem um baixo custo, razão do limitado interesse da indústria farmacêutica em realizar estudos clínicos. Apesar disto, alguns estudos de longa duração com os derivados anfetamínicos foram publicados (SILVERSTON; SOLOMON, 1965; MCKAY, 1973; GLASER, 2001; NGUYEN *et al.*, 2006; CERCATTO, 2009). Diferentemente, a sibutramina, por ser uma droga mais recente, foi submetida a vários estudos com grandes casuísticas, duplo-cegos, controlados por placebo (WEINTRAUB; RUBIO; GOLIK, 1991; DORUIN *et al.*, 1994; JONES; NEWMAN; ROMANEC, 1994; JONES *et al.*, 1995; BRAY; RYAN; GORDON, 1996; HEATH; FITCHET, 1996) e juntamente com o orlistate, era a única droga aprovada para tratamento da obesidade em longo prazo. Já, a fluoxetina é um agente antidepressivo, que, por sua ação serotoninérgica, poderia favorecer a diminuição do peso corporal (SEEDAT; REDDY, 1974; COHEN, 1977).

Este é o primeiro estudo que avalia cinco drogas de ação central no tratamento da obesidade e as compara com placebo. Demonstrou-se que o tratamento de mulheres obesas na pré-menopausa com dietilpropiona, femproporex, mazindol ou sibutramina associado a mudança no estilo de vida foi mais efetivo em promover a perda de peso durante 52 semanas quando comparado com mudança no estilo de vida associado a placebo. Além disso, perdas de peso de 5% ou 10% foram atingidas por um maior número de pacientes que usou um destes fármacos, quando comparado com placebo. Como esperado, a perda de peso se associou com benefícios na redução de circunferência de cintura e pressão arterial e melhora nos parâmetros metabólicos.

No grupo placebo, a média de redução de peso foi de 3,1Kg na semana 52 com 33,3% e 7,45% das mulheres apresentando perdas de peso $\geq 5\%$ e $\geq 10\%$ respectivamente. As maiores reduções de peso foram observadas nos grupos dietilpropiona e sibutramina. Em média, as mulheres tratadas com dietilpropiona perderam 6,9Kg a mais do que as que utilizaram placebo; 71,4% perderam mais do que 5% e 64,3% perderam mais que 10% do seu peso inicial.

Os resultados no grupo das pacientes que utilizaram dietilpropiona *versus* placebo foi mais do que o dobro da média de 3kg (CI = 1,6 – 11,5Kg) reportado em uma metaanálise de 13 estudos com dietilpropiona, a maior parte deles com duração menor do que 20 semanas (LI *et al.*, 2005) e foram semelhantes a um estudo Brasileiro (CERCATO *et al.*, 2009), no qual, após 6 meses de tratamento, o grupo dietilpropiona (50mg 2 vezes ao dia) perdeu 9,3Kg do peso corporal e o grupo placebo reduziu 3,1Kg.

As pacientes tratadas com a Sibutramina perderam 6,4Kg mais do que as que utilizaram o placebo, o que representa uma redução maior do que a redução de 3,4 a 6,0Kg reportada em estudos com seguimentos que variaram de 16 a 52 semanas (COUTINHO, 2009). A porcentagem de pacientes tratadas com sibutramina que perderam $\geq 5\%$ e $\geq 10\%$ do seu peso inicial, excedeu em muito os números do grupo placebo.

Os resultados com a sibutramina e dietilpropiona foram comparáveis aqueles obtidos com as maiores doses de fentermina associada ao topiramato e melhores se comparados com as doses menores da combinação destas drogas recentemente aprovadas para o tratamento da obesidade (GADDE *et al.*, 2011).

As diferenças na perda de peso em relação ao placebo também foram significativamente maiores nas mulheres tratadas com femproporex (4,7Kg) e mazindol (4,3Kg), com uma diminuição no peso corporal de 5% e 10% observada em 69% e 34,5% no grupo femproporex e 72,4% e 37,9% no grupo mazindol, respectivamente. Entretanto, existem poucos estudos publicados com o femproporex e mazindol, com grande variação de doses, duração e resultados, impossibilitando uma comparação com os nossos resultados (INOUE, 1995; HALPERN; MANCINI, 2003; COLMAN, 2005; WILDING, 2007; BRAY, 2008).

Estudos em curto prazo sugeriam que a fluoxetina poderia ser efetiva em induzir a perda de peso, apesar de nunca ter sido aprovada como uma droga antiobesidade (GRAY *et al.*, 1992; WISE, 1992; GOLDSTEIN *et al.*, 1994). A

fluoxetina foi incluída no presente estudo por ser uma droga bastante utilizada em maneira *off label*. Os achados demonstraram que a perda de peso induzida pela Fluoxetina após 52 semanas, não foi diferente daquela induzida por placebo, em concordância com vários outros estudos (MARCUS; WING; EWING, 1990; DARGA *et al.*, 1991; SERRETTI; MANDELLI, 2010).

A taxa de abandono neste estudo foi de 25,9% e ocorreu principalmente durante os primeiros seis meses de tratamento. Esta porcentagem se assemelha às observadas em grandes estudos de intervenção farmacológica para perda de peso por 52 semanas, e foi menor do que a taxa de abandono de 50% observada em estudos de fase 3 com a lorcaserina e o naltrexone associado a bupropiona (SMITH *et al.*, 2010; GREENWAY *et al.*, 2010).

Nove das 15 (60%) mulheres que abandonaram o tratamento devido a insatisfação com o resultado eram dos grupos Placebo e Fluoxetina, que mostraram os piores resultados. Treze mulheres descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos e seus números foram similares entre os grupos. O número total de eventos adversos foi significativamente maior nos grupos de medicação ativa quando comparado com o grupo Placebo, mas nenhum evento adverso sério foi observado durante o período do estudo. Os eventos adversos foram leves e bem tolerados, ocorreram principalmente no primeiro mês de tratamento, foram diminuindo mês a mês, tornando-se insignificantes a partir do 6º mês.

Os eventos adversos mais frequentes foram boca seca e constipação, os quais foram toleráveis ou manejados com intervenções simples. Boca seca e constipação são efeitos bem conhecidos da Sibutramina e dos derivados anfetamínicos (KIM *et al.*, 2003; IOANNIDES-DEMOS; PICCENNA; MCNEIL, 2011) e também foi o efeito colateral mais frequentemente observado no estudo CONQUER com fentermina associado ao topiramato (GADDE *et al.*, 2011).

Ansiedade e irritabilidade ocorreram mais frequentemente nos pacientes tratados com dietilpropiona e femproporex, mas não com sibutramina ou mazindol. A dietilpropiona vem sendo utilizada para redução do peso corporal, desde o início da década de 60; entretanto existem poucos estudos randomizados e em longo prazo, especialmente com grandes casuísticas. Das informações disponíveis, o efeito colateral mais frequente desta droga foi boca seca e insônia, que foram mais frequentes nos primeiros três meses, e se tornaram menos aparente com a continuidade do tratamento (CERCATO *et al.*, 2009; IOANNIDES-DEMOS;

PICCENNA; MCNEIL, 2011). No presente estudo, estes eventos adversos foram leves e ocorreram principalmente no primeiro mês de tratamento, diminuindo subsequentemente em frequência e intensidade. Houve melhora significativa nos scores de depressão, ansiedade e qualidade de vida e no número de episódios de compulsão alimentar em todos os grupos do estudo. Estas melhoras foram claramente relacionadas à perda de peso, sugerindo que o resultado positivo ou negativo deve influenciar os níveis de ansiedade e qualidade de vida.

No grupo sibutramina foi observado um aumento médio na frequência cardíaca de 6bpm em relação ao grupo Placebo e uma elevação média na pressão arterial diastólica de 2,4mmHg, que são achados semelhantes ao de outros estudos (JAMES *et al.*, 2000; KIM *et al.*, 2003; COUTINHO, 2009; JAMES *et al.*, 2010), o que a contraindica para pacientes com doença coronariana estabelecida, história de infarto do miocárdio, de insuficiência cardíaca ou de arritmias (KLEIM *et al.*, 2004). A pressão arterial sistólica diminuiu em todos os grupos estudados. Nenhuma das mulheres teve que parar o tratamento devido a hipertensão não controlada, angina ou arritmia.

Algumas drogas anorexígenas, tais como fenfluramina, dexfenfluramina e aminorex, por seu efeito serotoninérgico aumentando a 5-hidroxitriptamina (FRISTROM; AIRAKSINEN; HALMEKOSKI, 1977), podem causar hipertensão pulmonar primária e lesões valvares (ABENHAIM *et al.*, 1996; KRAMER; LANE, 1998) e por esta razão foram retiradas do mercado mundial, conforme já mencionado. Em relação aos outros anorexígenos, os dados de associação com lesões valvares e hipertensão pulmonar são raros relatos de casos isolados (THOMAS *et al.*, 1995; ABRAMOWICS *et al.*, 2003). Em nossa casuística, comparando os ecocardiogramas basais e após um ano do uso das drogas, não houve evidência do surgimento de valvulopatias ou hipertensão pulmonar.

Uma limitação deste estudo foi o fato de não ter sido duplo-cego. Por princípio, pretendia-se utilizar os medicamentos produzidos pela indústria farmacêutica e não por farmácias de manipulação. Como as medicações são fabricadas por diferentes laboratórios, não foi possível a confecção das mesmas em cápsulas idênticas. A cobertura por capsulas de gel para tornar o estudo duplo-cego, se mostrou inviável, pois estudo realizado pela Medley S/A Industria Farmacêutica® demonstrou alteração importante na absorção da medicação quando a cápsula original era recoberta. Como consequência optou-se pelo estudo simples-cego, no

qual foram utilizadas as capsulas originais acondicionadas em frascos idênticos, que eram identificados por códigos. Uma outra limitação do estudo foi a restrição do IMC ao limite máximo de 40Kg/m^2 , a idade e a exclusão de homens. O objetivo desta limitação foi o de tornar a amostra mais homogênea, excluindo além de homens, mulheres menopausadas e portadoras de obesidade mórbida. Todos estes fatores afetam a generalização dos achados, mas por outro lado, grupos de estudo mais homogêneos previnem a interferência de vários fatores que poderiam confundir a análise dos resultados. Como em qualquer estudo feito em único centro, o tamanho da amostra é o maior problema, especialmente se for considerada a taxa de abandono de 25,9%. Apesar deste fato não invalidar os dados sobre a eficácia e segurança das medicações estudadas, o tamanho da amostra não permite conclusões definitivas sobre a segurança destas drogas.

Mudanças no estilo de vida são fundamentais no tratamento da obesidade. Uma diminuição de 5 a 10% no peso corporal está associada com uma melhora significativa nos fatores de risco para diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares (WILDING, 2007; BRAY, 2008). Entretanto, a recuperação do peso é freqüente e as opções médicas para se manter o peso perdido são muito limitadas.

As doenças crônicas e cito como exemplo o DM2 e a HA, são tratadas inicialmente com mudança comportamental, ou seja, dieta e atividade física. Na seqüência iniciamos a terapêutica medicamentosa, no princípio com monodroga e depois com 2, 3, 4 drogas, cada uma agindo em um segmento diferente da fisiopatologia desta doença. O tratamento da obesidade, no entanto, apesar de ser reconhecidamente uma doença crônica é feito basicamente por mudança comportamental e isto acontece por duas razões:

1) Uma resistência muito grande por parte das agencias regulatórias, não só do Brasil, mas do mundo todo e também de muitos médicos que tem um conceito errôneo, acreditando que para emagrecer basta fazer dieta e atividade física. Esquecem ou desconhecem o fato de que a etiologia da obesidade é extremamente complexa.

2) A segunda razão para que o tratamento seja feito apenas com mudança comportamental é a escassez de medicamentos anti-obesidade no mercado. No Brasil, aprovados para este fim temos atualmente apenas a Sibutramina e o Orlistate, além de outros medicamentos que são utilizados de maneira "Off Label".

Acredito que no futuro e espero chegar a este futuro, disporemos de medicamentos que atuem nos vários segmentos da fisiopatologia da obesidade: um anorexígeno, um sacietógeno, uma droga que aumente o gasto calórico, outra que diminua a absorção de alimentos. E, quem sabe, em um futuro ainda mais distante disporemos de análises farmacogenômicos que nos possibilitarão empregar o medicamento ideal para cada paciente.

No Brasil, indo contra a opinião devidamente embasada da comunidade científica e de uma maneira totalmente impositiva, após mais de 30 anos de uso, a ANVISA em outubro de 2011 proibiu todos os derivados anfetamínicos sob a justificativa de baixa eficácia e alto risco para os pacientes. Nesta mesma ocasião, restringiu o uso da sibutramina, mantendo-a em receituário B2 exclusivo e exigindo um termo de responsabilidade do médico, da farmácia e do paciente.

Este é o primeiro estudo na literatura que compara cinco drogas e o placebo e que vem reforçar o absurdo da proibição das drogas anti-obesidade.

Demonstramos que 52 semanas de tratamento farmacológico com as drogas de ação central: dietilpropiona, femproporex, sibutramina e mazindol, revelaram um benefício-risco satisfatório para se atingir uma perda de peso sustentável em mulheres obesas na pré-menopausa. Acreditamos que este estudo mostra a importância de estudos multicêntricos, em longo prazo, e com grande população de obesos, encorajando que as agências regulatórias no Brasil e em outros países revejam o papel destes antigos, baratos e efetivos agentes na luta contra a epidemia da obesidade.

6 CONCLUSÃO

- a) Houve redução importante do peso corporal, após 52 semanas, nas pacientes que utilizaram dietilpropiona, sibutramina, femproporex e mazindol. Nas pacientes que utilizaram placebo e fluoxetina, também houve redução de peso, porém não tão importante.
- b) A redução de peso nas pacientes que utilizaram dietilpropiona, sibutramina, femproporex e mazindol foi significativamente maior do que a obtida nas pacientes que utilizaram placebo e fluoxetina.
- c) O percentual de mulheres que perdeu $\geq 5\%$ e $\geq 10\%$ do peso corporal foi, nos grupos dietilpropiona, sibutramina, femproporex e mazindol, significativamente maior que o das pacientes que utilizaram placebo e fluoxetina.
- d) Nossos dados demonstram que estas drogas são seguras, apesar do tamanho da amostra ser pequeno.
- e) A redução da circunferência abdominal, a melhora dos parâmetros bioquímicos e da saúde emocional, se correlacionou nitidamente com a redução do peso corporal, em todos os grupos do estudo.

REFERÊNCIAS

ABENHAIM, L.; MORIDE, Y.; BRENOT, F.; RICH, S.; BENICHO, J.; KURZ, X.; HIGENBOTTAN, T.; OAKLEY, C.; WOUNTERS, E.; AUBIER, M.; SIMONNEAU, G.; BEGAUD, B. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. **N Engl J Med**. v.335, p.609-16, 1996.

ABBOTT, C.R. et al. The inhibitory effect of peripheral administration of peptide YY and GLP-1 on food intake are attenuated by ablation of the vagal-brainstem-hypothalamic pathway. **Brain Res**, v.1044, p.127-31, 2005.

ABRAMOWICZ, M.J., VAN HAECKE, P., DEMEDTS, M., DELCROIX, M., Primary pulmonary hypertension after amfepramone (diethylpropion) with BMPR2 mutation. **Eur Resp J**, v.22, p.560-2, 2003.

ALLISON, D.B. et al. Controlled-Release Phentermine/Topiramate in Severely Obese Adults: A Randomized Controlled Trial (EQUIP). **Obesity**, v.20, p.330-42, 2011.

ANDERSEN, T. Are newer drugs better drugs? **Obes Rev**. v. 4, p. 75, 2003.

ARTERBURN, D.E.; CRANE, P.K.; VEENSTRA, D.L. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. **Arch Intern Med**. v.164, p.994-1003, 2004.

ASTRUP, A.; TOUBRO, S. Topiramate: a new potential pharmacological treatment for obesity. **Obes Res**. v.12(Suppl.), p.167S-73S, 2004.

ASTRUP, A. et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. **Lancet**, v.374, p.1606-16, 2009.

ASTRUP, A. et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. **Int J Obes**, p.1-12, 2011.

BALCIOGLU, A.; WURTMAN, R.J. Effects of phentermine on striatal dopamine and serotonin release in conscious rats: in vivo microdialysis study. **Int J Obes relat Metab Disord**. v.22, n.4, p.325-8, 1998.

BAUMAN, L. Obesity: recent reports in the literature and results of treatment. **JAMA**. V.90, p.22-24, 1928.

BAYLISS; STARLING. The mechanism of pancreatic secretion. **J Physiol**. v.28, p.325-53, 1902.

BAYS, H.E. et al. Adiposopathy: treating pathogenic adipose tissue to reduce cardiovascular disease risk. **Curr Treat Options Cardiovasc Med**. v.9, n.4, 259-71, 2007.

BECK, A.T. et al. An Inventory for measuring depression. **Arch Gen Psychiatric**. v.4, n.6, p.561-571, 1961.

BECK, A.T. et al. An Inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. **J Consult Clin Psychol**. v.56, n.6, p.893-897, 1988.

BECK, A.T. et al. Comparison of Beck Depression Inventories – IA and II in psychiatric outpatients. **J Pers Assess**. v.67, n.3, p.588-597, 1996.

BELL, G.I., Hamster pre-proglucagon contains the sequence of glucagon and two related peptides. **Nature**, v.302, p.716-8, 1983.

BEN-MENACHEM, E., et al. Predictors of weight loss in adults with topiramate-treated epilepsy. **Obes Res**. V.11, n.4, p.556-62, 2003.

BERG, B.J.; PETTINATI, H.M.; VOLPICELLI, J.R. A risk-benefit assessment of naltrexone in the treatment of alcohol dependence. **Drug Saf** v.15, p.274-82, 1996.

BHASIN, S.; WALLACE, W.; LAWRENCE, J.B.; LESCH, M. Sudden death associated with thyroid hormone abuse. **Am J Med**. v.71, p.887-90, 1981.

BRAY, G.A. Drug Treatment of obesity. **Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**. v.13, n.1, p.131-48, 1999.

BRAY, G.A. Lifestyle and pharmacological approaches to weight loss: efficacy and safety. **J Clin Endocrinol Metab**, v.93, suppl1, s.81-8, 2008.

BRAY, G.A., RYAN, D.H., GORDON, D., et al. Double-blind randomized placebo-controlled trial of sibutramine. **Obes Res**, v.4, p.263-70, 1996.

BRAY, G.A.; BLACKBURN, G.L.; FERGUSON, J.M.; et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. **Obes Res.** v.7, p.189, 1999.

BRAY, G.A.; GREENWAY, F.L. Current and Potential drugs for treatment of obesity. **Endocrine Reviews**, v.20, p.805-75, 1999.

BRAY, G.A.; HOLLANDER, P.; KLEIN, S. et al. A 6-month randomized, placebo-controlled, dose ranging trial of topiramate for weight loss in obesity. **Obes Res** v.11, n.6, p.722-33, 2003.

BUSE, J.B. et al. DURATION-1: exenatide once weekly produces sustained glycemic control and weight loss over 52 weeks. **Diabetes Care**, v.33, p.1255-61, 2010.

CAMPOS, F. Tratamiento de la obesidad con un Nuevo fármaco lipolítico y anorexígeno: el fenproporex. **Lab Roussel Amor Gil**, Madrid, 1970.

CERCATO, C; ROIIZENBLATT, V.A.; LENAÇA, C.C.; et al. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. **International Journal Obes**, London, v.33, p.857-65, 2009.

CICONELLI, R.M. et al. Tradução para a lingual portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). **Rev Bras Reumatol**, v.39, n.3, p.143-150, 1999.

CLINICAL GUIDELINES ON THE IDENTIFICATION, EVALUATION AND TREATMENT OF OVERWEIGHT AND OBESITY IN ADULTS – The Evidence Report. National Institutes of Health. **Obes Rev**, v.6, suppl.2, p.515-2095, 1998.

CODY, J.T.; VALTIER, S.; STILLMAN, S. Amphetamine and fenproporex levels following multidose administration of fenproporex. **J Anal Toxicol.** v.23, p.187-94, 1999.

COHEN, S. Diethylpropion (tenuate): an infrequently abused anorectic. **Psychosomatics.** v.18, p.28-33, 1977.

COLMAN, E. Anoretics on trial: a half century of federal regulation of prescription appetite suppressants. **Ann Intern Med**, v.143, p.380-5, 2005.

CONNOLLY, H.M.; CRARY, J.L.; MCGOON, M.D.; HENSRUD, D.D.; EDWARDS, B.S.; EDWARDS, W.D.; SCHAFF, H.V. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. **N Engl J Med**, v.337, p.581-8, 1997.

COTA, D.; WOODS, S.C. The role of the endocannabinoid system in the regulation of energy homeostasis. **Curr Opin Endocrinol Diabetes**, v.12, p.338-51, 2005.

COUNCIL ON PHARMACY AND CHEMISTRY. Dinitrophenol not acceptable for NNR. **JAMA**, v.105, p.31-3, 1935.

COUTINHO, W. The first decade of sibutramine and orlistat: a reappraisal of their expanding roles in the treatment of obesity and associated conditions. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 53, p.262-70, 2009.

CREUTZFELDT, W. The Incretin Concept Today. **Diabetologia**, v.16, p.75-85, 1979.

