



**Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Curso de Farmácia**

Amanda Maria de Sousa Lima e Costa

Trabalho de Conclusão de Curso:
**Levantamento sobre a eficácia da terapia medicamentosa
para o tratamento da anorexia nervosa.**

Orientadora: Prof^a Dr^a Marília Barros

Brasília – DF
2019



**Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Curso de Farmácia**

Amanda Maria de Sousa Lima e Costa

**Levantamento sobre a eficácia da terapia medicamentos
para o tratamento da anorexia nervosa.**

Orientadora: Prof^a Dr^a Marília Barros

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado ao Curso de Graduação em
Farmácia da Faculdade de Ciências da
Saúde da Universidade de Brasília como
requisito parcial para obtenção do título de
Bacharel em Farmácia.

Brasília – DF
2019

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que sempre me conduziu com as devidas lições de amor, fraternidade, força e disposição durante essa trajetória.

Agradeço a minha família, Kelly Costa, Cleverson Costa, Mel Costa e Matheus Costa por todo o apoio sempre, e especialmente meus pais, Kelly e Cleverson, pelo amor incondicional, dedicação, carinho, nada disso seria possível sem vocês ao meu lado. Vocês são meu porto seguro.

Agradeço aos meus amigos, Alana Almeida, Victória Oliveira, Sofia Rosty, Mariana Feliciano, Nayara Ribeiro, Giulia Oliveira, Luiza Habib, Guilherme Fernandes, Arthur Ribeiro, Lucas Muller e Rodrigo Farias. Obrigada pelo apoio, pelo carinho, por todos os momentos de felicidade. Vocês foram essenciais para a realização dessa conquista.

A minha orientadora Marilia, por aceitar realizar esse trabalho, e que com toda dedicação e paciência me passou tanto conhecimento para que essa conquista fosse alcançada.

Agradeço a Universidade de Brasília, por todas as oportunidades, pelo crescimento pessoal e pelo crescimento intelectual.

Gratidão a todos vocês é a palavra que define.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fases do metabolismo.....	8
Figura 2. Níveis de grelina no sangue humano	10

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comparação entre os principais aspectos para o diagnóstico da anorexia nervosa, segundo os critérios do <i>Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais</i> (5ª edição; DSM-V) e da <i>Classificação Internacional de Doenças</i> (10ª edição; CID-10).....	14
Tabela 2. Lista dos parâmetros empregados nos ensaios clínicos realizados entre 1980 a 2018 para estudo do tratamento da anorexia e que foram analisados no presente trabalho.....	23
Tabela 3. Lista dos parâmetros empregados nos ensaios clínicos realizados entre 1980 a 2018 para estudo do tratamento da anorexia nervosa e que foram analisados no presente trabalho.....	24
Tabela 4. Efeito clínico do tratamento medicamentoso dos ensaios clínicos realizados entre 1980 a 2018 para o tratamento da anorexia nervosa.....	25
Tabela 5. Comparação entre os ensaios clínicos que empregaram a <i>fluoxetina</i> como medicamento para o tratamento da anorexia.....	26
Tabela 6. Comparação entre os ensaios clínicos que empregaram o <i>citalopram</i> como medicamento para o tratamento da anorexia.....	28
Tabela 7. Comparação entre os ensaios clínicos que empregaram a <i>amitriptilina</i> como medicamento para o tratamento da anorexia.....	29
Tabela 8. Comparação entre os ensaios clínicos que empregaram a <i>olanzapina</i> como medicamento para o tratamento da anorexia.....	31
Tabela 9. Comparação entre os ensaios clínicos que empregaram a <i>quetiapina</i> como medicamento para o tratamento da anorexia.....	33

RESUMO

A anorexia nervosa é um problema de saúde pública em vários países, incluindo o Brasil. Os números de casos de anorexia crescem a cada ano e essa enfermidade gera consequências orgânicas e emocionais graves, podendo ser irreversíveis e fatais. Apesar de possuir diversas formas de farmacoterapias, ainda não existe um protocolo farmacoterapêutico clínico seletivo e específico, como para outros transtornos psiquiátricos. Com isso, vários estudos vêm sendo realizados para avaliar quais medicamentos podem potencialmente melhorar o curso desse transtorno e até mesmo curá-lo. Assim, o presente estudo teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico a cerca dos ensaios clínicos já publicados sobre o uso de antidepressivos e antipsicóticos no tratamento clínico da anorexia nervosa. Foram analisados 24 ensaios clínicos, realizados entre 1980 e 2018, os quais avaliaram seis medicamentos antidepressivos e cinco antipsicóticos distintos. A olanzapina foi o medicamento mais analisado e com maior eficácia clínica nos principais sintomas e sinais da anorexia nervosa, seguida da fluoxetina e do citalopram. Contudo, vale destacar que houve divergências entre os ensaios. Os pacientes incluídos nos estudos nem sempre apresentavam os mesmos sintomas e com a mesma intensidade, além de que muitos tinham receio de participar dos testes por conta dos efeitos adversos dos medicamentos, o que pode diminuir a adesão ao tratamento. Portanto, ainda é necessário realizar mais estudos, com metodologias e parâmetros padronizados, tamanho amostral maior e heterogêneo, para se verificar melhor a eficácia do uso de antidepressivos e antipsicóticos, principalmente a olanzapina, no tratamento da anorexia nervosa.

Palavras-chaves: anorexia nervosa; tratamento; antidepressivos; antipsicóticos; revisão bibliográfica.

SUMÁRIO

1. Introdução	8
1.1. Neurobiologia do comportamento alimentar	8
1.2. Aspectos gerais dos transtornos do comportamento alimentar	12
1.3. Anorexia nervosa	14
1.4. Terapia medicamentosa da anorexia nervosa	17
2. Relevância do estudo	19
3. Objetivo	20
4. Metodologia	21
5. Resultados e Discussão	22
5.1 Análise geral	22
5.2. Análise por medicamento	25
5.2.1. Fluoxetina	25
5.2.2. Citalopram	27
5.2.3. Amitriptilina	29
5.2.4. Olanzapina.....	30
5.2.5. Quetiapina	33
5.3 Uso de antidepressivo e antipsicótico na anorexia nervosa.....	34
6. Conclusão	36
7. Referências Bibliográficas	37

1. Introdução

1.1. Neurobiologia do comportamento alimentar

O comportamento alimentar não se resume apenas aos processos mecânicos e químicos da digestão dos nutrientes ingeridos. É um processo específico para cada pessoa, devendo-se considerar a fase de vida que o indivíduo se encontra, hábitos familiares e culturais, fatores socioeconômicos e a presença de enfermidades (SILVA e cols., 2008). Assim, a relação com o alimento não é uma simples função de sobrevivência, sua importância indo além do provimento de nutrientes para o corpo.

O comportamento alimentar pode ser dividido em três fases: pré-ingestiva ou apetitiva, ingestiva ou consumatória e pós-ingestiva. A fase pré-ingestiva é caracterizada pelo forrageio (busca e obtenção do alimento), sendo induzida por sinais homeostáticos que acumulam desde a última refeição. A fase ingestiva é caracterizada pelo ato de mastigar e deglutir, levando a fase absorptiva do metabolismo, onde o alimento encontra-se no trato digestivo, como indicado na Figura 1. Na última fase, a pós-ingestiva, ocorre processos de aprendizado sobre os alimentos: o que se deve comer, o que causa alergias e o que possui gosto ruim, e assim influencia o padrão alimentar futuro, dentre outros aspectos (CARLSON, 2013).

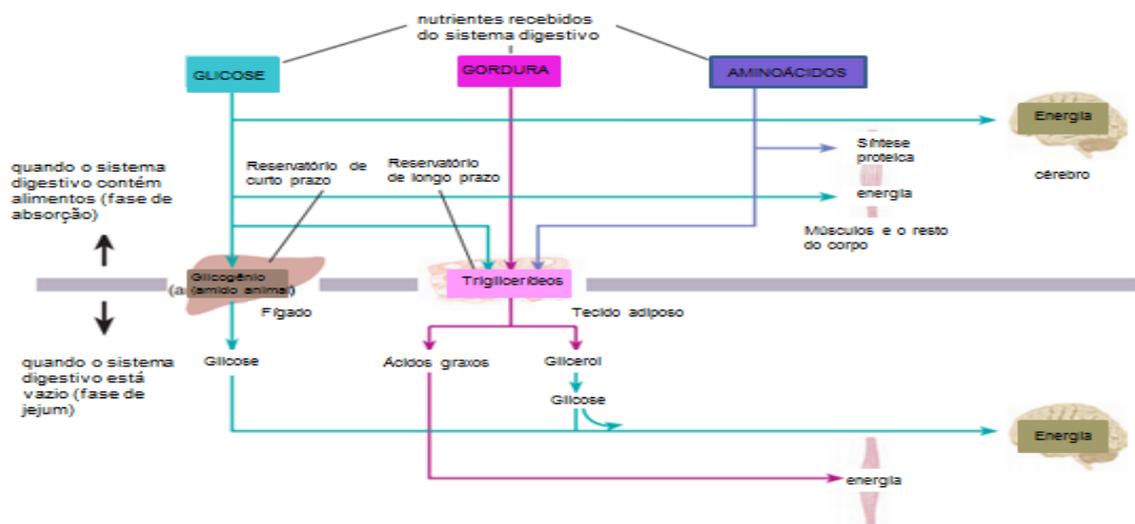


Figura 1. Fases do metabolismo - caminhos metabólicos durante a fase de jejum e absorção (Adaptado de Carlson, N. Physiology of behavior, 11ª ed., p. 405, 2013).

