

Tratamento farmacológico dos transtornos alimentares

Pharmacological treatment of eating disorders

Jose C Appolinario^a e Josue Bacaltchuk^b

^aGrupo de Obesidade e Transtornos Alimentares do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ). Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia do Rio de Janeiro (IEDE). Rio de Janeiro, RJ, Brasil. ^bPrograma de Orientação e Assistência aos Transtornos Alimentares do Departamento de Psiquiatria (PROATA) da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). São Paulo, SP, Brasil

Resumo O tratamento dos transtornos alimentares (TA) geralmente exige uma abordagem multidisciplinar em que a farmacoterapia é adjuvante de abordagens psicológicas e nutricionais. Psicotrópicos são indicados para a maioria dos pacientes com TA para tratar as comorbidades e também os sintomas chamados nucleares. Progressos importantes estão ocorrendo nos últimos anos. Este artigo apresenta uma revisão das evidências atuais e perspectivas futuras para o tratamento farmacológico da anorexia nervosa, bulimia nervosa e do transtorno da compulsão alimentar periódica.

Descritores Farmacoterapia. Psicofarmacologia. Transtornos alimentares. Anorexia nervosa. Bulimia nervosa. Transtorno da compulsão alimentar periódica.

Abstract *The treatment of eating disorders (ED) usually involves a multidisciplinary approach and pharmacotherapy is adjunctive to psychological and nutritional interventions. Psychotropic agents are prescribed for most patients with ED to treat both the comorbid conditions and ED core symptoms. Important progresses have occurred in the last years. We present an overview of the current evidences and future directions in the pharmacological treatment of anorexia nervosa, bulimia nervosa and binge eating disorder.*

Keywords *Pharmacotherapy. Psychopharmacology. Eating disorders. Anorexia nervosa. Bulimia nervosa, binge-eating disorder.*

Introdução

O tratamento farmacológico dos transtornos alimentares (TA) tem mudado nas últimas três décadas. Um número substancial de pesquisas envolvendo a farmacoterapia da anorexia nervosa (AN), bulimia nervosa (BN) e mais recentemente do transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP) tem sido publicado. Apesar da intervenção farmacológica mostrar-se útil no manuseio clínico dos TA certas questões mantêm-se abertas e mais estudos são necessários.

O uso de medicamentos na síndrome anoréxica baseia-se em três pontos principais: as distorções do pensamento associados aos transtornos da imagem corporal (que alguns autores consideram como um forma de psicose), os sintomas depressivos associados e as alterações do apetite. Na BN o alvo principal da ação dos medicamentos tem sido os episódios de compulsão alimentar (ECA) e os sintomas comportamentais relacionados. Já no TCAP os ob-

jetivos do tratamento envolvem a remissão ou redução dos ECA, e o controle da obesidade e depressão associadas.^{1,2}

Antes de prescrever um fármaco para um paciente com transtorno do comportamento alimentar o clínico deve estar afeito com as principais indicações terapêuticas, assim como com o perfil de eventos adversos dos medicamentos nesta população. Pacientes com transtornos alimentares apresentam um grande número de complicações clínicas concomitantes que devem ser consideradas antes da prescrição de um agente farmacológico.²

Anorexia nervosa

Vários medicamentos têm sido avaliados na AN, sendo que a maioria dos estudos é realizada na fase aguda da doença e tem como foco principal o ganho de peso. Muitos medicamentos mostraram-se inicialmente promissores na AN em estudos aber-

tos. Entretanto, estes achados não são confirmados quando as intervenções são avaliadas em ensaios clínicos randomizados (ECR). Até o momento, as drogas estudadas na AN em ECRs foram os antidepressivos (clomipramina, amitriptilina e fluoxetina),³⁻⁷ os antipsicóticos (pimozida, sulpirida)^{8,10} e outros agentes (cipro-heptadina, lítio, tetra-hidro-canabiol, clonidina, natrexona, hormônio do crescimento, zinco e cisaprida).^{5,11-19} Os resultados dos estudos com estes agentes mostram que, na fase aguda, não há uma diferença estatisticamente significativa quando comparados ao placebo em relação às principais medidas de desfecho, com exceção de um estudo com cipro-heptadina³ que mostrou significância estatística mas pouca relevância clínica.

