

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO**

Tolerabilidade e eficácia da fluoxetina na redução de parâmetros antropométricos e metabólicos em mulheres obesas.

Camila Guimarães

Ribeirão Preto

2006

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO**

Tolerabilidade e eficácia da fluoxetina na redução de parâmetros antropométricos e metabólicos em mulheres obesas

Camila Guimarães

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Toxicologia para a obtenção do título de Mestre em Toxicologia, Área de concentração: Toxicologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Regina Helena Costa Queiroz

Ribeirão Preto

2006

Camila Guimarães

Tolerabilidade e eficácia da fluoxetina na redução de parâmetros antropométricos e metabólicos em mulheres obesas

**Profa. Dra. Regina Helena Costa Queiroz (orientadora)
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP**

**Prof. Dr. Dermeval de Carvalho
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP**

**Profa. Dra. Rosângela Gonçalves Peccini Machado
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araquara - UNESP**

Trabalho defendido e aprovado pela Comissão Julgadora em 27/03/2006

FICHA CATALOGRÁFICA

Guimarães, Camila.

Tolerabilidade e eficácia da fluoxetina na redução de parâmetros antropométricos e metabólicos em mulheres obesas. Ribeirão Preto, 2006.

131p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP - Área de concentração: Toxicologia.

Orientadora: Queiroz, Regina Helena Costa.

1. Fluoxetina. 2. Obesidade. 3. Parâmetros antropométricos e metabólicos.

*Que Deus não permita que eu perca o romantismo,
mesmo eu sabendo que as rosas não falam;*

*Que eu não perca o otimismo, mesmo sabendo que o futuro
que nos espera não é assim tão alegre;*

*Que eu não perca a vontade de viver, mesmo sabendo que a vida é,
em muitos momentos, dolorosa;*

*Que eu não perca a vontade de ter grandes amigos,
mesmo sabendo que com as voltas do mundo, eles acabam
indo embora de nossas vidas*

*Que eu não perca a vontade de ajudar as pessoas, mesmo sabendo
que muitas delas são incapazes de ver,
reconhecer e retribuir esta ajuda;*

*Que eu não perca o equilíbrio, mesmo sabendo que inúmeras forças
querem que eu caia;*

*Que eu não perca a vontade de amar, mesmo sabendo
que a pessoa que eu mais amo pode não sentir
o mesmo sentimento por mim;*

*Que eu não perca a luz e o brilho no olhar, mesmo sabendo que
muitas coisas que verei no mundo escurecerão meus olhos/*

*Que eu não perca a garra, mesmo sabendo que a derrota e a perda
são dois adversários extremamente poderosos;*

*Que eu não perca a razão, mesmo sabendo que
as tentações da vida
são inúmeras e deliciosas;*

*Que eu não perca o sentimento de justiça, mesmo sabendo que
o prejudicado possa ser eu;*

*Que eu não perca o meu forte abraço, mesmo sabendo que
um dia meus braços estarão fracos;*

*Que eu não perca a beleza e a alegria de ver, mesmo sabendo que muitas
lágrimas brotarão dos meus olhos e escorrerão por minha alma;*

*Que eu não perca o amor por minha família, mesmo sabendo que
ela muitas vezes me exigirá esforços incríveis
para manter sua harmonia;*

*Que eu não perca a vontade de doar este enorme amor
que existe em meu coração, mesmo sabendo que muitas vezes ele será
subestimado e até rejeitado;*

*Que eu não perca a vontade de ser grande, mesmo sabendo que
o mundo é pequeno.*

E acima de tudo...

*Que eu jamais esqueça de que Deus me ama infinitamente,
de que um pequeno grão de alegria e esperança dentro de cada um
é capaz de mudar e transformar qualquer coisa, pois...*

*“A VIDA É CONSTRUÍDA NOS SONHOS
E CONCRETIZADA
NO AMOR!”*

(Chico Xavier)

Aos meus pais, Luiz e Marlene, pelo apoio incessante, pelo amparo nos momentos difíceis e pela alegria a cada nova conquista. A eles, o meu muito obrigada, sobretudo pelo seu amor, que bem sei ser incondicional

Ao meu ex-professor Dr. José Marcio Denadai (in memoriam), por me possibilitar a realização deste sonho.

*À minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Regina
Helena Costa Queiroz, pelos ensinamentos,
confiança, amizade e, principalmente, pelo
respeito desde o primeiro momento.*

Ao Prof. Dr. Evandro José Cesarino pela constante atenção, colaboração durante o trabalho e presença na banca de qualificação.

Ao Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira, pela atenção e auxílio durante todo o trabalho.

À nutricionista Deiva, pela imprescindível ajuda na seleção e acompanhamento dos pacientes.

Aos pacientes, pela possibilidade da realização deste trabalho, pelo carinho e confiança conquistados... a minha gratidão.

Aos funcionários do Laboratório de Análises Clínicas da UNAERP, em especial à Adrianinha, por possibilitar a viabilidade dos exames laboratoriais.

Às amigas Sônia, Cidinha e Neife, pelo carinho e amizade demonstrados e pela paciência incessante.

A todos os funcionários da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, por terem me recebido tão bem nesta casa, os meus sinceros agradecimentos.

À família Guimarães e Ernega, por tudo o que representam para mim, a minha gratidão e amor.

Ao meu querido Moisés, pelos ensinamentos do ensino médio, e pela revisão gramatical deste trabalho.

À minha querida irmã Fernanda, e ao meu cunhado Vauney, pelo carinho e paciência durante as visitas, e pelo presente de comadre, a nossa amada Julinha.

Aos amigos Bruno, Ana Leonor, Maurício Nádia e Danielle, pelo carinho, amizade e por todo o auxílio que deles recebi.

Aos amigos Aline, Naomi, Paola, Lidiane, Cristiane e Fábria por torcerem pelo meu

sucesso, como também pelo carinho e amizade dedicados.

À querida Cíntia, pelo auxílio nos momentos difíceis, por tanto carinho e pelos ensinamentos...

A todos os que não foram citados, mas que alguma maneira contribuíram para a realização deste trabalho.

À CAPES, pelo apoio financeiro ao trabalho.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e/ou Siglas.....	i
Lista de Tabelas.....	iv
Lista de Figuras.....	vi
Resumo.....	vii
Summary.....	viii
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Conceito de Obesidade.....	2
1.2. Prevalência da Obesidade.....	4
1.3. Obesidade na Infância e Adolescência.....	6
1.4. Conseqüências Econômicas da Obesidade.....	8
1.5. Etiologia da Obesidade.....	9
1.6. Comorbidades Associadas à Obesidade.....	10
1.7. Obesidade, Resistência à Insulina e Síndrome Metabólica.....	11
1.8. Tecido Adiposo e Obesidade.....	14
1.9. Avaliação da Obesidade.....	18
1.10. Benefícios da Redução do Peso.....	21
1.11. Obesidade e Depressão.....	22
1.12. Tratamento da Obesidade.....	27
1.12.1. Dieta.....	28
1.12.2. Atividade Física.....	29
1.12.3. Tratamento Cirúrgico.....	30

1.12.4. Tratamento Farmacológico.....	32
1.12.4.1. Fármacos Anorexígenos.....	35
1.12.4.2. Fluoxetina.....	38
1.13. Serotonina.....	42
2. OBJETIVOS.....	46
2.1. Objetivo Geral.....	47
2.2. Objetivos Específicos.....	47
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	49
3.1. Casuística.....	50
3.2. Protocolo Clínico.....	51
3.3. Métodos.....	52
3.4. Determinação dos Parâmetros Antropométricos e Hemodinâmicos.....	52
3.5. Determinação dos Parâmetros Metabólicos, Bioquímicos e Hematológicos.....	53
3.6. Determinação da fluoxetina por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).....	54
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	56
5. RESULTADOS.....	59
5.1. Parâmetros Antropométricos e Hemodinâmicos.....	60
5.2. Parâmetros Metabólicos e Bioquímicos.....	65
5.3. Parâmetros Hematológicos.....	71
5.4. Exames de Urina Tipo I.....	77
5.5. Reações Adversas.....	83

5.6. Concentrações Plasmáticas da Fluoxetina.....	86
6. DISCUSSÃO.....	87
7. CONCLUSÕES.....	112
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	115

ANEXO

LISTA DE ABREVIATURAS

ABESO	Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade
ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ABRAN	Associação Brasileira de Nutrologia
AGL	Ácido Graxo Livre
ALT	Alanina Aminotransferase
ARC	Núcleo Arqueado
ASP	Proteína Estimulante de Acilação
AST	Aspartato Aminotransferase
CCK	Colecistocinina
CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
CHCM	Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CYP	Citocromo P ₄₅₀
DCV	Doenças Cardiovasculares
DM2	Diabetes Mellitos Tipo II
GGT	Gama-glutamiltransferase
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCM	Hemoglobina Corpuscular Média
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HOMA	<i>Homeostasis Model Assessment</i>
HPA	Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
5-HT	5-Hidroxitriptamina (serotonina)
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IL-6	Interleucina-6
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>

IMAO	Inibidores da Monoamina Oxidase
IMC	Índice de Massa Corporal
IOTF	<i>International Obesity TaskForce</i>
IRS	Inibidor da Recaptação de Serotonina
LCDs	<i>Low Calorie Diets</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
MCP-1	Proteína-1 Quimiotática para Macrófagos
MIF	Fator Inibitório da Migração de Macrófago
NCEP-ATP III	National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel III)
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NHIS	<i>National Health Interview Surveys</i>
NHLBI/NAASO	<i>National Institutes of Health/National Heart Lung and Blood Institute, North American Association for the Study of Obesity</i>
NPV	Núcleo Paraventricular
NPY	Neuropeptídeo Y
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAI-I	<i>Plasminogen Inhibitor Activator 1</i>
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCR	Proteína C Reativa
PYY	Polipeptídeo YY
RDW	<i>Red Cell Distribution Width</i>
RI	Resistência à Insulina
SM	Síndrome Metabólica
SNC	Sistema Nervoso Central
SNS	Sistema Nervoso Simpático

TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alpha
U.V.	Ultravioleta
VCM	Volume Corpuscular Médio
VLCDs	<i>Very Low Calorie Diets</i>
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Classificação do sobrepeso e obesidade de acordo com o IMC.....	3
Tabela 2-	Classificação do sobrepeso e obesidade de acordo com o IMC, circunferência abdominal e risco de comorbidades.....	20
Tabela 3-	Parâmetros antropométricos e hemodinâmicos do grupo fluoxetina, antes do tratamento com o fármaco.....	60
Tabela 4-	Parâmetros antropométricos e hemodinâmicos do grupo fluoxetina após o tratamento com o fármaco.....	61
Tabela 5-	Parâmetros antropométricos e hemodinâmicos do grupo placebo, antes do início do tratamento.....	62
Tabela 6-	Parâmetros antropométricos e hemodinâmicos do grupo placebo, após o tratamento proposto.....	63
Tabela 7-	Médias e desvios-padrão (entre parênteses) dos parâmetros antropométricos e hemodinâmicos de ambos os grupos, antes e após o tratamento proposto.....	64
Tabela 8-	Parâmetros metabólicos e bioquímicos do grupo fluoxetina, antes do tratamento com o fármaco.....	65
Tabela 9-	Parâmetros metabólicos e bioquímicos do grupo fluoxetina, após o tratamento com o fármaco.....	67
Tabela 10-	Parâmetros metabólicos e bioquímicos do grupo placebo, antes do tratamento.....	68
Tabela 11-	Parâmetros metabólicos e bioquímicos do grupo placebo, após o tratamento.....	69
Tabela 12-	Médias e desvios-padrão (entre parênteses) dos parâmetros metabólicos e bioquímicos de ambos os grupos, antes e após o tratamento proposto.....	70
Tabela 13-	Parâmetros hematológicos dos pacientes, antes da utilização da fluoxetina.....	72
Tabela 14-	Parâmetros hematológicos do grupo fluoxetina, após a utilização da fluoxetina.....	73

Tabela 15-	Parâmetros hematológicos do grupo placebo, antes do tratamento.....	74
Tabela 16-	Parâmetros hematológicos do grupo placebo, após o tratamento.....	75
Tabela 17-	Médias e desvios-padrão (entre parênteses) dos parâmetros hematológicos de ambos os grupos, antes e após o tratamento proposto.....	76
Tabela 18-	Parâmetro Urina Tipo I do grupo fluoxetina, antes do início do tratamento com o fármaco.....	77
Tabela 19-	Parâmetro Urina Tipo I do grupo fluoxetina, após o tratamento com o fármaco.....	79
Tabela 20-	Parâmetro Urina Tipo I do grupo placebo, antes do início do tratamento.....	81
Tabela 21-	Parâmetro Urina Tipo I do grupo placebo, após o tratamento.....	82
Tabela 22-	Porcentagem de pacientes que relataram anorexia e outras reações adversas, durante os três meses de tratamento com a fluoxetina.....	84
Tabela 23-	Porcentagem de pacientes que relataram anorexia e outras reações adversas, durante os três meses de tratamento com o placebo.....	85
Tabela 24-	Concentrações plasmáticas da fluoxetina (ng/ml plasma) após 1 e 3 meses de tratamento com o fármaco.....	86

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Estrutura molecular da fluoxetina.....	39
Figura 2.	Procedimentos de extração e análise cromatográfica da fluoxetina em plasma.....	55

RESUMO

Guimarães, C. **Tolerabilidade e eficácia da fluoxetina na redução de parâmetros antropométricos e metabólicos em mulheres obesas.** 2006. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.

A obesidade é uma doença crônica que vêm alcançando proporções epidêmicas em todo o mundo. É um fator de risco para inúmeras desordens médicas, morbidade e mortalidade, além de estar também associada a um aumento dos custos socioeconômicos e com saúde. O tratamento a longo prazo, incluindo a farmacoterapia, mostra-se necessário para muitos pacientes obesos. Neste contexto, este trabalho teve a finalidade de avaliar a tolerabilidade e eficácia clínica da Fluoxetina, adjunta a uma dieta de 1.500 Kcal/dia, na redução de parâmetros antropométricos e metabólicos em mulheres obesas. Cloridrato de Fluoxetina (60 mg/dia), foi comparado ao placebo em 19 mulheres obesas, durante 90 dias de tratamento. O grupo Fluoxetina (n=9) apresentou uma redução estatisticamente significativa do peso (-9,24 vs -1,05 kg), IMC (-3,64 vs -0,45 Kg/m²) e circunferência abdominal (-12,3 vs -2,9 cm), em relação ao placebo (n=10). Observou-se ainda uma elevação estatisticamente significativa dos níveis séricos de HDL-colesterol (p< 0,01) no grupo tratado com o fármaco, e uma redução significativa dos níveis plasmáticos de triglicérides (-39,5 vs +18,7 mg/dL) quando comparado ao grupo placebo. As reações adversas mais comumente reportadas pelos pacientes foram insônia, náuseas e sonolência. Concluímos que a Fluoxetina demonstrou ser um fármaco bem tolerado e eficaz na redução de parâmetros antropométricos e metabólicos, prevenindo o desenvolvimento de fatores de risco cardiovasculares e diminuindo morbidade em mulheres obesas.

Palavras-chave: Fluoxetina, Parâmetros Antropométricos e Metabólicos, Tratamento Farmacológico, Obesidade.

SUMMARY

Guimarães, C. **Tolerability and effectiveness of fluoxetine in reducing anthropometric and metabolic parameters in obese women.** 2006. Dissertation (Master) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.

Obesity is a chronic condition that has been reaching epidemic proportions worldwide. It is a risk factor for numerous medical disorders and excessive mortality. Long-term treatment, including pharmacotherapy, may be necessary for many obese patients. This study aimed to assess the tolerability and clinical effectiveness of Fluoxetine, as an adjunct therapy to a 1.500 Kcal/day diet, in reducing anthropometric and metabolic parameters in obese women. Fluoxetine (60 mg/day), was compared to placebo in 19 obese females in a 90-day trial. Fluoxetine therapy (n=9) resulted in a statistically significant greater mean reduction in weight (-9,24 vs -1,05 kg), BMI (-3,64 vs -0,45 Kg/m²) and waist circumference (-12,3 vs -2,9 cm), than placebo group (n=10). There was also an elevation of HDL-cholesterol (p< 0,01) in Fluoxetine group and mean triglycerides levels was reduced (-39,5 vs +18,7 mg/dL) when compared to placebo. Side effects most commonly reported by the patients were insomnia, nausea and somnolence. We concluded that Fluoxetine may provide an effective and well tolerated possibility in reducing anthropometric and metabolic parameters, preventing the development of cardiovascular risk factors and reducing morbidity in obese women.

Key-words: Fluoxetine, Anthropometric and Metabolic Parameters, Pharmacological Treatment and Obesity.

1.1. CONCEITO DE OBESIDADE

As tendências de transição nutricional ocorrida neste século direcionam para uma dieta mais ocidentalizada, a qual, aliada à diminuição progressiva da atividade física, converge para o aumento do número de casos de obesidade em todo o mundo (FRANCISCHI et al., 2000).

A obesidade, ao longo do tempo, tem recebido várias definições, entre elas podemos destacar algumas como o "excesso de gordura corporal" ou ainda "peso 20% acima do ideal". Entretanto, na própria literatura não existe uma definição precisa a respeito do que é peso "ideal" ou do que é "excesso" de peso (HIRSCH, 1997).

Segundo o Consenso Latino-Americano sobre a Obesidade (1998), a obesidade é definida como uma doença crônica não transmissível, progressiva e recorrente, caracterizada por mudança na composição corporal, com um excesso de tecido adiposo e que conduz a um peso total maior do que o saudável.

A Organização Mundial de Saúde (OMS), classifica excesso de peso e obesidade através da mensuração do índice de massa corpórea (IMC), definido como o peso, em quilogramas, dividido pelo quadrado da altura, em metros (kg/m^2). $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ caracteriza excesso de peso, e $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$, caracteriza

obesidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION [WHO], 2003), conforme ilustra a tabela 1.

Tabela 1 - Classificação do sobrepeso e obesidade de acordo com o IMC (WHO, 2004).

CLASSE DA OBESIDADE		IMC (kg/m ²)
ABAIXO DO PESO		< 18.5
NORMAL		18.5 – 24.9
SOBREPESO		25.0 – 29.9
OBESIDADE	I	30.0 – 34.9
	II	35.0 – 39.9
OBESIDADE MÓRBIDA	III	≥ 40.0

Fonte: World Health Organization (WHO), 2003.

A ABESO (Associação Brasileira de Estudos Sobre Obesidade), durante o Congresso Latino-Americano de Obesidade, realizado em 1998, conceituou obesidade como sendo "uma enfermidade crônica que se caracteriza pelo acúmulo excessivo de gordura, a tal nível que comprometa a saúde do indivíduo", e geralmente está relacionada a hábitos alimentares incorretos, sedentarismo e consumo de alimentos com alto valor calórico.

1.2. PREVALÊNCIA DA OBESIDADE

O excesso de peso e a obesidade estão se tornando uma epidemia mundial (MARKS et al., 2004), que afeta praticamente todas as idades e grupos socioeconômicos e ameaça tanto os países desenvolvidos quanto os subdesenvolvidos (WHO, 2003).

Estima-se que mais da metade da população americana com idade igual ou superior a 20 anos apresenta excesso de peso e aproximadamente 25% são obesos (WICKELGREN, 1998).

A International Obesity TaskForce (IOTF) estima que existam cerca de 1.7 bilhões de indivíduos em todo o mundo com excesso de peso ou obesidade, diferindo de estatísticas anteriores que estimavam 1.1 bilhões (JAMES, 2003).

Resultados do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) indicaram a prevalência, nos EUA, de indivíduos com sobrepeso e obesidade desde 1960. A porcentagem de obesos variou pouco entre 1960 e 1980; porém, houve um aumento de indivíduos com excesso de peso de 56% do NHANES III (1988-1994) para 65% do NHANES (1999-2000). Já a obesidade tem aumentado ao longo dos anos, 19.4% em 1997, 20.6% em 1998, 21.5% em 1999, 21.8% em 2000, 23.0% em 2001, 23.9 em 2002 e 23.7 em 2003, naquele país. A obesidade severa ($IMC \geq 40$

Kg/m²) também aumentou significativamente de 2.9% (1988-1994) para 4.7% (1999-2000) (FLEGAL et al., 2002).

A porcentagem de adultos com peso "saudável" diminuiu aproximadamente 10% entre 1960 e 1994, e continuou a diminuir em 8% de 1994 a 2000 (NHANES, 2004).

No Brasil, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2004), 40.6% dos indivíduos com idade ≥ 20 anos estão com excesso de peso, e 11% são obesos. Em 2003, 41.1% e 8.9% dos homens e 40% e 13.1% das mulheres adultas apresentavam excesso de peso e obesidade, respectivamente.

De acordo com a WHO (2002), ocorrem, em todo o mundo, mais de 2.5 milhões de mortes ao ano relacionadas ao excesso de peso, das quais 220.000 na Europa e 300.000 nos EUA.

O número estimado de mortes anuais atribuídas à obesidade em adultos, nos EUA, oscila entre 280.000 e 325.000, sendo mais de 80% entre indivíduos com $IMC \geq 30$ kg/m² (ALLISON et al., 1999a).

A despeito desses dados, a maioria dos governos tem ignorado a obesidade como um dos maiores riscos à saúde que está afetando a população mundial (DEITEL, 2003).

1.3. OBESIDADE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

O sobrepeso é, atualmente, uma condição comumente encontrada na infância e adolescência (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION [IDF], 2004), presente tanto em países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento. Estima-se que haja, em todo o mundo, cerca de 17.6 milhões de crianças com idade inferior a 5 anos apresentando sobrepeso (WHO, 2003).

Segundo resultados do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), o sobrepeso entre crianças e adolescentes permaneceu estável entre 1960 e 1980. Entretanto, do NHANES II (1976-80) para o NHANES III (1988-94), a prevalência de sobrepeso entre crianças de 6-11 anos aumentou de 7% para 11%, e entre adolescentes de 12-19 anos houve um aumento de 5% para 11%. Além disso, as estimativas do NHANES (1999-2002) sugerem que, desde 1994 o sobrepeso entre crianças e adolescentes tem aumentado em proporções ainda maiores, de 11% para 16%.

O Brasil é o exemplo de um país em desenvolvimento onde a obesidade vem se tornando um sério problema de saúde na população infantil. Segundo dados do Ministério da Saúde, entre as crianças e adolescentes, a obesidade cresceu 240%

nas últimas duas décadas (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA [ABRAN], 2005).

Muitas comorbidades associadas à obesidade e freqüentemente encontradas em indivíduos adultos estão se tornando cada vez mais prevalentes entre crianças e adolescentes, entre elas a intolerância à glicose, hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemias, diabetes mellitus tipo II (DM2) (SINHA et al., 2002) e síndrome metabólica, entre outras (TEN; MACLAREN, 2004).

Tantos dados requerem uma atenção especial, uma vez que adolescentes com excesso de peso têm 70% mais chance de tornarem-se adultos igualmente com excesso de peso ou obesos, e essa condição aumenta para 80% se um ou ambos os pais também apresentarem tais condições (IDF, 2004).

