

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Graduação em Nutrição

Fabiana Tôrres Faggiani

**O uso de drogas com efeito indutor do ganho de peso afeta a perda ponderal de
pacientes obesos?**

Porto Alegre, 2011

Fabiana Tôres Faggiani

**O uso de drogas com efeito indutor do ganho de peso afeta a perda ponderal de
pacientes obesos?**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado
como requisito parcial para obtenção de grau de bacharel
em Nutrição à Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora:

Prof^a Dr^a Nut Jussara Carnevale de Almeida

Colaboradores:

Nut Anize Delfino Von Frankenberg

Nut Vanice Löw Wagner

Porto Alegre, 2011

Fabiana Tôres Faggiani

**O uso de drogas com efeito indutor do ganho de peso afeta a perda ponderal de
pacientes obesos?**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado
como requisito parcial para obtenção de grau de bacharel
em Nutrição à Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora:

Prof^a Dr^a Nut Jussara Carnevale de Almeida

Porto Alegre, 12 de dezembro de 2011.

A comissão examinadora, abaixo assinada, aprova o trabalho de conclusão de curso, elaborado por Fabiana Tôres Faggiani como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

Comissão Examinadora:

MSc Nut Flávia Moraes da Silva (UFRGS)

PhD Dr^a Ticiano da Costa Rodrigues (PPG Ciências Médicas: Endocrinologia, UFRGS)

Prof^a Dr^a Nut Jussara Carnevale de Almeida (UFRGS)

ESTRUTURA DO TRABALHO

O presente trabalho atende às normas da Comissão de Graduação em Nutrição da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como trabalho de conclusão de curso e será apresentado na seguinte estrutura:

1. Revisão da literatura.
2. Justificativa, objetivo e delineamento do estudo.
3. Referências da revisão da literatura.
4. Manuscrito original a ser submetido aos Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia.
5. Anexos.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O tratamento da obesidade é complexo e multidisciplinar e envolve modificações no estilo de vida, podendo ser associado tratamento farmacológico de acordo com a gravidade do quadro. Para promover a perda ponderal, uma restrição calórica a partir de balanço negativo entre ingestão de calorias e gasto energético é bem estabelecida, porém diversos fatores podem dificultar essa terapêutica, como o uso medicamentos com potencial efeito indutor de ganho de peso: antipsicóticos, anticonvulsivantes, estabilizadores do humor, alguns antidepressivos e glicocorticóides. Os mecanismos desse efeito indesejável ainda não são totalmente claros, mas parecem estar relacionados a alterações no apetite e no metabolismo da glicose e dos lipídios.

OBJETIVO: Verificar a frequência de uso e o tipo de medicamentos com potencial efeito indutor do ganho de peso e a sua relação com a perda ponderal após orientação dietética em pacientes obesos ambulatoriais.

PACIENTES E MÉTODOS: Estudo de coorte prospectivo com adultos obesos atendidos consecutivamente em ambulatório de um hospital terciário que receberam orientação de dieta restrita em calorias e balanceada em macronutrientes. Os dados de comorbidades associadas à obesidade e os medicamentos utilizados pelos pacientes durante o acompanhamento foram coletados em prontuário on-line. A alteração ponderal foi mensurada e expressa em percentual de variação (%) do peso inicial. Para análise dos dados os pacientes foram divididos em usuários ou não de drogas pró-obesidade, e as características entre os grupos foram comparadas pelos testes *t* de Student, U de *Mann-Whitney*, Qui-quadrado ou Exato de Fisher ($p > 0,05$ foi considerado; pacote estatístico SPSS v. 18.0).

RESULTADOS PRELIMINARES: Cinquenta e dois pacientes retornaram ao ambulatório 6 ± 3 meses após a orientação da dieta, e destes, 32 pacientes (61,5%) fizeram uso de alguma medicação pró-obesidade durante o período. As drogas pró-obesidade mais frequentemente utilizadas foram os bloqueadores beta-adrenérgicos (34,6%), os antidepressivos (19,2%) e os glicocorticóides (9,6%). Parece haver maior proporção de indivíduos que não conseguiram perder peso após a orientação de dieta naqueles usuários de droga pró-obesidade (50,0%) quando comparados aos não usuários (30,0%), apesar de não atingir a significância estatística desejada ($p = 0,156$). Maiores proporções de hipertensos (93,8% vs. 55,0%; $p = 0,001$), de

portadores de transtornos psiquiátricos (40,6% vs. 15,0%; $p = 0,051$) e de usuários de drogas com possível efeito na perda de peso (65,6% vs. 30,0% $p = 0,012$) foram observadas no grupo de usuários de droga pró-obesidade em relação ao grupo dos não usuários. Não foram observadas diferenças na restrição calórica oferecida e no gasto energético com as atividades físicas entre os dois grupos de pacientes.

CONCLUSÃO: Os resultados preliminares mostraram uma maior proporção de pacientes sem perda de peso seis meses após orientação de dieta balanceada no grupo em uso de droga pró-obesidade, apesar do maior uso de drogas com possível efeito na perda de peso concomitante à modificação de estilo de vida entre os mesmos. A obtenção do tamanho amostral adequado (a partir dos dados de insucesso do tratamento, alfa de 5% e poder de 80% = 156 pacientes) permitirá a confirmação e melhor exploração dos achados.

Descritores: Obesidade; Dieta; Ganho de Peso; Efeito de drogas.

SUMÁRIO

1. Revisão da literatura.....	09
1.1 Obesidade.....	09
1.2 Tratamento da obesidade.....	09
1.3 Medicamentos indutores do ganho de peso.....	12
2. Referências da revisão da literatura.....	21
3. Justificativa.....	29
4. Objetivo.....	29
5. Delineamento do estudo.....	29
6. Aspectos éticos.....	29
Manuscrito original intitulado: “Uso de drogas indutoras de ganho de peso em pacientes obesos em programa dietoterápico”	30
Resumo.....	31
Abstract.....	32
Introdução.....	33
Métodos.....	34
Pacientes.....	34
Dieta orientada.....	35
Características Clínicas.....	35
Antropometria.....	36
Análise estatística.....	37
Resultados preliminares.....	38
Discussão.....	40
Conclusão.....	31
Referências.....	42
ANEXO I: Quadro 1. Medicamentos com efeito conhecido no peso corporal.....	49
ANEXO II: Carta de aprovação do projeto nº09-160 intitulado “Avaliação dos possíveis fatores de influência na aderência à dieta para perda de peso em pacientes obesos”	50

ANEXO III: Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).....	51
ANEXO VI: Tabela com os outros medicamentos utilizados pelos pacientes no período de acompanhamento.....	52
ANEXO V: Normas da Revista “Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia”.....	53

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1 OBESIDADE

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), excesso de peso é definido como acúmulo anormal ou excessivo de gordura, condição considerada como um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis e o quinto maior fator de risco de mortalidade no mundo (WHO, 2011). Em epidemiologia, a obesidade é diagnosticada a partir do cálculo do índice de massa corporal (IMC), obtido pela divisão do peso corporal do paciente em quilogramas por sua altura em metros ao quadrado. Valores de IMC entre 25,00 e 29,99 kg/m² indicam pré-obesidade, enquanto que valores iguais ou maiores do que 30 kg/m² indicam obesidade. Ainda, a gravidade da obesidade é caracterizada de acordo com o valor de IMC (WHO, 2006), devido a sua relação direta com a mortalidade (BERRINGTON e cols., 2010). Entretanto, cabe ressaltar que essa classificação foi baseada em padrões desenvolvidos para adultos descendentes de europeus e ainda não há padrões nacionais (ABESO, 2009-10).

Nos últimos 30 anos, a prevalência mundial de obesidade aumentou significativamente. Em 2008, 1,5 bilhões de indivíduos adultos estavam com excesso de peso em todo mundo, dos quais cerca de 500 milhões foram classificados como obesos (WHO, 2011). Segundo dados divulgados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) no levantamento realizado no Brasil em 2008 e 2009, a prevalência de excesso de peso em adultos aumentou entre 1974-75 e 2008-09 de 18,5% para 50,1% entre homens e de 28,7% para 48% entre as mulheres, e a obesidade cresceu, no mesmo período, mais de quatro vezes entre os homens (de 2,8% para 12,4%) e mais de duas vezes entre as mulheres (de 8% para 16,9%) (POF, 2008-09).

1.2 TRATAMENTO DA OBESIDADE

O tratamento da obesidade é complexo e multidisciplinar e envolve modificações no estilo de vida (dieta, exercícios físicos e mudança comportamental), podendo ser associado tratamento farmacológico de acordo com a gravidade do excesso de peso ou a presença de comorbidades relacionadas à obesidade. Ainda, após fracasso no tratamento intensivo para perda de peso (modificações no estilo de vida e medicamentos) a cirurgia bariátrica pode ser

considerada (ABESO 2009-10; FÁBRYOVÁ, 2010). Entende-se como sucesso no tratamento da obesidade a perda de peso suficiente para controlar as comorbidades associadas e ainda, a manutenção dessa perda ponderal obtida (ABESO 2009-10).

Entre as modificações de estilo de vida que são propostas para o tratamento da obesidade estão o seguimento de dieta, prática regular de exercícios físicos terapia cognitivo comportamental. Para a promoção de perda ponderal, a necessidade de restrição calórica a partir de um balanço negativo entre a ingestão de calorias e o gasto energético já está bem estabelecida (FRANZ e cols., 2007), e um déficit de pelo menos 500 a 1000 kcal do consumo alimentar atual tem sido proposto para a perda ponderal de 2 a 4kg por mês. Ainda, há a sugestão de que o aporte calórico diário seja obtido com uma dieta balanceada em relação aos macronutrientes, ou seja, 20% a 30% das calorias ingeridas provenientes de gordura, 15% a 20% de proteínas e 55% a 60% de carboidratos, pois parece ser uma forma saudável, de factível aderência e eficaz em longo prazo (ABESO, 2009-10). Em revisão sistemática seguida de meta-análise de 80 ensaios clínicos randomizados (ECR) com pelo menos um ano de seguimento, intervenções que envolveram redução energética e/ou uso de medicação antiobesidade levaram à perda ponderal de 5% a 8% do peso inicial nos seis primeiros meses, com estabilização de peso a partir daí. Nos estudos com maior tempo de seguimento (até quatro anos), a média de perda ponderal obtida foi de 3% a 5,3% do peso inicial, sem recuperação do peso perdido (FRANZ e cols., 2007).

Em relação ao tratamento medicamentoso para a obesidade, no Brasil, havia cinco medicamentos formalmente recomendados para o tratamento da obesidade: derivados anfetamínicos (anfepirama e femproporex); agentes catecolaminérgicos que agem no sistema nervoso central (SNC) inibindo a fome (mazindol); um inibidor da recaptção neuronal de serotonina (5-HT) e de noradrenalina nos locais do hipotálamo que regulam a ingestão de alimentos, que age a partir de seus metabólitos, provocando efeitos anorexígenos e sacietógenos (sibutramina); e um inibidor reversível das lipases intestinais que promove a redução em até 30% na absorção dos lipídeos da dieta (orlistate) (ABESO 2010). Entretanto, desde 2010, o uso da sibutramina foi restringido no Brasil e descontinuado em muitos países devido ao seu efeito de aumento do risco cardiovascular demonstrado em indivíduos com pelo menos 55 anos, excesso de peso e diagnóstico prévio de doença cardiovascular, diabetes

melito tipo 2 ou ambos (JAMES e cols., 2010). Ainda, em Outubro de 2011, o uso dos derivados anfetamínicos foi reprovado pelo Ministério da Saúde brasileiro, enquanto que foram acrescentadas novas restrições ao uso da sibutramina (MS, 2011).

Existem ainda outros compostos em estudo e até mesmo já utilizados como potenciais agentes indutores da perda de peso, mas que não são, no entanto, recomendados pela ANVISA para este fim, como fluoxetina, metformina, topiramato (ABESO 2010), termogênicos (cafeína e efedrina), leptina, algumas plantas e nutracêuticos (BALKON e cols., 2011). Entretanto, uma revisão sistemática demonstrou efeito nulo da sertralina sobre o peso corporal e necessidade de doses elevadas (60mg) de fluoxetina para a obtenção de perda ponderal (0,90-9,1kg em seis meses), doses estas superiores às comumente utilizadas no tratamento antidepressivo (20mg) (LI e cols., 2005).

