Guilherme Spadini dos Santos

*Estudo prospectivo da evolução de parâmetros relacionados
à síndrome metabólica em pacientes ambulatoriais com
transtorno de pânico tratados com clomipramina, fluoxetina
ou placebo*

Dissertação apresentada ao Departamento de Psiquiatria
Da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em Ciências
Área de Concentração: Psiquiatria
Orientador: Prof. Dr. Márcio Antonini Bernik

São Paulo

2007

A normatização desta dissertação está de acordo com:

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vihena. 2ª edição. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Abreviatura dos títulos dos periódicos: conforme *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Agradecimentos:

Agradeço a meu orientador, Dr. Márcio Bernik, por toda a fundamental experiência de aprendizado nesta última década de minha vida.

À Dra. Márcia Bernik, por sua ajuda neste projeto.

À minha família, pelo suporte, e pelo amor incondicional.

E a Mariana Muniz, pela sua infindável paciência, e pelos filhos que ainda haverá de me dar.

Sumário

Lista de Tabelas.....	6
Lista de Gráficos.....	8
Lista de Abreviaturas.....	9
Resumo.....	11
Abstract.....	12

1. Introdução

1.1. Síndrome metabólica.....	14
1.2. Síndrome metabólica e uso de psicofármacos.....	18
1.3. Efeitos dos antidepressivos no peso corporal.....	20
1.4. Transtorno de Pânico.....	22
1.5. Clomipramina e fluoxetina no tratamento do pânico.....	24
1.6. Efeitos da clomipramina no peso e metabolismo.....	26
1.7. Efeitos da fluoxetina no peso e metabolismo.....	28

2. Objetivos.....31

3. Materiais e métodos

3.1. Casuística

3.1.1. Triagem dos pacientes.....	31
-----------------------------------	----

3.1.2. Critérios de inclusão.....	32
3.1.2. Critérios de exclusão.....	32
3.2. Planejamento experimental	
3.2.1. Desenho do estudo.....	34
3.2.2. Instrumentos de avaliação.....	35
3.2.3. Procedimentos	
3.2.3.1. Triagem.....	36
3.2.3.2. Procedimentos para alocação de sujeitos.....	36
3.2.3.3. Tempos da pesquisa.....	37
3.2.3.4. Terapia cognitivo-comportamental.....	40
3.3. Metodologia de análise estatística.....	42
4. Resultados	
4.1. Características demográficas.....	43
4.2. Resposta clínica.....	47
4.3 Medidas antropométricas.....	51
4.4. Alterações bioquímicas.....	57
5.Discussão.....	60
6. Conclusões.....	70
Referências bibliográficas.....	71

Lista de Tabelas

Tabela 1: Definições de síndrome metabólica de acordo com a OMS e o ATP III.....	16
Tabela 2: Diagrama de fluxo do estudo.....	38
Tabela 3: Decisões para aumento de doses.....	40
Tabela 4: Posologia.....	40
Tabela 5: Descrição da idade dos pacientes.....	44
Tabela 6: Descrição do sexo entre os grupos.....	44
Tabela 7: Descrição das demais categorias demográficas entre os grupos.....	44
Tabela 8: Descrição dos diagnósticos entre os grupos.....	45
Tabela 9: Descrição da taxa de abandono entre os grupos.....	46
Tabela 10: Principais Motivos de Abandono.....	46
Tabela 11: Descrição das escalas de avaliação para três tempos...	48
Tabela 12: Resultado das análises de variâncias com medidas repetidas para três tempos.....	48
Tabela 13: Comparações múltiplas de Bonferroni para as medidas que foram significativas na ANOVA com medidas repetidas.....	49
Tabela 14: Descrição das escalas de avaliação para o início e final do tratamento.....	50
Tabela 15: Resultado das análises de variâncias com medidas	

repetidas para semana 0 e final.....	50
Tabela 16: Descrição das medidas relacionadas ao peso para três tempos.....	51
Tabela 17: Resultado das análises de variâncias com medidas repetidas para três tempos.....	54
Tabela 18: Descrição das medidas relacionadas ao peso para o início e final do tratamento.....	54
Tabela 19: Resultado das análises de variâncias com medidas repetidas para semana 0 e final.....	57
Tabela 20: Descrição das medidas bioquímicas para três tempos (em mg/dL).....	58
Tabela 21: Resultado das análises de variâncias com medidas repetidas para três tempos.....	58
Tabela 22: Descrição das medidas bioquímicas para o início e final do tratamento (em mg/dL).....	59
Tabela 23: Resultado das análises de variâncias com medidas repetidas para semana 0 e final.....	60