Não há um consenso sobre qual intervenção seria mais eficaz na redução da obesidade infantil. Entretanto, algumas mudanças precisam ser adotadas para evitar essa condição, entre elas o tamanho da porção do alimento, o consumo de alimentos altamente calóricos e o estilo de vida sedentário (GORAN; TREUTH, 2001).

1.4. CONSEQÜÊNCIAS ECONÔMICAS DA OBESIDADE

Em 1990, os custos diretos e indiretos associados à obesidade, nos EUA, foram de \$45.8 bilhões e \$23 bilhões, respectivamente (WOLF; COLDITZ, 1994).

Já em 1995, nos EUA, estimou-se o custo total atribuído à obesidade em \$99.2 bilhões de dólares, desses, \$51.64 bilhões com custos diretos atribuídos à obesidade (WOLF; COLDITZ, 1998), sendo que para os indivíduos com idade entre 20 e 85 anos, foi equivalente a 4.32% de todos os custos diretos com a saúde (ALLISON et al., 1999b). Segundo dados do National Health Interview Survey (NHIS, 2002), os custos com produtividade atribuídos a obesidade ($IMC \geq 30$ kg/m^2) foram de \$3.9 bilhões e refletiram em 39.2 milhões de dias perdidos de trabalho, a cada ano.

De acordo com David et al., (1999), a obesidade leve (IMC 30-34.9 kg/m^2), moderada (IMC 35-39.9 kg/m^2) e severa ($IMC \geq 40$ kg/m^2) aumentam os custos relacionados às suas principais comorbidades (HAS, hipercolesterolemia, DM2, doença coronariana e infarto), em 20, 50 e 100% respectivamente.

1.5. ETIOLOGIA DA OBESIDADE

O excesso de peso e a obesidade resultam de um desequilíbrio energético durante um longo período de tempo, proveniente de uma combinação de diversos fatores, que resultam no consumo exagerado de calorias, quando comparadas à energia despendida (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION [CDC], 2003).

Embora a patogênese da obesidade ainda não esteja bem esclarecida, acredita-se que fatores genéticos, metabólicos, sociais e ambientais desempenhem um papel importante no seu desenvolvimento e progressão (STUNKARD, 1996).

A etiologia da obesidade está centrada em dois fatores principais: no excesso de alimentação ingerida, sem um concomitante aumento de energia despendida e no aumento do sedentarismo (PI-SUNYER, 2003).

A obesidade surge em consequência de um grupo heterogêneo de condições com múltiplas causas que são, ao final, expressadas no fenótipo obeso (JEBB, 1997). O componente genético existe, mas pode ser atenuado ou exacerbado por fatores não genéticos.

1.6. COMORBIDADES ASSOCIADAS À OBESIDADE

Há uma vasta bibliografia evidenciando a associação entre o excesso de peso e a obesidade com outros problemas de saúde, tais como resistência à insulina, intolerância à glicose, DM2, HAS, dislipidemias, síndrome da apnéia noturna, osteoartrite, hiperuricemia, doença respiratória, doença da vesícula biliar, desordens psicológicas, doença coronariana, falência cardíaca, arritmia cardíaca e irregularidade menstrual (PI-SUNYER, 1999; MUST, 1999; FRANCISCHI et al., 2000; CATERSON et al., 2004; CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION [CDC], 2004).

Resultados de um estudo com a finalidade de determinar a associação entre o IMC e a taxa de mortalidade em 115.195 mulheres americanas com idade entre 30-55 anos, documentaram 4.726 mortes, das quais 881 por doença cardiovascular (DCV), 2586 por câncer e 1259 por outras causas. Observou-se ainda, que um ganho de peso de 10kg ou mais desde os 18 anos de idade esteve associado a um aumento da mortalidade na vida adulta (MANSON et al., 1995).

Um outro estudo, avaliando a relação entre o peso e as comorbidades associadas à obesidade em 16.884 adultos americanos com IMC superior a 25 kg/m² comprovou que, em ambos os sexos, a HAS foi a comorbidade mais

comumente encontrada, tendo sua prevalência aumentada com o aumento da obesidade, assim como DM2, cálculo biliar e osteoartrite. A hipercolesterolemia foi observada em ambos os sexos, mas não se observou relação com o grau de obesidade (MUST et al., 1999).

A obesidade também está relacionada a um aumento no número de problemas de saúde mental, como depressão, transtornos alimentares, baixa auto-estima devido à imagem corporal e outras doenças (RICHARDS et al., 2000; HILL & BILLINGTON, 2002; CDC, 2004), trazendo implicações sociais, pois os pacientes obesos sentem-se penalizados pela sociedade por estarem acima do peso, relatando ouvirem comentários constrangedores a respeito da sua condição, além de dificuldades para encontrar emprego (MURPHRE, 1994).

1.7. OBESIDADE, RESISTÊNCIA À INSULINA E SÍNDROME METABÓLICA

Paralelamente ao excesso de peso e à obesidade, aumentam as doenças metabólicas a eles relacionadas. A síndrome metabólica (SM), um conjunto de alterações associadas ao excesso de peso é, talvez, o seu mais expressivo estado de doença (GODOY-MATOS et al., 2005).

É compreensível que as várias anormalidades relacionadas à SM se traduzam em dificuldade para formar uma definição (GODOY-MATOS et al., 2005), ainda que dois principais critérios de diagnóstico estejam sendo adotados: o do *Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on the Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults* (NCEP-ATP III) e o da Organização Mundial da Saúde (OMS). A SM tem sido descrita como um conjunto de desordens metabólicas e fatores de risco cardiovascular (MATOS et al., 2003). Tais fatores incluem: HAS, dislipidemias (LDL-colesterol e triglicérides altos e HDL-colesterol baixo), alteração do metabolismo glicídico (hiperinsulinemia, DM2 e resistência à insulina) e microalbuminúria (DUARTE et al., 2005). A resistência à insulina (RI) é a base da SM e o elo de ligação entre os seus diversos componentes (GODOY-MATOS et al., 2005).

A causa da SM está associada a componentes genéticos e ambientais (LOPES, 2003), sendo a obesidade visceral um dos mais importantes aspectos fisiopatológicos (MATOS; MOREIRA; GUEDES, 2003). Assim, mediante influências ambientais, endócrinas e da idade, indivíduos geneticamente predispostos virão a apresentar a SM na sua plenitude, expressando-se então o impacto da gordura visceral sobre doenças associadas (ROSA et al., 2005).

Muitos estudos demonstram, ainda, que o acúmulo de tecido adiposo visceral esteja na base do processo de RI (LEE, 2001), porém, nem todas as ações da insulina parecem estar comprometidas, sendo a resistência maior para o efeito da insulina sobre o metabolismo dos carboidratos, especialmente a captação de glicose pelas células periféricas e a supressão da neoglicogênese hepática. Já os efeitos sobre o metabolismo das proteínas e dos lipídeos parecem estar menos comprometidos na obesidade (DUARTE et al., 2005).

A RI desencadeia uma série de anormalidades no metabolismo lipídico como aumento na síntese de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL-colesterol), conduzindo à hipertrigliceridemia e à conseqüente elevação na síntese de lipídeos endógenos (FRANCISCHI et al., 2000), além da inibição da lipase lipoprotéica (DUARTE et al., 2005).

O aumento dos ácidos graxos circulantes, somado a hiperglicemia, aumenta consideravelmente o risco para lesões no endotélio vascular, induzindo aos distúrbios cardiovasculares. A obesidade também pode conduzir ao desenvolvimento de DM2, primariamente através da condição de RI e hiperinsulinemia freqüentemente encontradas nos pacientes obesos (DUARTE et al., 2005).

1.8. TECIDO ADIPOSEO E OBESIDADE

No indivíduo obeso, os depósitos de tecido adiposo estão aumentados, assim como o volume das células adiposas (HERMSDORFF; MONTEIRO, 2004).

Considerando que o tecido adiposo é um órgão dinâmico que secreta vários fatores, como proteínas, metabólitos e hormônios (GIMENO; KLAMAN, 2005), a descoberta da secreção elevada desses fatores, na maioria pró-inflamatórios, pelo excesso de tecido adiposo na obesidade, revelou-se como a primeira possível evidência da existência de uma relação direta entre obesidade e inflamação subclínica sistêmica (SCHERER, 2005).

Além disso, estudos recentes demonstram que, na obesidade, o tecido adiposo está infiltrado por macrófagos (WEISBERG et al., 2003). O mecanismo ainda não está completamente elucidado, porém dois fatores secretados em quantidades substanciais pelos adipócitos de indivíduos obesos demonstraram-se muito importantes nesse processo, são eles a proteína-1 quimiotática para macrófagos (MCP-1) e o fator inibitório da migração de macrófago (MIF) (SKURK et al., 2005). Essa presença exacerbada de macrófagos no tecido adiposo resulta na amplificação do processo inflamatório (TRAYHURN, 2005)

Quanto à distribuição de gordura corporal, a obesidade pode ser classificada em quatro tipos, dentre os quais pode-se inferir um perfil de risco metabólico ou cardiovascular. O tipo I (difusa), caracteriza-se pelo aumento generalizado do tecido adiposo (risco +). O tipo II (central ou andróide), caracteriza-se pelo excesso de adiposidade subcutânea na região tronco-abdominal (risco +++). O tipo III (intra-abdominal ou visceral), caracteriza-se por um excesso de gordura na região abdominal, mais especificamente no compartimento visceral (risco ++++). E o tipo VI (gluteofemoral ou ginóide), caracteriza-se pelo excesso de gordura na região gluteofemoral (baixo risco) (GODOY-MATOS et al., 2005).

Existem consideráveis diferenças funcionais entre os diversos compartimentos (MONTAGUE; O'HAHILLY 2000), assim como diferentes secreções de adipocinas (HERMSDORFF; MONTEIRO, 2004). Tanto a captura de triglicérides como a resposta lipolítica a sinais do SNS estão aumentadas no tecido adiposo visceral em relação aos demais (WAJCHENBERG, 2000). Além disso, o tecido adiposo visceral secreta níveis mais elevados de adipocinas ligadas a processos pró-inflamatórios e possivelmente, níveis mais baixos de adiponectina, além de ser o mais resistente à ação de antilipólise insulino-induzida (HERMSDORFF; MONTEIRO, 2004).

As adipocinas, secretadas em excesso no indivíduo obeso, estão envolvidas em uma grande variedade de processos fisiológicos, incluindo apetite, balanço energético, homeostase da glicose, metabolismo lipídico, regulação da pressão arterial, homeostase e angiogênese (RAJALA; SHERER, 2003). Também estão relacionadas, direta ou indiretamente, ao desenvolvimento de um processo inflamatório sistêmico subclínico, que representa o elo entre obesidade, DCV e comorbidades como dislipidemias, DM2, HAS, aterosclerose e SM (HERMSDORFF; MONTEIRO, 2004; SCHERER, 2005).

Muitas dessas adipocinas estão sendo investigadas, pois parecem contribuir, ainda, na fisiopatologia da SM, caracterizada pela presença de adiposidade central, resistência à insulina, dislipidemia, HAS, inflamação crônica e um estado pró-trombótico (GIMENO; KLAMAN, 2005).

O tecido adiposo é a principal fonte ou exerce controle direto na expressão da maioria dos mediadores inflamatórios circulantes, tais como a proteína-C reativa (PCR), o *plasminogen inhibitor activator 1* (PAI-1), a resistina, o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), a interleucina-1 (IL-1), a interleucina-6 (IL-6), a angiotensina-I e a proteína estimulante de acilação (ASP). A produção desses marcadores inflamatórios tem sido associada com o DM2 e inflamação em diversos estudos,

enquanto têm sido reportadas correlações negativas entre marcadores inflamatórios e HDL-colesterol (PICKUP, 2004).

A leptina, hormônio secretado pelo tecido adiposo, tem ação anorexígena e reguladora do balanço energético, limitando o acúmulo de energia (WYNNE; STANLEY; BLOOM., 2004). Porém, estudos mais recentes têm associado a leptina a ações cardiovasculares e renais, como a ativação generalizada SNS, efeito pró-inflamatório, pró-trombótico, proliferativo e de calcificação vascular, que contribuem para o desenvolvimento de DCV (SHARMA; McNEILL, 2005). Este hormônio exibe uma secreção aumentada na obesidade, porém os indivíduos obesos parecem apresentar resistência aos efeitos metabólicos da leptina, o que limita seu uso terapêutico como agente anorexígeno (GORDEN; GAVRILOVA, 2003).

Já a adiponectina, proteína produzida pelo tecido adiposo, e que age como fator cardioprotetor, antiinflamatório, anti-aterogênico e que aumenta a sensibilidade à insulina, tem sua secreção diminuída no indivíduo obeso (HERMSDORFF; MONTEIRO, 2004; GIMENO; KLAMAN, 2005).

Claramente, a adiposidade intra-abdominal exerce um papel crítico no desenvolvimento e na progressão de uma ampla gama de fatores de risco cardiometabólicos. Um mecanismo já consolidado é o de que a lipólise nos adipócitos leva à produção de AGL a partir dos triglicerídeos. A adiposidade intra-abdominal é tida

como grande contribuinte para os níveis portais de AGL e a relação anatômica entre a adiposidade intra-abdominal e o fígado, por intermédio da veia porta, pode substancialmente aumentar a exposição hepática aos AGL além dos níveis esperados para os níveis sistêmicos de AGL.

No fígado, o AGL inibe a ligação e a degradação da insulina. Isso induz a resistência à insulina hepática, que leva a uma produção aumentada de glicose hepática e hiperinsulinemia. Adicionalmente, os AGL também afetam o metabolismo lipídico hepático, estimulando a produção hepática de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL-colesterol) ricas em triglicérides, levando a um aumento de partículas aterogênicas pequenas e densas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-colesterol) e a uma redução nas lipoproteínas de alta densidade (HDL-colesterol). Assim, altos níveis de AGL, particularmente quando derivados da adiposidade intra-abdominal, podem ter um impacto substancial no risco cardiometabólico, promovendo tanto dislipidemia quanto resistência à insulina.

1.9. AVALIAÇÃO DA OBESIDADE

A obesidade pode ser avaliada através de métodos antropométricos (GOKCEL, et al., 2002).

Em nível ambulatorial, a determinação do IMC é um método prático, rápido, barato e que provê uma aceitável aproximação da quantidade de gordura corporal, correlacionada com morbidade e mortalidade (STUNKARD, 1996). Variações no IMC representam a massa magra ou adiposa, porém não representam a distribuição do tecido adiposo (SEIDELL, 2001).

Doenças secundárias e distúrbios endócrinos associados com a obesidade visceral têm sido cada vez mais caracterizados. Entre as técnicas mais efetivas para a avaliação da obesidade visceral estão a ressonância magnética, a tomografia computadorizada e a medida da circunferência abdominal sendo, essa última, a medida antropométrica mais utilizada na prática clínica (STUNKARD, 1996), refletindo tanto a gordura total quanto a abdominal (SEIDELL, 2001).

A circunferência abdominal é mensurada, segundo a OMS, com o auxílio de uma fita métrica horizontalizada e posicionada na metade da distância entre a última costela e a crista ilíaca, em posição de inspiração não forçada. Do ponto de vista quantitativo, valores superiores a 88 e 102 cm para mulheres e homens respectivamente, podem aumentar as chances do aparecimento de comorbidades relacionadas à obesidade (LEAN, HANS, MORRISON, 1995; MACDONALD, 2000; WHO, 2003) (tabela 2).

Tabela 2 - Classificação do sobrepeso e obesidade de acordo com o IMC, circunferência abdominal e risco de comorbidades.

CLASSIFICAÇÃO DO SOBREPESO E OBESIDADE DE ACORDO COM IMC, CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL E RISCOS DE COMORBIDADES.				
		<i>Risco de comorbidade*, relacionada com o peso e circunferência abdominal</i>		
	<i>IMC (kg/m²)</i>	<i>Classe da Obesidade</i>	<i>Homem ≤102cm Mulher ≤88cm</i>	<i>> 102 cm > 88 cm</i>
Abaixo do Peso	< 18.5		-	-
Normal	18.5 – 24.9		-	-
Sobrepeso	25.0 – 29.9		Aumentado	Alto
Obesidade	30.0 – 34.9	I	Alto	Muito Alto
	35.0 – 39.9	II	Muito Alto	Muito Alto
Obesidade Mórbita	≥ 40.0	III	Extremamente	Extremamente
			Alto	Alto

*Relativo a valores de peso e circunferência abdominal normais, comorbidade tais como DM2, HAS e DCV.

Fonte: World Health Organization (WHO), 2003.

Em suma, os indicadores antropométricos como o IMC e a circunferência abdominal têm se revelado importantes instrumentos na avaliação e monitoramento das comorbidades associadas à obesidade (SEIDELL, 2001).

Entretanto, como os métodos antropométricos possuem algumas limitações, foi sugerido por Ellis (2000) a utilização de análises eletrônicas associadas a esses métodos, como a bioimpedância (impedância bioelétrica). A vantagem da bioimpedância é reduzir os erros dependentes do operador e o seu funcionamento está baseado nas diferentes propriedades elétricas dos tecidos do organismo, pois o aparelho gera uma corrente elétrica de baixa voltagem, que se desloca através do corpo entre dois eletrodos colocados no indivíduo (ELLIS, 2000).

1.10. BENEFÍCIOS DA REDUÇÃO DE PESO

O tratamento do excesso de peso e da obesidade está baseado em evidências que os associam ao aumento das taxas de morbidade e mortalidade, e que demonstram que a redução do peso reduz fatores de risco para o desenvolvimento de outras doenças relacionadas à obesidade, ou ajuda a tratá-las (AMERICAN SOCIETY FOR CLINICAL NUTRITION, 1998).

Embora a maioria dos pacientes esforce-se para atingir o peso "ideal", evidências comprovam que, mesmo perdas discretas de 5% a 15% do peso inicial do paciente produzem benefícios, a curto-prazo, para diversas complicações médicas relacionadas à obesidade, tais como DM2, HAS e dislipidemias (BLACKBURN, 1995;).

Segundo o Consenso Latino-Americano sobre a Obesidade, a diminuição progressiva do peso diminui a taxa de mortalidade por DCV em 50% e melhora a condição de osteoartrite, assim como perdas de 3 a 5 kg reduzem a necessidade de utilizar medicamentos em aproximadamente 50% dos pacientes hipertensos.

1.11. OBESIDADE E DEPRESSÃO

A palavra depressão, na linguagem coloquial, é utilizada para designar tanto um estado afetivo normal, a tristeza, como também um sintoma, uma doença ou uma síndrome. A tristeza constitui-se uma resposta humana a situações cotidianas como perdas, desapontamentos, derrotas, entre outras. Como sintoma, pode ocorrer em diversos quadros clínicos como demência, esquizofrenia, alcoolismo, doenças clínicas entre outras. Como síndrome, a depressão inclui não apenas alterações do humor, mas também cognitivas, psicomotoras e vegetativas (sono, apetite, etc). Por fim, como doença, incluem alterações principalmente como o transtorno depressivo maior, melancolia e a depressão integrante do transtorno bipolar (MOREIRA et al, 2003; GODOY-MATOS et al., 2005).

Ainda que esteja claro que a vulnerabilidade à obesidade é amplamente determinada biologicamente, seus correlatos psicológicos podem ser altamente relevantes (GODOY-MATOS et al., 2005). Vários estudos têm demonstrado a existência de uma relação entre obesidade e depressão, entretanto, pouco se conhece sobre ela, e nenhum estudo, isoladamente, foi capaz de desvendá-la, uma vez que diversas variáveis parecem estar envolvidas nesta co-existência (STUNKARD; FAITH; ALLISON, 2003).

A identificação dos fatores envolvidos na relação existente entre obesidade e depressão certamente levará a intervenções farmacológicas mais eficazes (STUNKARD; FAITH; ALLISON, 2003).

Um gradual ganho de peso sugere um descontrole do sistema regulatório de neurotransmissores monoaminérgicos envolvidos na regulação do balanço energético, com função serotoninérgica insuficiente. Vários estudos evidenciaram essa alteração em pacientes com depressão. Nesses pacientes, o tratamento com fármacos que aumentam a disponibilidade de serotonina nas sinapses revelou-se eficaz. Assim sendo, sugere-se que a obesidade e a depressão sejam manifestações diferentes do mesmo distúrbio no sistema nervoso central (SNC): deficiência de serotonina (ROSMOND, 2004).

Um número emergente de estudos tem demonstrado os efeitos da depressão sobre diversos órgãos sensíveis aos efeitos do excesso de cortisol (BROWN; VARGHESE; McEWEN, 2004).

Determinados indivíduos com depressão apresentam níveis elevados de estresse, que podem, por sua vez, promover a obesidade nesses indivíduos (STUNKARD; FAITH; ALLISON, 2003). O mecanismo fisiológico através do qual o estresse leva à depressão e à obesidade, pode ser explicado pelo fato de que ele ativa o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e o sistema nervoso simpático

(BJORNTORP, 2001) elevando, assim, os níveis de cortisol e suas conseqüências, já bem demonstradas, no organismo (STUNKARD; FAITH; ALLISON, 2003), entre elas a redistribuição do tecido adiposo para a região abdominal (HARDMAN; LIMBIRD, 2001).

O excesso de glicocorticóides também induz a um aumento na ingestão alimentar e na secreção de leptina, levando a uma situação de resistência à leptina (BJORNTORP, 2001). Sugere-se ainda que o cortisol em excesso também possa estimular o neuropeptídeo Y (NPY), um dos mais potentes e bem caracterizados peptídeos orexígenos (BJORNTORP, 2001).

Além disso, diversos estudos têm demonstrado que muitas doenças encontradas em pacientes depressivos são, ao menos em parte, influenciadas por uma hiperatividade do eixo HPA, e conseqüente hipercortisolemia. Essas doenças são condições comumente encontradas em pacientes com síndrome de Cushing, como dano cognitivo, DM2, osteoporose, HAS e aumento da relação cintura-quadril. Sendo assim, tais pacientes também estão mais suscetíveis ao desenvolvimento da síndrome metabólica (BROWN; VARGHESE; McEWEN, 2004).

Alguns estudos têm confirmado a associação entre depressão e aumento de gordura intra-abdominal (BROWN; VARGHESE; McEWEN, 2004). Thakore et al (1997) estudaram os efeitos da hipercortisolemia na distribuição da gordura

corporal em mulheres depressivas, demonstrando, através de tomografia computadorizada, que a gordura intra-abdominal era mais do que o dobro nas pacientes depressivas, em relação ao grupo controle. Weber-Hamann et al (2002) demonstraram que pacientes depressivos hipercortisolêmicos apresentavam maior gordura intra-abdominal quando comparados a pacientes com níveis normais de cortisol. Epel et al (2000), demonstraram, ainda, que mulheres com relação cintura-quadril elevada secretavam mais cortisol, em resposta a um teste de estresse social, quando comparadas a mulheres com baixa relação cintura-quadril, evidenciando que a gordura abdominal está associada a uma resposta exagerada do cortisol ao estresse.

Na literatura, a presença da depressão, isoladamente, como preditor da obesidade não é consenso. Entretanto, as relações existentes entre ambas as doenças são mais prováveis entre os indivíduos com graus mais elevados de depressão (STUNKARD; FAITH; ALLISON, 2003).

Considerando o grau de obesidade, existem evidências de uma maior associação entre ambas as patologias em indivíduos obesos severos (STUNKARD; FAITH; ALLISON, 2003).