Dentre esses medicamentos com possível efeito na perda de peso, o topiramato tem apresentado resultados bastante favoráveis à perda de peso, inclusive em pacientes com ganho de peso induzido por fármacos psicotrópicos (KHAZAAL e cols., 2007; CATES e cols., 2008), porém seu mecanismo de ação associado a esse efeito ainda não é bem conhecido (KRAMER et al., 2010). Trata-se de um neuromodulador indicado para o tratamento de epilepsia e de enxaqueca que possui múltiplos mecanismos de ação, como bloqueio dos canais de sódio e de cálcio de alta voltagem, inibição GABA-mediada com atuação sobre receptores GABA_A, inibição da anidrase carbônica e redução da atividade excitatória do glutamato (receptor AMPA/cainato) (IOANNIDES-DEMOS e cols., 2011). De fato, revisão sistemática seguida de meta-análise de dez ensaios clínicos randomizados, demonstrou que o uso de 96-200 mg de topiramato por no mínimo 28 semanas reduz 6,58kg (IC95% -7,48 a -5,68kg) do peso corporal de adultos (KRAMER et al., 2010). Ainda de acordo com essa revisão, os indivíduos que fizeram uso de topiramato tiveram seis vezes mais chance (RC = 6,02; IC95% 4,81 a 7,53) de obter perda de peso clinicamente significativa (5% do peso inicial) quando comparados com o grupo placebo.

Por outro lado, existem medicamentos que podem provocar efeitos colaterais indutores do ganho de peso, levando a quadros de excesso de peso ou agravando esta situação quando já instalada. As causas e os mecanismos desse efeito indesejável ainda não estão totalmente esclarecidos, mas parecem relacionar-se a fatores como redução do metabolismo basal e

alterações do apetite e do metabolismo de glicose e lipídios, uma vez que afetam neuromoduladores envolvidos no processo do balanço energético (RUETSCH e cols., 2005; DAVTYAN e cols., 2008).

1.3 MEDICAMENTOS INDUTORES DO GANHO DE PESO

A maior parte dos medicamentos com efeito indutor do ganho de peso conhecido, como os agentes psicotrópicos, exerce ação primária no SNC, alterando os mecanismos de controle do balanço energético do organismo, o que acarreta efeitos como aumento do apetite e do desejo por alimentos palatáveis, redução da taxa metabólica basal (RUETSCH e cols., 2005) e alteração da glicemia de jejum e/ou dos lipídios séricos. Existem ainda medicamentos que não possuem efeito primário no SNC, mas que também podem induzir o ganho de peso, como alguns antidiabéticos, certos anti-hipertensivos, hormônios esteróides e glicocorticóides (DAVTYAN e cols., 2008). É importante ressaltar que em função da variedade de receptores e enzimas envolvidas nesses mecanismos, observam-se reações distintas entre seus usuários devido à variabilidade genética (RUETSCH e cols., 2005; DAVTYAN e cols., 2008).

Os efeitos secundários indutores do aumento de peso provocados por medicamentos como antipsicóticos atípicos (WU e cols., 2007; OSUNTOKUN e cols., 2011), anticonvulsivantes (DE GASPARI E GUERREIRO, 2010; ZENG e cols. 2010), alguns antidepressivos (KIVIMÄKI e cols., 2010; UHER e cols., 2011) e glicocorticóides (WOODLE e cols., 2008; ALEXANDER e cols., 2009) tem sido amplamente descritos na literatura. O efeito no aumento do peso corporal do acetato de medroxiprogesterona (PANTOJA e cols., 2009) também parece estar claro. Ainda, outros fármacos parecem provocar ganho de peso em seus usuários, como o carbonato de lítio (estabilizador do humor) (GRANDJEAN e AUBRY, 2010), alguns antihiperlipemiantes (CAMPBELL, 2010; GROSS e cols., 2011) e os bloqueadores beta-adrenérgicos (SHARMA e cols., 2001; MESSERLI e cols., 2007).

Neste sentido, o uso de medicamentos potencialmente indutores de ganho de peso deve ser criteriosamente avaliado quanto aos riscos à saúde do paciente (SERRETTI e MANDELLI, 2010). Aspectos como estado prévio de saúde, hábitos de vida e possíveis complicações devem ser considerados na busca por alternativas terapêuticas quando possível, ou ainda, associação de outros medicamentos que possam minimizar os efeitos indesejáveis

(VAN GAAL, 2006), sobretudo em pacientes com excesso de peso prévio (RUETSCH e cols., 2005; WOFFORD e cols., 2006; HASNAIN e cols., 2010). No caso de não haver alternativa terapêutica, é imprescindível que se realize acompanhamento nutricional e orientação especializada ao paciente quanto às formas de prevenção do aumento de peso, como mudanças no estilo de vida, controle da dieta e prática regular de atividade física (SERRETTI e MANDELLI, 2010).

Os medicamentos com efeito conhecido no peso corporal (drogas pró-obesidade e drogas com possíveis efeitos indutores da perda de peso) bem descritos na literatura estão apresentados de maneira didática (classe terapêutica e fármaco) em um quadro no **ANEXO I** do presente trabalho.

O mecanismo e a magnitude do efeito indutor de ganho ponderal das classes terapêuticas das drogas pró-obesidade serão descritos a seguir.

Antipsicóticos Atípicos

Os antipsicóticos atípicos, como olanzapina, clozapina, quetiapina e risperidona, são indicados para tratamento de esquizofrenia, (MELTZER, 2007), episódios de mania, agitação, delírio, impulsividade e dissociação (¹UPTODATE, 2011), e atuam antagonizando os receptores serotoninérgicos e dopaminérgicos, apresentando, porém, maior afinidade pelos receptores de serotonina 5-HT (TAJIMA e cols., 2009). São comumente associados a efeitos como ganho de peso, aumento do apetite, resistência à insulina e alteração na distribuição da gordura corporal (ENGL e cols., 2006), que parecem estar envolvidos com sua ação central no controle hipotalâmico da regulação do apetite e do gasto energético, sobretudo da clozapina e olanzapina (KIM e cols., 2009).

Entretanto, o aumento ponderal induzido pelos antipsicóticos atípicos não é homogêneo. A média de aumento ponderal é maior em usuários de olanzapina quando comparado com risperidona [(3,3±6,3kg; 68 dias) vs. (1,8±4,9kg; 65 dias); $p < 0,001$] e também parece ser maior comparando-se com clozapina [(2,7±5,3kg; 124 dias) vs. (3,6±5,7kg; 123 dias); $p = 0,076$] e com quetiapina [(1,0±5,8kg; 167 dias) vs. (0,1±4,9kg; 126 dias); $p = 0,053$], como demonstrado em revisão sistemática seguida de meta-análise que incluiu 18 ECR com adultos em uso de antipsicóticos atípicos (OSUNTOKUN e cols., 2011). Apesar do ganho de

peso relacionado ao uso desses medicamentos, pacientes adultos esquizofrênicos institucionalizados ($IMC >27 \text{ kg/m}^2$) e em uso de olanzapina, quando submetidos a seis meses de um programa com dieta restrita em calorias e prática de atividade física regular, perderam 5,4% do peso inicial (WU e cols., 2007). Os resultados desse ECR sugerem que o uso de antipsicóticos atípicos não impede a perda ponderal dos pacientes, entretanto não foi encontrado um estudo que compare o uso ou não dessas drogas na perda ponderal de pacientes submetidos a modificações de estilo de vida.

Anticonvulsivantes

O valproato de sódio e a carbamazepina são antiepiléticos que atuam inibindo os canais de sódio voltagem-dependentes neuronais (²UPTODATE, 2011). O uso de valproato de sódio provoca moderado ganho de peso em cerca de 57 a 71% dos usuários, pois promove aumento dos níveis de leptina e, conseqüentemente aumento do apetite. Ainda, reduz a gliconeogênese, a beta oxidação de ácidos graxos, a afinidade da ligação entre albumina e ácidos graxos de cadeia longa e o gasto energético, levando a uma maior secreção de insulina e assim ao aumento ponderal (DAVTYAN , 2008). Já a carbamazepina parece induzir o ganho de peso devido à melhora do humor, e portanto, a um possível estímulo do apetite (VANINA e cols. 2002). É menos frequentemente associado ao ganho de peso, sendo que um em cada quatro de seus usuários apresenta ganho de peso moderado (DAVTYAN , 2008). De fato, ULUDAG e cols. (2009), em estudo com 56 pacientes epiléticos em uso carbamazepina por pelo menos seis meses, não evidenciaram efeito significativo do uso desse medicamento no IMC e nos níveis séricos de leptina e insulina.

Estudo observacional com 66 adultos em uso de anticonvulsivantes há pelo menos seis meses observou ganho de peso (3,9 a 10,6% do peso inicial) em 59,1% dos pacientes que retornaram entre seis e oito meses após a primeira entrevista. Ainda, dos 39 pacientes que ganharam peso, 23,1% relataram aumento do apetite e 20,5% do interesse em consumir fontes de carboidratos, e uma maior proporção de pacientes que relataram praticar atividade física regular não aumentaram de peso quando comparado com os não praticantes (18,5% vs. 2,6%; $p = 0,04$). Ao analisar o tipo de droga utilizada, a perda ponderal dos usuários de valproato de sódio foi de 7,08% (1,06-10,63%) e dos usuários de carbamazepina foi de 2,35% (0,23-7,34%)

do peso inicial (DE GASPARI E GUERREIRO, 2010). Em outro estudo que observou os efeitos adversos após dois anos de uso de antiepiléticos como monoterapia por 216 pacientes adultos (ZENG e cols., 2010), o uso de ácido valpróico levou a um maior ganho ponderal quando comparado ao uso de carbamazepina ($5,1\pm 3,2\text{kg}$ vs. $2,6\pm 2,1\text{kg}$), mas ambos não foram considerados ganhos severos.

Antidepressivos

A classe dos antidepressivos tricíclicos, como amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina e nortriptilina atua no organismo principalmente inibindo a recaptção de noradrenalina e serotonina nos terminais pré-sinápticos, sendo um potente antidepressivo com propriedades sedativas. Com isto, é comumente utilizada no tratamento de depressão, insônia e alívio da dor (principalmente em síndromes de dor crônica) (¹UPTODATE, 2010). Ganho de peso cumulativo e proporcional à duração do tratamento é observado com o uso desses fármacos, possivelmente relacionado ao aumento do desejo por alimentos fonte de carboidratos devido à atividade anti-histaminérgica. Outros mecanismos também propostos para esse efeito são a alteração na regulação dos depósitos da gordura corporal, com aumento dos mesmos, e a redução de 5 a 24% da taxa metabólica basal, que estariam ligados à modulação dos neurotransmissores hipotalâmicos (DAVTYAN , 2008).

Ao contrário da maioria dos fármacos pertencentes à classe dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), a paroxetina, por exemplo, pode provocar ganho de peso com o uso prolongado, e esse efeito parece estar ligado à melhora dos sintomas depressivos, o que aumenta o apetite, ao desejo por alimentos fonte de carboidratos e a alterações das atividades do receptores de serotonina 5-HT (³UPTODATE, 2011). Em um ECR de duração de trinta e duas semanas com pacientes com depressão, FAVA e cols. (2000) observaram alteração ponderal de peso entre os usuários de paroxetina de +3,6%, valor estatisticamente diferente dos usuários de fluoxetina (-0,2%; $p = 0,015$) e de sertralina (+1,0%; $p < 0,001$).

O ganho de peso relacionado aos antidepressivos parece ser semelhante entre usuários de antidepressivos tricíclicos e de IRSS. Estudo de coorte prospectivo de 151.347 adultos observou que os usuários de antidepressivos (0,93%) tiveram maior ganho de peso (4,5% do peso inicial em 4 anos) quando comparados com os não usuários (2,3% do peso

inicial no mesmo período; $p < 0,0001$), sem diferença na alteração ponderal entre os usuários de cada uma das classes farmacológicas (KIVIMÄKI e cols, 2010). Entretanto, em um estudo multicêntrico randomizado (UHER e cols., 2011) com 630 adultos com depressão unipolar moderada a severa, após 26 semanas de uso de antidepressivo, o ganho de peso (ajustado para o peso inicial) foi 1,16kg maior entre os pacientes que receberam nortriptilina (antidepressivo tricíclico) quando comparados aos que receberam escitalopram (ISRS), sendo o aumento do IMC 0,40 pontos maior (IC95% 0,27-0,53; $p < 0,0001$) no mesmo grupo.