Portanto, o comportamento alimentar é um processo de alta complexidade e multiplicidade, comandado por vários sistemas, os quais podem ser agrupados em dois grandes componentes: o fisiológico (homeostático) e o hedônico (prazeroso) (LUTTER e NESTLER, 2009).

O componente homeostático inclui reguladores da fome, da saciedade e dos níveis de adiposidade, como os hormônios leptina, grelina e insulina, que atuam em circuitos cerebrais, estimulando ou inibindo o apetite, de forma a manter um equilíbrio adequado de nutrientes no corpo (SAPER e cols., 2002). Os principais circuitos neurais do comportamento alimentar homeostático são o que regulam as sensações subjetivas de fome e saciedade.

Os sinais orexigênicos (que promovem a sensação de fome) incluem, por exemplo, níveis circulantes baixos de glicose, lipídeos e proteínas. Esses podem ser detectados pelo fígado, por exemplo, onde há receptores para gordura e glicose que ativam o Sistema Nervoso Central (SNC) via nervo vago. Da mesma forma, tais sinais podem ser detectados pelo próprio SNC, visto que há receptores para a glicose que ativam diferentes áreas no tronco encefálico. Outro sinalizador importante para a fome é a grelina, uma proteína produzida e liberada principalmente pelo estômago, mas também por outros órgãos, como o intestino e o fígado. Conforme ilustrado na Figura 2, os níveis de grelina aumentam progressivamente até a ocorrência de uma refeição, diminuindo significativamente depois disso (CARLSON, 2013).

Já em nível do SNC, os principais sinalizadores envolvidos na regulação da fome são: (1) o neuropeptídeo Y (NPY), que atua como agonista do receptor Y1R; e (2) a proteína relacionada ao agouti (AgRP), que age como um antagonista do receptor MC4. Ambos são produzidos e liberados por neurônios específicos (NPY/AgRP) do núcleo arqueado do hipotálamo (ARC). A sinalização para sua liberação é a grelina, que atua em receptores GHSR-1a nesses neurônios no ARC. Após sua liberação pelos neurônios do ARC, o NPY atua no núcleo paraventricular (PVN) do hipotálamo levando a uma menor liberação dos (hormônios) fatores

liberadores de tireotrofina (TRF) e de corticotrofina (CRF). Isso leva a uma redução de gasto energético pelo corpo. Já no núcleo lateral do hipotálamo (LHN), o NPY induz a liberação do hormônio concentrador de melanina (MCH) e de orexina/hipocritina, os quais acarretam na sensação de fome e contribuem para induzir uma menor taxa metabólica (SAINSBURY e cols., 2002).



Figura 2. Níveis de grelina no sangue humano ao longo de 24 h, antes e após refeições (*breakfast* = café da manhã, *lunch* = almoço, *dinner* = jantar; Adaptado de Carlson, N. *Physiology of behavior*, 11ª ed., p. 407, 2013).

Já o circuito neural homeostático da saciedade pode ser ativado por diferentes tipos de sinais anorexigênicos de curto e longo prazo. A longo prazo, para regulação nutricional e da sensação de saciedade, há produção e liberação de leptina principalmente por células adipócitas que contem estoques intra-celulares de triglicerídeos. A leptina, que pode atravessar a barreira hematoencefálica, se liga em receptores LEPB presentes no núcleo ARC do hipotálamo para promover a saciedade e o correto equilíbrio alimentar. Mais especificamente, a ativação do receptor LEPB localizados nos neurônios POMC/CART no núcleo ARC induz a síntese e liberação do transcrito relacionado a cocaína-anfetamina (CART) e da pró-opio-melanocortina (POMC), que por sua vez será clivada para formar o hormônio estimulante de α -melanócitos (α -MSH). POMC e CART também atuam nos núcleos PVN e LHN do hipotálamo, mas promovem um aumento no gasto energético e da taxa metabólica (via TRF e CRF), assim inibem a liberação de MCH e orexina/hipocretina (WOODS e cols., 1998).

Por sua vez, o sistema hedônico é o componente psicoemocional do comportamento alimentar, pois é o elemento que confere a sensação de prazer relacionada ao consumo de alimentos. De fato, muitas vezes existe a vontade de comer mesmo na presença de sinalizadores fisiológicos de saciedade, ou seja mesmo quando não há a sensação de fome. Esse sistema transpassa muitas vezes a regulação feita pelo sistema homeostático (SAPER e cols., 2002).

Após uma refeição, pode ocorrer uma sensação subjetiva de prazer, devido a ativação concomitante da via dopaminérgica mesolímbica, também conhecida como a via de prazer/recompensa do SNC. Essa via é de extrema importância, pois está relacionada ao aprendizado, motivação e desejo em geral (ESPEREDIÃO-ANTONIO e cols., 2008). Dessa forma, apenas o ato de olhar para um alimento altamente palatável pode induzir uma liberação potente do neurotransmissor dopamina no núcleo accumbens, gerando uma sensação de prazer (NESTLER, 2001).

A forma com que o alimento atua para estimular a liberação de dopamina no SNC ainda não está totalmente elucidada. Sabe-se que a ativação de receptores gustativos não são necessários para indução dessa sensação de prazer, pois camundongos geneticamente modificados, que não expressam tais receptores, continuaram preferindo soluções que continham sacarose (CORTEZ e cols., 2011; LANDEIRO e QUARANTINI, 2010). Sugere-se que fatores orexígenos ativados durante a alimentação induzem a liberação de orexina, que por sua vez estimula diretamente os neurônios dopaminérgicos (ZHENG e cols., 2007).

A recompensa desempenha um papel importante no comportamento alimentar. Alimentos menos apetitosos são consumidos precariamente, enquanto alimentos palatáveis e geralmente ricos em gorduras e açúcar são consumidos em excesso. Esses alimentos ricos em gordura e açúcar modulam a expressão de sinais metabólicos de fome e de saciedade, no sentido de prorrogar a ingestão (RIBEIRO e SANTOS, 2013). Essa via funciona de forma exacerbada em indivíduos obesos, devido ao excesso de estimulação de várias regiões límbicas, incluindo os córtices

pré-frontal, do cíngulo e da ínsula, além da amígdala, do estriado e do hipocampo (STOECKEL e cols., 2008).

1.2. Aspectos gerais dos transtornos do comportamento alimentar

Um distúrbio ou transtorno alimentar é definido como qualquer modificação no comportamento emocional que gera alteração no desempenho alimentar, podendo provocar prejuízos à saúde de um indivíduo (FAIRBURN e HARRISON, 2003). Existem vários tipos de transtornos alimentares, dentre eles o transtorno de compulsão alimentar, transtorno alimentar evitante/restritivo (ARFID), transtorno emocional de negação da comida, fobias relacionadas à ingestão de comidas, também denominada disfagia funcional, e os mais comuns, a anorexia e a bulimia (PINHEIRO, 2011).

Os critérios de classificação utilizados nesses transtornos estão descritos na *Classificação Internacional de Doenças* (10ª edição; CID-10) e no *Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais* (5ª edição; DSM-V). Todos os critérios devem ser respeitados para o correto diagnóstico, com exceção em pacientes de idade infantil (CLAUDINO e BORGES, 2002). Os critérios de classificação do CID-10 e do DSM-V são semelhantes, porém no DSM-V, a anorexia é especificada em restritiva ou purgativa (ALCKMIN-CARVALHO e cols., 2016). Esse transtorno será discutido em mais detalhe mais abaixo por ser o foco principal deste trabalho.

Vale ressaltar que alguns dos sintomas dos transtornos alimentares são compartilhados entre si, como preocupação excessiva com o peso e a forma corporal, ansiedade, depressão, irritabilidade, falta ou excesso de sono, arritmias, distúrbios eletrolíticos causando fraqueza, distúrbios na motilidade gastrointestinal, hipotermia, amenorréia e hipometabolismo (TAVARES e NETO, 2003).

Os transtornos alimentares podem gerar diversos problemas fisiológicos, psicológicos e/ou sociais. Os fisiológicos são diversos, incluindo: anemia, alterações endócrinas, alterações hidroeletrólíticas e problemas cardiorrespiratórios. Os

problemas psicológicos envolvem transtornos de humor, transtornos de ansiedade, baixa autoestima, e alterações no sono. Já os sociais, podem piorar o estado psicológico do paciente por meio de julgamentos e preconceitos. Diante disso, o quadro do paciente é comprometido com a evolução da doença (APPOLINÁRIO e CLAUDINO, 2000).

