

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA E MEDICINA LEGAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PSIQUIATRIA - CURSO DE MESTRADO

ENSAIO ABERTO DE REBOXETINA NO TRATAMENTO DE
PACIENTES OBESOS COM TRANSTORNO DA COMPULSÃO
ALIMENTAR PERIÓDICA

AUTOR: RICARDO DE OLIVEIRA SILVEIRA
ORIENTADOR: PROF. Dr. FLÁVIO KAPCZINSKI

PORTO ALEGRE, 2004

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA E MEDICINA LEGAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PSIQUIATRIA - CURSO DE MESTRADO**

**ENSAIO ABERTO DE REBOXETINA NO TRATAMENTO DE
PACIENTES OBESOS COM TRANSTORNO DA COMPULSÃO
ALIMENTAR PERIÓDICA**

**AUTOR: RICARDO DE OLIVEIRA SILVEIRA
ORIENTADOR: PROF. Dr. FLÁVIO KAPCZINSKI**

**Dissertação apresentada para obtenção do grau de mestre em psiquiatria,
junto ao programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria da
Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.**

PORTO ALEGRE, 2004

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha esposa pelo apoio, companheirismo, afeto e por ter estado junto a mim nestes últimos cinco anos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais pela dedicação e estímulo.

À REGINA por sempre estar ao meu lado, me estimulando e oferecendo seu sorriso e atenção.

Ao FLÁVIO, meu orientador, agradeço por ter me oferecido oportunidades de aperfeiçoamento profissional e acadêmico.

Ao José Carlos APPOLINÁRIO, pela revisão e sugestões ao artigo.

À VÂNIA NAOMI HIRAKATA, pela grande ajuda no tratamento estatístico dos dados.

À MÁRCIA MOCELLIN RAYMUNDO, pelo interesse e apoio quando do desenvolvimento do projeto deste trabalho.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	2
AGRADECIMENTOS.....	3

SUMÁRIO.....	4
LISTA DE ABREVIATURAS.....	5
LISTA DE TABELAS.....	6
RESUMO.....	7
ABSTRACT.....	10
1- INTRODUÇÃO.....	12
1.1 HISTÓRICO.....	12
1.2 DIAGNÓSTICO.....	13
1.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	16
1.4 EPIDEMIOLOGIA.....	16
1.5 CURSO.....	18
1.6 AVALIAÇÃO.....	19
1.6.1 AVALIAÇÃO SOMÁTICA.....	19
1.6.2 AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL.....	19
1.6.3 AVALIAÇÃO PSICOLÓGICA.....	19
1.7 ETIOLOGIA.....	22
2- TRATAMENTO.....	26
3- OBJETIVOS GERAIS E ESPECÍFICOS.....	32
4- CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	34
5- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35
6- ARTIGO	
6.1 VERSÃO EM PORTUGUÊS.....	43
6.2 VERSÃO EM INGLÊS.....	57
7- CONCLUSÕES.....	72
APÊNDICE - TERMO DE CONSENTIMENTO.....	73
ANEXOS -	75

ABREVIATURAS

- AN** - Anorexia nervosa
- BN** - Bulimia nervosa
- CAP** - Episódio(s) de compulsão alimentar periódica
- CGI-S** - Escala de Impressão Clínica Global - Severidade
- DSM** - Manual estatístico e diagnóstico
- ECAP** - Escala de compulsão alimentar periódica
- 5HT** - Serotonina
- IMC** - Índice de Massa Corpórea
- ISRS** - Inibidores seletivos da recaptção de serotonina
- MINI** - Mini International Neuropsychiatric Interview
- NA** - Noradrenalina
- QEWP-R** - Questionnaire of Eating and Weight Patterns - Revised
- TCAP** - Transtorno da Compulsão Alimentar Periódica
- WHOQOL-BREF** - Escala de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial de Saúde

LISTA DE TABELAS

TABELA 1.....	33
Estudos de fármacos com ação noradrenérgica na compulsão alimentar periódica	
Versão em inglês.....	67
TABELA 2.....	53
Efeito do tratamento de 12 semanas com reboxetina 8mg/d sobre medidas de eficácia em 9 pacientes obesas com transtorno da compulsão alimentar periódica	
Versão em inglês.....	68
TABELA 3.....	53
Medidas de eficácia de 9 mulheres com TCAP e obesidade tratadas com reboxetina	
Versão em inglês.....	68
RESUMO	

O transtorno de compulsão periódica (TCAP) é uma categoria diagnóstica recente sendo considerada uma forma de transtorno alimentar sem outras especificações e seus critérios diagnósticos estão incluídos no apêndice B do DSM-IV. As características essenciais deste transtorno são episódios recorrentes de compulsão alimentar periódica, na ausência de comportamentos compensatórios inadequados característicos da bulimia nervosa (vômitos auto-induzidos, uso de diuréticos e laxativos, exercícios físicos em excesso e jejum prolongado), associados com prejuízo no controle e sofrimento significativo relacionados aos ataques de hiperfagia. Medicamentos antidepressivos são efetivos, pelo menos a curto prazo, na supressão do comer compulsivo e na redução de psicopatologia associada.

OBJETIVO

O Objetivo deste trabalho foi avaliar a efetividade e segurança da reboxetina, um inibidor seletivo da recaptção de noradrenalina, no tratamento de pacientes obesos com TCAP.

MÉTODOS

Nove pacientes obesos ambulatoriais com índice de massa corpórea (IMC = calculado como o peso em kilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros) entre 30-45 kg/m² com TCAP de acordo com o DSM-IV e sem nenhuma comorbidade psiquiátrica associada, foram selecionados e receberam reboxetina 8 mg/dia durante 12 semanas de tratamento. O número de dias com compulsão alimentar periódica por semana, a escala de compulsão alimentar periódica (ECAP), o peso, o IMC, a escala de Impressão Clínica Global - Severidade (CGI-S) e a escala

de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial de Saúde - versão abreviada (WHOQOL-BREF) foram utilizados como medidas de eficácia.

Na análise estatística dos dados foi utilizado o Teste t pareado para avaliar mudanças nos escores pré e pós-tratamento e uma análise por intenção de tratar foi utilizada incluindo na análise a última visita de cada sujeito no estudo.

RESULTADOS

Cinco pacientes completaram o estudo e apresentaram uma remissão completa do TCAP ao final do tratamento. A média do número de dias com compulsão alimentar periódica por semana modificou-se significativamente de $4,6 \pm 1,8$ para $0,2 \pm 0,6$ ao final do estudo ($p = 0,0002$). A média dos escores da ECAP caiu de $32,3 \pm 6,32$ para $9,3 \pm 6,8$ ($p = 0,0003$). Houve também uma redução estatisticamente significativa do IMC de $36,5 \pm 4,48$ para $35,06 \pm 4,49$ ($p = 0,01$) e na CGI-S de $5,1 \pm 0,92$ para $1,4 \pm 1,01$ ($p = 0,0002$). Uma redução significativa do peso corporal (média = 4,24 kg) também foi observada entre o baseline e o final do estudo ($p = 0,01$). A qualidade de vida foi avaliada pela WHOQOL-BREF no pré e pós-tratamento e houve diferença com significância estatística nas duas questões de qualidade de vida geral ($p = 0,02$) e no domínio psicológico ($p = 0,03$). Nenhum evento adverso sério foi observado.

CONCLUSÃO

A reboxetina pode ser um agente efetivo e bem tolerado no tratamento do TCAP em pacientes obesos.

Unitermos: Transtorno compulsão alimentar periódica, obesidade, reboxetina, noradrenalina, tratamento.

ABSTRACT

Binge Eating Disorder (BED) is a recent diagnostic category considered a non-specified eating disorder whose diagnostic criteria are listed in Appendix B of DSM-IV. Its essential characteristics are recurrent episodes of binge eating and the absence of inadequate compensatory behavior that is characteristic of bulimia nervosa (self-induced vomits, use of laxative and diuretics, excessive exercise, and prolonged fasting), associated with loss of control and significant distress related to the episodes of hyperphagia. At least in the short term, antidepressants are effective in the suppression of compulsive eating and in the reduction of associated psychopathology.

OBJECTIVES

The aim of this study was to assess in an open clinical trial the effectiveness and safety of reboxetine, a selective noradrenaline reuptake inhibitor, in the treatment of obese patients with binge eating disorder.

METHODS

Nine obese outpatients with body mass index (the Body Mass Index [IMC] value equals a person's weight in kilograms divided by the square of the person's height in meters) between 30-45 kg/m², with BED according to DSM-IV, and with no associated psychiatric co-morbidity, received reboxetine 8 mg/day during 12 weeks of treatment. The number of days of binge eating per week, the Binge Eating Scale (BES), body weight, BMI, the Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) scale and the World Health Organization Quality of Life Assessment Scale (WHOQOL-BREF) were used to measure efficacy. Paired t-test was used in the data statistical analysis to evaluate changes in pre and posttreatment

scores; an intention-to-treatment analysis including the last visit of study participants was also used.

RESULTS

Five patients completed the study and presented a complete remission of binge eating by the end of the treatment. Mean number of binge days per week showed a significant change, down from 4.6 ± 1.8 to 0.2 ± 0.6 at the end of the study ($p = 0.0002$). Mean scores of BES were down from 32.3 ± 6.32 to 9.3 ± 6.8 ($p = 0.0003$). Statistically significant decreases were found in BMI, from 36.5 ± 4.48 to 35.06 ± 4.49 ($p = 0.01$), in CGI-S, from 5.1 ± 0.92 to 1.4 ± 1.01 ($p = 0.0002$). Also, a significant decrease in body weight (mean = 4.24 kg) was seen between baseline and the end of the study ($p = 0.01$). The quality of life was evaluated with WHOQOL-BREF in pre and posttreatment. It was showed a statistically significant improve on overall quality of life and general health ($p = 0.02$) and on psychological domain ($p = 0.03$). No severe side effects were observed.

CONCLUSION

Reboxetine may be an effective and well-tolerated agent in the treatment of BED in obese patients.

Key Words: Binge eating, obesity, reboxetine, noradrenaline, treatment.

1- INTRODUÇÃO

1.1- HISTÓRICO

A compulsão alimentar periódica foi primeiramente descrita como sintoma relacionado à obesidade em 1951 quando Hamburger¹ descreveu um tipo de hiperfagia entre pacientes obesos caracterizado por "compulsão por alimentos, especialmente doces e sorvetes, que é freqüentemente incontrolável." Em 1959, A. J. Stunkard, em seu clássico artigo, observou que alguns pacientes obesos apresentavam um subtipo de alteração no comportamento alimentar e notou que enormes quantidades de alimento eram ingeridos em um pequeno intervalo de tempo e freqüentemente estavam relacionados a um evento precipitador específico e era regularmente acompanhado por severo desconforto e auto-reprovação, descrevendo ainda estes episódios como tendo uma "qualidade orgiástica"². Kornhaber,³ em 1970 descreveu uma "síndrome do empanzimento" entre pacientes obesos caracterizado por hiperfagia, retraimento e depressão. Na segunda metade da década de 70 a síndrome volta a ser citada e estudada novamente por Stunkard e colaboradores e por Rau & Green que publicam ensaios onde é testada a fenitoína como alternativa para tratamento da "Binge eating syndrome" e de "compulsive eating disorders", respectivamente^{4,5}. No início da década de 80, alguns estudos com pacientes que procuravam tratamento para perda de peso e estudos epidemiológicos avaliando a prevalência de bulimia nervosa (BN), evidenciaram que uma parte substancial destes pacientes apresentavam sintomas bulímicos (compulsão alimentar periódica com ou sem sintomas purgativos) mas não preenchiam critérios para o diagnóstico de bulimia nervosa. Os achados e as descrições anteriores levaram um grupo de pesquisadores a propor a hipótese de que tais pacientes apresentavam uma forma de transtorno

alimentar diferente da BN. Tal síndrome passou então a ser objeto de atenção e pesquisas.