Glicocorticóides

Pertencentes à classe dos anti-inflamatórios esteróides, esses medicamentos são utilizados em uma variedade de condições clínicas (inflamatórias, alérgicas e imunológicas) (⁴UPTODATE, 2011), incluindo insuficiência adrenal, asma, alergias e doenças auto-imunes, por cerca de 1% dos adultos no mundo. A exposição crônica a esses agentes pode levar à ocorrência de efeitos adversos fisiológicos, dislipidemia, diabetes melito (DM), obesidade, hipertensão, aparência cushingóide e retenção hídrica e sódica. Os efeitos sistêmicos relacionados ao ganho de peso incluem alteração do metabolismo dos carboidratos (gliconeogênese) e de gorduras (redistribuição) e aumento do catabolismo protéico (NUSSINOVITCH, e cols., 2010) e do apetite (²UPTODATE, 2010). Tal efeito é comumente descrito com o uso sistêmico, inclusive na forma inalatória, e o grau de aumento de peso é proporcional à dose e à duração do tratamento (DAVTYAN, 2008).

De fato, em ECR com 386 adultos transplantados renais, foi observada ao final de cinco anos uma maior média de ganho de peso em pacientes em uso crônico de baixas doses de corticoesteróides (5 mg por dia, seis meses após o transplante) quando comparado com pacientes com cessação precoce do uso desses fármacos (5,1 vs. 7,7kg; $P = 0.05$) (WOODLE e cols., 2008). Ainda, estudo prospectivo que avaliou os efeitos adversos do uso prolongado de corticoesteróides no tratamento da doença auto-imune do ouvido em 116 pacientes observou como efeitos adversos mais comuns a hiperglicemia e o ganho de peso, sendo, este último, relacionado a um aumento médio do IMC de 1,6 kg/m² (IC95% 0,77 – 2,3) após 22 semanas de uso de esteróide (ALEXANDER e cols., 2009).

Acetato de Medroxiprogesterona (Hormônio Progestágeno)

O uso crônico do acetato de medroxiprogesterona, derivado progestagênio utilizado em casos como amenorréia, sangramento uterino anormal e endometriose (⁵UPTODATE, 2011), provoca uma série de efeitos adversos, dentre os quais o ganho de peso (superior a 5%) e o aumento da gordura corporal são bem esclarecidos, sendo associados aos seus efeitos androgênicos e anabólicos. Quando utilizado na menopausa, condição associada a mudanças na composição e no metabolismo corporais, torna-se difícil avaliar o impacto da terapia hormonal no ganho de peso, mas dados sugerem redução do tecido adiposo central em pacientes com reposição hormonal na menopausa. Mulheres com excesso de peso tem maior propensão em apresentar tal efeito adverso quando comparadas às magras (DAVTYAN, 2008).

De fato, estudo retrospectivo com 226 mulheres que investigou durante seis anos a alteração ponderal em usuárias de acetato de medroxiprogesterona em relação a não usuárias, de acordo com o estado nutricional prévio, observou maior ganho de peso entre as usuárias do que nas não usuárias no grupo com sobrepeso ($p > 0,05$), efeito adverso que também foi maior quanto maior o tempo de uso desse hormônio nos grupos de eutróficas e com sobrepeso. A média de ganho de peso após o período de acompanhamento entre usuárias e não usuárias de acetato de medroxiprogesterona foi, respectivamente, de $7,5 \pm 5,8$ vs. $3,7 \pm 5,5$ kg nas pacientes eutróficas, de $4,6 \pm 5,5$ vs. $2,6 \pm 6,4$ kg no grupo com sobrepeso e de $2,7 \pm 7,7$ vs. $1,3 \pm 8,7$ kg em obesas (PANTOJA e cols., 2009).

Carbonato de lítio (Estabilizador de Humor)

Antimaníaco utilizado em distúrbios do humor que age alterando o transporte de sódio em células nervosas e musculares, o que interfere no metabolismo das catecolaminas intraneuronais (⁶UPTODATE, 2011). O tratamento com lítio é associado a ganho de peso acentuado, que varia de 5kg em 2 anos de uso em 11% dos pacientes a 10kg em dois terços dos usuários após muitos anos (DAVTYAN, 2008). Trata-se de um dos efeitos adversos mais comumente relacionados ao uso de lítio, e varia entre 4 e 10kg do peso inicial em cerca de 30% dos usuários, e não são raros os estudos que mostram ganho de peso maior do que 20kg, geralmente associado ao alto consumo de bebidas com alto teor de açúcar (GRANDJEAN e

AUBRY, 2010). Ainda, edema e hipotireoidismo são situações bastante relatados com o uso de carbonato de lítio, o que também contribui para o aumento de peso (VANINA e cols. 2002).

O efeito adverso indutor do ganho de peso corporal de fato ocorre em usuários do carbonato de lítio (+2,2kg), e a alteração ponderal observada é diferente em comparação a outro antimaníaco (lamotrigina) (-1,2kg; $p < 0,001$), mas não ao grupo controle (+0,2kg; $p = 0,094$), conforme verificado em análise retrospectiva de dois ECR após 18 meses de acompanhamento a portadores do transtorno bipolar, que observou ganho maior ou igual a 7% do peso inicial em 11,8% dos usuários de carbonato de lítio (SACHS e cols., 2006).

Antihiperglicemiantes

A incidência de DM é maior em indivíduos com excesso de peso e, infelizmente, alguns medicamentos para o seu tratamento contribuem para o ganho de peso. Vários mecanismos podem explicar essa situação, incluindo a eliminação do estado catabólico provocado pela doença, a cessação da glicosúria (retenção calórica), a inibição da lipólise pela insulina (endógena e exógena), a diminuição da produção de leptina e a diferenciação dos adipócitos (através do efeito agonista na ativação dos receptores gama dos peroxissomos), bem como a retenção hídrica e a estimulação do apetite pelos episódios de hipoglicemia (DAVTYAN, 2008).

A insulina é um hormônio anabólico e, portanto, promove o ganho de peso. A hiperinsulinemia causa aumento da fome e da ingestão alimentar, mesmo em leves episódios durante o tratamento. Tanto endógena quanto exogenamente, a insulina estimula o metabolismo de carboidratos e facilita a transferência de glicose no músculo cardíaco, músculo esquelético e tecido adiposo, convertendo a glicose em glicogênio, além da lipogênese promovida pela inibição da lipólise das células adiposas e da síntese protéica. Já as sulfoniluréias, ligam-se aos receptores de sulfoniluréias das células beta do pâncreas, causando efeito secretagogo de insulina, o que modula o ganho de peso através do efeito anabólico da insulina descrito anteriormente. Ainda, as tiazolidinedionas aumentam a resistência periférica à insulina com efeito nos receptores gama, o que também provoca aumento de adipogênese e de retenção hídrica, causando ganho de peso similar ao observado com uso das sulfoniluréias (DAVTYAN, 2008).

Em uma meta-análise com 18 ensaios clínicos randomizados com pelo menos 24 semanas de acompanhamento a em adultos com DM, hemoglobina glicada maior do que 7,0% e uso prévio de metformina e sulfoniluréia, foram avaliados os efeitos da adição de um terceiro antihiperlipicemiante ao tratamento medicamentoso, e observou-se, após cerca de 31,3 semanas (24 a 52), média de ganho de peso de 2,84kg (1,76-3,90kg) com adição de insulina e de 4,25kg (2,76-5,66kg) com a adição de tiazolidinedionas (GROSS e cols., 2011). Ainda, revisão conduzida para avaliar os efeitos de antidiabéticos incluiu ECRs de pelo menos seis meses de duração e avaliou a alteração ponderal (kg) com o uso das classes terapêuticas antihiperlipicemiantes de que se dispõe, observando perda de peso com o uso de peptídeos análogos ao glucagon (-3,1 a -2,5) e com acarbose (-1.7), perda ou manutenção do peso com o uso de inibidores da dipeptidil peptidase (-1,5 a +0,8) e de metformina (-2.9 a +1.5), e ganho de peso com o uso de tiazolidinedionas (+1,5 a +4,8) e de sulfoniluréias (+0,8 a +2,6) (CAMPBELL, 2010). Observa-se assim, a existência de alternativas com efeito neutro na alteração ponderal para o tratamento do DM, que devem ser consideradas quando possível na escolha farmacoterapêutica, sobretudo em pacientes com excesso de peso e/ou comorbidades associadas.

Beta Bloqueadores

A classe dos bloqueadores beta-adrenérgicos (propranolol, atenolol, metoprolol) vem sendo largamente utilizada para o tratamento da hipertensão ao longo dos últimos anos, porém está associada a pequeno ganho de peso, mais acentuado com propranolol (LESLIE e cols. 2007). Provocam alterações no metabolismo energético em seus usuários, como redução do metabolismo basal entre 5% e 10% (100-200 kcal/dia) e redução de 25% na resposta termogênica a uma refeição enriquecida com hidratos de carbono após administração de beta-bloqueador, o que vem sendo associado à indução do ganho de peso de 1 a 3,5kg nos primeiros meses de tratamento (SHARMA e cols., 2001). De fato, estudo que avaliou a alteração ponderal em pacientes hipertensos e diabéticos (DM2) após cinco meses de tratamento com metoprolol observou ganho de $1,19 \pm 0,16$ kg ($p < 0,01$) (MESSERLI e cols., 2007). Assim, como é frequente que pacientes hipertensos apresentem excesso de peso, esse

fator deve ser avaliado na prescrição medicamentosa para o tratamento anti-hipertensivo (ZHANG, et al., 2009), a fim de não agravar tal condição.

Conforme exposto, dieta restrita em calorias e prática de atividade física fazem parte da estratégia para o tratamento da perda de peso em pacientes obesos, cujo sucesso é considerado com a redução do risco cardiovascular dos mesmos. Entretanto nem todos os pacientes conseguem atingir a perda de peso desejada, e diversos aspectos tem sido relacionados ao insucesso do tratamento para a perda ponderal (ABESO, 2009-10), dentre eles o uso de medicações com efeito adverso ao peso corporal (LESLIE e cols. 2007; DAVTYAN, 2008). Os agentes com efeito indutor do ganho de peso bem descrito na literatura são os pertencentes às classes dos antipsicóticos atípicos, antidepressivos tricíclicos, glicocorticóides, bloqueadores beta-adrenérgicos e de algumas antihiperlipemiantes (insulina, sulfoniluréias e tiazolidinedionas), e os fármacos paroxetina, ácido valpróico, carbamazepina, carbonato de lítio e acetato de medroxiprogesterona. Porém, a influência do uso dessas drogas durante o tratamento para perda de peso ainda não foi bem explorada.

2. REFERÊNCIAS DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

ABESO – Associação Brasileira Para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Atualização das Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da Obesidade e do Sobrepeso. Posicionamento Oficial da ABESO/ SBEM – 2010.

ABESO – Associação Brasileira Para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. 3. ed. São Paulo: AC Farmacêutica, 2009.

Alexander TH, Weisman MH, Derebery JM, Espeland MA, Gantz BJ, Gulya AJ, et al. Safety of high-dose corticosteroids for the treatment of autoimmune inner ear disease. *Otol Neurotol*. 2009;30(4):443-8.

Almeida JC, Rodrigues TC, Silva FM, Azevedo MJ. Revisão sistemática de dietas de emagrecimento: papel dos componentes dietéticos. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(5):673-87.

Balkon N, Balkon C, Zitkus Bs. Overweight and obesity: Pharmacotherapeutic considerations. *J Am Acad Nurse Pract*. 2011;23:61-6.

Berrington DE, Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2211-9.

Campbell IW. Comparing the actions of older and newer therapies on body weight: to what extent should these effects guide the selection of antidiabetic therapy? *Int J Clin Pract*. 2010;64(6):791-801.

Cates ME, Feldman JM, Boggs AA, Woolley TW, Whaley NP. Efficacy of add-on topiramate therapy in psychiatric patients with weight gain. *Ann Pharmacother*. 2008;42(4):505-10.

Davtyan C, FACP, Ma M. Drug-Induced Weight Gain. *Proceedings of UCLA Healthcare*. 2008;12:1-9.

De Gaspari CN, Guerreiro CAM. Modification in body weight associated with antiepileptic drugs. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(2):277-81.

Engl J, Tschoner A, Laimer M, Rettenbacher M, Wolfgang Fleischhacker W, et al. Antipsychotic drug-induced changes in metabolism. *Wien Klin Wochenschr*. 2006;118(7-8):196-206.

Fábryová L. Past, present and future of obesity pharmacotherapy. *Vnitr Lek*. 2010;56(10):1058-64.