Estes estudos farmacológicos com pacientes com AN apresentam várias limitações metodológicas. Com raras exceções, as amostras são pequenas (menos de 25 pacientes no total). As doses usadas, especialmente de antidepressivos, frequentemente são baixas. Os tratamentos em geral associam múltiplas abordagens terapêuticas para ganhar peso. Mas, apesar destas limitações possivelmente terem influência na falta de efeito terapêutico, a consistência dos resultados negativos sugere que o tratamento medicamentoso não proporciona nem acelera o restabelecimento do peso em pacientes hospitalizadas na fase aguda da doença.

Por outro lado, um ECR comparando a fluoxetina com o placebo, acompanhou durante um ano 35 pacientes anoréxicas em tratamento ambulatorial, após hospitalização e recuperação do peso.⁷ Oitenta e quatro por cento das pacientes que receberam placebo abandonaram o estudo versus 37% no grupo fluoxetina ($p=0,006$). Somente as pacientes do grupo fluoxetina (dose média de 40 mg/dia) apresentaram ganho de peso e redução da psicopatologia associada. Os resultados deste estudo indicam um potencial benefício da fluoxetina em prevenir recaídas de pacientes após recuperação do peso. Baseado nos resultados negativos do uso de inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS) na fase aguda da AN, poderia-se especular que os antidepressivos não seriam eficazes na presença de desnutrição ou que necessitem de um tempo maior de uso para apresentar início de sua eficácia terapêutica.

Estudos abertos indicam resultados positivos com a olanzapina e a risperidona.^{20,21} Os futuros ECRs deverão confirmar os resultados e avaliar o risco de desenvolvimento de hiperglicemia e diabetes tipo 2 das novas medicações nesta população de pacientes. Sem estudos sistemáticos, mas baseando-se na experiência clínica, os ansiolíticos do tipo benzodiazepínicos tem sido recomendados, antes das refeições para tratar a ansiedade antecipatória relacionada a alimentação.^{2,22}

É importante lembrar que a maioria dos estudos avaliou apenas pacientes adultas, apesar da AN iniciar-se frequentemente na infância e na adolescência. Desta forma, nem todos os resultados poderão ser generalizados a pacientes mais jovens.

Bulimia nervosa

Diversos medicamentos foram avaliados na BN, incluindo naltrexona,^{23,24} lítio,²⁵ d-fenfluramina,^{26,27} difenil-hidantoína,²⁸ L-triptofano.²⁹ No entanto, as drogas mais estudadas e frequen-

temente usadas são os antidepressivos. Os resultados das principais metanálises sobre antidepressivos para BN e os estudos mais recentes avaliando o ondansetron³⁰ e o topiramato³¹ serão resumidos aqui.

Antidepressivos

Mais de vinte ECRs já foram completados avaliando a eficácia dos antidepressivos na BN, comparados com placebo, com psicoterapia e avaliando a associação de medicação mais psicoterapia, a eficácia de um segundo antidepressivo após falha do primeiro agente, tratamentos seqüenciais e de manutenção. Os principais resultados destes estudos são atualizados semestralmente na publicação Clinical Evidence do British Medical Journal.³²

Antidepressivos versus placebo

Até o momento, há pelo menos duas metanálises comparando antidepressivos com placebo no tratamento da BN.^{33,34} Os antidepressivos tricíclicos, os inibidores da monoaminoxidase (IMAO) e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) foram os agentes avaliados. Os resultados dos estudos devem levar em conta várias limitações metodológicas, incluindo: amostras pequenas, altas taxas de abandono, inclusão somente de pacientes com BN tipo purgativo, com peso normal e idade superior a 18 anos e grande variação na resposta ao placebo. Algumas conclusões reportadas nestas metanálises são:

- Antidepressivos são mais eficazes que placebo na redução dos ECA e de manobras purgativas.
- A resposta parece ser semelhante para as diversas classes de antidepressivos.
- Apesar da redução nos sintomas ser importante – em torno de 60% - as taxas de remissão são de cerca de 20% em média, e muito variáveis – de 0 a 68%.³²
- As taxas de abandono são altas - cerca de 35% - demonstrando que o tratamento medicamentoso isolado não é bem aceito pelas pacientes.³⁵
- Algumas classes de antidepressivos podem ter efeitos adversos particularmente negativos: tricíclicos (ganho de peso, boca seca, constipação); bupropiona (convulsões); IMAOs (dificuldade em seguir a dieta).
- Apenas um estudo avaliou a dose mais eficaz de antidepressivos: 60 mg/dia de fluoxetina foi superior ao placebo e 20 mg/dia não.³⁵
- Pacientes que não respondem a um antidepressivo podem responder a outro agente usado seqüencialmente.³⁶
- A melhora dos comportamentos purgativos ocorre em paralelo à melhora dos ECA. Poucos estudos avaliaram outros aspectos da BN, tais como restrição alimentar, cognições disfuncionais, imagem corporal, ansiedade, problemas interpessoais e peso. Um estudo mostrou que a melhora dos sintomas comportamentais foi seguida por estes outros parâmetros³⁷. Não há evidências que os antidepressivos tenham um efeito favorável sobre as dietas rígidas e exageradas, que aumentam o risco de ECA.
- O efeito de longo-prazo das medicações ainda não foi estabelecido. O tempo mínimo de tratamento é de 6 meses.³⁸

Mesmo a médio-prazo (4-6 meses) a interrupção precoce da medicação é acompanhada de taxas elevadas de recaída (30-45%).^{39,40} Estudos recentes com ISRS^{41,42} evidenciaram que pode haver uma redução nas taxas de recaída com o uso continuado destes agentes após resposta inicial, mas as taxas de abandono observadas foram altas.

- Se nenhuma resposta é observada em 8-12 semanas o tratamento pode ser considerado não eficaz. É importante observar fatores que possam causar a falha terapêutica, como a não absorção completa do antidepressivo devido aos vômitos.
- Fatores preditivos de resposta ainda não foram identificados. Presença de depressão não é necessária para obtenção de resposta terapêutica com antidepressivos.
- O mecanismo pelo qual os antidepressivos exercem seus efeitos não é conhecido.

Antidepressivos vs. psicoterapia e associação de tratamentos

Dois metanálises^{33,34} incluindo 5 estudos comparando antidepressivos com psicoterapia (todos os estudos com terapia cognitivo-comportamental) não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos, embora a superioridade da psicoterapia fosse clinicamente relevante (taxa de remissão de 39% versus 20%). Houve maior taxa de abandono no grupo tratado com medicação.

As mesmas metanálises compararam a associação de psicoterapia mais antidepressivos com as abordagens isoladas. A associação proporcionou maiores taxas de remissão a curto-prazo (49% versus 36%) e melhora nos sintomas depressivos quando comparada à psicoterapia isolada, porém a taxa de abandonos foi maior.

Novos tratamentos: ondansetron e topiramato

Um ECR comparou ondansetron - um inibidor periférico dos receptores 5-HT₃, usado para tratamento da náusea induzida por antineoplásicos - com placebo, durante 4 semanas.³⁰ Os pacientes tratados com ondansetron apresentaram uma redução de 50% dos ECA e um aumento de 33% nas refeições não seguidas de purgação. Não há relato de efeitos sobre outros

sintomas da BN. Um ECR comparou topiramato³¹ com placebo em 68 pacientes ambulatoriais com BN durante 10 semanas. Vinte e cinco por cento dos pacientes apresentaram remissão no final do estudo, versus 12% com placebo. Houve redução de 50% tanto nos ECA quanto de purgação com o topiramato, comparados com 29% (ECA) e 22% (purgação) com placebo. O tratamento com topiramato foi bem tolerado e apenas um paciente abandonou o estudo devido a eventos adversos. A dose mediana foi de 100 mg/dia.³¹ O topiramato é um novo agente neuro-psiquiátrico com múltiplos mecanismos de ação. Em pacientes com BN e TCAP o topiramato parece reduzir a fissura por carboidratos, aumentar a saciedade, estabilizar o humor e reduzir comportamentos impulsivos. Seus efeitos colaterais cognitivos, e os riscos de cálculo renal e perda de peso precisam ser mais bem avaliados em pacientes com BN.

