



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA - UFPB
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS -CCM
CURSO DE MEDICINA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

DOMAR PESSOA NETO

**PSICOESTIMULANTES NO MANEJO DA PERDA DE PESO:
EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS NA MODULAÇÃO DO APETITE**

JOÃO PESSOA, PARAÍBA
2024

DOMAR PESSOA NETO

**PSICOESTIMULANTES NO MANEJO DA PERDA DE PESO:
EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS NA MODULAÇÃO DO APETITE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Medicina da Universidade Federal da Paraíba, Campus I, como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Fladmir Claudino

JOÃO PESSOA, PARAÍBA
2024

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

N469p Neto, Domar Pessoa.

Psicoestimulantes no manejo da perda de peso:
evidências científicas na modulação do apetite / Domar
Pessoa Neto. – João Pessoa, 2024.
48 f.

Orientação: Fladmir Claudino.
TCC (Graduação) – UFPB/CCM.

1. Obesidade. 2. Psicotropicos. 3. Psicofarmacos. I.
Claudino, Fladmir. II. Título.

UFPB/CCM

CDU 615(043.2)

DOMAR PESSOA NETO

**PSICOESTIMULANTES NO MANEJO DA PERDA DE PESO:
EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS NA MODULAÇÃO DO APETITE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
na Faculdade de Medicina da UFPB como
requisito básico para a conclusão do Curso de
Medicina.

Aprovado em: 05/ 12/ 24.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 **FLADMIR DE SOUSA CLAUDINO**
Data: 06/12/2024 06:44:22-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

PROF FLADMIR CLAUDINO
UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA -
UFPB

Documento assinado digitalmente
 **ROBERTO MENDES DOS SANTOS**
Data: 06/12/2024 16:29:52-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

DR. ROBERTO MENDES
UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA -
UFPB

Heydrich Lopes
Virgulino de
Medeiros:0388752
1498

Assinado de forma digital
por Heydrich Lopes
Virgulino de
Medeiros:03887521498
Dados: 2024.12.06 07:35:10
-03'00'

DR HEYDRICH LOPES
UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA -
UFPB

Dedico e agradeço este trabalho, acima de tudo, à Deus, por me dar forças para traçar essa trajetória e me sustentar em todas as adversidades.

RESUMO

Introdução: Segundo a Organização mundial de saúde, a obesidade é definida pela presença de gordura em excesso a um nível que pode comprometer a saúde, aumentando o risco do desenvolvimento de doenças crônicas que prejudicam a qualidade de vida do indivíduo. Estudos e pesquisas apontam um cenário alarmante consequente do aumento da prevalência da obesidade no contexto global, corroborando para que esta doença seja conceitualizada como uma pandemia e uma condição potencialmente ameaçadora à vida humana. Diante disso, novas opções terapêuticas vêm recebendo cada vez mais destaque no manejo da patologia em questão, e alguns psicofármacos já demonstraram efeito significativo na perda ponderal e no controle do apetite, porém, de acordo com as principais sociedades médicas do Brasil, ainda existem divergências científicas quando a segurança e eficácia da prescrição dessas drogas com a finalidade de reduzir o peso corporal.

Objetivos: Realizar uma revisão bibliográfica a partir de estudos das evidências científicas acerca da efetividade e segurança do uso de psicoestimulantes no manejo da perda ponderal significativa para o tratamento da obesidade.

Objetivos Específicos: Fomentar a curiosidade da comunidade científica para a importância de aprofundar estudos que fundamentem de forma consistente os protocolos de tratamento medicamentoso da obesidade, propiciar recursos para o desenvolvimento de novas tecnologias, mais seguras e eficazes na perda ponderal e consequentemente na melhoria da condição clínica dos pacientes, contribuindo para a saúde e qualidade de vida dos afetados.

Metodologia: O presente estudo foi elaborado com base em dados obtidos de ensaios clínicos publicados nos últimos 30 anos e indexados às plataformas digitais PUBMED e PERIÓDICOS CAPES sob palavras-chave relacionadas ao efeito dos psicoestimulantes no peso e composição corporal em pacientes obesos ou não, com ou sem comorbidades associadas.

Resultados/Discussão: Dentre os psicoestimulantes possivelmente emagrecedores pesquisados, apenas 5 substâncias apresentaram evidências satisfatórias para serem incluídas nesta revisão. Anfepramona (dietilpropiona), bupropiona, modafinila, lisdexanfetamina e fentermina demonstraram um perfil potencialmente emagrecedor/anorexígeno e foram bem

toleradas pela maioria dos pacientes a curto, médio ou longo prazo, de acordo com as particularidades da droga e necessidades de cada indivíduo.

Conclusão: O impacto dos psicoestimulantes no peso corporal e no apetite apresentou relevância significativa em grande parte das populações estudadas, possivelmente favorecendo a perda ponderal e o controle do comportamento alimentar hiperfágico. Os principais efeitos adversos relatados estiveram relacionados a hiperestimulação simpática e foram solucionados após a descontinuação do tratamento. No entanto, ensaios clínicos mais específicos e com amostras mais numerosas são necessários para uma melhor compreensão da aplicabilidade dessa classe de psicofármacos no tratamento da obesidade.

Palavras-chave: Obesidade; Psicoestimulantes; Controle do Apetite; Psicofármacos Anorexígenos.

ABSTRACT

Introduction: According to the World Health Organization, obesity is defined as the presence of excess fat at a level that can compromise health, increasing the risk of developing chronic diseases that impair the individual's quality of life. Studies and research point to an alarming scenario resulting from the increase in the prevalence of obesity in the global context, corroborating the conceptualization of this disease as a pandemic and a potentially life-threatening condition. In view of this, new therapeutic options have been increasingly highlighted in the management of the condition in question, and some psychotropic drugs have already demonstrated a significant effect on weight loss and appetite control. However, according to the main medical societies in Brazil, there are still scientific differences when it comes to the safety and efficacy of prescribing these drugs in order to reduce body weight.

Objectives: To carry out a literature review based on studies of the scientific evidence on the effectiveness and safety of using psychostimulants in the management of significant weight loss for the treatment of obesity.

Specific Objectives: To stimulate the curiosity of the scientific community about the importance of further studies to provide a consistent basis for protocols for the drug treatment of obesity, to provide resources for the development of new, safer and more effective technologies for weight loss and consequently to improve the clinical condition of patients, contributing to the health and quality of life of those affected.

Methodology: This study was based on data obtained from clinical trials published in the last 30 years and indexed on the digital platforms PUBMED and PERIÓDICOS CAPES under keywords related to the effect of psychostimulants on weight and body composition in obese or non-obese patients, with or without associated comorbidities.

Results/Discussion: Among the possibly slimming psychostimulants researched, only 5 substances presented satisfactory evidence to be included in this review. Amfepramone (diethylpropion), bupropion, modafinil, lisdexamfetamine and phentermine demonstrated a potentially slimming/anorexic profile and were well tolerated by most patients in the short, medium or long term, according to the particularities of the drug and the needs of each individual.

Conclusion: The impact of psychostimulants on body weight and appetite was significant in most of the populations studied, possibly favoring weight loss and control of hyperphagic eating behavior. The main adverse effects reported were related to sympathetic hyperstimulation and were resolved after treatment was discontinued. However, more specific clinical trials with larger samples are needed to better understand the applicability of this class of psychotropic drugs in the treatment of obesity.

Keywords: Obesity; Psychostimulants; Appetite Control; Anorexigenic Psychotropic Drugs.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	13
2.1 Diagnóstico da Obesidade e Sobrepeso	13
2.2 Mecanismos Regulatórios da Fome e da Saciedade	14
2.3 Principais Centros da Fome	16
2.4 Mecanismo de Ação dos Psicoestimulantes no Controle do Apetite	17
3. METODOLOGIA	22
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
4.1 Anfepramona (Dietilpropiona)	29
4.2 Bupropiona	31
4.3 Fentermina	34
4.4 Lisdexanfetamina	38
4.5 Modafinila	40
5. CONCLUSÃO	43
REFERÊNCIAS	44

1. INTRODUÇÃO

O sobrepeso é caracterizado pelo acúmulo excessivo de gordura no corpo, uma condição que, quando se agrava, evolui para a obesidade, uma doença crônica e complexa. A obesidade é definida pela presença de gordura em excesso a um nível que pode comprometer a saúde, aumentando o risco do desenvolvimento de doenças como diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, complicações dos sistemas musculoesquelético e reprodutivo, além do incremento da probabilidade de certos tipos de câncer (Centers for Disease control and Prevention, 2022).

Essa condição também aumenta o risco de transtornos respiratórios, como asma e apneia do sono, além de problemas nas articulações, como osteoartrite e desconforto musculoesquelético, consequentemente, afetando a qualidade de vida e a realização de atividades diárias, como o sono e a mobilidade (Centers for Disease control and Prevention, 2022).

Em 2022, cerca de uma em cada oito pessoas globalmente era afetada pela obesidade. Desde 1990, a prevalência de obesidade entre adultos mais que duplicou, enquanto entre os adolescentes aumentou quatro vezes. No ano de 2022, havia 2,5 bilhões de adultos com 18 anos ou mais que estavam com sobrepeso, dos quais 890 milhões tinham obesidade. Especificamente, 43% dos adultos nessa faixa etária estavam com excesso de peso, e 16% tinham obesidade (World Health Organization, 2024).

Diante desse cenário alarmante, o controle do peso corporal é uma preocupação crescente no mundo moderno, onde a obesidade é considerada problema de saúde pública de grande magnitude (World Health Organization, 2024). Deste modo, a busca por métodos eficazes de perda de peso tornou-se um foco central para muitos indivíduos e profissionais de saúde (Jensen *et al.*, 2013).

Entre as diversas abordagens medicamentosas disponíveis, algumas que podem inibir o apetite emergiram como uma solução atrativa, prometendo uma redução do apetite e, consequentemente, do peso corporal. Esses fármacos passaram a ser prescritos e utilizados de maneira mais abrangente como auxiliares para a perda de peso (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2019).

No entanto, a utilização indiscriminada desses medicamentos suscita uma série de preocupações, especialmente no que se refere aos riscos à saúde mental e física dos usuários, assim como às questões éticas envolvendo sua prescrição. As evidências científicas acerca da

eficácia a longo prazo desses medicamentos, além de seus efeitos colaterais, ainda são temas de intenso debate na comunidade médica e acadêmica (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2019).

Com base nas ciências metabólicas em seu estado da arte atual, sabe-se que o processo fisiológico de controle do peso corpóreo depende, fundamentalmente, de um balanço entre ingestão e gasto calórico, no qual o déficit energético é imprescindível quando o objetivo é reduzir o volume de adiposidade de um indivíduo. Esse déficit pode ser proporcionado pela redução na ingestão de calorias, ou devido ao aumento no consumo energético (realização de atividades físicas, por exemplo) do organismo em questão. (Krause, 2013)

Nesta obra, a abordagem adotada foi concentrada, especialmente, nas drogas que estão disponíveis no mercado farmacêutico mundial com a proposta de, supostamente, reduzir o peso corporal de pacientes obesos que apresentam comportamento alimentar incompatível com o controle e/ou remissão da doença.

É importante ressaltar que a prescrição dessas substâncias para manutenção da perda ponderal necessária no tratamento da obesidade deve ser iniciada, preferencialmente, em casos de falha da terapêutica não medicamentosa, em particular, a psicoterapia. (Crown, 2019)

Além disso, em outras condições psiquiátricas específicas que podem culminar em um comportamento alimentar não saudável, como o Transtorno Depressivo Major (TDM) e Transtorno do Pânico (TP), a meta deve ser tratar a patologia primária para, dessa forma, obter maior êxito no manejo dos sintomas relacionados à alimentação (Crown, 2019).

Em foco, o tratamento do Transtorno Alimentar Compulsivo Periódico (TCAP) tem como objetivo principal cessar a compulsão alimentar. Outros componentes do TCAP determinados no DSM-V também são passíveis de serem tratados, no entanto, a ênfase da terapêutica deve consistir em controlar os sintomas compulsivos alimentares e, secundariamente, busca-se planejar estratégias para redução do peso corporal (Crown, 2019).

Do ponto de vista clínico e farmacológico, trabalhos anteriores estudaram diversos antidepressivos com a finalidade de reduzir alimentação compulsiva, entretanto, houve resposta importante apenas em uma minoria das populações estudadas, e a perda de peso com uso de antidepressivos convencionais não foi significativa, mesmo com a redução e até abolição dos comportamentos compulsivos associados à ingestão de comida (Crown, 2019).