1.2- DIAGNÓSTICO

No início da década 1990, no contexto do desenvolvimento da 4ª edição do manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-IV)⁶, pesquisadores na área de obesidade e transtornos alimentares com experiência em nosologia e epidemiologia, capitaneados pelo Dr Robert Spitzer, da Universidade de Colúmbia, trabalharam juntos em um esforço colaborativo para desenvolver critérios para esta síndrome. Este grupo também realizou um estudo multicêntrico para avaliação desta nova proposta diagnóstica e para determinar sua prevalência e características associadas⁷. Os critérios diagnósticos foram desenvolvidos a partir do conceito de compulsão alimentar periódica da BN, e para se diferenciar obesos com compulsão alimentar daqueles sem compulsão alimentar e dos indivíduos com BN. O estabelecimento de critérios diagnósticos padronizados pelo DSM-IV possibilitou o desenvolvimento de pesquisas nesta importante interface entre transtornos alimentares e obesidade.

Os critérios diagnósticos do TCAP, segundo o DSM-IV, incluem:

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

1- Ingestão, em um período limitado de tempo (geralmente durando menos de 2 horas), de uma quantidade de alimento definitivamente maior que a maioria dos indivíduos consumiria sob circunstâncias similares.

2- Um sentimento de falta de controle sobre o consumo alimentar durante o episódio.

B. Os episódios de compulsão alimentar periódica estão associados com três ou mais dos seguintes critérios:

1- comer muito rapidamente.

2- comer até sentir-se incomodamente repleto.

3- comer grandes quantidades de alimentos quando já saciado.

4- comer sozinho devido o embaraço pelo quanto se está comendo.

5- sentir repulsa, culpa ou depressão após comer excessivamente.

C- Acentuada angústia relativamente à compulsão alimentar periódica.

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

E- A compulsão alimentar periódica não está associada com o uso regular de métodos compensatórios inadequados (por ex., vômitos auto-induzidos, uso indevido de laxantes e outros medicamentos purgativos, jejuns e exercícios excessivos), nem ocorre durante o curso de anorexia nervosa ou bulimia nervosa.

O TCAP, de acordo com o DSM-IV, está incluído no apêndice B. Este apêndice contém diversas propostas para novas categorias e eixos que foram sugeridos para uma possível inclusão no DSM-IV. O TCAP foi incluído neste apêndice porque o grupo de trabalho para o DSM-IV decidiu que havia informações insuficientes para indicarem a inclusão deste como uma categoria ou eixo oficial. A partir disto surgiram discussões a respeito dos critérios diagnósticos.

Discute-se a necessidade de incluir o excesso alimentar como um critério pois alguns autores acreditam na inexistência de associação entre a quantidade de

alimentos ingeridos e a gravidade do TCAP.⁸ Em relação à sensação de perda do controle alimentar e particularmente à diferenciação entre episódio de compulsão alimentar (CAP) objetivos e subjetivos (a quantidade ingerida é pouca mas é considerada excessiva pelo indivíduo ou ainda a quantidade é excessiva mas o indivíduo não relata a sensação de perda de controle durante o episódio) o Eating Disorder Examination, instrumento desenvolvido por Cooper & Fairburn, propõem uma alternativa para uma melhor e adequada avaliação desta questão.⁹ Nesta entrevista clínica semi-estruturada, diferentes formas de excesso alimentar são identificadas. Discussão também ocorre em relação ao tempo de duração do CAP, e se deve ser delimitado em torno de duas horas ou não. É notório que pacientes com TCAP encontram dificuldades em delimitar os episódios de compulsão alimentar, pois não apresentam métodos compensatórios (como ocorre na BN) após os mesmos, tornando difícil a delimitação do final do episódio e, portanto, a frequência de episódios por semana exigidos é alvo de discussões. Nas pesquisas e na prática clínica utiliza-se a contagem do número de dias com CAP por semana ao invés de episódios por semana (como é utilizado na BN). A inclusão, nos critérios do DSM-IV, de 2 episódios de compulsão por semana não se justifica em termos de gravidade clínica, porém se justifica como um limiar para que ocorra padronização da população estudada e para evitar excessos como diagnosticar TCAP em pacientes com CAP eventuais.¹⁰ Outro ponto controverso é a distinção entre TCAP e BN não purgativa. Hay & Fairburn demonstraram que indivíduos com TCAP e indivíduos com BN (tipo purgativa e não-purgativa) compõem grupos distintos e sustentam esta diferenciação entre BN não-purgativa e TCAP.¹¹ Estudos em andamento analisando características psicobiológicas e resposta a tratamentos em indivíduos com TCAP

irão fornecer informações valiosas sobre a indicação de se estabelecer este transtorno como uma nova categoria diagnóstica. Atualmente o TCAP é classificado como uma forma de transtorno alimentar sem outras especificações.

1.3- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

É necessário descartar a presença de outro transtorno alimentar. Na anorexia nervosa, o baixo peso e o comportamento alimentar restritivo tornam a diferenciação extremamente fácil, apesar de as pacientes anoréxicas do tipo bulímico engajarem-se em CAP, as outras características associadas típicas deste transtorno fazem o diagnóstico diferencial. A diferenciação com a BN exige a presença de métodos compensatórios purgativos (vômito auto-induzido, uso de laxativos ou diuréticos) ou não purgativos (jejuns prolongados e exercícios físicos em excesso). O excesso alimentar pode ocorrer durante o curso de outros transtornos psiquiátricos como depressão maior, dependência ou abuso de substâncias. Episódios de compulsão alimentar também podem ocorrer em diversas condições médicas sendo que a diabetes melito é um exemplo de doença clínica que pode cursar com CAP.¹²

1.4- EPIDEMIOLOGIA

Os primeiros estudos epidemiológicos utilizando critérios diagnósticos específicos para o TCAP datam da primeira metade da década de 90. Spitzer e colaboradores realizaram dois grandes estudos multicêntricos de campo sendo que o primeiro estudo envolveu 1084 sujeitos onde se utilizou um questionário auto-administrável (Questionnaire of Eating and Weight Patterns - QEWP) seguindo os critérios diagnósticos do DSM-IV, notando que o TCAP ocorria em 30.1% dos

sujeitos das amostras de programas de perda de peso (31.9% fem., 20.8% masc.); 2% nas amostras da comunidade (2.5% fem, 1% masc.); e 71.2% em amostras de comedores compulsivos anônimos (*Overeaters Anonymous*)⁷.

O segundo estudo multicêntrico envolveu 2727 sujeitos e taxas semelhantes foram encontradas: 29% de pacientes em programas de perda de peso, 4,6% na amostra da comunidade e 2,6% de estudantes do colegial preencheram critérios de TCAP conforme o DSM-IV.¹³ Ressalta-se que neste estudo a prevalência de BN foi de 0,5% na amostra da comunidade e 1,2% na amostra de estudantes do colegial, resultados semelhantes aos observados em outros estudos de prevalência de BN, suportando a validade dos resultados obtidos com o QEWP utilizados nos dois estudos acima citados.

No Brasil foi realizado um estudo com 217 mulheres com sobrepeso (Índice de Massa Corpórea maior ou igual a 25), com idades entre 15 e 59 anos e recrutadas em programas de perda de peso. Os resultados foram similares aos resultados obtidos nas amostras norte-americanas: 16,1% preenchendo critérios pra TCAP segundo o DSM-IV, 4,6% para BN e 22,6% apresentando compulsão alimentar periódica, mas sem preencher critérios de qualquer transtorno alimentar.¹⁴ Estes resultados sugerem que o transtorno da compulsão alimentar periódica não é incomum e ressaltam a importância de se desenvolver tratamentos efetivos para este transtorno.

O TCAP também está associado com considerável comorbidade psiquiátrica. O estudo multicêntrico já citado evidenciou que pacientes com TCAP, comparados com pacientes obesos sem TCAP, mostraram maior prejuízo no trabalho e funcionamento social e mais freqüentemente depressão, abuso de substâncias e tratamento para problemas emocionais.¹³ Yanovski e colaboradores observaram que

sujeitos obesos com TCAP tinham uma taxa muito mais alta de depressão, pânico e BN do que obesos sem TCAP, além de uma taxa significativamente maior de qualquer diagnóstico em eixo II. Transtorno de personalidade limítrofe e evitativo foram mais prevalentes em sujeitos com TCAP. Também foi observado que sujeitos com TCAP tinham quase duas vezes mais experiências com psicoterapia e também tinham mais parentes de primeiro grau com história de abuso de substâncias psicoativas em relação aos sem TCAP. Não foram encontradas taxas maiores de abuso de substâncias psicoativas, transtorno de ansiedade generalizada, fobia simples ou fobia social nos obesos com TCAP em relação àqueles sem TCAP.¹⁵

1.5- CURSO

O curso do TCAP parece ser crônico e períodos de abstinência são incomuns⁷. Nos estudos epidemiológicos^{7,13} realizados no início da década de 90, os pacientes com TCAP referiam um início precoce das CAP. O uso de dietas iniciava após o aparecimento das compulsões alimentares o que parece ser uma característica diferente da BN onde os sintomas bulímicos iniciam após o uso de dietas restritivas. Em estudo de Raymond e colaboradores, apenas dois pacientes com TCAP haviam se engajado em comportamento purgativo com frequência suficiente para preencher critérios de BN no passado, e o grupo com TCAP reportou um início mais precoce de CAP do que o grupo com BN (14,3 vs 19,8 anos)¹⁶. Não há evidências de que obesos com TCAP apresentem mais complicações médicas decorrentes da obesidade, entretanto CAP correlaciona-se com severidade da obesidade em alguns estudos o que sugere que o TCAP pode estar relacionado com aumentado risco para

complicações médicas características da obesidade como hipertensão, diabetes, osteoartrose, etc¹⁷.

1.6- AVALIAÇÃO DO TRANSTORNO DA COMPULSÃO ALIMENTAR PERIÓDICA

Segundo Devlin,¹⁸ na avaliação de um paciente com TCAP deve-se ter em mente que existem 3 dimensões para se avaliar esta patologia: somática; comportamental e psicológica. Pacientes com TCAP apresentam disfunções em cada uma destas 3 dimensões.

1.6.1- Avaliação Somática

Como uma parcela significativa dos pacientes com TCAP apresentam sobrepeso ou obesidade, o primeiro passo na avaliação destes pacientes é a medida do IMC que é amplamente utilizado como medida de grau de obesidade e de risco relacionado a obesidade e suas complicações clínicas (hipertensão, diabete, hiperlipidemia, etc.).¹⁹ O IMC correlaciona-se com morbidade e mortalidade; com o risco de mortalidade aumentando conforme aumenta o IMC.²⁰ Dados relevantes da anamnese incluem idade de início da obesidade (se houver), história familiar de obesidade, história de flutuações do peso no contexto de vários eventos de vida e minuciosa história das tentativas de perda de peso.

1.6.2- Avaliação do Comportamento Alimentar

Os padrões alimentares em pacientes com TCAP podem variar muito: são comuns a compulsão alimentar periódica; o comer muito durante as refeições; os pequenos lanches ou contínuas “beliscadas” entre as refeições e o acordar durante a noite para consumo de grandes quantidades de comida. Os pacientes podem também

aumentar a frequência das refeições ou escolher alimentos hipercalóricos. Após a identificação dos padrões alimentares distorcidos, o clínico deve avaliar a idade de início, a evolução através dos anos e fatores que aliviam e exacerbam estes comportamentos.

1.6.3- Avaliação Psicológica

O Eating disorder examination⁹ é uma entrevista clínica semi-estruturada que permite a caracterização da compulsão alimentar periódica (objetiva ou subjetiva, com ou sem perda de controle) e atitudes referentes a peso e imagem corporal e gera diagnósticos de acordo com o DSM-IV. A avaliação contempla o período de quatro semanas anteriores à entrevista e seu resultado é apresentado em quatro sub-escalas: restrição alimentar, preocupação alimentar, preocupação com a forma corporal e preocupação com o peso. Entre suas limitações estão a necessidade de entrevistadores treinados e o demorado tempo dispendido para sua aplicação.

A binge eating scale²¹ é um instrumento desenvolvido para avaliar gravidade de CAP em indivíduos obesos. É composta de 16 itens que avaliam comportamento, sentimentos e cognições envolvidos em um CAP e fornece o resultado em três categorias: CAP grave (score ≥ 27); CAP moderada (score entre 18 e 26) e ausência de CAP (score ≤ 17). Está disponível em uma versão em português - Escala de Compulsão Alimentar Periódica - ECAP, já validada em nosso meio.²² A ECAP não é um instrumento diagnóstico, exigindo, portanto, uma confirmação através de entrevista clínica. A sua aplicação possibilita a avaliação sequencial do tratamento nesse subgrupo de pacientes obesos.