Transtorno da compulsão alimentar periódica

Sendo o TCAP uma categoria diagnóstica muito recente, o conhecimento relativo a sua farmacoterapia ainda se encontra em estágio inicial. Algumas das informações sobre a eficácia terapêutica de agentes farmacológicos no TCAP derivaram de estudos com pacientes portadores de BN do tipo não-purgativo. Apesar das limitações o tratamento farmacológico do TCAP é uma área que tem mostrado desenvolvimento promissor.

O tratamento do TCAP deve levar em consideração vários aspectos da sua apresentação clínica: as alterações do comportamento alimentar (ECA), as manifestações psicopatológicas associadas (sintomas depressivos e alterações da imagem corporal) e a obesidade.¹ De maneira geral, grande parte dos agentes estudados evidenciam eficácia na redução da psicopatologia alimentar não acompanhada de perda de peso significativa.

As medicações estudadas no TCAP incluem antidepressivos,⁴³⁻⁴⁷ naltrexona,⁴⁴ agentes antiobesidade⁴⁸⁻⁵⁰ e topiramato.⁵¹⁻⁵⁴ Não dispomos no momento de estudos de metanálise sobre tratamento farmacológico do TCAP.

Antidepressivos

Um estudo aberto sugere a eficácia da venlafaxina⁵⁵ na redu-

Tabela - Tratamento farmacológico dos transtornos alimentares.

Categoria diagnóstica	Recomendações	Nível da evidência
Anorexia nervosa	1. Nenhum agente farmacológico até então se mostrou eficaz no tratamento dos sintomas nucleares da AN.	-
	2. Os ISRS podem ser usados em caso de comorbidade com transtornos do humor e/ou ansiedade.	+
	3. Os ISRS podem ser úteis na prevenção de recaídas após ganho de peso.	++
	4. Os benzodiazepínicos em baixas doses podem ser usados para reduzir a ansiedade associada aos horários das refeições.	-
	5. Em casos refratários, os antipsicóticos atípicos pode ser uma opção.	+
Bulimia nervosa	1. Os antidepressivos foram os agentes terapêuticos mais estudados na BN.	++++
	2. O agente de primeira escolha é a fluoxetina.	++
	3. A dose terapêutica somente foi determinada para a fluoxetina: 60 mg. Os outros agentes devem ser utilizados em doses antidepressivas padrão.	+++
	4. Atualmente pensar na possibilidade de usar o topiramato e o ondansetron.	+
Transtorno da Compulsão Alimentar Periódica	1. Os antidepressivos devem ser considerados como uma opção e devem ser fortemente considerados naqueles pacientes que não responderam aos tratamentos psicossociais.	+++
	2. Começar com um ISRS (fluoxetina, sertralina, fluvoxamina).	++
	3. Em caso dos antidepressivos utilizar a dose e o tempo de tratamento similares aqueles recomendados para a bulimia nervosa.	++
	4. Se necessário, utilizar seqüencialmente pelo menos até 3 destes agentes.	+
	5. Pensar na possibilidade de utilizar a sibutramina e topiramato.	+

*: estudos abertos ou relatos de caso; ++: 1 ECR; +++: 2 ECRs; ++++: revisão sistemática com vários ECRs.

ção dos ECA em pacientes obesos portadores de TCAP. Em um estudo duplo-cego controlado com placebo, McCaan et al⁴³ observaram que a desipramina foi significativamente superior ao placebo na redução dos ECA em pacientes com BN não-purgativa. Entretanto, a melhora do comportamento alimentar não esteve associada com perda de peso e os pacientes recaíram logo após a descontinuação do medicamento.