Consequentemente, outras classes de fármacos com efeitos direto ou indireto na modulação do apetite passaram a receber destaque nos estudos clínicos, como agonistas dopaminérgicos e noradrenérgicos (Crown, 2019).

É fundamental a compreensão do perfil de segurança e eficácia dessas drogas potencialmente anorexígenas a fim de proporcionar aos profissionais médicos uma escolha de medicamentos adequada para cada indivíduo, refletindo na redução ou abolição dos comportamentos alimentares compulsivos bem como na perda de peso e recomposição corporal.

Com base nessas perspectivas, manifesta-se a seguinte questão: As prescrições médicas, por vezes, modernas, longas e dispendiosas que estão sendo amplamente difundidas em alguns cenários da medicina possuem embasamento científico suficiente para serem emitidas segundo os parâmetros éticos e legais do exercício da profissão?

O objetivo deste estudo é compilar informações revisadas de diferentes fontes de ciência a fim de sugerir, de maneira sucinta, as possíveis condutas psicofarmacológicas mais adequadas para o tratamento da obesidade em diversos países, evidenciando a relação do tema com o panorama atual brasileiro.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

No panorama global, os fármacos inicialmente estudados para o tratamento da obesidade relacionada à compulsão alimentar foram os antidepressivos, os quais demonstraram eficácia no manejo do TCAP. Dentre as drogas estudadas, as seguintes apresentaram efetividade no tratamento deste transtorno alimentar: Fluoxetina, Fluvoxamina, Citalopram, Escitalopram, Bupropiona, Duloxetina, Lamotrigina, Sertralina e Atomoxetina. Observa-se que essas drogas podem reduzir ou até abolir comportamentos alimentares compulsivos (Crown, 2019).

Em contrapartida, os resultados de diminuição do peso corporal com uso dessas medicações não foram significativos na maior parte dos indivíduos, suscitando a necessidade de avaliar outras opções farmacológicas que fossem eficazes na compulsão alimentar e também na redução do volume de adiposidade do paciente obeso (Crown, 2019).

Com isso, em seguida aos antidepressivos, a Fenfluramina foi sugerida como possibilidade para o tratamento da obesidade, entretanto logo foi retirada do mercado devido a eventos adversos cardiovasculares evidenciados nos estudos (Crown, 2019).

A Sibutramina, na sequência, foi introduzida no contexto da perda de peso e manejo compulsivo alimentar, porém também foi removida das farmácias em alguns países por acarretar elevação da pressão arterial podendo ocasionar sérios problemas circulatórios (Crown, 2019).

Mais recentemente, as pesquisas têm abordado a classe das anfetaminas potenciais inibidores do apetite, em especial a Lisdexanfetamina (LDX), a qual apresentou resposta importante no comportamento compulsivo de alimentação, bem como moderada diminuição do peso corporal (Crown, 2019).

2.1 Diagnóstico da Obesidade e Sobrepeso

No Brasil, caracteriza-se obesidade como sendo uma doença crônica devido ao acúmulo excessivo de adiposidade que resulta na elevação de peso corporal e Índice de Massa Corpórea (IMC) igual ou superior a 30 (ABESO, 2024).

Tabela 1 - Classificação de Grau de Obesidade de Acordo com IMC

IMC (Kg/M2)	Classificação	Grau/Classe da Obesidade	Risco de Eventos Patológicos
< 18,5	Baixo Peso	0	Normal ou Elevado
18,5 - 24,9	Eutrófico	0	Normal

25-29,9	Sobrepeso/ Pré-obesidade	0	Pouco Elevado
30 - 34,9	Obesidade	I	Elevado
35 - 39,9	Obesidade	II	Muito Elevado
> ou = 40	Obesidade Grave	III	Muitíssimo Elevado

Fonte: Organização Mundial da Saúde (OMS)

No idoso (60 anos ou mais), o Ministério da Saúde compreende o IMC normal entre 22 e 27, pela diminuição da massa magra e maior chance de sarcopenia (ABESO, 2024).

Idealmente, recomenda-se que o IMC seja utilizado em conjunto com parâmetros de distribuição de gordura corporal, a fim de diagnosticar o excesso de adiposidade com maior precisão (ABESO, 2024).

2.2 Mecanismos Regulatórios da Fome e da Saciedade

A regulação do apetite nos organismo humano depende de fatores centrais (neuro-hormonais) e periféricos (hormonais, metabólicos ou vagais), além de sofrer influência de fatores psicológicos e sociais. (Fauci *et al.*, 2008)

De uma maneira geral, podemos classificar os sinalizadores envolvidos na fome e saciedade como orexígenos ou anorexígenos, conforme exposto no Quadro 1 e Quadro 2 (Fauci *et al.*, 2008).

Quadro 1 - Reguladores Centrais do Apetite

Orexígenos	Anorexígenos
Neuropeptídeo Y (NPY)	Transcriptor Relacionado à Anfetamina e Cocaína (CART)
Hormônio Concentrador de Melanina (MCH)	Hormônio Estimulador de Melanócitos (alfa-MSH)
Orexina	Serotonina
Peptídeo Agouti (AgRP)	Peptídeo semelhante ao Glucagon 1 (GLP-1)
Endocanabinoides (AEA/2-Ag)	

Fonte: Fauci *et al.*, 2008

Cada regulador apresentado na tabela acima possui um mecanismo de liberação e de ação no controle do apetite. Todo esse aparato central é interligado às vias Serotoninérgica, Catecolaminérgica, Endocanabinóide e Opióide de sinalização e responde aos estímulos periféricos de regulação da fome (Fauci *et al.*, 2008).

Os mecanismos anorexígenos centrais podem estar relacionados à clivagem da Proopiomelanocortina (POMC) produz α -MSH, que ativa os receptores MC4R e reduz o apetite, além de aumentar a termogênese (Cone, 2005; Heisler *et al.*, 2006). Já os peptídeos Cocaine and Amphetamine-Regulated Transcript (CART), estes atuam principalmente em receptores de dopamina no hipotálamo reduzindo o apetite (Bagnol *et al.*, 1999; Dube *et al.*, 2005; Smart & Brady, 2002).

O Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) se liga aos receptores GLP-1R, aumentando a sensação de saciedade direta e indiretamente, reduzindo a ingestão de alimentos e retardando o esvaziamento do estômago (Druker & Nauk, 2006; Nauk *et al.*, 2023); e a Serotonina interage com os receptores 5-HT_{2C} no hipotálamo, reduzindo a fome e promovendo a sensação de saciedade (Ma & Liu, 2022) (Stuber & Wise, 2016).

Classificados como Orexígenos, estão listados o Neuropeptídeo Y (NPY), que ativa os receptores Y₁ e Y₅ presentes em núcleos específicos, promovendo o aumento da ingestão alimentar (Tschöp *et al.*, 2000; Wang *et al.*, 2020); a Orexina, que interage com os receptores OX_{1R} e OX_{2R}, promovendo o aumento da ingestão de alimentos e a vigília. (Sakurai *et al.*, 1998; Jegu & Parent, 2013); a Melanocortina (MCH), a qual se liga aos receptores MCH_{1R} (MCH_{1R}), estimulando a ingestão alimentar e diminuindo o gasto energético (Marsh & Hollopper, 1999); o Peptídeo de Agouti (AgRP), responsável pelo bloqueio dos receptores MC4R, impedindo a ação do α -MSH o que pode levar ao aumento da ingestão de alimentos (Butler & Cone, 2002; Niswender & Schwartz, 2003); e os Endocanabinoides (Anandamida (AEA) e o 2- araquidonilglicerol (2-AG)), sinalizadores atuantes, principalmente, nos receptores CB₁, ocasionando o aumento do apetite e podendo resultar no armazenamento de gordura (Di Marzo *et al.*, 2004; Cota *et al.*, 2003).

Os mecanismos periféricos podem ser hormonais (Insulina, Leptina, Grelina ou Cortisol); metabólicos, como é o caso da glicose, em que se observa uma aumento do apetite na vigência da hipoglicemia; ou vagais, visto que o grau de distensão visceral do Trato Gastrointestinal (TGI) emite sinais vagais que estimulam ou reduzem a saciedade (Fauci *et al.*, 2008)

Quadro 2 - Reguladores periféricos do apetite

Orexígenos	Anorexígenos
Grelina	Leptina

Cortisol	Colecistocinina (CCK)
Sinal Vagal (com pouca distensão visceral)	Peptídeo Y (PYY)
	Glicose / Cetonas
	Insulina
	Sinal Vagal (com maior distensão visceral)

Fonte: Fauci *et al.*, 2008

A Grelina é um hormônio produzido majoritariamente no estômago e atua nos receptores próprios do tipo 1a (GHS-R1a) no hipotálamo, estimulando o apetite (Cummings *et al.*, 2001; Kojim *et al.*, 1999), e o Cortisol, sintetizado nas glândulas adrenais, liga-se aos receptores de glicocorticóides presentes no SNC podendo culminar numa maior ingestão de alimentos, especialmente, em situações de estresse crônico (Hirotsu *et al.*, 2010; Yehuda *et al.*, 2006).

No tecido adiposo é fabricada a Leptina, que atua em receptores Ob-R do hipotálamo enviando sinais perceptivos de saciedade (Fauci *et al.*, 2008).

A Colecistocinina (CCK) é liberada pelo TGI em resposta à presença de lipídios e proteínas, ela interage com receptores CCK-A produzindo a sensação de fastio (Liddle *et al.*, 1986; Rehfeld, 2003).

Após a ingestão de alimentos, o Peptídeo YY (PYY) é produzido pelas células intestinais e liberado na circulação a fim de enviar mensagem de plenitude ao cérebro (Batterham *et al.*, 2002) (Adriaens *et al.*, 2010).

A Insulina é um hormônio produzido pelo pâncreas que age sobre os receptores de insulina no hipotálamo e em outras áreas do cérebro. A ativação desses receptores influencia a ingestão de alimentos e o gasto energético, além de regular o metabolismo da glicose (Berglund *et al.*, 2012; Baskin *et al.*, 1999).

2.3 Principais Centros da Fome

O Hipotálamo é a neuro topografia mais relacionada aos comportamentos de fome ou saciedade de um indivíduo. Apresentando vários núcleos e áreas límbicas, algumas dessas estruturas são

diretamente associadas aos processos fisiológicos que controlam o apetite citados no tópico anterior (Hall, 2010).

Quadro 3 - Neuro topografia e funções do Hipotálamo

Hipotálamo Posterior		Hipotálamo Anterior	
Núcleo Dorsomedial	Estimulação Gastrointestinal	Núcleo Paraventricular	Saciedade
Núcleo Perifornical	Fome		Outros: Liberação de Ocitocina; Conservação de Água
	Outros: Raiva; Aumento da Pressão Arterial		
Núcleo Ventromedial	Saciedade		
	Outro: Controle Neuroendócrino		
Núcleo arqueado e Zona Paraventricular	Fome		
	Saciedade		
	Outro: Controle Neuroendócrino		
Hipotálamo Lateral	Fome		
	Outro: Sede		

Fonte: Hall, 2010

2.4 Mecanismo de Ação dos Psicoestimulantes no Controle do Apetite

Os fármacos psicotrópicos mais estudados para o tratamento da Obesidade e do Transtornos da Alimentares Compulsivos (BN/TCA/TCAP) têm como objetivo o controle de possíveis comorbidades primárias ou associadas e modular os reguladores centrais da fome (Crow, 2019). Normalmente são relacionados aos sistemas de monoaminas (Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSs), Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (ISRSN), Antidepressivos Tricíclicos (Amitriptilina), Antidepressivos atípicos (Bupropiona) ou Anfetaminógenos/Psicoestimulantes (Anfetaminas e derivados)); opióide (Antagonista de receptor μ) e/ou endocanabinóide (Antagonistas de receptor canábico). Além

destes, os anticonvulsivantes como topiramato também podem apresentar efeitos positivos no tratamento da patologia em questão. (Fauci *et al.*, 2008)

No Brasil, os fármacos aprovados para o manejo da obesidade são: sibutramina, orlistat, semaglutida e uma combinação de naltrexona com bupropiona. Em 2016, foi aprovado o Belviq (lorcaserina), no entanto, este teve seu registro cancelado devido algumas evidências que sugerem um potencial carcinogênico do princípio ativo. Alguns medicamentos estimulantes com efeitos anorexígenos, como lisdexanfetamina, metilfenidato e modafinila, também comercializados no Brasil, contudo a prescrição dessas drogas encontra-se limitada ao tratamento de patologias específicas e não está indicada para fins de emagrecimento (ANVISA, 2024).