CUNHA, J.A. Manual da versão em português das escalas Beck. São Paulo: **Casa do psicólogo**, 2001.

CUPPARI, L. Guia de nutrição: nutrição clínica no adulto. 2ed. Barueri – SP: Manole, 2005.

DARGA, L.L., CARROLL-MICHALS, L., BOTSFORD, S.J., LUCAS, C.P. Fluoxetine's effect on weight loss in obese subjects. **Am J Clin Nutr**, p.321-5, 1991.

DEPRÉS, J.P.; GOLAY, A.; SJÖSTRÖM, L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. **N Engl J Med**, v.353, p.2121-33, 2005.

DHILLON, S.; YANG, L.P.; CURRAN, M.P. Bupropion: a review of its use in the management of major depressive disorder. **Drugs**, v.68, p.653-89, 2008.

DINATO, M.C.; FRAIGE FILHO; MEDEIROS NETO G. Aspectos metabólicos do tratamento da obesidade com anorexígeno de ação prolongada. **A Folha Médica**, v.71, p.155-9, 1975.

DIRETRIZES CLÍNICAS NA SAÚDE SUPLEMENTAR – Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar. **Obesidade e Sobrepeso: Tratamento Farmacológico**, 2010.

DROUIN, P., HANOTIN, C., COURCIER, S., et al. A dose-ranging study: efficacy and tolerability of sibutramine in weight loss (abstract n^o 0232), **Int J Obes**, v.18, suppl. 2, p.60, 1994.

ECKEL, R.H.; KRAUSS, R.M. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. AHA Nutrition Committee, **Circulation**, v.97, p.2099-11, 1998.

ELIASSON, B. et al. Weight loss and metabolic effects of topiramate in overweight and obese Type 2 diabetic patients: randomized double-blind placebo-controlled trial. **Int J Obes (Lond)**, v.31, n.7, p.1140-7, 2007.

EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS (CPMP). Clinical Investigation of drugs used in weight control. **The European Agency for the Evaluation of Medical Products. London UK**, 1997.

FEINSTEIN, A. R. The treatment of obesity: analysis of methods, results and factors which influences success. **J Chronic Disord**, v.11, p.349-93, 1960.

FIDLER, M. C., et al. A One-Year Randomized Trial of Lorcaserin for Weight Loss in Obese and Overweight Adults: The BLOSSOM Trial **J Clin Endocrinol Metab**. v.96, p.3067-77, 2011.

FIGUEIREDO, M. D. **Avaliação dos aspectos depressão, ansiedade, compulsão alimentar e qualidade de vida de mulheres obesas, submetidas a tratamento medicamentoso antiobesidade**. 2012. [Dissertação] Mestrado em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2012.

FINUCANE, M.M.; STEVENS, G.A.; COWAN, M.J.; DANAEI, G. LIN, J.K.; PACIOREK,C.J.; SINGH, G.M.; GUTIERREZ, H.R.; LU, Y.; BAHALIM,A.N.; FARZADFAR, F., RILEY, L.M.; EZZATI, M. National, regional and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9,1 million participants. **Lancet**, v.377, n.9765, 2011.

FLEGAL, K.M.; CARROL, M.D.; OGDEN, C.L.; CURTIN, L.R. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. **JAMA**, v.20, n.303, p.235-241, 2010.

FLINT, A. et al. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and supresses energy intake in humans. **J Clin Invest**, v.101, p.515-20, 1998.

FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION. Guidance for the Clinical Evaluation of Weight Control Drugs. **Food and Drug Adminstration**, Rockville, 1996.

FREITAS, S. et al. Tradução e adaptação para o português da Escala de Compulsão Alimentar Periódica. **Rev Bras Psiquiatr**, v.23, n.4, p.215-20, 2001.

FRISTRÖM, S., AIRAKSINEN, M.M., HALMEKOSKI, J. Release of platelet 5-hydroxytryptamine by some anorexic and other sympathomimetics and their acetyl derivatives. **Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)**, v.41, p.218-24, 1977.

FUJIOKA, K; SEATON, T.B.; ROWE, E.; et al. Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. **Diabetes Obes Metab**, v.2, p.175-87, 2000.

GADDE, K.M.; ALLISON, D.B. Combination therapy for obesity and metabolic disease.,**Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes** v.16, p.353-58, 2009.

GADDE, K.M., ALLISON, D.B., RYAN, D.H., PETERSON, C.A., TROUPIN, B., SCHWIERS, M.L., DAY, W.W. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. **Lancet**, v.377, p.1341-52, 2011.

GAONI, Y.; MECHOULAN, R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. **J Am Chem Soc**, v.86, p.1646-7, 1964.

GLAZER, G. Long-term pharmacotherapy os obesity 2000: a review of efficacy and safety. **Arch Intern Med**, v.161, p.1814-24, 2001.

GOLDSTEIN, D.J., RAMPEY, A. H. Jr., ENAS, G. G, POTVIN, J. H., FLUDZINSKI, L. A., LEVINE, L. R. Fluoxetine: a randomized clinical trial in the treatment of obesity. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v.18, p.129-35, 1994.

GRAY, D.S.; FUJIOKA, K.; DEVINE, W.; BRAY, G.A.. A randomized double-blind clinical trial of fluoxetine in obese diabetics. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v.16 (Suppl 4), p.S67-S72, 1992.

GREENWAY, F.L., et al. Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. **Obesity (Silver Spring)**, v.17, p.30-9, 2009.

GREENWAY, F.L., et al. Comparison of combined bupropion and naltrexone therapy for obesity with monotherapy and placebo. **J Clin Endocrinol Metab**, v.94, p.4898-906, 2009.

GREENWAY, F.L., FUJIOKA, K., PLODKOWSKI, R.A., MUDALIAR, S., GUTTADAURIA, M., ERICKSON, J. et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. **Lancet**, v.376, p.595-605, 2010.

GURTNER, H.P. Aminorex and pulmonary hypertension, a review. **Cor Vas**, v.27, p.160-71, 1985.

HADDOCK, C.K.; POSTON, W.S.C.; DILL, P.L. ET AL. Pharmacotherapy for obesity: a quantitative analysis of four decades of published randomized clinical trials. **Int. J Obes Relat Metab Disod**, v.26, p.262-73, 2002.

HALLER, C.A.; BENOWITZ, N.L. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. **N Engl J Med**, v.343, p.1833-8, 2000.

HALPERN, A.; MANCINI, M. Treatment of obesity. An update on anti-obesity medications. **Obesity Review**, v.25, p.25-42, 2003.

HARRIS, J.A.; FITCHET, M. A biometric of the basal metabolism in man. Washington, DC: Carnegie Institution of Washington. n.279, 1919.

HAZENBERG, B.P. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of sibutramine in obese hypertensive patients. **Cardiology**, v.94, p.152-8, 2000.

HEATH, M.J., FITCHET, M. Initial weight loss as predictor of long-term weight loss with sibutramine (abstract) **Int J Obes**, v.20 (4), p.156, 1996.

HOLMAN, S.L.; GOLDSTEIN, D.J.; ENAS, G.G. Pattern analysis method for assessing successful weight reduction. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v.18, p.281-285, 1994.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009 – Análise da Disponibilidade Domiciliar de Alimentos e do Estado Nutricional no Brasil**. Rio de Janeiro, 2011. Disponível em <<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009/default.shtm>>. Acesso em: 20 mai. 2013.

INOUE, S. Clinical studies with mazindol. **Obes Res**, supl 4, p.549-52, 1995.

INOUE, S.; EGAWA, M.; et al. Clinical and basic aspects of an anorexiant, mazindol, as an anti-obesity agent in Japan. **Am J Nutr**, v.55, p.199-2, 1992.

IOANNIDES-DEMOS, L.L.; PICCENNA, L.; MCNEIL, J.J. Pharmacotherapies for obesity: past, current and future therapies. **J Obes**, v. 2011, p.179, 2011.

IOM (INSTITUTE OF MEDICINE). Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Washington, DC, National Academy Press, 2002. Disponível em: <<<http://www.nap.edu>>>. Acesso em 17/12/2011.

JAMES, W.A., et al. Bupropion SR Enhances Weight Loss: A 48-week Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Obes Res**, v.10, p.633-41, 2002.

JAMES W.P.T.; ASTRUP, A.; FINER, N. et al Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. STORM Study Group. **Lancet**, v.356, p.2119-25, 2000.

JAMES, W.P.T.; CATERSON, I.D. ; COUTINHO, W. ; et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. **N Engl J Med**, v.363, p.905-17, 2010.

JONES, S.P., NEWMAN, B.M., ROMANEC, F.M. Sibutramine hydrochloride: weight loss in overweight subjects (abstract n^o 0234), **Int J Obes**, v.18, suppl.2, p.61, 1994.

JONES, S.P., SMITH, I.G., KELLY, F. et al. Long-term weight loss with sibutramine

(abstract) **Int J Obes**, v.19 (2), p.41, 1995.

KAPLAN, N.M.; JOSÉ, A. Thyroid as an adjuvant to amphetamine therapy of obesity. A controlled double-blind study. **Am J Med Sci**, v.260, p.105-10, 1970.

KATTUS, J.R.A.A.; BISCOE, B.W.; DASHE, A.M.; DAVIS, J.H. Spurious heart disease induced by digitalis-containing reducing pills. **Arch Intern Med**, v.122, p.298-304, 1968.

KERMAN, W.N.; VISCOLI, C.M.; BRASS, L.M.; BRODERICK, J.P.; BROTT, T.; FELMANN, E.; MORGENSTERN, L.B.; WILTERDINK, J.L.; HORWITZ, R.I. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. **N Engl J Med**, v.343, p. 826-32, 2000.

KHAN, M.A.; HERZOG, C.A.; ST PETER, J.V.; HARTLEY, G.G.; MADLON-KAY, R.; DICK, C.D.; ASINGER, R.W.; VESSEY, J.T. The prevalence of cardiac valvular insufficiency assessed by transthoracic echocardiography in obese patients treated with appetite-suppressant drugs. **N Engl J Med**, v.339, p.713-18, 1998.

KIM, S.H.; LEE, Y.M.; JEE, S.H.; NAM, C.M. Effect of sibutramine on weight loss and blood pressure: a meta-analysis of controlled trials. **Obes Res**, v.11, p.1116-23, 2003.

KISHORE, M.G., et al. Bupropion for Weight Loss: An Investigation of Efficacy and Tolerability in Overweight and Obese Women. **Obes Res**, v.9, n9, p.544-51, 2001.

KLEIN, S.; BURKE, L.E.; BRAY, G.A., Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: A Statement For Professionals From the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. **Circulation**, v.110, n.8, p.2952-67. 2004.

KOLOKTIN, R.L. et al. Assessing impact of weight on quality of life. **Obesity Res**, v.3, p.49-56, 1995.

KRAMER, M.S., LANE, D.A., Aminorex, dexfenfluramine and primary pulmonary hypertension. **J Clin Epidemiol**, v.51, p.361-4, 1998.

LACHIN, M. J. Statistical considerations in the Intention-to-Treat Principle. *Controlled Clinical Trials*, 21:167-189, 2000.

LAM, D.D. et al. Serotonin 5-HT_{2C} receptor agonist promotes hypophagia via downstream activation of melanocortin₄ receptors. **Endocrinology**, v.149, p.1323-8, 2008.

LESSES, M.F.; MYERSON, A. Human autonomic pharmacology XVI. Benzedrine sulfate as an aid in the treatment of obesity. **N Engl J Med**, v.218, p. 119-124, 1938.

LI, Z.; MAGLIONE, M.; TU, W.; MOJICA, W.; ARTERBURN, D.; SHUGARMAN, L.R.; HILTON, L.; SUTTORP, M.; SOLOMON, V.; SHEKELLE, P.G.; MORTON, S.C. Meta-analysis Pharmacologic Treatment of Obesity. **Annals Intern Med**, v.142, p.533-46, 2005.

LOBMAIER, P. et al. Sustained-release naltrexone for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 16:CD006140, 2008.

LOHMAN, T.G.; ROCHE, A.F.; MARTORELL, R. **Anthropometric Standardization Reference Manual**. Champaign, IL, Human Kinetics, p.90, 1988.

LONG, C.L.; SCHAFFEL, N.; SCHILLER, W.R.; BLAKEMORE, W.S. Metabolic Response to Injury and Illness: Estimation of Energy and Protein Needs from Indirect Calorimetry and Nitrogen Balance. **J Parenter Enteral Nutr**, v.3, n.6, p.452-6, 1979.

MARCUS, M.D., WING, R.R, EWING, L. A double-blind, placebo-controlled trial of fluoxetine plus behavior modification in the treatment of obese binge-eaters and non-binge-eaters. **Am J Clin Nutr**, v.147, p.876-81, 1990.

MARYANOFF, B.E. Sugar sulfamates for seizure control: discovery and development of topiramate, a structurally unique antiepileptic drug. **Curr Top Med Chem**. V.9, n.11, p.1049-62, 2009.

MATSUDA, L.A.; LOLAIT, S.J.; BROWNSTEIN, M.J.; YOUNG, A.C.; BONNER, T.I. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. **Nature**, v.346, p.561-4, 1990.

MATSUDO, S. et al. Questionario Internacional de Atividade Física – Estudo de

Validade e Reprodutibilidade no Brasil. **Ver Bras Ativ Fís Saúde**, v.6, n.2, 2001.

MATTHEWS, D.R.; HOSKER, J.P.; RUDENSKI, A.S.; NAYLOR, B.A., TREACHER, D.F.; TURNER, R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. **Diabetologia**, v.28, p.412-419, 1985.

MCDERMOTT, L. Self-representation in upper paleolithic females figurines. **Curr Anthropology**, v.37, n.2, p.227-275, 1996.

MCGUIK, J.; SILVERSTONE, T. The effect of the 5-HT re-uptake inhibitor fluoxetine on food intake and body weight in healthy male subjects. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v.14, p.361-72, 1990.

MCKAY, R.H.G., Long-term use of diethylpropion in obesity. **Curr Med Res Opin**, v.1, p.489-93, 1973.

MCNULTY, S.J.; UR, E.; WILLIAMS, G. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. **Diabetes Care**, v.26, p.125-31, 2003.

MEGAN, J.D.; TIMOTHY, H.M., Glucagon- like peptide 1 and appetite. **Trends Endocrinol Metab**. V.24, n.2, p.85-91, 2013.

MEIER ; NAUCK. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in biology and pathology. **Diabetes Metab Res Rev**, v.21, p.91-117, 2005.

MOORE ; EDIE. On the treatment of Diabetes Mellitus by acid extract of duodenal mucous membrane. **Biochem J**. v.1, p.28-38, 1906.

MUNRO, S.; THOMAS, K.L.; ABU-SHAAR, M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. **Nature**, v.365, p.61-5, 1993.

NASLUND, E. et al. Energy intake and appetite are suppressed by GLP-1 in obese man. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v.23, p.304-11, 1999.

NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE (NHLBI) AND NATIONAL INSTITUTE FOR DIABETES AND DIGGESTIVE AND KIDNEY DISEASES (NIDDKD). Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of

overweight and obesity in adults: The evidence report. **Obes Res**, v.6 (suppl 2), p.515-2105, 1998.

NGUYEN, N.M.D. et al. Quality of life assessment in morbidity obese. **Obes Surg**, v.16, p.531-533, 2006.

NISHIKAWA, T.; LISUKA, T.; et al. Effect of mazindol on body weight and insulin sensitivity in severely obese patients after a very-low-calorie diet therapy. **Endocr J**, vol.43(6), p.671-7, 1996.

NISOLI, E.; CARRUBA, M.O. An assessment of the safety and efficacy of sibutramine, an anti-obesity drug with a novel mechanism of action. **Obes Rev**, v.1, p.127-39, 2000.

O'NEIL, P.M. et al. Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial of Lorcaserin for Weight Loss in Type 2 Diabetes Mellitus: The BLOOM-DM Study. **Obesity**. v.20, p.1426-36, 2012.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE – OMS (2000). Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneve: World Health Organization. Disponível em: <<<http://whglibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf>>>. Acesso em 21/06/2013.

PINHEIRO, A.R.O.; FREITAS, S.F.T.; CORSO, A.C.T. Uma abordagem epidemiológica da obesidade. **Rev Nutr**, v.4, n.17, p.523-533, 2004.

PI-SUNYER, FX. A review of long-term studies evaluating the efficacy of weight loss in ameliorating disorders associated with obesity. **Clin Ther**, v.18, p.1006-35, 1996.

PI-SUNYER, F.X.; ARONNE, L.J.; HESHEMATI, H.M.; DEVIN, J.; ROSENSTOCK, J. for the RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker on weight and cardiometabolic risk factor in overweight or obese patients. **JAMA**, v 295, n.7, p.761-75, 2006.

QUÉTELET, A. Physique sociale ou essai sur le développement des faculties l'homme. Bruxelles: C. Muquardt, 1869.

RIVLIN, R.S. Therapy of obesity with hormones. **N Engl J Med**, v.292, p.26-9, 1975.

ROTHMAN, R.B.; BAUMANN, M.H. Therapeutic and adverse actions of serotonin transporter substrates. **Pharmacol Ther**, v.95, p.73-88, 2002.

SACHDEV, M.; MILLER, W.C.; RYAN, T.; JOLLIS, J.G. Effect of fenfluramine-derivative diet pills on cardiac valves: a meta-analysis of observational studies. **Am Heart J**, v.144, p.1065-73, 2002.

SCHEEN, A.J.; FINER, N.; HOLLANDER, P.; JUENSEN, M.D.; VAN GAAL, L.F. RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes. **The Lancet**, v.368, p.1160-72, 2006.

SCHUTT, M. et al. Weight reducing and metaboli effects of topiramate in patients with migraine – an observational study. **Exp Clin Endocrinol Diabetes** v.118, n.7, p.449-52, 2010.

SEEDAT, Y.K.; REDDY,J. Diethylpropion hydrochloride (Tenuate Dospan) in combination with hypotensive agents in the treatment of obesity associated with hypertension. **Curr Ther Res Clin Exp**, v.16, p.398-413, 1974.

SERRETTI, A., MANDELLI, L., Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. **J Clin Psychiatry**, v.71, p.1259-72, 2010.

SIEBENHOFER, A.; HORVATH, K.; JEITLER, K.; et al. Long-term effects of weight-reducing drugs in hypertensive patients. **Cochrane Database Syst Rev**, 3CD007654, 2009.

SILVERSTON, J.J. & SOLOMON, T. The long-term management of obesity in general practice. **Br J Clin Pract**, v.19, p.395-8, 1965.

SLAMA, G.; SELMI, A.; et al. Double blind clinical trial of mazindol on weight loss, blood glucose, plasma insulin and serum lipids in overweight diabetic patients. **Diabete Metab**, v.43, p.193-9, 1978.

SMITH, H.J.; ROCHE, A.H.G.; JAGUSCH HERDSON, P.B. Cardiomiopathy associated with amphetamine administration. **Am Heart J**, v.91, p.792-7, 1976.

SMITH, S.R., WEISSMAN, N.J., ANDERSON, C.M., SANCHEZ, M., CHUANG, E., STUBBE, S. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight

management. **N Engl J Med**, v.363, p.245-56, 2010.

SNOW, V.; BARRY, P.; FITTERMAN, N.; QASEEM, A.; WEISS, K. Pharmacologic and surgical management of obesity in primary care: A clinical practice guide from American College of Physicians. **Annals Intern Med**, v.5, p.325-32, 2005.

STAHL, K.A.; IMPERIALE, T.F., Overview of the efficacy and safety of fenfluramine and mazindol in the treatment of obesity. **Arch Farm Med**, v.2(10), p.1033-8, 1993.

STENLOF, K. et al. Topiramate in the treatment of obese subjects with drug-naïve Type 2 diabetes. **Diabetes Obes Metab** v.9, n.3, p.360-8, 2007.

STUNKARD, A.J.; MCLAUREN-HUME, M. The results of treatment for obesity. **Arch Intern Med**, v.103, p.79-85, 1959.

TAINTER, M.L.; STOCKTON, A.B.; CUTTING, W.C. Use of dinitrophenol in obesity and related conditions. **JAMA**, v.101, p.1472-75, 1933.

THOMAS, S.H., BUTT, A.Y., CORRIS, P.A., et al. Appetite suppressants and primary pulmonary hypertension in the United Kingdom. **Br Heart J**, v.74, p.660-3, 1995.

TOFT, N. et al. Continuous subcutaneous infusion of GLP-1 lowers plasma glucose and reduces appetite in type 2 diabetic patients. **DIABETES CARE**, V.22, P.1137-43, 1999.

TONG, E.K.; CARMODY, T.P.; SIMON, J.A. Bupropion for smoking cessation: a review. **Compr Ther**, v.32, p.26-33, 2006.

TOPOL, E.J; BOUSSER, M-G; FOX, K.A.A. et al. Rimonabant for prevention of cardiovascular events (CRESCENDO): a randomized, multicenter, placebo controlled trial. **The Lancet**, v.376, p.517-23, 2010.

TOREKOV, S.S.; MADSBAD, S.; HOLST, J.J. Obesity – an indication for GLP-1 treatment? Obesity pathophysiology and GLP-1 treatment potential. **Obes rev**, v.12, p.593-601, 2011.