O Questionnaire on Eating and Weight Patterns (QEWP) foi especificamente desenvolvido para fornecer diagnóstico de TCAP e sua versão revisada e as regras

para estabelecimento do diagnóstico foram realizadas por Yanovski e colaboradores.¹⁵ O QEWP-Revisado é um instrumento auto-aplicável composto de 28 questões sobre episódios de compulsão alimentar periódica, indicadores de perda do controle no comer, métodos compensatórios de controle de peso, história prévia de peso e dietas, grau de preocupação como o corpo e peso e dados demográficos. Está indicado no rastreamento de TCAP na população em geral e para distinguir BN purgativa e BN não purgativa. Há uma versão em português (Questionário sobre padrões de alimentação e peso - revisado) em processo de validação.²³ A entrevista estruturada para o DSM-III-R (SCID)²⁴ e o Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)²⁵ podem ser utilizados para avaliação diagnóstica de psicopatologia de eixo I, pois o diagnóstico de comorbidades pode influenciar o plano de tratamento

A avaliação de pacientes com TCAP ainda deve incluir uma detalhada revisão de tratamentos anteriores e respostas destes tratamentos a curto e longo prazo e suas modificações, se houverem, no padrão alimentar, peso e imagem corporal.

A interferência de comportamentos bulímicos na qualidade de vida de pacientes com transtornos alimentares já foi demonstrada. Diferentes estudos têm utilizado escalas para avaliação de qualidade de vida concomitante com a utilização de escalas específicas para transtornos psiquiátricos^{26,27} A escala de adequação social é indicada no protocolo psicométrico para TCAP segundo Freitas e colaboradores. Esta escala consta de 42 questões auto-preenchíveis e permite avaliar sete áreas específicas: trabalho, vida social e lazer, relação com a família, relação marital, relação com os filhos, vida doméstica e situação financeira.²⁸

O instrumento de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial de Saúde em sua versão abreviada (WHOQOL-BREF) consta de 26 questões, sendo duas questões gerais de qualidade de vida e as demais 24 representam 4 domínios: físico, psicológico, relações sociais e meio ambiente. O instrumento alia bom desempenho psicométrico com praticidade de uso (é auto-administrável) e é uma alternativa para ser usado em ensaios clínicos e em estudos para avaliar qualidade de vida e eficácia de tratamento em nosso meio. Sua versão em português já foi validada no Brasil.²⁹ Não há relatos da utilização deste instrumento em pacientes com TCAP.

1.7- ETIOLOGIA

O TCAP, assim como os outros transtornos alimentares, têm uma etiologia multifatorial, ou seja, são determinados por diversos fatores interagindo entre si de modo complexo, para produzir, e por vezes, perpetuar a doença. Faiburn e colaboradores compararam, através de um estudo de caso-controle realizado na comunidade, 52 mulheres com TCAP, 104 sem transtorno alimentar, 102 com outros transtornos psiquiátricos e 102 com BN. Identificaram como principais fatores de risco para TCAP, em comparação com controles saudáveis, experiências adversas na infância, depressão parental, vulnerabilidade para obesidade e repetidas exposições a comentários referentes à forma, peso e alimentação. TCAP demonstrou estar associado com exposição para fatores de risco para transtornos psiquiátricos e obesidade.³⁰

Estudos longitudinais demonstram que dieta para emagrecer é o fator precipitante mais freqüente nos transtornos alimentares, particularmente na AN e BN. Indivíduos que faziam dieta, após um ano de seguimento, tiveram um risco 18 vezes

maior para o desenvolvimento de transtornos alimentares do que indivíduos que não faziam dieta.³¹ No entanto não há evidência de que em obesos o CAP é resultado de dieta restritiva. Indivíduos com TCAP reportam maior ingestão calórica do que controles obesos não apenas durante os dias em que ocorrem CAP, mas também nos dias em que julgam que sua alimentação está sob controle, e dieta restritiva não piorou CAP entre pacientes com TCAP.³²

É conhecido que os mecanismos que controlam a ingestão alimentar envolvem uma complexa relação entre sistemas periféricos como a gustação, secreção de peptídeos gastrointestinais e resposta vagal aferente, com o sistema nervoso central através de neuropeptídeos e monoaminas. (serotonina, noradrenalina e dopamina).³³

O fato de que medicações antidepressivas são utilizadas com eficácia no tratamento do TCAP nos faz pensar que pacientes com este transtorno apresentem alterações em noradrenalina (NA) e serotonina (5HT). Estudos têm demonstrado o papel da 5HT na regulação do apetite e saciedade. É reconhecido também que a administração de agentes serotoninérgicos em animais e em indivíduos sem transtornos alimentares suprime o comportamento alimentar, reduzindo a ingestão de carboidratos.³⁴ Há evidências de níveis diminuídos de 5HT e seus metabólitos na BN tanto em pacientes sintomáticas como em pacientes com sintomatologia remitida, demonstrando que anormalidades de 5HT em pacientes com transtornos do comportamento alimentar podem ser capazes de determinar características clínicas ou de contribuir para manutenção dos sintomas ou ainda estar relacionado a aspectos característicos da fase de recuperação como perfeccionismo e obsessividade.³⁵

Noradrenalina e seus metabólitos já foram estudados em pacientes com transtornos alimentares (anorexia e bulimia nervosa) e os resultados indicaram uma

reduzida atividade noradrenérgica no sistema nervoso central e periférico.³⁶ Resultados mistos têm sido reportados para NA na obesidade, com a maioria dos estudos não encontrando diferenças entre obesos e controles com peso normal. Por meio da ativação de receptores α -noradrenérgicos periventriculares, a noradrenalina estimula a ingestão alimentar, o que poderia, teoricamente, indicar sua participação na origem dos CAP. Os dados de estudos realizados não permitem, até o momento, determinar se realmente existe um aumento da regulação de receptores α -adrenérgicos hipotalâmicos ou se alterações noradrenérgicas contribuem para um padrão alimentar patológico.³⁷ Dos 3 subtipos de β -receptores o β_3 -adrenérgico é expressado no tecido adiposo onde regula o metabolismo energético e termogênese em resposta a noradrenalina. Existem evidências de que β_3 -adrenérgico exerce papel no controle do peso. Strosberg AD, demonstrou que um polimorfismo deste receptor está associado com o desenvolvimento de obesidade mórbida e diabetes melito tipo-II.³⁸

Muitos fatores podem contribuir nas mudanças nos níveis de NA, incluindo idade, estado nutricional e hormonal, humor, pressão arterial, atividade física, subtipos de obesidade e gênero e não está claro que papel exercem estes fatores na etiologia da obesidade e tampouco no TCAP.³⁹

O tecido adiposo produz um hormônio, leptina, que regula comportamento alimentar e gasto energético para manter o peso corporal constante. O papel periférico da leptina tem sido mais investigado e seus efeitos incluem regulação da secreção de insulina e metabolismo energético dos adipócitos e músculo esquelético exercendo papel no estoque de energia protegendo o organismo da desnutrição. Também age como um sinal metabólico que regula o quanto o status nutricional afeta a função

reprodutiva. Cortisol e insulina são potentes estimuladores de leptina enquanto que agonistas β_3 -adrenérgico reduzem a expressão de leptina. Como leptina plasmática está cronicamente aumentada na obesidade em humanos se sugere que a obesidade pode estar relacionada a uma disfunção de receptores de leptina, uma condição chamada de resistência a leptina.⁴⁰ Em pacientes obesos com TCAP a concentração de leptina sérica é mais alta do que em obesos sem CAP, o que sugere que CAP pode não estar relacionado a concentrações séricas diminuídas de leptina.⁴¹

Outros neuropeptídeos exercem influência sobre o comportamento alimentar. alterações em neuropeptídeo Y e peptídeo YY (dois potentes orexígenos), β -endorfina, hormônio liberador de corticotrofina, somatostatina, colecistocinina e vasopressina são encontradas em mulheres com BN sintomáticas mas retornam aos níveis encontrados em controles após remissão sugerindo que as alterações encontradas em pacientes sintomáticas possam ser secundárias a hábitos alimentares distorcidos.⁴² A Grelina é um hormônio produzido pelo estômago e é um agonista endógeno do hormônio do crescimento (GH) com funções de estimular GH, motilidade gástrica, apetite e indução do balanço energético levando a ganho de peso. Níveis plasmáticos de grelina aumentados em relação aos controles foram encontrados em pacientes bulímicas sintomáticas sugerindo a influência da grelina em CAP.⁴³

Pacientes com TCAP podem apresentar alterações causadoras tanto de hiperfagia como de distúrbios na saciedade. Estas alterações poderiam estar relacionadas primariamente a uma modulação disfuncional em monoaminas como a noradrenalina ou serotonina ou em sistemas de neuropeptídeos e hormônios. A razão

pela qual distúrbios da alimentação, peso e função neuroendócrina estão interligados ainda é incerta.

2- TRATAMENTO

Há poucos estudos na literatura referentes à farmacoterapia no TCAP, isto se deve a identificação recente deste transtorno e ao estágio inicial em que se encontram as pesquisas nesta área. Um pequeno número de estudos controlados foram realizados e investigaram o uso de antidepressivos e alguns outros agentes. Os antidepressivos foram os mais estudados e seu uso nesta síndrome está baseado na significativa comorbidade com depressão e pela semelhança fenomenológica entre TCAP e BN.

Quando do tratamento do TCAP deve-se levar em consideração 3 importantes aspectos de sua apresentação clínica: as alterações do comportamento alimentar, principalmente os episódios de compulsão alimentar, a psicopatologia associada como transtornos de ansiedade, depressão e alterações da imagem corporal, e do ponto de vista somático, a obesidade. A maioria dos agentes estudados demonstraram eficácia na redução de compulsão alimentar mas sem concomitante perda de peso.⁴⁴

Os fármacos estudados no TCAP são os antidepressivos, naltrexone, os agentes antiobesidade e o topiramato.

Vários estudos testaram o uso de antidepressivos no TCAP ou em condições semelhantes (como na BN não-purgativa e na compulsão periódica associada com obesidade). Dois estudos placebo-controlados investigaram o uso de tricíclicos. MacCann e Agras, em um estudo de 12 semanas, duplo-cego, placebo-controlado com 23 pacientes com diagnóstico de bulimia nervosa não purgativa (pelo

DSM-III-R), durante 12 semanas, encontraram que a desipramina (100-300mg/dia) foi significativamente superior ao placebo na redução da frequência de CAP. No entanto os sujeitos recaíram após descontinuação da medicação e não ocorreu significativa mudança no peso dos pacientes.⁴⁵ Alger e colaboradores compararam os efeitos da imipramina, com naltrexone (um antagonista opiáceo) e placebo em obesos com TCAP. Eles observaram que tanto a imipramina (150-200 mg/dia) quanto o naltrexone (100-150 mg/dia) reduziram a frequência de CAP mas esta melhora não apresentou significância estatística em relação ao placebo. O estudo é prejudicado pela baixa dose de imipramina e a falta de confirmação dos níveis séricos do tricíclico e pelo robusto efeito placebo.⁴⁶ A venlafaxina, em um ensaio aberto, demonstrou efetividade na redução dos CAP em pacientes obesos com TCAP.⁴⁷

Com relação aos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), alguns estudos devem ser destacados. Hudson e colaboradores conduziram um estudo multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado, com fluvoxamina (50-300mg/dia) em 67 pacientes com diagnóstico de TCAP pelo DSM-IV. O tratamento foi associado com uma significativa redução na frequência de CAP, IMC e CGI-S (Clinical Global Impression Scale-Severity) comparado com placebo em um curso de 9 semanas de tratamento.⁴⁸ McElroy et al encontraram resultados similares em um ensaio randomizado duplo-cego, placebo-controlado, de 6 semanas com sertralina (50-200 mg/dia).⁴⁹ No entanto, nestes dois estudos os resultados não foram seguidos de redução significativa na sintomatologia depressiva associada. A fluoxetina foi avaliada no TCAP em um ensaio clínico randomizado de 6 semanas em que foi utilizado doses flexíveis (20-80 mg/dia) e demonstrou eficácia, em relação ao placebo, na redução de CAP e IMC.⁵⁰ O citalopram foi testado em um ensaio clínico

randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, de 6 semanas e com dose flexível (20-60 mg/dia) e obteve resultados semelhantes.⁵¹ A partir destes dados, parece que os ISRS induzem, além da redução da frequência de CAP, também perda de peso em pacientes com TCAP. Sugerem também um potencial papel dos ISRS no tratamento farmacológico do TCAP, pelo menos a curto-prazo, já que não estão disponíveis resultados com follow-up a longo-prazo.