Diversos estudos relataram que a relação entre obesidade e depressão difere entre homens e mulheres, mostrando-se uma relação negativa e positiva, respectivamente (ITSVAN; ZAVELA; WEIDNER, 1992; FAITH et al., 2001).

A predisposição genética também está presente em alguns indivíduos, onde um determinado grupo de genes é capaz de promover o desenvolvimento de ambas as doenças. Existe, ainda, uma correlação determinada por fatores ambientais em comum entre obesidade e depressão (STUNKARD; FAITH; ALLISON, 2003).

Alguns estudos têm demonstrado que a exposição, durante a adolescência, a adversidades tais como abuso sexual e físico estão associados a um aumento na incidência da obesidade (FELITTI, 1993; WILLIAMSON et al., 2002) e da depressão (HARRIS, 2001) durante a vida adulta.

A dieta e a atividade física estão entre as maiores determinantes da obesidade e sua relação com a depressão, uma vez que o sedentarismo é característica de muitos indivíduos depressivos e induz ao ganho de peso. Além disso, a atividade física tem sido utilizada, com algum sucesso, no tratamento da depressão (PALUSKA; SCHWENK, 2000).

1.12. TRATAMENTO DA OBESIDADE

No passado, a obesidade não era considerada uma doença crônica, mas sim uma condição atribuída à falta de força de vontade ou de disciplina (BOUCHARD; PERUSSE, 1993). Por muitos anos o seu tratamento limitou-se quase que exclusivamente a técnicas comportamentais para reduzir a ingestão alimentar e aumentar a atividade física, que se demonstraram pouco efetivas a longo prazo (ATKINSON, 1998). Atualmente, estudos sugerem que fatores genéticos são responsáveis por 20-50% dos casos de obesidade na população, complementados por fatores bioquímicos e metabólicos, que se apresentam de forma diferente entre indivíduos obesos e não obesos (BOUCHARD; PERUSSE, 1993).

Existe atualmente uma variedade de modalidades para o tratamento da obesidade, entre elas: modificação do estilo de vida (modificação dos hábitos alimentares e atividade física), terapia comportamental (técnicas que facilitem a adesão dos pacientes ao propósito acima descrito), dietas com baixas calorias, terapia medicamentosa, cirurgia, ou a combinação dessas modalidades (SEIDELL, 1996; STUNKARD, 1996; NHLBI/NAASO, 2000; FABRICATORE; WADDEN, 2003).

O objetivo do tratamento da obesidade é, acima de tudo, melhorar a qualidade de vida do paciente (ATKINSON, 1998).

1.12.1. DIETA

Intervenções na alimentação do paciente são utilizadas para criar um balanço energético negativo (número de calorias ingeridas inferiores ao número de calorias despendidas), através da redução na energia diária ingerida para valores inferiores à energia diária despendida (FABRICATORE; WADDEN, 2003).

A dieta deve ser planejada individualmente, levando em consideração o grau de obesidade do paciente a fim de criar um déficit de 500 a 1000 kcal/dia (CLINICAL GUIDELINES ON THE IDENTIFICATION, EVALUATION, AND TREATMENT OF OVERWEIGHT AND OBESITY IN ADULTS, 1998). Essas são chamadas *low calorie diets* (LCDs), e resultam em uma perda de peso de aproximadamente 500g/semana (KATSIAMBROS, 2000). Já as chamadas *very low calorie diets* (VLCDs) (menos de 800 Kcal/dia), promovem uma perda de peso de 15-25% em 8-16 semanas, porém não devem ser utilizadas rotineiramente, pois requerem supervisão médica e suplementação de nutrientes (FABRICATORE, WADDEN, 2003).

O guia NHLBI/NAASO recomenda uma dieta de 1.000 a 1.200 kcal/dia para a maioria das mulheres e uma dieta de 1.200 a 1.500 kcal/dia para a maioria dos homens e para mulheres que praticam atividade física regular ou pesam mais de 75

kg. Segundo o guia a LCD, demonstrou ser mais efetiva a longo prazo do que a VLCD, e deveria conter: gorduras (30% ou menos), proteínas (15%), carboidratos (55% ou mais) e fibras (20-30 g/dia). A ingestão adequada de água também é muito importante e evita a hiperuricemia (KATSILAMBROS, 2000).

1.12.2. ATIVIDADE FÍSICA

O sedentarismo está intimamente associado à obesidade e parece ser um fator de risco independente no desenvolvimento de DCV (ABATE, 2000).

A atividade física é parte importante dentro de um programa de redução de peso, pois apesar de não levar a uma perda de peso substancial como a dieta, o exercício é muito importante na manutenção do peso, aumento da energia despendida, melhora dos parâmetros metabólicos (níveis de glicose, lipídeos e insulina) e redução do risco de DCV e DM2, entre outros (FABRICATORE; WADDEN, 2003; KATSILAMBROS, 2000;).

A atividade física melhora uma desordem muito comumente associada à obesidade, e que têm sido relacionada à maioria das outras comorbidades encontradas na obesidade: a resistência insulínica (ABATE, 2000).

O tipo, duração e intensidade da atividade física vai depender de diversos fatores principalmente como idade e capacidade fisiológica do paciente etc, devendo, portanto, ser individualizada e aumentada gradativamente ao progresso do paciente. Inicialmente, níveis moderados de atividade física de 30-45 minutos, 3 a 5 dias por semana, são os mais indicados. No entanto, deve-se ter cuidados com o excesso de atividade física, pois essa situação pode ocasionar lesões, principalmente em pacientes idosos (NHLBI/NAASO, 2000).

1.12.3. TRATAMENTO CIRÚRGICO

O procedimento cirúrgico é uma opção para a perda de peso em pacientes obesos severos ($IMC \geq 40$) ou com $IMC \geq 35$ em presença de comorbidades (GASTRINTESTINAL SURGERY FOR SEVERE OBESITY, 1992), revelando-se mais efetivo, em relação aos métodos não cirúrgicos, para esses pacientes (SHEKELLE et al., 2004).

Essa modalidade de tratamento deve ser reservada para pacientes que não obtiveram sucesso na redução do peso corporal com as modalidades mais conservadoras como dieta, atividade física e terapia farmacológica (GASTRINTESTINAL SURGERY FOR SEVERE OBESITY, 1992). O tratamento

através de cirurgia deve ser utilizado somente em pacientes bem informados e motivados, com riscos operatórios aceitáveis e acompanhados por uma equipe multidisciplinar (OMS, 2004).

Vários métodos cirúrgicos diferentes estão disponíveis para o tratamento da obesidade, geralmente com base na restrição da ingestão de energia, na má absorção ou na má digestão do alimento ou em uma combinação de ambos (OMS, 2004).

As taxas de mortalidade alcançam menos de 1% em alguns centros cirúrgicos, porém são maiores em outros. Além disso, um número substancial de complicações e reações adversas estão associadas aos métodos cirúrgicos (GASTRINTESTINAL SURGERY FOR SEVERE OBESITY, 1992).

Essa modalidade de tratamento proporciona, na maioria dos pacientes, uma manutenção da perda de peso por mais de cinco anos, e uma notável reversão em comorbidades como DM2, HAS, retorno da fertilidade e melhora da qualidade de vida; sendo de fundamental importância o acompanhamento médico de tais pacientes pelo resto da vida (THE PRACTICAL GUIDE IDENTIFICATION, EVALUATION AND TREATMENT OF OVERWEIGHT AND OBESITY IN ADULTS, 2000).

1.12.4. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

O primeiro fármaco utilizado no tratamento da obesidade foi o hormônio tireoidiano, em 1893 e amplamente utilizado até a II Guerra Mundial, porém atualmente contra-indicado para essa finalidade. Posteriormente foi utilizado o dinitrofenol, com propriedade de aumentar o metabolismo, porém esse fármaco foi abandonado por apresentar severas reações adversas como neuropatia e catarata. A dextroanfetamina foi introduzida em 1937 e ficou conhecida como a "pílula da felicidade" por várias décadas, até verificar-se que foi responsável por inúmeras mortes (BRAY, 2000; WANGSNESS, 2000). Tudo isto fez, durante muito tempo, do tratamento farmacológico uma opção terapêutica controversa e sujeita a muitas críticas (MANCINI; HALPERN, 2002).

Na década de 1980, estudos embasaram a teoria de que pacientes tratados com a combinação de fármacos teriam mais sucesso na redução e manutenção do peso corporal quando comparados com placebo. Assim, introduziu-se nos EUA, na década de 1990 o uso combinado de dois fármacos: a fentermina e a fenfluramina. Porém, em 1997 a fenfluramina foi retirada do mercado após estudos associando o seu uso ao desenvolvimento de doença valvular cardíaca (WANGSNESS, 2000).

Desde então, dois fármacos com diferentes mecanismos de ação foram aprovados pelo FDA para o tratamento da obesidade, são eles a sibutramina (inibidor da recaptção de noradrenalina e serotonina que age no centro da fome localizado no hipotálamo) e o orlistat (inibidor da lipase pancreática). Porém, a pesquisa em busca de novos fármacos continua e mais de trinta fármacos em potencial estão sendo investigados, no entanto, poderá demorar anos até que se prove sua eficácia e segurança no tratamento da obesidade (WANGSNESS, 2000).

A aceitação da farmacoterapia como adjuvante na dieta e na mudança comportamental, proposta no tratamento da obesidade, é um fenômeno emergente, estimulado pelos avanços no entendimento das bases biológicas da regulação do peso corporal, além de revelar-se seguro e eficiente na manutenção do peso a longo prazo (RYAN, 1996).

A terapia farmacológica, após anos de esquecimento, está atraindo cada vez mais interesse e acredita-se que se tornará a modalidade de escolha no tratamento da obesidade (ATKINSON, 1998), sendo recomendada como parte de um programa abrangente de redução do peso, incluindo dieta alimentar e atividade física, para pacientes com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ na presença de doenças associadas, ou para pacientes que não obtiveram uma perda de peso satisfatória com as modalidades mais conservadoras (FABRICATORE; WADDEN, 2003; DASTANI;

BROWN; O'DONNEL, 2004). Além disso, muitos pacientes mostram-se insatisfeitos com o tratamento tradicional, que inclui consultas médicas periódicas, educação nutricional, mudanças no estilo de vida e atividade física (MURPHREE, 1994).

Apesar disso, deve-se salientar que nem todos os pacientes respondem à terapia medicamentosa. Se não houver uma perda de 2 kg no primeiro mês de tratamento, provavelmente sua resposta a longo prazo será baixa, e esse pode ser um critério para a descontinuação do tratamento para o paciente (NHLBI/NAASO, 2000).

A obesidade resulta de um estoque aumentado de gordura no organismo, gerada por um desequilíbrio energético, conforme discutido anteriormente. Portanto, a redução da gordura depende de um balanço energético negativo, onde o gasto supere o consumo de energia, levando à perda de peso. Entretanto, é possível reduzir a gordura corporal sem diminuir o peso, quando há ganho de massa muscular, por exemplo. Assim, a ênfase no tratamento da obesidade deve ser dada à redução do tecido adiposo, e não somente à redução do peso corporal (FRANCISCHI et al., 2000).

Os agentes farmacológicos atualmente disponíveis para o tratamento da obesidade agem por diferentes mecanismos que alteram o balanço energético através da diminuição da ingestão de alimentos pela inibição do apetite (fármacos

anorexígenos), ou aumentando a energia despendida por acelerar o metabolismo basal (termogênicos), ou pela redução da absorção de nutrientes a partir do trato gastrointestinal (Orlistat), (YANOVSKI, 1996; KORDIK; REITZ, 1999).

1.12.4.1. FÁRMACOS ANOREXÍGENOS

Fármacos supressores do apetite ou anorexígenos, como são conhecidos, agem diretamente no SNC aumentando a secreção ou inibindo a recaptção de neurotransmissores cerebrais como a noradrenalina, serotonina e dopamina (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2000).

Desde o primeiro tratamento farmacológico para o controle da obesidade, realizado em 1893, tem sido relatado, na literatura, um número cada vez maior de reações adversas provocadas por fármacos dotados de atividade anorexígena. Dessa forma, torna-se necessário bastante cautela antes de se prescrever um medicamento anorexígeno a um paciente obeso (BRAY, 2000).

O efeito de reforço positivo e o potencial de abuso dos fármacos anorexígenos provavelmente esteja relacionado à sua capacidade de liberar dopamina dos terminais nervosos, quando comparados à liberação de serotonina.

Dessa forma, os fármacos preferencialmente serotoninérgicos também proporcionam efeito anoréxico, porém sem causar euforia, exceto em altas doses, e devem ser os medicamentos de escolha em pacientes com potencial de abuso (DURES; ARONSON, 2000).

Entre os agentes noradrenérgicos utilizados no tratamento da obesidade estão as anfetaminas, a fenilpropanolamina, fentermina, dietilpropiona e o mazindol (KORDIK; REITZ, 1999).

Desses, as anfetaminas e seus derivados não são recomendados devido a seu alto potencial de abuso e reforço positivo, além do freqüente desenvolvimento de euforia, psicose, taquicardia, arritmias, aumento da pressão arterial e distúrbio de personalidade (DURES; ARONSON, 2000). A fenilpropanolamina (uma mistura de pseudoefedrina e norpseudoefedrina) induz tolerância após uso repetido e apresenta risco de HAS e toxicidade em altas doses. O mazindol não é recomendado para pacientes com DCV (KORDIK; REITZ, 1999).

Já os agentes serotoninérgicos utilizados na terapia medicamentosa são a fenfluramina, dexfenfluramina, fluoxetina e sertralina. A fenfluramina e a dexfenfluramina foram retiradas do mercado nos EUA, em setembro de 1997, devido à alta incidência de doença valvular cardíaca associada ao uso de ambas. A fluoxetina e a sertralina mostraram eficácia na redução de peso em diversos

estudos, porém não são aprovadas pelo FDA para essa finalidade (KORDIK; REITZ, 1999).

Segundo o último Consenso Latino-Americano de Obesidade (1998), apenas a sibutramina e o orlistat devem ser prescritos para tratamentos longos, por serem considerados os fármacos mais seguros (SCHEEN et al., 2000; GREENWAY; SMITH, 2000).

A sibutramina, um fármaco inibidor da recaptação de noradrenalina e serotonina, foi aprovada pelo FDA para o uso crônico no tratamento da obesidade e introduzida no mercado em fevereiro de 1998 (NHLBI/NAASO, 2000).

As reações adversas mais comumente descritas em relação à sibutramina são: boca seca, aumento da pressão arterial, lombalgia, palpitações, vertigem, sudorese, bulimia, taquicardia, insônia, constipação e cefaléia. (HANOTIN et al., 1998; RICHTER, 1999; LUQUE et al., 1999; BRAY et al., 1999).

A sibutramina não deve ser prescrita a pacientes com história de bulimia nervosa (GOKCEL et al., 2002), pacientes com histórico de doença coronariana, arritmia cardíaca, infarto e hipertensão arterial descontrolada (WANGSNESS, 2000). Além disso, como a sibutramina inibe a recaptação de serotonina e noradrenalina, não deve ser prescrita em associação com os fármacos inibidores da monoamina oxidase (IMAO) e outros medicamentos que tenham a função de

reduzirem o peso corpóreo devido ao risco de interações medicamentosas que podem levar a ocorrência da Síndrome da Serotonina (GOKCEL et al., 2002).

O Orlistat, aprovado em abril de 1999 pelo FDA para o uso crônico no tratamento da obesidade, não é um fármaco anorexígeno (NHLBI/NAASO, 2000), mas sim um potente inibidor das enzimas (lipase gástrica e lipase pancreática) que promovem a absorção de nutrientes no trato gastrintestinal, impedindo assim a absorção de aproximadamente 30% do total de gordura da dieta. Portanto, existe a necessidade de suplementação de vitaminas lipossolúveis durante o tratamento com o fármaco (NHLBI/NAASO, 2000).

O Orlistat também possui reações adversas importantes como o aumento na frequência e urgência da evacuação, incontinência fecal, flatulência e dor abdominal (ATKINSON, 1998).

1.12.4.2. FLUOXETINA

A fluoxetina (+/-)-N- metil-3-fenil-3-[(a,a,a-trifluoro-p-tolil)-oxi] propilamina é um fármaco inibidor da recaptção de serotonina, IRS, (figura 1), uma amina secundária que é desmetilada a norfluoxetina, composto também ativo (BOYER; FEIGHNER, 1992; BAUMANN, 1996; JEPPESEN et al., 1996).

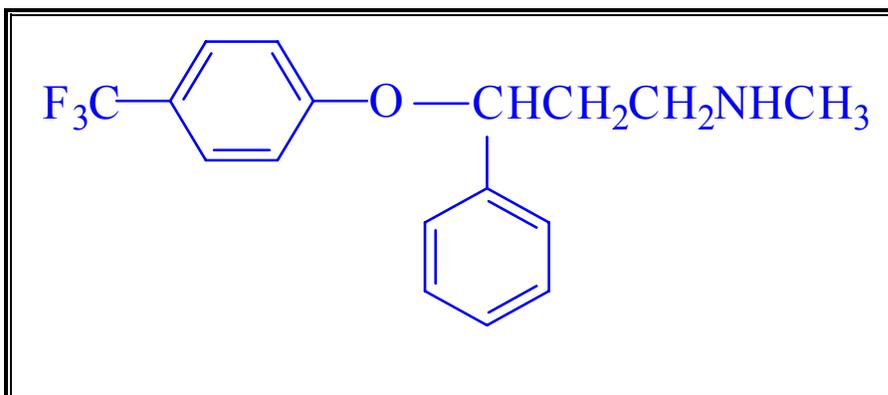


Figura 1. Estrutura molecular da fluoxetina.

Ao contrário dos antidepressivos tricíclicos a fluoxetina não exibe efeitos anticolinérgicos ou hipotensores, por não bloquear os receptores muscarínicos, H₁-histaminérgicos e α₁-adrenérgicos (MEINEKE et al., 1998). As reações adversas mais comuns relacionados à fluoxetina são boca seca, sudorese, anorexia,, cefaléia, diarréia, sonolência e insônia. (CORDIOLI et al., 2000).

A fluoxetina é bem absorvida após a administração oral, no entanto, devido ao efeito de primeira passagem, apresenta sua biodisponibilidade reduzida. O pico de concentração plasmática ocorre de 4 a 8 horas após a administração e o fármaco exibe alta ligação às proteínas plasmáticas, cerca de 94% (GRAM, 1994; CORDIOLI et al., 2000). A meia-vida de eliminação da fluoxetina é de 1 a 10 dias e da

norfluoxetina é de 3 a 20 dias; com estado de equilíbrio alcançado no período de 1 a 2 meses (GRAM, 1994).

A fluoxetina é inibidora do citocromo P450-2D6 e, portanto, inibe o metabolismo de muitas drogas que são substratos dessa isoenzima. A fluoxetina não afeta a pressão arterial, e a presença de lesão hepática diminui o clearance do fármaco (LUCAS, 1992; GRAM, 1994).

O mecanismo de ação através do qual a fluoxetina exerce seu efeito como agente anorexígeno, reduzindo o peso corporal, tem sido estudado por vários autores (DRYDEN et al., 1996; GUTIÉRREZ et al., 2002; ZARJEVSKI et al., 1993) e demonstrado benefícios clinicamente significativos (GOLDSTEIN et al., 1995).

Alguns estudos relatam que há uma tendência dos pacientes em readquirir o peso perdido, a longo prazo, após o tratamento com a fluoxetina, sugerindo que esta seja eficaz somente por certo período de tempo, situado entre 20 e 30 semanas, a partir do qual os pacientes tendem a recuperar o peso inicial (GOLDSTEIN et al., 1993; O' KANE et al., 1994). No entanto, de acordo com o guia para tratamento da obesidade desenvolvido por NHLBI/NAASO, (2000), o uso de fármacos no tratamento da obesidade deve ser mantido até que não seja mais eficaz ou apresente reações adversas graves e não controláveis. O guia destaca, ainda, que o

principal papel da terapia farmacológica é ajudar os pacientes a aderir à dieta e ao exercício físico, enquanto perdem peso.

Convém lembrar, contudo, que a magnitude dos benefícios varia para cada indivíduo, uma vez que a obesidade possui diferentes etiologias e, conseqüentemente, é provável que nem todos os pacientes sejam beneficiados com uma modalidade de tratamento em particular (GOLDSTEIN et al., 1995).

Goldstein et al., (1994) comparou a eficácia da fluoxetina na redução do peso em relação ao placebo em 458 pacientes obesos durante 52 semanas de tratamento. O fármaco demonstrou-se seguro, bem tolerado e com eficácia comprovada por 28 semanas. Estudos a longo prazo demonstraram que a perda de peso mais significativa ocorre entre a 12^a. e 20^a. semanas da terapia, considerada efetiva, bem tolerada e segura (WISE, 1992).

Segundo estudo conduzido por Ferguson e Feighner (1987), a relativa ausência de reações adversas graves e o baixo potencial de abuso fazem da fluoxetina um fármaco interessante entre os utilizados no tratamento da obesidade, sendo particularmente indicada para pacientes obesos mórbidos, diabéticos tipo II e hipertensos.

O efeito da inibição da recaptção da serotonina pela fluoxetina no peso corpóreo e na escolha espontânea de alimentos menos calóricos foi estudada por Pijl

et al., (1991). A dose utilizada pelos autores foi de 60 mg/dia e o estudo, realizado em 11 mulheres obesas, apresentou resultados estatisticamente significativos quando comparado ao grupo placebo; o autor observou ainda que o total diário de calorias ingeridas também foi significativamente diminuído. Foltin et al., (1996), com doses de 40 mg/dia constatou a diminuição da ingesta calórica diária em 11 voluntários, evidenciando um possível efeito anorexígeno nos pacientes e conseqüentemente uma redução no peso corpóreo.

1.13. SEROTONINA

Em termos evolutivos, a serotonina, uma molécula relativamente simples, biologicamente onipresente e crucial em muitos estágios da vida, surge muito precocemente, estando presente em plantas e organismos mais primitivos, como alguns protozoários e metazoários. Acredita-se que seu papel mais antigo seja o de regulador de atividades celulares para adaptar o organismo ao ambiente. No passo seguinte da cadeia evolutiva, adquire a função de hormônio. Já a função de neurotransmissor é tida como a mais recente (NOGUEIRA et al., 2004).

Em 1951 isolou-se e caracterizou-se, nas plaquetas, uma substância com ação tônica sobre a musculatura dos vasos e, por essa característica, tal substância foi

chamada serotonina (serum tonina) (GÓMEZ-JARABO et al, 2001). Confirmou-se depois, que a enteramina descrita anos antes em células gastrintestinais era idêntica a serotonina, mas este último nome prevaleceu (NOGUEIRA et al., 2004).

A serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT) é uma amina biógena e hidrofílica, o que comprova que é sintetizada pelo cérebro, onde age como neurotransmissor regulatório com efeito inibidor da conduta e modulador geral da atividade psíquica (BALLONE, 2001). No sistema nervoso central, os neurônios serotoninérgicos estão restritos ao tronco encefálico (medula oblonga, ponte e mesencéfalo), onde compõem agregados de células chamados núcleo da rafe, mas sua ocorrência também já foi relatada no diencéfalo (tálamo e hipotálamo). O amplo alcance do sistema serotoninérgico dá-se através das suas projeções axonais para praticamente todo o SNC (NOGUEIRA et al., 2004).