A eficácia da fluvoxamina no TCAP foi examinada num ECR multicêntrico comparativo com placebo.⁴⁶ Os autores reportaram uma redução significativa na frequência de ECA no grupo tratado com fluvoxamina. Entretanto, a redução significativa, porém discreta do peso corporal não esteve associada à melhora dos sintomas depressivos associados. McElroy et al⁴⁷ reportaram resultados semelhantes com a sertralina num ECR. Neste estudo houve redução significativa na frequência de ECA no grupo tratado com sertralina comparado ao placebo (85 % vs. 46,5%) assim como significativa e expressiva perda de peso (-5,4 Kg). Porém, estes resultados não foram seguidos de redução consistente nos sintomas depressivos associados. Um ECR mostrou que a fluoxetina usada em dose flexível de 20-80 mg, quando comparado ao placebo, mostrou-se eficaz no controle dos ECA e redução do peso corporal.⁴⁵

Agentes antiobesidade

A d-fenfluramina (agente antiobesidade retirado do mercado por estar associado a valvulopatia e hipertensão pulmonar) foi descrita como capaz de provocar supressão dos ECA.⁴⁸ Apesar da ação antiobesidade da d-fenfluramina a alta taxa de remissão reportada neste estudo (80%) não foi acompanhada por redução do peso corporal.

Os resultados de um estudo aberto⁴⁹ com 10 pacientes obesos com TCAP sugere que a sibutramina, um agente antiobesidade, inibidor da recaptção de serotonina e noradrenalina, pode ser um tratamento seguro e eficaz para estes pacientes. A sibutramina foi usada na dose de 15 mg por dia por um período de 12 semanas. Os sete pacientes que concluíram o estudo evidenciaram remissão dos ECA e redução do peso corporal. Baseado nestes resultados um ECR comparando sibutramina 15 mg/dia com placebo em 60 pacientes obesos com TCAP foi realizado.⁵⁰ Foi observada uma redução significativa dos ECA, uma marcante diminuição do peso corporal e dos sintomas depressivos associados. O tratamento com a sibutramina também esteve associado a uma maior taxa de remissão (47% contra 27% do grupo placebo). A droga foi considerada segura nesta população. Os efeitos adversos mais descritos (boca seca e constipação) foram leves e benignos. Os efeitos da sibutramina no TCAP foram considerados únicos pelos autores ao contemplar três aspectos principais da síndrome: o comportamento alimentar alterado, o peso corporal e os sintomas depressivos associados.

Anticonvulsivantes

Assim como na BN, o topiramato tem apresentado resultados

promissores no TCAP. Shapira et al⁵¹ em um relato de 13 pacientes com transtorno do humor associado a TCAP reportaram que a adição de topiramato associou-se à redução dos episódios de ECA e do peso corporal. Evidências de que o topiramato poderia agir no TCAP independentemente da sua ação no transtorno do humor provêm de um relato de caso⁵² e um estudo aberto.⁵³ Neste estudo 8 mulheres obesas com TCAP e sem comorbidade psiquiátrica foram tratadas com 150 mg/dia de topiramato. As doses foram aumentadas gradualmente para reduzir os efeitos colaterais sobre o sistema nervoso central. Quatro das seis pacientes que concluíram o estudo evidenciaram remissão completa e outras duas tiveram redução importante dos ECA associada à diminuição do peso. Os efeitos adversos mais frequentes (parestésias, sonolência e fadiga) foram transitórios e desapareceram quando a dose final foi atingida. Recentemente, Mc Elroy et al⁵⁴ confirmaram estes achados em um ECR comparativo com placebo em 61 pacientes obesos com TCAP (ref.). O topiramato esteve associado a uma redução importante e significativa dos ECA, peso corporal e sintomas psicopatológicos relacionados. A dose média do topiramato utilizada foi de 213 mg/dia. O topiramato neste estudo, entretanto, esteve associado a uma maior incidência de efeitos adversos, possivelmente pelo rápido escalonamento e altas doses utilizadas.