Stunkard e colaboradores, demonstraram a eficácia de d-fenfluramina (até 15mg/dia em doses divididas) entre 28 sujeitos obesos com TCAP, comparado com placebo, em um ensaio controlado de 8 semanas. A dexfenfluramina teve uma redução significativamente superior na frequência de CAP. Além disso, 80% dos pacientes com a droga ativa reportaram uma completa remissão contra apenas 33% dos pacientes recebendo placebo.⁵² Nos chama atenção o fato de que, apesar de sua ação antiobesidade, não houve significativa perda de peso no grupo tratado com a dexfenfluramina. Este fármaco foi retirado do mercado em 1997 por estar associado a valvulopatia e hipertensão pulmonar .

Estudos recentes sugerem que a sibutramina, um inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina, pode ser uma alternativa eficaz e segura para pacientes com TCAP. Um ensaio aberto com 12 semanas com este agente antiobesidade demonstrou resolução completa do TCAP em 7 pacientes acompanhada de perda de peso estatisticamente significativa.⁵³ Baseado nestes achados um ensaio clínico randomizado comparando sibutramina (15 mg/dia) com placebo foi realizado em 60 pacientes obesos com TCAP. Os autores observaram uma redução significativa dos CAP, marcante diminuição do peso corporal e da sintomatologia depressiva associada. A medicação foi considerada segura com eventos adversos ocorrendo de

forma benigna e transitória (boca seca e constipação foram os mais comuns). Os autores destacam, nestes dois estudos com a sibutramina, que este fármaco contemplaria três aspectos importantes e centrais no TCAP: comportamento alimentar, peso e psicopatologia associada (depressão).⁵⁴

Recentemente surgiram relatos de caso, um estudo aberto e um ensaio clínico randomizado referente ao uso do topiramato no TCAP. Shapira e colaboradores, em relato de 13 pacientes que apresentavam comorbidades psiquiátricas associadas ao TCAP (depressão refratária; TOC, transtorno bipolar) reportaram que a adição de topiramato reduziu a frequência dos CAP e peso. Houve boa e sustentada resposta (7-24 meses) em 9 dos 13 pacientes estudados com TCAP.⁵⁵ Appolinário e colaboradores realizaram um ensaio aberto para avaliar a eficácia do topiramato. Os pacientes não apresentavam comorbidades e apesar do pequeno número de pacientes (n=8), houve resposta favorável com 6 pacientes apresentando remissão total dos CAP.⁵⁶ McElroy e colaboradores confirmaram estes achados realizando um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado de 14 semanas com doses flexíveis (25-600 mg/dia) em 61 pacientes ambulatoriais. Os pacientes apresentaram redução importante dos CAP, peso e psicopatologia associada. Porém, neste estudo ocorreu uma maior incidência de efeitos adversos (Cefaléia e parestesias foram os mais comuns) talvez devido ao rápido aumento e doses altas (dose média de 213 mg/dia).⁵⁷

Hudson e colaboradores⁵⁸ propõem diretrizes para o uso de antidepressivos no TCAP baseado nos estudos até então publicados e adaptado do manejo farmacológico da bulimia nervosa, como segue:

1- Antidepressivos deveriam ser considerados como uma opção em todos os pacientes com TCAP, e deveria ser considerado imperiosamente naqueles pacientes que falham em responder a tratamentos psicossociais.

2- Iniciar com um ISRS (fluoxetina, fluvoxamina, ou sertralina).

3- Utilizar a medicação nas doses e na duração de tratamento similares àqueles empregados na bulimia e na depressão

4- Estar preparado, se necessário, para conduzir um mínimo de 3 ensaios de antidepressivos para obter uma ótima resposta.

5- Appolinário & Bacaltchuck recentemente acrescentaram a estas diretrizes a possibilidade da utilização de sibutramina e topiramato.⁵⁹

Alguns estudos testaram medicações noradrenérgicas na compulsão alimentar. Hughes e colaboradores realizaram um estudo duplo-cego, placebo-controlado com desipramina, um inibidor da recaptação de noradrenalina, na bulimia nervosa e demonstraram um significativo benefício (91% diminuíram frequência de CAP) em contraste com o grupo placebo (19% aumentaram a frequência de CAP).⁶⁰ McCann & Agras,⁴⁵ em um estudo, anteriormente citado, com pacientes com bulimia nervosa não purgativa pelos critérios DSM-III-R, demonstraram que a desipramina foi significativamente superior ao placebo na redução de CAP e na redução do apetite. El-Giamal e colaboradores, realizaram um ensaio aberto (n=7) de reboxetina 8 mg/d na bulimia nervosa e observaram após 12 semanas, redução na frequência de CAP e purgações e concomitante decréscimo de sintomatologia depressiva.⁶¹ Outros fármacos onde ocorre uma ação noradrenérgica em combinação com mecanismos serotoninérgico ou dopaminérgico como venlafaxina⁴⁷, sibutramina⁵⁴ e bupropiona⁶² vêm demonstrando eficácia para reduzir CAP. Na tabela 1 é apresentado os estudos

em que fármacos noradrenérgicos foram testados . A reboxetina é uma droga com ação noradrenérgica e tem um mecanismo de ação que permite uma potente inibição da recaptação de noradrenalina.⁶³ A resposta demonstrada em pacientes com CAP (tanto em bulimia nervosa como em síndromes similares ao TCAP) com fármacos noradrenérgicos nos sugere que a reboxetina possa ser efetiva no tratamento do TCAP. O objetivo deste estudo é avaliar a efetividade e tolerabilidade da reboxetina em pacientes obesos com TCAP.

OBJETIVO GERAL

Estudar, através de um ensaio clínico aberto, o efeito da reboxetina sobre o tratamento de pacientes obesos com transtorno da compulsão alimentar periódica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar o efeito da reboxetina no tratamento de pacientes obesos com transtorno da compulsão alimentar periódica, aferido pela escala de compulsão alimentar periódica, pelo número de episódios de compulsão alimentar por semana e pela escala de impressão clínica global - severidade (CGI-S).

Avaliar o efeito da reboxetina na diminuição do peso e do índice de massa corpórea (calculado como peso em kilogramas dividido pelo quadrado da altura) em pacientes obesos com transtorno da compulsão alimentar periódica.

Avaliar o efeito do tratamento com reboxetina na qualidade de vida de pacientes obesos com transtorno da compulsão alimentar periódica.

Tabela 1. Estudos de fármacos com ação noradrenérgica na compulsão alimentar						
Estudo	Dose(mg/d)	Diagnóstico	N	Design	Duração(sem)	Resultados
Desipramina Hughes et al, 1986	200	Bulimia Nervosa	22	PC	6	Desipramina>Placebo
Bupropiona Horne et al, 1988	225-450	Bulimia Nervosa	81	ECR	8	Bupropiona >Placebo
Desipramina McCann and Agras, 1990	100-300	Bulimia ã-purg (DSM-III-R)	23	PC	12	Desipramina>placebo
Imipramina Alger et al,1991	150-200	CAP e Obesidade	23	PC	8	Imipramina=Placebo
Velafaxina Malhotra et al, 2002	75-300	TCAP e Obesidade	35	EA	7-75	Diminuição dos ECA
Sibutramina Appolinário et al, 2002	15	TCAP e Obesidade	10	EA	12	Diminuição dos ECA
Reboxetina El-Giamal et al, 2000	8	Bulimia Nervosa	7	EA	12	Diminuição dos ECA
Sibutramina Appolinário et al, 2003	15	TCAP e Obesidade	60	ECR	12	Sibutramina>Placebo

Abreviações: CAP= Compulsão Alimentar Periódica; TCAP= Transtorno da Compulsão Alimentar Periódica; ECA= Episódios de Compulsão Alimentar; ECR= Ensaio Clínico Randomizado; EA= Ensaio Aberto; PC= Estudo Placebo-Controlado.

4- CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto de pesquisa (nº 02-334) foi previamente aprovado pelo grupo de pesquisa e pós-graduação, comissão científica e comissão de pesquisa e ética em saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento pós-informação (apêndice 1).

5- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Hamburger WH. Emotional aspects of obesity. *Medical Clinics of North America* 1951; 35: 483-499.
- 2- Stunkard AJ. Eating patterns and obesity. *Psychiatric Quarterly* 1959; 33: 284-292.
- 3- Kornhaber A. The stuffing syndrome. *Psychosomatics* 1970; 11: 580-584.
- 4- Wermuth BM, Davis KL, Hollister LE, et al. Phentoin treatment of binge-eating syndrome. *Am J Psychiatry* 1977; 134:1249-1253.
- 5- Rau JH, Green RS. Soft neurological correlates of compulsive eaters. *J Nerv Ment Dis* 1978; 166: 435-437.
- 6- American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, ed 4. Washington, DC, 1994.
- 7- Spitzer RL, Devlin MJ, Walsh BT, Hasin D, Wing R, Marcus MD, Stunkard AJ, Wadden T, Yanovski S, Agras S, Mitchel J & Nonas C. Binge eating disorder: A multisite field trial of the diagnostic criteria. *Int J Eat Disord* 1992;11:191-203.
- 8- Pratt EM, Niego SH. Does the size of a binge matter? *Int J Eat Dis* 1998; 24: 307-312.
- 9- Faiburn CG, Cooper Z. The eating disorder examination. In: Faiburn CG, Wilson GT, eds. *Binge eating: nature, assessment and treatment*. New York: Guilford Press: 1993; 317-360.
- 10- Claudino AM, Borges MBF. Critérios diagnósticos para transtornos alimentares. *Rev Bras Psiquiatr* 2002;24(supl III):7-12.

11- Hay P, Faiburn C. The validity of DSM-IV scheme for classifying bulimic eating disorders. *Int J Eat Dis* 1998; 9:3-7.

12- Faiburn CG, Wilson GT. Binge eating: definition and classification. . In: Faiburn CG, Wilson GT, eds. *Binge eating: nature, assessment and treatment*. New York: Guilford Press; 1993: 3-14.

13- Spitzer RL, Yanovski S, Wadden T, Wing R, Marcus MD, Stunkard AJ, Devlin M, Mitchel J, Hasin D & Horne RL. Binge Eating disorder: Its further validation in a multisite study. *Int J Eat Disord* 1993; 13: 137-153.

14- Borges MBF, Jorge MR, Morgan CM, Silveira DX, Custódio O. Binge-eating disorder in Brazilian Women on a weight-loss program. *Obes Res* 2002;10:11

15- Yanovski SZ, Nelson JE, Dubbert BK, et al. Association of Binge Eating Disorder and psychiatric comorbidity in obese subjects. *Am J Psychiatry* 1993; 150:1472-1479.

16- Raymond N, Mussell M, Mitchell JE, Crosby R, de Zwaan M. An age-matched comparison of subjects with binge eating disorders and bulimia nervosa. *Int J Eat Disord* 1995; 18:135-143.

17- Telch CF, Agras WS, Rossiter EM. Binge eating increases with increasing adiposity. *Int J Eat Disord* 1988; 7: 115-119.

18- Devlin MJ. Assessment and Treatment of Binge Eating Disorder. In: Yager J., ed. *Psychiatr Clin North Am – Eat Disord* 1996;19(4): 761-772.

19- Garrow JS, Webster J. Quetelet's Index (W/H^2) as a measure of fatness. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1985; 9:147-153.

20- Lew EA, Garfinkel L,. Variations in mortality by weight among 750.000 men and women. *J Chronic Dis* 1979; 32:563-576.

21- Gormally J, Black S, Daston S, et al. The assessment of binge eating severity among obese persons. *Addict Behav* 1982; 7: 47-55.

22- Freitas S, Lopes CS, Coutinho W, Appolinário JC. Tradução e adaptação para o português da escala de compulsão alimentar periódica. *Rev Bras Psiquiatr* 2001;23(4):215-220.

23- Morgan CM, Borges MBF, Jorge M. Questionário sobre padrões de alimentação e peso - revisado: um instrumento para a avaliação do transtorno da compulsão alimentar periódica. *Rev ABP-APAL* 1998;20(4):130-139.

24- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. The structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders - patient edition (SCID I/P. version 2.0). New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute: 1995.

25- Sheehan D, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janaus J, Weiller E, et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(suppl 20):22-33.

26- Quality of life and bulimic eating behaviors: findings from a community-based sample. *Int J Eat Disord* 2003; 33(4): 434-442.

27- Marchesini G, Natale S, Chierici S, Manini R, Besteghi L, Di Domizio S, Sartini A, Pasqui F, Baraldi L, Forlani G, Melchionda N. Effects of cognitive-behavioral on health-related quality of life in obese subjects with and without binge eating disorder. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(9): 1261-1267.

28- Freitas S, Gorenstein C, Appolinário JC. Assessment instruments for eating disorders. *Rev Bras Psiquiatr* 2002; 24(Supl III); 34-38.

29- Fleck MPA, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, Pinzon V. Application of the portuguese version of the abbreviated instrument of quality of life WHOQOL-bref. *Rev Saúde Pública* 2000; 34(2): 178-183

30- Faiburn CG, Doll HA, Welch SL, Hay PJ, Davies BA, O'Connor ME. Risk factors for binge eating disorder: a community-based, case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:425-432.

31- Patton GC, Selzer R, Coffey C, Carlin JB, Wolfe R. Onset of adolescent eating disorders: population based cohort study over 3 years. *BMJ* 1999; 318(7186): 765-768.

32- Yanovski SZ, Sebring NG. Recorded food intake of obese women with binge eating disorder before and after weight loss. *Int J Eat disord* 1994;15: 135-150.

33- Bailer UF, Kaye WH. A review of neuropeptide and neuroendocrine dysregulation in anorexia and bulimia nervosa. *Curr Drug Target CNS Neurol Disord* 2003; 2(1): 53-59.

34- Leibowitz SF, Alexander JT. Hypotalamic serotonin in control of eating behavior, meal size and body weight. *Biol Psychiatry* 1998; 44(9): 851-864..

35- Kaye WH, Greeno CG, Moss H, Fernstrom J, Ferstrom M, Lilenfeld LR, Weltzin TE, Mann JJ. Alterations in serotonin activity and psychiatric symptoms after recovery from bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 927-935.

36- Pirke KM. Central and peripheral noradrenaline regulation in eating disorders. *Psychiatry Res* 1996;62:43-49

37- Kaye WH, Weltzin TE. Neurochemistry of bulimia nervosa. *J Clin Psychiatry* 1991; 52(10, suppl): 21-28

38- Strosberg AD. Association of β 3-adrenoceptor polymorphism with obesity and diabetes: current status. *Trends Pharmacol Sci* 1997; 18: 449-455

39- Kaye WH, Ballenger JC, Lydiard RB, Stuart GW, Laraia MT, O'Neil P, Fossey MD, Stevens V, Lesser S, Hsu G, CSF monoamine levels in normal-weight bulimia: evidence for abnormal noradrenergic activity. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 225-229.

40- Stahl SM. Neuropharmacology of obesity: my receptors made me eat it. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(9): 447-448.

41- Adami GF, Campostano A, Cella F, Scopinaro N. Serum leptine concentration in obese patients with binge eating disorder. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(8): 1125-1128.

42- Brambilla F. Aetiopathogenesis and pathophysiology of bulimia nervosa: biological bases and implications for treatment. *CNS Drugs* 2001; 15(2): 119-136.

43- Tanaka M, Naruo T, Muranaga T, Yasuhara D, Shiiya T, Nakazato M, Matsukura S, Nozoe S. Increased fasting plasma ghrelin levels in patients with bulimia nervosa 2002; 146(6): R1-3.

44- Zhu AJ, Walsh BT. Pharmacologic treatment of eating disorders. *Can J Psychiatry* 2002; 47(3): 227-234.

45- MacCann UD, Agras WS. Successful treatment of nonpurging bulimia nervosa with desipramine: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*, 147: 1509-1513, 1990.

46- Alger AS, Schwalberg MD, Bigaouette JM, et al. Effect of Tricyclic antidepressant and opiate antagonist on binge-eating behavior in normoweighth bulimic and obese, binge-eating subjects. *Am Clin Nutr* 1991;53:865-871.

47- Malhotra S, King KH, Welge JA, Brusman-Lovins L, McElroy SL. Venlafaxina. Treatment of binge-eating disorder associated with obesity a series of 35 patients. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:802-806.

48- Hudson JI, McElroy, Raymond NC, Crow S, Keck, Jr. PE, Carter WP, Mitchell JE, Strakowski SM, Pope HG, Coleman BS, Jonas J. Fluvoxamine in the treatment of binge-eating disorder: a multicenter placebo-controlled double-blind trial. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1756-1762.

49- McElroy SL, Casuto LS, Nelson EB, Lake KA, Soutullo CA, Keck, Jr PE, Hudson JI. Placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of binge eating disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1004-1006.

50- Arnold LM, McElroy SL, Hudson JI, Welge JA, Bennett AJ, Keck, Jr PE. A placebo-controlled, randomized trial of fluoxetine in the treatment of binge-eating disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:1028-1033.

51- McElroy SL, Hudson JI, Malhotra S, Welge JÁ, Nelson EB, Keck PE Jr. Citalopram in the treatment of binge-eating disorder: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(7): 807-813.

52- Stunkard A, Berkowitz R, Tanrikut C, et al. d-Fenfluramine treatment of binge eating disorder. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1455-1459.

53- Appolinario JC, Godoy-Matos A, Fontenelle LF, Carraro L, Cabral M, Vieira A, Coutinho W. An open-label trial of sibutramine in obese patients with binge-eating disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63:28-30.

54- Appolinario JC, Bacaltchuck J, Sichieri R, Claudino AM, Godoy-Matos A, Morgan C, Zanella MT, Coutinho W. A randomized, double-blind, placebo-

controlled study of sibutramine in the treatment of binge-eating disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:1109 -1116.

55- Shapira NA, Goldsmith TD, McElroy SL. Treatment of binge eating disorder with topiramate: a clinical case series. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 368-372.

56- Appolinario JC, Fontenelle LF, Papelbaun M, Bueno JR, Coutinho W. Topiramate use in obese patients with binge eating disorder: an open study. *Can J Psychiatry* 2002; 47:271-273.

57- McElroy SL, Arnold LM, Shapira NA, Keck, Jr PE, Rosenthal NR, Karim MR, Kamim M, Hudson JI. Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 255-261.

58- Hudson JI, Carter WP, Pope HG. Antidepressant treatment of binge-eating disorder: research findings and clinical guidelines. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(suppl 8): 73-79.

59- Appolinario JC, Bacaltchuk J. Tratamento farmacológico dos transtornos alimentares. *Rev Brás Psiquiatr* 2002; 24(supl III):54-59.

60- Hughes PL, Wells LA, Cunningham CJ, Ilstrup DM. Treating bulimia with desipramine: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43(2): 182-186.

61- El-Giamal N, M de Zwaan U, Bailer C, Lennkh P, Schüssler A, Strnad A, Kasper S. Reboxetine in the treatment of bulimia nervosa: a report of seven cases. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15(6): 351-356.

62- Horne RL, Ferguson JM, Pope HG Jr, et al. Treatment of bulimia with bupropion: a multicenter controlled trial. *J Clin Psychiatry* 1988; 49: 262-266.

63- Montgomery SA, Schatzberg AF. Reboxetine: a new selective antidepressant for the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(suppl 14):3.

Título: Ensaio aberto de reboxetina em pacientes obesos com transtorno da compulsão alimentar periódica.

Autores: Ricardo O. Silveira* , Vanessa Zanato** e Flávio Kapczinski ***.

Laboratório de Psiquiatria Experimental, Centro de Pesquisa. Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

Correspondência: Ricardo O. Silveira Trav. Jundiaí 2300/302 - Higienópolis, Porto Alegre, Brasil 90 520-270 (e-mail: ricardoosilveira@terra.com.br).

* Psiquiatra. Mestrando em Psiquiatria pela UFRGS.

** Acadêmica de Medicina da UFRGS

*** Professor Adjunto do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da UFRGS.

RESUMO

Introdução: O transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP) está incluído no apêndice B do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quarta edição (DSM – IV). Um conjunto crescente de evidências têm sugerido que o TCAP é uma condição clínica que responde satisfatoriamente ao tratamento farmacológico. O objetivo deste estudo foi avaliar a efetividade e segurança da reboxetina, um inibidor seletivo da recaptação de noradrenalina, no tratamento do TCAP em pacientes obesos.

Método: Nove pacientes obesos ambulatoriais com índice de massa corporal (IMC= calculado como o peso em kilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros) entre 30-45 kg/m², com TCAP de acordo com o DSM-IV e sem nenhuma comorbidade psiquiátrica associada, foram selecionados e receberam reboxetina 8 mg/dia durante 12 semanas de tratamento. O número de dias com compulsão alimentar periódica por semana, a escala de compulsão alimentar periódica (ECAP), o peso, o IMC, a escala de Impressão Clínica Global - Severidade (CGI-S) e a escala de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial de Saúde - versão abreviada (WHOQOL-BREF) foram utilizados como medidas de eficácia.

Resultados: Cinco pacientes completaram o estudo e apresentaram uma remissão completa do TCAP ao final do tratamento. A média do número de dias com compulsão alimentar periódica por semana modificou-se significativamente de $4,6 \pm 1,8$ para $0,2 \pm 0,6$ ao final do estudo ($p = 0,0002$). A média dos escores da ECAP caiu de $32,3 \pm 6,3$ para $9,3 \pm 6,8$ ($p = 0,0003$). Houve também uma redução

estatisticamente significativa do IMC de $36,5 \pm 4,48$ para $35,06 \pm 4,49$ ($p = 0,01$) e na CGI-S ($5,1 \pm 0,9$ para $1,4 \pm 1,01$; $p = 0,0002$). Uma redução significativa do peso corporal (média = 4,24 kg) também foi observada entre o baseline e o final do estudo ($p = 0,01$). A qualidade de vida foi avaliada pela WHOQOL-BREF no pré e pós-tratamento e houve diferença com significância estatística nas duas questões de qualidade de vida geral ($p = 0,02$) e no domínio psicológico ($p = 0,03$). Nenhum evento adverso sério foi observado.

Conclusão: A reboxetina pode ser um agente efetivo e bem tolerado no tratamento do TCAP em pacientes obesos.

Key Words: Compulsão alimentar periódica, obesidade, reboxetina, noradrenalina, tratamento.

INTRODUÇÃO

O transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP) é uma categoria diagnóstica nova sendo considerada uma forma de transtorno alimentar sem outras especificações. Seus critérios diagnósticos foram incluídos no apêndice B do DSM IV¹. O TCAP caracteriza-se por episódios recorrentes de compulsão alimentar periódica, na ausência de comportamentos compensatórios inadequados característicos da bulimia nervosa (vômitos auto-induzidos, exercícios físicos em excesso e jejum prolongado). Aproximadamente 30% dos pacientes que procuram programas de perda de peso e até 70% de indivíduos que participam de grupos como os comedores compulsivos anônimos apresentam tal transtorno.² As medicações antidepressivas assim como a terapia cognitivo-comportamental são

efetivas, pelo menos a curto prazo, na supressão da compulsão alimentar e na redução dos sintomas depressivos³. Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) são o grupo de fármacos mais estudados através de ensaios clínicos randomizados controlados com placebo.^{4,5,6}

Alguns estudos avaliaram o uso de medicações antidepressivas noradrenérgicas no tratamento da bulimia nervosa ou em síndromes similares ao TCAP. Hughes e colaboradores⁷ realizaram um estudo duplo-cego, placebo-controlado com desipramina, um potente inibidor da recaptação de noradrenalina, na bulimia nervosa e demonstraram um significativo benefício. Noventa e um por cento dos pacientes diminuíram a frequência de episódios de compulsão alimentar (CAP) em contraste com o grupo placebo (no qual 19% dos pacientes aumentaram a frequência de CAP). McCann & Agras,⁸ em um estudo com 23 pacientes com bulimia nervosa não purgativa pelos critérios DSM-III-R, demonstraram que a desipramina foi significativamente superior ao placebo na redução de CAP e na redução do apetite, aumentando dieta restritiva e facilitando ao paciente resistir aos fatores ambientais facilitadores de episódios de CAP. El-Giamal e colaboradores,⁹ realizaram um ensaio aberto (n=7) de reboxetina 8 mg/d na bulimia nervosa e observaram após 12 semanas, redução na frequência de CAP e purgações e concomitante decréscimo de sintomatologia depressiva. Outros fármacos que apresentam uma ação noradrenérgica associada com uma ação serotoninérgica ou dopaminérgica; como venlafaxina¹⁰, sibutramina^{11,12} e a bupropiona¹³ vêm demonstrando efetividade na redução de CAP em ensaios clínicos. Na tabela 1 são apresentados os estudos com fármacos noradrenérgicos no tratamento do TCAP.