Nos neurônios serotoninérgicos, a serotonina é sintetizada através da hidroxilação do aminoácido triptofano a 5-hidroxitriptofano, que é então descarboxilado, através da enzima triptofano descarboxilase a 5-hidroxitriptamina (serotonina), que é então armazenada em vesículas até que seja liberada na fenda sináptica em resposta a um impulso nervoso. Quando liberada, a serotonina irá ativar um dos vários subtipos de receptores pós-sinápticos (5-HT_{1A,B,D,E,F}; 5-HT_{2A,C}; 5-HT₃; 5-HT₄; 5-HT₅; 5-HT₆ e 5-HT₇). A ação da serotonina é encerrada quando esta se

liga às proteínas específicas de transporte (localizadas no terminal nervoso pré-sináptico), e a enzima monoamina oxidase (MAO) a converte em um produto intermediário, o 5-hidroxiacetaldéido, que é então oxidado, através da aldeído-desidrogenase, a ácido 5-hidroxiacetácico (5-HIAA). Quando esse sistema se satura (por exemplo, pelo consumo de etanol), o produto intermediário se reduz no fígado, produzindo o 5-hidroxitriptofol (HARDMAN; LIMBIRD, 2001).

A serotonina possui uma ampla distribuição no organismo, onde é encontrada principalmente nas células enterocromafins do trato gastrintestinal (> 90%), nos núcleos da rafe e nas plaquetas. Essas últimas não a sintetizam, mas acumulam a 5-HT presente no plasma através de transporte ativo (HARDMAN; LIMBIRD, 2001).

Um dos aspectos que contribui para tornar a serotonina tão especial é a imensa variedade de funções a que está ligada. Os neurônios serotoninérgicos encefálicos intervêm em vários estados fisiológicos como o sono, regulação da temperatura, percepção da dor, regulação da pressão arterial, atividade sexual, humor, apetite, ritmo circadiano, atividade motora, funções cognitivas e neuroendócrinas. Também atuam em estados patológicos como a depressão e a ansiedade (BOULLOSA et al., 1992; HARDMAN; LIMBIRD, 2001).

O entendimento sobre os circuitos cerebrais relacionados com o balanço energético aumentou muito na última década. Como resultado, os fármacos

atualmente mais utilizados no tratamento da obesidade agem primariamente modulando os neurotransmissores monoaminérgicos, entre eles a serotonina, que acredita-se estar envolvida na integração dos sistemas comportamental e fisiológico, através do balanço energético (ROSMOND, 2004).

Alguns pacientes mostram-se completamente impotentes frente à obesidade, ainda que assistidos por profissionais e utilizando-se de um plano alimentar e de atividade física. Para esses pacientes, o tratamento farmacológico apresenta-se um instrumento muito importante, que aliado ao tratamento convencional constitui uma alternativa bastante viável para o tratamento da obesidade.

Através da literatura consultada, observou-se que o campo de trabalho em relação ao tratamento farmacológico da obesidade está aberto, desafiando pesquisadores na busca de fármacos capazes de assegurarem o seu uso na busca de benefícios, porém evitando danos e riscos à saúde dos pacientes que necessitam desse tratamento. A fluoxetina é um antidepressivo que pode fazer diminuir o peso por interferir na ação hiperfágica do neuropeptídeo Y, e o seu efeito no peso corpóreo e na escolha espontânea de alimentos menos calóricos vem sendo estudado por vários autores (DRYDEN et al., 1996; GUTIÉRREZ et al., 2002). Nesse contexto, este trabalho teve a finalidade de avaliar a tolerabilidade e eficácia da fluoxetina na redução de parâmetros antropométricos e metabólicos em mulheres obesas.

2.1. OBJETIVO GERAL

O objetivo geral deste estudo é o de avaliar e correlacionar a dose /concentração plasmática/ tolerabilidade e eficácia da fluoxetina na redução de parâmetros antropométricos e metabólicos em mulheres obesas, durante três meses de tratamento com o fármaco.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar e correlacionar a eficácia clínica da fluoxetina na alteração do perfil metabólico e bioquímico (Colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, Triglicérides, Glicemia, Insulina, HOMA, Ácido Úrico, AST, ALT, Gama GT, Uréia e Creatinina) dos pacientes obesos, após três meses de tratamento.

Avaliar e correlacionar a ocorrência de reações adversas da fluoxetina através do exame hematológico dos pacientes em tratamento com a fluoxetina.

Avaliar possíveis alterações em exame de urina tipo I nos pacientes obesos após o tratamento com o fármaco.

Avaliar a presença de reações adversas (tolerabilidade) nos pacientes obesos sob tratamento com o fármaco.

Determinar a concentração plasmática da fluoxetina (após o primeiro e o terceiro mês de tratamento), por CLAE, com a finalidade de garantir níveis plasmáticos terapêuticos.

3.1. CASUÍSTICA

Inicialmente foram selecionados 20 pacientes do sexo feminino, pertencentes ao Núcleo de Gestão Assistencial 59 da Secretaria de Saúde de Ribeirão Preto - São Paulo. Todos apresentavam IMC entre 27 Kg/m² e 39.9 Kg/m² e idade entre 18 e 40 anos. Os pacientes foram divididos de forma aleatorizada, através de sorteio, em dois grupos de 10 pacientes, sendo que um deles recebeu a fluoxetina (60 mg/dia) e o outro, o placebo. Durante os três meses em que receberam o tratamento farmacológico, os pacientes foram proibidos de consumir qualquer quantidade de bebida alcoólica. Alguns critérios de exclusão foram respeitados como pacientes, etilistas, gestantes, lactantes, diabéticos, cardiopatas, portadores de imunodeficiência adquirida, pacientes com infecções virais hepatotrópicas e histórico de alterações de testes bioquímicos de função renal.

O protocolo de estudo foi aplicado aos pacientes somente após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Ribeirão Preto. Os pacientes foram incluídos após serem informados, em detalhes, sobre o estudo e preencherem corretamente a declaração de consentimento livre e esclarecido (anexo).

O grupo fluoxetina terminou o tratamento com 9 pacientes e o grupo placebo com 10.

3.2. PROTOCOLO CLÍNICO

O paciente, ao iniciar o estudo, foi submetido a uma avaliação antropométrica e hemodinâmica (peso, altura, IMC, circunferência abdominal, pressão arterial e porcentagem de tecido adiposo). Além disso, o mesmo voluntário foi avaliado clínica e laboratorialmente, realizando os seguintes exames: hemograma completo, AST, ALT, gama GT, uréia, creatinina, urina I, ácido úrico, glicemia, triglicérides, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol e insulina, além do cálculo do HOMA.

Todos os pacientes selecionados para o estudo já estavam em seguimento nutricional, sob orientação de uma profissional nutricionista, com um plano alimentar padronizado contendo 1500 kcal/dia e atividade física diária de 1h, porém sem sucesso na redução do peso a pelo menos três meses.

Após serem considerados aptos pelo responsável clínico deste projeto, os pacientes foram selecionados a receberem a fluoxetina ou o placebo, de forma aleatória realizada através de sorteio. Um grupo de 10 pacientes recebeu o placebo e o outro grupo de 10 pacientes recebeu 60 mg/dia de Cloridrato de Fluoxetina[®]). Iniciado o tratamento, o paciente foi monitorado nos seguintes

dias: zero, 7°, 15°, 30°, 45°, 60°, 75°, e 90°. As avaliações antropométricas e os exames clínicos e laboratoriais foram realizados nos dias zero e 90. Entretanto, quinzenalmente os pacientes receberam atendimento, onde foram avaliadas as possíveis reações adversas do medicamento.

3.3. MÉTODOS

3.4. DETERMINAÇÃO DOS PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS E HEMODINÂMICOS

A determinação dos valores de peso (kg) e altura (m) foi realizada em balança antropométrica da marca Filizola®. O IMC foi obtido através da razão entre peso (kg) e o quadrado da altura (m) (Gokcel et al., 2002; WHO, 2003). Os pacientes sempre foram pesados utilizando apenas um avental descartável. A circunferência abdominal foi aferida de acordo com a OMS, ou seja, com o auxílio de uma fita métrica horizontalizada e posicionada na metade da distância entre a última costela e a crista ilíaca, em posição de inspiração não forçada. A aferição da pressão arterial (P.A.) foi realizada através da utilização de aparelho de coluna de mercúrio (de mesa), da marca Oxigel®, sendo que as avaliações foram padronizadas e as aferições realizadas sempre no mesmo horário, mesmo

braço, mesma pessoa, mesma posição (sentado), e com o braço na altura do coração.

O percentual de tecido adiposo corporal foi obtido através de análise eletrônica por bioimpedância (impedância bioelétrica), utilizando-se o aparelho Maltron[®] Analisador de Composição Corporal - Modelo BF-900.

3.5. DETERMINAÇÃO DOS PARÂMETROS METABÓLICOS, BIOQUÍMICOS E HEMATOLÓGICOS.

Todos os parâmetros analisados foram determinados através da utilização de técnicas de rotina adotadas de acordo com a literatura especializada junto ao Laboratório de Análises Clínicas da UNAERP.

Os exames metabólicos e bioquímicos foram realizados de forma automatizada pelo Cobas Mira Plus da Roche[®], enquanto que os parâmetros hematológicos foram obtidos através do aparelho ABX Tentra[®] 60.

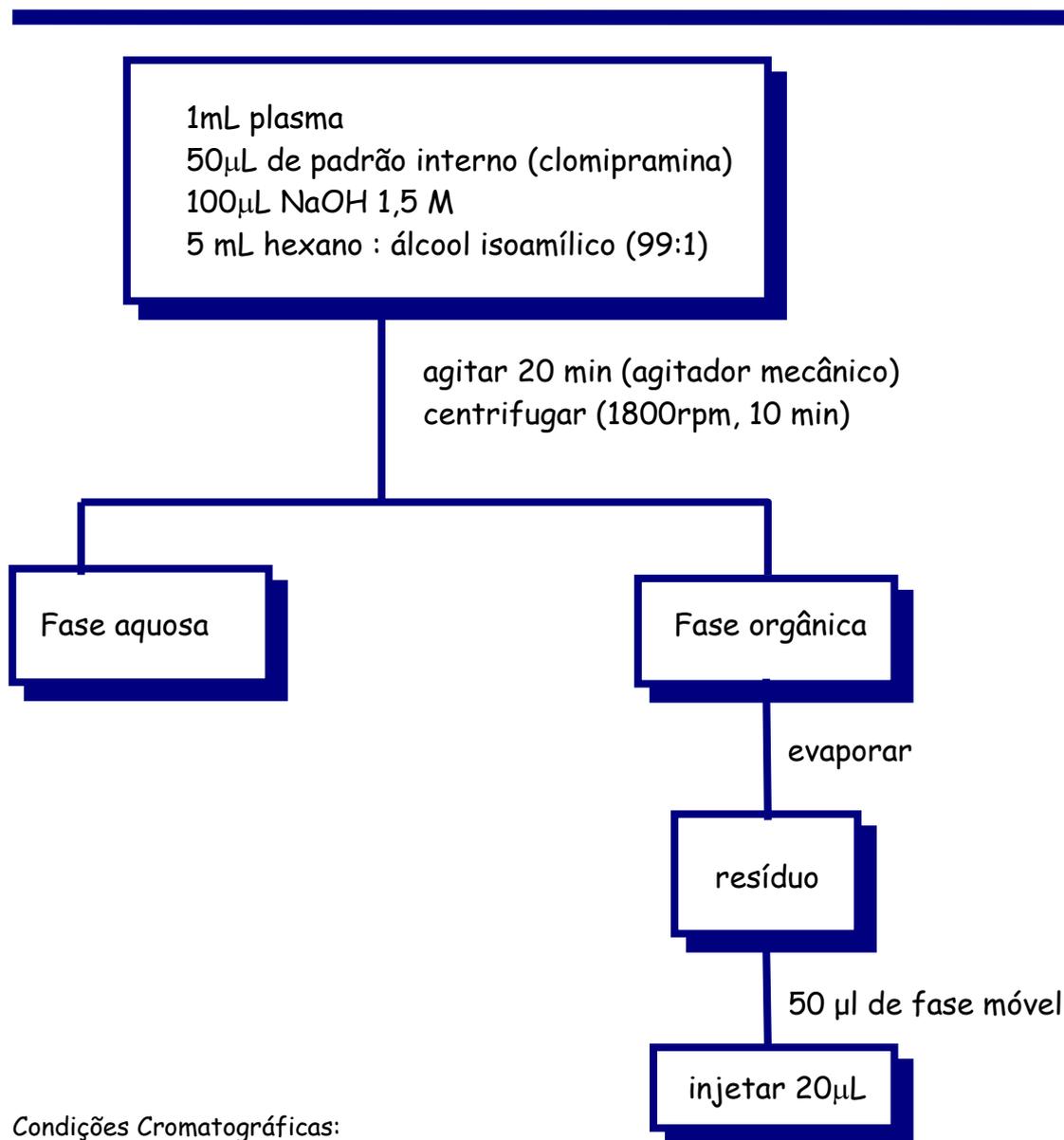
Os níveis plasmáticos de insulina foram determinados pelo método de quimioluminescência, automação Immulitte DPC Medlab, tendo como princípio um ensaio imunoenzimático ultrasensível em etapa única ("sandwich").

A determinação de resistência à insulina (HOMA), foi obtida aplicando-se a equação proposta por Matteus et al. (1985), através do produto das razões:

glicemia de jejum (mg/dL), dividida por 18,182 e insulina (μ Ui/mL), dividida por 22,5.

3.6. DETERMINAÇÃO DA FLUOXETINA POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA (CLAE)

A análise da fluoxetina em plasma foi realizada por CLAE com detecção por ultravioleta e utilização de coluna de fase reversa . O fármaco foi extraído do plasma por procedimento líquido-líquido, conforme proposto na figura 2.



Condições Cromatográficas:

Coluna: LiChrospher® 60 RP-select B (5 µm) em LiChroCART® 250-4.

Detector: UV/Visível, loop de 20 µL, $\lambda=230\text{nm}$

Fase móvel: acetonitrila / tampão acetato 0,25M ; pH 4.5 (50:50).

Fluxo: 1.2 ml/min.

Intervalo Terapêutico: 50-500 ng/mL de plasma.

Figura 2. Procedimentos de extração e análise cromatográfica da fluoxetina em plasma.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As comparações entre as diferenças médias das variáveis antropométricas, hemodinâmicas, metabólicas e bioquímicas, antes e depois do tratamento com a Fluoxetina ou com o placebo, utilizaram um modelo de regressão linear da forma $d = \beta_0 + \beta_1 g$, onde a variável d corresponde às diferenças pré e pós tratamento e g é uma variável que identifica o grupo ao qual o paciente foi alocado ($g = 0$ se recebeu Fluoxetina ou $g = 1$ se recebeu o placebo). A partir deste modelo, é possível testar a hipótese de que os valores médios de cada variável sofreram significativa variação após o tratamento com a Fluoxetina (testando a hipótese nula $\beta_0 = 0$) e após o tratamento com placebo (testando a hipótese nula $\beta_0 + \beta_1 = 0$). Com este modelo, é possível ainda comparar as variações médias entre os grupos tratados com a Fluoxetina e com o placebo (testando a hipótese nula $\beta_1 = 0$). Do ponto de vista matemático, este modelo de regressão é análogo aos tradicionais testes t de Student, em suas versões para amostras pareadas e não-pareadas. Sua vantagem sobre os testes t de Student é a maior flexibilidade em verificar o pressuposto de normalidade dos seus resíduos, o que pode inviabilizar os resultados da análise se não atendido. Nos casos em que este pressuposto não foi atendido, os dados originais sofreram transformações (em logaritmos ou pela função inversa $1/x$). A

análise dos dados contou com o programa de computador SAS versão 8, sendo fixado um nível de significância de 5%.

5.1. PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS E HEMODINÂMICOS.

As tabelas 3 e 4 representam os parâmetros antropométricos e hemodinâmicos dos pacientes (grupo fluoxetina) antes e após o tratamento proposto, respectivamente.

Tabela 3 - Parâmetros antropométricos e hemodinâmicos do grupo fluoxetina, antes do tratamento com o fármaco.

PARÂMETROS	01	02	03	04	05	06	07	08	09
IDADE (ANOS)	33	33	38	37	19	26	39	20	33
ALTURA (m)	1,65	1,54	1,56	1,64	1,60	1,52	1,63	1,68	1,57
PESO (Kg)	104,5	91,6	96,6	89,5	86,8	81,2	105,4	99,0	76,0
IMC (Kg/m ²)	38,4	38,6	39,7	33,3	33,9	35,1	39,7	35,1	30,8
CIRCUNF. ABDOMINAL (cm)	121	118	120	108	106	103	110	112	107
% TECIDO ADIPOSEO	35,2	51,7	32,2	33,2	33,8	39,3	35,2	35,1	32,0
PRESSÃO ARTERIAL (mm/Hg)	16,6/ 11,6	14,6/ 9,8	14,0/ 10,0	14,8/ 10,4	13,8/ 9,6	13,8/ 9,8	14,8/ 12,2	16,2/ 12,4	11,6/ 7,4

Tabela 4 - Parâmetros antropométricos e hemodinâmicos do grupo fluoxetina após o tratamento com o fármaco.

PARÂMETROS	01	02	03	04	05	06	07	08	09
IDADE(ANOS)	33	33	38	37	19	26	39	20	33
ALTURA (m)	1,65	1,54	1,56	1,64	1,60	1,52	1,63	1,68	1,57
PESO (Kg)	94,3	83,0	82,7	81,2	79,2	73,2	93,9	91,6	68,3
IMC (Kg/m ²)	34,6	35,0	34,0	30,2	30,9	31,7	35,3	32,4	27,7
CIRCUNF. ABDOMINAL (cm)	109	103	102	97	100	92	98	100	93
% TECIDO ADIPOSO	33.2	33.4	30.2	31.9	32.1	27.2	34.0	34.0	29.7
PRESSÃO ARTERIAL (mm/Hg)	13,6/ 10,6	12,4/ 9,2	15,0/ 10,0	12,6/ 9,6	12,6/ 8,2	13,8/ 9,6	12,8/ 10,4	16,0/ 12,0	13,2/ 8,8

As tabelas 5 e 6 representam os parâmetros antropométricos e hemodinâmicos dos pacientes (grupo placebo), antes e após o tratamento proposto, respectivamente.

Tabela 5 - Parâmetros antropométricos e hemodinâmicos do grupo placebo, antes do início do tratamento.

PARÂMETROS	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
IDADE (ANOS)	29	36	23	31	35	22	30	35	38	35
ALTURA (m)	1,53	1,48	1,56	1,66	1,50	1,76	1,69	1,48	1,49	1,49
PESO (Kg)	71,7	74,9	73,0	79,2	70,4	95,6	92,4	77,0	87,5	65,4
IMC (Kg/m²)	30,6	34,2	30,0	28,7	31,3	30,9	32,3	35,2	39,4	29,5
CIRCUNF. ABDOMINAL (cm)	102	103	100	96	99	104	112	103	103	92
% TECIDO ADIPOSOSO	30,7	29,2	29,7	35,6	43,0	31,2	31,5	31,7	36,7	40,8
PRESSÃO ARTERIAL (mm/Hg)	12,6/ 9,4	12,8/ 9,0	18,4/ 14,0	13,0/ 7,4	12,2/ 9,0	14,8/ 11,8	13,8/ 9,4	12,0/ 8,8	13,0/ 9,8	13,4/ 10,0

Tabela 6 - Parâmetros antropométricos e hemodinâmicos do grupo placebo após o tratamento proposto.

PARÂMETROS	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
IDADE (ANOS)	29	36	23	31	35	22	30	35	38	35
ALTURA (m)	1,53	1,48	1,56	1,66	1,50	1,76	1,69	1,48	1,49	1,49
PESO (Kg)	68,6	68,7	71,3	81,6	72,6	94,0	91,5	77,9	87,6	62,8
IMC (Kg/m²)	29,3	31,4	29,3	29,6	32,3	30,3	32,0	35,6	39,5	28,3
CIRCUNF. ABDOMINAL (cm)	95	96	99	94	102	104	109	101	96	89
% TECIDO ADIPOSEO	29.4	28.4	30.3	43.1	31.4	30.7	30.8	50.8	36.9	29.0
PRESSÃO ARTERIAL (mm/Hg)	12,0/ 8,2	11,8/ 7,8	17,0/ 12,4	13,0/ 8,8	12,4/ 9,0	12,4/ 10,2	13,6/ 8,2	12,0/ 8,2	12,0/ 8,6	13,4/ 9,4

A tabela 7 representa as médias e desvios-padrão dos parâmetros antropométricos e hemodinâmicos de ambos os grupos, antes e após o tratamento proposto, além da redução ou aumento em cada um dos parâmetros, expresso em valor médio, e também o *p* valor.

Tabela 7 - Médias e desvios-padrão (entre parênteses) dos parâmetros antropométricos e hemodinâmicos de ambos os grupos, antes e após o tratamento proposto.

	Fluoxetina (n = 9)				Placebo (n = 10)				Fluoxetina vs Placebo
	Antes	Depois	Variação	p valor	Antes	Depois	Variação	p valor	p valor
Peso (kg)	92,29 (10,07)	83,04 (9,02)	-9,24 (2,21)	<0,01	78,71 (9,98)	77,66 (10,66)	-1,05 (2,61)	0,19	<0,01
IMC (kg/m²)	36,07 (3,17)	32,42 (2,56)	-3,64 (0,92)	<0,01	32,21 (3,24)	31,76 (3,43)	-0,45 (1,15)	0,19	<0,01
Circunf. Abdominal (cm)	111,67 (6,54)	99,33 (5,20)	-12,33 (3,28)	<0,01	101,40 (5,30)	98,50 (5,72)	-2,90 (3,32)	0,01	<0,01
% tecido adiposo	36,41 (6,13)	31,74 (2,30)	-4,67 (6,18)	0,09	34,01 (4,81)	34,08 (7,40)	+0,07 (8,81)	0,98	0,20
PAS (mm/hg)	14,47 (1,46)	13,56 (1,22)	-0,91 (1,59)	0,04	13,60 (1,87)	12,96 (1,55)	-0,64 (0,82)	0,12	0,64
PAD (mm/Hg)	10,36 (1,54)	9,82 (1,11)	-0,53 (0,92)	0,10	9,86 (1,82)	9,08 (1,36)	-0,78 (0,91)	0,02	0,57

Conforme demonstra a tabela 7, o tratamento com a fluoxetina proporcionou uma redução estatisticamente significativa em vários parâmetros

antropométricos (Peso, IMC e circunferência abdominal), quando comparado ao grupo placebo.

5.2. PARÂMETROS METABÓLICOS E BIOQUÍMICOS.

As tabelas 8 e 9 representam os parâmetros metabólicos e bioquímicos dos pacientes (grupo fluoxetina), antes e após o tratamento proposto, respectivamente.

Tabela 8 - Parâmetros metabólicos e bioquímicos do grupo fluoxetina, antes do tratamento com o fármaco.