UNITED NATIONS INTERNATIONAL NARCOTICS CONTROL BOARD. **Report of the International Narcotics Control Board for 2007 (E/INCB/2007/1)**. Disponível em: <<<http://www.incb.org/incb/annual-report-2007.html>>>. Acesso em: 17 nov. 2013.

VAN GAAL, L.F.; RISSANEN, A.M.; SCHEEN, A.J.; ZIEGLER, O.; RÖSSNER, S. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. **The Lancet**, v.305, p.1389-97, 2005.

VETTOR, R.; SERRA, R.; FABRIS, R.; et al. Effect of sibutramine on weight management and metabolic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of clinical studies. **Diabetes Care**, p.28, v.942, 2005.

WADDEN, T.A., et al. Weight Loss With Naltrexone SR/Bupropion SR Combination Therapy as an Adjunct to Behavior Modification: The COR-BMOD Trial, 2011.

WARE, J.E.; SHERBOURNE, C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). **Med Care**, v.30, p.473-483, 1992.

WAREMBOURG, J.L.; JAILLARD, J. Expérimentation Clinique du fenproporex dans le traitement des obésités. A propos de 40 observations. **Lille Médical**, v.3(supl). p.273-6, 1968.

WEINTRAUB, M. Long term weight control study: conclusions. **Clinical Pharmacolog Ther**, v.51, p.642-6, 1992.

WEINTRAUB, M., RUBIO, A., GOLIK, A., et al. Sibutramine in weight control: a dose-ranging, efficacy study. **Clin Pharmacol Ther**, v.50, p.330-7, 1991.

WEISSMAN, N.J.; TIGHE, J.R.; GOTTDIENER, J.S.; GWYNNE, J.T. An assessment of heart-valve abnormalities in obese patients taking dexfenfluramine, sustained-release dexfenfluramine or placebo. **N Engl Journal Med**, v.339, p.725-32, 1998.

WILDING, J. Clinical Evaluation of anti-obesity drugs. **Current Drugs Targets**. v.5, p.325-32, 2004.

WILDING, J.P. Treatment strategies for obesity. **Obes Rev**, v.8, suppl1, p.137-44, 2007.

WILDING, J. et al. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects. **Int J Obes Relat Metab Disord** v.28, n11, p.1399-410, 2004.

WILLETT, W. Nutrition Epidemiology. 2^o ed. New York: Oxford U. Press, 1998.

WILSON, M.A. Southwestern Internal Medicine Conference: Treatment of Obesity. **Am J Med Sci**, v.299, p.62-8, 1990.

WISE S.D., Clinical studies with fluoxetine in obesity. **Am J Clin Nutr**, v.55, suppl1, p.181S-4S, 1992.

ZARAGOZA, R.M.; LOPEZ M.L.; VILLANUEVA, S.L. et al. Efficacy and safety of slow-release fenproporex for the treatment of obesity. **Rev Mex Cardiol**, v.16, p.146-54, 2005.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – PROTOCOLO DE ESTUDO DA OBESIDADE

TÍTULO DO PROTOCOLO:

“Estudo simples-cego, randomizado, controlado com placebo, para comparar durante 1 ano a eficácia e segurança de sibutramina 15mg, anfepramona 75mg, femproporex 25mg, mazindol 2mg e fluoxetina 20mg em pacientes obesos.”

INTRODUÇÃO:

A Obesidade é um problema significativo de saúde em todo o mundo. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), uma porcentagem estimada em 20 a 25% da população dos EUA, 10 a 25% da população da Europa e 2 a 3% da população do Japão pode ser considerada obesa. Estima-se que no Brasil 10% da população seja constituída de pessoas obesas. A obesidade está associada a inúmeras comorbidades e está significativamente correlacionado a um aumento do risco de diabetes tipo 2, hipertensão, dislipidemia, doença cardiovascular, cálculos biliares, osteoartrite, algumas formas de câncer e a uma menor expectativa de vida, no sentido global (8,9).

O tratamento da obesidade habitualmente feito com orientação dietética e incentivo a realização de atividade física, detém uma taxa de sucesso limitada, portanto o uso de terapêutica medicamentosa adjuvante parece uma boa estratégia complementar (1,7).

Avaliando os medicamentos antiobesidade disponíveis no mercado, percebe-se uma efetividade média de redução de peso de 3kg em comparação com o placebo nos diversos estudos. Com relação a segurança, os efeitos colaterais são geralmente leves e autolimitados, sendo que, o risco de causar dependência, não foi observado com os medicamentos disponíveis. Os estudos são mais longos e melhor desenhados quando referem-se à sibutramina, orlistate e fluoxetina, as drogas mais recentes no mercado. No entanto, os medicamentos mais antigos (femproporex, anfepramona) foram pouco estudados, apesar de serem utilizados frequentemente, principalmente no Brasil. E pouco se conhece sobre a comparação da eficácia entre os medicamentos disponíveis, já que nos trabalhos publicados, a comparação é sempre feita entre a droga em estudo e placebo (1,6).

Baseados nestes fatos, realizaremos este estudo comparativo entre as opções terapêuticas mais utilizadas atualmente no tratamento da obesidade.

OBJETIVOS:

Principais:

Avaliar os efeitos de sibutramina 15mg, anfepramona 75mg, femproporex 25mg, mazindol 2mg, fluoxetina 20mg e do placebo após 52 semanas de tratamento, sobre:

- (1) peso corpóreo
- (2) segurança e tolerância.

Comparar a eficácia entre os medicamentos em estudo e com o placebo.

Secundários:

Avaliar os efeitos de sibutramina 15mg, anfepramona 75mg, femproporex 25mg, mazindol 2mg e fluoxetina 20mg e do placebo após 52 semanas de tratamento, sobre:

- (1) circunferência da cintura e composição corporal;

(2) marcadores bioquímicos (triglicérides, HDL-C, LDL-C, subclasses de LDL-C, colesterol total, insulina em jejum, glicose plasmática em jejum (GPJ), adiponectina, leptina, ghrelina, IL-1 (interleucina 1), IL-6 (interleucina 6), vinfastina, TNF- (fator de necrose tumoral alfa) e Proteína C reativa ultrasensível (PCRus);

(3) Pressão arterial;

(4) Gasto metabólico basal.

Determinar a proporção de pacientes que atingiram 5 a 10% de perda de peso após 1 ano de tratamento.

Determinar se há correlação entre a perda de peso e a segurança dos medicamentos com possíveis polimorfismos ou alterações nos gens de receptores serotoninérgicos.

DESENHO E DURAÇÃO DO ESTUDO:

Trata-se de um estudo simples-cego, que randomizará aproximadamente 180 pacientes. Os pacientes elegíveis serão alocados à razão 1: 1: 1: 1: 1: 1 para o tratamento com placebo, sibutramina 15mg, femproporex 25mg, anfepramona 75mg, mazindol 2mg e fluoxetina 20mg e todos os grupos receberão as mesmas recomendações alimentares e de atividade física.

Pacientes

N = 180

PCBO	SIB15mg	FEM25mg	ANF75mg	FXT20mg	MZD2mg
N = 30	N = 30	N = 30	N = 30	N = 30	N=30

SIB	= Sibutramina	FEM	= Femproporex
ANF	= Anfepramona	PCBO	= Placebo
FXT	= Fluoxetina	MZD	= Mazindol

PLANO DE TRATAMENTO

- Placebo
- Sibutramina 15mg ao dia por via oral
- Femproporex 25mg ao dia por via oral
- Anfepramona 75mg ao dia por via oral
- Fluoxetina 20mg ao dia por via oral
- Mazindol 2mg ao dia por via oral

ORGANOGRAMA DE VISITAS

As visitas -2 (semana -2) e -1 (semana -1) serão para triagem e seleção dos pacientes do estudo. A partir da visita 0 (semana 0) até a visita 13 (semana 52) serão realizadas visitas mensais com médico, psicólogo e nutricionista.

ORIENTAÇÃO ALIMENTAR

Na visita 0, 6 e 13 (semana 0, 24 e 52) os pacientes terão um encontro com a nutricionista, para realização de anamnese alimentar; recordatório alimentar de 24 horas; frequência alimentar ; registro alimentar de 3 dias, onde se é utilizado para avaliar o consumo dietético, de alimentos e nutrientes por um período de tempo específico, assim determinando o estado nutricional pela análise clínica, dietética e história social, registrando por escrito as quantidades de todos alimentos e líquidos consumidos com frequência incluindo informações sobre tempo, lugar e situação da alimentação; e aferição de peso e altura utilizando o Cálculo para Índice de Massa Corporal (IMC),diagnosticando e classificando o grau de obesidade podendo assim avaliar o estado

nutricional visando identificar fatores excludentes de participação no estudo e conversarão sobre as expectativas do paciente com relação à perda de peso e à motivação para aderir à dieta do estudo e o desejo de participar por 1 ano (10, 11).

Na visita -1, 3, 6, 9, 13 (semana -1, 12, 24, 36 e 52) será avaliado sua composição corporal diferenciando seu tamanho esquelético da proporção da massa magra corporal e tecido adiposo através de métodos de avaliação como calorimetria; bioimpedância; circunferência de cintura e quadril (10, 11).

Na visita 0 (semana 0) serão discutidos os procedimentos do estudo, a dieta alimentar e a necessidade de atividade física durante a participação. Desde a visita 0 (semana 0) até o término do estudo, os pacientes terão visitas a cada quatro semanas e serão orientados a seguir uma dieta hipocalórica balanceada com déficit de 800Kcal e receberão orientações nutricionais por escrito.

ORIENTAÇÃO PSICOLÓGICA

A partir da visita -2 (semana -2) os pacientes irão receber atendimento com uma psicóloga para a avaliação dos critérios de inclusão ao estudo, no aspecto psicológico. Durante o estudo serão utilizados materiais psicométricos como: Entrevista Clínica (Anamnese Psicológica); Escala de Compulsão Alimentar Periódica: BES (*Binge Eating Scale*); Escalas de Beck. BDI - Inventário de Depressão Beck e BAI – Inventário de Ansiedade Beck; Questionário de Qualidade de Vida específico para obesidade – IWQOL-Lite e Questionário geral de Qualidade de Vida - SF- 36. Visando identificar os aspectos psicológicos e os possíveis transtornos mentais encontrados nestes pacientes (2,3,4,5).

A partir da visita 0 (semana 0) até o término do tratamento, o psicólogo irá orientar os pacientes sobre os procedimentos a serem utilizados (testes e questionários específicos) e acompanhá-los, periodicamente para avaliar suas características clínicas, sintomas e motivação durante todo o tratamento.

ATIVIDADE FÍSICA

A partir da visita 0 (semana 0), as recomendações do regime de exercícios físicos incluirão atividades físicas seguras e possíveis para a condição dos pacientes do estudo com um tempo mínimo semanal estipulado de 150 min. Exercícios físicos vigorosos fora do normal devem ser evitados durante todo o estudo. Será enfatizada a importância de se manter um programa de exercícios coerente durante todo o estudo.

Questionário de atividade física IPAq será aplicado nas visitas 0, 6 e 13 (semana 0, 24 e 52) a fim de avaliar a intensidade de exercício que está sendo praticado durante o estudo(12).

AMOSTRA DE PACIENTES

Serão elegíveis para participação no estudo pacientes que atenderem os seguintes critérios:

1. Critérios de inclusão: visita -2 (semana -2)

Para poder participar do estudo, os pacientes deverão satisfazer todos os critérios a seguir.

- Pacientes com IMC entre e inclusive $30\text{kg}/\text{m}^2$ e $40\text{kg}/\text{m}^2$ que tenham mantido um peso estável (variação menor que 3kg durante no mínimo 3 meses antes do início do estudo).
- Pacientes com IMC $27\text{kg}/\text{m}^2$ que apresentem pelo menos uma das co-morbidades relacionadas à obesidade, e que tenham mantido um peso estável (variação menor que 3kg durante no mínimo 3 meses antes do início do estudo).
- Pacientes com idade entre 18 e 45 anos.
- Pacientes do sexo masculino.
- Pacientes do sexo feminino cirurgicamente esterilizado ou em uso de anticoncepção.

- Paciente que compreende os procedimentos do estudo e concorda em participar dando o seu consentimento livre e esclarecido, por escrito.
- Paciente com capacidade de ler, compreender e preencher os questionários do estudo.

Obs.: Serão consideradas co-morbidades relacionadas a obesidade as seguintes situações:

- Glicemia de jejum alterada, definida como:
 - Glicemia de jejum 100mg/dl
- Dislipidemia, definida como:
 - Triglicerídeos 150mg/dl
 - Colesterol não HDL 190mg/dl
 - HDL colesterol menor que 40mg/dl em homens e 45mg/dl em mulheres
 - Uso de medicação para dislipidemia.
- Hipertensão arterial sistêmica, definida como:
 - PA sistólica 140mmHg e/ou PA diastólica 90mmHg
 - Uso de medicação anti-hipertensiva.

2. Critérios de exclusão: Visita -2 (Semana -2)

Serão excluídos da participação no estudo, os pacientes que se enquadrarem em algum dos critérios a seguir:

2.1 Critérios de exclusão baseados na história médica

- Pacientes com história ou presença de Transtorno Depressivo Maior incluindo, entre outros, distúrbios relacionados ao consumo de drogas, esquizofrenia e outros transtornos mentais ou distúrbios alimentares (p. ex., bulimia, anorexia nervosa, transtorno compulsivo alimentar periódico).
- Pacientes com diagnóstico ou episódio ou recidiva recente de derrame ou distúrbio neurológico recente (dentro de 6 meses antes da triagem), incluindo, entre outros, convulsões e perdas de sentidos
- Pacientes com hipertensão inadequadamente controlada (Estágio 2 de JNC 7: pressão arterial sistólica > 160mmHg, ou diastólica > 100mmHg). Os pacientes podem ter seu regime anti-hipertensivo ajustado e serem incluídos no estudo, se satisfizerem os critérios de pressão arterial e tiverem estado sob regime estável durante no mínimo 4 semanas antes da visita 1 (semana -2).
- Pacientes com diabetes mellitus.
- Pacientes com alguma endocrinopatia, ou pacientes com TSH anormal na triagem. Os pacientes com disfunção de tireóide tratada adequadamente (sob medicação estável durante no mínimo 6 semanas antes da randomização) poderão ser incluídos no estudo.
- Pacientes com triglicérides em jejum > 600 mg/dl .
- Pacientes que apresentem doença cardiovascular significativa, incluindo, entre outros, angina instável ou doença cardíaca valvular, ou que tenham tido, nos últimos 6 meses, um infarto do miocárdio, implante de ponte aorto-coronariana, angioplastia coronariana transluminal percutânea, insuficiência cardíaca congestiva ou arritmias.
- Pacientes com doença hepática ativa ou história de doença hepática crônica (p.ex., hepatite viral; esteatose hepática não-alcoólica confirmada por biópsia).
- Pacientes com história de doença pulmonar significativa.
- Pacientes com história ou presença de doença gastro-intestinal significativa.
- Pacientes com história de doença renal significativa.
- Pacientes HIV-positivos, conforme determinado pela história médica.
- Pacientes com história de doença neoplásica.
- Pacientes do sexo feminino que estejam grávidas ou amamentando ao seio, ou planejando engravidar.

- Pacientes do sexo feminino que estejam na menopausa ou peri-menopausa (definido por irregularidade menstrual nos últimos 3 meses).
- Pacientes submetidos a tratamento cirúrgico para obesidade.
- Pacientes submetidos a procedimento cirúrgico dentro de 4 semanas antes da visita -2 (semana -2), ou com procedimento cirúrgico marcado para ocorrer durante o estudo. Poderão participar os pacientes com história de cirurgia menor (p.ex., com anestesia local) dentro de 4 semanas da triagem, e que estejam completamente recuperados.

2.2 Critérios de exclusão baseados em terapia prévia e/ou concomitante

- Pacientes fazendo uso, ou que fizeram uso dentro de 3 meses antes da visita -2 (semana -2), ou que pretendem usar, algum medicamento com ou sem receita, inclusive os preparados de venda livre ou fitoterápicos (p. ex., Erva de São João), que possam alterar o peso corpóreo.
- Pacientes que, nos últimos 3 meses, tenham sido tratados com as drogas do estudo, administradas isoladamente ou em combinação com algum outro medicamento.
- Pacientes fazendo uso atualmente, ou com possibilidade de vir a drogas que interfiram no peso corporal como: efedrina, fenilpropanolamina, mazindol, bupropiona, orlistat, zonisamida, topiramato, antidepressivos tricíclicos, sertralina, e laxantes (uso crônico).
- Pacientes necessitando de tratamento com doses farmacológicas contínuas (mais de 14 dias consecutivos) de corticosteróides por via oral ou injetável parenteral, ou que tenham uma condição subjacente que possivelmente precisará de tratamento com doses farmacológicas contínuas (mais de 14 dias consecutivos) de corticosteróides por via oral ou injetável parenteral durante o estudo. Serão permitidas doses de reposição fisiológica de corticosteróides ou corticosteróides inalados no estudo.
- Pacientes com história de consumo de drogas dentro dos últimos 5 anos. Consumo de drogas inclui, entre outros, beber excessivamente, mesmo que seja ocasionalmente, ou beber de forma sustentada (>2 doses ao dia ou > 14 doses semanais), e consumir qualquer tipo de droga ilegal (inclusive as de "uso recreativo").
- Pacientes que participaram de um programa de perda de peso envolvendo tratamento farmacológico ou intervenção de regime alimentar (p. ex., dieta muito baixa em calorias, dieta baixa em carboidratos, vigilantes do peso) durante 3 meses antes do início do estudo, ou que pretendem realizar algo semelhante (fora do estudo) durante o curso do estudo.
- Pacientes que participaram de outro estudo clínico (envolvendo um medicamento de pesquisa) dentro de 6 meses antes da triagem pré-estudo.

3. Critérios de exclusão: Visita 0 (semana 0)

- Pacientes com anormalidades clinicamente significativas no eletrocardiograma de pré-estudo, incluindo, entre outros, QTc prolongado.
- Pacientes com anormalidades clinicamente significativas de exames laboratoriais de segurança, de acordo com a faixa de normalidade.
 - Creatinina sérica > 1,5 vez o limite superior de normalidade.
 - ALT e/ou AST sérica >2 vezes o limite superior de normalidade.

DOSAGEM/FORMA FARMACÊUTICA, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA

Serão administrados por via oral placebo (cápsulas), sibutramina 15mg (cápsulas), femproporex 25mg (cápsulas), anfepramona 75mg (cápsulas), mazindol 2mg (cápsulas) e Fluoxetina 20mg (cápsulas), uma vez ao dia, durante o período de 52 semanas.

DETERMINAÇÕES DE EFICÁCIA

Peso corpóreo, circunferência da cintura, pressão arterial, perfil lipídico plasmático em jejum (triglicérides, HDL-C, subclasses de LDL-C, não-HDL-C, LDL-C, colesterol total), níveis de insulina em jejum, sensibilidade à insulina, glicose plasmática em jejum (GPJ), proteína C reativa (PCR)

ultrassensível, vinfastina, grelina, TNF alfa, interleucina 1, interleucina 6 e adiponectina; amostras de plasma e soro serão estocadas para possíveis análises posteriores de biomarcadores metabólicos adicionais.

DETERMINAÇÕES DE SEGURANÇA

Avaliação clínica; determinações laboratoriais (hematologia, bioquímica e urinálise); ECG. Alteração de humor e sintomas psíquicos serão avaliados periodicamente.

ANÁLISE DE DADOS

A hipótese principal de eficácia, de peso corpóreo após 52 semanas de tratamento, será avaliada comparando-se a alteração média desde o baseline no peso corpóreo, entre o placebo e os grupos tratados, usando uma análise paramétrica de covariância (ANCOVA). O modelo incluirá termos para o peso corpóreo de baseline e o tratamento. A análise principal será uma abordagem de "todos os pacientes tratados" (TPT), que inclui todos os pacientes randomizados que possuem um valor de baseline, que receberam pelo menos uma dose do tratamento randômico. As desistências serão incluídas na análise principal por meio de uma abordagem de *endpoint* (ou seja, transporte da última observação). A proporção de pacientes que perdeu 5% ou 10% de seu peso corpóreo de baseline no final do estudo, será avaliada usando um modelo logístico com termos para o tratamento e o peso corpóreo de baseline. Usando a unidade de medida apropriada para a alteração ou o percentual de alteração, um modelo similar ANCOVA (ou um equivalente não-paramétrico, quando apropriado) será usado para comparar os grupos de tratamento com relação aos *endpoints* secundários de eficácia (p. ex., circunferência da cintura, variáveis lipídicas e glicêmicas).