Fava M, Judge R, Hoog SL, Nilsson ME, Koke SC. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(11):863-7.

Franz MJ, Vanwormer JJ, Crain AL, Boucher JL, Histon T, Caplan W, et al. Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up. *J Am Diet Assoc*. 2007;107(10):1755-67.

Grandjean EM, Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach: part III: clinical safety. *CNS Drugs*. 2009;23(5):397-418.

Gross JL, Kramer CK, Leitão CB, Hawkins N, Viana LV, Schaan BD, et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011;154(10):672-9.

Hasnain M, Vieweg WVR, Fredrickson SK. Metformin for Atypical Antipsychotic-Induced Weight Gain and Glucose Metabolism Dysregulation - Review of the Literature and Clinical Suggestions. *CNS Drugs* 2010;24(3):193-206.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008/2009 - Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil [página da internet]. 2010. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1699&id. Acesso em: 2 de abril de 2011.

Ioannides-Demos LL, Piccenna L, McNeil JJ. Pharmacotherapies for obesity: past, current, and future therapies. *J Obes*. 2011;1-18.

James WPT, Caterson ID, Coutinho W, Nick F, Gaal, LFV; Maggioni AP, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med*. 2010;363:905-17.

Kim SF, Huang AS, Snowman AM, Teuscher C, Snyder SH. From the Cover: Antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H1 receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(9):3456-9.

Kivimäki M, Hamer M, Batty GD, Geddes JR, Tabak AG, Pentti J, et al. Antidepressant medication use, weight gain, and risk of type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2611-6.

Khazaal Y, Chatton A, Rusca M, Preisig M, Zullino D. Long-term topiramate treatment of psychotropic drug-induced weight gain: a retrospective chart review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007;29(5):446-9.

Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, Canani LH, Azevedo MJ, Gross JL. Efficacy and safety of topiramate on weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2011;12(5):338-47.

Leslie WS, Hankey CR, Lean MEJ. Weight gain as an adverse effect of some commonly prescribed drugs: a systematic review. *QJ Med* 2007;100:395-404.

Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med*. 2005;142(7):532-46.

Meltzer, HY Illuminating the molecular basis for some antipsychotic drug-induced metabolic burden. *PNAS*. 2007;104(9):3019-20.

Messerli FH, Bell DS, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Phillips RA, et al. Body weight changes with beta-blocker use: results from GEMINI. *Am J Med*. 2007;120(7):610-5.

Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 52, de 6 de outubro de 2011 [página da internet]. 2011. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/res0052_06_10_2011.html. Acesso em: 10 de outubro de 2011.

Nussinovitch U, De Carvalho JF, Pereira RM, Shoenfeld Y. Glucocorticoids and the cardiovascular system: state of the art. *Curr Pharm Des*. 2010;16(32):3574-85.

Osuntokun O, Millen B, Xu WI, Kryzhanovskaya LA, Robertson-Plouch C, Carlson JL, et al. Metabolic parameters in patients treated with olanzapine or other atypical antipsychotics. *J Psychopharmacol*. 2011;25(5):630-8.

Pantoja M, Medeiros T, Baccarin MC, Morais S, Fernandes AM. Variation of weight among users of the contraceptive with depot-medroxyprogesterone acetate according to body mass index in a six-year follow-up. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009;31(8):380-4.

Ruetsch O, Viala A, Bardou H, Martin P, Vacheron MN. Psychotropic drugs induced weight gain: a review of the literature concerning epidemiological data, mechanisms and management. *Encephale*. 2005;31(4 Pt 1):507-16.

Sachs G, Bowden C, Calabrese JR, Ketter T, Thompson T, White R, et al. Effects of lamotrigine and lithium on body weight during maintenance treatment of bipolar I disorder. *Bipolar Disord*. 2006;8(2):175-81.

Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(10):1259-72.

Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension*. 2001;37(2):250-4.

Tajima K, Fernández H, López-Ibor JL, Carrasco JL, Díaz-Marsá M. Schizophrenia treatment. Critical review on the drugs and mechanisms of action of antipsychotics. *Actas Esp Psiquiatr*. 2009;37(6):330-42.

Uher R, Mors O, Hauser J, Rietschel M, Maier W, Kozel D, et al. Changes in body weight during pharmacological treatment of depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14(3):367-75.

Uludag IF, Kulu U, Sener U, Kose S, Zorlu Y. The effect of carbamazepine treatment on serum leptin levels. *Epilepsy Res*. 2009;86(1):48-53.

¹UpToDate. Tricyclic and tetracyclic drugs for treating depressed adults [página da internet]. 2010. Disponível em: . Acesso em: 27 de maio de 2011.

²UpToDate. [página da internet]. 2010. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/major-side-effects-of-systemic->

glucocorticoids?source=search_result&search=glucocorticoids&selectedTitle=1%7E150.

Acesso em: 27 de maio de 2011.

¹UpToDate. Second-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and comparative side effects [página da internet]. 2011. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/second-generation-antipsychotic-medications-pharmacology-administration-and-comparative-side-effects?source=search_result&search=antipsychotic+drugs&selectedTitle=1%7E150. Acesso em 27 de maio de 2011.

²UpToDate. Pharmacology of antiepileptic drugs [página da internet]. 2011. Disponível em: . Acesso em: 27 de maio de 2011.

³UpToDate. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for treating depressed adults [página da internet]. 2011. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/selective-serotonin-reuptake-inhibitors-ssris-for-treating-depressed-adults?source=search_result&search=selective+serotonin+reuptake+inhibitors&selectedTitle=1%7E150. Acesso em: 27 de maio de 2011.

⁴UpToDate. [página da internet]. 2011. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/pharmacologic-use-of-glucocorticoids?source=search_result&search=glucocorticoids&selectedTitle=2%7E150. Acesso em: 27 de maio de 2011.

⁵UpToDate. [página da internet]. 2011. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/medroxyprogesterone-acetate-drug-information?source=search_result&search=medroxyprogesterone+acetate&selectedTitle=1%7E133. Acesso em: 27 de maio de 2011.

⁶UpToDate. [página da internet]. 2011. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/lithium-drug->

information?source=search_result&search=lithium&selectedTitle=1%7E150. Acesso em: 27 de maio de 2011.

Van Gaal LF. Long-term health considerations in schizophrenia: metabolic effects and the role of abdominal adiposity. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16(3):142-8.

Vanina Y, Podolskaya A, Sedky K, Shahab H, Siddiqui A, Munshi F et al. Body Weight Changes Associated With Psychopharmacology. *Psychiatric Services*. 2002;53(7):842-7.

WHO. Body Mass Index (BMI) Classification [página da internet] World Health Organization. 2006. Disponível em: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html. Acesso em: 2 de abril de 2011.

WHO. Obesity and overweight [página da internet] World Health Organization. 2011. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>. Acesso em: 02 de abril de 2011.

Wofford MR, King DS, Harrell TK. Drug-induced metabolic syndrome. *J Clin Hypertens*. 2006;8(2):114-9.

Woodle ES, First MR, Pirsch J, Shihab F, Gaber AO, Van Veldhuisen P. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. *Ann Surg*. 2008;248(4):564-77.

Wu MK, Wang CK, Bai YM, Huang CY, Lee SD. Outcomes of obese, clozapine-treated inpatients with schizophrenia placed on a six-month diet and physical activity program. *Psychiatr Serv*. 2007;58(4):544-50.

Zeng K, Wang X, Xi Z, Yan Y. Adverse effects of carbamazepine, phenytoin, valproate and lamotrigine monotherapy in epileptic adult Chinese patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010;112(4):291-5.

Zhang JL, Zheng X, Zou DJ, Qiu JL, Zhao XX, Qin YW. Effect of metformin on weight gain during antihypertensive treatment with a beta-blocker in Chinese patients. *Am J Hypertens.* 2009;22(8):884-90.

3. JUSTIFICATIVA

A obtenção da meta de perda ponderal desejada no tratamento envolvendo modificações do estilo de vida pode ser influenciada por diversos fatores, dentre os quais o uso de drogas com efeito indutor de ganho de peso (pró-obesidade). Considerando que o paciente obeso deva ser avaliado integralmente para que uma conduta adequada, eficaz e factível seja proposta, identificar o perfil farmacoterapêutico desses pacientes parece ser necessário. Nesse sentido, avaliar a possível associação entre o uso de drogas indutoras de ganho de peso e o insucesso no tratamento da perda de peso torna-se importante e, se confirmada essa hipótese, elaborar alternativas junto à equipe médica ou intensificar o tratamento será fundamental.

4. OBJETIVO

Verificar a frequência de uso e o tipo de medicamentos com potencial efeito indutor do ganho de peso e a sua relação com a perda ponderal após orientação de dieta restrita em calorias e balanceada em macronutrientes em pacientes obesos ambulatoriais.

5. DELINEAMENTO: Estudo de coorte prospectivo.

Fator em Estudo = Drogas com efeito indutor do ganho de peso corporal.

Desfecho = Alteração ponderal em seis meses (% de variação do peso inicial).

6. ASPECTOS ÉTICOS

O presente trabalho faz parte de um estudo maior, prospectivo, de dois anos de acompanhamento a pacientes ambulatoriais intitulado “Avaliação dos possíveis fatores de influência na aderência à dieta para perda de peso em pacientes obesos” que foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) (número do projeto: 09-160) (**ANEXO II**). Todos os pacientes elegíveis para o mesmo foram esclarecidos quanto ao seu objetivo e assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (**ANEXO III**).

“Uso de drogas indutoras de ganho de peso em pacientes obesos em programa dietoterápico”

“Use of drugs induced weight-gain by obese patients in dietary program”

Uso de drogas indutoras do peso por obesos em programa dietoterápico

Fabiana Tôrres Faggiani¹

Vanice Low Wagner³

Anize Delfino Von Frankenberg^{2,3}

Jussara Carnevale de Almeida^{1,2,3}

¹Curso de Nutrição, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil.

²Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil.

³Centro de Estudos em Alimentação e Nutrição do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – CESAN, Porto Alegre, RS, Brasil

Correspondência para:

Jussara Carnevale de Almeida

Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350, Prédio 12, 4º andar

90035-003 – Porto Alegre, RS, Brasil

Fone: +55 51 3359.8127 (Fax): +55 51 3359.8777

jussara.carnevale@gmail.com

Manuscrito a ser submetido aos *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar a frequência de uso de drogas com efeito indutor de ganho de peso em pacientes obesos ambulatoriais submetidos à orientação dietética hipocalórica e a sua relação com a perda ponderal obtida. **MÉTODOS:** Coorte prospectivo com adultos obesos que retornaram ao ambulatório após orientação de dieta restrita em calorias e balanceada em macronutrientes. O uso dos medicamentos foi coletado do prontuário e a alteração ponderal foi mensurada. **RESULTADOS:** Cinquenta e dois pacientes retornaram 6 ± 3 meses após orientação de dieta, dos quais 61,5% faziam uso de droga pró-obesidade, principalmente beta-bloqueadores, antidepressivos e glicocorticóides. Parece haver maior proporção de insucesso na perda ponderal entre usuários de droga pró-obesidade, em comparação aos não usuários (50,0% vs. 30,0%; $p=0,156$), apesar do maior uso de drogas com possível efeito na perda de peso concomitantemente entre aqueles (65,6% vs. 30,0%; $p=0,012$). **CONCLUSÃO:** Uma maior proporção de insucesso na perda ponderal de obesos pode estar relacionada ao uso de drogas pró-obesidade. Ampliação da amostra permitirá a confirmação e melhor exploração dos achados.

Descritores: Obesidade; Dieta; Ganho de Peso; Efeito de drogas.

ABSTRACT

AIM: To evaluate the frequency of use of drug induced weight gain in obese outpatients undergoing hypocaloric diet intervention and its relation to the weight loss obtained. **METHODS:** Cohort study with adults and obese outpatients who revisit after dietary advices (calorie-restricted and prudent diet) for weight change evaluation (% initial body). The drugs described in patient's medical records were used. **RESULTS:** Fifteen and two patients revisited 6 ± 3 months after dietary advices, while 61.5% theirs was using some drug induced of weight gain, specially beta-blockers, antidepressants and glucocorticoids. There seems to be a higher proportion of failure in weight loss in users of pro-obesity drug as compared to nonusers (50.0% vs. 30.0%, $p=0.156$), although the increased use of drugs with possible effects in weight loss among those concomitantly (65.6% vs. 30.0%, $p=0.012$). **CONCLUSION:** A greater proportion of weight loss failure in obese patients may be related to the use of pro-obesity drugs. Larger sample is necessary to confirm these preliminary results.