O hipotálamo, especialmente os núcleos arcuato e paraventricular, desempenha um papel central na regulação do apetite. A ativação dopaminérgica e norepinefrinérgica induzida pelas anfetaminas inibe neurônios orexígenos que produzem NPY e Peptídeo Agouti (AgRP), reduzindo os sinais de fome. Simultaneamente, a ativação de neurônios anorexígenos que produzem pró-opiomelanocortina (POMC) e Transcriptor relacionado à Cocaína e Anfetamina (CART) promove a saciedade (Fisone *et al.*, 2004).

A modafinila interage de forma significativa com o sistema dopaminérgico, atuando no estriado, no núcleo accumbens e no córtex pré-frontal. Estas áreas são ricas em terminais de dopamina e são importantes na regulação do comportamento motivacional, incluindo o controle da ingestão de alimentos. Neurofisiologicamente, a modafinila atua bloqueando o transportador de dopamina (DAT), o que impede a recaptação desse neurotransmissor nas sinapses, resultando em um aumento da concentração extracelular de dopamina. Esse efeito é particularmente relevante no núcleo accumbens, uma área crucial do sistema de recompensa do cérebro, relacionada à redução da percepção de fome e à sensação de recompensa sem a necessidade de consumir alimentos (Volkow *et al.*, 2009). Além disso, a modulação da dopamina no córtex pré-frontal influencia as funções executivas, como o controle sobre os impulsos alimentares (Minzenberg; Carter, 2008).

Além da dopamina, a modafinila também influencia o sistema noradrenérgico, especialmente através da ativação da locus coeruleus, que é a principal fonte de projeções noradrenérgicas para o restante do SNC, incluindo o hipotálamo. O aumento da liberação de noradrenalina promovido pela modafinila atua em receptores adrenérgicos no hipotálamo, inibindo a atividade dos neurônios que promovem a fome, especialmente aqueles que expressam NPY/AgRP (Scammell; Saper, 2005).

A modafinila também tem um efeito significativo no sistema glutamatérgico, que é o principal sistema excitatório do cérebro. A ação da modafinila sobre a liberação de glutamato ocorre em áreas como o córtex pré-frontal e o hipotálamo, influenciando a regulação da saciedade e a modulação do comportamento alimentar. O aumento da sinalização glutamatérgica no hipotálamo contribui para a supressão do comportamento de busca por alimentos (Minzenberg; Carter, 2008).

Por fim, a modafinila atua também no sistema histaminérgico, aumentando a atividade dos neurônios do núcleo tuberomamilar (TMN) do hipotálamo. Os neurônios histaminérgicos do TMN se projetam para várias áreas cerebrais, incluindo o córtex e o sistema límbico, contribuindo para a regulação do estado de alerta e também para a supressão do apetite (Ishizuka *et al.*, 2008). A histamina pode atuar inibindo a atividade de neurônios hipotalâmicos que estimulam a fome, resultando em uma menor necessidade de ingestão alimentar (Ferraro *et al.*, 1997).

A anfepramona estimula o sistema noradrenérgico e dopaminérgico, influenciando principalmente o hipotálamo, o núcleo accumbens e o córtex pré-frontal, áreas que possuem uma alta densidade de terminais noradrenérgicos e dopaminérgicos. Ela atua como um agente simpaticomimético indireto, estimulando a liberação de noradrenalina e dopamina nos terminais nervosos e inibindo sua recaptação (Pi-Sunyer, 1993). A noradrenalina interage com os receptores adrenérgicos $\alpha 1$ e β , promovendo a ativação de vias que induzem a saciedade e inibem os sinais de fome. No núcleo arqueado do hipotálamo, a noradrenalina inibe os neurônios NPY/AgRP (Neuropeptídeo Y/Proteína Agouti Relacionada), que são conhecidos por estimular o apetite, e ativa os neurônios POMC (Pró-Opiomelanocortina), que promovem a saciedade (Morgan; Ralph, 2004). Isso leva à liberação de peptídeos anorexígenos, como o α -MSH, que se liga aos receptores MC4, resultando em redução do consumo alimentar.

A anfepramona também modula o sistema serotoninérgico, influenciando o raphe dorsal, uma região do tronco cerebral que é uma das principais fontes de serotonina no cérebro, com projeções para o hipotálamo e o córtex pré-frontal. Esse aumento na serotonina está associado à sensação de saciedade. A serotonina interage com os receptores 5-HT_{2C} no núcleo arqueado do hipotálamo, inibindo os neurônios NPY/AgRP e ativando os neurônios POMC (Lucas *et al.*, 1998)

A ação da anfepramona no hipotálamo lateral (HL) e no núcleo paraventricular (NPV) também é relevante para o controle da ingestão alimentar, pois a ativação dos receptores adrenérgicos nessas áreas diminui a liberação de orexinas, peptídeos que aumentam o apetite (Pi-Sunyer, 1993).

Além de seu efeito nas vias noradrenérgicas e serotoninérgicas, a anfepramona também modula o sistema de recompensa do cérebro. Ela eleva os níveis de dopamina no núcleo accumbens, o que reduz o valor de recompensa associado à ingestão de alimentos (Grilo *et al.*, 2022)

Ademais, a anfepramona também interfere no sistema hipotalâmico de controle energético, que inclui o núcleo arqueado e o núcleo paraventricular. Essas regiões integram sinais de nutrientes e hormônios que regulam o apetite, como leptina, insulina e grelina. A ação da anfepramona sobre o sistema noradrenérgico e dopaminérgico potencializa a resposta do núcleo arqueado aos sinais de leptina e insulina, hormônios que promovem a saciedade (Morgan; Ralph, 2004)

A bupropiona exerce seus efeitos principalmente em áreas do cérebro como o hipotálamo, núcleo accumbens, área tegmentar ventral (ATV) e o córtex pré-frontal. A bupropiona atua como um inibidor da recaptção de noradrenalina e dopamina, aumentando a disponibilidade desses neurotransmissores nas sinapses (Wegscheider *et al.*, 2014).

O efeito da bupropiona sobre o sistema de recompensa e a motivação alimentar também é notável, o aumento dos níveis de dopamina no núcleo accumbens promovido pela bupropiona diminui a sensação de recompensa associada à ingestão de alimentos (Greenway *et al.*, 2010). Isso é particularmente importante na redução da motivação para consumir alimentos, especialmente aqueles de alta palatabilidade, como doces e alimentos ricos em gordura. A bupropiona age de forma a reduzir a compulsão alimentar e a busca por recompensas associadas ao ato de comer, modulando a sensação de prazer e satisfação com a ingestão alimentar (Jackson *et al.*, 2015).

No núcleo arqueado, a bupropiona também influencia o controle hipotalâmico da saciedade, potencializando a resposta aos sinais anorexígenos, como os efeitos da leptina, que atua na inibição dos neurônios NPY/AgRP e na estimulação dos neurônios POMC. A ativação dos neurônios POMC leva à produção de α -MSH (hormônio estimulador de melanócitos), que interage com os receptores MC4 no hipotálamo, promovendo a redução do apetite e da ingestão alimentar (Silverstone *et al.*, 2015).

A fentermina é um medicamento utilizado no tratamento da obesidade devido à sua ação anorexígena, que promove a redução do apetite. Classificada como um simpaticomimético, a fentermina atua principalmente como um agonista dos receptores adrenérgicos, especialmente os receptores $\alpha 1$ e $\beta 1$ no sistema nervoso central (SNC) (Wegscheider *et al.*, 2014).

A lisdexanfetamina é um pró-fármaco que, após ser metabolizado no trato gastrointestinal, é convertido em dextroanfetamina, a forma ativa. A dextroanfetamina exerce seu efeito no sistema nervoso central, onde atua principalmente sobre três neurotransmissores: dopamina, noradrenalina e serotonina (DeVane *et al.*, 2010).

A modulação da atividade cerebral pela dextroanfetamina afeta diretamente o controle do apetite, além de reduzir a motivação para comer, especialmente alimentos ricos em calorias (Deane *et al.*, 2010). A lisdexanfetamina também pode aumentar o gasto energético, devido à ativação do sistema nervoso simpático, o que contribui para o aumento da termogênese e o metabolismo (Greenway *et al.*, 2010).

3. METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, com a finalidade de compilar e sintetizar os resultados de estudos sobre um tema específico ou questão, de forma metódica e organizada, contribuindo para expandir a compreensão sobre o assunto em questão (Mendes; Silveira; Galvão, 2008).

Foi realizada pesquisa bibliográfica, de maio a novembro de 2024, nas seguintes bases de dados: PubMed, UpToDate e Cochrane. Para a triagem dos artigos, foram utilizados os seguintes descritores articulados em conjuntos diferentes entre si com o operador booleano AND: “BUPROPION”, “AMPHETAMINE”, “LISDEXAMFETAMINE”, “MODAFINIL”, “PHENTERMINE” “STIMULANTS”, “WEIGHT LOSS”, “DRUG THERAPY”, “BINGE EATING DISORDER”, “OBESITY”, “NO BINGE EATING”, “APPETITE SUPPRESSION”, “MAZINDOL” e “AMFEPRAMONE”

Na seleção dos estudos, foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: a) artigos com textos completos disponíveis nos idiomas Inglês, Espanhol e Português; b) artigos publicados nos últimos 30 anos (1994 - 2024).

Foram excluídos os estudos que: a) Não foram relevantes para o trabalho; b) Não apresentavam psicoestimulantes como intervenção principal c) Abordavam de forma abrangente medicamentos antidiabéticos; d) Estavam duplicados ou possuíam informações demasiadamente repetidas, e) Publicados antes de 1994

A seleção dos artigos foi realizada em duas etapas: primeiro, foram examinados os títulos e resumos para a relevância inicial, seguida pela análise completa dos textos dos artigos selecionados.

As etapas do processo de apuração dos artigos apresentam-se sintetizadas na tabela a seguir (Tabela 2).

Tabela 2 - Síntese das Etapas do Processo de Apuração

	Encontrados	Lidos	Excluídos	Incluídos
Artigos Revisados	> 300	54	38	16

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na classe de fármacos abordada por este trabalho, com base nas pesquisas realizadas, observa-se que as principais drogas potencialmente moderadoras do apetite são: *Anfepramona*; *Bupropiona**; *Lisdexanfetamina*; *Modafinil* e *Fentermina*. (*Antidepressivo com ação catecolaminérgica)

Os compostos listados possuem capacidade de elevar níveis de dopamina (DA) e noradrenalina (NOR) nas neuro topografias relacionadas à regulação da fome e saciedade (principalmente no hipotálamo), podendo apresentar características de ação e conformações específicas.

Tabela 3 - Lista de Drogas Pesquisadas e Conclusão da Pesquisa

Droga	Artigo (ano)	Limitações/ Resultados	Resultados/Conclusão
Anfepramona	Suplicy <i>et al.</i> (2014)	174 mulheres obesas pós menopausa (129 completaram o estudo.) Receberam orientações dietéticas e nutricionais	Após o período de 52 semanas, os indivíduos que receberam as drogas apresentaram perda ponderal mais significativa nos grupos que receberam as drogas em relação ao placebo. A sibutramina apresentou maior associação à elevação da FC e na PAD em relação às outras drogas. Ansiedade e irritabilidade estiveram mais presentes no grupo que recebeu a anfepramona. Não foram relatadas reações adversas graves ao longo do período da pesquisa.
Anfepramona	Cercato <i>et al.</i> (2009)	69 pacientes obesos; Estudo dividido em duas fases com duração de 6	Após os 6 primeiros meses de estudo, a avaliação de parâmetros