A segurança e a tolerância serão avaliadas por meio de revisão clínica e/ou estatística de todos os parâmetros de segurança, incluindo experiências adversas, valores laboratoriais e sinais vitais. A análise das experiências adversas seguirá uma abordagem de camadas múltiplas. Para experiências adversas pré-especificadas, serão fornecidos testes inferenciais entre os grupos de tratamento, e intervalos de confiança de 95% associados. Para essas experiências adversas pré-especificadas, e para responder pela duração potencialmente diferencial do tratamento entre os grupos em razão de desistências prematuras, serão fornecidas taxa de incidência ajustada à exposição e também as porcentagens brutas. Para experiências adversas não-raras, serão calculados intervalos de confiança de 95% entre os grupos de tratamento. Para experiências adversas raras serão fornecidas tabulações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 – Andersen T. Are newer drugs better drugs? **Obesity Reviews**, 2003; 4:75.
- 2 – Buck JN Teste de Personalidade Projetivo: The House-Tree-Person (HTP), 1948.
- 3 – Cunha JÁ. Manual da versão em português das Escalas Beck. BDI - Inventário de Depressão Beck e BAI – Inventário de Ansiedade Beck, 2001.
- 4 – Gormally J, Black S, Daston S, Rardin D. Escala de Compulsão Alimentar Periódica: BES (Binge Eating Scale), 1982.
- 5 – Kinnell H G. European withdrawal of appetite suppressants. **Obesity Reviews**, 2003; 4: 79–81.
- 6 – Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, Hilton L, Suttrop M, Solomon V, Shekelle PG, Morton SC. Meta-Analysis: Pharmacologic Treatment of Obesity. **Annals of Internal Medicine**, 2005; 142; 7: 533-46.
- 7 – Snow V, Barry P, Fitterman N, Qaseem A, Weiss K. Pharmacologic and Surgical Management of Obesity in Primary Care: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. **Annals of Internal Medicine**, 2005; 142; 7: 525-31.
- 8 – Wilding J. Clinical Evaluation of Anti-obesity Drugs. **Current Drug Targets**, 2004; 5: 325-32.

9 – Mahan, L.K.; Dehoog, S. In: Krause **Alimentos Nutrição & Dietoterapia**. São Paulo: Editora Roca, 2000, 9 edição. Cap.17, p. 373 – 395.

10 – Guedes, DP; Lopes, CC; Guedes, JERP. Reprodutibilidade e validade do questionário internacional de atividades física em adolescentes. **Rev Bras Méd Esporte**. 2005; 11; 2:151-158.

EQUIPE

HENRIQUE DE LACERDA SUPLICY

ROSANA BENTO RADOMINSKI

CESAR LUIS BOGUSZEWSKI

CARLOS MAURICIO CORRÊA DOS SANTOS

MARIA DO DESTERRO DE FIGUEIREDO

DARLENE CUNHA

JOSEANE PINTO

COLABORADORES

MURILO M. HOFFMANN

PEDRO F.G.NICZ

STELA S. KUDO

ANDREA F.LIMA

ANA ISABEL ARAUJO

APÊNDICE 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA E
METABOLOGIA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Versão 4.0 de 05 de maio de 2008.

Nome do Estudo: *“Estudo simples-cego, randomizado, controlado com placebo para comparar durante 1 ano a eficácia e segurança de sibutramina 15mg, anfepramona 75mg, femproporex 25mg, mazindol 2mg e fluoxetina 20mg em pacientes obesos.”*

Protocolo No 2006019912

Você está sendo convidado a participar de um estudo de pesquisa. Este termo de consentimento contém informações que ajudarão você a decidir se quer participar. Reserve um pouco do seu tempo, leia este termo de consentimento cuidadosamente, e se tiver alguma dúvida peça explicações ao médico do estudo ou a alguém de sua equipe.

Sobre este estudo

Os objetivos deste estudo são:

- Testar a segurança e a tolerabilidade de sibutramina 15mg, anfepramona 75mg, femproporex 25mg, mazindol 2mg e fluoxetina 20mg.
- Avaliar os efeitos que sibutramina 15mg, anfepramona 75mg, femproporex 25mg, mazindol 2mg, fluoxetina 20mg e placebo podem produzir sobre o peso corpóreo, circunferência abdominal, pressão arterial, gasto metabólico e marcadores bioquímicos.
- Determinar a proporção de pacientes que atingirão 5 a 10% de perda de peso após 1 ano de tratamento.
- Determinar se há correlação entre a perda de peso e a segurança dos medicamentos com possíveis polimorfismos ou alterações nos genes de receptores serotoninérgicos.

Este é um estudo de pesquisa para testar medicamentos existentes no mercado, que são encontrados na farmácia. Você terá que assinar este termo de consentimento se optar por participar deste estudo. Existem algumas situações que podem impedir sua participação no estudo. A seguir relacionamos algumas:

- Você tem menos de 18 anos ou mais de 45 anos de idade.
- Você teve mudança de peso nos últimos três meses.
- Você já sofreu ou sofre de transtorno alimentar.
- Atualmente você sofre, ou sofreu no passado, de doença mental importante.
- Você já sofreu um derrame ou algum outro distúrbio neurológico, incluindo convulsões e perda da consciência nos últimos 6 meses; ou os remédios que você toma para tratar esses problemas foram trocados ou as doses foram mudadas recentemente (nos últimos 3 meses).
- Você sofre de pressão alta não controlada.
- Você tem diabetes mellitus ou toma remédios orais ou injetáveis para controlar o diabetes.
- Você tem problemas glandulares ou hormonais.
- Você já sofreu ou sofre de doença cardíaca séria ou instável.

- Você sofreu um ataque do coração, passou por cirurgia do coração ou cateterismo nos últimos 6 meses.
- Você sofre de doença séria ou instável dos rins e do pulmão.
- Você já sofreu ou sofre de doença séria ou instável do fígado e de doença gastrointestinal.
- Você tem algum tipo de câncer. O médico do estudo conversará com você sobre isso.
- Você é HIV-positivo.
- Você é mulher e está grávida, amamentando ou tem planos de engravidar durante o período deste estudo.
- Você é mulher e tem possibilidade de engravidar e não quer usar os métodos aceitos para evitar a gravidez.
- Você fez cirurgia para tratar a obesidade.
- Você fez alguma cirurgia nas últimas 4 semanas ou está com cirurgia marcada para ocorrer durante o período de estudo.
- Você pretende tomar remédios com ou sem receita médica, para alterar o peso corpóreo durante período de estudo, ou vem fazendo isso nos últimos 3 meses.
- Você tem tomado alguns remédios que não são permitidos. O médico do estudo conversará com você sobre isso.
- Você precisa ou tem probabilidade de vir a precisar de tratamento com corticosteróide oral ou injetável.
- Você consome ou consumiu drogas nos últimos 5 anos.
- Você toma mais de 2 doses de bebida alcoólica por dia, ou mais de 14 doses por semana, ou costuma ficar embriagado.
- Você fumou cigarros ou usou produtos contendo nicotina nos últimos 6 meses ou pensa em usar esses produtos durante o estudo.
- Você está seguindo um programa de perda de peso (p.ex., dieta muito baixa em calorias, baixa em carboidratos, Vigilantes do Peso) nos últimos 3 meses, ou pretende ingressar em um programa de perda de peso durante o estudo.
- Nos últimos 3 meses, você participou de outra pesquisa envolvendo um medicamento que também estava sendo pesquisado.
- Você participou de alguma pesquisa envolvendo o medicamento deste estudo.
- Podem haver outros motivos pelos quais você não poderá participar desse estudo. O médico do estudo ou alguém de sua equipe irá discuti-los com você.

Em torno de 180 pessoas serão incluídas no estudo. Você ficará no estudo durante mais ou menos 12 meses.

O que terei de fazer?

Se você participar do estudo, terá de fazer o seguinte:

- Visitar uma equipe multidisciplinar que inclui médico, nutricionista e psicólogo em torno de 18 vezes para avaliação.
- Você deverá comparecer para realização de exames em torno de 9 vezes.
- Você terá de ficar em jejum (não tomar a medicação do estudo, nem comer ou beber) durante 12 horas antes de todas as visitas e dias de exames programados.
- Você receberá orientações para seguir um regime alimentar e um plano de atividades físicas criados especialmente para você.
- Não consumir mais de 2 doses de bebidas alcoólicas por dia.
- Você será orientado a preencher questionários.
- Mulheres com possibilidade de engravidar devem tomar contraceptivos a partir da visita 1.

- Se você engravidar durante o estudo, a equipe multidisciplinar irá acompanhar a sua gravidez até o nascimento da criança.
- Você receberá instruções para tomar o medicamento do estudo, uma cápsula por dia, durante todo o estudo, e deverá devolver os frascos com a medicação do estudo em todas as visitas.

Você poderá receber um dos tratamentos abaixo, a escolha de qual tratamento você irá receber será determinada por sorteio.

Tratamento 1: Sibutramina 15mg

Tratamento 2: Femproporex 25mg

Tratamento 3: Anfepramona 75mg

Tratamento 4: Mazindol 2mg

Tratamento 5: Fluoxetina 20mg

Tratamento 6: Placebo

A chance de participação é igual para todos os grupos acima.

Você não saberá em qual dos grupos você está participando. Em caso de emergência, essa informação poderá ser fornecida pelo médico do estudo.

O placebo é uma medicação inativa, ou seja, que não tem efeito, portanto você deve estar ciente que poderá ficar até um ano (52 semanas) no grupo placebo.

Que será feito durante as visitas do estudo?

Quando você chegar para as visitas do estudo, o médico ou alguém da equipe de estudo, poderá realizar um ou todos os procedimentos relacionados a seguir:

- Entregar o medicamento do estudo e fornecer as orientações de uso.
- Rever sua história médica.
- Realizar um exame físico.
- Verificar seus sinais vitais (pressão arterial, frequência respiratória, batimentos cardíacos).
- Tirar suas medidas: altura, peso e cintura.
- Fazer um ECG (eletrocardiograma - uma avaliação da atividade do coração).
- Orientar você sobre o preenchimento de questionários.
- Rever seu regime alimentar e plano de atividade física.
- As mulheres com possibilidade de engravidar terão um exame de urina para gravidez. Se em algum momento o resultado do exame de urina der positivo, então será feito um exame de sangue para gravidez, para confirmar o resultado.
- Será colhido sangue de uma veia de seu braço para os exames de laboratório.

Algumas Informações

- O jejum de 12 horas pode causar tontura, dor de cabeça, mal-estar do estômago ou desmaio.
- Os adesivos do ECG podem provocar alguma reação da pele, tal como vermelhidão ou coceira.
- Um pouco do sangue coletado nas visitas 0, 3, 6 e 13 será separado, estocado e usado apenas para testes extras de marcadores metabólicos como: leptina, ghrelina, adiponectina, interleucina 1, interleucina 6, vinfastina, TNF-alfa, proteína C reativa ultrasensível e subclasses de LDL.

- As amostras colhidas nas visitas -2, 3, 6, 9 e 13, serão usadas também para hemograma, creatinina, transaminases, perfil lipídico, glicemia de jejum e insulina.
 - Na visita 1 será realizado dosagens de TSH e FSH, coletado urina para dosagem da microalbuminúria e armazenado 3ml de sangue total para extração de DNA e caracterização do gene do receptor serotoninérgico e seus polimorfismos.
 - Alguns desses exames serão feitos para avaliar se o remédio está fazendo efeito, enquanto outros exames serão usados para verificar como está sua saúde geral.
- Você concorda que parte das amostras de sangue seja estocada para a realização dos testes acima descritos?
- () Sim, eu concordo () Não, eu não concordo.

Todo material biológico (ex., sangue, urina. etc.) coletado dos pacientes do estudo será utilizado apenas neste estudo para a realização dos exames laboratoriais especificados no próprio protocolo. Este material não será utilizado em outros estudos ou para outros fins.

Esses exames podem causar alguma reação?

Você pode sentir um pouco de desconforto durante alguns desses exames, enquanto outros podem também representar riscos, tais como:

Amostras de sangue: a retirada de sangue do seu braço pode provocar dor, inflamação, confusão mental e, em raras ocasiões, infecção.

Quais são minhas opções se eu não participar do estudo?

Os medicamentos e procedimentos abaixo estão disponíveis para tratar sua doença. Terapia à base de regime alimentar e exercícios físicos; prescrição de terapia médica, a qual pode incluir, entre outros: Xenical (orlistat) e Reductil, Meridia, Plenty, Sibutral (sibutramina); e cirurgia.

O médico do estudo conversará com você sobre os riscos e os benefícios dos tratamentos alternativos.

Você também poderá optar por não participar deste estudo.

Sobre os medicamentos do estudo

Este estudo envolve 4 substâncias que existem no mercado e são habitualmente usadas para o tratamento da obesidade. Todos os medicamentos foram testados em animais (em doses mais altas) e em humanos e foram liberados para comercialização, com perfil de segurança e tolerabilidade bem definidos, de uma maneira geral sendo todos bem tolerados.

Que efeitos indesejáveis ou ruins posso apresentar durante o uso da medicação?

Sibutramina: As principais reações adversas com o uso de sibutramina são: discreto aumento na frequência cardíaca e pressão arterial, dor de cabeça, nervosismo, boca seca, insônia e constipação.

Femproporex, Anfepramona e Mazindol: As principais reações adversas com o uso dessas medicações são: aumento da frequência cardíaca, palpitações, insônia, dor de cabeça, ansiedade, nervosismo e alterações gastrointestinais como náuseas, vômitos, diarreia e constipação.

Fluoxetina: As principais reações adversas com o uso de fluoxetina são: agitação, nervosismo, ansiedade, sonolência, insônia, dor de cabeça e náuseas.

Informações adicionais que você precisa saber

Se eu sofrer algum dano causado pelo medicamento do estudo, quem pagará a conta do médico e do hospital?

Os sujeitos da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano previsto ou não no termo de consentimento e resultante de sua participação, além do direito à assistência integral, têm direito à indenização.

Que benefícios posso obter com a participação nesta pesquisa?

Se o medicamento fizer efeito, você poderá obter algum benefício. Por outro lado, a medicação do estudo pode não funcionar, não havendo qualquer benefício para você. Também, você poderá estar tomando uma medicação que não contém ingrediente ativo e, nesse caso, você poderá não ter qualquer benefício.

As informações adquiridas com o estudo poderão ajudar outras pessoas no futuro.

De que maneira a minha privacidade será protegida?

Se você optar por participar deste estudo, as informações sobre a sua saúde serão confidenciais. Apenas a equipe de pesquisa e o Comitê de Ética terão acesso às suas informações.

Receberei pela participação?

Você não terá despesas com relação ao estudo (exames do estudo e alimentação), mas também não receberá pagamento pela sua participação.

A quem devo procurar se tiver alguma dúvida sobre o estudo?

O **Dr. Henrique Suplicy** é o coordenador do estudo. É muito importante que você comunique imediatamente ao médico do estudo ou ao coordenador sempre que observar alguma mudança que possa indicar o primeiro sinal de um efeito indesejável (ruim) sério, para isso está disponível um **telefone para contato: 3360-7876 ou 9602-3344**, onde estaremos disponíveis para resolver as dúvidas relacionadas ao estudo.

Versão 4.0 de 05 de maio de 2008.

Assinando abaixo eu estou reconhecendo que:

- Li e entendi este termo de consentimento livre e esclarecido.
- Tive a oportunidade de fazer perguntas, que foram respondidas.
- Estou ciente de que a participação neste estudo é voluntária.
- Posso optar pela não participação no estudo ou deixá-lo a qualquer momento mediante comunicação ao médico do estudo.
- Não sofrerei nenhuma punição nem perderei os benefícios ao quais tenho direito.
- Posso ter de deixar o estudo, mesmo que não seja essa a minha vontade, se precisar receber outro tratamento ou não seguir o plano de estudo, se sofrer um dano relacionado ao estudo ou por qualquer razão.
- Se por alguma razão eu deixar o estudo, o médico poderá pedir que me submeta aos exames relativos ao término do estudo.

Receberei uma cópia assinada deste termo de consentimento livre e esclarecido.

Nome em letra de forma do voluntário Nome da pessoa que conduziu o Termo de
Consentimento Livre e Esclarecido

Assinatura

Assinatura

Data

Data

Nome do Investigador

Assinatura

Data

Versão 4.0 de 05 de maio de 2008.

APÊNDICE 3 – QUESTIONÁRIO PARA TRIAGEM

QUESTIONÁRIO PARA TRIAGEM

Triagem Inicial – Estudo da Obesidade

SEMPR-UFPR

Dados Pessoais

Data: ____/____/____

Nome: _____ Registro: _____

DN: ____/____/____ Raça: B† N† P† A† Fones _____/_____

Sexo: M† F† Est. Civil: S† C† D† V:† Escol: Afalb† 1G† 2G† 3G† Pósgrad†

Peso atual: _____ Altura: _____ IMC: _____

Plano de saúde: †Sim() Qual? _____ †Não()

Fontes do conhecimento do estudo: _____

Tratamentos de obesidade: †Sim() †Não() †há - de 01 ano() †há +de 01 ano()

Com †acompanhamento médico () †sem acompanhamento médico ()

Uso de medicamentos: †Sim() †Não() Quantos: _____ Data da última dose: ____/____/____

Quais tipos: () †ervas, () chás †() fórmulas ()

Uso de medicamentos antidepressivos/calmanes: †Sim() †Não()

Nome: _____ Dose: _____

Alergia a medicamentos: †Sim() Qual: _____ †Não()

AVC/Derrame/Infarto/angina: †Sim () Quando? _____ Não()

Problemas de coração (arritmia, cansaço e falta de ar aos esforços) †Sim() †Não()

Algum tipo de câncer (exceto pele – basocelular) †Sim () †Não()

Doença de fígado ou rim: Sim () Qual? _____ †Não()

Doença intestinal: †Sim() Qual? _____ †Não()

Anticoncepção: †Sim() Qual? _____ †Não()

Última menstruação (que ano?): _____

Usuário de drogas ou bebidas alcoólicas: Sim () Qual? _____ †Não()

Outras doenças? _____

Medicamentos em uso: _____

Dados de exame físico e laboratoriais:

†PA > 140 x 90mmHg; †Glic > 100; †TG > 150; †HDL H < 45 e M < 40

†outros: _____

Profissional avaliador: _____

Crítérios satisfatórios para o estudo()†

Crítérios não satisfatórios para o estudo()†

APÊNDICE 4 – VISITA DE RANDOMIZAÇÃO

VISITA DE RANDOMIZAÇÃO

PACIENTES COM OBESIDADE - SEMPR

1ª Consulta Data: ____/____/____

Nome: _____ Registro: _____

DN: ____/____/____ Idade: ____ Sexo: -M; -F Raça: -B; -N; -P; -A;

Fones: _____/_____ Escol: _____

Est. Civil: -S; -C; -D; -V

Critérios de Inclusão -IMC entre 30 e 40 -Idade -Sexo feminino -

Anticoncepção

Critérios de Exclusão: HAS Ñ controlada Psiquiátrico Dça Cardiovasc

TG > 6 DM Neurológico (AVC) Endocrinopatia Dça Hepática

Dça Pulmonar Dça TGI Dça Renal Neoplasia Menopausa Cx

Bariátrica Uso fitoterápicos HIV Tratamento recente

Alteração Lab ou ECG Interação medicamentosa

História Doença Atual

Motivação tratamento: -Estética; -PréOp; -DÇA OstMusc; -CV; -Resp; -TGI; -Psq

Época de aparecimento: 0-5a; 5-10a; 10-20a; >20a

Causa precipitante: -Puberdade; -Emocional; -Gestação;

-Redução de AF; -Abstinência Fumo -

Medicamento: _____; Infância

Tratamentos anteriores: -Nenhum; 1; 2; 3; 4; 5;
>5

Tipo de tratamento: -Dieta; -AF; -D+AF; -Med; -D+Med; -AF+Med; -D+AF+Med

Drogas usadas: -Femproporex; -Dietilpropiona; -Mazindol; -Sibutramina;
-Orlist;

Homeopatia; -ISRS (-Fxt, -Sert, -Bup); -

Fórm: _____

Ef. colaterais: -Femp; -Dietilp; -Maz; -Sibut; -ISRS; -Orlist; -Fórm; -Homeop

Cefaléia Náuseas Vômitos Diarréia Constipação Ansiedade Irritabilidade

Agitação Tontura Boca seca Sonolência Insônia _____

Duração do Tratamento: _____ meses perdeu: _____ Kg

PesoMáx: _____ Kg

_____ meses perdeu: _____ Kg

_____ meses perdeu: _____ Kg

Após tratamento: Manteve peso: Recuperou: Engordou menos: Engordou mais:

Atividade Física: -Sedentária; 0-30min/d; 30-60min/d; 60-90min/d; >90min/d

1x/sem; 2x/sem; 3x/sem; 4x/sem; 5x/sem; 6x/sem; 7x/sem

Obesidade na família: -Pai; -Mãe; -Irmãos:____; -Filhos:____ Total membros:_____

História Progressa _____

Gesta: ____ **Para:** ____ **Cesárea:** ____ **Aborto:** ____

Especificar: mês ____ **Causa** _____

Medicamentos: _____

História familiar relevante (parentes 1º grau)

Pai: _____ Mãe: _____ -

Irmãos: _____ Filhos: _____

Exame Físico

Peso: _____ Kg Est: _____ m IMC: _____ FC: _____

CirAbd: _____ cm CirQua: _____ cm PA: _____ mmHg

Coração: NL -S; -N: _____ Pulmão: NL -S; -N: _____

Abdome: NL -S; -N: _____ Extrem: NL -S; -N: _____

Outros: _____

Conduta:

-Assinou termo de Consentimento Livre e Esclarecido

-Solicitado coleta de exames laboratoriais

-Solicitado ECG

-Encaminhado para Avaliação Psicológica

APÊNDICE 5 – VISITA DE SEGUIMENTO

VISITA DE SEGUIMENTO

Sem: _____ Visita: _____ Data: ____/____/____

Dados Pessoais: N Random: _____

Nome: _____ Registro: _____

História: _____

Exame Físico: Peso: _____ Kg IMC: _____ FC: _____ bpm

CirAbd: _____ cm CirQua: _____ cmPA: _____ mmHg

Coração: NL -S; -N: _____ Pulmão: NL -S; -N: _____

Abdome: NL -S; -N: _____ Extrem: NL -S; -N: _____

Outros: _____

Reações Adversas (referida): (ação: Nada, Suspensão Medicação, Terapia Concomitante, Hospitalização)

1) _____ Data início: _____ Fim: _____

Severidade: -1 -2 -3 -4 Ação: -Nada -Susp Med -Terap Concom -Evento Grave

2) _____ Data início: _____ Fim: _____

Severidade: -1 -2 -3 -4 Ação: -Nada -Susp Med -Terap Concom -Evento Grave

3) _____ Data início: _____ Fim: _____

Severidade: -1 -2 -3 -4 Ação: -Nada -Susp Med -Terap Concom -Evento Grave

4) _____ Data início: _____ Fim: _____

Severidade: -1 -2 -3 -4 Ação: -Nada -Susp Med -Terap Concom -Evento Grave

Reações Adversas (questionário):

Cefaléia Náuseas Vômitos Diarreia Constipação Ansiedade Tontura
Agitação Irritabilidade Boca seca Sonolência Insônia _____

Terapia Concomitante:

1) Nome/dose: _____ Data início: _____

Finalidade: _____ Data Término: _____

2) Nome/dose: _____ Data início: _____

Finalidade: _____ Data Término: _____

3) Nome/dose: _____ Data início: _____

Finalidade: _____ Data Término: _____

4) Nome/dose: _____ Data início: _____

Finalidade: _____ Data Término: _____

APÊNDICE 6 – ANAMNESE ALIMENTAR

ANAMNESE ALIMENTAR

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____

Data de nascimento: _____

Escolaridade: _____

Profissão: _____

Telefone: _____

Religião: _____

ANAMNESE

Data: _____

Estuda () N () S Horário: () manhã () tarde () noite

Alimenta-se na escola/faculdade: () N () S

Apetite: () bom () regular () ruim

Local onde faz as refeições:

- Desjejum () casa () fora () leva de casa
- Colação () casa () fora () leva de casa
- Almoço () casa () fora () leva de casa
- Lanche () casa () fora () leva de casa
- Jantar () casa () fora () leva de casa
- Ceia () casa () fora () leva de casa

Número de pessoas que se alimentam em casa: (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9)

Pessoa que prepara as refeições: () mesmo () outro

Preferências alimentares: () massas () carnes () doces () saladas () pães () frutas () verduras () frituras () leite e derivados () café () ovo () peixes ()

Alimentos que desgosta: () massas () carnes () doces () saladas () pães

() frutas () verduras () frituras () leite e derivados () café () ovo ()
peixes

Intolerância: () N () S

Alergia alimentar: () N () S

Tipo de gordura utilizado no preparo dos alimentos: () soja () milho () canola
() banha () oliva () girassol

Quantidade de gordura utilizada por mês: (1/2) (1) (1 ½) (2) (2 ½) (3) (3 ½) (4)
(4 ½) (5) (5 ½) (6) (6 ½) (7) (7 ½) (8) (8 ½) (9) (9 ½) (10)

Gosta de alimentos fritos? () N () S

Gosta de salada? () N () S

Costuma comer quando: () almoço () jantar () ambos

Tipo de gordura utilizada para temperar salada: () soja () milho () canola ()
banha () oliva () girassol

Quantidade de sal utilizado no preparo dos alimentos (duração em meses): (1/2)
(1) (1 ½) (2) (2 ½) (3) (3 ½) (4) (4 ½) (5) (5 ½) (6) (6 ½) (7) (7 ½) (8) (8 ½)
(9) (9 ½) (10)

Você costuma sentir uma fome exagerada depois das 17h e assalta a geladeira até
ficar cheia? () N () S

Após almoço e jantar você sente vontade de comer doce? () N () S quantas
vezes por semana você sente vontade de comer doce? (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)

Você costuma comer chocolate quando:

Briga? () N () S Stress? () N () S Antes de menstruar? () N () S

Usa doces dietéticos? () N () S

O que você usa para adoçar os alimentos: (adoçante) (açúcar) (mel) (açúcar
mascavo) (açúcar light)

Consome alimentos fora do horário: () N () S

Qual o consumo de líquidos por dia?

Água (ml) - (0 – 250) (250 – 500) (500 – 750) (750 – 1000) (1000 – 1250)
(1250 – 1500) (1500 – 1750) (1750 – 2000) (2000 – 2500) (2500 – 3000)

(3000 – 3500)

Refrigerante: (normal) (light) (zero)

Horário: (desjejum) (colação) (almoço) (lanche) (jantar) (ceia)

Suco Natural: ()N ()S adoçado com: (nada) (açúcar) (adoçante)

Horário: (desjejum) (colação) (almoço) (lanche) (jantar) (ceia)

Suco Industrializado: ()N ()S adoçado com: (nada) (açúcar) (adoçante)

Horário: (desjejum) (colação) (almoço) (lanche) (jantar) (ceia)

Chá: ()N ()S adoçado com: (nada) (açúcar) (adoçante)

Horário: (desjejum) (colação) (almoço) (lanche) (jantar) (ceia)

Achocolatado: ()N ()S adoçado com: (nada) (açúcar) (adoçante)

Horário: (desjejum) (colação) (almoço) (lanche) (jantar) (ceia)

Café: ()N ()S adoçado com: (nada) (açúcar) (adoçante)

Horário: (desjejum) (colação) (almoço) (lanche) (jantar) (ceia)

Você dorme bem? () N () S quantas horas:_____ Tem insônia? () N () S tem
doença do sono? () N () S tem pesadelos com freqüência? () N () S sono
agitado? () N () S queda de cabelo além do habitual? () N () S

APÊNDICE 7 – ORIENTAÇÕES NUTRICIONAIS MENSAIS**ORIENTAÇÕES NUTRICIONAIS MENSAIS**

VISITA	TEMA
0	Modelo de cardápio, lista de trocas – substituições (equivalentes)
1	Sirva-se de alimentos saudáveis – Modelo do prato
2	Atividade física
3	Alimentos com poucas calorias
4	Rotulagem de alimentos
5	Como reduzir calorias
6	Calorias de bebidas
7	Coma para viver
8	Dicas de culinária saudável – Diferença entre light e diet
9	Métodos de preparação de receitas
10	Dicas para ocasiões especiais
11	Técnica e dica de utilização de microondas
12	Revisão das principais orientações

APÊNDICE 8 – ENTREVISTA DE DESLIGAMENTO DO ESTUDO**ENTREVISTA DE DESLIGAMENTO DO ESTUDO****Ficha de Entrevista de Desligamento****Estudo da Obesidade**

Nome: _____

Data: ___/___/___

Número de Randomização:

Motivo de Desistência:

- () indisponibilidade de horários
- () insatisfação com o estudo
- () efeitos adversos indesejáveis
- () insucesso na perda de peso
- () mudanças ou transferência de cidade
- () cirurgias
- () outros tratamentos de emergência
- () questões familiares
- () questões emocionais
- () gravidez
- () outros

Obs: _____

Término do Medicamento: _____

Efeitos Adversos: _____

Entrevistador Responsável:

Assinatura do Paciente:

ANEXOS

ANEXO 1 – PARECER DO CEP – HC- UFPR



CEP/HC/UFPR



10 Anos

Curitiba, 09 de outubro de 2007.

Ilmo (a) Sr. (a)
Dr. Henrique de Lacerda Suplicy
Nesta

Prezado Pesquisador:

Comunicamos que o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido** versão 2.0 de 04 de setembro de 2007; **Emenda ao Protocolo e Alteração do Título da Pesquisa; Protocolo de Pesquisa**, referente ao Projeto de Pesquisa principal "ESTUDO DUPLO-CEGO, RANDOMIZADO PARA COMPARAR DURANTE 1 ANO A EFICÁCIA E SEGURANÇA DE SIBUTRAMINA 15MG, ANFEPRAMONA 75MG, FEMPROPOREX 25MG E FLUOXETINA 20MG NA PERDA DE PESO DE PACIENTES OBESOS" alterado para "ESTUDO SIMPLES-CEGO, RANDOMIZADO, CONTROLADO COM PLACEBO, PARA COMPARAR DURANTE 1 ANO A EFICÁCIA E SEGURANÇA DE SIBUTRAMINA 15MG, ANFEPRAMONA 75MG, FEMPROPOREX 25MG E FLUOXETINA 20MG EM PACIENTES OBESOS", foram analisados e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos em reunião realizada no dia 25 de setembro de 2007. Os referidos documentos atendem aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e demais, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

CAAE: 0112.0.208.000-06
Registro CEP/HC: 1268.116/2006-08
Protocolo de Estudo.

Atenciosamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Renato Tambara Filho".

Renato Tambara Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR

ANEXO 2 – MANUAL DIAGNÓSTICO E ESTATÍSTICO DE TRANSTORNOS MENTAIS

Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4ª edição Texto Revisado - DSM-IV-TR

Critérios para Episódio Depressivo Maior

- A. No mínimo cinco dos seguintes sintomas estiverem presentes durante o mesmo período de 2 semanas e representam uma alteração a partir do funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda do interesse ou prazer.

Nota: não incluir sintomas nitidamente devidos a uma condição médica geral ou alucinações ou delírios incongruentes com o humor.

- (1) Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, indicado por relato subjetivo (p.ex., sente-se triste ou vazio) ou observação feita por terceiros (p.ex., chora muito). Nota: Em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável.
 - (2) Acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias(indicado por relato subjetivo ou observação feita por terceiros)
 - (3) Perda ou ganho significativo de peso sem estar em dieta (p.ex., mais de 5% do peso corporal em 1 mês), ou diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias. Nota: Em crianças, considerar incapacidade de apresentar os ganhos de peso esperados
 - (4) Insônia ou hipersonia quase todos os dias
 - (5) Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias(observáveis por outros, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento)
 - (6) Fadiga ou perda de energia quase todos os dias
 - (7) Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada (que pode ser delirante), quase todos os dias (não meramente auto-recriminação ou culpa por estar doente)
 - (8) Capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outros)
 - (9) Pensamentos de morte recorrentes (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio
- B. Os sintomas não satisfazemos critérios para um Episódio Misto.
- C. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízos no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.
- D. Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (p.ex.,droga de abuso ou medicamento) ou de uma condição médica geral (p.ex., hipotireoidismo).
- E. Os sintomas não são mais bem explicados por Luto, ou seja, após a perda de um ente querido, os sintomas persistem por mais de 2 meses ou são caracterizados por acentuado prejuízo funcional, preocupação mórbida com desvalia, ideação suicida, sintomas psicóticos ou retardo psicomotor
-

Critérios Diagnósticos para 300.02 Transtorno de Ansiedade Generalizada

- A. Ansiedade e preocupação excessivas (expectativa apreensiva), ocorrendo na maioria dos dias pelo período mínimo de 6 meses, com diversos eventos ou atividades (tais como desempenho escolar ou profissional).
- B. O indivíduo considera difícil controlar a preocupação.
- C. A ansiedade e a preocupação estão associadas com três (ou mais) dos seguintes seis sintomas (com pelo menos alguns deles presentes na maioria dos dias nos últimos 6 meses). Nota: Apenas um item é exigido para crianças.
- (1) Inquietação ou sensação de estar com os nervos à flor da pele
 - (2) Fatigabilidade
 - (3) Dificuldade em concentrar-se ou sensações de “branco” na mente
 - (4) Irritabilidade
 - (5) Tensão muscular
 - (6) Perturbação do sono (dificuldades em conciliar ou manter o sono, ou sono insatisfatório e inquieto)
- D. O foco da ansiedade ou preocupação não confinado a aspectos de um transtorno do

Eixo I; por exemplo, a ansiedade ou preocupação não se refere a ter Ataque de pânico (como no Transtorno de Pânico), ser envergonhado em público (como na Fobia Social), ser contaminado (como no Transtorno Obsessivo-Compulsivo), ficar afastada de casa ou de parentes próximos (como no Transtorno de Ansiedade de Separação), ganhar peso (como na Anorexia Nervosa), ter múltiplas queixas físicas (como no Transtorno de Somatização) ou ter uma doença grave (como na Hipocondria), e a ansiedade ou preocupação não ocorre exclusivamente durante o Transtorno de Estresse Pós-Traumático.

- E. A ansiedade, a preocupação ou os sintomas físicos causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.
- F. A perturbação não se deve aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (droga de abuso, medicamento) ou de uma condição médica geral (p.ex., hipertireoidismo) nem ocorre exclusivamente durante um Transtorno do Humor, Transtorno Psicótico ou Transtorno Global do Desenvolvimento.

Critérios Diagnósticos para 300.3 Transtorno Obsessivo-Compulsivo

A. Obsessões ou compulsões:

Obsessões, definidas por (1), (2), (3) e (4):

- (1) Pensamentos, impulsos ou imagens recorrentes e persistentes que, em algum momento durante a perturbação, são experimentados como intrusivos e inadequados e causam acentuada ansiedade ou sofrimento
- (2) Os pensamentos, impulsos ou imagens não são meras preocupações excessivas com problemas da vida real
- (3) A pessoa tenta ignorar ou suprimir tais pensamentos, impulsos ou imagens, ou neutralizá-los com algum outro pensamento ou ação
- (4) A pessoa reconhece que os pensamentos, impulsos ou imagens obsessivas são produto de sua própria mente (não impostos a partir de fora, como na inserção de pensamentos)

Compulsões, definidas por (1) e (2)

- (1) Comportamentos repetitivos (p.ex., lavar as mãos, organizar, verificar) ou atos mentais (p.ex., orar, contar, ou repetir palavras em silêncio) que a pessoa se sente compelida a executar em resposta a uma obsessão ou de acordo com regras que devem ser rigidamente aplicadas
- (2) Os comportamentos ou atos mentais visam prevenir ou reduzir o sofrimento ou evitar algum evento ou situação temida; entretanto esses comportamentos ou atos mentais não tem uma conexão realista com o que visam neutralizar ou evitar ou são claramente excessivos.

- B. Em algum ponto durante o curso do transtorno, o indivíduo reconheceu que as obsessões ou compulsões são excessivas ou irracionais. **Nota:** Isso não se aplica a crianças.
- C. As obsessões ou compulsões causam acentuado sofrimento, consomem tempo (tomam mais de 1 hora por dia) ou interferem significativamente na rotina, no funcionamento ocupacional (ou acadêmico), em atividades ou relacionamentos sociais habituais do indivíduo.
- D. Se um outro transtorno do Eixo I está presente, o conteúdo das obsessões ou compulsões não está restrito a ele (p.ex., preocupação com alimentos na presença de um Transtorno da Alimentação; arrancar os cabelos na presença de Tricotilomania; preocupação com a aparência na presença de Transtorno Dismórfico Corporal; preocupação com drogas na presença de um Transtorno por Uso de Substância; preocupação com ter uma doença grave na presença de Hipocondria; preocupação com anseios ou fantasias sexuais na presença de uma Parafilia; ruminações de culpa na presença de um Transtorno Depressivo Maior)
- E. A perturbação não se deve aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (p.ex., droga de abuso, medicamento) ou de uma condição médica geral.

Especificar se:

Com Insight Pobre: se, na maioria do tempo durante o episódio atual, o indivíduo não reconhece que as obsessões e compulsões são excessivas ou irracionais.

Crítérios Diagnósticos para 307.51 Bulimia Nervosa

A. Crises bulímicas recorrentes. Uma crise bulímica é caracterizada por ambos os seguintes aspectos:

- (1) Ingestão, em um período limitado de tempo (p.ex., dentro de um período de 2 horas) de uma quantidade de alimentos definitivamente maior do que a maioria das pessoas consumiria durante um período similar e sob circunstâncias similares.
- (2) Um sentimento de falta de controle sobre o comportamento alimentar durante O episódio (p.ex., um sentimento de incapacidade de parar de comer ou de controlar o tipo e a quantidade de alimento)

B. Comportamento compensatório inadequado e recorrente, com o fim de prevenir o aumento de peso, como indução de vômito, uso indevido de laxantes, diuréticos, enemas ou outros medicamentos, jejuns ou exercícios excessivos.

C. A crise bulímica e os comportamentos compensatórios inadequados ocorrem, em média, pelo menos duas vezes por semana, por 3 meses.

D. A auto-imagem é indevidamente influenciada pela forma e pelo peso do corpo.

E. O distúrbio não ocorre exclusivamente durante episódios de Anorexia Nervosa.

Especificar tipo:

Tipo Purgativo: durante o episódio atual de Bulimia Nervosa, o indivíduo envolveu-se regularmente na indução de vômito ou no uso indevido de laxantes, diuréticos ou enemas.

Tipo Não-Purgativo: durante o episódio atual de Bulimia Nervosa, o indivíduo usou outros comportamentos compensatórios inadequados, tais como jejuns ou exercícios excessivos, mas não se envolveu regularmente na indução de vômitos ou no uso indevido de laxantes, diuréticos ou enemas.

307.50 Transtorno da Alimentação Sem Outra Especificação

A categoria Transtorno da Alimentação Sem Outra Especificação serve para transtornos da alimentação que não satisfazem os critérios para qualquer Transtorno da Alimentação específico. Exemplos:

1. Mulheres para as quais são satisfeitos todos os critérios para Anorexia Nervosa, exceto pelo fato de que as menstruações são regulares.
2. São satisfeitos todos os critérios para Anorexia Nervosa, exceto que, apesar de uma perda de peso significativa, o peso atual do indivíduo está numa faixa normal.
3. São satisfeitos todos os critérios para Bulimia Nervosa, exceto que a compulsão alimentar e os mecanismos compensatórios inadequados ocorrem menos de duas vezes por semana ou por menos de 3 meses.
4. Uso regular de um comportamento compensatório inadequado por um indivíduo de peso corporal normal, após consumir pequenas quantidades de alimento (p., vômito induzido após o consumo de dois biscoitos).
5. Mastigar e cuspir repetidamente, sem engolir, grandes quantidades de alimentos.
6. Transtorno de compulsão alimentar: crises bulímicas recorrentes na ausência do uso regular de comportamentos compensatórios inadequados, característicos de Bulimia Nervosa (ver p. 734-736 para critérios sugeridos para pesquisa).

Crítérios para pesquisa para transtorno de compulsão periódica

A. Episódios recorrentes de compulsão periódica é caracterizado por ambos os seguintes critérios:

- (1) Ingestão, em um período limitado de tempo (p.ex., dentro de um período de 2 horas), de uma quantidade de alimento definitivamente maior do que a maioria das pessoas consumiria em um período similar, sob circunstâncias similares
 - (2) Um sentimento de falta de controle sobre a ingestão alimentar durante o episódio (p., um sentimento de não conseguir parar ou controlar o tipo ou a quantidade de alimento ingerido)
 - B. Os episódios de compulsão periódica estão associados com três (ou mais) dos seguintes critérios:
 - (1) Comer muito mais rapidamente do que o normal
 - (2) Comer até sentir-se incomodamente repleto
 - (3) Ingerir grandes quantidades de alimentos, quando não fisicamente faminto
 - (4) Comer sozinho, em razão da vergonha diante da quantidade de alimentos que consome
 - (5) Sentir repulsa por si mesmo, depressão ou demasiada culpa após comer excessivamente
 - C. Acentuada angústia relativamente à compulsão periódica.

 - D. A compulsão periódica ocorre, em média, pelo menos 2 dias por semana, por 6 meses.

Nota: O método de determinação da frequência difere daquele usado para a Bulimia Nervosa; futuras pesquisas devem dirigir-se à decisão quanto ao método preferencial para o estabelecimento de um limiar de frequência, isto é, contar o número de dias nos quais ocorre a compulsão ou contar o número de episódios de hiperfagia.

 - E. A compulsão periódica não está associada com o uso regular de comportamentos compensatórios inadequados (p., purgação, jejuns, exercícios excessivos), nem ocorre exclusivamente durante o curso de Anorexia Nervosa ou Bulimia Nervosa.
-

ANEXO 3 – ESCALA DE BECK (INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO)

INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK – BDI

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) diante da afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira como você tem se sentido nesta semana, incluindo hoje. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.

Nome: _____

Data: ___/___/___

- 1. 0** Não me sinto triste.
 1 Eu me sinto triste.
 2 Estou sempre triste e não consigo sair disso.
 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.
- 2. 0** Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
 2 Acho que nada tenho a esperar.
 3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.
- 3. 0** Não me sinto um fracasso.
 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
 2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.
- 4. 0** Tenho tanto prazer em tudo como antes.
 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
 2 Não encontro um prazer real em mais nada.
 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.
- 5. 0** Não me sinto especialmente culpado.
 1 Eu me sinto culpado às vezes.
 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
 3 Eu me sinto sempre culpado.
- 6. 0** Não acho que esteja sendo punido.
 1 Acho que posso ser punido.
 2 Creio que vou ser punido.
 3 Acho que estou sendo punido.
- 7. 0** Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
 1 Estou decepcionado comigo mesmo.
 2 Estou enojado de mim.
 3 Eu me odeio.