Keywords: Obesity; Diet; Weight gain; Drug effects.

INTRODUÇÃO

O excesso de peso é uma condição que acarreta enormes riscos à saúde, sendo um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis e o quinto maior fator de risco de morte no mundo¹. Em levantamento realizado no Brasil entre 2008 e 2009, observou-se que quase a metade da população adulta brasileira foi classificada com sobrepeso e, ainda, 12,5% dos homens e 16,9% das mulheres eram obesos².

Dieta restrita em calorias, prática regular de exercícios e terapia cognitivo-comportamental são estratégias recomendadas para perda ponderal, entretanto, nem todos os pacientes conseguem atingir as metas desejadas de acordo com a severidade da obesidade. Neste sentido, diversos fatores podem dificultar a terapêutica para perda de peso e precisam ser considerados para a escolha da conduta mais adequada a cada paciente. Dentre os fatores descritos na literatura estão aspectos psicossociais, estilo de vida, duração, intensidade e grau de intervenção do tratamento para perda de peso, presença de outras patologias ou comorbidades relacionadas à obesidade, fatores genéticos e também tratamento farmacológico concomitante³.

Em relação ao tratamento farmacológico, há medicamentos largamente utilizados no tratamento de patologias crônicas que podem provocar efeitos colaterais indutores do ganho de peso. As causas e os mecanismos desse efeito indesejável ainda não estão totalmente esclarecidas, mas efeitos no apetite, no metabolismo de glicose e lipídios e na taxa metabólica de repouso são possíveis explicações⁴. Os efeitos adversos de aumento de peso provocados por classes medicamentosas como os antipsicóticos atípicos^{5,6}, anticonvulsivantes^{7,8}, alguns antidepressivos^{9,10} e glicocorticóides^{11,12} já foram amplamente descritos na literatura, mas outras drogas também parecem provocar tais consequências, como hormônios progestagenos¹³, estabilizadores do humor¹⁴, alguns antidiabéticos^{15,16} e bloqueadores beta-adrenérgicos^{17,18}.

Assim, o objetivo do presente trabalho foi avaliar a frequência de uso de drogas com efeito indutor de ganho de peso em pacientes obesos ambulatoriais submetidos à orientação dietética hipocalórica e sua relação com a perda ponderal obtida.

MÉTODOS

Pacientes

Estudo de coorte prospectivo com pacientes adultos obesos ($IMC >30 \text{ kg/m}^2$) atendidos consecutivamente no Ambulatório de Nutrição e Obesidade do Serviço de Endocrinologia (NOE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e que retornaram após receberem orientação de dieta balanceada e restrita em calorias no período entre Julho de 2008 e Abril de 2010. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA (número do projeto: 09-160) e todos os pacientes elegíveis para o mesmo foram esclarecidos quanto ao seu objetivo e assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Características socio-econômicas, clínicas, de estilo de vida, antropométricas, e de ingestão alimentar atual foram avaliadas na primeira consulta ambulatorial durante a anamnese nutricional. O poder de compra dos pacientes foi determinado com base no Critério de Avaliação Econômica Brasil da Associação Brasileira das Empresas de Pesquisa¹⁹. A etnia foi auto-relatada, e os pacientes foram classificados em brancos e não brancos. O consumo (tipo e frequência) de tabaco atual foi avaliado. O nível de atividade física foi determinado a partir da versão curta (oito) do *International Physical Activity Questionnaire* previamente traduzida para a língua portuguesa e culturalmente adaptada à população brasileira. Os pacientes foram classificados em sedentários, moderadamente ativos e ativos a partir da avaliação de tempo e frequência das atividades físicas moderadas e vigorosas de uma semana típica, considerando prática formal de exercício, atividades domésticas, de lazer, trabalho e transporte²⁰.

A partir da identificação dos principais erros alimentares e/ou queixas do paciente, orientações (até cinco) para iniciar o processo de mudança de comportamento alimentar foram feitas. Em cerca de uma a três semanas os pacientes retornaram para a segunda consulta e receberam orientação de dieta. Em torno de seis meses após, uma terceira consulta foi realizada, sendo o uso das medicações durante o acompanhamento, previamente verificado de maneira retrospectiva em prontuário, checado com o paciente, e a alteração ponderal avaliada.

Dieta orientada

A determinação do aporte calórico foi feita a partir do relato do consumo atual por recordatório de 24 horas de múltiplos passos²¹, da estimativa de gasto energético basal para adultos com excesso de peso²² e do gasto energético com as atividades diárias realizadas²⁰. Uma restrição calórica com o intuito de alcançar a meta de perda ponderal recomendada (5 a 10% do peso inicial em até seis meses) de acordo com o grau de obesidade e presença de fatores de risco cardiovasculares foi proposta²³. A dieta orientada apresentava uma distribuição prudente de macronutrientes⁴, sendo o total de calorias provenientes de ácidos graxos saturados menor do que 7% e o teor de fibras alto (26 a 34 g/ dia)²⁴. Complementando o planejamento alimentar, foi fornecida uma lista de alimentos substitutos baseada nas cotas calóricas propostas pelo Guia Alimentar para a População Brasileira, adaptada e organizada em sete grupos alimentares: 1. Pães, massas e cereais; 2. Leguminosas; 3. Carnes, aves, peixes e ovos; 4. Lácteos; 5. Cobertura para pães; 6. Frutas; 7. Vegetais do tipo A e Vegetais do tipo B²⁵. A aderência ao tratamento dietoterápico foi verificada por auto-relato dos pacientes a partir de cinco questões relacionadas à sua conduta quanto ao grau de aderência à dieta, à satisfação com a dieta e perda de peso até o momento, às dificuldades em seguir as orientações dadas e à palatabilidade dos alimentos indicados. As perguntas foram elaboradas com base no proposto por EBBELING e cols. (2007) e respondidas com auxílio de uma escala visual analógica de 10 cm, representando 0 (baixa aderência) a dez pontos (aderência total)²⁶.

Características Clínicas

Os dados de comorbidades associadas à obesidade e das medicações em uso foram coletados em prontuário on-line nos registros médicos mais próximos à data da orientação da dieta, e na visita de retorno foi avaliado se essas medicações foram mantidas (tipo e quantidade). Foram consideradas comorbidades relacionadas à obesidade: apnéia do sono, alguns tipos de câncer (fígado, rim, cérebro, pulmão, endométrio, próstata e cólon), colelitíase, diabetes melito, dislipidemias, doença renal crônica não neoplásica, doenças relacionadas ao fumo, hipertensão arterial sistêmica, eventos cardiovasculares, problemas osteo-articulares, transtornos psiquiátricos e esteatose hepática²⁷.

A informação de todos os medicamentos prescritos e utilizados pelos pacientes no período de acompanhamento nutricional e que estavam descritos no prontuário on-line foi coletada. Drogas com potenciais efeitos em induzir aumento de peso corporal foram classificadas como agentes pró-obesidade^{3,28}. São elas: paroxetina (antidepressivo inibidor seletivo da recaptação de serotonina); amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina e nortriptilina (antidepressivos tricíclicos); insulina, sulfoniluréias e tiazolidinedionas (antidiabéticos); valproato de sódio e carbamazepina (anticonvulsivantes); olanzapina, clozapina, quetiapina e risperidona (antipsicóticos); carbonato de lítio (estabilizador do humor); propranolol, atenolol, e metoprolol (bloqueadores beta-adrenérgicos); todos os glicocorticóides; e o acetato de medroxiprogesterona (hormônio progestagênio). O uso de drogas com potencial efeito indutor de perda de peso também foi considerado: anfepramona e femproporex (derivados anfetamínicos); mazindol (agentes catecolaminérgicos); orlistate (inibidor das lipases intestinais); sibutramina (supressor do apetite de ação central)^{3,29,30}; fluoxetina e sertralina (antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina)^{29,31}; bupropiona (antidepressivo inibidor da recaptação de dopamina); metformina (antihiperlipemizante da classe das biguanidas)²⁹; e o topiramato (anticonvulsivante)³².

Antropometria

Medidas de peso e altura foram coletadas para avaliação nutricional dos pacientes, utilizando-se, respectivamente, balança digital Urano® com precisão de 100 g e carga máxima de 180kg e estadiômetro fixo. Para a medida de peso corporal os pacientes vestiam roupas leves e permaneciam sem sapatos. Seguiram-se as recomendações da OMS (1995) para a aferição das medidas antropométricas³³. A classificação do estado nutricional foi feita de acordo com o índice de massa corporal, seguindo os critérios estabelecidos pela OMS (2005)³⁴. A alteração ponderal foi calculada a partir do peso (kg) medido na visita de retorno após a orientação da dieta subtraindo o peso aferido na avaliação inicial (data de orientação da dieta) e expresso em percentual de variação do peso inicial. Perda ponderal de pelo menos 5% do peso inicial foi considerada adequada³. A partir de exame físico, os pacientes foram classificados em quatro tipos de obesidade de acordo com a topografia da deposição de gordura por observadores treinados previamente, em Tipo I = excesso de gordura corporal

total, sem concentração em uma determinada parte do corpo; Tipo II = excesso de gordura subcutânea no tronco, especialmente na região abdominal; Tipo III = excesso de gordura na região abdominal, possivelmente visceral; Tipo IV = excesso de gordura na região glúteo-femoral³⁵.

Análise Estatística

As variáveis estão descritas como média \pm desvio padrão (DP), mediana (intervalo de confiança 95%) ou número absoluto com proporção para o total de casos do grupo. A simetria das variáveis foi previamente testada por Teste de Kolmogorov-Smirnov. Os pacientes foram divididos de acordo com o uso de medicamentos pró-obesidade no momento da orientação (usuários vs. não-usuários). As características entre os grupos foram comparadas por teste *t* de Student, U de Mann-Whitney, Qui-quadrado ou Exato de Fisher, conforme indicado. O nível de significância considerado foi de 5% e as análises foram realizadas com apoio do programa SPSS versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

RESULTADOS PRELIMINARES

Dos cinquenta e dois pacientes incluídos no presente estudo, 32 pacientes (61,5%) faziam uso de medicação com efeito indutor do ganho de peso corporal durante o período de acompanhamento (6±3 meses da dieta orientada). As características sócio-demográficas, clínicas e antropométricas dos pacientes no momento da orientação da dieta estão descritas na **Tabela 1** de acordo com o uso ou não de drogas indutoras do ganho de peso. No grupo de pacientes que faziam uso de alguma medicação pró-obesidade foi observada uma menor proporção de mulheres (78,1% vs. 100,0%; $p = 0,025$) e maior proporção de obesos desde os 21 anos (16,7% vs. 0,0%; $p = 0,054$) quando comparado com o grupo que não fazia. Não foram observadas diferenças na idade, proporção de brancos, características sócio-econômicas, história familiar de obesidade, estilo de vida, função intestinal normal e dados antropométricos entre os dois grupos. A média de intervalo entre as consultas de orientação de dieta e retorno foi de 6,33±2,94 meses, sem diferença entre os dois grupos ($p = 0,735$).

Oito diferentes classes medicamentosas com efeito indutor do ganho de peso corporal foram observadas na população estudada, sendo utilizadas por um tempo médio de 5,97±3,02 meses durante o período de acompanhamento no ambulatório; e os beta-bloqueadores foram a classe mais frequentemente utilizada (36,5%). Na **Tabela 2** estão descritas as frequências de uso desses medicamentos. As demais classes terapêuticas utilizadas pelos pacientes avaliados no presente trabalho estão descritas no material suplementar disponível online (**Anexo IV**).

A alteração ponderal observada seis meses após orientação de dieta restrita em calorias não foi diferente entre usuários [-0,21% (-3,71;0,57%)] e não usuários de drogas pró-obesidade [-1,23% (-3,36;0,57%), $p = 0,665$]. Ao considerar o alcance da meta desejada de perda de pelo menos 5% do peso inicial também não foi observada diferença entre os dois grupos de pacientes, respectivamente [5 (15,6%) vs. 3 (15,0%); $p = 0,435$]. Entretanto, avaliando os pacientes que não obtiveram nenhuma perda de peso durante o período, parece haver maior proporção de indivíduos usuários de droga pró-obesidade [16 (50,0%)] em relação aos não usuários [6 (30,0%); $p = 0,156$], apesar de não atingir a significância desejada. Não foram observados coeficientes de correlação significativos entre o número de drogas pró-obesidade e a alteração ponderal obtida entre os usuários ou não (dados não apresentados).