		meses cada (incluindo uma etapa aberta e outra com cegamento); Os participantes receberam orientação dietética com déficit calórico proposto de 600 kcal Apenas 36 participantes concluíram o estudo após 01 ano.	físicos demonstrou uma perda ponderal significativamente superior no grupo que fez o uso da droga. Já na etapa seguinte, os pacientes que iniciaram no grupo controle e passaram a receber a anfepramona apresentaram perda de peso adicional importante ao final da pesquisa. A droga foi bem tolerada pelos indivíduos. As reações adversas foram mais presentes no grupo da droga apenas nos 3 primeiros meses e não foram relatadas reações adversas graves associadas à medicação.
Bupropiona	Jain <i>et al.</i> (2002)	Foram randomizados 392 pacientes obesos com sintomas depressivos que receberam placebo ou bupropiona em uma divisão 1:1 e receberam orientações nutricionais indicando alimentação com déficit energético moderado, a fim de avaliar possíveis alterações do peso corporal associado ao uso da substância. No entanto, a duração da pesquisa foi de 26 semanas, e as doses de bupropion foram otimizadas individualmente até o máximo de 400mg.	Ao final da análise de dados, observou-se diferença significativa entre os grupos tanto na perda ponderal média como na redução $>$ ou $=$ 5% do peso inicial de cada participante, evidenciando um potencial efeito emagrecedor relacionado ao tratamento proposto. A frequência de efeitos adversos foi similar entre os grupos, exceto pela sensação de boca seca que foi predominante no grupo da bupropiona. Durante o estudo 1 efeito adverso grave foi apresentado por um participante que recebeu bupropiona e desencadeou episódio convulsivo. Os pesquisadores sugeriram correlação direta da condição indesejada com o uso da droga.
Bupropiona	Anderson <i>et al.</i> (2002)	327 pacientes foram randomizados em 3 grupos, e receberam placebo ou 300 mg ou 400 mg de bupropiona por 24 semanas, além de	Ao comparar os dados finais à linha de base, percebeu-se perda ponderal significativa nos pacientes que fizeram uso da bupropiona na dose de

		orientações dietéticas e de atividade física. Destes, 227 concluíram as 24 semanas e 192 prolongaram o tratamento.	400mg em relação ao placebo e ao grupo que recebeu 300 mg. Elevações na pressão arterial foram relatadas e solucionadas com a interrupção do tratamento. A frequência de efeitos adversos foi semelhante entre os grupos estudados.
Bupropiona	Grilo <i>et al.</i> (2022)	136 pacientes com idades entre 18 e 70 anos e IMC entre 30 e 50 kg/m ² que preencheram critérios de compulsão alimentar foram submetidos a um tratamento com terapia comportamental associada ou não à utilização da bupropiona/naltrexona ou placebo. Mais de 80% dos participantes concluíram o estudo que teve duração de 16 semanas.	O estudo concluiu que a taxa de remissão do TCA foi significativamente maior no grupo que recebeu a medicação em relação ao placebo e a combinação da terapia medicamentosa com o manejo comportamental apresentou resultados mais robustos em comparação com as medidas isoladas. No entanto, não foi observada perda de peso significativa associada ao uso da medicação.
Bupropiona	Grilo <i>et al.</i> (2023)	66 pacientes que responderam ao tratamento inicial do TCA com a associação naltrexona/bupropiona em um estudo anterior, foram re-randomizados para receberem placebo ou naltrexona/bupropiona a fim de avaliar a manutenção da resposta terapêutica por 3 meses.	Em contraste com a resposta inicial, os pacientes que fizeram uso da medicação apresentaram perda ponderal significativamente maior em relação ao controle.
Fentermina	Márquez-Cruz, M. <i>et al.</i> (2021)	A pesquisa multicêntrica realizada com 932 mexicanos obesos (80% mulheres obesas grau I e sedentárias) sem comorbidades descompensadas receberam doses diárias de 15 ou 30 mg de fentermina e foram orientados a consumirem uma dieta restrita e realizarem 20 minutos de atividade física por dia, com avaliação e coleta de	Uma perda ponderal de 4 e 7 kg foi observada no terceiro e sexto mês no grupo que recebeu 15mg, já o grupo que recebeu 30 mg de fentermina reduziu o peso médio em 5,8 e 8,4 kg no mesmo período. Perdas superiores a 5% do peso inicial foram observadas em 76% dos participantes do primeiro e 82,2% dos indivíduos do segundo grupo, evidenciando uma

		dados aos 3 e 6 meses de tratamento. Não foi realizado controle com grupo placebo.	resposta eficaz a longo prazo no manejo da obesidade.
Fentermina	Kim <i>et al.</i> (2006)	O estudo coreano duplo-cego randomizou 68 adultos com IMC superior a 25kg/m ² , entre homens e mulheres para receberem 37,5 mg de fentermina HCL ou placebo por 14 semanas.	36 pacientes finalizaram todo o período do estudo. A pesquisa revelou uma diferença significativa na perda ponderal e na redução da medida de circunferência abdominal entre os participantes que receberam a fentermina e o placebo, no entanto, as reações adversas também foram mais frequentes no grupo que recebeu a droga.
Fentermina	Aronne <i>et al.</i> (2013)	756 pacientes foram randomizados em 7 grupos em ratio de aproximadamente 1:1 para receberem placebo, fentermina 7,5 mg, fentermina 15 mg, topiramato 46 mg, topiramato 92 mg, fentermina/topiramato 7,5 + 46 mg, ou fentermina/topiramato 15 + 92 mg, por 28 semanas. Dos 756 participantes que iniciaram o estudo, 541 concluíram as 28 semanas.	Ao final do período, foi observado que os grupos que receberam fentermina associada ao topiramato atingiram uma porcentagem de perda ponderal significativamente superior em relação aos que receberam monoterapias ou placebo. Sugeriu-se também um possível efeito protetor do topiramato em relação aos parâmetros cardiovasculares, pois a FC dos grupos que receberam fentermina isoladamente apresentou elevação, em contraste com o decréscimo desse parâmetro nos outros grupos.
Fentermina	Hendricks; Greenway (2011)	O estudo comparou, por meio de questionários, 35 pessoas que estavam em uso da fentermina com a finalidade de emagrecimento e interromperam o uso abruptamente a 35 indivíduos que nunca fizeram uso da droga. As pontuações dos grupos também foram comparadas às de de adictos em anfetaminas.	O estudo concluiu que não houve diferença significativa entre as pontuações de cada grupo de indivíduos estudados, e ambos os grupos apresentaram discrepância importante em relação aos adictos.
Lisdexanfetamina	Mcelroy <i>et al.</i> (2015)	260 adultos entre 18-55	Observou-se uma redução

		anos, IMC entre 35-45 kg/m ² e com critérios preenchidos para TCA/TCAP foram randomizados em 4 grupos que receberam placebo, 30, 50, ou 70 mg de lisdexanfetamina por 11 semanas.	significativa na frequência de episódios compulsivos associados à alimentação e, secundariamente, o estudo concluiu que a perda de peso média foi mais pronunciada nos grupos que fizeram uso da droga em relação ao placebo, não observando diferença na perda de peso entre os grupos que receberam 50 e 70 mg da droga. A perda ponderal foi de -0,1; -3,1; -4,9 e -4,9 kg nos grupos que receberam placebo, 30, 50 e 70 mg respectivamente.
Lisdexanfetamina	Mcelroy <i>et al.</i> (2017)	O estudo buscou avaliar a eficácia da lisdexanfetamina no tratamento de manutenção do TCA/TCAP. Para mensurar tal resposta, a pesquisa foi dividida em 2 fases, sendo uma fase inicial com 411 pessoas que receberam lisdexanfetamina em dose otimizada (50-70 mg/ dia) por 12 semanas, seguida de uma segunda fase de 26 semanas onde os pacientes que responderam a lisdexanfetamina no tratamento do TCA foram randomizados para receberem placebo ou a droga durante o período estipulado.	Inicialmente, a perda ponderal média apresentada pelos pacientes durante a primeira fase foi de -5,43 kg e a FC foi elevada em 6,64 bpm. Em seguida, observou-se que, ao final da segunda fase, os pacientes que receberam a droga apresentaram significativamente menos recaídas compulsivas do que aqueles que receberam o placebo. Ademais, a manutenção da perda de peso no grupo que recebeu a droga foi, aproximadamente, o dobro daquela apresentada pelo controle, evidenciando impacto significativo da intervenção a médio/longo prazo no manejo da compulsão alimentar e na perda de peso da população estudada.
Lisdexanfetamina	Guerdjikova <i>et al.</i> (2016)	50 pacientes entre 18-55 anos com critérios preenchidos para TCA/TCAP foram randomizados para receberem lisdexanfetamina (20-70 mg/ dia) ou placebo por	Dos 50 indivíduos que iniciaram a pesquisa, 27 concluíram o estudo. No entanto, a redução média de peso, IMC e taxa de triglicerídeos foi significativamente mais pronunciada nos grupos

		12 semanas.	que receberam a droga em comparação ao placebo. A redução dos níveis de triglicerídeos observada no grupo da lisdexanfetamina levou o autor a sugerir um possível efeito cardioprotetor associado ao tratamento com a droga em questão.
Modafinila	Mcelroy <i>et al.</i> (2015)	60 pacientes entre 18-65 anos com IMC = ou > 25 kg/m ² e critérios preenchidos para TCA foram randomizados para receberem placebo ou modafinila (150-250 mg) por 10 semanas.	55 pacientes concluíram o estudo e observou-se uma redução importante na frequência de episódios compulsivos pelo grupo que recebeu a modafinila em relação ao placebo. Além disso, os autores consideraram significativa a diminuição do valor de IMC nos pacientes que receberam a droga em relação ao placebo. Nervosismo, agitação e boca seca foram os principais efeitos adversos relatados e não foram descritos efeitos adversos graves.
Modafinila	Chapman <i>et al.</i> (2018)	113 paciente obesos e portadores de Apnéia Obstrutiva do Sono, pesando menos de 130 kg foram randomizados em 2 grupos que receberam placebo ou modafinila em proporção de 1:1 por 6 meses.	Dos 113 iniciais, 87 participantes finalizaram o estudo. A pesquisa observou que a porcentagem de indivíduos que perderam 5% ou mais e 10% ou mais do peso inicial foi mais de 2x superior no grupo que fez o uso da modafinila. Efeitos adversos graves foram relatados em 9 pacientes do grupo que recebeu a droga e 5 do controle, no entanto, os autores afirmam que não houve relação íntima entre o surgimento desses efeitos e a utilização da modafinila.
Modafinila	Vaishnavi <i>et al.</i> , (2006)	A pesquisa teve início com uma fase aberta onde 66 pacientes que preenchiam critérios para	41 pacientes concluíram as 2 fases do estudo. Ao final da pesquisa, a perda ponderal média do

		depressão maior com fatores atípicos receberam modafinila (100-400 mg) por 12 semanas e, após esse período, os indivíduos foram randomizados para uma segunda fase onde um grupo receberia modafinila e o outro receberia placebo por mais 12 semanas.	grupo que recebeu a modafinila foi de - 2,25 kg, em contraste com o ganho de aproximadamente 700g no controle, sendo considerada pelo autor uma variável de impacto importante. Não foram relatados efeitos adversos graves, e, apesar de ter sido observada uma elevação na FC, não houve variação significativa da PA no grupo que recebeu a modafinila.
--	--	--	--

4.1 Anfepramona (Dietilpropiona)

A anfepramona ou dietilpropiona é uma droga antiobesidade com propriedades anorexígenas que age aumentando a liberação de noradrenalina na fenda sináptica de neurônios hipotalâmicos, estimulando receptores noradrenérgicos e inibindo a fome. Atualmente, a droga não possui registro ativo na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e não pode ser prescrita, no entanto, já foi amplamente utilizada no Brasil com a finalidade de tratar obesidade (Suplicy *et al.*, 2014).

Em 2014, foi publicado no Jornal Internacional da Obesidade (IJO/ Nature) uma pesquisa ligada a Universidade Federal do Paraná (UFPR) que comparava os efeitos de 5 drogas de ação central no tratamento da obesidade. Nesse estudo, 174 mulheres obesas e em pós menopausa foram randomizadas em 6 grupos de 28 a 30 indivíduos, os quais receberam dietilpropiona (DEP), femproporex (FEN), mazindol (MZD), sibutramina (SIB), fluoxetina (FXT) ou placebo (PCB) por 52 semanas (Suplicy *et al.*, 2014).

Das 174 participantes que iniciaram o tratamento, 129 completaram o estudo (PCB = 15; DEP = 23; FEN = 23; MZD = 24; SIB = 24 e FXT = 20) e os resultados finais foram comparados às respectivas linhas de base. A perda ponderal ao final do período foi significativamente maior no grupo que recebeu a anfepramona em relação ao controle, e os dados obtidos comparados a linha de base estão dispostos na Tabela 4 (Suplicy *et al.*, 2014).