- 8.** 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.
 1 Sou crítico em relação a mim devido a minhas fraquezas ou meus erros.
 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas.
 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.
- 9.** 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar.
 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.
 2 Gostaria de me matar.
 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.
- 10.** 0 Não choro mais que o habitual.
 1 Choro mais agora do que costumava.
 2 Agora, choro o tempo todo.
 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.
- 11.** 0 Não sou mais irritado agora do que já fui.
 1 Fico molestando ou irritado mais facilmente do que costumava.
 2 Atualmente me sinto irritado o tempo todo.
 3 Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam irritar-me.
- 12.** 0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.
 1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.
 2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
 3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.
- 13.** 0 Tomo decisões mais ou menos tão bem como em outra época.
 1 Adio minhas decisões mais do que costumava.
 2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.
 3 Não consigo mais tomar decisões.
- 14.** 0 Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.
 1 Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.
 2 Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
 3 Considero-me feio.
- 15.** 0 Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.
 1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.
 2 Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa.
 3 Não consigo fazer nenhum trabalho.
- 16.** 0 Durmo tão bem quanto de hábito.
 1 Não durmo tão bem quanto costumava.
 2 Acordo uma ou duas horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir.
 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a dormir.
- 17.** 0 Não fico mais cansado que de hábito.
 1 Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
 2 Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa.
 3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
- 18.** 0 Meu apetite não está pior do que de hábito.
 1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
 2 Meu apetite está muito pior agora.
 3 Não tenho mais nenhum apetite.
- 19.** 0 Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.
 1 Perdi mais de 2,5 Kg.
 2 Perdi mais de 5,0 Kg.
 3 Perdi mais de 7,5 Kg.

Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos: SIM () NÃO ()

- 20.0** Não me preocupo mais que o de hábito com minha saúde.
- 1 Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre.
 - 2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso.
 - 3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.
- 21.0** Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.
- 1 Estou menos interessado por sexo que costumava.
 - 2 Estou bem menos interessado em sexo atualmente.
 - 3 Perdi completamente o interesse por sexo.

ANEXO 4 – ESCALA DE BECK (INVENTÁRIO DE ANSIEDADE)

INVENTÁRIO DE ANSIEDADE DE BECK – BAI

Nome: _____ Idade: _____ Data: ____/____/____

Abaixo está uma lista de sintomas comuns de ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique o quanto você tem sido incomodado por cada sintoma durante a **última semana, incluindo hoje**, colocando um “x” no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma.

	Absolutamente não	Levemente Não me incomodou muito	Moderadamente Foi muito desagradável mas pode suportar	Gravemente Difícilmente pude suportar
1. Dormência ou formigamento				
2. Sensação de calor				
3. Tremores nas pernas				
4. Incapaz de relaxar				
5. Medo que aconteça o pior				
6. Atordoado ou tonto				
7. Palpitação ou aceleração do coração				
8. Sem equilíbrio				
9. Aterrorizado				
10. Nervoso				
11. Sensação de sufocação				
12. Tremores nas mãos				
13. Trêmulo				
14. Medo de perder o controle				
15. Dificuldade de respirar				
16. Medo de morrer				
17. Assustado				
18. Indigestão ou desconforto no abdômen				
19. Sensação de desmaio				
20. Rosto afoqueado				
21. Suor (não devido ao calor)				

ANEXO 5 – ESCALA DE COMPULSÃO ALIMENTAR PERIÓDICA

ESCALA DE COMPULSÃO ALIMENTAR PERIÓDICA

BES (*BINGE EATING SCALE*)

Autores: Gormally J, Black S, Daston S, Rardin D. (1982).

Tradutores: Freitas S, Appolinario JC. (2001).

Nome: _____

Data: ___/___/___

Lista de verificação dos hábitos alimentares

Instruções:

Você encontrará abaixo grupos de afirmações numeradas. Leia todas as afirmações em cada grupo e marque, nesta folha, aquela

que melhor descreve o modo como você se sente em relação aos problemas que tem para controlar seu comportamento alimentar.

1

- () 1. Eu não me sinto constrangido(a) com o meu peso ou o tamanho do meu corpo quando estou com outras pessoas.
- () 2. Eu me sinto preocupado(a) em como pareço para os outros, masisto, normalmente, não me faz sentir desapontado(a) comigo mesmo(a).
- () 3. Eu fico mesmo constrangido(a) com a minha aparência e o meu peso,o que me faz sentir desapontado(a) comigo mesmo(a).
- () 4. Eu me sinto muito constrangido(a) com o meu peso e, freqüentemente,sinto muita vergonha e desprezo por mim mesmo(a). Tento evitar contatos sociais por causa desse constrangimento.

2

- () 1. Eu não tenho nenhuma dificuldade para comer devagar, de maneira apropriada.
- () 2. Embora pareça que eu devore os alimentos, não acabo me sentindo empanturrado(a) por comer demais.
- () 3. Às vezes tendo a comer rapidamente, sentindo-me então desconfortavelmente cheio(a) depois.
- () 4. Eu tenho o hábito de engolir minha comida sem realmente mastigá-la. Quando isto acontece, em geral me sinto desconfortavelmente empanturrado(a) por ter comido demais.

3

- () 1. Eu me sinto capaz de controlar meus impulsos para comer, quando eu quero.
- () 2. Eu sinto que tenho falhado em controlar meu comportamento alimentar mais do que a média das pessoas.
- () 3. Eu me sinto totalmente incapaz de controlar meus impulsos para comer.
- () 4. Por me sentir tão incapaz de controlar meu comportamento alimentar, entro em desespero tentando manter o controle.

4

- () 1. Eu não tenho o hábito de comer quando estou chateado(a).
- () 2. Às vezes eu como quando estou chateado(a) mas, freqüentemente, sou capaz de me ocupar e afastar minha mente da comida.
- () 3. Eu tenho o hábito regular de comer quando estou chateado(a) mas, de vez em quando, posso usar alguma outra atividade para afastar minha mente da comida.
- () 4. Eu tenho o forte hábito de comer quando estou chateado(a). Nada parece me ajudar a parar com esse hábito.

5

- () 1. Normalmente quando como alguma coisa é porque estou fisicamente com fome.
- () 2. De vez em quando como alguma coisa por impulso, mesmo quando não estou realmente com fome.
- () 3. Eu tenho o hábito regular de comer alimentos que realmente não aprecio para satisfazer uma sensação de fome, mesmo que fisicamente eu não necessite de comida.
- () 4. Mesmo que não esteja fisicamente com fome, tenho uma sensação de fome em minha boca que somente parece ser satisfeita quando eu como um alimento, tipo um sanduíche, que enche a minha boca. Às vezes, quando eu como o alimento para satisfazer minha “fome na boca”, em seguida eu o cuspo, assim não ganharei peso.

6

- () 1. Eu não sinto qualquer culpa ou ódio de mim mesmo(a) depois de comer demais.
- () 2. De vez em quando sinto culpa ou ódio de mim mesmo(a) depois de comer demais.
- () 3. Quase o tempo todo sinto muita culpa ou ódio de mim mesmo(a) depois de comer demais.

7

- () 1. Eu não perco o controle total da minha alimentação quando estou em dieta, mesmo após períodos em que como demais.
- () 2. Às vezes, quando estou em dieta e como um alimento proibido, sinto como se tivesse estragado tudo e como ainda mais.
- () 3. Frequentemente, quando como demais durante uma dieta, tenho o hábito de dizer para mim mesmo(a): “agora que estraguei tudo, porque não irei até o fim”. Quando isto acontece, eu como ainda mais.
- () 4. Eu tenho o hábito regular de começar dietas rigorosas por mim mesmo(a), mas quebro as dietas entrando numa compulsão alimentar. Minha vida parece ser “uma festa” ou “um morrer de fome”.

8

- () 1. Eu raramente como tanta comida a ponto de me sentir desconfortavelmente empanturrado(a) depois.
- () 2. Normalmente, cerca de uma vez por mês, como uma tal quantidade de comida que acabo me sentindo muito empanturrado(a).
- () 3. Eu tenho períodos regulares durante o mês, quando como grandes quantidades de comida, seja na hora das refeições, seja nos lanches.
- () 4. Eu como tanta comida que, regularmente, me sinto bastante desconfortável depois de comer e, algumas vezes, um pouco enjoado(a).

9

- () 1. Em geral, minha ingestão calórica não sobe a níveis muito altos, nem desce a níveis muito baixos.
- () 2. Às vezes, depois de comer demais, tento reduzir minha ingestão calórica para quase nada, para compensar o excesso de calorias que ingeri.
- () 3. Eu tenho o hábito regular de comer demais durante a noite. Parece que a minha rotina não é estar com fome de manhã, mas comer demais à noite.
- () 4. Na minha vida adulta tenho tido períodos, que duram semanas, nos quais praticamente me mato de fome. Isto se segue a períodos em que como demais. Parece que vivo uma vida de “festa” ou de “morrer de fome”.

#10

- () 1. Normalmente eu sou capaz de parar de comer quando quero. Eu sei quando “já chega”.
- () 2. De vez em quando, eu tenho uma compulsão para comer que parece que não posso controlar.
- () 3. Frequentemente tenho fortes impulsos para comer que parece que não sou capaz de controlar, mas, em outras ocasiões, posso controlar meus impulsos para comer.
- () 4. Eu me sinto incapaz de controlar impulsos para comer. Eu tenho medo de não ser capaz de parar de comer por vontade própria.

#11

- () 1. Eu não tenho problema algum para parar de comer quando me sinto cheio(a).
- () 2. Eu, normalmente, posso parar de comer quando me sinto cheio(a) mas, de vez em quando, comer demais me deixa desconfortavelmente empanturrado(a).
- () 3. Eu tenho um problema para parar de comer uma vez que eu tenha começado e, normalmente, sinto-me desconfortavelmente empanturrado(a) depois que faço uma refeição.

ANEXO 6 – VERSÃO BRASILEIRA DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA (SF-36)

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua saúde idade em geral, agora?

Muito Melhor do que um ano atrás	Um Pouco Melhor do que um ano atrás	Quase a Mesma do que um ano atrás	Um Pouco Pior do que um ano atrás	Muito Pior do que um ano atrás
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. **Devido à sua saúde**, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante **as últimas 4 semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, **como consequência de sua saúde física**?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho, fora de casa e dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderada mente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

ANEXO 7 – QUESTIONÁRIO SOBRE O EFEITO DO PESO SOBRE A QUALIDADE DE VIDA – VERSÃO ABREVIADA (IWQOL-LITE)

Questionário sobre o efeito do peso sobre a qualidade de vida — versão abreviada (IWQOL-Lite)

Responda às afirmações a seguir circulando o número correspondente à opção que melhor se aplica a você nos últimos 7 dias. Seja o mais franco possível. Não existem respostas certas nem erradas.

Função física		SEMPRE VERDADE	GERAL-MENTE VERDADE	ALGUMAS VEZES VERDADE	RARA-MENTE VERDADE	NUNCA VERDADE
1.	Devido ao meu peso, tenho dificuldade em apanhar objetos do chão.	5	4	3	2	1
2.	Devido ao meu peso, tenho dificuldade em amarrar meus sapatos.	5	4	3	2	1
3.	Devido ao meu peso, tenho dificuldade em me levantar de cadeiras.	5	4	3	2	1
4.	Devido ao meu peso, tenho dificuldade em subir e descer escadas.	5	4	3	2	1
5.	Devido ao meu peso, tenho dificuldade em me vestir e em tirar a roupa.	5	4	3	2	1
6.	Devido ao meu peso, tenho dificuldades em me deslocar.	5	4	3	2	1
7.	Devido ao meu peso, tenho dificuldade em cruzar as pernas.	5	4	3	2	1
8.	Sinto falta de ar mesmo com esforços físicos mínimos.	5	4	3	2	1
9.	Sou incomodado porque minhas articulações ficam duras ou com dor.	5	4	3	2	1
10.	Os meus tornozelos e a parte inferior das pernas ficam inchados no final do dia.	5	4	3	2	1
11.	Estou preocupado com a minha saúde.	5	4	3	2	1
Auto-estima		SEMPRE VERDADE	GERAL-MENTE VERDADE	ALGUMAS VEZES VERDADE	RARA-MENTE VERDADE	NUNCA VERDADE
1.	Devido ao meu peso, fico preocupado com minha imagem diante dos outros.	5	4	3	2	1
2.	Devido ao meu peso, a minha auto-estima não é tão boa quanto poderia ser.	5	4	3	2	1
3.	Devido ao meu peso, sinto-me inseguro de mim mesmo.	5	4	3	2	1
4.	Devido ao meu peso, não gosto de mim mesmo.	5	4	3	2	1
5.	Devido ao meu peso, tenho medo de ser rejeitado.	5	4	3	2	1
6.	Devido ao meu peso, evito olhar para espelhos ou ver fotografias minhas.	5	4	3	2	1
7.	Devido ao meu peso, me sinto constrangido ao ser visto em lugares públicos.	5	4	3	2	1

IWQOL-Lite — português do Brasil
 Copyright © Copyright 2000. Duke University Medical Center. Toda correspondência deve ser endereçada a: Ronette L. Kolotkin, Ph.D., Obesity and Quality of Life Consulting, 1004 Norwood Avenue, Durham, NC 27707, USA; Tel. +1 (919) 493-9995; Fax: +1 (919) 493-9925 (e-mail: rkolotkin@qualityoflifeconsulting.com)

<u>Vida sexual</u>		SEMPRE VERDADE	GERAL-MENTE VERDADE	ALGUMAS VEZES VERDADE	RARA-MENTE VERDADE	NUNCA VERDADE
1.	Devido ao meu peso, não sinto prazer em atividades sexuais.	5	4	3	2	1
2.	Devido ao meu peso, sinto pouco ou nenhum desejo sexual.	5	4	3	2	1
3.	Devido ao meu peso, tenho dificuldade no desempenho sexual.	5	4	3	2	1
4.	Devido ao meu peso, evito encontros sexuais sempre que possível.	5	4	3	2	1
<u>Dificuldades em locais públicos</u>		SEMPRE VERDADE	GERAL-MENTE VERDADE	ALGUMAS VEZES VERDADE	RARA-MENTE VERDADE	NUNCA VERDADE
1.	Devido ao meu peso, sou ridicularizado, sofro gozação ou atenção indesejada.	5	4	3	2	1
2.	Devido ao meu peso, me preocupo se vou caber em assentos em lugares públicos (p.ex. cinemas, teatros, restaurantes, carros ou aviões).	5	4	3	2	1
3.	Devido ao meu peso, me preocupo se vou conseguir passar em corredores estreitos ou roletas.	5	4	3	2	1
4.	Devido ao meu peso, me preocupo em procurar cadeiras fortes o suficiente para me agüentarem.	5	4	3	2	1
5.	Devido ao meu peso, me sinto discriminado pelos outros.	5	4	3	2	1
<u>Trabalho</u> (Obs.: se você é "do lar" ou aposentado(a), responda com relação às suas atividades diárias).		SEMPRE VERDADE	GERAL-MENTE VERDADE	ALGUMAS VEZES VERDADE	RARA-MENTE VERDADE	NUNCA VERDADE
1.	Devido ao meu peso, tenho dificuldade em desempenhar as minhas tarefas ou em cumprir as minhas obrigações.	5	4	3	2	1
2.	Devido ao meu peso, sou menos produtivo do que poderia ser.	5	4	3	2	1
3.	Devido ao meu peso, não recebo aumentos, promoções ou reconhecimento no trabalho.	5	4	3	2	1
4.	Devido ao meu peso, tenho medo de ir a entrevistas de trabalho.	5	4	3	2	1

PRODUÇÃO ACADÊMICA

1. AVALIAÇÃO DOS ASPECTOS DEPRESSÃO, ANSIEDADE, COMPULSÃO ALIMENTAR E QUALIDADE DE VIDA DE MULHERES OBESAS, SUBMETIDAS A TRATAMENTO MEDICAMENTOSO ANTI-OBESIDADE – Dissertação apresentada e aprovada pelo Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, para título de Mestre – 2012.

Autora: Maria do Desterro de Figueiredo

2. AVALIAÇÃO DA INGESTÃO ALIMENTAR, REDUÇÃO DE PESO E COMPOSIÇÃO CORPORAL DE MULHERES OBESAS APÓS 6 MESES DE TERAPIA NUTRICIONAL ASSOCIADA AO USO DE MEDICAÇÕES ANTI-OBESIDADE OU PLACEBO - Dissertação apresentada e aprovada pelo Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, para título de Mestre – 2013.

Autora: Darlene Rezende Cunha

3. SUPPLY, H.; BOGUSZEWSKI, C.L.; SANTOS, C.M.C.; FIGUEIREDO, M.D.; CUNHA, D.R.; RADOMINSKI, R. A comparative study of five centrally acting drugs on the pharmacological treatment of obesity. **Int J Obes.** In press

QUERY FORM

IJO	
Manuscript ID	2013IJO00934 [Art. Id: IJO2013225]
Author	H Suplicy, CL Boguszewski, CMC dos Santos, M do Desterro de
Editor	Figueiredo, DR Cunha and R Radominski International Journal of Obesity (2013)
Publisher	Macmillan Publishers Limited

Journal: IJO

Author :- The following queries have arisen during the editing of your manuscript. Please answer queries by making the requisite corrections at the appropriate positions in the text.

Query No.	Description	Author's Response
Q1	Please note, as per style, obesity cannot be a keyword in International Journal of Obesity, so it has been deleted.	ok
Q2	Please provide manufacturer address details (city, state (if USA, Australia or Canada), country) for Apparenza Drugstore.	Curitiba, Brazil



ORIGINAL ARTICLE

A comparative study of five centrally acting drugs on the pharmacological treatment of obesity

H Suplicy, CL Boguszewski, CMC dos Santos, M do Desterro de Figueiredo, DR Cunha and R Radominski

CONTEXT: No long-term studies have compared centrally acting drugs for treating obesity.

OBJECTIVE: To compare the efficacy and safety of diethylpropion (DEP), fenproporex (FEN), mazindol (MZD), fluoxetine (FXT) and sibutramine (SIB) in promoting weight loss.

DESIGN AND SETTING: A prospective, randomized, placebo (PCB)-controlled study conducted at a single academic institution.

PATIENTS: A total of 174 obese premenopausal women.

INTERVENTION: Participants randomly received DEP 75 mg ($n = 28$), FEN 25 mg ($n = 29$), MZD 2 mg ($n = 29$), SIB 15 mg ($n = 30$), FXT 20 mg ($n = 29$) or PCB ($n = 29$) daily over 52 weeks. Diet and physical activity were encouraged.

MAIN OUTCOME MEASURES: The primary endpoints were changes in body weight and the proportion of women who achieved at least 5% weight loss by week 52 in the intent-to-treat population. Other measurements included anthropometry, safety, metabolic and cardiovascular parameters.

RESULTS: Weight loss was greater than PCB (-3.1 ± 4.3 kg) with DEP (-10.0 ± 6.4 kg; $P < 0.001$), SIB (-9.5 ± 5.9 kg; $P < 0.001$), FEN (-7.8 ± 6.9 kg; $P < 0.01$) and MZD (-7.4 ± 4.9 kg; $P < 0.01$) but not with FXT (-2.5 ± 4.1 kg). Ten (33.3%) women lost $\geq 5\%$ of their initial weight with PCB, compared with 20 (71.4%; $P < 0.001$) with DEP, 20 (69%; $P < 0.02$) with FEN, 21 (72.4%; $P < 0.01$) with MZD, 22 (73.3%; $P < 0.001$) with SIB and 10 (35.5%) with FXT. Each medically treated group experienced more adverse events compared with PCB ($P < 0.001$). Compared with PCB, constipation was more prevalent with DEP, SIB and MZD ($P < 0.01$); anxiety was more prevalent with DEP ($P = 0.01$); and irritability occurred more frequently with DEP and FEN ($P = 0.02$). Significant improvements in the depression and anxiety scores, binge-eating episodes and quality of life correlated with weight loss.

CONCLUSION: The centrally acting drugs DEP, FEN, MZD and SIB were more effective than PCB in promoting weight loss in obese premenopausal women, with a satisfactory benefit–risk profile.