A maioria dos transtornos alimentares não possui uma causa definida. Atualmente, sabe-se que são gerados por alterações neurobiológicas, como a diminuição em algumas funções cognitivas, capacidade de julgamento, estabilidade emocional e limitação das atividades diárias da vida (KLUMP e cols., 2009). Existem outras hipóteses para etiologia desses transtornos que se assemelham às que ocorrem com outros problemas mentais, como a esquizofrenia e a depressão. A hipótese genética surgiu por meio de investigações moleculares que identificaram cromossomos que podem estar associados ao aparecimento dos transtornos alimentares. Distúrbios cerebrais são outra hipótese, que inclui alterações na neurotransmissão de serotonina e de diferentes neuropeptídicos, que juntos são responsáveis pela modulação do apetite, humor, funções cognitivas, controle de impulsos, e sistemas autonômicos e hormonais. Além dessas hipóteses, existem, de fato, fatores psicológicos, como por exemplo, baixa autoestima, depressão e ansiedade (PINHEIRO, 2011).

A incidência mundial de transtornos alimentares dobrou nos últimos 20 anos. O aumento do número de casos provavelmente ocorreu a partir do aumento do interesse de profissionais de saúde e a população em geral em conhecer os distúrbios alimentares, especificamente em relação a anorexia, onde o aumento foi significativo (FERNANDES, 2006). Segundo a *American Dietetic Association* (ADA), os transtornos alimentares ocorrem mais frequentemente em mulheres jovens e adultas, entre 18 a 30 anos, afetando 3,2% da população mundial. Mas, na maioria das vezes, o despertar do distúrbio ocorre na puberdade (CORDÁS e cols., 2007).

1.3. Anorexia nervosa

Anorexia nervosa é um transtorno alimentar caracterizado por um desequilíbrio mental que gera profundas consequências psicológicas, físicas e sociais, conforme já exemplificado acima, levando à prejuízos significativos na vida do indivíduo (OLDERSHAW e cols., 2019).

Os sintomas clássicos da anorexia estão descritos no DSM-V e o CID-10, conforme quadro comparativo abaixo (Tabela 1). Resumidamente, há um medo mórbido de engordar, uma alteração da percepção da imagem corporal, a utilização de práticas abusivas para perda de peso e uma perda de peso significativa (OLDERSHAW e cols., 2019). Pacientes com anorexia nervosa são indivíduos com alterações emocionais e geralmente são caracterizados como perfeccionistas, obsessivos, ansiosos e com baixa autoestima (BULIK e cols., 2005).

Tabela 1. Comparação entre os principais aspectos para o diagnóstico da anorexia nervosa, segundo os critérios do *Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais* (5ª edição; DSM-V) e da *Classificação Internacional de Doenças* (10ª edição; CID-10).

DSM-V	CID-10
Restrição da ingestão calórica em relação às necessidades, levando a um peso corporal significativamente baixo no contexto de idade, gênero, trajetória do desenvolvimento e saúde física.	O peso corporal é mantido em pelo menos 15% abaixo do esperado ou índice de massa corporal de Quetelet (IMC) em 17,5 ou menos.
Medo intenso de ganhar peso ou de se tornar obeso, mesmo estando com peso abaixo do normal.	A perda de peso é auto-induzida por recusa de se alimentar ou via vômitos auto-induzidos, através de exercícios excessivos, uso de laxantes, diuréticos.
Perturbação no modo de encarar o peso ou a forma do corpo ou negação do baixo peso corporal atual.	Há uma distorção da imagem corporal na forma de uma psicopatologia, um pavor de engordar, onde o paciente impõe um baixo limiar de peso a si próprio.
	Ocorrência de um transtorno generalizado envolvendo o eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal. Em mulheres é manifestado por meio da amenorreia e em homens via perda de interesse sexual.

Fonte: Adaptado de CLAUDINO e BORGES, 2002 e ALCKMIN-CARVALHO e cols., 2016.

As alterações psicológicas mais relatadas e usadas como critérios para diagnóstico da enfermidade são: transtornos de humor, irritabilidade, transtornos compulsivos, ansiedade, fobia social, insatisfação corporal, medo extremo de ganhar peso, perfeccionismo, desconfiança interpessoal, desequilíbrio mental e medo do amadurecimento (GARNER e cols., 1983). Indivíduos com anorexia nervosa possuem ainda alterações no volume cerebral, alterações endócrinas e metabólicas, amenorreia, diminuição da atividade sexual, desnutrição, desidratação, perda de massa muscular, astenia, alopecia, náusea, síncope, bradicardia e osteopenia (ANDRADE e BOSI, 2003; KAYE e cols., 2009). Podem ocorrer também alterações em exames laboratoriais, como divergências nos níveis de concentração de leptina, NPY, CRF, colecistocinina, beta-endorfina e polipeptídeo pancreático (KAYE e cols., 2009).

Não há nenhuma etiologia definida para o surgimento da anorexia nervosa. Existem hipóteses de fatores que contribuem para o surgimento, como: fatores sociais, familiares e individuais. O nível de distribuição de alimentos (STORMER e THOMPSON 1996) e a mídia que atua na promoção do ideal de magreza (TIGGEMANN e PICKERING, 1996) configuram como alguns dos possíveis fatores sociais. Além disso, filhos de mães portadores desse transtorno possuem 50% mais chance de desenvolver algum distúrbio psiquiátrico (MORGAN e cols., 2002), o que indica uma contribuição familiar/genética (AGRAS e cols., 1999). Os fatores individuais incluem, por exemplo, abusos sexuais, traumas e *bullying* sofrido ao longo da vida (LUNNER e cols., 2000). A idade e o sexo também estão relacionados, onde verifica-se que mulheres são dez vezes mais propensa que os homens a desenvolver esse tipo de transtorno e a faixa etária mais predominante é a adolescência (JACOBI e cols., 2004; LIMA e cols., 2012).

A anorexia é uma enfermidade que se manifesta silenciosamente, se instalando de maneira lenta e progressiva. Logo, sua identificação inicial é complexa (STEINHAUSEN, 2002). LASÉGUE (1984) descreveu a evolução desse distúrbio em três fases principais. Na primeira ocorre o desencadeamento e a instalação do

transtorno, quando o paciente deixa de se alimentar como resposta a um acontecimento importante. Esse desejo de evitar o consumo de alimentos não é superado, evoluindo para segunda fase. Nessa, a depressão, o desconforto e o mal-estar da primeira fase diminuem e o paciente torna-se otimista. Porém, a dieta alimentar autoimposta se torna cada vez mais rígida, chegando a alcançar graves restrições alimentares. O terceiro período de evolução do transtorno é marcado por uma incapacidade orgânica, uma vez que as restrições alimentares começam a afetar o corpo de forma significativa. Desta forma, surgem aqui a amenorreia, a retração da parede abdominal, a opacidade da pele e a constipação (LIMA e cols., 2012).

Assim, a anorexia é um transtorno que gera inúmeras complicações clínicas. Em conjunto, tais complicações transformam a anorexia em um transtorno alimentar com alta taxa de mortalidade (MEHLER e BROWN, 2015). Inclusive, mesmo depois de estabelecido o tratamento, há complicações que podem persistir para o resto da vida. As complicações afetam praticamente todos os sistemas do corpo (MEHLER e BROWN, 2015), conforme indicado a seguir:

- a) **Sistema nervoso:** atrofia cerebral;
- b) **Sistema cardiovascular:** bradicardia, hipotensão, prolapso da válvula mitral, arritmia, síndrome de realimentação;
- c) **Sistema respiratório:** pneumonia, parada respiratória, pneumotórax espontâneo, enfisema;
- d) **Sistema endócrino e metabólico:** amenorreia, infertilidade, osteoporose, anormalidades da tireóide, hipercortisolemia, hipoglicemia, diabetes neurogênica insípida, crescimento atrasado;
- e) **Sistema hematológico:** pancitopenia por inanição, diminuição da taxa de sedimentação;
- f) **Sistema gastrointestinal:** constipação, pancreatite contínua, dilatação gástrica aguda, hepatite, disfagia;
- g) **Alterações oftalmológicas:** lagoftalmo; e

h) Alterações dermatológicas: pele seca, alopecia, cabelo laguno, prurido associado à fome.

É possível ter uma cura para quadros de anorexia nervosa, porém o tratamento é lento e duradouro em vista da ocorrência de diversos obstáculos inerentes ao próprio transtorno, tais como: recaídas e complicações clínicas ou psiquiátricas. A utilização de terapias, comprovadamente eficazes pelos respectivos profissionais de saúde, torna-se essencial para a garantia da completa adesão ao tratamento, de forma a prevenir possíveis desistências por parte do paciente (CARVALHO e cols., 2018).

O tratamento da anorexia surgiu a partir de 1950, porém nessa época a família era tratada isoladamente em relação ao próprio paciente. Em 1970, surgiu a psicoterapia familiar, que foi extremamente benéfico (MINUCHIN, 1978). A terapia individual e familiar é eficaz na diminuição da readmissão dos pacientes (MORGAN & RUSSEL, 1975). Além disso, RUSSEL e cols. (1987) verificaram que a terapia familiar era mais eficaz nos casos onde a anorexia surgiu no início da adolescência e que não se tornou crônica. Já a terapia individual era mais eficaz nos casos onde a anorexia se instalou mais tardiamente, em pacientes com 19 anos ou mais (RUSSEL e cols., 1987).