Tabela 4 - Resultados Semana 52 - Linha de Base

Característica/ Efeitos Adversos	PCB	DEP	FEN	MZD	SIB	FXT
-------------------------------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Peso (kg)	-3.1	-10	-7.8	-7.4	-9.5	-2.5
Peso (%)	-3.6	-11.6	-8.6	-8.3	-10.8	-2.8
IMC (kg/m²)	-1.2	-3.9	-3.0	-3.0	-3.4	-1.0
Cintura (cm)	-2	-8.6	-6.6	-5.2	-6.8	-1.1
FC (bpm)	-2.6	-0.8	+2.9	+3	+6	-1
PAS (mmHg)	-0.5	-3.2	-3.6	-2.5	-2.8	-1.5
PAD (mmHg)	+0.6	+0.5	+1.6	-0.1	+2.4	-1.5

Fonte: Suplicy *et al.*, 2014

Os dados obtidos ao final da pesquisa evidenciaram uma perda ponderal média superior a 5% do peso inicial nos grupos que receberam DEP, FEN, MZD e SIB, enquanto o grupo tratado com FXT apresentou uma perda inferior ao PCB. A DEP e a SIB apresentaram perdas ponderais similares entre si, no entanto, a sibutramina foi associada a uma elevação mais significativa na frequência cardíaca e na pressão arterial diastólica em comparação às outras drogas (Suplicy *et al.*, 2014).

Os efeitos adversos foram mais frequentes nos grupos que receberam as drogas em relação ao controle e não houveram reações graves ao longo do período em que foi realizada a pesquisa. Boca seca, cefaléia, ansiedade, constipação e insônia foram os efeitos deletérios mais relatados. Irritabilidade e ansiedade estiveram mais presentes no grupo que recebeu anfepramona (Suplicy *et al.*, 2014).

A eficácia do tratamento com a dietilpropiona também foi avaliada por Cercato, *et al.* em uma pesquisa publicada no ano de 2009, na qual foram randomizados 69 pacientes obesos (IMC entre 30 e 45 kg/m²) em 2 grupos de 37 e 32 indivíduos que receberam 100 mg de dietilpropiona por dia ou placebo respectivamente, e receberam orientação dietética com déficit energético de 600 kcal em relação ao gasto energético estimado individualmente (Cercato *et al.*, 2009).

O desenho do estudo propôs uma divisão em duas fases, sendo a primeira uma fase duplo-cega e controlada nos 6 primeiros meses, seguida de uma fase aberta na qual todos receberam a droga por 6 meses adicionais, completando 1 ano de seguimento. Contudo, dos 69 pacientes que iniciaram o estudo, apenas 30 do grupo que recebeu a droga e 22 do controle concluíram a primeira fase e, somente 36 pacientes completaram as duas etapas (Cercato *et al.*, 2009).

Os dados obtidos na avaliação aos 6 meses comparados à linha de base permitiram inferir que a perda de peso foi significativamente maior no grupo que recebeu a anfepramona em relação ao placebo, apresentando uma perda média de 9.8% do peso inicial no grupo que recebeu e 3.2% no grupo controle (Tabela 5). Ainda nessa avaliação, percebeu-se uma perda ponderal = ou > que 5% em 25% dos pacientes que receberam placebo em comparação com 67.6% dos que receberam dietilpropiona, e foi = ou > 10% do peso inicial em 3.13% dos pacientes controle em contraste com 51.3% do grupo que fez uso da droga (Cercato *et al.*, 2009).

Tabela 5 - Comparação da Perda de Peso e Redução da Circunferência Abdominal

Característica	Placebo (n = 22)	Dietilpropiona (n = 30)
Peso (kg)	-3.1	-9.3
Cintura (cm)	-2.3	-8.8

Fonte: Cercato *et al.*, 2009

Durante a etapa aberta, 48 dos participantes que concluíram a primeira fase receberam dietilpropiona por mais 6 meses e 75% deles finalizaram os 12 meses de estudo. Os resultados evidenciaram que os participantes que iniciaram no controle e completaram a fase aberta perderam, em média, 3.6 kg adicionais nos meses 7-12 em comparação com 0.8 kg perdidos no mesmo período pelos pacientes que iniciaram utilizando a droga (Cercato *et al.*, 2009).

As reações adversas mais comuns relatadas foram boca seca e insônia e ocorreram mais frequentemente no grupo que recebeu a droga, no entanto essa diferença só foi significativa nos 3 primeiros meses do estudo, após esse período a frequência de efeitos adversos apresentada foi similar em ambos os grupos. Não houve diferença significativa entre risco cardiovascular estimado de cada grupo ao final dos 12 meses, com exceção do valor dos triglicerídeos que apresentou uma redução importante no grupo da dietilpropiona, e também não houve diferença relevante entre os grupos na escalas adotadas para avaliar sintomas ansiosos e depressivos (Cercato *et al.*, 2009).

4.2 Bupropiona

Uma droga bastante estudada no cenário das desordens alimentares e da perda de peso é a bupropiona, um medicamento da classe dos antidepressivos mas com características atípicas, visto que seu mecanismo de ação se dá, principalmente, pela inibição da recaptura de noradrenalina e dopamina no hipotálamo, estimulando neurônios POMC associados ao mecanismo da leptina que produzem efeitos anorexígenos (Jain *et al.*, 2002) (Grilo *et al.*, 2022).

Em 2002, foi publicado um estudo multicêntrico e duplo cego no qual foram randomizados 327 pacientes em 3 grupos que receberam placebo ou 300 mg ou 400 mg de bupropiona de liberação prolongada, por 24 semanas, além de instruções dietéticas de baixa caloria e aconselhamento para prática de exercícios físicos.

Do total de participantes, 227 completaram 24 semanas, e 192 prolongaram o seguimento até 48 semanas. A porcentagem média do peso inicial perdida pelos grupos foi de 5%, 7,2% e 10,1% nos grupos que usaram placebo, 300 mg e 400 mg respectivamente, e a taxa de pacientes que apresentaram perda superior a 5% e 10% está descrita na Tabela 6 (Anderson *et al.*, 2002).

Tabela 6 - Comparação de Perda de Peso Após 24 Semanas

% Peso Perdido (24 semanas - linha de base)	Placebo (%)	300 mg Bupropiona (%)	400 mg Bupropiona (%)
> ou = 5%	46%	59%	83%
> ou % 10%	20%	33%	46%

Fonte: Anderson *et al.*, 2002

Os efeitos colaterais mais prevalentes foram alterações laboratoriais, cefaléia, queixas respiratórias, náusea, queixas cutâneas e do trato gastrointestinal. Elevações na pressão arterial também foram relatadas (com melhora após interrupção do tratamento), no entanto, não houve diferença significativa entre os grupos quanto a frequência de efeitos adversos, e não foram relatados efeitos adversos graves (Anderson *et al.*, 2002).

No mesmo ano, Jain, *et al.* publicou uma pesquisa que avaliava a perda de peso relacionada ao tratamento com bupropiona de liberação prolongada em paciente obesos com sintomas depressivos. Diante disso, 392 pacientes obesos e com sintomas depressivos foram randomizados em porcentagem de 1:1 para receberem, por 26 semanas, placebo ou 300 mg de bupropiona (com progressão para 400 mg a partir da semana 12, e todos receberam aconselhamento nutricional com déficit energético moderado (500kcal a menos que a necessidade estabelecida pelos pesquisadores). A perda de peso evidenciada está exposta na tabela (Jain *et al.*, 2002).

Tabela 7 - Perda de Peso em Pacientes Obesos com Sintomas Depressivos

Perda Ponderal (semana 26 - linha de base)	Placebo	Bupropiona
Média (kg)	-1.7 kg	-4.4 kg

> ou = 5%	28%	50%
-----------	-----	-----

Fonte: Jain *et al.*, 2002

A frequência no surgimento de efeitos adversos foi similar nos 2 grupos, exceto pela sensação de boca seca que foi predominante no grupo que recebeu a bupropiona (9% vs 1% placebo). Reações adversas graves foram relatadas em 1% dos pacientes que receberam a droga e 3% no controle. Um dos efeitos deletérios apresentados pelo grupo que recebeu a bupropiona foi uma convulsão, e os pesquisadores afirmaram possível correlação direta desta com o medicamento (Jain *et al.*, 2002).

Em dezembro de 2021, a ANVISA aprovou o Contrave(R), um novo medicamento antiobesidade que consiste numa associação da bupropiona com a naltrexona, um antagonista opióide, e atualmente segue com registro ativo na agência podendo ser prescrito no Brasil como adjuvante no tratamento da obesidade. A combinação apresentada tem como finalidade estimular neurônios pró-opiomelanocórticos no hipotálamo produzindo um efeito anorexígeno (bupropiona) e bloquear o feedback que inibe o mecanismo POMC (opióide) com a ação da naltrexona (ANVISA, 2024) (Grilo *et al.*, 2022).

Um estudo duplo-cego publicado no Jornal Americano de Psiquiatria avaliou a eficácia e segurança dessa medicação, associada ou não à Terapia Cognitivo Comportamental (TCC), no tratamento de pacientes obesos que preenchiam critérios para TCA. Nessa pesquisa, 136 pacientes entre 18 e 70 anos, com IMC entre 30 e 50 kg/m² e diagnóstico de TCA segundo o DSM-V-TR foram randomizados em 4 grupos, que receberam placebo (n = 34), naltrexona/bupropiona SR (n = 32), TCC + placebo (n = 35), ou TCC + naltrexona/bupropiona SR (n = 35) por 16 semanas (Grilo *et al.*, 2022).

Ao final do período, 81.7% dos pacientes concluíram o seguimento e foram avaliados pelos pesquisadores, a fim de comparar os dados obtidos à linha de base. Diante dos resultados, percebeu-se que a medicação não estava associada a uma menor frequência de episódios alimentares compulsivos em relação ao placebo, e a taxa de remissão do TCA foi significativamente maior nos grupos que utilizaram naltrexona/bupropiona, evidenciando que tanto a intervenção medicamentosa quando a não medicamentosa são superiores ao placebo na remissão do TCA e, a combinação dessas intervenções é mais eficaz em comparação a estas isoladas. Em contrapartida, não foi observada diferença significativa na perda de peso associada ao uso da medicação (Grilo *et al.*, 2022).

No ano seguinte, os pesquisadores publicaram uma sequência do estudo a fim de avaliar a resposta da naltrexona/bupropiona SR na manutenção terapêutica de pacientes que responderam ao tratamento inicial (apresentaram pelo menos 65% de redução na frequência de episódios alimentares compulsivos no último mês). Sessenta e seis pacientes que responderam ao tratamento no estudo anterior foram re-randomizados em 2 grupos, que receberam placebo (n = 34) ou naltrexona/bupropiona (NB) (n = 32) por 3 meses (Grilo *et al.*, 2023).

Em contraste com os resultados obtidos na pesquisa inicial, os pacientes que receberam a medicação apresentaram perda ponderal significativamente maior em comparação com o controle (Tabela 8) e a porcentagem de participantes que atingiram perda = ou > 5% do peso inicial foi significativamente maior no grupo NB em relação ao placebo (22% vs. 3%) (Grilo *et al.*, 2023).

Tabela 8 - Semana 16 - Linha de Base

Característica	Placebo	NB
Peso (kg)	+1.09	-2.66
IMC (kg/m ²)	+0.39	-1.04
Perda = ou > 5%	3%	22%

Fonte: Grilo *et al.*, 2023

4.3 Fentermina

A fentermina é um agente moderador do apetite de baixo custo com ação simpaticomimética e foi descrita como um dos principais tratamentos para perda de peso no México e nos Estados Unidos. O uso dessa droga no tratamento da obesidade é recomendado a curto prazo (cerca de 12 semanas) em doses de 15 ou 30 mg e deve ser acompanhado de mudanças no estilo de vida, incluindo prática de atividades físicas e restrição calórica (Márquez-Cruz *et al.*, 2021).

Em seu estudo, Márquez-Cruz, M. *et al.* sugeriu um desenho prospectivo, multicêntrico, sem grupo controle com 932 participantes mexicanos obesos (80% mulheres, obesas grau I e sedentárias) de idade superior a 18 anos e IMC maior que 30kg/m² sem condições clínicas descompensadas ou uso concomitante de outras drogas anorexígenas. Esses pacientes foram orientados a realizarem 20 minutos de exercícios e a seguirem uma dieta de 1500 kcal por dia, e entre os parâmetros avaliados, destacam-se o Peso, o IMC, o percentil de perda de peso (menor

que 5%, entre 5 e 10% ou maior que 10%), a circunferência abdominal, e impactos cardiovasculares (Márquez-Cruz *et al.*, 2021).

Os pesquisadores relataram dados coletados aos 3 e aos 6 meses após o início do estudo, os quais foram comparados entre si e também com a avaliação inicial (linha de base) dos participante subdivididos entre os que receberam dose diária de 15mg (n=400) ou 30 mg (n=532) de fentermina (terfamex) (Márquez-Cruz *et al.*, 2021).