PARÂMETROS	01	02	03	04	05	06	07	08	09
COLESTEROL (mg/dl)	232,0	203,0	207,0	190,0	158,0	214,0	194,0	177,0	151,0
LDL (mg/dl)	151,8	124,0	158,2	128,0	14,0	138,2	132,8	108,8	87,6
HDL (mg/dl)	37,0	34,0	33,0	36,0	48,0	43,0	43,0	38,0	40,0
TRIGLICÉRIDES (mg/dl)	216,0	223,0	79,0	130,0	70,0	164,0	91,0	151,0	117,0
GLICOSE (mg/dl)	81,0	79,0	85,0	108,0	79,0	85,0	83,0	79,0	69,0
ÁCIDO ÚRICO (mg/dl)	6,3	6,5	5,7	4,0	4,1	4,9	7,8	6,4	5,5

INSULINA (μUI/mL)	20.6	16.6	9.4	5.0	2.7	8.0	9.4	7.0	13.0
HOMA	4.12	3.24	1.97	1.33	0.53	1.68	1.93	1.36	2.21
AST (U/L)	39,0	36,0	23,0	20,0	27,0	30,0	52,0	39,0	24,0
ALT (U/L)	32,0	12,0	14,0	11,0	15,0	18,0	81,0	42,0	19,0
GAMA GT (U/L)	23,0	42,0	14,0	13,0	19,0	34,0	70,0	45,0	23,0
URÉIA (mg/dl)	37,0	29,0	27,0	28,0	24,0	22,0	31,0	26,0	10,0
CREATININA (mg/dl)	0,60	0,70	0,70	0,50	0,50	0,60	0,70	0,70	0,90

VALORES NORMAIS: Colesterol (<200 mg/mL), LDL (<130 mg/mL), HDL (>35 mg/mL), Triglicérides (<130 mg/mL), AST (5-30 U/L), ALT (5-35 U/L), Gama-GT (5-28 U/L), Uréia (15-40 mg/dL), Creatinina (0.4-1.3 mg/dL), Glicose (70-100 mg/dL), Ácido Úrico (1,5-5,7), Insulina (1,9-23,0 μ UI/mL), HOMA (<3,0).

Tabela 9 - Parâmetros metabólicos e bioquímicos do grupo fluoxetina, após o tratamento com o fármaco.

PARÂMETROS	01	02	03	04	05	06	07	08	09
COLESTEROL (mg/dl)	229,0	215,0	224,0	191,0	158,0	197,0	206,0	170,0	188,0
LDL (mg/dl)	165,2	131,2	172,6	124,0	14,0	122,2	141,6	98,0	106,2
HDL (mg/dl)	38,0	48,0	40,0	53,0	48,0	55,0	49,0	53,0	59,0
TRIGLICÉRIDES (mg/dl)	129,0	179,0	57,0	70,0	70,0	99,0	77,0	95,0	114,0
GLICOSE (mg/dl)	79,0	77,0	83,0	98,0	79,0	76,0	85,0	85,0	83,0
ÁCIDO ÚRICO (mg/dl)	7,2	7,6	6,6	4,1	4,1	4,3	6,2	5,2	6,2
INSULINA (μ UI/mL)	10,7	8,1	14,1	5,2	4,0	12,9	9,4	36,2	6,8
HOMA	2,09	1,52	2,89	1,26	0,78	2,42	1,97	7,60	1,39
AST (U/L)	28,0	25,0	26,0	8,0	27,0	29,0	30,0	20,0	27,0
ALT (U/L)	20,0	14,0	25,0	11,0	15,0	26,0	31,0	18,0	25,0
GAMA GT (U/L)	20,0	31,0	9,0	9,0	19,0	28,0	21,0	32,0	29,0
URÉIA (mg/dl)	29,0	26,0	13,0	23,0	24,0	37,0	24,0	24,0	19,0
CREATININA (mg/dl)	0,5	0,70	0,6	0,60	0,50	0,70	0,80	0,80	0,80

As tabelas 10 e 11 representam os parâmetros metabólicos e bioquímicos do grupo placebo, antes e após o tratamento proposto, respectivamente.

Tabela 10 - Parâmetros metabólicos e bioquímicos do grupo placebo, antes do tratamento.

PARÂMETROS	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
COLESTEROL (mg/dl)	157,0	210,0	123,0	201,0	215,0	139,0	182,0	255,0	238,0	157,0
LDL (mg/dl)	107,0	149,0	72,2	136,4	156,0	85,6	128,8	168,4	145,6	88,0
HDL (mg/dl)	32,0	49,0	38,0	53,0	41,0	46,0	37,0	60,0	52,0	41,0
TRIGLICÉRIDES (mg/dl)	90,0	60,0	64,0	58,0	90,0	37,0	81,0	133,0	202,0	140,0
GLICOSE (mg/dl)	90,0	80,0	86,0	86,0	91,0	71,0	100,0	76,0	94,0	116,0
ÁCIDO ÚRICO (mg/dl)	3,8	4,1	4,7	4,7	3,1	2,5	4,4	5,2	4,4	6,2
INSULINA (μUI/mL)	10,6	6,8	5,3	3,3	3,9	7,5	6,8	6,0	16,7	5,3
HOMA	2,35	1,34	1,12	0,70	0,88	1,31	1,68	1,12	3,88	1,52
AST (U/L)	29,0	22,0	24,0	23,0	23,0	23,3	34,0	21,0	39,0	34,0
ALT (U/L)	20,0	8,0	10,0	8,0	12,0	11,0	35,0	8,0	3,0	14,0
GAMA GT (U/L)	49,0	20,0	11,0	21,0	19,0	11,0	8,0	13,0	50,0	23,0
URÉIA (mg/dl)	14,0	19,0	20,0	25,0	16,0	20,0	31,0	28,0	18,0	28,0
CREATININA (mg/dl)	0,9	0,6	0,7	0,5	0,6	0,5	0,6	0,8	0,8	0,8

Tabela 11 - Parâmetros metabólicos e bioquímicos do grupo placebo, após o tratamento.

PARÂMETROS	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
COLESTEROL (mg/dl)	165,0	183,0	128,0	224,0	192,0	129,0	175,0	208,0	220,0	117,0
LDL (mg/dl)	111,8	119,0	72,2	135,8	129,6	63,6	110,4	111,80	133,0	30,4
HDL (mg/dl)	41,0	48,0	44,0	78,0	41,0	52,0	40,0	72,0	41,0	38,0
TRIGLICÉRIDES (mg/dl)	61,0	80,0	59,0	51,0	107,0	67,0	123,0	121,0	230,0	243,0
GLICOSE (mg/dl)	84,0	70,0	81,0	81,0	80,0	82,0	83,0	81,0	100,0	92,0
ÁCIDO ÚRICO (mg/dl)	3,5	5,6	4,0	6,5	3,8	4,6	4,6	5,9	5,8	6,8
INSULINA (UUI/mL)	13,1	10,6	11,7	8,7	9,3	8,1	21,5	11,9	36,6	9,4
HOMA	2,72	1,83	2,34	1,74	1,84	1,64	4,41	2,38	9,04	2,13
AST (U/L)	23,0	18,0	24,0	21,0	20,0	24,0	39,0	19,0	30,0	25,0
ALT (U/L)	16,0	15,0	15,0	13,0	18,0	12,0	31,0	15,0	17,0	19,0
GAMA GT (U/L)	21,0	17,0	8,0	16,0	19,0	9,0	6,0	13,0	38,0	16,0
URÉIA (mg/dl)	15,0	21,0	17,0	31,0	20,0	31,0	19,0	25,0	29,0	25,0
CREATININA (mg/dl)	0,6	0,6	0,70	0,70	0,50	0,7	0,4	0,70	0,70	0,7

A tabela 12 representa as médias e desvios-padrão dos parâmetros metabólicos e bioquímicos de ambos os grupos, antes e após o tratamento, e suas alterações, expressas em valor médio, além do *p* valor.

Tabela 12 - Médias e desvios-padrão (entre parênteses) dos parâmetros metabólicos e bioquímicos de ambos os grupos, antes e após o tratamento.

	Fluoxetina (n = 9)				Placebo (n = 10)				Fluoxetina vs Placebo
	Antes	Depois	Variação	P valor	Antes	Depois	Variação	P valor	P valor
Colesterol (mg/dl)	191,8 (26,2)	197,6 (23,8)	+5,8 (15,8)	0,38	187,7 (43,4)	174,1 (38,9)	-13,6 (21,9)	0,04	0,04
LDL (mg/dl)	115,9 (43,7)	119,4 (46,5)	+3,5 (11,9)	0,56	123,7 (33,3)	101,8 (34,8)	-21,9 (21,9)	<0,01	<0,01
HDL (mg/dl)	39,1 (4,9)	49,2 (6,8)	+10,1 (6,9)	<0,01	44,9 (8,6)	49,5 (14,1)	+4,6 (9,7)	0,11	0,18
Triglicérides (mg/dl)	137,9 (55,9)	98,9 (37,9)	-39,5 (30,5)	<0,01	95,5 (49,5)	114,2 (69,5)	18,7 (37,0)	0,10	<0,01
Glicose (mg/dl)	83,1 (10,5)	82,8 (6,6)	-0,3 (7,3)	0,92	89,0 (12,8)	83,4 (7,9)	-5,6 (10,8)	0,07	0,23
Ácido úrico (mg/dl)	5,69 (1,23)	5,72 (1,35)	+0,03 (0,98)	0,92	4,31 (1,04)	5,11 (1,16)	+0,80 (0,91)	0,02	0,10
Insulina (UI/ml)	10,2 (5,7)	11,9 (9,7)	+1,7 (11,6)	0,45*	7,2 (3,9)	14,1 (8,8)	+6,9 (5,9)	<0,01*	0,04*
HOMA	2,04 (1,07)	2,44 (2,04)	+0,39 (2,42)	0,47*	1,59 (0,93)	3,01 (2,27)	+1,41 (1,49)	<0,01*	0,06*
AST (U/L)	32,2 (10,2)	24,4 (6,8)	-7,8 (9,4)	<0,01	27,2 (6,3)	24,3 (6,2)	-2,9 (4,3)	0,21	0,16
ALT (U/L)	27,1 (22,7)	20,6 (6,6)	-6,6 (19,6)	0,36*	12,9 (9,0)	17,1 (5,3)	+4,2 (5,4)	0,10*	0,70*
Gama GT (U/L)	31,4 (18,5)	22,0 (8,8)	-9,4 (15,9)	0,01*	22,5 (15,1)	16,3 (9,1)	-6,2 (8,5)	<0,01*	0,69*
Uréia (mg/dl)	26,0 (7,4)	24,3 (6,6)	-1,7 (8,9)	0,54	21,9 (5,7)	23,3 (5,8)	1,4 (7,1)	0,59	0,41

Creatinina (mg/dl)	0,66 (0,12)	0,67 (0,12)	+0,01 (0,09)	0,80	0,68 (0,14)	0,63 (0,11)	-0,05 (0,16)	0,25	0,33
-------------------------------	----------------	----------------	-----------------	------	----------------	----------------	-----------------	------	------

* Os valores originais da variável foram transformados para a análise estatística.

Conforme demonstra a tabela 12, o tratamento com a fluoxetina proporcionou uma redução estatisticamente significativa nos níveis plasmáticos de triglicérides, quando comparado ao grupo placebo.

5.3. PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS.

As tabelas 13 e 14 representam os parâmetros hematológicos dos pacientes (grupo fluoxetina), antes e após o tratamento, respectivamente.

Tabela 13 - Parâmetros hematológicos dos pacientes antes da utilização da fluoxetina.

PARÂMETROS	01	02	03	04	05	06	07	08	09
Eritrócitos (milhões/mm ³)	4,73	4,35	4,54	4,2	3,83	4,98	4,27	4,98	4,83
Hemoglobina (g/100mL)	13,0	13,4	12,5	12,1	11,6	14,2	13,6	13,8	14,2
Hematócrito (%)	39,4	40,2	38,3	36,8	34,2	45,2	43,3	41,7	44,5
VCM (fl)	83,2	92,4	84,3	81,7	89,2	90,7	101,4	83,7	92,1
HCM (pg)	27,4	30,8	27,5	26,8	30,2	28,5	31,8	27,7	29,3
CHCM (g/dL)	32,9	33,3	32,6	32,8	33,9	31,4	31,4	33,0	31,9
RDW (%)	13,1	12,8	13,1	12,8	12,4	12,3	12,0	13,5	13,1
Leucócitos (n°/mm ³)	8.700	10.500	6.600	4.600	8.100	6.700	8.200	11.100	5.800
Linfócitos (%)	28,1	23,9	53,0	43,9	29,0	37,7	33,1	31,7	45,0
Monócitos (%)	8,2	6,4	3,0	8,2	1,0	5,4	6,7	7,6	4,0
Neutrófilos (%)	60,4	66,2	38,0	44,7	56,0	55,0	57,2	59,5	43,0
Eosinófilos (%)	3,1	3,2	1,0	3,0	11,0	1,7	2,8	0,9	1,0
Basófilos (%)	0,2	0,3	0,0	0,2	0,0	0,2	0,2	0,3	0,0

VALORES NORMAIS: Eritrócitos (4,2-5,4 milhões/m³), Hemoglobina (2-16 g/100mL), Hematócrito (37-47 %), VCM (82-98 fl), HCM (27-34 fl), CHCM (32-36 fl), Leucócitos (4000-11000/m³), Linfócitos (22-40%), Monócitos (3-8%), Neutrófilos (54-70%), Eosinófilos (1-4%), Basófilos (0-1%), Bastonetes (0%).

Tabela 14 - Parâmetros hematológicos dos pacientes após a utilização da fluoxetina.

PARÂMETROS	01	02	03	04	05	06	07	08	09
Eritrócitos (milhões/mm ³)	4,38	4,05	4,15	4,43	3,76	4,40	4,02	4,66	4,76
Hemoglobina (g/100mL)	13,2	13,3	12,1	12,5	11,9	13,9	14,0	13,8	14,8
Hematócrito (%)	39,2	39,4	36,3	38,5	35,8	41,3	41,7	42,1	44,8
VCM (fl)	89,4	97,2	87,4	86,9	95,2	93,8	103,7	90,3	94,1
HCM (pg)	30,1	32,8	29,1	28,2	31,6	31,5	34,8	29,6	31,0
CHCM (g/dL)	33,6	33,7	33,3	32,4	33,2	33,6	33,5	32,7	33,0
RDW (%)	12,2	11,4	12,6	12,9	12,7	12,2	11,4	12,3	12,6
Leucócitos (n°/mm ³)	9.200	7.500	4.100	4.500	7.200	5.500	5.800	10.400	5.600
Linfócitos (%)	30,5	27,2	38,8	37,6	24,2	35,0	35,2	27,9	34,2
Monócitos (%)	5,0	6,0	9,0	7,7	9,9	5,2	6,3	7,3	9,9
Neutrófilos (%)	61,5	63,5	50,4	51,9	57,4	57,9	54,5	63,2	54,6
Eosinófilos (%)	2,8	3,0	1,7	2,7	8,3	1,7	3,8	1,3	1,0
Basófilos (%)	0,2	0,3	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3

As tabelas 15 e 16 representam os parâmetros hematológicos dos pacientes (grupo placebo), antes e após o tratamento, respectivamente

Tabela 15 - Parâmetros hematológicos dos pacientes (grupo placebo), antes to tratamento.

PARÂMETROS	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
Eritrócitos (milhões/mm³)	4,35	4,83	4,59	4,56	4,48	4,26	4,57	4,63	4,68	4,77
Hemoglobina (g/100mL)	13,3	12,5	12,4	11,4	12,9	13,0	12,9	13,7	14,5	15,0
Hematócrito (%)	42,7	40,4	39,6	36,4	40,4	41,6	41,4	42,5	45,6	46,7
VCM (fl)	98,1	83,6	86,2	79,8	90,1	97,6	90,5	91,7	97,4	97,9
HCM (pg)	30,5	25,8	27,0	25,0	28,7	30,5	28,2	29,5	30,9	31,4
CHCM (g/dL)	31,1	30,9	31,3	31,3	31,9	31,2	31,1	32,2	31,7	32,1
RDW (%)	13,0	13,5	14,6	14,2	14,2	12,3	13,0	11,8	11,6	12,5
Leucócitos (n°/mm³)	6.100	6.300	7.700	4.800	4.700	7.300	6.400	6.400	6.200	4.600
Linfócitos (%)	42,0	30,3	20,0	33,9	33,7	24,4	33,3	40,0	44,1	42,0
Monócitos (%)	6,3	6,8	3,0	6,6	9,6	6,5	7,9	6,1	7,0	8,0
Neutrófilos (%)	47,6	59,5	70,0	57,6	54,7	67,5	56,7	52,9	46,5	48,3
Eosinófilos (%)	3,8	3,2	1,0	1,6	1,6	1,5	1,8	0,7	1,9	1,3
Basófilos (%)	0,3	0,2	0,0	0,3	0,4	0,1	0,3	0,3	0,5	0,4

Tabela 16 - Parâmetros hematológicos dos pacientes (grupo placebo), após o tratamento.

PARÂMETROS	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
Eritrócitos (milhões/mm ³)	4,37	4,49	4,61	4,86	4,31	4,09	4,19	4,42	4,59	4,41
Hemoglobina (g/100mL)	14,3	12,3	13,2	12,8	13,1	13,4	12,8	13,1	14,7	14,6
Hematócrito (%)	42,9	38,1	40,3	40,2	39,7	39,9	38,5	41,0	45,5	43,9
VCM (fl)	98,1	84,8	87,4	83,0	92,1	97,5	91,8	93,0	99,1	99,5
HCM (pg)	32,7	27,3	28,6	26,3	30,3	32,7	30,5	29,6	32,0	33,1
CHCM (g/dL)	33,3	32,2	32,7	31,9	32,9	33,5	33,2	31,9	32,3	33,2
RDW (%)	11,2	13,6	12,6	15,4	12,6	11,7	12,4	12,3	11,9	11,8
Leucócitos (n°/mm ³)	7.300	6.000	6.400	8.200	6.100	8.400	5.100	8500	7.200	4.800
Linfócitos (%)	24,5	26,9	27,2	27,7	24,5	25,4	37,2	36,8	44,0	42,2
Monócitos (%)	6,4	6,3	5,5	5,1	9,9	8,2	7,0	6,3	7,2	8,6
Neutrófilos (%)	66,8	63,6	65,5	65,4	61,6	64,8	53,7	55,3	46,0	46,7
Eosinófilos (%)	1,9	3,0	1,6	1,6	2,6	1,3	1,9	1,2	2,4	2,1
Basófilos (%)	0,4	0,2	0,2	0,2	1,4	0,3	0,2	0,4	0,4	0,4

A tabela 17 representa as médias e desvios-padrão dos parâmetros hematológicas de ambos os grupos, antes e após o tratamento, além do *p* valor.

Tabela 17 - Médias e desvios-padrão (entre parênteses) dos parâmetros hematológicas de ambos os grupos, antes e após o tratamento proposto.

	Fluoxetina (n = 9)				Placebo (n = 10)				Fluoxetina vs Placebo
	Antes	Depois	Variação	p valor	Antes	Depois	Variação	p valor	p valor
Eritócitos (milhões /mm³)	4,52 (0,39)	4,29 (0,32)	-0,23 (0,23)	<0,01	4,57 (0,18)	4,43 (0,22)	-0,14 (0,21)	0,07	0,36
Hemoglobina (g/100ml)	13,16 (0,92)	13,28 (0,96)	+0,12 (0,34)	0,50	13,16 (1,04)	13,43 (0,82)	+0,27 (0,64)	0,12	0,56
Hematócrito (%)	40,40 (3,65)	39,90 (2,88)	-0,50 (1,80)	0,46	41,73 (2,94)	41,00 (2,88)	-0,73 (2,02)	0,25	0,80
VCM (fl)	88,74 (6,27)	93,11 (5,33)	+4,37 (1,88)	<0,01*	91,29 (6,55)	92,63 (6,01)	+1,34 (0,94)	<0,01*	<0,01*
HCM (pg)	28,89 (1,74)	30,97 (2,02)	+2,08 (0,65)	<0,01	28,75 (2,22)	30,31 (2,37)	+1,56 (0,65)	<0,01	0,10
CHCM (g/dl)	32,58 (0,85)	33,22 (0,45)	+0,64 (1,04)	0,06	31,48 (0,46)	32,71 (0,46)	+1,23 (0,82)	<0,01	0,19
RDW (%)	12,79 (0,48)	12,26 (0,54)	-0,53 (0,57)	0,08	13,07 (1,04)	12,55 (1,19)	-0,52 (1,06)	0,07	0,97
Leucócitos (n°/mm³)	7,81 (2,13)	6,64 (2,12)	-1,17 (1,21)	0,02	6,05 (1,06)	6,80 (1,06)	+0,75 (1,47)	0,10	<0,01
Linfócitos (%)	36,16 (9,49)	32,29 (5,05)	-3,87 (6,01)	0,10	34,37 (7,94)	31,64 (7,60)	-2,73 (7,03)	0,21	0,71
Monócitos (%)	5,61 (2,50)	7,37 (1,90)	+1,76 (4,08)	0,09*	6,78 (1,69)	7,05 (1,48)	+0,27 (1,17)	0,77*	0,28*
Neutrófilos (%)	53,33 (9,32)	57,21 (4,78)	+3,88 (5,53)	0,09	56,13 (7,99)	58,94 (7,94)	+2,81 (7,15)	0,19	0,72
Eosinófilos (%)	3,08 (3,13)	2,92 (2,21)	-0,16 (1,06)	0,35*	1,84 (0,96)	1,96 (0,58)	+0,12 (0,82)	0,04*	0,56*
Basófilos (%)	0,16 (0,12)	0,21 (0,08)	+0,06 (0,12)	0,01*	0,28 (0,15)	0,41 (0,36)	+0,13 (0,33)	<0,01*	0,82*

* Os valores originais da variável foram transformados para a análise estatística.

Leucócitos (n° / campo)	2	1	1	3	11	2	4	14	2
Hemácias (n° / campo)	1	9	1	0	1	0	0	0	0
Cristais	Aus.	Aus.	Aus.	Aus.	Vários: Oxal de Ca ⁺²	Aus.	Aus.	Aus.	Aus.
Cilindros (n° / campo)	Aus.	Aus.	Aus.	Aus.	Aus.	Aus.	Aus.	Aus.	Aus.
Bacteriúria	Discr.	Discr.	-	Discr.	-	Discr.	Int.	Mod.	Mod.

VALORES NORMAIS: Cor (Amarelo Citrino), Aspecto (Límpido), Densidade (1010-1030), Glicose (Negativo), Corpos Cetônicos (Negativo), Hemoglobina (Negativo), Proteínas (Negativo), Nitrito (Negativo), Bilirrubina (Negativo), pH (5-6), Urobilinogênio (0,2-1,0 E.U/dL), Leucócitos (até 5 por campo), Hemácias (0-2 por campo), Cristais (Ausentes), Cilindros (0-2 cilindros hialinos por campo).

Tabela 19 - Parâmetro Urina Tipo I do grupo fluoxetina, após o tratamento com o fármaco.