1.4. Terapia medicamentosa da anorexia nervosa

Os esquemas terapêuticos utilizados no tratamento da anorexia nervosa incluem o uso de: antidepressivos, ansiolíticos, antipsicóticos, estabilizadores do humor, anticonvulsivantes, antagonistas dos opiáceos, estimuladores de apetite.

Os medicamentos antidepressivos foram descobertos na década de 50 e sua utilização foi de extrema importância no tratamento e entendimento dos transtornos depressivos (STAHL, 1997). Eles são amplamente prescritos para pacientes pediátricos e para adultos portadores da anorexia (GARNER e cols., 2016). Alguns exemplos de antidepressivos utilizados no esquema terapêutico são clomipramina, fluoxetina e venlafexina, entre outros (BEZCHIBNYK-BUTLER e JEFFRIES, 1999).

Contudo, o uso de uma farmacoterapia baseada exclusivamente em antidepressivos não é mais recomendada nas diretrizes clínicas atuais, devido a sua eficácia limitada. Atualmente, sugere-se o uso de um antidepressivo com alguma outra opção medicamentosa, como: ansiolíticos, antipsicóticos ou moduladores de humor (MARVANOVA e GRAMITH, 2018).

A escolha pelos antipsicóticos no tratamento da anorexia nervosa aumentou significativamente nos últimos anos (FAZELI e cols., 2012). Existem duas razões principais para isso, sendo que a primeira é devido as propriedades antidopaminérgicas desses medicamentos que podem reduzir obsessões e comportamentos irracionais e ilusórios. A segunda razão é por conta da alta afinidade dos antipsicóticos atípicos por receptores serotoninérgicos, histaminérgicos e adrenérgicos, os quais podem estimular o apetite, e conseqüentemente a ingestão de alimentos e, posteriormente, o ganho de peso e isso é extremamente benéfico em pacientes com anorexia nervosa (DOLD e cols., 2015). Os principais exemplos de antipsicóticos típicos são a clorpromazina e a fenotiazina (FRANK e SHOTT, 2016), enquanto que a clozapina, a risperidona, a olanzapina e a quetiapina são exemplos de antipsicóticos atípicos (FRANK e SHOTT, 2016).

2. Relevância do estudo

Durante boa parte da história, a humanidade se preocupou com sua imagem corporal e estabeleceu padrões de beleza, sendo estes influenciados principalmente por fatores socioculturais, e mais recentemente pela mídia. Essa busca pelo corpo estereotipado torna cada vez maior o número de pessoas insatisfeitas com sua imagem, contribuindo assim para o desenvolvimento de transtornos alimentares (FERNANDES, 2006).

A anorexia nervosa é um distúrbio alimentar que acomete indivíduos em todo mundo. Seu principal sintoma é uma distorção da autoimagem e essa enfermidade tem sido alvo de atenção de profissionais de saúde visto que está relacionada cada vez mais a casos de morbidade e mortalidade. O tratamento farmacológico, ao longo dos anos, tornou-se progressivamente especializado, incluindo vários esquemas terapêuticos para se ter um maior sucesso na recuperação e cura deste transtorno (BULIK e cols., 2005).

A importância da busca do conhecimento referente a anorexia torna-se ainda mais evidente diante dos recentes episódios mundiais relacionados a essa enfermidade. Há uma necessidade cada vez maior de trabalhos evidenciando informações consolidadas sobre os esquemas terapêuticos, a eficácia clínica e os efeitos adversos do tratamento dessa enfermidade (LIMA e cols., 2012).

3. Objetivo

Esse trabalho teve como objetivo fazer um levantamento bibliográfico sobre a terapia medicamentosa que vem sendo atualmente empregada no tratamento da anorexia nervosa. Visou, com base em ensaios clínicos publicados, verificar as evidências existentes de quais fármacos, ou combinação de fármacos, possuem eficácia, para quais sintomas e com quais efeitos adversos e potenciais para interações medicamentosas.

4. Metodologia

Neste trabalho foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa de artigos científicos publicados, em inglês e/ou português, nas seguintes bases de dados disponíveis na internet: *Web of Science*, *Cochrane* e *PubMed*. As palavras chaves que foram utilizadas para busca inicial nessas bases de dados foram: *eating behavior*, *eating disorders*, *anorexia*, *drug treatment*, *drug treatment in anorexia* (i.e., comportamento alimentar, transtornos alimentares, anorexia, tratamento medicamentoso e tratamento medicamento na anorexia). Os artigos encontrados foram analisados para confirmar que se enquadravam nos termos de pesquisa descritos acima e foram utilizados artigos originais.

Os artigos obtidos nas bases de dados, empregando as palavras-chaves indicadas acima, foram analisados ainda para atender aos seguintes critérios de inclusão:

- 1) ser um ensaio clínico;
- 2) ter utilizado um grupo controle ou empregado o sujeito como seu próprio controle;
- 3) ter avaliado a eficácia de pelo menos um tratamento farmacológico para anorexia.

Os artigos que se enquadram em todos os critérios indicados acima foram fichados para obtenção das seguintes informações: a eficácia de cada tratamento farmacológico, os sintomas neuropsicológicos avaliados, os resultados de exames complementares (exames laboratoriais, ECG, etc.), o tamanho amostral, a dose administrada e o tempo de tratamento.

5. Resultados e Discussão

5.1 Análise geral

Na busca inicial das bases de dados *Web of Science*, *Cochrane* e *PubMed* foram encontrados trinta e nove ensaios clínicos que correspondiam as palavras-chaves indicadas acima. Contudo, após a leitura e análise dos mesmos, apenas vinte e quatro trabalhos foram selecionados por estarem de acordo com os critérios citados acima que foram adotados no presente trabalho. Esses estudos foram realizados ao longo de um período de trinta e seis anos (1982 a 2018) e avaliaram duas classes medicamentosas, as quais estão indicadas abaixo na Tabela 2.

Entre os vinte e quatro ensaios analisados, quatorze foram realizados nos Estados Unidos, oito foram realizados na Europa e dois foram realizados na Austrália. Esses estudos foram ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, e utilizaram um grupo placebo/controle para comparar com o medicamento a ser avaliado. Ainda, dos vinte e quatro ensaios, somente um abrangeu dois antidepressivos distintos no mesmo estudo: fluoxetina e venlafaxina (RICCA e cols., 1999).

Na sua maior parte, a via de administração utilizada foi a oral, com exceção do estudo de HALMI e cols. (1986) que utilizou a via intravenosa. Essa última via possui como vantagem uma absorção maior e mais rápida, além de não possuir efeito de primeira passagem. Porém, a via oral é mais recomendada pela voluntariedade do indivíduo ingerir o medicamento, facilitando assim a adesão ao tratamento, além de ser a via mais utilizada fora do ambiente hospitalar, o que favorece a autonomia do indivíduo.

Tabela 2. Lista dos parâmetros empregados nos ensaios clínicos realizados entre 1980 a 2018 para estudo do tratamento da anorexia e que foram analisados no presente trabalho.

Classe medicamentosa	Medicamento	Nº de ensaios clínicos	Referência
antidepressivo	amitriptilina	2	Biederman e cols., 1985 Halmi e cols., 1986
	citalopram	2	Pallanti e cols., 1997 Fassino e cols., 2001
	clomipramina	1	Crisp e cols., 1987
	fluoxetina	5	Arnold e cols., 2002 Attia e cols., 1998 Kaye e cols., 1991 Walter e cols., 2001 Ricca e cols., 1999
	sertralina	1	Santonastaso e cols., 2001
	venlafaxina	1	Ricca e cols., 1999
antipsicótico	clorpromazina	1	Mondraty e cols., 2005
	olanzapina	7	Malina e cols., 2002 Powers e cols., 2002 Mondraty e cols., 2005 Attia e cols., 2018 La via e cols., 2000 Brambillaa e cols., 2007 Bissada e cols., 2008
	primozida	1	Vandereycken e cols., 1982
	quetiapina	2	Powers e cols., 2012 Powers e cols., 2007
	risperidona	1	Hagman e cols., 2011
	Total de ensaios clínicos		24

Os ensaios clínicos que constam na Tabela 2 variaram em relação aos parâmetros que foram analisados. A Tabela 3 traz portanto uma lista dos parâmetros avaliados, categorizados como: “Clínicos” – como peso e índice de massa corporal (IMC), “Neuropsicológicos” – sinais e sintomas comportamentais da anorexia nervosa e decorrente do tratamento, e “Farmacoterapêuticos” – referentes à segurança e os efeitos colaterais do fármaco usado no tratamento. A análise desses parâmetros permite uma melhor avaliação da eficácia do tratamento da anorexia nervosa.