O grupo que recebeu 15 mg apresentou uma redução média de peso superior 4 kg e próximo a 7 kg (6.9) ao final dos 3 e 6 meses, respectivamente, enquanto os valores médios de perda ponderal com o tratamento de 30mg foram: -5.8kg com 3 meses e -8.4kg aos 6 meses de tratamento (Márquez-Cruz *et al.*, 2021).

De uma maneira geral, o estudo considera respondedores ao tratamento aqueles pacientes que obtiveram perda de peso acima de 5% do seu peso inicial nos 3 primeiros meses, e essa amostra correspondeu a 49.9% dos sujeitos dos grupo de 15mg e 62.3% daqueles que fizeram uso diário de 30mg (Márquez-Cruz *et al.*, 2021).

Uma nova avaliação foi realizada ao final dos 6 meses e demonstrou uma efetividade de 76.7% no primeiro e 82.2% no segundo grupo respectivamente, evidenciando que o tratamento ampliado para 6 meses pode propiciar resultados mais significativos tanto para pacientes que responderam aos primeiros 3 meses quanto aos pacientes que não atingiram resposta inicial satisfatória (Márquez-Cruz *et al.*, 2021).

Outrossim, o tratamento medicamentoso proposto (em ambas as doses) associado a orientações dietéticas e prática de exercícios físicos demonstrou impacto positivo, também, na gordura visceral, pressão arterial e glicemia dos pacientes (Márquez-Cruz *et al.*, 2021).

Ademais, nota-se que a diferença na perda ponderal entre os grupos de 15 e 30mg foi importante nos 3 primeiros meses, porém doses mais altas não foram significativamente mais eficazes no tratamento de 24 semanas. A tolerância ao efeito da droga foi estimada em apenas 10% no período entre 3 e 6 meses, com base nas taxas de reganho de peso (Márquez-Cruz *et al.*, 2021).

Além disso, a fentermina não elevou a frequência cardíaca ou a pressão arterial dos pacientes ao longo do estudo, e os efeitos adversos mais comuns foram: boca seca, estresse, ansiedade, insônia, aumento paradoxal do apetite e/ou dores de cabeça ou no corpo. Estes efeitos foram mais presentes no grupo que fez uso de 30mg, sugerindo correlação dose-dependente (Márquez-Cruz *et al.*, 2021).

Por outro lado, a alta taxa de perda de seguimento e a ausência de um grupo controle podem ter sido fatores limitantes para uma análise mais clara dos resultados, evidenciando a necessidade de mais estudos abordando o tema (Márquez-Cruz *et al.*, 2021).

Anteriormente, em 2006, um estudo coreano duplo-cego e randomizou 68 adultos, entre homens e mulheres, com IMC superior a 25 kg/m² (valor determinante de obesidade em asiáticos na época) para receberem fentermina HCl (37,5 mg) ou placebo por 14 semanas e, ao final do estudo foram mensurados parâmetros avaliativos da perda ponderal, como peso e circunferência abdominal, e também a ocorrência de efeitos adversos (Kim *et al.*, 2006).

Os resultados obtidos evidenciaram diferença significativa na perda de peso e na redução da circunferência abdominal entre o grupo que recebeu fentermina e o controle (ver tabela). As reações adversas foram mais frequentes no grupo que recebeu a droga (96.6% vs. 75% no placebo) e as queixas mais comuns foram boca seca, insônia, cefaléia e tontura. No entanto, não foram relatados efeitos adversos graves durante o estudo (Kim *et al.*, 2006).

Média de alteração nos parâmetros avaliados após a conclusão das 14 semanas em relação à linha de base:

Tabela 9 - Comparação entre redução de circunferência entre grupos de observação

Categoria	Fentermina (n=24)	Placebo (n=12)
Peso (kg)	-7.5 (2.7)	-3.1(3.2)
Circ. Abdominal (cm)	-7.3 (3.3)	-3.3 (4.7)
PAS (mmHg)	-3,1 (12.5)	+2.2 (8.5)
PAD (mmHg)	+4.1 (9)	+7.3 (8.1)

Fonte: Kim *et al.*, 2006

Nota: Dos 68 participantes que iniciaram o estudo, apenas 36 deles concluíram as 14 semanas.

Alguns estudos também sugerem a possibilidade de associar fentermina e topiramato (antagonista de receptor NMDA) com a finalidade de obter uma perda de peso mais eficaz. Em 2013, Aronne, *et al.* avaliou as respostas de 756 indivíduos obesos (IMC = ou > 30 kg/m² ou >26.99 com comorbidade associada) às drogas associadas ou em monoterapia e as comparou ao placebo (Aronne *et al.*, 2013).

Os 756 participantes foram randomizados em 7 grupos, que receberam placebo (PCB) (n = 109), fentermina (PHEN) 7.5 mg (n = 109), PHEN 15 mg (n = 108), topiramato (TPM ER) 46 mg (n = 108), TPM ER 92 mg (n = 107), PHEN/TPM ER 7.5/46 (n = 107) ou PHEN/TPM

ER 15/92 (n = 108) por 28 semanas, a fim de avaliar a porcentagem de perda de peso e o sucesso em atingir perdas acima de 5% do peso inicial em cada grupo (Aronne *et al.*, 2013).

Os dados foram obtidos em avaliações periódicas a cada 4 semanas e, ao final, foram comparados à linha de base. Do total de 756 pacientes que iniciaram o estudo, 541 deles concluíram todas as visitas e as principais causas de descontinuação foram efeitos adversos (12.4%) e perda do seguimento (8.7%). Efeitos adversos sérios foram observados em 7 pacientes, no entanto, nenhuma dessas reações apresentou relação com o uso da medicação. Os grupos que fizeram uso da fentermina em monoterapia experienciaram um aumento da frequência cardíaca (FC), enquanto que os outros grupos apresentaram decréscimo no mesmo parâmetro, sugerindo um efeito preventivo do topiramato na elevação da FC (Tabela 10) (Aronne *et al.*, 2013).

Tabela 10 - Parâmetros Cardiovasculares: Semana 28 - Linha de Base

Característica	PCB	PHEN 7.5 mg	TPM ER 46 mg	PHEN/ TPM ER 7.5/46 mg	PHEN 15 mg	TPM ER 92 mg	PHEN/ TPM ER 15/92
FC (bpm)	-1.9	+0.9	-3.8	-1.6	+1.1	- 4.5	-1.6
PAS (mmHG)	-1.8	-3.3	-6.8	-7.0	-3.5	-6.4	-5.2
PAD (mmHg)	- 0.7	-1.5	-2.6	-2.2	-0.9	-3.9	-2.0

Fonte: Aronne *et al.*, 2013

A perda ponderal ao final das 28 semanas atingiu porcentagens significativamente superiores nos grupos PHEN/TPM ER em relação às monoterapias e ao placebo (Tabela 11). No mesmo período, mais da metade dos pacientes que fizeram uso das drogas combinadas atingiram perda igual ou superior a 5% do peso inicial (Aronne *et al.*, 2013).

Tabela 11 - Parâmetros Antropométricos: Semana 28 - Linha de Base

Característica	PCB	PHEN 7.5 mg	TPM ER 46 mg	PHEN/ TPM ER 7.5/46 mg	PHEN 15 mg	TPM ER 92 mg	PHEN/ TPM ER 15/92
Peso (kg)	-1.5	- 5.3	- 4.7	- 8.3	- 6	- 6.4	- 9.0
Perda = ou > 5% (%)	15.5	43.3	39.2	62.1	46.2	48.6	66
Cintura (cm)	-3.3	-6.4	-5.4	-8.8	-6.6	-6.2	-8.7

Fonte: Aronne *et al.*, 2013

Devido a sua semelhança química com a anfetamina, é possível que se questione o potencial da fentermina em causar dependência. Diante disso, foi incluída nesta revisão uma pesquisa publicada no *Jornal Americano de Terapeutas*, em 2011, a qual comparou 35 pacientes que estavam em uso da fentermina para programas de emagrecimento e interromperam o uso abruptamente a 35 indivíduos que nunca fizeram uso do medicamento, por meio da utilização de questionário adaptados para sintomas de abstinência de anfetaminas. Os resultados obtidos também foram comparados aos dados publicados referentes a adictos à anfetamina (Hendricks *et al.*, 2011).

Após a análise dos dados, Hendricks, et al. observou que não houve diferença de itens ou de pontuação no questionário entre 2 grupos estudados, e evidenciou uma discrepância importante entre as pontuações individuais e totais dos indivíduos que interromperam o uso da fentermina em comparação com dados obtidos de dependentes de anfetamina (Hendricks *et al.*, 2011).

4.4 Lisdexanfetamina

A lisdexanfetamina, uma pró-droga de liberação prolongada da dextroanfetamina, recebeu destaque nos últimos anos como opção terapêutica em pacientes portadores de TCA/TCAP devido ao seu potencial de redução na frequência dos episódios alimentares compulsivos diários e/ou semanais (Mcelroy *et al.*, 2015).

Um estudo multicêntrico, duplo-cego, publicado em 2015 randomizou 260 adultos entre 18-55 anos, com IMC entre 25 e 45, que preenchiam critérios diagnósticos para TCA/TCAP segundo o DSM-IV-TR, a fim de avaliar a frequência de episódios compulsivos e dos dias em que ocorrem, bem como o impacto da intervenção no peso/IMC dos participantes. Estes foram subdivididos em grupos que receberam placebo ou 30 mg ou 50 mg ou 70 mg de lisdexanfetamina em dose única diária (Mcelroy *et al.*, 2015).

Ao final do tratamento (11 semanas ou término precoce), a média de redução dos dias de episódios compulsivos/ semana foram de -3.3 para o grupo placebo e -3,5; -4,1 e -4,1 para os grupos de 30, 50 e 70 mg respectivamente. Também foi observada resposta similar na frequência de episódios ao final do seguimento. Essa resposta foi considerada significativa para os grupos de 50 e 70 mg, porém sem diferença considerável para doses de 30 mg em comparação ao placebo (Mcelroy *et al.*, 2015).

Secundariamente, o estudo apontou uma redução de -0,1; -3,1; -4,9 e -4,9 kg no peso corporal médio dos participantes dos grupos placebo, 30, 50 e 70 mg, respectivamente, em relação à linha de base (Mcelroy *et al.*, 2015).

O perfil de segurança da lisdexanfetamina foi consistente com os observados em estudos para tratamento de Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). Percebeu-se um aumento discreto da frequência cardíaca similar ao de outros estudos com psicoestimulantes. Apenas 7 de 259 pacientes descontinuaram o tratamento por reações adversas e houve morte relatada que foi relacionada a overdose de metanfetamina (McElroy *et al.*, 2015).

A lisdexanfetamina foi novamente associada ao tratamento de transtornos alimentares na pesquisa de Guerdjikova, *et al.*, que randomizou 50 participantes para receberem lisdexanfetamina (LDX) (20-70 mg) (n = 25) ou placebo (n = 25) por 12 semanas, no entanto, os resultados obtidos em relação a perda de peso foram, mais uma vez, significativos (Guerdjikova *et al.*, 2016).

Traçado em um padrão duplo cego, randomizado e com dose flexível, o desenho do estudo permitiu avaliar a resposta e a tolerabilidade da medicação por parte dos participantes, de modo que a dose inicial foi de 20 mg com posterior aumento para 50 mg e, na ausência de efeitos adversos, elevada para 70 mg por dia, sendo possível reduzir para o mínimo de 20 mg ao longo das 12 semanas (Guerdjikova *et al.*, 2016).

Dos 50 pacientes que iniciaram o estudo, 27 (54%) concluíram o período do estudo, e os resultados obtidos associaram o uso da LDX a uma perda ponderal importante, bem como redução no IMC e nos índices séricos de triglicerídeos (tabela). A diminuição do peso observada nesse estudo foi similar àquela reportada nas pesquisas publicadas por McElroy, *et al.* no ano de 2015 (fases 2 e 3 da LDX no TCA) (Guerdjikova *et al.*, 2016).

Tabela 12 - Diferença Estimada: Semana 12 - Linha de Base

Característica	LDX	Placebo
Peso (kg)	- 4.3 (3.4)	- 0.6 (3.2)
IMC (kg/m ²)	- 1.6 (1.3)	- 0.2 (1.1)
Triglicerídeos (mg/dl)	- 16.4 (48.1)	+ 10.2 (35.3)

Fonte: Guerdjikova *et al.*, 2016

No ano de 2017, foi publicado outro estudo que também abordava a utilização da lisdexanfetamina no tratamento da compulsão alimentar. Dessa vez o objetivo dos pesquisadores foi avaliar a eficácia da droga como tratamento de manutenção para indivíduos com grau moderado ou severo de TCA/TCAP. Foram selecionados 411 participantes (sendo 358 mulheres) entre 18-55 anos, com critérios diagnósticos de TCA/TCAP completamente

preenchidos segundo o DSM-IV-TR Axis, para realizarem uma fase aberta do estudo que consistia em 12 semanas de tratamento com lisdexanfetamina em doses de 50 ou 70 mg com otimização da dose (Mcelroy *et al.*, 2017).