Associação farmacoterapia e psicoterapia

Como na BN, a estratégia de tratamento combinado também parece adequada para os pacientes com TCAP, muito embora tenha sido pouco explorada através de ECRs.⁵⁶ Tendo em vista a eficácia apresentada por alguns agentes farmacológicos no tratamento do transtorno é razoável pensarmos que a abordagem medicamentosa associada a psicoterápica possa representar um interessante campo de pesquisas futuras no TCAP.⁵⁷

Conclusões

Os avanços recentes na pesquisa de novas abordagens farmacológicas para o tratamento da BN e do TCAP renovam as esperanças do surgimento de melhores tratamentos para os transtornos alimentares, inclusive AN. Para pacientes com BN os antidepressivos são os fármacos mais estudados e largamente utilizados como intervenção farmacológica. Idéias novas e provocativas, tais como o topiramato e o ondansetron, tem sido atualmente examinadas. Para os pacientes com AN, entretanto a ausência de uma opção farmacológica cuja eficácia tenha sido demonstrada convincentemente é desapontadora levando-se em conta a gravidade desta condição clínica. Novas abordagens, enfocando basicamente a prevenção de recaídas com a fluoxetina e o uso dos novos agentes antipsicóticos, estão sendo avaliadas. Há evidência crescente que os sintomas do TCAP respondem a farmacoterapia com ISRS, e mais recentemente a sibutramina e o topiramato têm-se mostrado agentes promissores.