PARÂMETROS	01	02	03	04	05	06	07	08	09
Cor	Amar. Claro	Amar. Claro	Amar. Claro	Amar. Claro	Amar. Ouro	Amar. Claro	Amar. Citrino	Amar. Claro	Amar. Claro
Aspecto	Lig. Turvo	Lig. Turvo	Lig. Turvo	Lig. Turvo	Lig. Turvo				
Densidade (15°C)	1.025	1.020	1.025	<=1.005	>=1.030	1.025	1.015	1.025	1.025
Glicose	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
Corpos Cetônicos	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
Hemoglobina	Neg.	Pos++	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
Proteínas	Neg.	Neg.	Traços	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
Nitrito	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Pos.	Neg.	Neg.
Bilirrubina	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
pH	5.0	5.0	6.0	5.0	5.0	6.5	5.5	5.0	6.0
Urobilinogênio (E.U./dL)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Leucócitos (n°/ campo)	2	1	1	1	4	1	2	12	1
Hemácias (n°/ campo)	0	23	4	0	0	0	0	2	2
Cristais	Aus	Aus.	Aus.	Aus.	alguns: Oxal. de Ca ⁺²	Aus.	Aus.	Aus.	Aus.
Cilindros (n°/ campo)	Aus.	Aus.	Aus.	Aus.	Aus.	Aus.	Aus.	Aus.	Aus.
Bacteriúria	Discr.	-	-	-	Discr.	-	Int.	Mod.	-

As tabelas 20 e 21 representam as variáveis do parâmetro Urina Tipo I do grupo placebo, antes e após o tratamento, respectivamente.

Tabela 20 - Parâmetro Urina Tipo I do grupo placebo, antes do início do tratamento.

PARÂMETROS	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
Cor	Amar. Claro	Amar. Claro	Amar. Ouro	Amar. Claro	Amar. Ouro	Amar. Claro	Amar. Claro	Amar. Ouro	Amar. Claro	Amar. Ouro
Aspecto	Lig. Turvo	Lig. Turvo	Lig. Turvo	Lig. Turvo	Lig. Turvo	Lig. Turvo	Lig. Turvo	Lig. Turvo	Lig. Turvo	Lig. Turvo
Densidade (15°C)	1,025	1,020	1,015	1,030	1,010	1,015	1,025	1,015	1,015	1,025
Glicose	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
Corpos Cetônicos	Neg.	Neg.	Neg.	Traço	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
Hemoglobina	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
Proteínas	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
Nitrito	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
Bilirrubina	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
pH	6,5	5,0	7,0	5,0	6,5	5,5	6,5	5,0	6,0	5,0
Urobilinogênio (E.U./dL)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Leucócitos (n°/ campo)	9	2	1	8	1	1	1	1	1	2
Hemácias (n°/ campo)	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
Cristais	Aus.	Aus.	Aus.	Aus.	Aus.	Aus.	Alguns: Oxal. de Ca ⁺²	Aus.	Aus.	Aus.
Cilindros (n°/ campo)	Aus.	Aus.	Aus.	Aus.	Aus.	Aus.	Aus.	Aus.	Aus.	Aus.
Bacteriúria	Mod.	Mod.	Discr.	Mod.	Mod.	Mod.	Int.	Mod.	Discr.	Discr.

Tabela 21 - Parâmetro Urina Tipo I do grupo placebo, após o tratamento.

PARÂMETROS	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
Cor	Amar. Claro	Amar. Ouro	Amar. Ouro	Amar. Ouro	Amar. Ouro	Amar. Claro	Amar. Claro	Amar. Claro	Amar. Claro	Amar. Claro
Aspecto	Lig. Turvo	Lig. Turvo	Lig. Turvo	Lig. Turvo	Lig. Turvo	Lig. Turvo	Lig. Turvo	Lig. Turvo	Lig. Turvo	Lig. Turvo
Densidade (15°C)	1.025	1.025	1.015	1.020	1.015	1.025	1.015	1.025	1.025	1.020
Glicose	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
Corpos Cetônicos	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
Hemoglobina	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Traço
Proteínas	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
Nitrito	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
Bilirrubina	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
pH	6.0	5.0	7.5	6.0	7.0	5.0	6.0	5.0	6.0	5.0
Urobilinogênio (E.U./dL)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Leucócitos (n°/campo)	8	1	1	2	1	1	1	3	7	1
Hemácias (n°/campo)	0	0	1	0	0	0	0	3	3	0
Cristais	Aus.	Aus.	Aus.	Aus.	Aus.	Alguns: Oxal. de Ca ²⁺	Aus.	Alguns: Ac. Úrico.	Aus.	Aus.
Cilindros (n° / campo)	Aus.	Aus.	Aus.	Aus.	Aus.	Aus.	Aus.	Aus.	Aus.	Aus.
Bacteriúria	Int.	Discr.	Discr.	-	-	Discr.	Int.	Mod.	Int.	-

4.6. REAÇÕES ADVERSAS.

As tabelas 22 e 23 representam a percentagem de pacientes que relataram anorexia e demais reações adversas relacionadas a fluoxetina e ao placebo, respectivamente, durante o tratamento.

Tabela 22 - Percentagem de pacientes que relataram anorexia e outras reações adversas, durante os três meses de tratamento com a fluoxetina.

REAÇÕES ADVERSAS	1ª SEMANA (INÍCIO)	6ª SEMANA (MEIO)	12ª SEMANA (FINAL)
Anorexia	77.7%	100%	100%
Sudorese	22.2%	33.3%	11.1%
Insônia	33.3%	55,5%	0%
Sonolência	33.3%	44.4%	11.1%
Xerostomia	11.1%	22.2%	11.1%
Náuseas	44.4%	0%	0%
Gastralgia	33.3%	0%	0%
Diarréia	22.2%	0%	0%
Cefaléia	11.1%	11,1%	0%
Tremor	0%	22.2%	0%
Sede	0%	11,1%	0%
Azia	11.1%	0%	0%
Vertigem	11.1%	0%	0%
Diminuição do libido	0%	11.1%	11.1%

Tabela 23 - Porcentagem de pacientes que relataram anorexia e outras reações adversas, durante os três meses de tratamento com o placebo.

REAÇÕES ADVERSAS	1ª SEMANA (INÍCIO)	6ª SEMANA (MEIO)	12ª SEMANA (FINAL)
Anorexia	0%	0%	40%
Insônia	0%	10%	0%
Aumento da diurese	0%	20%	0%
Queda de cabelo	0%	10%	10%
Diarréia	10%	10%	0%
Cefaléia	10%	10%	0%
Irritabilidade	0%	10%	0%
Sede	0%	20%	0%

De acordo com a tabela 22, o tratamento com a fluoxetina demonstrou-se ausente de reações adversas graves, sendo que as reações mais comumente relatadas pelos pacientes foram: anorexia, náusea, gastralgia e alterações do sono. Com exceção da anorexia, as demais reações adversas regrediram ao longo do tratamento com o fármaco.

4.7. CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DA FLUOXETINA.

A tabela 24 representa as concentrações plasmáticas da fluoxetina após o primeiro e o terceiro mês de tratamento com o fármaco.

Tabela 24 - Concentrações plasmáticas da fluoxetina (ng/ml plasma) após 1 e 3 meses de tratamento com o fármaco.

Tempo de Tratamento	01	02	03	04	05	06	07	08	09
1 mês	254.1	223.44	316.2	210.21	416.1	450.4	279.7	204.4	407.5
3 meses	159.2	242.7	214.9	177.0	203.1	281.0	175.1	235.8	267.3

INTERVALO TERAPÊUTICO: 50-500 ng/ml plasma.

Conforme representa a tabela 24, todos os pacientes do grupo fluoxetina apresentaram concentrações plasmáticas do fármaco dentro do intervalo terapêutico, o que contribui para a confiabilidade dos resultados acima descritos.

O sobrepeso e a obesidade estão se tornando uma epidemia mundial, uma vez que não têm recebido a atenção que requerem por parte dos profissionais em saúde, seja pelo descaso na avaliação da obesidade e das alterações metabólicas relacionadas, seja pela falta de intervenções efetivas no controle da doença ou ainda devido ao desconhecimento sobre o seu tratamento (ABATE, 2000).

O fato é que a obesidade é uma doença crônica e estigmatizante, onde o paciente sente-se rejeitado e penalizado pela sociedade por sua condição de obeso, apresenta baixa auto-estima por estar fora dos padrões de beleza por ela impostos e freqüentemente experimenta quadros de depressão (RICHARDS et al., 2000; HILL & BILLINGTON, 2002; CDC, 2004, MURPHRE, 1994).

Apesar da atmosfera negativa que se criou a respeito do uso de fármacos no tratamento da obesidade, pesquisas recentes começaram a mudar esse conceito, tanto para os clínicos quanto para a população, mostrando que a obesidade é uma doença crônica, e que deve ser tratada da mesma maneira com que outras doenças crônicas, ou seja, com fármacos, que devem ser usadas a longo prazo, e muitas vezes pela vida toda (ATKINSON, 1998).

De acordo com o Consenso Latino-Americano de Obesidade e outros guias de tratamento da obesidade, a farmacoterapia, aprovada pelo FDA para o tratamento a longo prazo, é uma ferramenta bastante útil quando associada a um programa mais

amplo, que incluía dieta, atividade física e mudanças no estilo de vida dos pacientes. A terapia farmacológica é indicada para pacientes com $IMC \geq 30$, $IMC \geq 27$ em presença de comorbidades, ou ainda para pacientes que não respondem ao tratamento convencional.

Outro pilar importante para o sucesso do tratamento da obesidade é o trabalho em equipe. Organizar uma equipe de vários profissionais em saúde é uma maneira de se descobrir as necessidades dos pacientes, o que contribui para o sucesso do tratamento.

Nesse contexto, para este estudo foram selecionados 20 pacientes com média de $IMC = 34,0$ e idade média de 31,2 anos, que já seguiam acompanhamento nutricional por, no mínimo, três meses, porém sem sucesso na redução de peso. O tratamento proposto envolveu a terapia farmacológica, onde houve uma divisão dos pacientes em dois grupos de 10 pacientes, sendo que um deles recebeu a fluoxetina (60 mg) e o outro, o placebo. Ambos continuaram com a dieta-padrão de 1.500 kcal, adaptada às suas necessidades e que oferecia opções de substituição de alimentos caso o paciente assim desejasse. A atividade física também fez parte do tratamento, estabelecendo-se caminhadas de 1 h ao dia, e foi bastante estimulada. O estudo envolveu ainda, uma equipe multidisciplinar, composta por médico, nutricionista e farmacêutico.

O grupo fluoxetina terminou o tratamento com 9 pacientes e o grupo placebo com 10.

O mecanismo de ação através do qual a fluoxetina exerce seu efeito como agente anorexígeno, reduzindo o peso corporal, tem sido estudado por vários autores (DRYDEN et al., 1996; GUTIÉRREZ et al., 2002; ZARJEVSKI et al., 1993). O mecanismo proposto e que explica, ao menos em parte, o efeito hipofágico do fármaco está diretamente ligado ao entendimento fisiológico do sistema que regula a ingestão alimentar e o peso corpóreo, que tem aumentado imensamente. Esse complexo sistema atua para manter um peso corporal estável, apesar das variações diárias na energia consumida e despendida (WYNNE; STANLEY; BLOOM, 2004).

A manutenção do peso corporal, homeostase energética e quantidade de tecido adiposo é um processo extremamente complexo, alcançado através do balanço entre a energia consumida (alimentação) e a energia despendida (WILLIAMS, HARROLD; CUTLER, 2000). Esse sistema envolve interações entre diferentes mensageiros, como neurotransmissores, monoaminas, hormônios e neuropeptídeos (TRITOS et al., 1998).

A homeostase energética é regulada pelo cérebro, onde sinais aferentes refletem o estado nutricional do organismo e o sucesso desse processo depende da capacidade do cérebro de interpretar e integrar esses sinais periféricos

(WILLIAMS et al., 2000) de fome e saciedade, secretados pelo intestino e tecido adiposo e que, integrados, convergem para o SNC (WYNNE; STANLEY; BLOOM, 2004), onde regulam neuropeptídeos centrais, que modulam a sensação de fome e a energia despendida (WYNNE; STANLEY; BLOOM, 2004). O principal centro que controla a homeostase energética e o peso corporal, integrando os sinais periféricos e neurais é o hipotálamo (WILLIAMS; HARROLD; CUTLER, 2000). O hipotálamo é composto de vários núcleos, porém, alguns deles parecem estar mais diretamente relacionados ao controle do balanço energético. O núcleo arqueado (ARC), por exemplo, parece desempenhar um papel importante, integrando os sinais circulantes que regulam o apetite (WYNNE; STANLEY; BLOOM, 2004). Já o núcleo principal para onde diversos neurônios envolvidos no balanço energético convergem é o núcleo paraventricular (PVN). Lesões no núcleo hipotalâmico ventro-medial (VMH) ou no PVN produzem intensa hiperfagia e desenvolvimento da obesidade (WILLIAMS; HARROLD; CUTLER, 2000).

Os hormônios que regulam a ingestão de alimentos podem ser divididos entre mediadores a curto prazo e longo prazo. Os mediadores a curto prazo são sinais relacionados com a presença de alimento, são exemplos a colecistocinina (CCK) e a grelina. A CCK é secretada pelo trato gastrintestinal durante a alimentação e promove uma sensação de plenitude, que induz à sensação de saciedade. Já a grelina

é secretada principalmente pelo estômago, no jejum, agindo como estimulante do apetite. Entre os hormônios mediadores da ingestão alimentar a longo prazo estão a leptina e a insulina, secretadas proporcionalmente à quantidade de tecido adiposo, e que estimulam o catabolismo central, diminuem a ingestão alimentar e aumentam a energia despendida (COSTENTIN, 2004). Estudos sugerem que a leptina agiria em seus receptores no hipotálamo suprimindo os peptídeos neurotransmissores envolvidos na ingestão alimentar como, por exemplo, o Neuropeptídeo Y (NPY) (SCHWARTS et al., 2000); peptídeo muito importante e bem caracterizado como potente agente orexígeno, que estimula o anabolismo e promove o ganho de peso (RAMOS et al, 2005).

Outro hormônio também participa desse processo, o Polipeptídeo YY (PYY), secretado pelo intestino delgado e cólon, é um mediador a médio prazo, que inibe a ingestão alimentar (BATTERHAM et al., 2002).

Já é sabido que os neurotransmissores agem juntamente com os neuropeptídeos e os hormônios periféricos para controlarem estados fisiológicos como fome e saciedade (RAMOS et al., 2005).

A serotonina é o maior neurotransmissor modulador do apetite (LEIBOWITZ; WEISS; SUH, 1990). A estimulação serotoninérgica do PVN no hipotálamo reduz a ingestão alimentar e aumenta o metabolismo energético (RAMOS et al., 2005).

A atuação desse neurotransmissor no comportamento alimentar é evidenciado pela participação dos subtipos de receptor 5-HT₁ em distúrbios alimentares como bulimia e anorexia. O subtipo 5-HT_{1A} está envolvido na hiperfagia (bulimia), porém ocorre em baixas concentrações no hipotálamo. Já os subtipos 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C} e 5-HT_{1D} estão relacionados à hipofagia (NOGUEIRA et al., 2004) e estão presentes no hipotálamo em altas concentrações (RAZOS; PALACIOS, 1985). O 5-HT_{2A} é o principal receptor no PVN responsável por inibir a hiperfagia e a utilização de substrato induzida pelo NPY (HEWITT et al., 2002).

Estudos têm demonstrado dois núcleos do hipotálamo (paraventricular e ventro-medial) como os sítios mais ativos na modulação do apetite específico para carboidratos. A injeção de serotonina nesses núcleos diminui a ingestão de carboidratos sem afetar a de proteínas e gorduras. Dryden et al. (1996), em seu estudo, sugerem que a serotonina possa influenciar a ingestão alimentar e o balanço energético através da inibição das projeções do PVN e ARC no hipotálamo.

Todos estes dados sugerem que o efeito hipotalâmico hipofágico da serotonina pode ser explorado para diminuir a ingestão alimentar e atingir uma redução de peso em pacientes obesos hiperfágicos (RAMOS et al., 2005).

O NPY, um peptídeo de 36 aminoácidos, pertence à família dos polipeptídeos pancreáticos e foi descoberto em 1982, sendo caracterizado como um dos mais

potentes peptídeos orexígenos (WILLIAMS; HARROLD; CUTLER, 2000). participa da motivação do apetite, do balanço energético e do metabolismo energético (CURRIE, 2003).

NPY é um peptídeo transmissor sintetizado pelo hipotálamo, no núcleo arqueado (ARC) e liberado principalmente no PVN, onde exerce um forte efeito estimulatório na ingestão alimentar. A infusão crônica de NPY promove um aumento do peso corpóreo, acompanhado de hiperinsulinemia e resistência à insulina (WILLIAMS; HARROLD; CUTLER, 2000). Uma vez que os níveis de NPY aumentam sob condições de restrição alimentar, presença de diabetes e em diversos modelos animais de obesidade, sugere-se que níveis endógenos aumentados de NPY estejam associados a essas doenças (SIPOLS; BASKIN; SCHWARTZ, 1995).

Foram identificados seis subtipos de receptores para o NPY (NPY_{1,2,3,4,5,6}) (PARKER; VAN HEEK; STAMFORD 2002).

Outras atividades funcionais do NPY incluem a modulação da liberação de noradrenalina (HASTINGS; McCLURE; MORRIS, 2001), supressão da ejaculação e motivação sexual em ratos (CLARK; KALRA; KALRA 1985), aumento das concentrações de leptina (RAPOSINHO et al., 2001), inibição do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide (FEKETE et al., 2001), estimulação da secreção de insulina (MOLTZ; Mc DONALD, 1985) e interação com informações dos estoques

energéticos periféricos mediados pela ação da leptina e insulina (SIPOLS; BASKIN; SCHWARTZ, 1995).

Segundo estudo conduzido por Dryden et al. (1996), que investigaram os efeitos da fluoxetina (infusão subcutânea contínua de 10mg/kg/dia e injeção única de 10mg/kg) na ingestão alimentar e na atividade do sistema neuropeptidérgico no PVN de ratos Wistar e Zucker, o fármaco demonstrou inibir vários aspectos da atividade do sistema neuropeptidérgico no PVN e ARC, o que sugere, ao menos em parte, que a ação hipofágica do fármaco esteja relacionado com a inibição do NPY no PVN, região do hipotálamo que é altamente sensível às ações estimulantes do apetite induzidas pelo NPY.

Um outro estudo conduzido por Gutiérrez et al. (2002), avaliando os efeitos da administração intraperitoneal crônica da fluoxetina (10mg/kg) durante 2 semanas) em ratos Zucker obesos, demonstraram redução no ganho de peso, na ingestão alimentar, na quantidade de tecido adiposo, no tamanho do adipócito e na proteína corpórea após o tratamento. Também observou-se redução do NPY no PVN, o que sugere que a diminuição do peso corpóreo observada nestes animais deve-se a redução na ingestão alimentar mediada pelo NPY no PVN e ARC.

Altos níveis de NPY em ratos Zucker obesos estão associados com a alta lipogênese observada. Zanjevski et al., (1993), demonstraram que a injeção

intracerebroventricular crônica de NPY em ratos Zucker magros induz a um aumento na atividade da acetil-CoA-carboxilase, que sintetiza ácido-graxo, e da lipoproteína-lipase, enzima que permite ao tecido adiposo a captação de triglicerídeos. Assim sendo, é provável que a redução do NPY no PVN observada nos ratos tratados com a fluoxetina possa levar a uma redução na atividade dessas enzimas, responsáveis pelo acúmulo de gordura no tecido adiposo e, conseqüentemente, a uma redução nos depósitos de gordura desses animais.

Já o uso de antagonistas serotoninérgicos resultou em aumento da síntese e secreção do NPY no PVN, o que confirma a relação existente entre NPY e 5-HT (DRYDEN et al., 1995).

Currie (2003), sugere que no PVN a serotonina atue inibindo os efeitos do NPY na ingestão alimentar através do receptor 5-HT_{2A}.

Todas essas observações suportam a idéia de que os neurônios serotoninérgicos inibem o NPY no controle do balanço energético (DRYDEN et al., 1996).

Comparando os parâmetros antropométricos do grupo fluoxetina antes e após o tratamento com o fármaco, expostos na tabela 7, observa-se que houve uma redução estatisticamente significativa no IMC ($p < 0,01$), no peso corporal ($p < 0,01$)

e na circunferência abdominal ($p < 0,01$). Tais alterações também foram significativas quando comparadas ao grupo placebo ($p < 0,01$).

Em relação ao parâmetro hemodinâmico analisado (pressão arterial), houve uma redução estatisticamente significativa da pressão arterial sistólica ($p = 0,04$) no grupo tratado com a fluoxetina (tabela 7). Porém, quando comparado com o grupo placebo, que apresentou uma redução, não significativa, desse parâmetro, não se verificou diferença significativa ($p = 0,64$).

Já em relação ao grupo placebo, observa-se que houve uma redução estatisticamente significativa, apesar de não apresentar importância clínica, na circunferência abdominal ($p = 0,01$) e na pressão arterial diastólica ($p = 0,02$). Entretanto, em relação à circunferência abdominal, o grupo fluoxetina quando comparado ao grupo placebo apresentou-se mais eficaz na redução desse parâmetro ($p < 0,01$). Já em relação à pressão arterial diastólica, quando comparado ao grupo fluoxetina, esse parâmetro não apresentou diferença significativa ($p < 0,57$), além de também não se apresentar clinicamente importante.

De acordo com a tabela 7, o peso médio do grupo fluoxetina reduziu de 92,29 kg para 83,04 kg no final do tratamento, ou seja, uma redução de 10,0%, resultado estatisticamente significativo ($p < 0,01$). De maneira semelhante, comparando ambos

os grupos, o grupo fluoxetina demonstrou ser mais eficaz na redução do peso corporal ($p < 0,01$).

Vários estudos (BLACKBURN, 1995; AMERICAN SOCIETY FOR CLINICAL NUTRITION, 1998), e o próprio Consenso Latino-Americano de Obesidade expõem que perdas de 5-15% do peso inicial do paciente produzem benefícios, a curto prazo, para diversas complicações médicas relacionadas à obesidade, tais como DM2, HAS e dislipidemias. Segundo o Consenso, a diminuição progressiva do peso diminui a taxa de mortalidade por DCV em 50% e melhora a condição de osteoartrite, assim como perdas de 3 a 5kg reduzem a necessidade de utilizar medicamentos em aproximadamente 50% dos pacientes hipertensos.

Tais achados sugerem que a redução do peso corporal apresentada pelo grupo fluoxetina tenha também um valor clínico muito importante, além do valor estatístico. O grupo placebo, em contrapartida, apresentou uma redução não significativa do peso ($p = 0,19$), de 1,33%, ao final do tratamento.

Conforme representa a tabela 7, o índice de massa corporal (IMC) do grupo fluoxetina, que no início do tratamento era de 36,07 kg/m², reduziu para 32,42 kg/m² no final do tratamento ($p < 0,01$), ou seja, reduziu 10.1%.

A redução do IMC apresentada pelo grupo fluoxetina permitiu a alteração da classe de obesidade daquele grupo de pacientes, que passaram a ser classificados

como obesos leves ($32,42 \text{ kg/m}^2$) no final do tratamento, ao invés de obesos moderados ($36,07 \text{ kg/m}^2$), como eram no início do tratamento.