A reboxetina é uma droga com ação noradrenérgica com um mecanismo de ação que permite uma potente inibição da recaptação de noradrenalina. A reboxetina combina as propriedades inibidoras dos antidepressivos tricíclicos clássicos na recaptação de noradrenalina com a habilidade de dessensibilizar os receptores noradrenérgicos.¹⁴ A resposta demonstrada em pacientes com CAP (tanto em bulimia nervosa como em síndromes similares ao TCAP) com fármacos noradrenérgicos nos sugere que a reboxetina possa ser efetiva no tratamento do TCAP. O objetivo deste estudo é avaliar a efetividade e tolerabilidade da reboxetina em pacientes obesos com TCAP.

MÉTODOS

Nove pacientes ambulatoriais foram recrutados através de anúncios veiculados na mídia impressa em que era solicitado voluntários que apresentassem episódios de compulsão alimentar para participarem de um estudo onde um fármaco seria testado. Um telefone era disponibilizado para o contato e os voluntários entraram em contato telefônico com a equipe de pesquisadores. Os pacientes selecionados preenchiam os seguintes critérios de inclusão: índice de massa corpórea entre 30 e 45, diagnóstico de TCAP segundo os critérios do DSM-IV e segundo o Questionário sobre Padrões de Alimentação e Peso - Revisado (QEWPR)², este último é um instrumento auto-aplicável elaborado especificamente para o diagnóstico de TCAP. Apresentavam, no mínimo, um nível de gravidade moderada de CAP de acordo com um escore na escala de compulsão alimentar periódica (ECAP)¹⁵ acima de 17. Para o diagnóstico de outra condição psiquiátrica associada foi utilizado o Mini Internacional Neuropsychiatric

Interview.¹⁶ Os critérios de exclusão foram: a presença de um diagnóstico qualquer em comorbidade em eixo-I, de acordo com os critérios do DSM IV; apresentar risco de suicídio ou apresentar na visita de seleção um escore na escala Hamilton para depressão maior ou igual a 17. Apresentar doença clínica instável ou descompensada ou hipersensibilidade à droga em estudo. Paciente não estar gestando ou amamentando ou participando de algum tipo de tratamento psicossocial ou realizando dieta para emagrecimento. O paciente ainda era excluído se fosse tratado com os seguintes medicamentos: a) neuroléptico de depósito nos 2 meses anteriores à sua inclusão no estudo; b) fluoxetina nas 4 semanas anteriores; c) outros ISRS nas 2 semanas anteriores à sua inclusão no estudo; d) IMAO ou tricíclico nas 2 semanas anteriores ao início do tratamento; e) uso de agentes anti-obesidade nos últimos 3 meses; f) a própria medicação em estudo.

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre aprovou este estudo e todos os sujeitos assinaram consentimento informado após os procedimentos do estudo serem explicitados.

Os pacientes foram tratados com reboxetina , 8 mg/dia, administradas em duas tomadas diárias: após o café da manhã e no final da tarde, durante 3 meses (12 semanas). Avaliações clínicas foram realizadas por um psiquiatra (R.O.S.) e ocorreram em intervalos regulares de 2 semanas nos dois primeiros meses e ao final do terceiro mês. Em cada visita os pacientes eram indagados sobre o número de dias com episódio de compulsão alimentar periódica desde a última visita e sobre efeitos adversos. Os pacientes também preenchiam em cada visita a ECAP utilizada para avaliar a gravidade do comportamento alimentar compulsivo. Outras variáveis mensuradas incluíam o peso, IMC, a escala de Impressão Clínica Global -

Severidade (CGI-S). A qualidade de vida foi avaliada pela escala de avaliação da qualidade de vida da Organização Mundial de Saúde em sua versão abreviada na primeira e na última visita. A WHOQOL-BREF é um instrumento auto-administrável em que consta 26 questões, sendo duas questões gerais de qualidade de vida e as demais 24 representando quatro domínios: físico, psicológico, relações sociais e meio ambiente.¹⁷

Na análise estatística dos resultados foi utilizado o Teste t pareado para avaliar mudanças nos escores pré e pós-tratamento. Uma análise por intenção de tratar foi utilizada incluindo na análise a última visita de cada sujeito no estudo.

RESULTADOS

Todas as pacientes eram mulheres com média de idade de $33,3 \pm 10,8$ oito pacientes identificaram-se como brancas e uma como negra. Não apresentavam comorbidades psiquiátricas ou outras patologias clínicas relevantes. Cinco pacientes terminaram o estudo. Várias reações adversas foram reportadas durante o ensaio sendo que constipação (N=6) e cefaléia (N=5) foram as mais comuns. Outros eventos adversos foram boca seca e sudorese (N=4); insônia (N=3); náuseas e calafrios (N=2); vômitos, diarreia, sonolência, extremidades frias, prurido e edema em membros inferiores (N=1). Não foram observadas variações na pressão arterial durante o estudo. A grande maioria destas reações adversas foram benignas e transitórias. Uma paciente (paciente 1) foi descontinuada na visita 2 pois apresentou diversos efeitos colaterais como náuseas, vômitos, diarreia, cefaléia e sonolência. A segunda paciente (paciente 3) descontinuou a medicação durante a sexta semana do ensaio pois considerava que a medicação não estava sendo eficaz

no controle do peso, apesar de ter sido informada que o tratamento não visava exclusivamente à perda de peso. A terceira paciente (paciente 4) foi retirada do estudo pois não compareceu mais às consultas e não foi mais encontrada. E a quarta paciente (paciente 7) não terminou o estudo pois iniciou em um novo emprego onde seus horários não eram compatíveis com os horários das visitas. Cinco pacientes apresentaram remissão total do número de CAP (Tabela 2). A média de número de dias com CAP inicialmente foi de $4,6 \pm 1,8$ e ao final do estudo foi de $0,2 \pm 0,6$ e esta diferença se mostrou estatisticamente significativa ($p = 0,0002$). A média de escores na escala de compulsão alimentar periódica (ECAP) caiu de $32,3 \pm 6,32$ para $9,3 \pm 6,8$, com esta diferença mostrando significância estatística ($p = 0,0003$). Houve também redução estatisticamente significativa no IMC com a média caindo de $36,5 \pm 4,48$ para $35,06 \pm 4,49$ ($p = 0,01$) e na CGI- Severidade com queda de $5,1 \pm 0,9$ para $1,4 \pm 1,01$ ($p = 0,0002$). Uma redução significativa do peso corporal (média = 4,24 kg) entre o baseline e o final do estudo ($p = 0,01$) também foi observada. (Tabela 3). A qualidade de vida foi avaliada pela WHOQOL-BREF no pré e pós-tratamento e houve diferença com significância estatística nas duas questões de qualidade de vida geral ($p= 0,02$) e no domínio psicológico ($p= 0,03$).

DISCUSSÃO

De nosso conhecimento este é o primeiro estudo avaliando a eficácia da reboxetina no TCAP. Os resultados sugerem que a reboxetina pode ser efetiva no tratamento de pacientes obesos com TCAP. Cinco entre nove pacientes mostraram

uma total remissão de CAP. A remissão da compulsão alimentar observada neste ensaio coincide com os achados de prévios estudos onde fármacos noradrenérgicos foram utilizados na compulsão alimentar periódica (Tabela 1).

Cabe ressaltar que neste ensaio as pacientes não apresentavam comorbidades psiquiátricas o que é incomum nos estudos em pacientes com TCAP onde na grande maioria não são excluídos pacientes com sintomatologia depressiva, o que favorece a hipótese de que a reboxetina, originalmente um antidepressivo, possa apresentar um efeito direto sobre a compulsão alimentar. Além disto, neste estudo, o efeito da reboxetina na redução de peso (média de 4,24 kg) é semelhante ao efeito apresentado pelos outros fármacos testados em obesos com TCAP,^{6,18} inclusive nos estudos em que um agente anti-obesidade, como a sibutramina,^{11,12} foi utilizado. Como os pacientes não receberam nenhum aconselhamento nutricional, a perda de peso evidenciada pode estar relacionada com a diminuição de CAP ou ainda por um efeito direto da reboxetina tanto a nível central, reduzindo ingestão alimentar, como a nível periférico, aumentando a termogênese via estimulação de receptores B3-adrenérgicos no tecido adiposo. Estes achados corroboram com a hipótese de que a reboxetina pode ser mais um antidepressivo com eficácia no TCAP e que o mesmo possa ser um fármaco com ação sobre os três componentes principais desta síndrome: redução da frequência de episódios de compulsão alimentar periódica; redução do peso corporal e redução de psicopatologia associada (depressão e ansiedade).

Estes achados sugerem também que indivíduos com TCAP podem apresentar distúrbio na função noradrenérgica. É conhecido que os mecanismos que controlam a ingestão alimentar envolvem uma complexa relação entre sistemas periféricos

(gustação, secreção de peptídeos gastrointestinais e resposta vagal aferente), com o sistema nervoso central através de neuropeptídeos e monoaminas (serotonina, noradrenalina e dopamina)¹⁹. Noradrenalina e seus metabólitos já foram estudados em pacientes com transtornos alimentares (anorexia e bulimia nervosa) e todos os resultados indicaram uma reduzida atividade noradrenérgica no sistema nervoso central e periférico.²⁰ Entretanto, ainda está por ser determinado se tais anormalidades, que podem ser decorrentes de várias condições como atividade física, estado nutricional e hormonal, humor, etc. estão implicadas na patogênese e manutenção do comportamento alimentar compulsivo, e conseqüentemente do TCAP, pois é conhecido que o neurotransmissor noradrenalina participa de várias regulações neuroendócrinas²¹

Poucos estudos avaliaram a qualidade de vida como um desfecho no TCAP. A WHOQOL-BREF pode ser uma alternativa interessante para ser utilizada em ensaios clínicos nesta população.

Estes resultados devem ser avaliados com cuidado, pois se trata de um ensaio aberto com uma amostra pequena e também porque é notório nesta população de pacientes uma alta resposta ao placebo como evidenciado no estudo de Stunkard e colaboradores onde quase metade dos pacientes que iniciaram um período de washout com placebo (4 semanas) apresentaram remissão.²²

Em resumo, os resultados deste ensaio aberto sugerem que a reboxetina pode ser um efetivo e seguro tratamento para pacientes obesos com transtorno da compulsão alimentar periódica. Estudos controlados são necessários para confirmar estes achados.

Tabela 2. Efeito do tratamento de 12 semanas com reboxetina 8mg/d sobre medidas de eficácia em 9 pacientes obesas com transtorno da compulsão alimentar periódica.

Paciente	Nº de dias/sem com CAP		ECAP escores		Resultados
	Baseline	Final	Baseline	Final	
1	3	2	19	19	Descont. Vis 2
2	4	0	38	4	Remissão
3	6	0	39	6	Descont. Vis 6
4	7	0	30	1	Descont. Vis.6
5	7	0	38	5	Remissão
6	3	0	36	17	Remissão
7	6	0	29	4	Descont. Vis. 4
8	4	0	31	11	Remissão
9	3	0	31	17	Remissão

Abreviações: CAP = Compulsão Alimentar Periódica; ECAP= Escala de Compulsão Alimentar Periódica.

Tabela 3. Medidas de eficácia de 9 mulheres com TCAP e obesidade tratadas com Reboxetina.

	Média+-SD		p
	baseline	Final	
CAP/semana	4,6+-1,8	0,2+-0,6	0,0002
ECAP	32,3+-6,3	9,3+-6,8	0,0003
IMC (Kg / m ²)	36,5+-4,48	35,06+-4,5	0,01
CGI-S	5,1+_0,9	1,4+-1,01	0,0002
Peso	95,61+- 15,17	91,37+-13,13	0,01

Abreviações: CAP= Compulsão Alimentar Periódica; IMC= Índice de Massa Corpórea; CGI-S= Escala de Impressão Global - Severidade.