Considerando aspectos com influência direta na perda ponderal, pacientes usuários de droga pró-obesidade também faziam uso de agentes com possível efeito indutor da perda de peso em maior número do que o grupo de não usuários (65,6% vs. 30,0%; $p = 0,012$), sendo a metformina (23,1%) e os ISRS (17,3%) os fármacos mais frequentemente utilizados. As estimativas de metabolismo basal (kcal/kg/dia) [$17,14 \pm 1,92$ vs. $16,97 \pm 2,01$; $p = 0,765$] e de gasto energético com as atividades físicas realizadas [157 (165-325) vs. 129 (110-339); $p = 0,761$] e a restrição calórica oferecida [-423 (-342;-673) vs. -327 (-250;-632); $p = 0,477$] não foram diferentes, respectivamente, entre usuários e não usuário de drogas pró-obesidade. Em relação ao auto-relato de aderência à dieta a partir das cinco questões feitas, também não houve diferença entre os grupos (29 usuários vs. 16 não usuários de drogas pró-obesidade): 1. aderência à dieta: 70% (4,48-6,83) vs. 60% (4,63-7,00) ($p = 0,914$); 2. satisfação com a dieta: 90% (8,07-9,24) vs. 95% (7,06-9,44) ($p = 0,831$); 3. satisfação com a perda ponderal: 50% (3,25-5,44) vs. 50% (3,11-6,89) ($p = 0,463$); 4. dificuldade em seguir a dieta: (3,34-6,03) vs. (3,07-6,93) ($p = 0,761$); 5. palatabilidade aos alimentos sugeridos: (7,05-8,60) vs. (6,03-9,22) ($p = 0,835$).

A presença de comorbidades relacionadas à obesidade foi investigada em prontuário online e estas estão apresentadas na **Figura 1**, sendo os pacientes agrupados de acordo com o uso de medicamentos pró-obesidade. Maior proporção de hipertensos (93,8% vs. 55,0%; $p = 0,001$) e de portadores de transtornos psiquiátricos (40,6% vs. 15,0%; $p = 0,051$) no grupo de usuários de droga pró-obesidade foi observada, comparando-se com aqueles que não faziam uso.

DISCUSSÃO

Nesta amostra de cinquenta e dois pacientes foi observada maior proporção de indivíduos sem perda ponderal seis meses após orientação de dieta balanceada e restrita em calorias entre os usuários de drogas pró-obesidade, apesar de não atingir a significância estatística desejada. Ainda neste mesmo grupo de pacientes, foram identificadas maiores frequências de indivíduos hipertensos, portadores de transtornos psiquiátricos e usuários de medicamentos com possível efeito de perda peso. O uso de drogas potencialmente indutoras da perda de peso concomitante à intervenção de modificação de estilo de vida (dieta e recomendação para aumento de atividade física) foi observado em 51,9% dos pacientes.

Os fármacos com efeito indutor de ganho de peso corporal mais frequentemente utilizados pela população estudada foram os bloqueadores beta-adrenérgicos, (34,6%), seguidos pelos antidepressivos (19,2%) e pelos glicocorticóides (9,6%). De fato, os bloqueadores beta-adrenérgicos são comumente utilizados em pacientes hipertensos, que muitas vezes também são obesos³⁶, e a redução do metabolismo basal é o principal efeito adverso que vem sendo descrito como causador do ganho de peso nesses pacientes¹⁷. Ainda, observa-se que as classes antidepressivas⁹ e os glicocorticóides³⁷ estão entre os medicamentos mais frequentemente prescritos e utilizados pela população adulta em todo mundo, e o efeito adverso indutor do ganho de peso corporal de ambos já foi bem descrito na literatura^{9,10,37}. Tal efeito adverso é relacionado, respectivamente, ao aumento do apetite e da ingestão de carboidratos com ganho de peso que parece ser modesto³⁸ e a alterações do metabolismo dos carboidratos e gorduras com aumento do catabolismo e do apetite³⁷.

O uso de drogas pró-obesidade pode induzir ao ganho de peso em função da diminuição da taxa metabólica basal. Entretanto, esse parâmetro foi apenas estimado no presente estudo, levando-se em consideração apenas gênero, idade, peso e altura. Possivelmente por esse motivo, o grupo de pacientes em uso de medicamentos indutores do peso corporal apresentou tal medida mais elevada em comparação aos pacientes sem uso, apesar de essa diferença não ter sido estatisticamente significativa. Dessa forma, a medida de gasto energético basal através de calorimetria ou água duplamente marcada é necessária para que se possa obter resultados mais fiéis, concordantes com a real condição metabólica do

paciente, que é influenciada, além dos fatores descritos, por patologias presentes e drogas utilizadas.

Os resultados preliminares encontrados já demonstram a importância da avaliação criteriosa do perfil farmacoterapêutico de pacientes obesos em tratamento para perda de peso. Entretanto é necessário o aumento do tamanho da amostra para confirmação dos resultados de que um maior número de pacientes que fazem uso de drogas pró-obesidade tem maior taxa de insucesso na perda ponderal: 78 pacientes em cada um dos grupos de usuários ou não de drogas pró-obesidade (considerando um erro tipo I de 5% e erro tipo II de 20%).

Aspectos como estado prévio de saúde, hábitos de vida e possíveis complicações devem ser avaliados, ponderando-se riscos e benefícios à saúde de cada paciente na escolha para o tratamento medicamentoso da obesidade^{39,40}. Embora diversos autores alertem para o efeito adverso relacionado ao peso corporal com o uso de drogas com efeito indutor do ganho de peso corporal⁴⁻¹⁸, a avaliação do impacto desse uso em pacientes obesos em tratamento envolvendo modificações no estilo de vida, a partir de dieta restrita em calorias, exercícios físicos e mudanças comportamentais, ainda é pouco explorada, o dificultou a comparação dos resultados encontrados. Assim, identificar o perfil farmacoterapêutico de pacientes obesos em acompanhamento nutricional para perda de peso é o primeiro passo para avaliar a possível associação entre o uso dessas drogas e o sucesso ou não na perda ponderal. Com a confirmação dessa hipótese e determinação da magnitude desse efeito será possível ponderar alternativas junto à equipe médica.

CONCLUSÃO

Os resultados preliminares mostraram uma maior proporção de pacientes sem alteração de peso ou com ganho ponderal seis meses após orientação de dieta balanceada no grupo em uso de droga pró-obesidade, cujas proporções de indivíduos hipertensos, com transtornos psiquiátricos e de usuários de drogas com possível efeito indutor da perda de peso foram maiores. Ampliação da amostra faz-se necessária para confirmação e melhor exploração dos achados.

REFERÊNCIAS

1. WHO. Obesity and overweight [página da internet] World Health Organization. 2011. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>. Acesso em 02 de abril de 2011.
2. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008/2009 - Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil [página da internet]. 2010. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1699&id. Acesso em 2 de abril de 2011.
3. ABESO – Associação Brasileira Para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. 3. ed. São Paulo: AC Farmacêutica, 2009.
4. Davtyan C, FACP, Ma M. Drug-Induced Weight Gain. *Proceedings of UCLA Healthcare*. 2008;12:1-9.
5. Wu MK, Wang CK, Bai YM, Huang CY, Lee SD. Outcomes of obese, clozapine-treated inpatients with schizophrenia placed on a six-month diet and physical activity program. *Psychiatr Serv*. 2007;58(4):544-50.
6. Osuntokun O, Millen B, Xu WI, Kryzhanovskaya LA, Robertson-Plouch C, Carlson JL, et al. Metabolic parameters in patients treated with olanzapine or other atypical antipsychotics. *J Psychopharmacol*. 2011;25(5):630-8.
7. De Gaspari CN, Guerreiro CAM. Modification in body weight associated with antiepileptic drugs. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(2):277-81.
8. Zeng K, Wang X, Xi Z, Yan Y. Adverse effects of carbamazepine, phenytoin, valproate and lamotrigine monotherapy in epileptic adult Chinese patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112(4):291-5.
9. Kivimäki M, Hamer M, Batty GD, Geddes JR, Tabak AG, Pentti J, et al. Antidepressant medication use, weight gain, and risk of type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2611-6.

10. Uher R, Mors O, Hauser J, Rietschel M, Maier W, Kozel D, et al. Changes in body weight during pharmacological treatment of depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14(3):367-75.
11. Woodle ES, First MR, Pirsch J, Shihab F, Gaber AO, Van Veldhuisen P. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. *Ann Surg*. 2008;248(4):564-77.
12. Alexander TH, Weisman MH, Derebery JM, Espeland MA, Gantz BJ, Gulya AJ, et al. Safety of high-dose corticosteroids for the treatment of autoimmune inner ear disease. *Otol Neurotol*. 2009;30(4):443-8.
13. Pantoja M, Medeiros T, Baccarin MC, Morais S, Fernandes AM. Variation of weight among users of the contraceptive with depot-medroxyprogesterone acetate according to body mass index in a six-year follow-up. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009;31(8):380-4.
14. Sachs G, Bowden C, Calabrese JR, Ketter T, Thompson T, White R, et al. Effects of lamotrigine and lithium on body weight during maintenance treatment of bipolar I disorder. *Bipolar Disord*. 2006;8(2):175-81.
15. Campbell IW. Comparing the actions of older and newer therapies on body weight: to what extent should these effects guide the selection of antidiabetic therapy? *Int J Clin Pract*. 2010;64(6):791-801.
16. Gross JL, Kramer CK, Leitão CB, Hawkins N, Viana LV, Schaan BD, et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011;154(10):672-9.
17. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension*. 2001;37(2):250-4.
18. Messerli FH, Bell DS, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Phillips RA, et al. Body weight changes with beta-blocker use: results from GEMINI. *Am J Med*. 2007 Jul;120(7):610-5.
19. ABEP – Critério de Classificação Econômica Brasil [base de dados da internet]. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa: São Paulo, 2008. Disponível em: http://www.abep.org/codigosguias/Criterio_Brasil_2008.pdf. Acesso em 15 de abril de 2010.

20. IPAQ – Guidelines for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) – Short and Long Forms [base de dados da internet]. IPAQ 2005. Disponível em: <http://www.ipaq.ki.se/scoring.pdf>. Acesso em 28 de abril de 2010.
21. Jonnalagadda SS, Mitchell DC, Smiciklas-Wright H, Meaker KB, Van Heel N, Karmally W, et al. Accuracy of energy intake data estimated by a multiple-pass, 24 hour dietary recall technique. *J Am Diet Assoc.* 2000;100(3):303-8.
22. IOM – Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients). 2005. Food and Nutrition Board (FNB), Washington, D.C. Energy, p.107-264, 2002/2005.
23. UpToDate. Overview of therapy for obesity in adults [página da internet]. 2010. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-therapy-for-obesity-in-adults?source=search_result&search=Overview+of+therapy+for+obesity+in+adults&selectedTitle=1%7E150. Acesso em: 27 de maio de 2011.
24. SBC – Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* v.84, S1. 2005.
25. BRASIL. Ministério da Saúde – Guia alimentar para a população brasileira: promovendo a alimentação saudável. – Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
26. Ebbeling CB, Leidig MM, Feldman HA, Lovesky MM, Ludwig DS. Effects of a low-glycemic load vs low-fat diet in obese young adults: a randomized trial. *JAMA.* 2007;297(19):2092-102.
27. UpToDate. Health hazards associated with obesity in adults [página da internet]. 2011. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/health-hazards-associated-with-obesity-in-adults?source=search_result&search=obesity&selectedTitle=8%7E150. Acesso em: 27 de maio de 2011.
28. UpToDate. Etiology and natural history of obesity [página da internet]. 2011. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/etiology-and-natural-history-of-obesity?source=search_result&search=Etiology+and+natural+history+of+obesity&selectedTitle=1%7E150. Acesso em: 27 de maio de 2011.
29. UpToDate. Drug therapy of obesity [página da internet]. 2011. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/drug-therapy-of->

obesity?source=search_result&search=Drug+therapy+of+obesity&selectedTitle=1%7E150.

Acesso em: 27 de maio de 2011.

30. ABESO – Associação Brasileira Para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Atualização das Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da Obesidade e do Sobrepeso.

Posicionamento Oficial da ABESO/ SBEM – 2010.

31. Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med.* 2005;142(7):532-46.

32. Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, Canani LH, Azevedo MJ, Gross JL. Efficacy and safety of topiramate on weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.*

2011;12(5):338-47.