A farmacoterapia empregada no tratamento da anorexia nervosa, quando comparada aos efeitos vistos com o uso do placebo/controle, teve um efeito positivo em vários estudos que avaliaram o uso de apenas um antidepressivo ou antipsicótico (Tabela 4). Esse efeito positivo se deu, principalmente, pelo aumento de peso do paciente, pelo aumento do IMC e pela diminuição dos sintomas clássicos da anorexia nervosa, como busca excessiva pela magreza, insatisfação corporal e preocupação excessiva com o valor calórico dos alimentos.

Tabela 3. Lista dos parâmetros empregados nos ensaios clínicos realizados entre 1980 a 2018 para estudo do tratamento da anorexia nervosa e que foram analisados no presente trabalho.

Categoria	Parâmetro avaliado
Clínico	peso índice de massa corporal (IMC)
Neuropsicológico	Escala de Comportamento Anoréxico Escala de Atitudes Anoréxicas Inventário de Transtornos Alimentares Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton Escala de Sintomas Obsessivo-Compulsivos de Yale-Brown Escala de Classificação Beck para Depressão Inventário de Ansiedade Estado-Traço de Spielberger Auto-relato para depressão e ansiedade Subescalas da severidade da doença Escala de impressão global clínica
Farmacoterapêutico	efeitos colaterais do medicamento segurança do medicamento (sinais vitais, exames laboratoriais)

Tabela 4. Efeito clínico do tratamento medicamentoso dos ensaios clínicos realizados entre 1980 a 2018 para o tratamento da anorexia nervosa.

Medicamento	Nº de ensaios clínicos	Resultado do tratamento medicamentoso	
		efeito clínico positivo	sem efeito clínico
<i>Antidepressivo</i>			
fluoxetina	5	5	0
amitriptilina	2	1	1
citalopram	2	2	0
venlafaxina	1	1	0
clomipramina	1	1	0
sertralina	1	1	0
<i>Antipsicótico</i>			
olanzapina	7	7	0
quetiapina	2	1	1
clorpromazina	1	1	0
risperidona	1	1	0
primozida	1	1	0
Total	24	21	3

5.2. Análise por medicamento

Com base na Tabela 4, foi possível identificar que seis diferentes tipos de antidepressivos e cinco antipsicóticos distintos já foram avaliados clinicamente para o tratamento da anorexia nervosa. Para realizar uma análise comparativa mais detalhada, foram analisados apenas aqueles fármacos com, pelo menos, dois ensaios clínicos realizados (Tabela 4).

5.2.1. Fluoxetina

Foram realizados cinco ensaios usando o antidepressivo fluoxetina (Tabela 5). No estudo de ARNOLD e cols. (2002), a indicação do resultado positivo foi baseada: (1) IMC; (2) em subescalas da severidade da doença, onde foi avaliado o efeito do medicamento em relação à diminuição da gravidade da doença; e (3) na Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton. Nesse ensaio clínico, poucos pacientes

relataram algum tipo de efeito colateral provocado pela fluoxetina, como sonolência e dor de cabeça, e mesmo assim esses foram bem tolerados.

Tabela 5. Comparação entre os ensaios clínicos que empregaram a *fluoxetina* como medicamento para o tratamento da anorexia.

Parâmetro	Ensaio Clínico*				
	1	2	3	4	5
via de administração	oral	oral	oral	oral	oral
dose administrada (mg/dia)	20 a 80	20 a 60	20 a 60	40	20
duração do tratamento (semanas)	6	7	24	24	48
número de participantes	60	31	31	12	35
participação voluntária	sim	sim	Sim	sim	sim
acompanhamento psicológico	sim	sim	Sim	sim	sim
resultado do ensaio	+	+	+	+	+

*1 = Arnold e cols., 2002; 2 = Attia e cols., 1998; 3 = Kaye e cols., 1991; 4 = Ricca e cols., 1999; 5 = Walter e cols., 2001; + = com efeito clínico positivo

No estudo de ATTIA e cols. (2002), o tratamento com a fluoxetina também foi bem tolerado pelos pacientes. Esse ensaio avaliou os seguintes parâmetros: (1) peso; (2) IMC; (3) Escala de Comportamento Anoréxico; e (4) Escala de Sintomas Obsessivo-Compulsivos de Yale-Brown. Contudo, vale destacar que 27% dos pacientes desistiram do tratamento antes de atingir 90% do peso corporal ideal.

Nos ensaios clínicos de KAYE e cols. (1991) e WALTER e cols. (2001), a fluoxetina diminuiu a incidência de uma recaída, em comparação ao placebo. Nesses estudos, os parâmetros avaliados foram: (1) peso; (2) IMC; (3) Escala de Impressão Global Clínica; (4) Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton; e (5) Escala de Sintomas Obsessivo-Compulsivos de Yale-Brown. Nessas escalas foi detectada uma diminuição dos níveis de depressão, ansiedade, obsessões e compulsões.

Já no estudo de RICCA e cols. (1999), a fluoxetina foi bem tolerada visto que apenas um dos doze pacientes desistiu do tratamento por conta de náuseas. Contudo, também foi constatado um aumento da ansiedade, o que pode ser um efeito adverso não favorável. Esse ensaio avaliou os seguintes parâmetros: (1) peso; (2) IMC; (3) Escala de classificação Beck para depressão; e (4) Inventário de Ansiedade Estado-Traço de Spielberger. Nesse estudo a fluoxetina aumentou o peso e IMC dos pacientes, porém também aumentou os níveis ansiedade. Portanto, pacientes mais ansiosos deveriam utilizar outra terapia medicamentosa.

As doses empregadas nesses estudos variaram de 20 (WALTER e cols., 1991) a 80 mg/dia (ARNOLD e cols., 2002), tituladas ao longo da duração do tratamento até atingir a dose máxima por dia. Segundo FLAMENT e cols. (2011), a dose recomendada de fluoxetina para o tratamento da anorexia nervosa varia entre 20-80 mg/dia, mas segundo o *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Eating Disorders (2019)* pode ser entre 20-60 mg/dia.

Ademais, verificou-se que em alguns ensaios clínicos o tratamento durou 6-7 semanas (ARNOLD e cols., 2002; ATTIA e cols., 1998). Isso pode limitar a generalização dos resultados observados visto que, após o início do tratamento com fármacos psicotrópicos, geralmente há uma fase de adaptação de 3-4 semanas antes de uma resposta terapêutica mensurável tornar-se evidente. Alguns pacientes podem responder ao tratamento antidepressivo antes de 3-4 semanas, enquanto que outros podem exigir >8 semanas para uma resposta adequada (GOODMAN e GILMAN, 2012).

5.2.2. Citalopram

Dos ensaios analisados clínicos, dois utilizaram o citalopram (Tabela 5). No trabalho de PALLANTI e cols. (1997), os parâmetros avaliados foram: (1) peso; (2) regularidade da menstruação; (3) Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton; e

(4) Escala de Sintomas Obsessivo-Compulsivos de Yale-Brown. Aqui, o citalopram reduziu significativamente alguns dos sintomas da anorexia, como amenorreia, preocupação exagerada ao alimentar-se, preocupação excessiva com o valor calórico dos alimentos e visão distorcida do corpo. Contudo, o citalopram não melhorou os sintomas depressivos e obsessivo-compulsivos.

Tabela 6. Comparação entre os ensaios clínicos que empregaram o *citalopram* como medicamento para o tratamento da anorexia.

Parâmetro	Ensaio Clínico*	
	1	2
via de administração	oral	oral
dose administrada (mg/dia)	10 a 20	20 a 60
duração do tratamento (semanas)	12	24
número de participantes	19	32
participação voluntária	sim	sim
acompanhamento psicológico	sim	sim
resultado do ensaio	+	+

*1 = Fassino e cols., 2001; 2 = Pallanti e cols., 1997; + = com efeito clínico positivo

Já no estudo de FASSINO e cols. (2001), os parâmetros avaliados foram: (1) peso; (2) IMC; (3) Escala de Atitudes Anoréxicas; (4) Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton; e (5) Escala de Sintomas Obsessivo-Compulsivos de Yale-Brown. O citalopram reduziu significativamente os sintomas depressivos e obsessivo-compulsivos e outros relacionados a anorexia, como busca excessiva pela magreza, insatisfação corporal e preocupação excessiva com o valor calórico dos alimentos.

A via de administração nos dois estudos foi a oral, e as doses empregadas variaram de 10 (FASSINO e cols., 2001) a 60 mg/dia (PALLANTI e cols., 1997). Segundo FLAMENT e cols. (2011), a dose recomendada de citalopram para o tratamento da anorexia nervosa varia de 10-20 mg/dia, contudo segundo o MEDSCAPE (2019) a mesma pode ser entre 20-60 mg/dia. Desta forma, a dose

administrada nos ensaios clínicos poderia estar elevada, considerando os dados de FLAMENT e cols. (2011) e assim aumentando o potencial de efeitos adversos. Todavia, de acordo com o MEDSCAPE (2019), a dose administrada estaria correta. Os estudos tiveram uma duração de 12-24 semanas, logo, houve tempo para uma resposta adequada ao medicamento.