Esse parâmetro é muito utilizado na prática clínica para avaliar o excesso de peso (IMC 25-30) e a obesidade (IMC ≥ 30). Em nível ambulatorial, a determinação do IMC é um método prático, rápido, barato e que provê uma aceitável aproximação da quantidade de gordura corporal, correlacionada com morbidade e mortalidade (STUNKARD, 1996).

De acordo com o *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: Executive Summary* (1998), o IMC deve ser utilizado no acompanhamento da terapia de redução de peso, pois determina sua eficácia e na estimativa do risco relativo de doença, quando comparado ao peso normal. Entretanto, o guia para tratamento da obesidade (NHLBI/NAASO, 2000), observa que o IMC possui algumas limitações, pois superestima a gordura corporal em pessoas com muita massa muscular, uma vez que não distingue músculo de gordura, e subestima a gordura corporal naquelas que perderam massa magra.

Nesse contexto, a redução do IMC observada no grupo fluoxetina representa um valor clínico também muito importante, além do valor estatístico.

Conforme representa a tabela 7, a porcentagem de tecido adiposo do grupo fluoxetina, que era de 36,41 reduziu-se para 31,74 no final do tratamento, ou seja, houve uma redução de 12,82%, não significativa estatisticamente ($p = 0,09$), e também quando comparada ao grupo placebo ($p = 0,20$) que, ao contrário, apresentou um aumento não significativo na porcentagem de tecido adiposo ($p = 0,98$).

O tecido adiposo é um órgão dinâmico que participa ativamente na regulação de processos fisiológicos e patológicos, incluindo imunidade e inflamação (HERMSDORFF; MONTEIRO, 2004; SCHERER, 2005).

O tecido adiposo, aumentado na obesidade, secreta em excesso as adipocinas (PCR, PAI-1, resistina, TNF- α , IL-1, IL-6, angiotensina-I e ASP), marcadores inflamatórios que parecem contribuir na fisiopatologia da SM, e que já têm um papel bem caracterizado no desenvolvimento de um estado inflamatório sistêmico subclínico que contribui para o desenvolvimento de comorbidades associadas à obesidade, como HAS, aterosclerose, resistência insulínica, DM2, dislipidemias e DCV.

Muitos estudos demonstram, ainda, que o acúmulo de tecido adiposo visceral está na base do processo de resistência à insulina, e existem evidências de que o acúmulo excessivo de gordura abdominal pode ser o maior determinante tanto da resistência à insulina quanto da SM (LEE, 2001).

Segundo Abate, (2000), o aumento do compartimento adiposo está linear e inversamente relacionado à disponibilidade periférica da glicose mediada pela insulina, e quando a gordura corporal total excede 28%, essa linearidade é perdida e a disponibilidade periférica da glicose é suprimida rápida e uniformemente.

Além disso, a expectativa de vida também parece estar marcadamente reduzida pela obesidade visceral, especialmente entre os indivíduos mais jovens (FONTAINE et al., 2003).

Assim sendo, a redução do percentual de tecido adiposo apresentada pelo grupo fluoxetina pode assumir alguma relevância clínica, embora não tenha apresentado significância estatística, para esses pacientes.

De acordo com a tabela 7, um outro parâmetro muito importante na avaliação da obesidade, a circunferência abdominal, apresentou uma redução significativa ($p < 0,01$) no grupo fluoxetina, de 111,67 cm para 99,33 cm no término do tratamento, ou seja, uma redução de 11,0%.

Em relação ao grupo placebo, a redução da circunferência abdominal de 101,4 cm para 98,50 cm, ou 2.9% também se apresentou estatisticamente significativa ($p = 0,01$). Entretanto, comparando ambos os grupos, o grupo fluoxetina demonstrou ser mais eficaz na redução desse parâmetro ($p < 0,01$).

Do ponto de vista quantitativo, valores de circunferência abdominal superiores a 88 e 102 cm para mulheres e homens respectivamente, podem aumentar as chances do aparecimento de comorbidades relacionadas à obesidade (LEAN, HANS, MORRISON, 1995; MACDONALD, 2000; WHO, 2003).

Já de acordo com as novas diretrizes da International Diabetes Federation (IDF), a obesidade abdominal é definida como uma circunferência abdominal >90 cm para homens e > 80 cm para mulheres (América do Sul); e > 94 cm para homens e > 80 cm para mulheres (Europa).

A circunferência abdominal é o parâmetro antropométrico mais utilizado na prática clínica para a avaliação da obesidade visceral e reflete tanto a gordura total quanto a central (STUNKARD, 1996). Além disso, a presença de um excesso de tecido adiposo na região abdominal, quando comparada ao tecido adiposo corporal total, é fator de risco independente para morbidade (CLINICAL GUIDELINES ON THE IDENTIFICATION, EVALUATION, AND TREATMENT OF OVERWEIGHT AND OBESITY IN ADULTS: EXECUTIVE SUMMARY, 1998), estando intimamente relacionada com o desenvolvimento das comorbidades associadas à obesidade (STUNKARD, 1996).

Segundo Abate (2000), na ausência de um acúmulo significativo de gordura corporal total, mesmo um pequeno depósito de gordura na região abdominal é capaz de induzir resistência à insulina.

Segundo estudos conduzidos por Seidell et al., (2001) e Lean; Han e Seidell, (1998), valores de circunferência abdominal superiores a 102 cm para homens e 88 cm para mulheres, foram associados ao desenvolvimento de desordens como diminuição da capacidade respiratória, hipercolesterolemia, hipertensão e dificuldades com as tarefas cotidianas, além de aumentar o risco de doenças secundárias à obesidade. Os estudos sugerem ainda, que uma redução discreta de 5-10 cm pode melhorar vários fatores de risco cardiovasculares.

Nesse contexto, a redução de 12.33 cm ou 11%, nos valores de circunferência abdominal, observada no grupo fluoxetina, representa um valor clínico também muito importante, além do valor estatístico.

Em relação à variação dos parâmetros metabólicos e bioquímicos de ambos os grupos durante os três meses de tratamento, expostos na tabela 12, observa-se que o grupo placebo apresentou uma redução significativa nos níveis de LDL-colesterol ($p < 0,01$), também significativo quando comparado ao grupo fluoxetina ($p < 0,01$). Em contrapartida, o grupo fluoxetina apresentou redução significativa em dois

parâmetros comumente alterados em pacientes obesos, o HDL-colesterol e o triglicérides.

Em relação aos níveis plasmáticos de HDL-colesterol do grupo fluoxetina, que no início do tratamento era de 39,1 mg/dL, aumentou para 49,2mg/dL no final do tratamento, o que representa um aumento de 25,9%, estatisticamente significativo ($p < 0,01$) e clinicamente também muito importante. Já em relação ao grupo placebo, observou-se um aumento não significativo nos níveis de HDL-colesterol ($p = 0,10$), no término do tratamento. Ao comparar ambos os grupos, no entanto, não se verificou significância estatística ($p = 0,18$), contudo o aumento do HDL-colesterol induzido pela fluoxetina superou em mais de duas vezes o aumento proporcionado pelo grupo placebo, e esse dado apresenta um valor clínico importante.

Embora a literatura correlacionando os efeitos da fluoxetina sobre os níveis de HDL-colesterol seja escassa, Pedrinola et al., (1996), avaliando a redução de peso promovida pela fluoxetina em dois grupos de pacientes (Grupo 1: fluoxetina 40 mg + placebo; Grupo 2: fluoxetina 40 mg + dexfenfluramina 15 mg) observaram, em ambos os grupos, um aumento nos níveis de HDL-colesterol e uma redução do colesterol total e triglicérides, após 8 meses de tratamento com o fármaco.

O aumento nos níveis de HDL-colesterol observado no grupo fluoxetina é bastante importante clinicamente, uma vez que os pacientes obesos freqüentemente

apresentam dislipidemias como comorbidade associada. Além disso, o HDL-colesterol constitui um dos parâmetros que, somado a outros, são utilizados para o diagnóstico da SM.

Analisando os valores de triglicérides do grupo fluoxetina, verificou-se que houve uma redução de 137,9 mg/dL no início do tratamento para 98,9 mg/dL no final ($p < 0,01$), ou seja, 28,3% (tabela 12). Essa redução também pôde ser observada quando se comparou ambos os grupos ($p < 0,01$), demonstrando que a fluoxetina foi mais eficaz que o placebo na redução desse parâmetro.

Essa redução nos níveis de triglicérides induzida pela fluoxetina tem sido observada em outros estudos. Daubresse et al., (1996) avaliando, durante oito semanas, os efeitos da fluoxetina (60 mg) quando comparada ao placebo em 82 obesos diabéticos não dependentes de insulina, observaram uma redução nos níveis médios de triglicérides no grupo fluoxetina, após o tratamento.

O' Kane et al., (1994), também observaram uma queda significativa dos níveis de triglicérides após três meses de tratamento com a fluoxetina (60 mg/dia) em obesos diabéticos tipo 2, quando comparada ao placebo, porém o efeito não perdurou após esse período, tendo o estudo duração de um ano. Esse estudo também demonstrou redução da glicemia após três e seis meses, porém não após nove e doze meses, em relação ao placebo.

O presente estudo, em relação ao grupo placebo, analisando os parâmetros metabólicos e bioquímicos, observa-se que houve uma redução estatisticamente significativa nos níveis de colesterol total ($p = 0,04$), também significativo quando comparado ao grupo fluoxetina ($p = 0,04$). Contudo, a redução observada no grupo placebo, embora estatisticamente significativa, não assume relevância clínica.

Observou-se no grupo placebo, ainda, um aumento estatisticamente significativo nos níveis de insulina ($p < 0,01$), de $7,2 \mu\text{UI/mL}$ para $14,1 \mu\text{UI/mL}$. Esse é um dado que pode ser preocupante, pois, apesar dos níveis de insulina desses pacientes continuarem dentro dos valores de referência no final do tratamento, sabe-se que a obesidade está intimamente relacionada com a síndrome metabólica, intolerância à glicose e resistência à insulina e DM2, entre outras (PI-SUNYER, 1999; CATERSON, 2004; FRANCISCHI, 2002; CDC, 2004; MUST, 1999).

Além disso, a hiperinsulinemia isoladamente pode ser responsável pela elevação da pressão arterial através de dois mecanismos: hiperatividade vascular por estimulação simpática e aumento da reabsorção de sódio pelos túbulos renais, levando ao aumento do volume intravascular (DUARTE et al., 2005).

No grupo placebo, em relação ao aumento nos níveis de insulina, um aumento estatisticamente significativo também foi evidenciado no cálculo do HOMA ($p < 0,01$), variável diretamente relacionada com a resistência à insulina. Ainda que

quando comparado ao grupo fluoxetina, não se observou significância estatística ($p = 0,06$) para esse parâmetro, o aumento do HOMA no grupo placebo extrapolou o valor de referência ($<3,0$).

Já o grupo fluoxetina, apresentou um aumento não significativo tanto nos níveis plasmáticos de insulina, de $10,2 \mu\text{UI/ml}$ para $11,9 \mu\text{UI/ml}$ ($p = 0,45$), quanto no cálculo da resistência à insulina (HOMA), de $2,04$ para $2,44$ ao final do tratamento ($p = 0,47$).

Alguns estudos prévios apresentaram dados discordantes, como o de Daubresse et al., (1996), que demonstraram uma redução dos níveis de insulina após 3 e 8 semanas de terapia com o fármaco, sugerindo que a fluoxetina possa melhorar a ação da insulina, o que seria benéfico tanto ao obeso diabético quanto ao portador de resistência insulínica.

Dryden et al., (1996), também verificaram uma redução dos níveis de insulina plasmática em ratos tratados com a fluoxetina (10 mg/kg/dia), durante sete dias.

Os níveis médios de glicose do grupo fluoxetina não reduziram significativamente ($p = 0,92$), ao longo do tratamento. Esse dado é concordante com o estudo de Dryden et al., (1996), que não observaram alteração nos níveis de glicose plasmática em ratos tratados com a fluoxetina (10 mg/Kg/dia) durante sete dias, e também não observaram alteração após administração aguda do fármaco.

No entanto, outros estudos apresentam resultados discordantes, como o de O'Kane et al., (1994), que constataram uma redução significativa da glicemia (1.7%) até o sexto mês de tratamento, na mesma dose. Daubresse et al., (1996), também demonstraram uma queda significativa dos níveis de glicemia após 8 semanas, na mesma dose. Ambos os estudos sugerem que o fármaco possa ser benéfico para pacientes obesos diabéticos do tipo 2.

Vale ressaltar, no entanto, que ambos os estudos citados anteriormente envolveram pacientes obesos diabéticos não dependentes de insulina, ao contrário deste estudo, realizado com pacientes obesos não-diabéticos. Vale lembrar, ainda, que, mesmo na ausência de uma alteração direta nos níveis de glicose, insulina e no cálculo do HOMA, é sabido que a perda de 10% do peso inicial e a redução significativa de parâmetros antropométricos como IMC, peso e circunferência abdominal, observadas no grupo fluoxetina, melhoram, mesmo que de maneira indireta, a resistência insulínica, entre outras comorbidades relacionadas com a obesidade.

O grupo fluoxetina apresentou, ainda, uma redução estatisticamente significativa nos níveis de AST ($p < 0,01$) após o tratamento, embora esse dado não assumira relevância clínica. Além disso, não houve significância estatística quando se comparou ambos os grupos em relação à redução desse parâmetro ($p = 0,16$).

Em ambos os grupos verificou-se uma redução estatisticamente significativa nos níveis de Gama GT, sendo que o grupo fluoxetina apresentou $p = 0,01$ e o grupo placebo $p < 0,01$. Porém, de forma semelhante ao parâmetro AST, ao comparar-se ambos os grupos, não houve variação significativa ($p = 0,69$). E clinicamente esses dados também não demonstraram relevância.

O grupo placebo apresentou, ainda, um aumento estatisticamente significativo nos níveis de ácido úrico ($p = 0,02$) após o tratamento, que não demonstrou ser significativo quando comparado ao grupo fluoxetina. Tal alteração também não assume relevância clínica, uma vez que os níveis não ultrapassaram os valores de referência.

Em relação aos parâmetros hematológicos de ambos os grupos, embora em alguns deles tenha se verificado alterações estatisticamente significativas, nenhuma das variáveis apresentou alteração clínica relevante, em nenhum dos grupos analisados.

Em relação ao exame de urina tipo I, também não foi observada nenhuma alteração significativa em nenhuma das variáveis analisadas, durante os três meses de tratamento.

Ao analisarmos as reações adversas relatadas pelos pacientes durante os três meses de tratamento com a fluoxetina (tabela 22), observamos que as reações mais

comumente reportadas já na primeira semana foram anorexia (77.7), náuseas (44.4), insônia (33.3%), gastralgia (33.3%) e sonolência (33.3%), porém tais reações regrediram ao longo do tratamento, como esperado. Ao final do tratamento, 100% dos pacientes relataram diminuição do apetite e/ou aumento da saciedade. Neste estudo, a fluoxetina mostrou-se um fármaco bem tolerado, uma vez que nenhuma reação adversa grave foi reportada pelos pacientes.

Tais dados estão de acordo com a literatura, pois, segundo Ferguson (2001), as reações adversas mais comuns associados ao uso da fluoxetina são: náusea, insônia, anorexia, sonolência, irritabilidade e ansiedade, que tendem a regredir durante o tratamento.

Um outro estudo, conduzido por Wise (1992), relata que as reações adversas reportadas pelo grupo fluoxetina com incidência > 5%, em relação ao placebo, foram: cefaléia, náusea, diarreia, sonolência, insônia, irritabilidade, sudorese e tremor.

A anorexia, reação adversa mais comum induzida pela fluoxetina neste estudo, mostra-se consistente com estudos prévios, como o de Ferguson e Feighner, (1987); Wise, (1992); O'Kane et al., (1994); Goldstein et al., (1994); Goldstein et al., (1995) e Dryden et al., (1996).

Analisando as concentrações plasmáticas da fluoxetina, determinadas por CLAE (tabela 24), após o primeiro e o terceiro mês de tratamento, observamos que

todos os pacientes apresentaram concentrações plasmáticas do fármaco dentro do intervalo terapêutico em ambas as análises realizadas, o que contribui para a confiabilidade dos resultados acima descritos.

Assim, demonstrou-se que a fluoxetina induziu uma diminuição aguda e sustentada da ingestão alimentar, provavelmente devido a uma redução na síntese, transporte e secreção do NPY hipotalâmico nas projeções do PVN-ARC. Desta forma, demonstrou-se o efeito anorexígeno da fluoxetina, ratificando o anteriormente citado por vários autores, entre eles: Ferguson e Feighner, (1987); Wise, (1992); O'Kane et al., (1994); Goldstein et al., (1994); Goldstein et al., (1995) e Dryden et al., (1996).

Este estudo concluiu, ainda, que a fluoxetina demonstrou ser um fármaco bem tolerado, ausente de reações adversas graves e eficaz na redução de parâmetros antropométricos e metabólicos, prevenindo o desenvolvimento de fatores de risco cardiovasculares e diminuindo morbidade em mulheres obesas.

PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS

Observou-se que a Fluoxetina demonstrou ser um fármaco eficaz na redução dos parâmetros antropométricos peso ($p < 0,01$), IMC ($p < 0,01$) e circunferência abdominal ($p < 0,01$), quando comparada ao grupo placebo..

PARÂMETROS METABÓLICOS

A Fluoxetina demonstrou ser um fármaco eficaz na redução dos níveis plasmáticos de triglicérides ($p < 0,01$), quando comparada com o grupo placebo.

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS

A Fluoxetina não demonstrou alterar, de maneira clinicamente significativa, nenhuma dos variáveis analisadas no hemograma dos pacientes.

EXAME DE URINA

A Fluoxetina não demonstrou alterar, de maneira clinicamente significativa, nenhuma dos variáveis analisadas no exame de urina.

TOLERABILIDADE

O tratamento com a Fluoxetina demonstrou ser bem tolerado e ausente de reações adversas graves.

ABATE, N. Obesity and cardiovascular disease: pathogenic role of the metabolic syndrome and therapeutic implications. **Journal of Diabetes and Its Complications**, v.14, p.154-174, 2000.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE (ABESO). Disponível em: <<http://www.abeso.org.br>>. Acesso em: 18 nov. 2005.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA (ABRAN). **Oitenta e Oito milhões de brasileiros precisam perder peso**. Disponível em: <<http://www.abran.org.br>>. Acesso em: 17 out. 2005.

ALLISON, D.B. et al. Annual deaths attributable to obesity in the United States. **J. A. M. A.**, v.282, p.1530-1538, 1999a.

ALLISON, D.B. et al. The direct health care costs of obesity in the United States. **Am. J. Publ. Health**, v.89, n.8, p.1194-1199, 1999b.

ATKINSON, R.L. Guidelines for the initiation of obesity treatment. **J. Nutr. Biochem.**, v.9, p.546-552, 1998.

BATTERHAM, R.L.; COWLEY, M.A.; SMALL, C.J.; HERZOG, H.; COHEN, M.A.; DAKIN, C.L. et al. Gut hormone PYY (3-36) physiologically inhibits food intake. **Ann Pharm Fr.**, v.418, p.650-654, 2002.

BALLONE, G.J. Serotonina. PsiqWeb. **Psiquiatria Geral**. Disponível em: <<http://www.psiqweb.med.br/farmacologia/serotonina.html>> Acesso em: 15 mar. 2005.

BAUMANN, P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. **Clin. Pharmacol.**, v. 31, n. 6, p. 444-469, 1996.

BJORNTORP, P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? **Obes. Rev.**, v.2, p.73-86, 2001.

BLACKBURN, G. Effect of degree of weight loss on health benefits. **Obes. Res.**, v. 3, p.211S-216S, 1995.

BOUCHARD, C.; PERUSSE, L. Genetics of obesity. **Annu. Rev. Nutr.**, v.4, p.81-90, 1993.

BOULLOSA, O.; LÓPEZ-MATO, A.; CETKOVICH-BAKMAS, M.; CIPRIAN-OLLIVIER, J. Actualización em serotonina (neurobiologia). **Rev. Argent. Clin. Neuropsiq.**, ALCMEON 7, v.2, n°3, 1992. Disponível em: <http://www.alcmeon.com.ar/2/7/a07_02.htm> Acesso em: 9 mai. 2005.

BOYER, W.F.; FEIGHNER, J.P. An overview of paroxetine. **J. Clin. Psychiat.**, v.53, p.3-6, 1992. Supplement.

BRAY, G.A. et al. Sibutramine produces dose -related weight loss. **Obes. Res.**, v.7, p.189-198, 1999.

BRAY, G.A. A concise review on the therapeutics of obesity. **Nutrition**, v.16, p.953-60, 2000.

BROWN, E.S.; VARGHESE, F.P.; McEWEN, B.S. Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? **Biol. Psychiatry**, v.55, p.1-9, 2004.

CARNEIRO, G. et al. Influência da distribuição da gordura corporal sobre a prevalência de hipertensão arterial e outros fatores de risco cardiovascular em indivíduos obesos. **Ver. Assoc. Med. Bras.**, v.49, n.3, p.306-311, 2003.

CATERSON, I.D. et al. Prevention Conference VII: Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: Group III: Worldwide comorbidities of obesity. **Circulation**, v.110, p.476-483, 2004.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). National center for chronic disease prevention and health promotion. Division of Nutrition and Physical Activity. **Overweigh and obesity: health consequences**. 2004.

Disponível em: <<http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/obesity/consequences.htm>>. Acesso em: 27 jan. 2005.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). National center for chronic disease prevention and health promotion. **Overweigh and obesity: factors contributing to obesity**. 2003. Disponível em: <http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/obesity/contributing_factors.htm>. Acesso em: 27 jan. 2005.

CLARK, J.T.; KALRA, P.S.; KALRA S.P. Neuropeptide Y stimulates feeding but inhibits sexual behavior in rats. **Endocrinology**, v.117, p.2435-2442, 1985.

CLINICAL Guidelines on The Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: Executive Summary. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.68, p.899-917, 1998.

CONSENSO Latino-Americano em Obesidade. CONVENÇÃO LATINO-AMERICANA PARA CONSENSO EM OBESIDADE, 1., Rio de Janeiro, 1998.

CORDIOLI, A. V., et al., Medicamentos: informações básicas. **Psicofármacos**, 2. ed., Porto Alegre, 2000.

COSTENTIN, J. Physiological and neurobiological elements of food intake. **Ann Pharm Fr.**, v.62, n.2, p.92-102, 2004.

CURRIE, P.J. Integration of hypothalamic feeding and metabolic signals: focus on neuropeptide Y. **Appetite**, v.41, p.335-337, 2003.

DASTANI, H.B.; BROWN, C.M.; O'DONNELL, D.C. Combating the obesity epidemic: community pharmacists' counseling on obesity management. **Ann. Pharmacotherapy**, v.38, n.11, p.1800-1804, 2004.

DAUBRESSE, J.C.; KOLANOWSKI, J.; KRZENTOWSKI, G.; KUTNOWSKI, M.; SCHEEN, A.; VAN GAAL, L. Usefulness of fluoxetine in obese non-insulin-dependent diabetics: a multicenter study. **Obes. Res.**, v.4, n.4, p.391-396, 1996.