33. WHO – World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization, 1995.

34. WHO. Body Mass Index (BMI) Classification [página da internet] World Health Organization. 2006. Disponível em: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html. Acesso em 2 de abril de 2011.

35. Bouchard C. Current understanding of the etiology of obesity: genetic and nongenetic factors. *Am J Clin Nutr.* 1991;53(6):1561S-5S.

36. Zhang JL, Zheng X, Zou DJ, Qiu JL, Zhao XX, Qin YW. Effect of metformin on weight gain during antihypertensive treatment with a beta-blocker in Chinese patients. *Am J Hypertens.* 2009;22(8):884-90.

37. Nussinovitch U, De Carvalho JF, Pereira RM, Shoenfeld Y. Glucocorticoids and the cardiovascular system: state of the art. *Curr Pharm Des.* 2010;16(32):3574-85.

38. Patten SB, Williams JV, Lavorato DH, Khaled S, Bulloch AG. Weight gain in relation to major depression and antidepressant medication use. *J Affect Disord.* 2011;134(1-3):288-93.

39. Wofford MR, King DS, Harrell TK. Drug-induced metabolic syndrome. *J Clin Hypertens.* 2006;8(2):114-9.

40. Hasnain M, Vieweg WVR, Fredrickson SK. Metformin for Atypical Antipsychotic-Induced Weight Gain and Glucose Metabolism Dysregulation - Review of the Literature and Clinical Suggestions. *CNS Drugs* 2010. 24(3):193-206.

Tabela 1. Características sócio-demográficas, clínicas e antropométricas dos pacientes no momento da orientação da dieta de acordo com o uso ou não de drogas pró-obesidade.

Característica	Pacientes Com Uso de Droga Pró-Obesidade	Pacientes Sem Uso de Droga Pró-Obesidade	P
N	32 (61,5%)	20 (38,5%)	
Gênero feminino	25 (78,1%)	20 (100,0%)	0,025¹
Idade (anos)	53,24 ± 13,60	54,42 ± 10,33	0,741 ²
Etnia branca	26 (81,3%)	17 (80,0%)	0,911 ¹
Casado(a) ou com companheiro(a)	24 (75,0%)	14 (70,0%)	0,693 ¹
Tempo de estudo (anos)	7,50 (6,33;9,04)	8,00 (6,74;9,85)	0,575 ³
Profissionalmente ativo	10 (31,3%)	7 (35,0%)	0,779 ¹
Poder de compra*			0,735 ¹
B	15 (46,9%)	12 (60,0%)	
C	14 (43,8%)	7 (35,0%)	
D + E	2 (6,3%)	1 (5,0%)	
Ex-fumante	14 (43,8%)	9 (45,0%)	0,930 ¹
História familiar de obesidade	7 (21,9%)	6 (30,0%)	0,510 ¹
Obesidade aos 21 anos	5 (16,7%)	0 (0,0%)	0,054 ¹
Peso habitual (kg)	86,09 ± 21,35	84,30 ± 18,24	0,757 ²
Altura (m)	1,58 ± 0,08	1,55 ± 0,07	0,279 ²
Peso (kg)	95,18 ± 20,10	90,25 ± 14,55	0,347 ²
IMC (kg/m²)	37,82 ± 7,17	36,03 ± 4,95	0,665 ²
Grau de obesidade			0,181 ¹
Grau I	15 (46,9%)	6 (30,0%)	
Grau II	8 (25,0%)	10 (50,0%)	
Grau III	9 (28,1%)	4 (20,0%)	
Tipo de obesidade (n= 42)			0,366 ¹
Gordura corporal total (Tipo I)	14 (53,8%)	9 (56,3%)	
Gordura subcutânea abdominal (Tipo II)	6 (23,1%)	2 (12,5%)	
Gordura abdominal visceral (Tipo III)	5 (19,2%)	2 (12,5%)	
Gordura glúteo-femoral (Tipo IV)	1 (3,8%)	3 (18,8%)	
Nível de atividade física			0,571 ¹
Sedentário	9 (28,1%)	8 (40,0%)	
Moderadamente ativo	15 (46,9%)	9 (45,0%)	
Ativo	8 (25,0%)	3 (15,0%)	

Dados apresentados em média ± DP; mediana (IC 95%) ou número de casos (%) no grupo.

¹Qui-Quadrado; ²Teste *T* de Student; ³Teste *U* de Mann-Whitney.

*Não foi possível determinar em uma paciente, pois a mesma residia no emprego.

Tabela 2. Frequência de medicamentos com efeito conhecido (adverso ou indutor) à perda de peso corporal utilizados pelos pacientes obesos durante o período de dieta.

Medicamentos Com Efeito Adverso à Perda Ponderal			
Classe Terapêutica	Fármaco	N	%
Antidepressivos tricíclicos ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina	Imipramina, amitriptilina, paroxetina	12	23,1
Antidiabéticos (sulfoniluréias)	Glibenclamida	5	9,6
Anti-epiléticos	Carbamazepina, ácido valpróico	4	7,7
Bloqueadores beta-adrenérgicos	Atenolol, metoprolol, propranolol	18	34,6
Glicocorticóides	Beclometasona, budesonida, hidrocortisona, mometasona, prednisona, triancinolona	5	9,6
Hormônio Progestageno	Acetato de medroxiprogesterona	2	3,8
Medicamentos Com Possível Efeito Indutor à Perda Ponderal			
Classe Terapêutica	Fármaco	N	%
Anorexígeno Inibidor do Apetite	Sibutramina	7	13,5
Antidepressivos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina	Sertralina, fluoxetina	9	17,3
Anti-epilético	Topiramato	4	7,7
Antidepressivo (outros)	Bupropiona	2	3,8
Antidiabético (biguanida)	Metformina	12	23,1

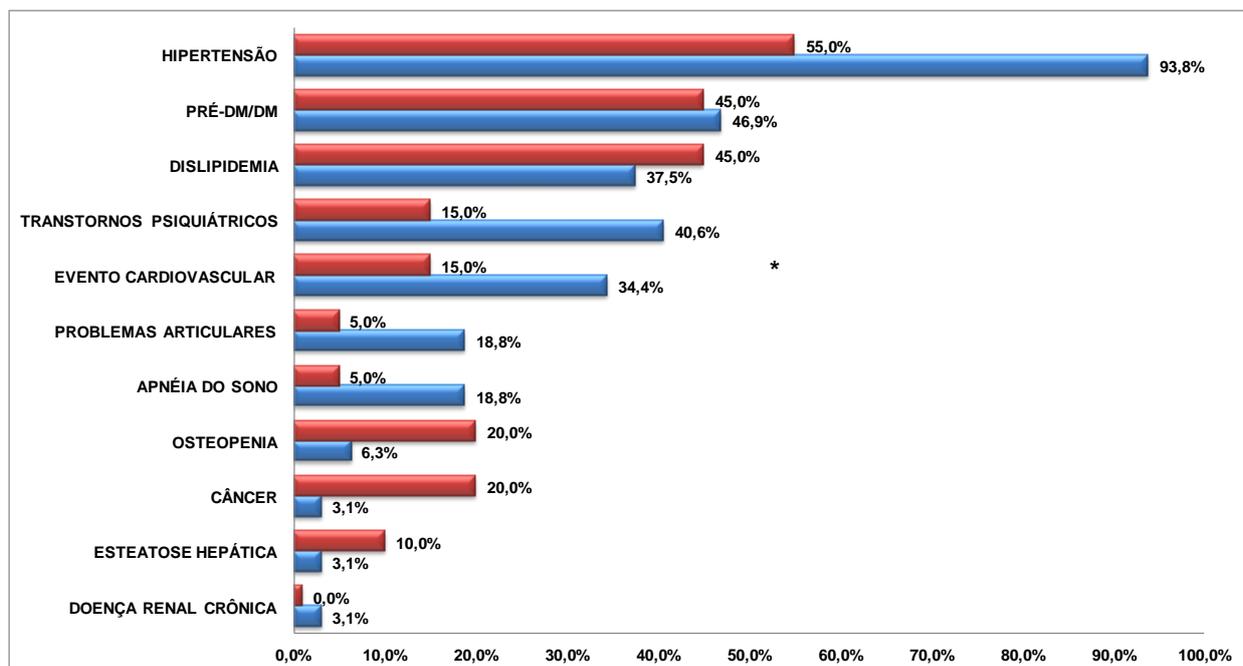


Figura 1. Comorbidades dos pacientes de acordo com o uso de medicamentos pró-obesidade: pacientes obesos usuários de alguma droga com efeito indutor de peso corporal (azul); pacientes obesos que não usuários dessas drogas (em vermelho). * $p < 0,05$; Teste de Qui-quadrado.

ANEXO I - QUADRO COM MEDICAMENTOS COM EFEITO CONHECIDO NO PESO CORPORAL

Drogas indutoras de ganho de peso (pró-obesidade)		Drogas indutoras de perda de peso	
Classe terapêutica	Fármaco(s)	Classe terapêutica	Fármaco(s)
Antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina	Paroxetina.	Anorexígenos catecolaminérgicos	Dietilpropiona (anfepromona), femproporex.
Antidepressivos tricíclicos	Amitriptilina, clomipramina, imipramina, nortriptilina.	Anorexígeno imidazoisoindólico	Mazindol
Antidiabéticos	Insulina, sulfoniluréias, tiazolidinedionas	Antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina	Fluoxetina (dose dependente)** Sertralina (controverso)**
Antiepiléticos	Valproato de sódio, carbamazepina.	Inibidor da lipase pancreática	Orlistate.
Antipsicóticos atípicos	Olanzapina, clozapina, quetiapina, risperidona.	Supressor do apetite de ação central	Sibutramina.
Estabilizadores de humor	Carbonato de lítio.		
Bloqueadores beta-adrenérgicos	Propranolol, atenolol, metoprolol.		
Corticosteróides	Todos.		
Hormônios esteróides	Acetato de medroxiprogesterona.		

* Adaptado de: ABESO – Associação Brasileira Para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. 3. ed. São Paulo: AC Farmacêutica, 2009; ABESO – Associação Brasileira Para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Atualização das Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da Obesidade e do Sobrepeso. Posicionamento Oficial da ABESO/ SBEM – 2010; UpToDate. Health hazards associated with obesity in adults [página da internet]. 2011. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/health-hazards-associated-with-obesity-in-adults?source=search_result&search=obesity&selectedTitle=8%7E150.

** Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. Ann Intern Med. 2005;142(7):532-46.

ANEXO II – CARTA DE APROVAÇÃO DO PROJETO



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
 COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB00000921) analisaram o projeto:

Projeto: 09-160 **Versão do Projeto:** 15/04/2009 **Versão do TCLE:** 25/05/2009

Pesquisadores:
 JUSSARA CARNEVALE DE ALMEIDA
 MIRELA JOBIM DE AZEVEDO
 NARA MAGGIONI DOS SANTOS
 ANIZÉ DELFINO VON FRANKENBERG
 OELLEN STUANI FRANZOSI
 VANICE LÖW WAGNER

Título: AVALIAÇÃO DOS POSSÍVEIS FATORES DE INFLUÊNCIA NA ADERÊNCIA A DIETA PARA PERDA DE PESO EM PACIENTES OBESOS

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde conste a aprovação do GPPG/HCPA.

Porto Alegre, 25 de maio de 2009.



Profª Nadia Clausell
 Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA

ANEXO III – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O projeto de pesquisa intitulado “Avaliação dos Possíveis Fatores de Influência na Aderência ao Tratamento para Perda de Peso em Pacientes Obesos” será desenvolvido no Ambulatório de Nutrição Clínica - Obesidade do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Os pacientes com obesidade apresentam risco aumentado de desenvolver doenças crônicas não transmissíveis. Portanto, perder peso é importante para a busca por uma vida mais saudável. O tratamento inicial para a obesidade consiste em modificações no estilo de vida (dieta e prática de exercícios). Entretanto, diversos fatores podem influenciar no seguimento da dieta orientada ao paciente pela nutricionista. Este estudo tem como objetivo avaliar estes possíveis fatores de influência da aderência do paciente ao tratamento para a perda de peso, através da aplicação de questionários, exames de sangue e coleta de urina. O conhecimento destes fatores contribuirá na escolha de uma melhor abordagem de tratamento para emagrecimento.