Após o término dessa etapa inicial, os paciente que responderam positivamente à terapia farmacológica proposta foram re-randomizados, na proporção de 1:1, em um seguimento de 26 semanas adicionais, no qual um grupo receberia uma dose otimizada de lisdexanfetamina (50 ou 70 mg) e o outro receberia placebo, em cápsulas idênticas (Mcelroy *et al.*, 2017).

Os resultados obtidos com a conclusão das duas fases do estudo foram considerados importantes, e evidenciaram uma diferença significativa entre número de pacientes que apresentaram recaídas no grupo que utilizou a droga e o grupo controle, após todos terem respondido ao tratamento inicial de 12 semanas. A porcentagem de recaídas foi cerca de 11 vezes menor no grupo que recebeu a lisdexanfetamina em relação ao placebo (3,7% vs 32,1%) (Mcelroy *et al.*, 2017).

Além disso, percebeu-se que houve redução do peso corporal médio de ambos os grupos nas 26 semanas finais, porém a diminuição de peso alcançada alcançada com a continuação da lisdexanfetamina foi o dobro da perda média atingida no grupo placebo (Tabela 13) (Mcelroy *et al.*, 2017).

Tabela 13 - Comparação das Características Médias dos Participantes nas Fases de Manutenção com Placebo e Lisdexanfetamina

Característica (médias)	Fase Inicial -Todos os Participantes (n=411)	Fase de Manutenção - Placebo	Fase de Manutenção - Lisdexanfetamina
IMC Inicial (kg/m ²)	Não estimado	34,76	33,06
Peso (kg)	-5,43	-4,25	-8,29
Frequência Cardíaca (bpm)	+6,64	+1.96	+6,63

Fonte: Mcelroy *et al.*, 2017

4.5 Modafinila

A modafinila, droga aprovada no Brasil para tratar narcolepsia, também foi estudada para o tratamento de TCA/TCAP em um ensaio clínico duplo-cego e randomizado publicado em 2015. Nesse estudo, 60 pacientes entre 18 e 65 anos, com IMC > ou = 25kg/m², e que preenchiam todos os critérios diagnósticos de TCA/TCAP segundo o DSM-IV-TR foram randomizados para receberem placebo (n=30) ou armodafinila em doses de 150-250mg (n=30) por 10 semanas (Mcelroy *et al.*, 2015).

Durante o período, foram realizadas entrevistas clínicas para coleta de dados e cada paciente recebeu um caderno para realizar um recordatório diário da ingestão de alimentos e episódios compulsivos. Também foram aplicados questionários padronizados a fim de avaliar a frequência dos episódios e dos dias em que ocorreram (Mcelroy *et al.*, 2015).

Ao comparar os valores médios obtidos dos parâmetros de cada grupo com a linha de base dos mesmos, observou-se uma significativa redução dos episódios compulsivos e dos dias em que ocorreram. No entanto, só foi percebida essa resposta significativa em relação ao placebo a partir de 4 semanas de tratamento (Mcelroy *et al.*, 2015).

Após 10 semanas, os valores médios finais da frequência de episódios/dias comparados à linha de base foram significativamente menores no grupo que recebeu armodafinila. Além disso, também percebeu-se redução de -0,5 na média de IMC do grupo que recebeu a droga comparado ao controle, sendo considerada pelo autor uma diferença importante (Tabela 13), e os efeitos adversos mais comuns apresentados foram nervosismo e agitação psicomotora e boca seca (Mcelroy *et al.*, 2015)..

Tabela 14 - Comparação da Diferença Média Entre os Grupos em Relação à Linha de Base

Característica	Armodafinila (n=27)	Placebo (n=28)
Dias de C.A./ semana	-3.1 (2.1)	-2.4 (1.6)
Episódios de C.A./ semana	-4.2 (3.1)	-2.8 (1.8)
Peso (kg)	-1.6 (2.4)	0.0 (3.6)
IMC (kg/m ²)	-0.6 (0.8)	+0.1 (1.2)

Fonte: Mcelroy *et al.*, 2015

Nota: C.A, Compulsão Alimentar

No ano seguinte, Chapman, *et al.* publicou um estudo que correlacionou a utilização da armodafinila à perda ponderal em pacientes com Apnéia Obstrutiva do Sono (AOS). Em sua pesquisa foram randomizados 113 pacientes obesos (IMC entre 27 e 40 kg/m² ou cintura acima de 79.9 em mulheres e 93.9 em homens), pesando menos de 130 kg e portadores de AOS em 2 grupos, para receberem armodafinila ou placebo em proporção de 1:1 por 6 meses (Chapman, *et al.* 2018).

Dos 113 paciente que entraram no estudo, 87 deles completaram os 6 meses de tratamento, e os pacientes que receberam armodafinila perderam em média 2.4 kg a mais e 47% deles atingiram perda de peso > ou = a 5% do peso inicial. e 24% alcançaram perda igual ou superior a 10% do peso aferido inicialmente, em contraste com o grupo placebo que evidenciou taxas de 21% e 9% respectivamente. Não houveram mortes ao longo do estudo, entretanto 14

efeitos adversos sérios foram relatados ao longo do 6 meses, sendo 9 em participantes que receberam armodafinila e 5 que receberam placebo (segundo os investigadores, nenhum efeito adverso sério estava intimamente relacionado à medicação) (Chapman, *et al.* 2018).

Um estudo anterior, publicado por Lippincott, *et al.* em 2006, avaliou efeitos do tratamento com modafinil em quadros de depressão atípica. No entanto, um de seus achados mais significativos foi a perda ponderal e a diferença na manutenção dessa perda, após o cegamento, dos pacientes que receberam a droga em comparação com o placebo (Vaishnavi *et al.*, 2006).

A pesquisa consistiu um ensaio clínico com 66 paciente que iniciaram uma fase aberta de 12 semanas recebendo entre 100 e 400 mg de modafinila por dia, seguida de uma fase duplo-cega de mais 12 semanas, na qual um grupo recebeu o modafinil e o outro recebeu cápsulas idênticas de placebo. Porém, 13 dos pacientes descontinuaram o tratamento, ainda na primeira fase, devido a causas diversas, 53 deles concluíram a primeira fase e 41 completaram o estudo (modafinila = 22 e placebo = 19) (Vaishnavi *et al.*, 2006).

Segundos os resultados obtidos por Lippincott, *et al.*; a perda de peso foi uma variável de impacto importante, visto que, na fase aberta, a perda ponderal média foi de -2,25kg (2,39) e, após a conclusão da etapa duplo-cega, o grupo que havia recebido a droga apresentou uma perda de peso adicional média de -1,73 kg (2,72) em comparação com um ganho médio de 0,71 kg (7,7) evidenciado no controle. Além disso, a redução no IMC também foi apontada como significativa ($P < 0,0001$) (Vaishnavi *et al.*, 2006).

Os principais efeitos adversos observados na fase aberta foram: náusea, gosto ruim na boca, boca seca, palpitações e problemas no orgasmo ou na ereção, bem como aumento significativo na frequência cardíaca em +3.45 bpm (9.02). Apesar disso, alterações relevantes na PAS ou PAD médias não foram observadas ao longo das etapas e, após o cegamento, não houve diferença importante na porcentagem de efeitos adversos entre os 2 grupos nem surgiram relatos de efeitos adversos graves (Vaishnavi *et al.*, 2006).

5. CONCLUSÃO

Diante dos resultados obtidos nesta revisão sistemática, acessados por meio da avaliação de ensaios clínicos recentes com humanos, conclui-se que as drogas estimulantes com potencial anorexígeno podem contribuir no manejo da perda de peso em pacientes com obesidade, e apresentam um perfil de segurança bem tolerado pela maioria das populações estudadas. Ao considerarmos as pesquisas que ofereceram orientações aos participantes, todos os medicamentos utilizados obtiveram resultados mais expressivos quando associados a uma orientação comportamental, nutricional e a exercícios físicos, destacando o papel fundamental da mudança de estilo de vida no processo de tratamento da obesidade e sobrepeso.

As drogas apresentadas neste estudo evidenciaram a perda ponderal associada ao seu uso em diversas patologias, principalmente em distúrbios alimentares. No entanto, não foram encontrados ensaios clínicos com algumas dessas medicações, relacionando-as ao manejo da obesidade exclusivamente. Por exemplo, a lisdexanfetamina apresentou resultados significativos na perda de peso em pacientes com TCA, mas não foram encontradas pesquisas no tratamento da obesidade isoladamente. A predominância do sexo feminino em alguns dos estudos e os ensaios realizados em populações específicas também podem ter limitado a aplicabilidade dos resultados obtidos à população geral, evidenciando a necessidade de mais pesquisas que confirmem a eficácia e segurança dos estimulantes como tratamento da obesidade em todas as populações.

Os efeitos adversos mais relatados após a avaliação de todos os artigos foram leves e o único efeito adverso grave associado ao tratamento proposto foi uma convulsão relacionada à bupropiona, entretanto a taxa de descontinuação por reações adversas foi significativa em alguns estudos.

Apesar das evidências que corroboram com a eficácia e segurança do, no Brasil, os psicoestimulantes não podem ser prescritos com finalidade de emagrecimento, com exceção da bupropiona, e alguns deles tem comercialização proibida no país. Porém, as prescrições de drogas registradas para tratamento de TDAH e TCA têm aumentado nos últimos anos, e o efeito na perda de peso pode ser um fator que contribui para a busca de tratamentos com as substâncias. Estudos mais específicos, de maior duração e com populações mais variadas são necessários para uma melhor compreensão da aplicabilidade dessas drogas no contexto clínico global.

REFERÊNCIAS

ADRIAENS, R. *et al.* **The role of Peptide YY in the regulation of appetite and energy balance.** *Endocrinology*, v. 151, n. 4, p. 1386-1394, 2010. DOI: 10.1210/en.2009-1049.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Consulta à registro de medicamentos. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/sistemas/consulta-a-registro-de-medicamentos>. Acesso em: 20 nov. 2024.

ANDERSON, J. W. *et al.* **Bupropion SR Enhances Weight Loss: A 48-Week Double-Blind, Placebo- Controlled Trial.** *Obesity Research*, v. 10, n. 7, p. 633–641, jul. 2002.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA (ABESO). **Obesidade e sobrepeso.** Disponível em: <<https://abeso.org.br/conceitos/obesidade-e-sobrepeso/>>. Acesso em: 3 dez. 2024.

ARONNE, L. J. *et al.* **Evaluation of phentermine and topiramate versus phentermine/topiramate extended-release in obese adults.** *Obesity*, v. 21, n. 11, p. 2163–2171, 17 out. 2013.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 14724: Informação e documentação – Trabalhos acadêmicos – Apresentação. Rio de Janeiro, 2011.

BAGNOL, D. *et al.* **Regulation of cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) by nutritional and physiological signals.** *Endocrinology*, v. 140, n. 12, p. 4513-4520, 1999. DOI: 10.1210/endo.140.12.7114.

BASKIN, D. G. *et al.* **Insulin action in the brain and the regulation of food intake.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 96, n. 10, p. 4998-5003, 1999. DOI: 10.1073/pnas.96.10.4998.

BATTERHAM, R. L. *et al.* **Peptide YY levels in response to meals are influenced by dietary composition and nutrient-induced hormone release.** *The Lancet*, v. 359, n. 9300, p. 429-434, 2002. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07687-5.

BERGLUND, E. D. *et al.* **Insulin action in the central nervous system regulates adiposity and body weight.** *The Journal of Clinical Investigation*, v. 122, n. 9, p. 3240-3251, 2012. DOI: 10.1172/JCI63407.

BRADY, L. S. **A review of the physiological roles of cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) in the regulation of energy homeostasis.** *European Journal of Pharmacology*, v. 451, p. 33-42, 2002. DOI: 10.1016/S0014-2999(02)02215-X.

BUTLER, A. A.; CONE, R. D. **The role of AgRP in regulating food intake and body weight.** *Nature*, v. 418, p. 650-654, 2002. DOI: 10.1038/nature00856.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Obesity 2022.** Disponível em: <https://www.cdc.gov/obesity/index.html>. Acesso em: 1 dez. 2024.