DAVID, T. et al. Lifetime health and economic consequences of obesity. **Arch. Inter. Med.**, v.159, p.2177-2183, October, 1999.

DEITEL, M. Oberweight and oesity worldwide now estimated to involve 1.7 billion people. **Obes. Surg.**, v.13, p.329-330, 2003.

DRYDEN, S.; FRANKISH, H.M.; WANG, Q.; PICKAVANCE, L.; WILLIAMS, G. The serotonergic agent fluoxetine reduces neuropeptide Y levels and neuropeptide Y secretion in the hypothalamus of lean and obese rats. **Neuroscience**, v.72, n.2, p.557-566, 1996.

DRYDEN, S.; FRANKISH, H.M.; WANG, Q.; PICKAVANCE, L.; WILLIAMS, G. The serotonin (5-HT) antagonist metysergide increases neuropeptide Y (NPY) synthesis and secretion in the hypothalamus of the rat. **Brain Res.**, v.699, p.12-18, 1995.

DUARTE, A.C.; FAILLACE, G.B.D.; WADI, M.T.; PINHEIRO, R.L. Síndrome Metabólica: Semiologia, Bioquímica e Prescrição Nutricional. Rio de Janeiro-RJ:Axcel Books do Brasil, 2005.

DURES, M.N.G; ARONSON, J.K. Meyler's side effects of drugs. 14. ed., Elsevier Science B.V., 2000.

ELLIS, K.J. Select body composition methods can be used in field studies. **Physiol Rev.**, v.80, n.2, p.649-680, 2000.

EPEL, E.S. et al. Stress and body shape: stress-induced cortisol secretion is consistently greater among women with central fat. **Psychosom. Med.**, v.62, p.623-632, 2000.

FABRICATORE, A.N.; WADDEN, T.A. Treatment of obesity: an overview. **Clin. Diab.**, v.21, p.67-72, 2003.

FAITH, M.S. et al. Effects of contingent-TV on physical activity and TV-viewing in obese children. **Pediatrics**, v.107, p.1043-1048, 2001.

FAKETE, C. et al. Neuropeptide Y has a central inhibitory action on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. **Endocrinology**, v.142, p.2606-2613, 2001.

FELITTI, V.J. Childhood sexual abuse, depression, and family dysfunction in adult obese patients. **South. Med. J.**, v.86, p.732-735, 1993.

FERGUSON, J.M.; FEIGHNER, J.P. Fluoxetine-induced weight loss in oberweight non-depressed humans. **Int. J. Obes.**, v.11(Suppl3), p.163-170, 1987.

FERGUSON, J.M. SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. **J. Clin. Psychiatry**, v.3(1), p.22-27, 2001.

FLEGAL, K.M. et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. **J.A.M.A.**, v.288, n.14, p.1723-1727, 2002.

FOITIN, R.W. et al. Effect of fluoxetine on food intake of humans living in a residential laboratory. **Appetite**, v.27, n.2, p. 165-81, 1996.

FONTAINE, K.R. et al. Years of life lost due to obesity. **J.A.M.A.**, v.289, n.2, p.187-193, January 2003.

FRANCISCHI, R.P.P et al. Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. **Rev. Nutr.**, Campinas, v.13, n.1, p.17-28, 2000.

GASTRINTESTINAL surgery for severe obesity. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.55, p.615S-619S, 1992.

GIMENO, R.E.; KLAMAN, L.D. Adipose tissue as an active endocrine organ: recent advances. **Curr. Opin. Pharmacol.**, v.5, p.122-128, 2005.

GODOY-MATOS, A.F. et al. **Síndrome Metabólica**. São Paulo, Editora Atheneu, 2005.

GOKCEL, A. et al. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. *Diab. Obes. Metab.*, v.4, p.49-55, 2002.

GOLDSTEIN, D.J. et al. Fluoxetine: a randomized clinical trial in the treatment of obesity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, v.18, n.3, p.129-135, March, 1994.

GOLDSTEIN, D.J. et al. Efficacy and safety of long-term fluoxetine treatment of obesity - maximizing success. *Obes. Res.*, v.3(Suppl.4), p.481S-490S, 1995.

GOLDSTEIN, D.J.; RAMPEY, A.H. Jr; DORNSEIF, B.E.; LEVINE, L.R.; POTVIN, J.H.; FLUDZINSKI L.A. Fluoxetine: a randomized clinical trial in the maintenance of weight loss. *Obes Res.*, v.2, p.92-98, 1993.

GÓMEZ-JARABO, G. et al. *Serotonina*. Universidad Autónoma de Madrid., 2001
Disponível em: <http://www.biopsicologia.net/fichas/page_79.html> Acesso em: 9 maio 2005.

GORAN, M.I.; TREUTH, M.S. Energy expenditure, physical activity, and obesity in children. *Pediatr. Clin. North. Am.*, v.48, p.931-953, 2001.

GORDEN, P.; GAVRILOVA, O. The clinical uses of leptin. *Curr. Opin. Pharmacol.*, v.3, p.655-659, 2003

GRAM, L.F. Drug Therapy: Fluoxetine. *N. Engl. J. Med.*, v.331(20), p.1354-1361, 1994.

GREENWAY, F.L.; SMITH, S.R. The future of obesity research. *Nutrition*, v.16, n.10, p.976-982, 2000.

GUTIÉRREZ, A., et al. Effects of fluoxetine administration on neuropeptide Y and orexins in obese Zucker rat hypothalamus. *Obes. Res.*, v.10, p.532-540, 2002.

HANOTIN, C. et al. A comparison of sibutramine and dexfluramine in the treatment of obesity. **Obes. Res.**, v.6, p.285-291, 1998.

HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. (Eds). *Goodman and Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics*. 10.e.d. New York: McGraw-Hill, 2001.

HARRIS, T. Recent developments in understanding the psychosocial aspects of depression. **Br. Med. Bull.**, v.57, p.17-32, 2001.

HASTINGS, J.A.; McCLURE-SHARP, J.M.; MORRIS, M.J. NPY Y1 receptors exert opposite effects on corticotrophin releasing factor and noradrenaline overflow from the rat hypothalamus in vitro. **Brain Res.**, v.890, p.32-37, 2001.

HERMSDORFF, H.H.M.; MONTEIRO, J.B.R. Gordura visceral, subcutânea ou intramuscular: onde está o problema? **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v.48(6), 2004.

HEWITT, K.N.; LEE, M.D.; DOURISH C.T.; CLIFTON, P.G. Serotonin 2C receptor agonists and the behavioural satiety sequence in mice. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v.71, n.4, p.691-700, 2002.

HILL, J.O.; BILLINGTON, C.J. It's time to start treating obesity. **Am. J. Cardiol.**, v.89, p.969-70, 2002.

HIRSCH, J. Obesity. Some heat but not enough light. **Nature**, v.387, p.27-28, 1997.

HILL, J.O.; PETERS, J.C. Environmental contributions to the obesity epidemic. **Science**, v.280, p.1371-1374, May 1998.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Pesquisa de orçamentos familiares - POF 2002-2003. **Weight excess can be verified in 38.8 millions Brazilian adults**. 2004. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br>>. Acesso em: 5 jan. 2005.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF) Disponível em: <http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf>. Acesso em: 17 out. 2005.

ISTVAN, J.; ZAVELA, K.; WEIDNER, G. Body weight and psychological distress in NHANES I. *Int. J. Obes.*, v.16, p.999-1003, 1992.

JAMES, P. Chair of the London-based International Obesity TaskForce. Monte Claro. 2003. Disponível em: <<http://www.iotf.org/media/iotfmar17.htm>>

JEBB, S.A. Aetiology of Obesity. *Brit. Med. Bull.*, v.53, n.2, p.264-285, 1997.

JEPPESEN, C., et al., Dose-dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6 by citalopram, fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, v.51, p.73-78, 1996.

JUNG, R.T. Obesity as a disease. *Brit. Med. Bull.*, v.53, n.2, p.307-321, 1997.

KATSILAMBROS, N. New developments in obesity. *Eur. J. Intern. Med.*, v.11, p.65-74, 2000.

KORDIK, C.P.; REITZ, A.B. Pharmacological Treatment of obesity: therapeutic strategies. *J. Med. Chem.*, v.42, n.2, January, 1999.

LEAN, M.E.J.; HANS, T.S.; MORRISON, C.E. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *Brit. Med. J.*, v.311, p.158-161, 1995.

LEE, K.U. Oxidative stress markers in Korean subjects with insulin resistance syndrome. *Diab. Res. Clin. Pract.*, v.54, n.2, p.S29-S33, 2001.

LEIBOWITZ, S.F.; WEISS, G.F.; SUH, J. Medium hypothalamic nuclei mediate serotonin's inhibitory effect on feeding behaviour. *Pharmac. Biochem. Behav.*, v.37, p.735-742, 1990.

LOPES, H.F. Hipertensão Arterial e Síndrome Metabólica. **Rev. Soc. Cardiol. de São Paulo.**, v.13(1), 2003.

LUCAS, R.A. The human pharmacology of fluoxetine. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v.16(Suppl.4), p.549-554, December, 1992.

LUQUE, C.A. et al. Sibutramine: a serotonine-norepinephrine reuptake-inhibitor for the treatment of obesity. **Ann. Pharmacother.**, v.33, p.968-978, 1999.

MACDONALD, I.A. Obesity: are we any closer to identifying causes and effective treatments? **Trends Pharmacol. Sci.**, v.21, p.334-6, 2000.

MANCINI M.C.; HALPERN, A. Tratamento Farmacológico da Obesidade. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v.46, n.5, p.497-512, 2002.

MANSON, J.E. et al. Body weight and mortality among women. **N. Engl. J. Med.**, v.333, n.11, p.677-685, Septiembre 1995.

MARKS, J.B. Advances in Obesity Treatment: Clinical Highlights from the NAASO 2003 Annual Meeting. **Clin. Diab.**, v.22, p. 23-26, 2004.

MATOS, A.F.G.; MOREIRA, R.O.; GUEDES, E.P. Aspectos Neuroendócrinos da Síndrome Metabólica. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v.47, n.4, p.410-421, 2003.

MATTEUS, 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 concentrations in man. **Diabetologia.**, v.28, p.412-419, 1985.

MEINEKE, I.; SCHEREER, K.; KREB, I.; REMY, U.G. Routine measurement of fluoxetine and norfluoxetine by HPLC with ultraviolet detection in patients under concomitant treatment with tricyclic antidepressant. **Ther. Drug Monit.**, v.20, p. 14-19, 1998.

MOLTZ, J.H.; MC DONALD, J.K. Neuropeptide Y: direct and indirect action on insulin secretion in the rat. **Peptides**, v.6, n.6, p.1155-1159, 1985.

MONTAGUE, C.T.; O'HAHILLY, S. The perils of portiness: causes and consequences of visceral adiposity. **Diabetes**, v.49, p.883-8, 2000.

MOREIRA, R.O. et al. Diabetes Mellitus e Depressão. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v.47, p.19-29, 2003.

MURPHREE, D. Patient attitudes toward physician treatment of obesity. **J. Fam. Pract.**, v.38, p.45-48, Jan, 1994.

MUST, A.S.J. et al. The disease burden associated with overweight and obesity. **J.A.M.A.**, v.282, p.1523-1529, October, 1999.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS (ADULT TREATMENT PANEL III) (NCEP-ATP III). **J.A.M.A.**, v. 285, p. 2486-2497, 2001.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH/NATIONAL HEART LUNG AND BLOOD INSTITUTE, NORTH AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF OBESITY (NHLBI/NAASO). **Practical guide to the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults**. Bethesda, 2000.

NATIONAL HEALTH AND NUTRITION EXAMINATION SURVEY (NHANES).. U.S Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. Hyattsville. 2005. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm>>. Acesso em: 31 jan. 2005.

NATIONAL HEALTH INTERVIEW SURVEYS (NHIS). U.S Department Of Health And Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. Hyattsville, 2002. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/nchs/nhis.htm>>. Acesso em: 31 jan. 2005.

NOGUEIRA, M.I.; TAKASE, L.F.; SOUZA, S.L.; MASCARO, M.B.; OCANÃ, R.P.; CASTRO, R.M. Serotonina: a trajetória evolutiva de uma molécula de ampla ação trófica e neurológica. **Ciência hoje**, v.34, 2004.

O'KANE, M.; WILES, P.G.; WALES, J.K. Fluoxetine in the treatment of obese type 2 diabetic patients. **Diabet. Med.**, v.11, n.1, p.105-110, 1994.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Relatório da Consultoria da OMS. **Obesidade: Prevenindo e Controlando a Epidemia Global**. São Paulo: Roca, 2004.

PALUSKA, S.A.; SCHWENK, T.L. Physical activity and mental health: Current concepts. **Sports. Med.**, v.29, p.167-180, 2000.

PARKER, E.; VAN HECK, M.; STAMFORD, A. Neuropeptide Y receptors as targets for anti-obesity drug development: perspective and current status. **Eur. J. Pharmacol.**, v.440, n.2-3, p.173-187, 2002.

PEDRINOLA, F.; SZTEJNSZNAJD, C.; LIMA, N.; HALPERN, A.; MEDEIROS-NETO, G. The addition of dexfenfluramine to fluoxetine in the treatment of obesity: a randomized clinical trial. **Obes. Res.**, v.4, n.6, p.549-554, 1996.

PICKUP, J.C. Inflammation and activation innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. **Diab. Care**, v.27, p.813-823, 2004.

PI-SUNYER, F.X. A clinical view of the obesity problem. **Science**, v.299, p.859-860, February 2003.

PI-SUNYER, F.X. Comorbidities of overweight and obesity: current evidence and research issues. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v.31, n.11 Supplement 1, p.S602-S611, 1999.

PIJL, H. et al. Effect of serotonin re-uptake inhibition by fluoxetine on body weight and spontaneous food choice in obesity. **Int. J. Obes.**, v.15, n.3, p.237-42, 1991.

RAJALA, M.W.; SCHERER, P.E. Minireview: the adipocyte - at the crossroad of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. **Endocrinol.**, v.144, p.3765-3773, 2003.

RAMOS, E.J.B. et al. Neuropeptide Y, Melanocyte-stimulating hormone, and monoamines in food intake regulation. **Nutrition**, v.21, p.269-279, 2005.

RAPOSINHO, P.D.; PIERROZ, D.D.; BROQUA, P.; WHITE, R.B.; PEDRAZZINI, T.; AUBERT, M.L. Chronic administration of neuropeptide Y into the lateral ventricle of C57BL/6J male mice produces an obesity syndrome including hyperphagia, hyperleptinemia, insulin resistance, and hypogonadism. **Mol. Cell. Endocrinol.**, v.185, p.195-204, 2001.

RAZOS, A.; PALACIOS, J.M. Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. **Brain. Res.**, v.346, p.205-230, 1985.

RICHARDS, M.M. et al. Functional status and emotional well-being, dietary intake, and physical activity of severely obese subjects. **J. Am. Diet. Assoc.**, v.100, p.67-75, 2000.

RICHTER, W.O. How safe are the new obesity drugs? Indications and contraindications of orlistat and sibutramine. **MMW. Fortschr. Med.**, v.141, p.32-36, 1999.

ROSA, E.C. et al. Obesidade Visceral, Hipertensão Arterial e Risco Cardio-Renal: Uma Revisão. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v.49 n°2, p.196-204, 2005.

ROSMOND, R. Obesity and Depression: same disease, different names?. **Medical Hypotheses**, v.62, p.976-979, 2004.

RYAN, D.H. Medicating the obese patient. **Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.**, v.25, n.4, p.989-1004, 1996.

SCHEEN, A.J. et al. Pharmacological treatment of obesity: present status. **Drug. Saf.**, v.21, p.104-109, 2000.

SCHERER, P.E. Adipose Tissue, Inflammation, and Cardiovascular Disease. **Circul. Res.**, v.96, p.939-949, 2005.

SCHWARTZ, M.; WOODS, S.C.; PORTE, D.; SEELEY, R.J.; BASKIN, D.G. Central nervous system control of food intake. **Nature**, v.404, p.661-671, 2000.

SEIDELL, J.C. et al. Report from a centers for disease control and prevention workshop on use of adult anthropometry for public health and primary health care. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.73, p.123-126, 2001.

SHARMA, V.; McNEILL, J.H. The emerging roles of leptin and ghrelin in cardiovascular physiology and pathophysiology. **Curr. Vasc. Pharmacol.**, v.3, n.2, p.169-180, 2005.

SHEKELLE, P.G. et al. Pharmacological and Surgical Treatment of Obesity. Summary, Evidence Report/Technology Assessment No. 103., 2004.

SKURK T. et al. Production and release of macrophage migration inhibitory factor from human adipocytes. **Endocrinol.**, v.146, p.1006-1011., 2005.

SINHA, R. et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescent with marked obesity. **N. Engl. J. Med.**, v.346, p.801-810, 2002.

SIPOLS, A.J.; BASKIN, D.G.; SCHWARTZ, M.W. Effect of intracerebroventricular insulin infusion on diabetic hyperphagia and hypothalamic neuropeptide gene expression. **Diabetes**, v.44, n.2, p.147-151, 1995.

STUNKARD, A.J.M.D. Current views on obesity. **Am. J. Med.**, v.100, n.2, p.230-236, February 1996.

STUNKARD, A.J.; FAITH, M.S.; ALLISON, K.C. Depression and Obesity. **Biol. Psychiatry**, v.54, p.330-337, 2003.

TEN, S.; MACLAREN, N. Insulin resistance syndrome in children. **J. Clin. Endocrinol.**, v.89, n.6, p.2526-2539, 2004.

THAKORE, J.H. et al. Increased intra-abdominal fat deposition in patients with major depressive illness as measured by computed tomography. **Biol. Psychiatry**, v.41, p.1140-1142, 1997.

THE PRACTICAL Guide Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. National Institutes of Health. National Heart, Lung and blood Institute. North American Association for the Study of Obesity, 2000.

TRAYHURN, P. Adipose Tissue in Obesity - An Inflammatory Issue. **Endocrinol.**, v.146, n.3, p.1003-1005, 2005.

TRITOS, M.A.; VICENT, D.; GILLETTE, J.; LUDWIG, D.S.; FLIER, E.E.; MARATOS-FLIER, E. Functional interactions between melanin-concentrating hormone, neuropeptide Y, and anorectic neuropeptides in the rat hypothalamus. **Diabetes**, v.47, p.1687-1692, 1998.

WAJCHENBERG, B.L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. **Endocr. Ver.**, v.21, p.697-738, 2000.

WANGSNESS, M. Pharmacological treatment of obesity: past, present, and future. **Minn. Med.**, v.83(11), p.21-26, 2000.

WEBER-HAMANN, B. et al. Hypercortisolemic depression is associated with increased intra-abdominal fat. **Psychosom. Med.**, v.64, p.274-277, 2002.

WEISBERG S.P. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **J. Clin. Invest.**, v.112, p.1796-1808, 2003.

WICKELGREN, I. Obesity: how big a problem?. **Science**, v.280, p.1364-1367, May 1998.

WILLIAMS, G.; HARROLD J.A.; CUTLER, D.J. The hypothalamus and the regulation of energy homeostasis: lifting the lid on a black box. **Proc. Nutr. Soc.**, v.59, p.385-96, 2000.

WILLIAMSON, D.F. et al. Body weight and obesity in adults and self-reported abuse in childhood. **Int. J. Obes.**, v.26,p.1075-1082, 2002.

WISE, S.D. Clinical studies with fluoxetine in obesity. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.55(Suppl.1), p.1815-1845, January, 1992.

WOLF, A.M.; COLDITZ, G.A. Current estimates of the economic costs of obesity in the United States. **Obes. Res.**, v.6, p.97-106, 1998.

WOLF, A.M.; COLDITZ, G.A. The cost of obesity: the US perspective. **Pharmacoeconomics**, v.5(Suppl 1), p.34-37, 1994.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) Consultation on Obesity. **Obesity: Preventing and managing the global epidemic. (WHO Technical Report Series, n.894)**, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Overweight and obesity**. 2003. Disponível em: <<http://www.who.int>> Acesso em: 31 maio 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **World Health Report 2002**. Disponível em: <<http://www.who.int>>. Acesso em: 31 jan. 2005.

WYNNE, K.; STANLEY, S.; BLOOM, S. The gut and regulation of body weight. **J. Clin. Endocrin. & Metab.**, v.89, N.6, p.2576-2582, 2004.

YANOVSKI, S.Z. Long-term pharmacotherapy in the management of obesity. **J.A.M.A.**, v.276, N.23, p.1907-1915, December 1996.

ZARJEVSKI, N.; CUSIN, I.; VETTOR, F.; ROHNER-JEANRENAUD, F.; JEANRENAUD, B. Chronic intracerebroventricular neuropeptide Y administration to normal rats mimics hormonal and metabolic changes of obesity. **Endocrinology**, v.133, p.1756-1758, 1993

PESQUISA CIENTÍFICA
DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

NOME DO PACIENTE:.....IDADE:.....

RESPONSÁVEL LEGAL, SE FOR O CASO:

PARENTESCO.....

REGISTRO E/OU DOCUMENTO DE IDENTIFICAÇÃO:.....

TÍTULO DO PROJETO: Avaliação da Tolerabilidade e da Eficácia Clínica da Fluoxetina na Redução de Parâmetros Antropométricos e Metabólicos em Mulheres Obesas.

RESPONSÁVEL CLÍNICO DO PROJETO: Prof. Dr. Carlos Alberto Nogueira de Almeida.

COORDENADORA DO PROJETO: Profa. Dra. Regina Helena Costa Queiroz

CONSENTIMENTO INFORMADO

Este trabalho tem por finalidade observar a tolerabilidade e a eficácia clínica da fluoxetina na redução de parâmetros antropométricos e metabólicos em pacientes obesas. Iremos observar se ela provoca alterações nos exames de sangue rotineiros (hemograma completo, colesterol, glicemia, creatinina, ácido úrico AST, ALT e etc), que são normalmente realizados durante o acompanhamento do tratamento. Para isso serão coletadas, em noventa dias, um total de 3 amostras de sangue com aproximadamente 5 mL cada. Além do desconforto mínimo da punção na veia, o estudo não implica em nenhum outro desconforto ou risco, pois nenhum procedimento é experimental. O benefício esperado para o paciente é o de poder acompanhar melhor o tratamento de

redução de peso, além de ser monitorado de perto pela Equipe de Saúde. Caso ocorra o aparecimento de algum efeito adverso relacionado ao medicamento, o tratamento será automaticamente interrompido.

Declaro que em/...../..... concordei voluntariamente em participar, como paciente do projeto de pesquisa acima referido, e fui devidamente informado em detalhes pelo responsável do projeto.

EQUIPE INTERDISCIPLINAR

Prof. Dr. Carlos Alberto Nogueira de Almeida -Diretor Clínico

Profa. Dra. Regina Helena Costa Queiroz- Coordenadora do Projeto

Prof.Dr. Maria de Lourdes Pires Bianchi- Apoio Nutricional-USP

Camila Guimarães - Orientada

Nutricionista: Deiva Denise Ache

Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira- Assistência Farmacêutica

Prof. Titular Dermeval de Carvalho - Toxicologista

Ribeirão Preto,.....de.....de 2004.

Assinatura do
paciente ou de seu
responsável

Assinatura do médico
que obteve o
consentimento
(carimbo ou nome legível
com CRM)

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)