International Journal of Obesity accepted article preview 29 November 2013; doi:10.1038/ijo.2013.225

Keywords: anti-obesity agents; clinical trial; weight-loss drugs

Q1

INTRODUCTION

Obesity is associated with several morbidities and reduced life expectancy.^{1,2} Weight loss improves metabolic abnormalities and reduces cardiovascular and cancer risk in obese subjects.^{3–5} A reduction in body weight can be achieved with non-pharmacological strategies, but such approaches are often unsuccessful and associated with weight regain.⁶

Different pharmacological therapies have been employed for helping people to lose weight. Many anti-obesity drugs are centrally acting agents, whose mechanisms of action involve cerebral circuits that control food intake and energy expenditure.^{7–10} The fear of adverse events and abuse associated with anti-obesity drugs has prevented or limited their use in most countries.¹¹

In Brazil, when this study was performed, drugs such as diethylpropion (DEP; Aché Pharmaceuticals, São Paulo, Brazil), fenproporex (FEN; Aché Pharmaceuticals), mazindol (MZD; Apparenza Drugstore) and sibutramine (SIB; Medley Pharmaceuticals, São Paulo, Brazil) were used to counteract obesity. DEP acts on the central nervous system (CNS); this drug increases the release of noradrenaline in the synaptic cleft of the hypothalamic neurons, thus stimulating noradrenergic receptors and inhibiting hunger.^{12–14} FEN (hydrochloride methyl-1-phenyl-2-ethyl-3-amino propionitrile) also acts on the CNS as an appetite-suppressing drug by

increasing catecholamine action.^{15,16} MZD is a non-amphetamine, tricyclic derivative that blocks the reuptake of norepinephrine in the presynaptic neurons and reduces food intake by suppressing neurons in the lateral hypothalamus.^{16–18} SIB is the newest of these drugs; it acts as a reuptake inhibitor of serotonin and noradrenaline in the CNS.^{19,20} FXT (Medley Pharmaceuticals) is indicated for the treatment of depression and bulimia nervosa, with no formal indication for the treatment of obesity.²¹ However, it is sometimes employed off-label by physicians to promote weight loss due to an acute effect via selective inhibition of serotonin reuptake in the presynaptic neurons.^{22,23}

In most countries, the clinical use of these old anorectic drugs is prohibited or limited to no more than 3 months, which is counterintuitive in a chronic disease such as obesity. These limitations are frequently based on empirical decisions because there is a lack of long-term, well-designed studies that evaluate the long-term efficacy and safety of these agents. More recently, SIB was withdrawn from the market due to safety issues related to cardiovascular risks.²⁴ The main goal of the present study was to compare, in a single-blind, randomized, placebo-controlled design, the efficacy and safety of a 52-week (wk) therapeutic program with DEP, FEN, MZD, FXT or SIB for promoting weight loss in a group of obese premenopausal women.

Endocrine Division (SEMPR), Department of Internal Medicine, Parana Federal University, Curitiba, Brazil. Correspondence: Professor H Suplicy, Department of Internal Medicine, Endocrine Division (SEMPR), Parana Federal University, Avenida Agostinho Leao Junior, 285, Curitiba 80030-110, CEP, Brazil.
 E-mail: hsuplicy@gmail.com

Received 4 July 2013; revised 23 October 2013; accepted 24 November 2013



PATIENTS AND METHODS

Study design and population

This trial was a prospective, randomized, placebo-controlled study conducted by a multidisciplinary team at the Obesity Outpatient Clinic of the Endocrine Division (SEMPRI) of the Parana Federal University Hospital, in Curitiba, Brazil. The main goal of the study was to compare the efficacy and safety of five different centrally acting medications used to treat obesity during a follow-up period of 52 wks. Efficacy was evaluated by the differences in weight loss promoted by medications and placebo and the proportion of patients in each arm who experienced a reduction in the baseline body weight of at least 5% or 10% after 52 wks. The secondary endpoints included changes from the baseline values in anthropometric measures (that is, waist circumference (WC), body mass index (BMI)). Safety was evaluated by reports of adverse events in the follow-up visits, with an emphasis on serious events and events that led to the patient's discontinuation. Key secondary safety endpoints included changes from the baseline in measures of blood pressure, heart rate, serum lipids (total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides (TGs)), glycemic variables (fasting glucose, fasting insulin, glycated hemoglobin and the homeostasis model assessment of insulin resistance) and quality of life (QoL).

Eligible subjects included premenopausal women with ages between 18 and 50 years with a BMI of at least 30 and no more than 40 kg m^{-2} who were weight stable within the previous 3 months (variation not greater than 3 kg). The exclusion criteria were male gender; previous bariatric surgery; menopause; pregnancy or lactation; desire to become pregnant during the study; uncontrolled hypertension ($> 160/100 \text{ mm Hg}$ at the time of enrollment); diabetes mellitus; clinically significant history of gastrointestinal, cardiac, renal, hepatic, pulmonary, neurological, neoplastic or endocrine diseases; diagnosis of major depressive, bipolar, generalized anxiety or eating disorders; alcoholism or drug abuse; use of medications that could alter body weight or appetite; elevation of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase more than twofold the upper limit of reference range; creatinine levels more than 1.5-fold the upper limit of the reference range; and TG above 6.78 mmol l^{-1} . Informed consent was obtained from all participants, and the protocol was approved by the Ethics Committee for Human Research of our institution and conducted under the guidelines of the Declaration of Helsinki.

All visits were performed in the morning after an overnight fast. There were two screening assessments at wk 2 and wk 1 before randomization; then, the patients were re-evaluated every 4 wks during the duration of the trial. The eligible participants were randomly assigned in equal numbers to one of the six following treatment arms: placebo (PCB; Appareza Drugstore); DEP at 75 mg per day; FEN at 25 mg per day; MZD at 2 mg per day; SIB at 15 mg per day; FXT at 20 mg per day. The regimens were based on the most common daily doses used for each medication, which were directly obtained from the manufacturers because they were usually commercialized. A sample of each medication was originally covered by gel to obtain identical capsules for a double-blind study design. These gel-covered capsules were then analyzed by the Parana Institute of Technology (TECPAR, Curitiba, Brazil), but the results showed a different pharmacokinetic pattern in comparison with the original medications. For this reason, the double-blind design could not be employed in our protocol, and uncoated capsules were utilized.

At the randomization visit (V0), all women were instructed to take one capsule every day at 1000 hours. Adherence was defined as the consumption of at least 80% of the capsules, which were counted at all visits. The women received instructions from a trained nutrition counselor to follow a balanced hypocaloric diet based on individual energy expenditure, which was calculated by the Harris-Benedict formula multiplied by the activity factor 1.3 (activity factor – sedentary) with a daily energy deficit of 800 kcal. Additionally, they were encouraged to maintain at least 150 min per wk of moderate physical activity. They were also asked to avoid any other medications, especially medications that were likely to affect body weight.

Study procedures

At the follow-up visits, the inclusion and exclusion criteria were reviewed, and the use of concomitant medication was checked. The patients were asked about compliance and adverse effects. The research staff evaluated vital signs and anthropometric measurements with an emphasis on weight and WC. After the medical assessment, the participants were interviewed by the trained nutrition counselor for dietary reassessments.

At baseline and at wk 52, all participants were evaluated by a psychologist and responded to the following tests: the Beck Depression Inventory²⁵ and the Beck Anxiety Inventory,²⁶ which evaluate the levels of depression and anxiety, respectively; the Binge Eating Scale,²⁷ a self-administered questionnaire to assess the severity of binge eating in obese individuals; the Short-Form Health Survey (SF-36), a general health questionnaire;^{28,29} and the Impact of Weight on Quality of Life (IWQOL-LITE).³⁰ IWQOL-LITE scores range from 0 to 100, with higher scores indicating a better QoL. At these visits, blood samples were collected in the morning after an overnight fast to determine the serum levels of glucose, aminotransferase, alanine aminotransferase, total cholesterol, high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, TG, insulin and TSH. Insulin resistance was calculated in accordance with the Homeostasis Model Assessment.³¹ An electrocardiogram (ECG) was performed before the start of the study and was repeated if clinically indicated. Transthoracic echocardiography was performed at baseline and at the end of the study by the same operator, with all patients in the left lateral decubitus position, using the same equipment (Sonos 5500, Hewlett-Packard, Andover, MA, USA) with an electronic multifrequency transducer of 2–4 MHz.

Statistical analysis

To compare the efficacy of the different drugs in promoting weight loss, a 52-wk placebo-subtracted total weight loss of at least 5% was considered. It was assumed that roughly 10% of patients in the placebo group would have a weight loss of 5% at the end of the study and the magnitude of the effect (the minimum difference between treatment arms to be considered clinically relevant) was assumed as 40%. Power was set as 0.8 with an alpha level of 0.05, resulting in an estimate minimum sample size of 30 patients per group. The initial analyses involved data from the intention-to-treat population and last-observation-carried-forward imputation for missing values.³² The analyses were performed with the outcomes obtained at baseline and 52 wks, and the variables were evaluated with the Student's *t*-test, Pearson's chi-squared test, Fisher's exact test and analysis of variance for repeated measurements. Duncan's *post-hoc* multiple range test was performed to allow better discrimination among study groups and to reduce type I error. We also conducted a statistical analysis with only those patients who completed the study using the same tests described above. All statistical analyses were two-tailed and performed with the use of Statistica, version 7.1 StatSoft. *P*-values < 0.05 were considered significant. No statistical imputation was performed for the missing data.

RESULTS

Patients and study completion

Of the 507 recruited subjects, 327 subjects were excluded during the screening phase because they did not fulfill the inclusion and exclusion criteria (Figure 1). A total of 180 women were randomized to one of the treatment arms, but six withdrew consent at the initial visit and were excluded from the final analysis. The final intention-to-treat population consisted of 174 women who were grouped as follows: PCB ($n = 29$); DEP ($n = 28$); FEN ($n = 29$); MZD ($n = 29$); SIB ($n = 30$); FXT ($n = 29$) (Figure 1). In the whole group, the mean (\pm s.d.) age was 36.7 ± 7.2 years (range, 20.7–47.7 years); the mean weight, BMI and WC were $89.2 \pm 9.7 \text{ kg}$, $34.6 \pm 2.6 \text{ kg m}^{-2}$ and $108.3 \pm 8.0 \text{ cm}$, respectively. There were no significant differences in the baseline characteristics among the groups (Table 1).

One hundred and twenty-nine (74.1%) women completed the whole period of the study with a dropout rate of 25.9%, mostly during the first 6 months of treatment. The highest dropout rates occurred in the PCB group ($n = 14$; 48.2%) and the FXT group ($n = 11$; 35.5%). There were no differences in the causes of dropouts among the groups (Figure 1).

Weight loss

At wk 52, the weight loss in the PCB group was $-3.1 \pm 4.3 \text{ kg}$. In relation to PCB, weight loss was significantly greater in all drug-treated arms, except for FXT ($-2.5 \pm 4.1 \text{ kg}$; $P = 0.55$). The weight reductions in the DEP, FEN, MZD and SIB arms were $-10.0 \pm 6.4 \text{ kg}$ ($P < 0.001$), $-7.8 \pm 6.9 \text{ kg}$ ($P < 0.01$), $-7.4 \pm 4.9 \text{ kg}$

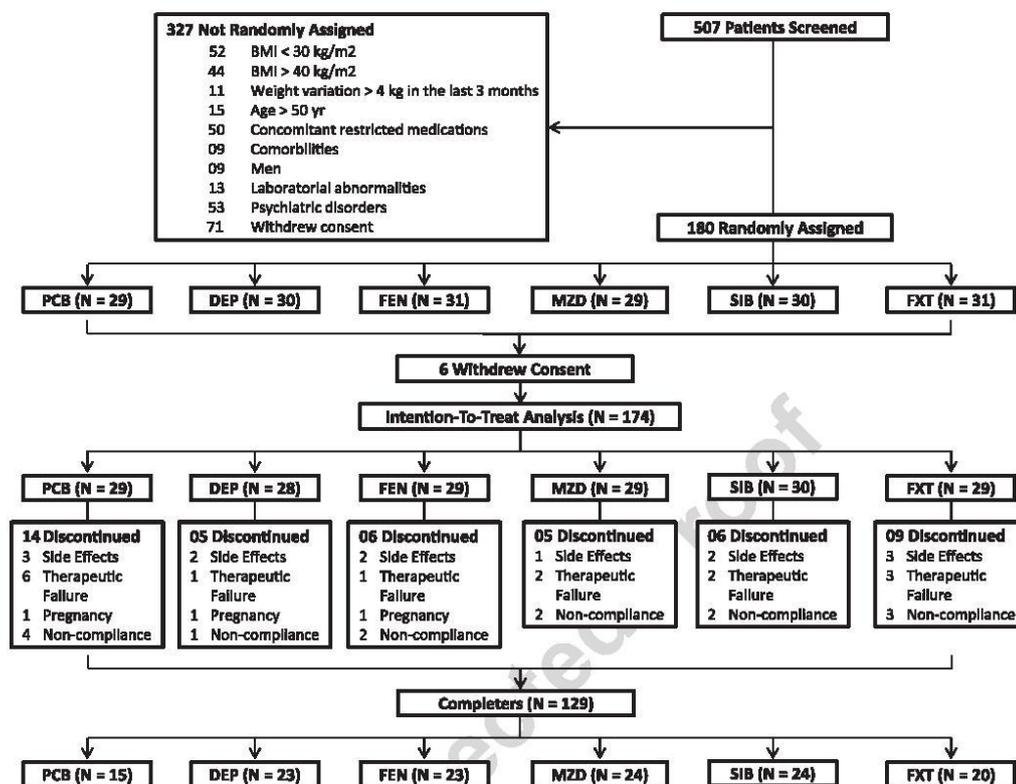


Figure 1. Trial profile.

Table 1. Baseline characteristics of the study groups

Characteristics	PCB (N = 29)	DEP (N = 28)	FEN (N = 29)	MZD (N = 29)	SIB (N = 30)	FXT (N = 29)
Age (years)	37.1 (34.4–39.8)	36.1 (33.1–39.0)	35.6 (33.1–38.1)	37.0 (34.5–39.6)	35.4 (32.8–38.0)	38.5 (35.7–41.2)
Weight (kg)	89.7 (86.0–93.3)	89.6 (86.2–93.0)	89.8 (86.4–93.2)	89.7 (85.6–93.9)	88.2 (85.0–91.5)	89.2 (85.1–93.2)
BMI (kg m ⁻²)	34.9 (33.9–35.9)	34.6 (33.6–35.6)	34.0 (33.1–34.8)	34.8 (33.8–35.9)	34.9 (33.8–35.9)	34.7 (33.8–35.6)
Waist (cm)	108.7 (105.6–111.7)	110.3 (107.5–113.1)	108.7 (106.1–111.3)	107.0 (103.6–110.4)	107.8 (104.4–111.2)	108.2 (105.4–111.0)
Heart rate (bpm)	75.5 (71.5–79.5)	75.3 (71.1–79.5)	72.1 (69.1–75.0)	74.4 (70.1–78.8)	71.3 (67.9–74.8)	75.8 (73.3–78.3)
SBP (mm Hg)	126.6 (117.3–136.0)	123.8 (120.8–126.9)	122.9 (118.5–127.3)	123.4 (120.1–126.8)	126.5 (122.9–130.2)	124.5 (120.1–129.0)
DBP (mm Hg)	81.6 (78.1–85.0)	77.5 (74.5–80.5)	78.3 (75.0–81.5)	77.6 (73.7–81.5)	80.6 (75.9–85.3)	80.5 (76.6–84.4)
Cholesterol (mmol l ⁻¹)	5.13 (4.63–5.63)	4.83 (4.36–5.29)	5.07 (4.41–5.72)	5.34 (4.90–5.78)	5.29 (4.84–5.73)	5.17 (4.83–5.51)
HDL (mmol l ⁻¹)	1.28 (1.09–1.47)	1.06 (0.96–1.17)	1.25 (1.12–1.39)	1.15 (1.02–1.28)	1.18 (1.07–1.28)	1.19 (1.08–1.30)
LDL (mmol l ⁻¹)	3.28 (2.88–3.68)	2.95 (2.59–3.30)	3.21 (2.71–3.71)	3.38 (3.03–3.72)	3.43 (3.06–3.79)	3.23 (3.02–3.45)
Triglycerides (mmol l ⁻¹)	1.29 (0.93–1.64)	1.76 (1.362.16)	1.31 (1.05–1.57)	1.71 (1.31–2.10)	1.50 (1.15–1.85)	1.62 (1.28–1.96)
HOMA	2.3 (1.8–2.8)	3.0 (1.9–4.2)	2.5 (1.6–3.3)	3.5 (1.8–5.2)	2.8 (1.5–4.1)	3.4 (1.2–5.5)
Insulin (U ml ⁻¹)	10.7 (8.5–12.9)	13.8 (8.2–19.5)	10.8 (7.3–14.2)	15.9 (9.4–22.4)	12.2 (7.1–17.3)	12.2 (5.5–18.9)
Glucose (mmol l ⁻¹)	5.17 (4.93–5.41)	5.00 (4.80–5.21)	5.03 (4.87–5.20)	5.29 (5.01–5.57)	5.02 (4.78–5.25)	5.23 (4.88–5.58)

Abbreviations: BMI, body mass index; bpm, beats per minute; DBP, diastolic blood pressure; DEP, diethylpropion; FEN, fenproporex; FXT, fluoxetine; HDL, high-density lipoprotein; HOMA, homeostasis model assessment; LDL, low-density lipoprotein; MZD, mazindol; PCB, placebo; SIB, sibutramine; SBP, systolic blood pressure. The values are presented as the median and range. All *P*-values > 0.05.

($P < 0.01$) and -9.5 ± 5.9 kg ($P < 0.001$), respectively (Figure 2). The weight loss with DEP, FEN, MZD and SIB was significantly greater than that observed with FXT ($P < 0.05$). However, there were no statistical difference in weight loss promoted by DEP, FEN, MZD and SIB.

At wk 52, 10 (33.3%) women treated with PCB lost $\geq 5\%$ of their initial weight, compared with 20 (71.4%; $P < 0.001$) women treated with DEP, 20 (69%; $P < 0.02$) women treated with FEN, 21 (72.4%; $P < 0.01$) women treated with MZD and 22 (73.3%; $P < 0.001$) women treated with SIB. Only 10 (35.5%) women



4

treated with FXT lost $\geq 5\%$; this percentage was not different than the percentage for PCB. A similar pattern was observed for weight loss of $\geq 10\%$: only 2 (7.45%) women in the PCB group attained this target, in comparison with 18 (64.3%; $P < 0.001$) in the DEP, 10 (34.5%; $P < 0.02$) in the FEN, 11 (37.9%; $P < 0.01$) in the MZD, 15 (50%; $P < 0.001$) in the SIB, and three (9.7%; $P = \text{NS}$) in the FXT groups (Figure 3). Again, the results obtained with DEP, FEN, MZD and SIB, were significantly different compared with FXT ($P < 0.05$), but no difference was observed among them.

The reduction of WC in the PCB group was -2.0 ± 6.5 cm. The corresponding values in the DEP, FEN, MZD and SIB arms were

-8.6 ± 7.0 , -6.6 ± 9.1 , -5.2 ± 5.4 and -6.8 ± 6.0 cm, respectively, all of which were greater than that for PCB ($P < 0.05$). Once again, there was no difference in the FXT arm (-1.1 ± 4.7 cm) (Table 2). Changes in WC were positively related to the changes in body weight ($r = 0.98$; $P < 0.01$). Weight loss $\geq 5\%$ was associated with reduced total cholesterol, low-density lipoprotein, TG, insulin and homeostasis model assessment ($P < 0.01$). Weight loss $\geq 10\%$ was associated with a decrease in diastolic blood pressure and serum glucose levels ($P < 0.01$). The changes in high-density lipoprotein cholesterol were significant in the DEP and SIB groups, whereas significant changes in TG occurred only in the DEP group (Table 2).

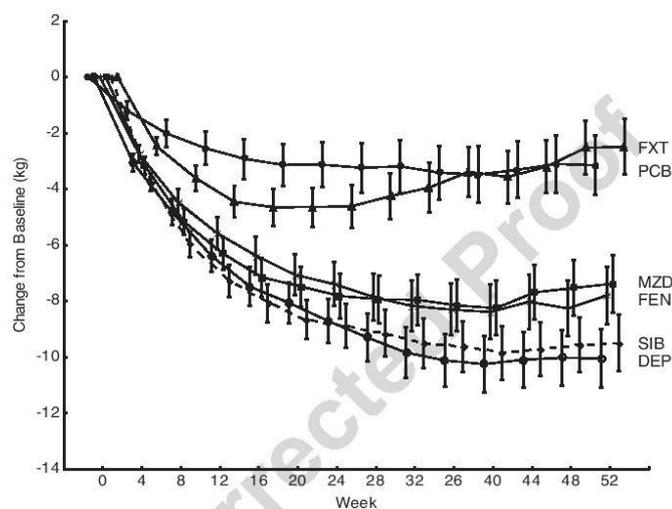


Figure 2. Effects of PCB, DEP, FEN, MZD, SIB and FXT on body weight. Mean change from baseline. Weight-change curves are plotted for completers for each visit using data from the intention-to-treat population.

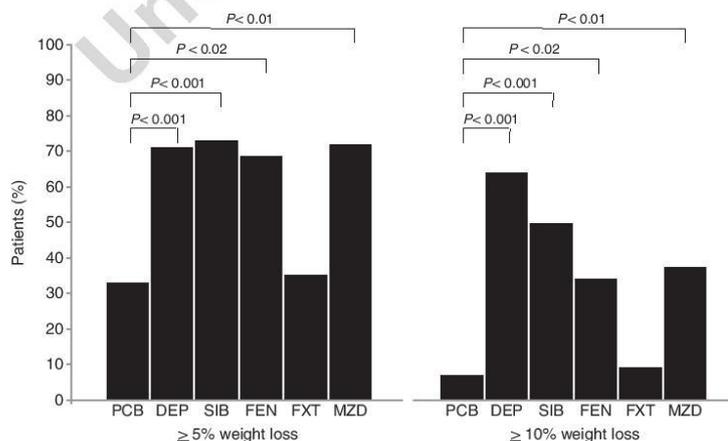


Figure 3. Percentage of obese women with at least 5% or 10% weight loss at wk 52 in the PCB, DEP, FEN, MZD, SIB, and FXT study groups.