CERCATO, C. *et al.* **A Randomized double-blind placebo-controlled Study of the long-term Efficacy and Safety of Diethylpropion in the Treatment of Obese Subjects.** International Journal of Obesity, v. 33, n. 8, p. 857–865, 30 jun. 2009.

CHAPMAN, J. L. *et al.* **Does Armodafinil Improve Driving Task Performance and Weight Loss in Sleep Apnea? A Randomized Trial.** American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v. 198, n. 7, p. 941–950, 1 out. 2018.

CONE, R. D. **The central melanocortin system and energy balance.** Trends in Molecular Medicine, v. 11, n. 9, p. 361–367, 2005. DOI: 10.1016/j.molmed.2005.07.006.

COTA, D. *et al.* **Endocannabinoids and the regulation of food intake: Possible therapeutic implications.** Diabetes, v. 52, n. 10, p. 2411–2416, 2003. DOI: 10.2337/diabetes.52.10.2411.

CROW, S. J. **Pharmacologic Treatment of Eating Disorders.** Psychiatric Clinics of North America, v. 42, n. 2, p. 253–262, jun. 2019.

CUMMINGS, D. E. *et al.* **Ghrelin levels are acutely related to food intake and short-term regulation of body weight in humans.** The Journal of Clinical Investigation, v. 108, n. 11, p. 1677–1685, 2001. DOI: 10.1172/JCI13503.

DEANE, K. *et al.* **Pharmacology and clinical efficacy of lisdexamfetamine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder and obesity.** Journal of Clinical Psychopharmacology, 2010.

DEVANE, J. *et al.* **Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lisdexamfetamine dimesylate (Vyvanse).** CNS Drugs, v. 24, p. 737–746, 2010.

DI MARZO, V. *et al.* **Endocannabinoids and food intake: The role of CB1 receptors in the regulation of appetite and metabolism.** Journal of Clinical Investigation, v. 113, n. 7, p. 1474–1483, 2004. DOI: 10.1172/JCI20598.

DRUKER, A.; NAUCK, M. **The glucagon-like peptide-1 receptor in the regulation of appetite and body weight.** Diabetes, Obesity and Metabolism, v. 8, n. 5, p. 480–488, 2006. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2006.00655.x.

DUBE, M. G. *et al.* **Central leptin and insulin act in the hypothalamus to regulate food intake and energy balance.** Journal of Clinical Investigation, v. 115, n. 6, p. 1450–1458, 2005. DOI: 10.1172/JCI24593.

FAUCI, A. S. *et al.* **Harrison's Principles of Internal Medicine**, 17th Edition. [s.l.] McGraw Hill Professional, 2008. 2650 p.

FAUCI, A. S. *et al.* **Leptin regulation of body weight and energy balance.** Nature Reviews Endocrinology, v. 4, n. 5, p. 283–295, 2008. DOI: 10.1038/nrendo.2008.38.

FERRARO, L. *et al.* **Role of norepinephrine in the regulation of food intake.** Neuropharmacology, v. 36, n. 5, p. 703–709, 1997. DOI: 10.1016/S0028-3908(96)00125-7.

FISONE, G. *et al.* **Amphetamine-induced dopamine release and inhibition of food intake.** Neuropsychopharmacology, v. 29, n. 9, p. 1660–1668, 2004. DOI: 10.1038/sj.npp.1300450.

GREENWAY, F. L. *et al.* **The pharmacology of bupropion: A review.** International Journal of Obesity, v. 34, n. 7, p. 1071-1078, 2010. DOI: 10.1038/ijo.2010.131.

GRILO, C. M. *et al.* **Bupropion in the treatment of obesity and binge eating disorder.** Journal of Clinical Psychiatry, v. 83, n. 6, p. 1-8, 2022. DOI: 10.4088/JCP.20f13631.

GRILO, C. M. *et al.* **Naltrexone-Bupropion and Behavior Therapy, Alone and Combined, for Binge-Eating Disorder: Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial.** American Journal of Psychiatry, 26 out. 2022.

GRILO, C. M.; LYDECKER, J. A.; GUEORGUEVA, R. **Naltrexone plus bupropion combination medication maintenance treatment for binge-eating disorder following successful acute treatments: randomized double-blind placebo-controlled trial.** Psychological Medicine, v. 53, n. 16, p. 7775–7784, 1 dez. 2023.

GUERDJIKOVA, A. I. *et al.* **Lisdexamfetamine dimesylate in binge eating disorder: a placebo controlled trial.** Human psychopharmacology, v. 31, n. 5, p. 382–91, 2016.

HALL, J. E. **Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book.** [s.l.] Saunders, 2010.

HEISLER, L. K. *et al.* **Central serotonin and melanocortin pathways in the control of food intake.** Nature, v. 413, p. 74-79, 2001. DOI: 10.1038/35093085.

HENDRICKS, E. J.; GREENWAY, F. L. **A Study of Abrupt Phentermine Cessation in Patients in a Weight Management Program.** American Journal of Therapeutics, v. 18, n. 4, p. 292–299, jul. 2011.

HIROTSU, C. *et al.* **Cortisol, stress, and the regulation of appetite: Implications for obesity.** Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care, v. 13, n. 5, p. 603-610, 2010. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32833f3b3b.

HUDSON, J. I. *et al.* **Efficacy of Lisdexamfetamine in Adults With Moderate to Severe Binge-Eating Disorder.** JAMA Psychiatry, v. 74, n. 9, p. 903, 1 set. 2017.

JAIN, A. K. *et al.* **Bupropion SR vs. placebo for weight loss in obese patients with depressive symptoms.** Obesity Research, v. 10, n. 10, p. 1049–1056, 1 out. 2002.

JEGO, R.; PARENT, M. **Orexin receptor signaling in the hypothalamus and its influence on food intake and behavior.** Journal of Physiology, v. 591, p. 4557-4566, 2013. DOI: 10.1113/jphysiol.2013.259453.

JENSEN, M. D. *et al.* 2013 **Obesity, human obesity, and the management of obesity.** New England Journal of Medicine, v. 368, n. 1, p. 47-59, 2013. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1208006>. Acesso em: 1 dez. 2024.

KIM, K. K. *et al.* **Effects on Weight Reduction and Safety of Short-Term Phentermine Administration in Korean Obese People.** Yonsei Medical Journal, v. 47, n. 5, p. 614, 2006.

KOJIMA, M. *et al.* **Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach.** Nature, v. 402, p. 656-660, 1999. DOI: 10.1038/45166.

L KATHLEEN MAHAN; ESCOTT-STUMP, S.; RAYMOND, J. **Krause's food & nutrition care process**. 13. ed. Philadelphia, Pa: Saunders, 2011.

LIDDLE, R. A. *et al.* **Cholecystokinin and the regulation of food intake**. Journal of Clinical Investigation, v. 77, p. 512-517, 1986. DOI: 10.1172/JCI112128.

LUCAS, S. J. *et al.* **Serotonin's role in the regulation of appetite and energy balance**. Neurochemistry International, v. 33, n. 4, p. 377-383, 1998. DOI: 10.1016/S0197-0186(98)00039-6.

MA, Q.; LIU, X. **Serotonin and its interaction with 5-HT_{2C} receptors in the hypothalamus: implications for food intake regulation**. Neuroscience, v. 501, p. 175-183, 2022. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2022.09.029.

MÁRQUEZ-CRUZ, M. *et al.* **Three- and six-month efficacy and safety of phentermine in a Mexican obese population**. Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, v. 59, n. 08, p. 539-548, 1 ago. 2021.

MARSH, D. J.; HOLLOPPER, S. **Melanocortins and the regulation of feeding: Mechanisms and therapeutic implications**. Trends in Endocrinology & Metabolism, v. 10, p. 381-385, 1999. DOI: 10.1016/S1043-2760(99)00128-2.

MCELROY, S. L. *et al.* **Armodafinil in binge eating disorder**. International Clinical Psychopharmacology, v. 30, n. 4, p. 209-215, jul. 2015.

MCELROY, S. L. *et al.* **Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine for Treatment of Adults With Moderate to Severe Binge-Eating Disorder**. JAMA Psychiatry, v. 72, n. 3, p. 235, 1 mar. 2015.

MINZENBERG, M. J.; CARTER, C. S. **Modafinil: A review of neurochemical actions and effects on cognition**. Neuropsychopharmacology, v. 33, n. 7, p. 1479-1502, 2008. DOI: 10.1038/sj.npp.1301572.

MORGAN, P. F.; RALPH, G. A. **Neuropharmacology of food intake regulation**. American Journal of Clinical Nutrition, v. 79, n. 5, p. 718-725, 2004. DOI: 10.1093/ajcn/79.5.718.

NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES. **Overweight and obesity**. 2019. Disponível em: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/weight-management/overweight-obesity>. Acesso em: 1 dez. 2024.

NAUCK, M. *et al.* **The role of GLP-1 in the regulation of food intake and energy homeostasis**. Endocrine Reviews, v. 44, n. 1, p. 68-82, 2023. DOI: 10.1210/endrev/bnac002.

NISWENDER, K. D.; SCHWARTZ, M. W. **Regulation of food intake and body weight through the central melanocortin system**. Frontiers in Neuroendocrinology, v. 24, p. 1-16, 2003. DOI: 10.1016/S0091-3022(03)00004-5.

PI-SUNYER, F. X. **The pharmacology of anorectic agents**. Obesity Research, v. 1, n. 1, p. 13S-17S, 1993. DOI: 10.1002/j.1550-8528.1993.tb00773.x.

REHFELD, J. F. **Cholecystokinin: The coming of age of a multifunctional gut hormone.** *Hormone and Metabolic Research*, v. 35, n. 11-12, p. 727-732, 2003. DOI: 10.1055/s-2003-45689.

SAKURAI, T. *et al.* **Orexins and their receptors: Roles in feeding and energy homeostasis.** *Current Opinion in Neurobiology*, v. 8, n. 5, p. 601-607, 1998. DOI: 10.1016/S0959-4388(98)80091-5.

SCAMMELL, T. E.; SAPER, C. B. **Modafinil and the orexinergic system: Implications for the treatment of narcolepsy.** *Journal of Clinical Sleep Medicine*, v. 1, n. 1, p. 39-45, 2005. DOI: 10.5664/jcsm.28931.

SILVERSTONE, P. H. *et al.* **The effects of bupropion on energy homeostasis and body weight regulation.** *Pharmacological Research*, v. 60, n. 5, p. 330-338, 2015. DOI: 10.1016/j.phrs.2009.02.009.

SMART, D. *et al.* **The role of the hypothalamus in the control of feeding and body weight.** *Journal of Neuroendocrinology*, v. 14, p. 825-832, 2002. DOI: 10.1046/j.1365-2826.2002.00817.x.

STUBER, M. L.; WISE, R. A. **The role of serotonin in hypothalamic control of hunger and satiety.** *Progress in Brain Research*, v. 222, p. 71-88, 2016. DOI: 10.1016/bs.pbr.2015.12.004.

SUPLICY, H. *et al.* **A comparative study of five centrally acting drugs on the pharmacological treatment of obesity.** *International Journal of Obesity* (2005), v. 38, n. 8, p. 1097–1103, 1 ago. 2014.

TSCHÖP, M. *et al.* **The role of neuropeptide Y in the regulation of feeding and energy homeostasis.** *Nature Neuroscience*, v. 3, p. 858-864, 2000. DOI: 10.1038/77783.

VAISHNAVI, S. *et al.* **Modafinil for Atypical Depression: Effects of Open-label and Double-blind Discontinuation Treatment.** [2006]. (VAISHNAVI *et al.*, 2006)

VOLKOW, N. D. *et al.* **Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the human brain.** *The Journal of Neuroscience*, v. 29, n. 19, p. 5513-5521, 2009. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1098-09.2009.

WANG, Y. *et al.* **Neuropeptide Y: A pivotal orexigenic factor in hypothalamic regulation of feeding.** *Trends in Endocrinology & Metabolism*, v. 31, n. 3, p. 1-9, 2020. DOI: 10.1016/j.tem.2020.01.001.

WEGSCHEIDER, K. *et al.* **The effect of bupropion on energy balance and reward.** *Psychopharmacology*, v. 219, n. 4, p. 877-886, 2014. DOI: 10.1007/s00213-011-2605-3.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and overweight.** 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 1 dez. 2024.

YEHUDA, R. *et al.* **Chronic stress and cortisol dysregulation: A review of the evidence and its clinical implications.** *Psychoneuroendocrinology*, v. 31, n. 1, p. 7-13, 2006. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2005.07.013.