Sua participação consistirá em responder questionários sobre sua prática de atividade física, seu consumo alimentar atual e possíveis facilidades ou dificuldades no seguimento da dieta orientada, coletar urina de 24 horas e exames de sangue antes de cada consulta (a cada três meses). Além disto, será preciso fazer registros alimentares com pesagem de alimentos ao longo das quatro semanas iniciais (um dia de registro por semana). O registro alimentar inclui a pesagem de todos os alimentos consumidos no dia em uma balança digital que será emprestada a você. A coleta de urina de 24 horas consiste em armazenar toda a urina do dia anterior a consulta em um recipiente fornecido pelo hospital, excluindo a primeira urina do dia anterior à consulta e incluindo a primeira urina do dia da consulta. Na coleta de sangue, há o desconforto pela picada da agulha que poderá deixar mancha roxa no local. Os procedimentos realizados envolvem baixo risco de vida, entretanto, exigem dedicação, principalmente, para a realização dos registros alimentares e na coleta de urina de 24 horas.

Eu,....., fui informado dos objetivos especificados acima e da justificativa desta pesquisa de forma clara e detalhada. Recebi informações específicas sobre cada procedimento no qual estarei envolvido, dos desconfortos ou riscos previstos tanto quanto dos benefícios esperados. Fui informado que caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa. A mim foi dada a garantia de que não serei identificado quando da divulgação dos resultados e que as informações serão utilizadas somente para fins científicos do presente projeto.

Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento e que terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa face a estas informações, sem modificação no meu tratamento atual.

A pesquisadora certificou-me de que as informações por mim fornecidas terão caráter sigiloso.

Assinatura do paciente:

Assinatura do investigador:

Professora Responsável:

Dra. Nut. Jussara Carnevale de Almeida. Telefone de contato: 3308.5119 ou 2101.8225

ANEXO IV – OUTROS MEDICAMENTOS UTILIZADOS PELOS PACIENTES NO PERÍODO DE ACOMPANHAMENTO.

Classe Terapêutica	N	%
Analgésico	10	18,9
Anti-agregante plaquetário / anticoagulante	18	34,0
Anti-arrítmico	2	3,8
Anti-artrítico	3	5,7
Antidiarréico	1	1,9
Anti-emético	5	9,4
Anti-espasmódico	3	5,7
Antiglaucomatoso	1	1,9
Anti-hipertensivo		
Antagonista dos receptores alfa-adrenérgicos	1	1,9
Antagonista do receptor de angiotensina II	4	7,5
Bloqueador de canal de cálcio	5	9,4
Inibidor adrenérgico de ação central	1	1,9
Inibidor da enzima conversora de angiotensina	31	58,5
Vasodilatador	4	7,5
Anti-histamínico	1	1,9
Anti-inflamatório não esteróide	15	28,3
Antiulceroso	13	24,5
Anti-urolítico	4	7,5
Antivertiginoso	2	3,8
Bifosfonato	3	5,7
Broncodilatador	3	5,7
Diurético	32	60,4
Fitoterápico	1	1,9
Hipocolesterolemiantes		
Estatina	25	47,2
Fibrato	1	1,9
Hormônio tireoidiano	15	28,3
Imunossupressor	1	1,9
Suplemento	16	30,2

ANEXO V - NORMAS DA REVISTA “ARQUIVOS BRASILEIROS DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA” (ABE&M)

Instruções para autores

A revista ABE&M publica contribuições originais de pesquisa básica, clínica e epidemiológica na área da Endocrinologia e Metabologia no formato de 1) artigo original, 2) revisão, perspectiva e atualização 3) apresentação de caso clínico e caso especial e 4) carta ao editor. Contempla ainda seção de memória e editorial.

O manuscrito (MS) deve ser redigido preferencialmente em inglês e estar de acordo com as instruções do Comitê Internacional dos Editores de Revistas Médicas - International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), também conhecidas como Normas de Vancouver.

Autoria

Todos os profissionais designados como autores devem responder pela autoria do MS e ter participado suficientemente do trabalho para assumir responsabilidade pública pelo seu conteúdo. O crédito de autoria deve ser baseado apenas por contribuições substanciais durante: (i) concepção, planejamento, execução, análise e interpretação dos resultados, (ii) redação ou revisão do MS de forma intelectualmente importante, e (iii) aprovação final da versão a ser publicada. A participação limitada a obtenção de fundos, coleta de dados, supervisão geral ou chefia de um grupo de pesquisa não justifica autoria. Os Editores podem solicitar justificativa para a inclusão de autores durante o processo de revisão, especialmente se o total de autores exceder a seis. Os conceitos e os fundamentos epistemológicos, os dados, as experiências, as fontes de pesquisa e as conclusões emitidos nos trabalhos assinados são da inteira responsabilidade dos autores. Os trabalhos submetidos aos ABE&M serão passíveis de revisão linguística por revisores e relatores qualificados pelo Conselho Editorial, sem perda do crédito de autoria e do vínculo de responsabilidade do autor em relação à obra de criação intelectual.

Conflito de interesse

Em todos os artigos deve ser incluída a informação quanto a potencial conflito de interesse científico de cada um dos autores. Descrever as colaborações financeiras que possam representar potencial conflito de interesse ou declarar que não há conflito de interesse que possa interferir na imparcialidade do trabalho científico.

Submissão dos artigos

Toda a submissão de MS deverá ser realizada por meio eletrônico pelo endereço <http://www.abem-sbem.org.br> ou pelo <http://www.scielo.br/abem>, utilizando preferencialmente o acesso em língua inglesa. O autor-correspondente deverá criar um *login* de acesso e incluir todas as informações solicitadas. Um MS único (formato .doc ou .pdf) contendo texto, figuras e tabelas deve ser inserido no campo correspondente. O artigo deverá ser submetido exclusivamente para a revista ABE&M e não ter sido publicado previamente em meio impresso e eletrônico.

Processo de avaliação

O MS submetido aos ABE&M será analisado em duas etapas: 1) pelo conselho editorial, que realizará a primeira análise de acordo com a política editorial, originalidade, mérito científico e formato; e, se aprovado nesta fase, 2) o MS é encaminhado aos avaliadores de reconhecida competência no assunto para seu parecer (*peer review*).

Decisão editorial

Os critérios maiores para aceitação são a originalidade do trabalho e a relevância dos resultados. Um procedimento metodológico satisfatório não garante a aceitação do MS. A decisão final de aceitação ou rejeição do MS é de responsabilidade dos Editores.

Manuscrito aceito

Quando aceito o MS, os autores podem ser solicitados a enviar uma versão de texto e de figuras no formato adequado para a editoração gráfica. Ao ter o seu trabalho aceito para publicação, os autores transferem seus direitos aos ABE&M, termo aceito pelos autores durante o processo de submissão eletrônica. Antes da impressão gráfica, os autores receberão a prova editorial para avaliação, que deverá ser realizada dentro do prazo estabelecido.

Direito autoral

Todo o MS publicado torna-se propriedade da revista ABE&M e não poderá ser reproduzido, republicado ou divulgado por meio eletrônico sem permissão.

Elaboração dos manuscritos

Todo MS deverá apresentar uma página título com: (a) título do MS (em português e inglês), (b) nome e filiação institucional de todos os autores, (c) nome e endereço completo (incluindo e-mail) do autor-correspondente, (d) "título abreviado", de até 40 caracteres com espaço. Todo o MS deve incluir informação referente a conflito de interesse. As referências devem estar formatadas no estilo Vancouver e ser numeradas consecutivamente em ordem de aparecimento no texto e identificadas por numerais arábicos entre parênteses.

1. Artigo Original

É uma contribuição científica destinada a divulgar resultados de pesquisa original que não tenha sido publicada ou submetida em outros meios de divulgação.

O MS deve ser digitado em espaço duplo, arial 10, com no máximo 25 páginas A4/carta e organizado em um único arquivo contendo: (a) página título, (b) resumo e descritores, (c) abstract (resumo em inglês) e keywords, (d) texto completo, (e) declaração de conflito de interesse (indispensável), (f) agradecimentos, (g) referências, (h) tabelas com título, (i) figuras e legendas. As páginas devem ser numeradas consecutivamente começando com a página título e não devem ultrapassar 25 páginas. O resumo do artigo original deve ser estruturado, especificando: objetivo, métodos, resultados, conclusão. Deve conter no máximo 1.000 caracteres (inclui espaço) para o resumo em português e para o resumo em inglês, e um máximo de 40 referências. Mencionar a fonte e/ou solicitar autorização para utilização de figuras previamente publicadas.

2. Artigo de Revisão

Constitui uma avaliação crítica ampliada e sistematizada da literatura sobre determinado assunto, devendo conter os procedimentos adotados, esclarecendo a delimitação e os limites do tema, e finalizando com conclusões do autor. Os artigos desta categoria são encomendados pelos editores a autores com experiência comprovada na área ou, ainda, quando a proposta direcionada pelos autores em contato prévio receber a aprovação do conselho editorial. O MS deve ser digitado em espaço duplo, arial 10, com no máximo 30 páginas A4/carta e organizado em um único arquivo contendo: (a) página título, (b) sumário e descritores, (c) *summary* e *keywords*, (d) texto completo, especificando subtítulos (e) declaração de conflito de interesse (indispensável), (f) agradecimentos, (g) referências, (h) tabelas com título, (i) figuras e legendas. As revisões não devem ultrapassar 30 páginas, incluindo o máximo de 60 referências, e as minirrevisões não devem ultrapassar 15 páginas com no máximo 20 referências. O sumário e o *summary*, sem estruturação, deverão ter um máximo de 1.000 caracteres. A menção de artigos previamente publicados na literatura nacional, incluindo ABE&M, deve ser considerada. Mencionar a fonte e/ou solicitar autorização para utilização de figuras previamente publicadas.

3. Perspectiva e Atualização

Na seção perspectiva, o propósito é servir como veículo de divulgação de novas ideias e conceitos em Endocrinologia, tanto na área básica como na aplicada ou, ainda, na que trata de ensino e treinamento. Em atualização incluiremos os MS de consenso elaborados por grupos de pesquisadores especialistas no assunto. Os autores devem estabelecer contato prévio com o editor expondo a proposta para o artigo de perspectiva e de atualização. O preparo do MS segue as instruções referidas em revisão.

4. Apresentação de Caso Clínico

Esta seção destina-se à publicação de casos clínicos interessantes e que apresentem alguma originalidade, curiosidade ou aspecto não convencional. O MS não deve ultrapassar 20 páginas e deve conter: (a) página título, (b) sumário e *summary*, cada um com no máximo 1.000 caracteres com espaço, (c) texto, (d) declaração de conflito de interesse, (e) agradecimentos, (f) referências (máximo de 20) e (g) tabela/figura.

5. Caso Especial

Nesta seção, são contemplados casos de interesse didático especial, que tenham sido devidamente estudados e apresentados em reuniões clínicas de centros ou serviços de Endocrinologia reconhecidos nacionalmente. O MS deve incluir, necessariamente, o sumário do caso e a discussão geral do público presente naquela reunião, com nomes completos dos autores e vínculo institucional. O material deverá ser previamente editorado por um responsável e a autoria do MS deve limitar-se aos apresentadores e discutidores do caso, devendo constar a data e o local da apresentação, assim como o nome e o endereço e e-mail do autor-responsável pelo MS. O MS não deve ultrapassar 20 páginas e deve conter: (a) página título, (b) sumário e *summary*, cada um com no máximo 1.000 caracteres com espaço, (c) texto, (d) declaração de conflito de interesse, (e) agradecimentos, (f) referências (máximo de 20) e (g) tabela/figura.

6. Cartas ao Editor

Esta seção inclui cartas que visam comentar ou discutir artigos recentes publicados na revista ou relatar resumidamente pesquisas originais ou achados científicos significativos. Não deve ultrapassar 8 páginas e deve conter: (a) página título, (b) texto, (c) declaração de conflito de interesse, (d) referências (máximo de 15), (e) figura/tabela.

7. Memórias

Esta seção visa lembrar e homenagear pessoas, instituições e situações que foram importantes ou historicamente relevantes para a Endocrinologia, especialmente a brasileira. O MS pode ser submetido espontaneamente ou encomendado pelos editores aos autores que tenham tido maior convivência com a referida pessoa, lugar ou situação. Não deve ultrapassar 8 páginas e deve conter: (a) página título, (b) texto, (c) declaração de conflito de interesse, (d) referências (máximo de 15), (e) figura/tabela.

8. Editoriais

Os editoriais são escritos ou encomendados pelos Editores, abordando temas diversos da especialidade e/ou relativos à revista, ou discutindo um ou mais artigos publicados na revista ABE&M, e que apresentem interesse especial para os leitores. Os editoriais não devem ultrapassar 4 páginas e o máximo de 10 referências.