REFERÊNCIAS

- 1- American Psychiatric Association: *Diagnostical and Statiscal Manual of Mental Disorders*, ed 4. Washington, DC, 1994.
- 2- Spitzer RL, Devlin M, Walsh BT, et al. Binge Eating disorder: a multisite field trial of the diagnostic criteria. *Int J Eat Disord*, 1992. 11:191-203
- 3- Mayer LES, Walsh T. The use of selective serotonin reuptake inhibitors in eating disorders. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(suppl 15): 28-34.
- 4- Hudson JI, McElroy, Raymond NC, et al. Fluvoxamine in the treatment of binge eater disorder: a multicenter, placebo-controlled double-blind trial. *Am j Psychiatry* 1998; 155: 1756-1762.
- 5- McElroy S, Leah CS, Nelson EB, et al. Placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of binge eating disorder. *Am J Psychiatry*, 2000; 157: 1004-1006. (Brief report).
- 6- Arnold LM, McElroy SL, Hudson JI, Welge JA, Bennet AJ, Keck, Jr. PE. A placebo-controlled, randomized trial of fluoxetine in the treatment of binge-eating disorder. *J Clin Psychiatry*, 2002; 63: 1028-1033.
- 7- .Hughes PL, Wells LA, Cunningham CJ, Ilstrup DM. Treating bulimia with desipramine: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43(2): 182-186
- 8- MacCann UD, Agras WS. Sucessful treatment of nonpurging bulima nervosa with desipramine: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*, 1990, 147: 1509-1513.

- 9- El-Giamal N, de Zwaan M, Bailer U, Schussler P, Strnad A, Kasper S. Reboxetine in the treatment of bulimia nervosa: a report of seven cases. *Int Clin Psychopharmacol* 2000, 15(6): 351-356
- 10- Malhotra S, King KH, Welge JA, Brusman-Lovis L, McElroy SL. Venlafaxina treatment of binge eating disorder associated with obesity: a series of 35 patients. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:802-806
- 11- Appolinário JC, Godoy-Matos A, Fontenelle LF, Carraro L, Cabral M, Vieira A, Coutinho W. An open-label trial of sibutramine in obese patients with binge-eating disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:802-806
- 12- Appolinário JC, Bacaltchuck J, Sichieri R, Claudino AM, Godoy-Matos A, Morgan C, Zanella MT, Coutinho W. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sibutramine in the treatment of binge-eating disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60:1109-1116.
- 13- Horne RL, Ferguson JM, Pope HG Jr, et al. Treatment of bulimia with bupropion: a multicenter controlled trial. *J Clin Psychiatry* 1988; 49: 262-266.
- 14- Montgomery SA, Schatzberg AF. Reboxetine: a new selective antidepressant for the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(suppl 14):3
- 15- Gormally J, Black S, Daston S, Rardin D. The assessment of binge eating severity among obese persons. *Addictive behaviors* 1982, vol7,47-55.
- 16- Sheehan D, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janaus J, Weiller E, et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(suppl 20);22-33

17- Fleck MPA, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, Pinzon V. Application of the portuguese version of the abbreviated instrument of quality of life WHOQOL-bref. *Rev Saúde Pública* 2000; 34(2): 178-183

18- McElroy SL, Arnold LM, Shapira NA, Keck, Jr PE, Rosenthal NR, Karim MR, Kamin M, Hudson JI. Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160:255-261.

19- Bailer UF, Kaye WH. A review of neuropeptide and neuroendocrine dysregulation in anorexia and bulimia nervosa. *Curr Drug Target CNS Neurol Disord* 2003; 2(1): 53-59.

20- Pirke KM. Central and peripheral noradrenalin regulation in eating disorders. *Psychiatry Res* 1996; 62:43-49.

21- Kaye WH, Ballenger JC, Lydiard RB, Stuart GW, Laraia MT, O'Neil P, Fossey MD, Stevens V, Lesser S, Hsu G. CSF monoamine levels in normal-weight bulimia: evidence for abnormal noradrenergic activity. *Am J Psychiatry* 1990; 147:225-229.

22- Stunkard A, Berkowitz R, Tanrikut C, et al. d-Fenfluramine treatment of binge eating disorder. *Am J Psychiatry* 1996;153:11.

Running title: An open trial of reboxetine in obese patients with binge eating disorder.

Authors: Ricardo O. Silveira*, Vanessa Zanato** and Flávio Kapczinski ***.

Laboratory of Experimental Psychiatry, Research Center. Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brazil.

Corresponding author: Ricardo O. Silveira. Trav. Jundiaí 2300/302 - Higienópolis, Porto Alegre, Brasil 90 520-270 (e-mail: ricardoosilveira@terra.com.br).

* M.D., M.Sc. Universidade federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

** Research Associated, UFRGS

*** Associated Professor of the Department of Psychiatry and Legal Medicine at UFRGS.

ABSTRACT AND KEY WORDS

Background: Binge Eating Disorder (BED) is listed in Appendix B of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM – IV). An increasing body of evidence has suggested that BED is a clinical condition that responds well to pharmacological treatment. The objective of this study was to evaluate the effectiveness and safety of reboxetine, a selective noradrenaline reuptake inhibitor, in the treatment of BED in obese patients.

Method: Nine obese outpatients with body mass index (BMI) (the Body Mass Index value equals a person's weight in kilograms divided by the square of the person's height in meters) between 30-45 kg/m², with BED according to DSM-IV, and with no associated psychiatric comorbidity, received reboxetine 8 mg/day during 12 weeks of treatment. The number of binge eating, the Bing Eating Scale (BES), body weight, BMI, Clinical Global Impression – Severity (CGI-S) scale and the World Health Organization Quality of Life Assessment Scale (WHOQOL-BREF) were used to measure efficacy. Paired t-test was used in the data statistical analysis to evaluate changes in pre and posttreatment scores; an intention-to-treatment analysis including the last visit of study participants was also used.

Results: Five patients completed the study and presented complete remission of BED by the end of the treatment. Mean binge days per week showed significant reduction going from 4.6 ± 1.8 to 0.2 ± 0.6 at the end of the study ($p = 0.0002$). Mean

scores of BES were down from 32.3 ± 6.3 to 9.3 ± 6.8 ($p = 0.0003$). Also, there was a statistically significant decrease in BMI (from 36.5 ± 4.48 to 35.06 ± 4.49 ; $p = 0.01$), in CGI-S (from 5.1 ± 0.9 to 1.4 ± 1.01 ; $p = 0.0002$), and in CGI-I (from 2.8 ± 0.6 to 1.4 ± 1.01 ; $p=0.0003$). A significant decrease in body weight (mean = 4.24 kg) was also seen between the baseline and the end of the study ($p= 0.01$).). The quality of life was evaluated to WHOQOL-BREF in pre and posttreatment. It was showed a statistically significant improved on overall quality of life and general health ($p= 0,02$) and on psychological domain ($p= 0,03$). No severe side effects were observed.

Conclusion: Reboxetine may be an effective and well-tolerated agent in the treatment of BED in obese patients.

Key Words: Binge eating, obesity, reboxetine, noradrenaline, treatment.

INTRODUCTION

Binge eating disorder (BED) is a new diagnostic category considered a form of non-specified eating disorder. Its diagnostic criteria have been included in Appendix B of DSM IV¹. BED is characterized by recurrent episodes of binge eating in the absence of the inadequate compensatory behaviors that characterize bulimia nervosa (self-induced vomits, excessive exercise, and prolonged fasting). Approximately 30% of patients who seek weight loss programs and up to 70% of those who participate in groups such as compulsive eaters anonymous present this disorder.² Antidepressant medications as well as cognitive-behavioral therapy are

effective, at least in the short term, in the suppression of eating compulsion and in the reduction of depressive symptoms³. Selective serotonin uptake inhibitors (SSRI) are a group of drugs that have been more studied through randomized placebo-controlled clinical trials.^{4,5,6}

Some studies have evaluated the use of noradrenergic antidepressants in the treatment of bulimia nervosa or in syndromes similar to BED. Hughes et al⁷ have conducted a double-blind, placebo-controlled study of desipramine, a potent noradrenaline uptake inhibitor, in bulimia nervosa and demonstrated significant benefits. Ninety one per cent of patients showed decrease in the frequency of episodes of binge eating (BE) when compared to placebos (who showed an increase by 19% in frequency of BE). In a study of 23 patients with non-purging bulimia nervosa according to DSM-III-R criteria, McCann & Agras⁸ demonstrated that desipramine was significantly higher than placebos in the reduction of BE and appetite, thus increasing restrictive diets and helping patients resist to environmental factors facilitating of BE episodes. El-Giamal et al⁹ carried out an open trial (n=7) of reboxetine 8 mg/d in bulimia nervosa and observed, after 12 weeks, a reduction in the frequency of BE and purging, as well as a concurrent decrease in depressive symptomatology. Other drugs that present a noradrenergic action associated with a serotonergic or dopaminergic action, such as venlafaxine¹⁰, sibutramine^{11,12} and bupropione¹³, have also demonstrated a reduction in BE in clinical trials. Table 1 presents a collection of studies conducted with noradrenergic drugs in the treatment of BED.

Reboxetine has a noradrenergic effect and a mechanism of action that allows a potent inhibition of noradrenaline uptake. Reboxetine combines the inhibiting

properties of classic tricyclic antidepressants in the reuptake of noradrenaline with the ability to desensitize noradrenergic receptors¹⁴. The response demonstrated in patients with BE (both in bulimia nervosa and in syndromes similar to BED) making use of noradrenergic drugs suggests that reboxetine may be effective in the treatment of BED. The objective of the present study was to evaluate the effectiveness and tolerability of reboxetine in obese patients with BED.

METHODS

Nine outpatients were recruited from newspaper ads seeking volunteers with binge eating episodes to participate in a study to test a drug. A telephone number was given so that volunteers could contact the research team. Selected patients met the following inclusion criteria: body mass index between 30 and 45, diagnostic of BED according to DSM-IV criteria and to the Questionnaire on Eating and Weight Patterns – Revised (QEWP-R).² The latter is a self-applicable tool devised specifically for the diagnostic of BED. Participants presented at least a moderate level of severity of binge eating, according to a score in BES¹⁵ above 17. The Mini International Neuropsychiatric Interview was used for the establishment of the diagnostic of other associated psychiatric conditions¹⁶. Exclusion criteria were presence of a comorbid diagnosis on axis I according to DSM IV criteria, presence of suicide risk, or obtainment of a score of 17 or up in the Hamilton scale for major depression at screening visit. Other exclusion criteria were presence of unstable or uncompensated clinical disease or hypersensitivity to study drug, pregnancy or breast feeding, undergoing any type of psychosocial treatment, or being on a diet. Also, patients were excluded in case of treatment with any of the following medicaments: a) storage

neuroleptic drug in the 2 months prior to the inclusion in the study; b) fluoxetine in the 4 weeks prior to study; c) other SSRI in the 2 weeks prior to the inclusion in study; d) IMAO or tricyclic drugs in the 2 weeks prior to the beginning of treatment; e) use of anti-obesity agents in the 3 months prior to study; f) use of the medication under study.

The Research Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre approved this study, and all study participants signed an informed consent form after study protocol was explained.

Patients were treated with reboxetine, 8 mg/day, administered twice a day, after breakfast and in the evening, for 3 months (12 weeks). Clinical evaluations were carried out by a psychiatrist (R.O.S.) and took place at regular intervals of 2 weeks in the first two months and in the end of the third month. In each visit patients were asked about the number of binge days since the previous visit and about the side effects. In each visit, patients would also complete the BES used to evaluate severity of compulsive eating behavior. Other variables measured were body weight, BMI, and the Clinical Global Impression –Severity (CGI-S) and Improvement (CGI-I) scales. The quality of life was evaluated with World Health Organization Quality of Life. The WHOQOL-BREF is composed by 26 questions divided in four domains related to quality of life: physical health, psychological, social relationships and environment. It also includes one facet on overall quality of life and general health.¹⁷

Data statistical analysis used paired t-test to evaluate changes in pre and posttreatment scores and an intention-to-treatment analysis was used; the later included the last visit of each study participant.