Referências

1. Zhu AJ, Walsh BT. Pharmacologic treatment of eating disorders. *Can J Psychiatry* 2002;47(3):227-34.
2. Appolinario JC, Silva JAZ. Farmacoterapia. In: Nunes MAA, Appolinario JC, Abuchaim ALG, Coutinho W. Transtornos alimentares e obesidade. Porto Alegre: Artes Médicas; 1998.
3. Lacey JH, Crisp AH. Hunger, food intake and weight: the impact of clomipramine on refeeding anorexia nervosa population. *Postgrad Med J* 1980;56(Suppl 1):79-85.
4. Biderman J, Herzog DB, Rivinius TM, Harper GP, Ferber RA, Rosebaum JF et al. Amitriptyline in the treatment of anorexia nervosa: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1985;5:10-6.
5. Halmi KA, Eckert E, LaDu TJ, Cohen J. Anorexia nervosa: treatment efficacy of cyproheptadine and amitriptyline. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:177-81.
6. Attia E, Haiman C, Walsh BT, Flater SR. Does fluoxetine augment the inpatient treatment of anorexia nervosa? *Am J Psychiatry* 1998;155:548-51.
7. Kaye WH, Nagata T, Weltzin TE, Hsu LK, Sokol MS, McConaha C et al. Double-blind placebo-controlled administration of fluoxetine in restricting- and purging-type anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 2001;49:644-52.
8. Vandereycken W, Pierloot R. Pimozide combined with behavior therapy in the short-term treatment of anorexia nervosa. *Acta Psychiatr Scand* 1982;66:445-50.
9. Vandereycken W. Neuroleptics in the short-term treatment of anorexia nervosa: a double-blind placebo controlled trial with sulpiride. *Br J Psychiatry* 1984;144:288-92.
10. Weizman A, Tyano S, Wijnsbeek H, Ben David M. Behavior therapy, pimozide treatment and prolactin secretion in anorexia nervosa. *Psychother Psychosom* 1985;43:136-40.
11. Gross HA, Ebert MH, Faden VB, Goldberg SC, Kaye WH, Caine ED et al. A double-blind control trial of lithium carbonate in primary anorexia nervosa. *J Clin Psychopharmacol* 1981;6:376-81.
12. Vigersky RA, Loriaux DL. The effect of cyproheptadine in anorexia nervosa: a double-blind trial. In: Vigersky RA, editor. *Anorexia nervosa*. New York: Raven Press; 1977. p. 349-56.
13. Goldberg SC, Halmi KA, Eckert ED, Casper RC, Davis JM. Cyproheptadine in anorexia nervosa. *Br J Psychiatry* 1979;134:67-70.
14. Gross HA, Ebert MH, Faden VB, Goldberg SC, Kaye WH, Caine ED et al. 9-Tetrahydrocannabinol in primary anorexia nervosa. *J Clin Psychopharmacol* 1983;3:165-71.
15. Casper RC, Schlemmer RF, Javaid JI. A placebo-controlled crossover study of oral clonidine in acute anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 1987;20:249-60.
16. Marazzi MA, Bacon JP, Kinzie J, Luby ED. Naltrexone use in the treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10:163-72.
17. Hill K, Bukuvalas J, McClain C. Pilot study of growth hormone administration during the refeeding malnourished anorexia nervosa patients. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000;10:3-8.
18. Birmingham CL, Goldner EM, Bakan R. Control trial of zinc supplementation and anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 1994;15:251-5.
19. Szmuckler GI, Young GP, Miller G, Lichtenstein M, Binnis DS. A controlled trial of cisapride in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 1995;17:347-57.
20. Carver AE, Miller S, Hagman J, Sigel E. The use of risperidone for the treatment of anorexia nervosa. Boston: Academy of eating disorders meeting; 2002.
21. Gaskill JA, Treat TA, McCabe EB, Marcus MD. Does olanzapine affect the rate of weight gain among patients with eating disorders? *Eat Dis Review* 2001;12(6):1-2.
22. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with eating disorders [revised]. *Am J Psychiatry* 2000;157(Suppl 1):1-39.
23. Alger SA, Schwalberg MD, Bigaouette JM, Michalek AV, Howard LJ. Effect of a tricyclic antidepressant and opiate antagonist on binge-eating behavior in normoweight bulimic and obese binge-eating subjects. *Am J Clin Nutr* 1991;53:865-71.
24. Mitchell JE, Christenson G, Jennings J, Huber M, Thomas B, Pomeroy C, Morley J. A placebo-controlled, double-blind crossover study of naltrexone hydrochloride in outpatients with normal weight bulimia. *J Clin Psychopharmacol* 1989;9:94-7.
25. Hsu LKG, Clement L, Santhouse R, Ju ESY. Treatment of bulimia with lithium carbonate. A controlled study. *J Nerv Ment Dis* 1991;179:351-5.
26. Fahy TA, Eisler I, Russell GF. A placebo-controlled trial of d-fenfluramine in bulimia nervosa. *Br J Psychiatry* 1993;162:597-603.
27. Russell GFM, Checkley SA, Feldman J, Eisler I. A controlled trial of d-fenfluramine in bulimia nervosa. *Clin Neuropharmacol* 1988;11(Suppl 1):S146-59.
28. Wermuth BM, Davis KL, Hollister LE, Stunkard AJ. Phenytoin treatment of the binge-eating syndrome. *Am J Psychiatry* 1977;134:1249-53.
29. Krahn D, Mitchell J. Use of L-tryptophan in treating bulimia. *Am J Psychiatry* 1985;142:1130.
30. Faris PL, Kim SW, Meller WH, Goodale RL, Oakman SA, Hofbauer RD. Effect of decreasing afferent vagal activity with ondansetron on symptoms of bulimia nervosa: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2000;355:792-7.
31. Reimherr FW, Hoopes SP, Karvois D et al. Topiramate in the treatment of bulimia nervosa: additional efficacy. Poster presented at: the American Psychiatric Association meeting; May 18-23, 2002; Philadelphia, PA.
32. Hay P, Bacaltchuk J. Bulimia nervosa. Extracts from "Clinical Evidence". *BMJ* 2001;323:33-7.
33. Whittall ML, Agras WS, Gould RA. Bulimia nervosa: a meta-analysis of psychosocial and pharmacological treatments. *Behav Ther* 1999;30:117-35.
34. Bacaltchuk J, Hay P, Trefiglio RP. Antidepressants versus psychological treatments and their combination for bulimia nervosa. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD003385.
35. Bacaltchuk J, Hay P, Mari JJ. Antidepressants versus placebo for the treatment of bulimia nervosa: a systematic review. *Austr N Z J Psychiatry* 2000;34:310-7.
36. Walsh BT, Wilson GT, Loeb KL, Devlin MJ, Pike KM, Roose SP et al. Medication and psychotherapy in the treatment of bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 1997;154:523-31.
37. Goldbloom DS, Olmstead MP. Pharmacotherapy of bulimia nervosa with fluoxetine: assessment of clinical attitudinal change. *Am J Psychiatry* 1993;150:770-4.
38. Agras WS, Rossiter EM, Arnow B, Telch CF, Raeburn SD, Bruce B, Koran LM. One-year follow-up of psychosocial and pharmacologic treatment for bulimia nervosa. *J Clin Psychiatry* 1994;55:179-83.
39. Pyle RL, Mitchell JE, Eckert ED, Hatsukami D, Pomeroy C, Zimmerman R. Maintenance treatment and 6-month outcome for bulimia patients who responded to initial treatment. *Am J Psychiatry* 1990;147:871-5.
40. Walsh BT, Hadigan C, Devlin M, Roose S. Long-term outcome of antidepressant treatment for bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 1991;148:1206-12.
41. RomanoSJ, Halmi K, Koke SC, Lee JS. A placebo-controlled study of fluoxetine in continued treatment of bulimia nervosa after successful acute fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 2002;159:96-102.