Safety

As shown in Table 3, 23 distinct adverse events were reported by the participants during the follow-up. The total number of adverse events was significantly higher in each medically treated group in relation to PCB ($P < 0.001$). At wk 4, dry mouth was the most prevalent adverse event (79 cases, 45.1%), and there was no difference in its frequency among the experimental and placebo groups. The second most common adverse event was constipation (36 cases, 20.6%), which was more frequent in the DEP, SIB and MZD users compared with the PCB users ($P < 0.01$). Twenty-three patients (13.2%) reported anxiety, which was more prevalent in the DEP group compared with PCB ($P = 0.01$), whereas irritability was more frequent with DEP and FEN in relation to PCB ($P = 0.02$). All the other reported adverse events did not differ in frequency in women treated with medication compared with women treated with PCB. Most adverse events

were mild, well-tolerated and either disappeared or progressively improved during the follow-up. No serious adverse events were noted during the study period. At 52 wks, there were significant improvements in the depression and anxiety scores, binge-eating episodes and QoL in all the study arms ($P < 0.001$). These findings were related to weight loss and were more pronounced in women who lost $\geq 5\%$ of their initial body weight.

All baseline ECGs were normal or showed abnormalities that were considered not to be clinically significant. None of the women had a clinical indication to repeat an ECG during the follow-up. Baseline echocardiography was performed in 157 participants; mild mitral or tricuspid regurgitation was observed in 23 and 17 women, respectively. These alterations were not considered clinically significant by the examiner or the investigator, and they did not change in the ECG obtained at the end of the study (data not shown). At wk 52, the heart rate increased

Table 2. Changes from baseline to week 52 in primary and secondary endpoints

Endpoint	PCB (N = 29)	DEP (N = 28)	FEN (N = 29)	MZD (N = 29)	SIB (N = 30)	FXT (N = 29)
Weight (kg)	-3.1 (-4.8/-1.4)	-10.0 (-12.5/-7.6)**	-7.8 (-10.4/-5.1)**	-7.4 (-9.2/-5.5)**	-9.5 (-11.7/-7.3)**	-2.5 (-4.0/-1.0)
Weight loss (%)	-3.6 (-5.5/-1.7)	-11.6 (-14.6/-8.7)**	-8.6 (-11.5/-5.8)**	-8.3 (-10.4/-6.2)**	-10.8 (-13.4/-8.3)**	-2.8 (-4.4/-1.1)
BMI (kg m^{-2})	-1.2 (-1.8/-0.6)	-3.9 (-4.9/-3.0)**	-3.0 (-4.0/-1.9)**	-3.0 (-3.8/-2.3)**	-3.4 (-4.7/-2.9)**	-1.0 (-1.5/-0.4)
Waist (cm)	-2.0 (-4.6/0.6)	-8.6 (-11.2/-5.9)**	-6.6 (-10.0/-3.1)**	-5.2 (-7.2/-3.1)	-6.8 (-9.0/-4.5)**	-1.1 (-2.9/0.6)
Heart rate (bpm)	-2.6 (-6.5/1.2)	-0.8 (-4.5/3.0)	2.9 (-0.3/6.2)	3.0 (-1.4/7.4)	6.0 (2.9/9.1)*	-1.0 (-4.1/2.1)
SBP (mmHg)	-0.5 (-3.6/4.6)	-3.2 (-8.2/1.7)	-3.6 (-7.8/0.6)	-2.5 (-6.4/1.4)	-2.8 (-7.2/1.7)	-4.3 (-8.1/-0.6)
DBP (mmHg)	0.6 (-2.8/4.0)	0.5 (-3.9/5.0)	1.6 (-2.1/5.4)	-0.1 (-4.6/4.5)	2.4 (-2.2/7.0)	-1.5 (-4.7/1.7)
Cholesterol (mmol l^{-1})	-0.18 (-0.45/0.09)	-0.37 (-0.74/0.00)	-0.09 (-0.58/0.39)	-0.26 (-0.43/-0.09)	-0.21 (-0.48/0.05)	0.25 (-0.28/0.78)
HDL (mmol l^{-1})	-0.05 (-0.11/0.00)	0.15 (0.06/0.24)**	0.02 (-0.06/0.10)	0.02 (-0.07/0.10)	0.07 (-0.02/0.17)**	0.04 (-0.05/0.13)
LDL (mmol l^{-1})	-0.08 (-0.36/0.19)	-0.18 (-0.60/0.22)	-0.02 (-0.48/0.45)	-0.12 (-0.35/0.10)	-0.17 (-0.38/0.04)	0.19 (-0.15/0.55)
Triglycerides (mmol l^{-1})	-0.86 (-3.50/1.76)	-7.34 (-11.0/-3.7)**	-2.00 (-4.87/0.88)	-3.45 (-6.78/-0.12)	-2.65 (-5.01/-0.30)	0.55 (-2.46/3.57)
HOMA	0.1 (-1.4/1.7)	1.4 (0.1/2.8)	0.5 (-0.7/1.2)	1.3 (-0.3/2.8)	0.8 (-0.5/2.0)	0.8 (0.2/1.4)
Insulin (U ml^{-1})	-1.1 (-6.1/4.0)	2.0 (-2.8/6.8)	-0.7 (-4.2/2.7)	-3.9 (-9.9/2.2)	2.3 (-2.2/6.2)	2.7 (-2.6/8.0)
Glucose (mmol l^{-1})	0.48 (-0.61/1.57)	-0.16 (-0.39/0.07)	-0.08 (-0.35/0.18)	-0.24 (-0.46/-0.02)	-0.14 (-0.41/0.12)	-0.07 (-0.36/0.22)

Abbreviations: BMI, body mass index; bpm, beats per minute; DBP, diastolic blood pressure; DEP, diethylpropion; FEN, fenproporex; FXT, fluoxetine; HDL, high-density lipoprotein; HOMA, homeostasis model assessment; LDL, low-density lipoprotein; MZD, mazindol; PCB, placebo; SIB, sibutramine; SBP, systolic blood pressure. The values are presented as the median and range. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ compared with PCB and FXT. There were no differences among DEP, FEN, MZD, and SIB.

Table 3. Adverse events in the intention-to-treat population

Adverse event	PCB (N = 29)	DEP (N = 28)	FEN (N = 29)	MZD (N = 29)	SIB (N = 30)	FXT (N = 29)	Total (N = 174)
Dry mouth	8 (28.6)	11 (39.3)	15 (51.7)	16 (55.2)	18 (60.0)	11 (35.5)	79 (45.1)
Constipation	1 (3.6)	6 (21.4)	5 (17.2)	7 (24.1)	13 (43.3)	4 (12.9)	36 (20.6)
Insomnia	1 (3.6)	2 (7.1)	7 (24.1)	7 (24.1)	7 (23.3)	7 (22.6)	31 (17.7)
Anxiety	2 (7.1)	9 (32.1)*	6 (20.7)	1 (3.4)	1 (3.3)	4 (12.9)	23 (13.2)
Headache	3 (10.7)	3 (10.7)	3 (10.3)	4 (13.8)	5 (16.7)	4 (12.9)	22 (12.6)
Irritability	1 (3.6)	6 (28.6)*	7 (33.3)*	4 (19.0)	3 (14.3)	0	21 (12.0)
Nauseas	2 (7.1)	2 (7.1)	1 (3.4)	6 (20.7)	2 (6.7)	7 (22.6)	20 (11.4)
Somnolence	4 (14.3)	2 (7.1)	2 (6.9)	1 (3.5)	2 (6.7)	7 (22.6)	18 (10.3)
Dizziness	0	2 (7.1)	1 (3.4)	3 (10.3)	1 (3.3)	5 (16.1)	12 (6.9)
Dyspepsia	1 (3.6)	0	0	3 (10.3)	2 (6.7)	0	6 (3.4)
Depression	1 (3.6)	2 (7.1)	0	0	1 (3.3)	0	4 (2.3)
Malaise	0	0	0	2 (6.9)	1 (3.3)	0	3 (1.7)
Tremor	1 (3.6)	1 (3.6)	1 (3.4)	0	0	0	3 (1.7)
Diarrhea	0	0	2 (6.9)	0	0	1 (3.2)	3 (1.7)
Palpitation	0	1 (3.6)	0	0	0	1 (3.2)	2 (1.1)
Hair loss	0	0	2 (6.9)	0	0	0	2 (1.1)
Polyuria	0	0	0	0	0	2 (6.4)	2 (1.1)
Fatigue	0	0	1 (3.4)	0	0	0	1 (0.6)
Urticaria	1 (3.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Edema	1 (3.6)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Sweating	0	0	0	0	0	1 (3.2)	1 (0.6)
Cramps	0	0	0	0	0	1 (3.2)	1 (0.6)
Abdominal pain	0	0	0	0	0	1 (3.2)	1 (0.6)
Total	27 (9.2)	47 (16.0)*	53 (18.2)*	54 (18.4)*	56 (19.1)*	56 (19.1)*	293 (100)

Abbreviations: DEP, diethylpropion; FEN, fenproporex; FXT, fluoxetine; MZD, mazindol; PCB, placebo; SIB, sibutramine. The values are presented as the number of reports (%). The P -values were calculated with Pearson's chi-squared test. An asterisk represents $P < 0.05$ compared with PCB.



significantly in women treated with SIB compared with PCB ($P < 0.01$; Table 2).

There were three pregnancies (PCB, DEP and FEN); two were carried to full term, resulting in healthy infants and one resulted in miscarriage at ~23 wks of gestation (DEP). The miscarriage was the patient's fourth pregnancy; the patient had a previous history of two abortions and one complicated pregnancy, in which cervical cerclage was performed.

DISCUSSION

This is the first study to compare five centrally acting drugs for the treatment of obesity. We have shown that the treatment of obese premenopausal women with DEP, FEN, MZD or SIB as an adjunct to lifestyle intervention was more effective in promoting weight loss over 52 wks when compared with a lifestyle intervention plus PCB. Moreover, either 5% or 10% weight loss was achieved in a greater proportion of patients who received one of these agents as compared with PCB. As expected, weight loss was associated with beneficial reductions in WC and blood pressure and improvements in metabolic parameters.

In our PCB group, the mean weight reduction was 3.1 kg at 52 wks with 33.3% and 7.45% of women presenting with a 5% and 10% weight loss, respectively. The greatest weight reductions were observed with DEP and SIB. On average, women treated with DEP lost 6.9 kg more than women taking PCB; 71.4% lost more than 5% and 64.3% lost more than 10% of their initial weight. Our result in the DEP versus PCB users was more than double the mean of 3 kg (confidence interval 1.6–11.5 kg) reported in a meta-analysis of 13 studies with DEP, most of which lasted less than 20 wks,⁸ indicating that efficacy improves over time. Our SIB users lost 6.4 kg more than women treated with PCB, which represents a weight reduction that is greater than the 3.4–6.0 kg reported by trials with a follow-up ranging from 16 to 52 wks.³³ The percentage of patients treated with SIB who lost $\geq 5\%$ was 73.3%, and 50% of SIB-treated women lost $\geq 10\%$ of their initial body weight, far exceeding the numbers in the PCB group. In fact, our results with SIB are comparable to the results seen with the higher dose of phentermine plus topiramate and are better if compared with the lower doses of these new combined drugs approved for the treatment of obesity.³⁴ The permanent non-pharmacological, multidisciplinary approach employed in our protocol in association with drug therapy might have contributed to the greater weight loss seen in our patients in comparison with these other studies. The differences in weight loss in relation to PCB were also significantly greater in women treated with FEN (4.7 kg) and MZD (4.3 kg); a 5% and 10% decrease in body weight was observed in 69% and 34.5% of the FEN group and in 72.4% and 37.9% of the MZD group, respectively. There have been few published trials with FEN and MZD, and these studies have large variation in doses, duration and therapeutic outcomes, preventing a comparison with our results.^{9–11,16,17}

FXT is the first highly specific serotonin uptake inhibitor used as an antidepressant. Initial short-term studies suggested that FXT could be effective in inducing weight loss, even though it has never been approved as an anti-obesity drug.^{22,35,36} We decided to include FXT in our trial because it is sometimes commonly used off-label with the aim of reducing weight. Our findings demonstrated that weight loss induced by FXT after 52 wks was not different compared with PCB, in agreement with the results of a systematic review.²³

The dropout rate in our study was 25.9% and occurred mainly during the first 6 months of treatment. This percentage is consistent with the rates noted in 52-wk-large weight-loss trials of pharmaceutical interventions and was lower than the roughly 50% dropout rates observed in phase 3 trials of lorcaserin and naltrexone plus bupropion, which are two new investigational drugs.^{37,38} Nine of the fifteen (60%) women who stopped

treatment due to therapeutic failure were in the PCB and FXT groups, which showed the poorest outcomes. Thirteen women discontinued treatment due to adverse events, and their numbers were similar among the groups. The total number of adverse events was significantly higher in the medically treated groups compared with the PCB group, but there were no serious adverse events observed throughout the period of our trial. The most common side effects were dry mouth and constipation, which were tolerable or manageable by other simple interventions. Dry mouth and constipation are well-known side effects of SIB and amphetamine-like analogs,^{39,40} and they were also the most common side effects observed in the CONQUER trial with phentermine plus topiramate.³⁴ In the SIB group, we observed a mean increase in heart rate of 6 beats per minute over the PCB group and a mean elevation in the diastolic blood pressure of 2.4 mmHg, which is similar to previous reports.^{24,33,39} Systolic blood pressure decreased in all study groups. None of the women had to stop treatment due to uncontrolled hypertension, angina or arrhythmia. There were no significant changes in the echocardiographic parameters at the end of the study.

Anxiety and irritability occurred more frequently in patients treated with DEP and FEN but not with SIB or MZD. DEP has been available for inducing weight loss since the early 1960s; however, there have been few, if any, randomized clinical trials of its long-term use, especially in large cohorts. From the information available, the most common side effects of this drug are dry mouth and insomnia, which are more frequent in the first 3 months and become less apparent with continuing treatment.^{14,40} In our trial, these adverse events were mild and occurred mainly in the first month of therapy, thereafter decreasing subsequently both in frequency and intensity. There were significant improvements in the scores of depression, anxiety and QoL and in the number of binge-eating episodes in all study arms. These improvements were clearly related to weight loss, suggesting that positive or negative results might also influence the level of anxiety and irritability.

A potential limitation of the study was the lack of a double-blind design. On principle, we did not want to manipulate the drugs in compounding pharmacies. For this reason, a sample of each medication was covered by gel to obtain identical capsules for a double-blind design. Unfortunately, the pharmacokinetic patterns of the gel-covered capsules differed from the original medications. As a consequence, we chose to pack the original capsules in identical bottles, which were tracked by codes. Other limitations were the restriction of the upper limit of BMI to 40 kg m^{-2} , age and the exclusion of men, which were due to the sample size for subgroup analysis and the potential impact of severe obesity and menopausal state in the results. All of these factors affect the generalization of our findings. On the other hand, a more homogeneous study group helps to prevent the interference of several confounding factors in the analysis of the results. As in any single-center trial, the sample size is always a major concern, especially considering our dropout rate of 25.9%. Although this problem does not invalidate our data on the efficacy of the studied medications, the sampling was small and dropout was too high for definitive conclusions regarding safety issues of the drugs.

Changes in lifestyle are fundamental in the therapeutic approach against obesity. A decrease of 5–10% of body weight is associated with significant improvements in the risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular diseases.^{9,10} However, weight regain is frequent, and medical options to promote sustained weight loss are very limited. In Brazil, DEP, MZD and FEN were recently banned from the market after 30 years of use with the justification of low efficacy and high risks for the patients. Bariatric surgery is an option for long-term weight loss, but it is generally indicated for selected subjects with complicated or severe obesity.⁴ In our hands, 52 wks of pharmacological treatment



with the centrally acting drugs DEP, FEN, SIB and MZD showed a satisfactory benefit–risk profile for achieving sustained weight loss in obese premenopausal women. Thus, we believe that our study sheds new light on the importance to design long-term multicenter studies in larger groups of obese individuals, encouraging the regulatory agencies in Brazil and other countries to review the role of these older and cheaper agents in the fight against the obesity epidemic.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

SIB and FXT were generously provided by Medley Pharmaceuticals. FEN and DEP were generously provided by Aché Pharmaceuticals. MZD and PCB were prepared by Apparenza Drugstore, which was also responsible for packing all medications in identical bottles.

REFERENCES

- Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 2583–2589.
- Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010; **363**: 2211–2219.
- Unick JL, Beavers D, Jakicic JM, Kitabchi AE, Knowler WC, Wadden TA et al. Effectiveness of lifestyle interventions for individuals with severe obesity and type 2 diabetes: results from the Look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2011; **34**: 2152–2157.
- Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial: a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med* 2013; **273**: 219–234.
- Caterson ID, Finer N, Coutinho W, Van Gaal LF, Maggioni AP, Torp-Pedersen C et al. Maintained intentional weight loss reduces cardiovascular outcomes: results from the Sibutramine Cardiovascular Outcomes (SCOUT) trial. *Diabetes Obes Metab* 2012; **14**: 523–530.
- Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med* 2011; **365**: 1597–1604.
- Haddock CK, Poston WS, Dill PL, Foreyt JP, Ericsson M. Pharmacotherapy for obesity: a quantitative analysis of four decades of published randomized clinical trials. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; **26**: 262–273.
- Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugartman LR et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005; **142**: 532–546.
- Wilding JP. Treatment strategies for obesity. *Obes Rev* 2007; **8**(Suppl 1): 137–144.
- Bray GA. Lifestyle and pharmacological approaches to weight loss: efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**(11 Suppl 1): S81–S88.
- Colman E. Anorectics on trial: a half century of federal regulation of prescription appetite suppressants. *Ann Intern Med* 2005; **143**: 380–385.
- Borsini F, Bendotti C, Carli M, Poggesi E, Samanin R. The roles of brain noradrenaline and dopamine in the anorectic activity of diethylpropion in rats: a comparison with d-amphetamine. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1979; **26**: 3–11.
- Santamaria A, Arias HR. Neurochemical and behavioral effects elicited by bupropion and diethylpropion in rats. *Behav Brain Res* 2010; **211**: 132–139.
- Cercato C, Roizenblatt VA, Leança CC, Segal A, Lopes Filho AP et al. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. *Int J Obes (Lond)* 2009; **33**: 857–865.
- Cody JT, Valtier S, Stillman S. Amphetamine and fenproporex levels following multidose administration of fenproporex. *J Anal Toxicol* 1999; **23**: 187–194.
- Halpern A, Mancini MC. Treatment of obesity: an update on anti-obesity medications. *Obes Rev* 2003; **4**: 25–42.
- Inoue S. Clinical studies with mazindol. *Obes Res* 1995; **3**(Suppl 4): S495–S525.
- Wellman PJ. Systemic mazindol reduces food intake in rats via suppression of meal size and meal number. *J Psychopharmacol* 2008; **22**: 532–535.
- Araújo JR, Martel F. Sibutramine effects on central mechanisms regulating energy homeostasis. *Curr Neuropharmacol* 2012; **10**: 49–52.
- Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, Greenway FL, Jain AK, Mendel CM et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* 1999; **7**: 189–198.
- Aigner M, Treasure J, Kaye W, Kasper S. WFSBP Task Force on Eating Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of eating disorders. *World J Biol Psychiatry* 2011; **12**: 400–443.
- Goldstein DJ, Rampey Jr AH, Enas GG, Potvin JH, Fludzinski LA, Levine LR. Fluoxetine: a randomized clinical trial in the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994; **18**: 129–135.
- Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010; **71**: 1259–1272.
- James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010; **363**: 905–917.
- Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories-IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess* 1996; **67**: 588–597.
- Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988; **56**: 893–897.
- Freitas S, Lopes CS, Coutinho W, Appolinario JC. Translation and adaptation into Portuguese of the Binge-Eating Scale. *Rev Bras Psiquiatr* 2001; **23**: 215–220.
- Ware Jr JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; **30**: 473–483.
- WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 1995; **41**: 1403–1409.
- Kolotkin RL, Head S, Hamilton M, Tse CK. Assessing impact of weight on quality of life. *Obes Res* 1995; **3**: 49–56.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; **28**: 412–419.
- Lachin JM. Statistical considerations in the intent-to-treat principle. *Control Clin Trials* 2000; **21**: 167–189.
- Coutinho W. The first decade of sibutramine and orlistat: a reappraisal of their expanding roles in the treatment of obesity and associated conditions. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; **53**: 262–270.
- Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwiers ML et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; **377**: 1341–1352.
- Gray DS, Fujioka K, Devine W, Bray GA. A randomized double-blind clinical trial of fluoxetine in obese diabetics. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; **16**(Suppl 4): S67–S72.
- Wise SD. Clinical studies with fluoxetine in obesity. *Am J Clin Nutr* 1992; **55**(Suppl 1): 1815–1845.
- Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010; **363**: 245–256.
- Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010; **376**: 595–605.
- Kim SH, Lee YM, Jee SH, Nam CM. Effect of sibutramine on weight loss and blood pressure: a meta-analysis of controlled trials. *Obes Res* 2003; **11**: 1116–1123.
- Ioannides-Demos LL, Piccenna L, McNeil JJ. Pharmacotherapies for obesity: past, current, and future therapies. *J Obes* 2011; **2011**: 179674.