5.2.3. Amitriptilina

Foram realizados dois ensaios clínicos com a amitriptilina (Tabela 6). No estudo de BIEDERMAN e cols. (1985), a amitriptilina não apresentou efeito clínico relevante, sendo esse resultado baseado nos parâmetros de: (1) peso; (2) IMC; (3) Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton; e (4) Escala de impressão global clínica. Nesse ensaio, a amitriptilina não gerou ganho de peso ou aumento do IMC significativos, tampouco reduziu os sintomas depressivos e obsessivo-compulsivos dos pacientes.

Tabela 7. Comparação entre os ensaios clínicos que empregaram a *amitriptilina* como medicamento para o tratamento da anorexia.

Parâmetro	Ensaio Clínico*	
	1	2
via de administração	oral	iv
dose administrada (mg/dia)	25 a 175	160
duração do tratamento (semanas)	5	2
número de participantes	43	72
participação voluntária	sim	sim
acompanhamento psicológico	sim	sim
resultado do ensaio	sem efeito	+

*1 = Biederman e cols., 1985; 2 = Halmi e cols., 1986; + = com efeito clínico positivo

Já no estudo de HALMI e cols. (1986), a amitriptilina foi eficaz, avaliando-se os seguintes parâmetros: (1) peso; (2) IMC; (3) Escala de Comportamento Anoréxico; e (4) Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton. Houve um aumento de peso em todos os pacientes, sendo que 60% atingiu seu peso ideal. Além disso, houve uma melhora dos sintomas depressivos e obsessivo-compulsivos em 57% dos pacientes.

Vale destacar que no estudo BIEDERMAN e cols. (1985) o fármaco foi administrado por via oral, enquanto que no estudo de HALMI e cols. (1986) isso foi feito por via intravenosa já os pacientes foram monitorados em um ambiente hospitalar.

As doses empregadas nos estudos variaram de 25 a 175 mg/dia (BIEDERMAN e cols., 1985) e permaneceu constante na dose ambulatorial de 160 mg/dia (HALMI e cols., 1986). Segundo FLAMENT e cols. (2011), a dose de amitriptilina para o tratamento da anorexia nervosa é de 160 mg/dia, e segundo o MEDSCAPE (2019) é de 150 mg/dia. Tal dosagem também corresponde ao recomendado pelo *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Eating Disorders (2019)* que é de no máximo 160 mg/dia.

Vale destacar, porém, que os estudos foram realizados durante apenas 2-5 semanas. Logo, os pacientes podem não ter tido tempo suficiente para uma resposta adequada ao medicamento, visto que a fase de adaptação terapêutica dura em média 3-4 semanas.

5.2.4. Olanzapina

Foram realizados sete ensaios utilizando o antipsicótico olanzapina (Tabela 7). No estudo de ATTIA e cols. (2018), a indicação do resultado positivo foi baseada: (1) peso; (2) IMC; (3) Escala de impressão global clínica; (4) Escala de Sintomas Obsessivo-Compulsivos de Yale-Brown; e (5) segurança do medicamento. Nesse ensaio, a olanzapina induziu ganho de peso e aumento no IMC. Além disso,

houve uma diminuição nos sintomas do transtorno de humor, da depressão e principalmente da ansiedade, que foi reduzida em 45% nos pacientes.

Tabela 8. Comparação entre os ensaios clínicos que empregaram a *olanzapina* como medicamento para o tratamento da anorexia.

Parâmetro	Ensaio Clínico*						
	1	2	3	4	5	6	7
via de administração	oral	oral	oral	oral	oral	oral	oral
dose administrada (mg/dia)	2,5 a 10	2,5 a 10	2,5 a 5	5 a 10	2,5 a 10	5 a 20	10
duração do tratamento (semanas)	16	10	12	14	70	48	10
número de participantes	152	34	30	2	30	8	18
participação voluntária	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim
acompanhamento psicológico	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim
resultado do ensaio	+	+	+	+	+	+	+

*1 = Attia e cols., 2018; 2 = Bissada e cols., 2008; 3 = Brambillaa e cols., 2007; 4 = La via e cols., 2000; 5 = Malina e cols., 2002; 6 = Mondraty e cols., 2005; 7 = Powers e cols., 2002; + = com efeito clínico positivo

O estudo de BISSADA e cols. (2008) se baseou apenas nos seguintes parâmetros: (1) peso; (2) IMC; e (3) Escala de Sintomas Obsessivo-Compulsivos de Yale-Brown. Nesse caso, a olanzapina também induziu um aumento no peso e no IMC, sendo que 87% de trinta e quatro pacientes alcançaram seu peso ideal. Nos ensaios clínicos de BRAMBILLAA e cols. (2007) e LA VIA cols. (2000), os parâmetros avaliados foram: (1) peso; (2) IMC; (3) Escala de Atitudes Anoréxicas; (4) Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton; e (5) Escala de Sintomas Obsessivo-Compulsivos de Yale-Brown. Conforme visto no estudo de BISSADA e cols. (2008), aqui também houve ganho de peso dos pacientes e aumento de IMC, comparado ao

tratamento placebo, além de uma diminuição nos sintomas depressivos e obsessivo-compulsivos.

O estudo de MALINA e cols. (2002), que avaliou (1) peso, (2) IMC, (3) Escala de Comportamento Anoréxico, e (4) auto-relato para depressão e ansiedade, em 60% dos trinta pacientes foi vista uma melhora significativa em termos de um aumento do peso e IMC, uma redução dos sintomas depressivos e obsessivo-compulsivos, da ansiedade e da insatisfação corporal, assim como uma melhora no sono. Já no estudo de MONDRATY e cols. (2005), que avaliou (1) peso, (2) IMC; (3) Inventário de Transtornos Alimentares, e (4) Inventário de Pádua, a olanzapina teve efeito positivo em 54% de 8 pacientes em relação a pensamentos ruminativos, que são caracterizados como uma cadeia de pensamentos repetitivos de caráter negativo, além do aumento de peso e IMC nos pacientes desse estudo.

Por fim, no estudo POWERS e cols. (2002), foram avaliados os parâmetros de: (1) peso; (2) IMC; (3) Inventário de Transtornos Alimentares; (4) Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton; (5) Subescalas da severidade da doença; e (6) Escala de impressão global clínica. Aqui, a olanzapina aumentou o peso e IMC. Mas, quatro dos dezoito participantes desistiram de participar no estudo devido ao efeito sedativo que persistiu por >2 semanas.

A olanzapina foi administrada por via oral em todos os ensaios clínicos citados acima. As doses empregadas variaram de 2,5 (ATTIA e cols., 2018) a 20 mg/dia (MONDRATY e cols., 2005), titulada ao longo da duração do tratamento até atingir essa dose máxima por dia. Segundo FLAMENT e cols. (2011) a dose recomendada desse fármaco para o tratamento da anorexia nervosa pode variar de 5-20 mg/dia. O *Guidelines for the Pharmacological Treatment of Eating Disorders (2019)* do WFSBP recomenda doses semelhantes, entre 5-15 mg/dia. Além disso, os estudos selecionados tiveram uma duração de 10-70 semanas, e assim os pacientes contavam com tempo necessário para uma resposta adequada ao medicamento.

5.2.5. Quetiapina

Foram realizados dois ensaios utilizando a Quetiapina (Tabela 8). No estudo de POWERS e cols. (2007), os autores utilizaram os seguintes parâmetros: (1) peso; (2) IMC; (3) Inventário de Transtornos Alimentares; (4) Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton; (5); (6) Subescalas da severidade da doença; e (7) Escala de impressão global clínica. Os autores relataram que a quetiapina foi bem tolerada, mas que houve desistência de cinco pacientes por motivos pessoais. Aqui, a quetiapina reduziu os sintomas obsessivo-compulsivos e aumentou o peso e o IMC dos pacientes.

Tabela 9. Comparação entre os ensaios clínicos que empregaram a *quetiapina* como medicamento para o tratamento da anorexia.

Parâmetro	Ensaio Clínico*	
	1	2
via de administração	oral	oral
dose administrada (mg/dia)	150 a 300	150 a 300
duração do tratamento (semanas)	10	8
número de participantes	19	21
participação voluntária	sim	sim
acompanhamento psicológico	sim	sim
resultado do ensaio	+	sem efeito

*1 = Powers e cols., 2007; 2 = Powers e cols., 2012; + = com efeito clínico positivo

Já no estudo de POWERS e cols. (2012), a quetiapina não teve efeito relevante, sendo esse resultado baseado: (1) peso; (2) IMC; (3) Inventário de Transtornos Alimentares; (4) Auto-relato para depressão e ansiedade; (5) Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton; (6) Escala de Sintomas Obsessivo-Compulsivos de Yale-Brown. Nesse estudo, dez dos vinte e um pacientes aumentaram seu IMC, porém isso não atingiu níveis significativos. Ademais, a quetiapina não melhorou outros sintomas da anorexia nervosa.