RESULTS

All patients were women with mean age of 33.3 years (SD = 10.8 yrs); eight patients declared being white and one patient declared being black. Patients presented neither a psychiatric comorbidity, nor other relevant clinical pathologies. Five patients concluded the study. Several side effects were reported throughout the trial. Constipation (N=6) and headache (N=5) were the most common side effects reported. Other side effects were dry mouth and sudoresis (N=4); insomnia (N=3); nausea and cold shivers (N=2); vomits, diarrhea, somnolence, cold extremities, itching and lower limb edema (N=1). Variation in blood pressure was not observed throughout the study. Most side effects were benign and transitory. One patient (patient 1) was excluded from study at visit 2 due to several side effects, such as nausea, vomiting, diarrhea, headache, and somnolence. The second patient (patient 3) discontinued the use of the medication in the sixth week of the trial, because she considered that the medication was not being effective in weight control, although the patient had been informed that the treatment did not aim exclusively at weight loss. The third patient (patient 4) was withdrawn from the study because she did not come to appointments and was out of reach. And the fourth patient (patient 7) did not conclude the study because she started on a job where working hours were incompatible with the schedule of visits. Five patients presented complete remission of BE episodes (Table 2). Mean number of BE episodes was 4.6 ± 1.8 in the beginning of the study and 0.2 ± 0.6 at the end of the study, showing a statistically significant difference ($p = 0.0002$). Mean scores in Binge Eating Scale (BES) fell from 32.3 ± 6.32 to 9.3 ± 6.8 , also showing a statistically significant difference ($p = 0.0003$). Statistically significant

differences were also found in the reduction of BMI, with its mean going down from 36.5 ± 4.48 to 35.06 ± 4.49 ($p = 0.01$); of CGI-Severity, down from 5.1 ± 0.9 to 1.4 ± 1.01 ($p = 0.0002$). A significant decrease in body weight (mean = 4.24 kg) between the baseline and the end of the study ($p = 0.01$) was also observed (Table 3). The quality of life was evaluated by the WHOQOL-BREF in pre and posttreatment. It was showed a statistically significant improve on overall quality of life and general health ($p= 0,02$) and on psychological domain ($p= 0,03$). No severe side effects were observed.

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first study to evaluate the efficacy of reboxetine in BED. Our results suggest that reboxetine may be effective in the treatment of obese patients with BED. Five out of nine patients showed complete remission of episodes of binge eating. The remission of binge eating observed in this study is consistent with the findings of other studies published in the literature that used noradrenergic drugs in the treatment of binge eating (Table 1).

To be highlighted is the fact that patients in this clinical trial did not present any psychiatric comorbidity, which is uncommon in studies of patients with BED. Since most studies of BED do not exclude patients with depressive symptomatology, the results of our study favor the hypothesis that reboxetine, which is originally an antidepressant, may have a direct effect on binge eating. Moreover, in this study, the effect of reboxetine on weight loss (mean 4.24 kg) was similar to the effect produced by other drugs tested in obese patients with BED,^{6,18} even in studies where an anti-

obesity agent, such as sibutramine,^{11,12} was used. As our patients did not receive any nutritional counseling, the weight loss shown in this study may be related to the decrease in BE episodes or even to a direct effect of reboxetine both centrally, reducing food intake, and peripherally, increasing thermogenesis via stimulation of B-adrenergic receptors in fat tissue. These findings support the hypothesis that reboxetine may be another antidepressant effective in BED and that it may act upon the three main components of this syndrome: decrease in the frequency of binge eating episodes, decrease in body weight, and decrease in associated psychopathology (depression and anxiety).

These findings also support the hypothesis that individuals with BED may present a disturbance in the noradrenergic function. The mechanisms that control food intake are known to involve a complex relation between peripheral systems (gustation, secretion of gastrointestinal peptides, and vagal afferent response), and the central nervous system through neuropeptides and monoamines (serotonin, noradrenaline and dopamine)¹⁹. Noradrenaline and its metabolites have been studied in patients with eating disorders (anorexia and bulimia nervosa), and all results have indicated a decrease in noradrenergic activity in the central and peripheral nervous system²⁰. However, it is still to be determined whether these alterations, which may be due to several conditions, are involved in the pathogenesis and maintenance of compulsive eating behavior and, consequently, BED, since it is known that noradrenaline takes part in several neuroendocrine regulations.²¹

Few trials evaluated quality of life outcome in BED. We observed that WHOQOL-BREF can be an interesting way to assess quality of life in clinical trials with obese patients with BED.

The present results must be analyzed carefully, since it is an open study with a small sample. Moreover, a high response to placebo is notorious in this population of patients, as evidenced in the study by Stunkard et al²², in which almost half of the patients who initiated a period of washout with placebo (4 weeks) presented remission.

In conclusion, the results of this open clinical trial suggest that reboxetine may be an effective and safe treatment for obese patients with binge eating disorder. Controlled studies are needed in order to confirm these findings.

Table 1. Studies of drugs with noradrenergic action in binge eating

Study	Dosage (mg/d)	Diagnostic	N	Design	Duration (wks)	Results
Desipramine Hughes et al, 1986	200	Bulimia Nervosa	22	PC	6	Desipramine>Placebo
Bupropione Horne et al, 1988	225-450	Bulimia Nervosa	81	RCT	8	Bupropione >Placebo
Desipramine McCann and Agras, 1990	100-300	N-purg Bulimia (DSM-III-R)	23	PC	12	Desipramine>placebo
Imipramine Alger et al, 1991	150-200	BE and Obesity	23	PC	8	Imipramine=Placebo
Velafaxine Malhotra et al, 2002	75-300	BED and Obesity	35	OT	7-75	Reduction in BE episodes
Sibutramine Appolinário et al, 2002	15	BED e Obesity	10	OT	12	Reduction in BE episodes
Reboxetine El-Giamal et al, 2000	8	Bulimia Nervosa	7	OT	12	Reduction in BE episodes
Sibutramine Appolinário et al, 2003	15	BED e Obesity	60	RCT	12	Sibutramine>Placebo

Abbreviations: BE= Binge Eating; BED= Binge Eating Disorder; RCT= Randomized Clinical Trial; OT= Open Trial; PC= Study Placebo-Controlled.

Table 2. Effect of a 12-week treatment with reboxetine 8mg/d on the measures of outcome in 9 obese patients with binge eating disorder

Patient	N. of days/wk with BE		BES scores		Results
	Baseline	Final	Baseline	Final	
1	3	2	19	19	Discont. Visit 2
2	4	0	38	4	Remission
3	6	0	39	6	Discont. Visit 6
4	7	0	30	1	Discont. Visit 6
5	7	0	38	5	Remission
6	3	0	36	17	Remission
7	6	0	29	4	Discont. Visit 4
8	4	0	31	11	Remission
9	3	0	31	17	Remission

Abbreviations: BE= Binge Eating; BES= Binge Eating Scale.

Table 3. Measures of outcome of 9 women with BED and obesity treated with Reboxetine

	Mean \pm SD		p
	Baseline	Final	
BE/week	4.6 \pm 1.8	0.2 \pm 0.6	0.0002
BES	32.3 \pm 6.3	9.3 \pm 6.8	0.0003
BMI (Kg/m ²)	36.5 \pm 4.48	35.06 \pm 4.5	0.01
CGI-S	5.1 \pm 0.9	1.4 \pm 1.01	0.0002
Weight	95.61 \pm 15.17	91.37 \pm 13.13	0.01

Abbreviations: BE= Binge Eating; BES= Binge Eating Scale;
BMI= Body Mass Index; CGI-S= Clinical Global Impression - Severity.

REFERENCES

- 1- American Psychiatric Association: *Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders*, ed 4. Washington, DC, 1994.
- 2- Spitzer RL, Devlin M, Walsh BT, et al. Binge Eating disorder: a multisite field trial of the diagnostic criteria. *Int J Eat Disord*, 1992. 11:191-203
- 3- Mayer LES, Walsh T. The use of selective serotonin reuptake inhibitors in eating disorders. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(suppl 15): 28-34.
- 4- Hudson JI, McElroy, Raymond NC, et al. Fluvoxamine in the treatment of binge eater disorder: a multicenter, placebo-controlled double-blind trial. *Am j Psychiatry* 1998; 155: 1756-1762.
- 5- McElroy S, Leah CS, Nelson EB, et al. Placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of binge eating disorder. *Am J Psychiatry*, 2000; 157: 1004-1006. (Brief report).
- 6- Arnold LM, McElroy SL, Hudson JI, Welge JA, Bennet AJ, Keck, Jr. PE. A placebo-controlled, randomized trial of fluoxetine in the treatment of binge-eating disorder. *J Clin Psychiatry*, 2002; 63: 1028-1033.
- 7- .Hughes PL, Wells LA, Cunningham CJ, Ilstrup DM. Treating bulimia with desipramine: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43(2): 182-186
- 8- MacCann UD, Agras WS. Successful treatment of nonpurging bulimia nervosa with desipramine: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*, 1990, 147: 1509-1513.

- 9- El-Giamal N, de Zwaan M, Bailer U, Schussler P, Strnad A, Kasper S. Reboxetine in the treatment of bulimia nervosa: a report of seven cases. *Int Clin Psychopharmacol* 2000, 15(6): 351-356
- 10- Malhotra S, King KH, Welge JA, Brusman-Lovis L, McElroy SL. Venlafaxina treatment of binge eating disorder associated with obesity: a series of 35 patients. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:802-806
- 11- Appolinário JC, Godoy-Matos A, Fontenelle LF, Carraro L, Cabral M, Vieira A, Coutinho W. An open-label trial of sibutramine in obese patients with binge-eating disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:802-806
- 12- Appolinário JC, Bacaltchuck J, Sichieri R, Claudino AM, Godoy-Matos A, Morgan C, Zanella MT, Coutinho W. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sibutramine in the treatment of binge-eating disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60:1109-1116.
- 13- Horne RL, Ferguson JM, Pope HG Jr, et al. Treatment of bulimia with bupropion: a multicenter controlled trial. *J Clin Psychiatry* 1988; 49: 262-266.
- 14- Montgomery SA, Schatzberg AF. Reboxetine: a new selective antidepressant for the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(suppl 14):3
- 15- Gormally J, Black S, Daston S, Rardin D. The assessment of binge eating severity among obese persons. *Addictive behaviors* 1982, vol7, 47-55.
- 16- Sheehan D, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janaus J, Weiller E, et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(suppl 20):22-33

- 17- Fleck MPA, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, Pinzon V. Application of the portuguese version of the abbreviated instrument of quality of life WHOQOL-bref. *Rev Saúde Pública* 2000; 34(2): 178-183
- 18- McElroy SL, Arnold LM, Shapira NA, Keck, Jr PE, Rosenthal NR, Karim MR, Kamin M, Hudson JI. Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160:255-261.
- 19- Bailer UF, Kaye WH. A review of neuropeptide and neuroendocrine dysregulation in anorexia and bulimia nervosa. *Curr Drug Target CNS Neurol Disord* 2003; 2(1): 53-59.
- 20- Pirke KM. Central and peripheral noradrenalin regulation in eating disorders. *Psychiatry Res* 1996; 62:43-49.
- 21- Kaye WH, Ballenger JC, Lydiard RB, Stuart GW, Laraia MT, O'Neil P, Fossey MD, Stevens V, Lesser S, Hsu G. CSF monoamine levels in normal-body weight bulimia: evidence for abnormal noradrenergic activity. *Am J Psychiatry* 1990; 147:225-229.
- 22- Stunkard A, Berkowitz R, Tanrikut C, et al. d-Fenfluramine treatment of binge eating disorder. *Am J Psychiatry* 1996;153:11.

CONCLUSÕES

- A reboxetina demonstrou ser efetiva e segura no tratamento de pacientes obesos com transtorno da compulsão alimentar periódica.

- A reboxetina remitiu o quadro clínico em pacientes obesos com transtorno da compulsão alimentar periódica cessando o número de dias com compulsão alimentar periódica por semana, reduzindo os escores na escala de compulsão alimentar periódica e reduzindo severidade do quadro clínico de acordo com a escala de impressão clínica global - severidade.

- A reboxetina diminuiu o peso e o índice de massa corpórea em pacientes obesos com transtorno da compulsão alimentar periódica. A média de redução de peso em 12 semanas de tratamento foi de 4,24 kg.

- A reboxetina melhorou qualidade de vida aferida pela escala de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial de Saúde (WHOQOL-BREF) nas questões de qualidade de vida geral e no domínio psicológico.