42. Fichter MM, Kruger R, Rief W, Holland R, Doehne J. Fluvoxamine in prevention of relapse in bulimia nervosa: effects on eating-specific psychopathology. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:9-18.
43. McCann UD, Agras WS. Successful treatment of nonpurging bulimia nervosa with desipramine: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 1990;147(11):1509-13.
44. Alger SA, Schwalberg MD, Bigaouette JM, Michalek AV, Howard LJ. Effect of a tricyclic antidepressant and opiate antagonist on binge-eating behavior in normal weight bulimic and obese, binge-eating subjects. *Am J Clin Nutr* 1991;53:865-7.
45. Arnold LM, McElroy SL, Hudson JI, Welge JÁ, Bennett AJ, Keck PE. A placebo-controlled, randomized trial of fluoxetine in the treatment of binge-eating disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63(11):1028-1033.
46. Hudson JI, McElroy SL, Raymond NC. Fluvoxamine in the treatment of binge eating disorder: a multicenter placebo-controlled double-blind trial. *Am J Psychiatry* 1998;155:1756-62.
47. McElroy SL, Casuto LS, Nelson EB, Lake KA, Soutullo CA, Keck PE-Jr et al. Placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of binge eating disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157:1004-6.
48. Stunkard A, Berkowitz R, Tanrikut C, et al. d-Fenfluramine treatment of binge eating disorder. *Am J Psychiatry* 1996;153:1455-9.
49. Appolinario JC, Godoy-Mattos A, Fontenelle LF, Carraro L, Cabral M, Vieira A, Coutinho W. An open trial of sibutramine in obese patients with binge eating disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63(1):28-30.
50. Appolinario JC, Bacaltchuk J, Sichiery R, Claudino AM, Godoy-Matos A, Morgan C et al. A randomized double-blind placebo-controlled study of sibutramine in the treatment of binge eating disorder (submitted).
51. Shapira NA, Goldsmith TD, McElroy SL. Treatment of binge eating disorder with topiramate: a clinical case series. *J Clin Psychiatry* 2000;61:368-72.
52. Appolinario JC, Coutinho W, Fontenelle L. Topiramate for binge-eating disorder [letter]. *Am J Psychiatry* 2000;158:967-8.
53. Appolinario JC, Fontenelle LF, Papelbaum M, Bueno JR, Coutinho W. Topiramate use in obese patients with binge eating disorder: an open study. *Can J Psychiatry* 2002;47(3):271-3.
54. McElroy SL, Arnold LM, Shapira NA. Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity. Presented as a poster at: The American Psychiatric Association Institute in Psychiatric Services and Meeting; October 10-14, 2001; Orlando, FL.
55. Malhotra S, King KH, Welge JA, Brusman-Lovins L, McElroy SL. Venlafaxine treatment of binge-eating disorder associated with obesity: a series of 35 patients. *J Clin Psychiatry* 2002;63(9):802-6.
56. Ricca V, Mannucci E, Zucchi T, Rotella CM, Faravelli C. Cognitive-behavioral therapy for bulimia nervosa and binge eating disorder. *Psychother Psychosom* 2000;69:287-95.
57. Devlin MJ, Goldfein JA, Carino JS, Wolk SL. Open treatment of overweight binge eaters with phentermine and fluoxetine as an adjunct to cognitive-behavioral therapy. *Int J Eat Disord* 2000;28:325-32.

Correspondência: Jose C Appolinario

Rua Visconde de Pirajá, 550/2002 Ipanema - 22410-001 Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Tel./Fax: (0xx21) 2274-9595 - E-mail: appolinario@biohard.com.br