A via administrada em todos os estudos foi a oral. As doses empregadas nos estudos variou de 150 a 300 mg/dia (POWERS e cols., 2007; POWERS e cols., 2012). A dose recomendada de quetiapina para o tratamento da anorexia nervosa varia entre 50-800 mg/dia, segundo FLAMENT e cols. (2011) e o *Guidelines for the Pharmacological Treatment of Eating Disorders (2019)* da WFSBP. Os estudos analisados tiveram duração de 8-10 semanas, e logo, os pacientes contaram com tempo necessário para uma resposta adequada ao medicamento.

5.3 Uso de antidepressivos e antipsicóticos na anorexia nervosa

O uso de antidepressivos e antipsicóticos na anorexia nervosa está baseada no pressuposto de que esses fármacos podem modular os sintomas desenvolvidos por essa enfermidade. Esse transtorno alimentar é caracterizado por busca excessiva pela magreza, insatisfação corporal, preocupação excessiva com o valor calórico dos alimentos e alguns sintomas secundários como depressão, ansiedade, obsessão e compulsão. Todos os medicamentos citados nos estudos acima foram eficazes no aumento do peso e do IMC, com exceção dos estudos de BIEDERMAN e cols. (1985) e POWERS e cols. (2012). A olanzapina, em particular, foi o fármaco com maior número de ensaios clínicos realizados, reduzindo em todos os casos vários dos sintomas presentes na anorexia nervosa.

Os medicamentos avaliados utilizaram doses aproximadas e até mesmo iguais às doses utilizadas na prática clínica, o que favoreceu a avaliação dos resultados. Contudo, vale destacar que houve divergências entre os ensaios analisados no presente estudo. Os pacientes nem sempre apresentavam os mesmos sintomas e com a mesma intensidade, além de que muitos tinham receio de participar dos testes por conta dos efeitos adversos dos medicamentos, o que pode diminuir a adesão ao tratamento. Além disso, dentre os estudos analisados, muitos tiveram uma duração

limitada do tratamento. Seria necessário aumentar a duração do tratamento de vários estudos, para assim gerar resultados mais confiáveis.

O acompanhamento dos pacientes após a retirada da medicação foi uma lacuna no conhecimento dos estudos, porque através disso poderíamos avaliar se há a cura desse transtorno e caso haja, mediar um tempo de tratamento com um determinado medicamento para a possível cura.

6. Conclusão

A anorexia nervosa é um transtorno psiquiátrico multifacetado, caracterizado por graves alterações no comportamento alimentar dos pacientes que acomete, principalmente, pessoas do sexo feminino. Esse transtorno alimentar é ocasionado por regimes restritos, impulsionados por uma busca descontrolada pelo emagrecimento, o que por sua vez provoca alterações em sua auto-imagem corporal.

No presente estudo, foram analisados vinte e quatro ensaios clínicos. Os mesmos, encontrados nas bases de dados do *Web of Science*, *Cochrane* e *PubMed*, utilizaram um grupo controle ou empregaram o sujeito como seu próprio controle, além de ter avaliado a eficácia de pelo menos um tratamento farmacológico para anorexia nervosa. Desta forma, foi possível verificar que seis antidepressivos e cinco antipsicóticos diferentes já foram analisados em ensaios clínicos com as características indicadas acima. Dentre esses, o maior número de ensaios com resultados positivos no tratamento medicamentoso para a anorexia nervosa, comparado ao grupo placebo, foi para o antipsicótico olanzapina e o antidepressivo fluoxetina. Esses medicamentos induziram ganho de peso e aumento significativo no IMC dos pacientes, além de reduzir a ansiedade e sintomas depressivos e obsessivos-compulsivos. O uso da olanzapina talvez possa ser mais adequada e eficaz do que os antidepressivos para o tratamento da anorexia nervosa. A duração do tratamento, ≥ 10 semanas, gera dados mais confiáveis. Contudo, vale destacar que todos os estudos avaliaram doses comumente empregadas na prática clínica, e utilizaram parâmetros adequados para a avaliação dos resultados, apesar desse variarem muito entre os diferentes ensaios.

Portanto, para o planejamento de ensaios clínicos futuros, deve-se considerar uma maior padronização das metodologias e dos parâmetros avaliados, além da seleção de um tamanho amostral maior e heterogêneo, para se verificar a real possibilidade da olanzapina, e outros fármacos, serem utilizados como opção de primeira linha para um futuro protocolo clínico para o tratamento da anorexia nervosa.

7. Referências bibliográficas

Agras, S., Hammer, L., McNicholas, F. A prospective study of the influence eating-disordered mothers on their children. *International Journal of Eating Disorders* 25, 253-262 (1999).

Alckmin-Carvalho, F., Santos, D.R., Rafihi-Ferreira, R.E., Soares, M.R.Z. Análise da evolução dos critérios diagnósticos da anorexia nervosa. *Avaliação Psicológica* 15, 265-274 (2016).

Alckmin-Carvalho, F., Vega, J.B., Cobelo, A.W., Fabbri, A.D., Pinzon, V.D., Melo, M.H.S. Evidence-based psychotherapy for treatment of anorexia nervosa in children and adolescents: systematic review. *Archives of Clinical Psychiatry* 45, 41- 48 (2018).

Andrade, A., Bosi, M.L.M. Mídia e subjetividade: impacto no comportamento alimentar feminino. *Revista de Nutrição* 16, 117-125 (2003).

Appolinário, J.C., Claudino, A.M. Transtornos alimentares. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 22, 28-31 (2000).

Arnold L., McElroy S., Hudson J., Welge J., Bennett A., Keck P. A placebo-controlled, randomized trial of fluoxetine in the treatment of binge-eating disorder. *The Journal of clinical psychiatry* 63, 1028-33 (2002).

Attia, E., Haiman, C., Walsh, B. T., Flater, S. R. Does fluoxetine augment the inpatient treatment of anorexia nervosa? *American Journal of Psychiatry* 155, 548–551 (1998).

Attia, E., Steinglass, J. E., Walsh, B. T., Wang, Y., Wu, P., Schreyer, C., Marcus, M. D. Olanzapine versus placebo in adult outpatients with anorexia nervosa: a randomized clinical trial. *American Journal of Psychiatry* 176, 449-456 (2018).

Bezchibnyk-Butler, K.Z., Jeffries, J.J. *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*, 9ª edição, 75-373 (1999).

Biederman, J., Herzog, D. B., Rivinus, T. M., Harper, G. P., Ferber, R. A., Rosenbaum, J. F., Schildkraut, J. J. Amitriptyline in the treatment of anorexia nervosa. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 5, 10-6 (1985).

Bissada, H., Tasca, G. A., Barber, A. M., & Bradwejn, J. Olanzapine in the treatment of low body weight and obsessive thinking in women with anorexia nervosa: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry* 165, 1281–1288 (2008).

Bulik, C.M., Reba, L., Siega-Riz, A.M., Reichborn-Kjennerud, T. Anorexia nervosa: definition, epidemiology, and cycle of risk. *International Journal of Eating Disorders* 37, S2-S9 (2005).

Brambilla, F., Garcia, S., Fassino, S., Daga, A., Favaro, A., Santonastaso, P., Ramaciottie, C., Bondie, E., Melladoa, H., Borriello R., Monteleone, P. Olanzapine therapy in anorexia nervosa: psychobiological effects. *International Clinical Psychopharmacology* 22, 197–204 (2007)

Carlson, N.R. *Physiology of Behavior*, 11^a Edição, 395-432 (2013).

Claudino, A.M., Borges, M.B.F. Critérios diagnósticos para os transtornos alimentares: conceitos em evolução. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 24, 7-12 (2002).

Cordás, T., Oliveira, G., Figueired, M., Didone, N. Transtornos alimentares: Epidemiologia, etiologia e classificação. *Revista de Psiquiatria Clínica* 31, 154-157 (2007).

Cortez, C.M., Araújo, A.D., Ribeiro, M.V. Transtorno de compulsão alimentar periódico e obesidade. *Arquivos Catarinenses de Medicina* 40, 94-102 (2011).

Crisp, H., Lacey, H., Crutchfield, M. Clomipramine and “drive” in people with anorexia nervosa: an in-patient study. *British Journal of Psychiatry* 150, 355–358 (1987).

Dold, M., Aigner, M., Klabunde, M., Treasure, J., Kasper, S. Second-generation antipsychotic drugs in anorexia nervosa: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychotherapy and Psychosomatics* 84, 110–116 (2015).

Esperidião-Antonio, V., Majeski-Colombo, M., Toledo-Monteverde, D., Moraes-Martins, G., Fernandes, J.J., Assis, M.B., Siqueira-Batista, R. Neurobiologia das emoções. Revista de Psiquiatria Clínica 35, 55-65 (2008).

Fairburn, C.G., Harrison, P.J. Eating disorders. The Lancet 361, 407-416 (2003).

Fassino, S., Leombruni, P., Daga, G., Brustolin, A., Migliaretti, G., Cavallo, F., Rovera G. Efficacy of citalopram in anorexia nervosa: a pilot study. European Neuropsychopharmacology 12, 453–459 (2001).

Fazeli, P., Calder, G., Miller, K., Misra, M., Lawson E., Meenaghan, E., Lee, H., Herzog, D., Klibanski, A. Psychotropic medication use in anorexia nervosa between 1997 and 2009. International Journal Eating Disorders 45. 970–976 (2012).

Frank, G., Shott, M. The role of psychotropic medications in the management of anorexia nervosa: rationale, evidence and future Prospects. CNS Drugs 30, 419–442 (2016).

Fernandes, M.H. Transtornos alimentares: Anorexia e Bulimia 1ª Edição, 57-63 (2006).

Garner, D.M., Olmstead, M.P., Polivy, M.A.J. Development and validation of a multidimensional eating disorder inventory for anorexia nervosa and bulimia. International Journal of Eating Disorders 2, 15-34(1983).

Garner, D. M., Anderson, M. L., Keiper, C. D., Whynott, R., Parker, L. Psychotropic medications in adult and adolescent eating disorders: clinical practice versus evidence-based recommendations. Eating and Weight Disorders 21, 395-402 (2016).

GOODMAN, L. S., GILMAN, A. As Bases da Farmacologia Farmacêutica de Goodman & Gilman. 12ª ed. Porto Alegre: AMGH (2012).

Hagman, J., Gralla, J., Sigel, E., Ellert, S., Dodge, M., Gardner, R., O'Lonergan T, Frank, G., Wamboldt, Z. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of adolescents and young adults with anorexia nervosa: a pilot study. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry 50, 915–924 (2011).

Halmi, K., Eckert, E., LaDu, T., Cohen, J. Anorexia nervosa. Treatment efficacy of cyproheptadine and amitriptyline. *Archives of General Psychiatry* 43, 177 (1986).

Jacobi, C. Hayward, C., Zwaan, M., Kraemer, H.C., Agras, W.S. Coming to terms with risk factors for eating disorders: application of risk terminology and suggestions for a general taxonomy. *Psychological Bulletin* 130, 19-65 (2004).

Kaye, W.H., Fudge, J.L., Paulus, M. New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nature Reviews. Neuroscience* 10, 573-584 (2009).

Kaye, W., Weltzin, T., Hsu, L., Bulik, C. An open trial of fluoxetine in patients with anorexia nervosa. *The Journal of Clinical Psychiatry* 52, 464-71 (1991).

Klump, K.L., Bulik, C.M., Kaye, W.H., Treasure, J., Tyson, E. Academy for eating disorders position paper: eating disorders are serious mental illnesses. *International Journal of Eating Disorders* 42, 97–103 (2009).

La Via, M. C., Gray, N., Kaye, W. H. Case reports of olanzapine treatment of anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* 27, 363–366 (2000).

Landeiro, F.M., Quarantini, L.C. Obesidade: controle neural e hormonal do comportamento alimentar. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas* 10, 236-245 (2010).

Lima, N.L., Rosa, C.O.B., Rosa, J.F.V. Identificação de fatores de predisposição aos transtornos alimentares: anorexia e bulimia em adolescentes de Belo Horizonte, Minas Gerais. *Estudos e Pesquisas em Psicologia* 12, 360-378 (2012).

Lunner, K., Werthem, E.H., Thompson, J.K., Paxton, S.J., McDonald, F., Halvaarson, K.S. A cross-cultural examination of weight-related teasing, body image, and eating disturbance in Swedish and Australian samples. *International Journal of Eating Disorders* 28, 430-435 (2000).

Lutter, M., Nestler, E.J. Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake. *The Journal of Nutrition* 139, 629-632 (2009).

Malina, A., Gaskill, J., McConaha, C., Frank, G. K., LaVia, M., Scholar, L., Kaye, W. H. Olanzapine treatment of anorexia nervosa: a retrospective study. *International Journal of Eating Disorders* 33, 234–237 (2003).

Mehler, P.S., Brown, C. Anorexia nervosa – medical complications. *Journal of Eating Disorders* (2015).

Minuchin, S., Rosman, B.L., Baker, L. Psychosomatic families: anorexia nervosa in context 1ª Edição, 23-63 (1978).

Mondraty, N., Laird Birmingham, C., Touyz, S., Sundakov, V., Chapman, L., Beumont, P. Randomized controlled trial of olanzapine in the treatment of cognitions in anorexia nervosa. *Australasian Psychiatry* 13, 72–75 (2005).

Morgan, C.M., Vecchiatti, I.R., Negrão, A.B. Etiology of eating disorders: biological, psychological and sociocultural psychological and sociocultural psychological and sociocultural determinants determinants. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 24, 18-23 (2002).

Morgan, H.G., Russel, G.F. Value of family background and clinical features as predictors of long-term outcome in anorexia nervosa: four-year follow-up study of 41 patients. *Psychological Medicine* 5, 355-371 (1975).

Marvanova, M., Gramith, K. Role of antidepressants in the treatment of adults with anorexia nervosa. *The Mental Health Clinician* 8, 127-137 (2018).

Nestler, E.J. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nature Reviews Neuroscience* 2, 119–128 (2001).

Oldershaw, A., Startup, H., Lavender, T. Anorexia nervosa and a lost emotional self: a psychological formulation of the development, maintenance, and treatment of anorexia nervosa. *Frontiers in Psychology* 10, Article 219 (2019).

Pallanti, S., Quercioli, L., Ramacciotti, A. Citalopram in anorexia nervosa. *Eating and Weight Disorders* 2, 216-221 (1997).

Pinheiro, N. P. Classificação e diagnóstico de transtornos alimentares na infância: nem DSM, nem CID-10. *Psicologia em Pesquisa* 5, 61-67 (2011).

Powers, P. S., Santana, C. A., Bannon, Y. S. Olanzapine in the treatment of anorexia nervosa: an open label trial. *International Journal of Eating Disorders* 32, 146–154 (2002).

Powers, P. S., Bannon, Y., Eubanks, R., McCormick, T. Quetiapine in anorexia nervosa patients: an open label outpatient pilot study. *International Journal of Eating Disorders* 40, 21–26 (2007).

Powers, P. S., Klabunde, M., Kaye, W. Double-blind placebo-controlled trial of quetiapine in anorexia nervosa. *European Eating Disorders Review* 20, 331–334 (2012).

Ribeiro, G., Santos, O. Recompensa alimentar: mecanismos envolvidos e implicações para a obesidade. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo* 8, 82-88 (2013).

Russell, G.F.M, Szukler, G.I., Dare, C., Eisler, M.A. An evaluation of family therapy in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Archives of General Psychiatry* 44, 1047-1056 (1987).

Santonastaso, P., Friederici, S., Favaro, A. Sertraline in the treatment of restricting anorexia nervosa: an open controlled trial. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 11, 143–150 (2001).

Silvia, I., Pais-Ribeiro, J.L., Cardoso, H. Porque comemos o que comemos? determinantes psicossociais da seleção alimentar. *Psicologia, Saúde & Doença*, 189-208 (2008).

Saper, C.B., Chou, T.C., Elmquist, J.K. The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron* 36, 199-211 (2002).

Sainsbury, A., Cooney, G.J., Herzog, H. Hypothalamic regulation of energy homeostasis. *best practice & research. Clinical Endocrinology & Metabolism* 16, 623-637 (2002).

Stoeckel, L.E., Weller, R.E., Cook, E.W., Twieg, D.B., Knowlton, R.C., Cox, J.E. Widespread reward-system activation in obese women in response to pictures of high-calorie foods. *Neuroimage* 41, 636-647 (2008).

Stormer, S.M., Thompson, J.K. Explanations of body image disturbance: a test of maturational status, negative verbal commentary, social comparison, and sociocultural hypotheses. *International of Eating Disorders* 19, 193-202 (1996).

Steinhausen, H.C. The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *The American Journal of Psychiatry* 159, 1284-1293 (2002).

Stahl, S.M. Psychopharmacology of antidepressants. *The Journal of Clinical Psychiatry* 59, 5-14 (1997).

Tavares, V.C., Neto, F.T. Transtornos alimentares, *Nutrição Clínica* 41, 1-29 (2003).

Tiggemann M., Pickering A.S. Role of television in adolescent women's body dissatisfaction and drive for thinness. *International Journal of Eating Disorders* 20, 199-203 (1996).

Vandereycken, W., Pierloot, R. Pimozide combined with behavior therapy in the short-term treatment of anorexia nervosa. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 66, 445-450 (1982).

Zheng, H., Patterson L.M., Berthoud, H.R. Orexin signaling in the ventral tegmental area is required for high-fat appetite induced by opioid stimulation of the nucleus accumbens. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of The Society for Neuroscience* 27, 11075-11082 (2007).

Kaye, W. H., Nagata, T., Weltzin, T. E., Hsu, L. K. G., Sokol, M. S., McConaha, C., Plotnicov, K., Weise, J., Deep, D. Double-blind placebo-controlled administration of fluoxetine in restricting- and restricting-purging-type anorexia nervosa. *Biological Psychiatry* 49, 644-652 (2001).

Woods, S. C., Figlewicz, D. P., Madden, L., Porte, D.Jr., Sipols, A. J., Seeley, R. J. NPY and food intake: discrepancies in the model. *Regulatory Peptides* 75-76, 403-408 (1998).