Lista de Gráficos

Gráfico 1: IMC médio e erros padrões para os três grupos nas semanas 0, 12 e 24.....	52
Gráfico 2: Relação cintura/quadril média e erros padrões para os três grupos nas semanas 0, 12 e 24.....	53
Gráfico 3: IMC médio e erros padrões para os três grupos nas semanas 0 e final.....	55
Gráfico 4: Relação cintura/quadril média e erros padrões para os três grupos nas semanas 0 e final.....	56

Lista de Abreviaturas

5HT1: receptor de serotonina do subtipo 1.

5HT2: receptor de serotonina do subtipo 2.

ADA: Academia Americana de Diabetes.

ADT: Antidepressivos tricíclicos.

AMBAN: Ambulatório de ansiedade do instituto de psiquiatria do hospital das clínicas da faculdade de medicina da universidade de São Paulo.

ANOVA: Análise de variâncias.

BDI: Inventário de depressão de Beck.

CGI (g): escore relacionado à impressão de gravidade no CGI.

CGI (m): escore relacionado à impressão de melhora no CGI.

CGI: Escala de impressão clínica global.

CID-X: Código internacional de doenças, 10ª edição.

den: Denominador.

DP: Desvio padrão.

DSM-IV: Manual diagnóstico e estatístico da academia americana de psiquiatria, 4ª edição.

FAPESP: Fundação para o auxílio à pesquisa do Estado de São Paulo.

GL: Graus de liberdade.

HC FMUSP: Hospital das clínicas da faculdade de medicina da universidade de São Paulo.

HDL: Lipoproteína de alta densidade.

IDF: International diabetes federation. Federação internacional de diabetes.

IMC: Índice de massa corpórea.

ISRS: Inibidores seletivos da recaptação de serotonina.

ITT: População de intenção de tratamento.

LDL: Lipoproteína de baixa densidade.

MgCL₂: Cloreto de magnésio.

N: Número de sujeitos.

NCEP-ATP III: National cholesterol education program – adult treatment panel III. Programa nacional de educação em colesterol – painel de tratamento em adultos III.

Ns: não significante.

num: Numerador.

SAFTEE: Escala de avaliação sistemática de eventos emergentes do tratamento.

SCID-1/P: Entrevista clínica estruturada para o DSM-IV, transtornos do eixo 1.

SUS: Sistema único de saúde.

TCC: Terapia comportamental-cognitiva.

TOC: Transtorno obsessivo compulsivo.

Resumo

O desenvolvimento de síndrome metabólica como decorrência do uso de psicofármacos vem recebendo grande atenção da literatura nos últimos anos. O uso de antipsicóticos atípicos foi fortemente associado a ganho de peso, desenvolvimento de diabetes tipo 2 e aumento da mortalidade em pacientes esquizofrênicos. Já o uso de antidepressivos, embora associado a alterações de peso, não foi suficientemente estudado quanto ao risco de desenvolvimento de síndrome metabólica. Este estudo objetivou investigar alterações do peso corporal e de parâmetros relacionados à síndrome metabólica em pacientes com transtorno de pânico tratados com clomipramina, fluoxetina ou placebo. Foi realizado um estudo randomizado, duplo-cego e controlado com 83 pacientes seguidos ao longo de 24 semanas. Foram obtidas medidas de peso, relação cintura-quadril, glicemia, e níveis séricos de colesterol total, HDL e LDL colesterois e triglicérides. Os resultados deste estudo permitiram concluir que, no tratamento do transtorno de pânico, não foram observadas alterações significativas de peso ou dos parâmetros bioquímicos associados à síndrome metabólica.

Descritores: 1.Síndrome X metabólica; 2.Transtorno de pânico;
3.Psicotrópicos/complicações; 4.Clomipramina; 5.Flouxetina;
6.Placebos; 7.Ensaio clínico

Santos, GS. " *Estudo prospectivo da evolução de parâmetros relacionados à síndrome metabólica em pacientes ambulatoriais com transtorno de pânico tratados com clomipramina, fluoxetina ou placebo*". [dissertação]. São Paulo: Departamento de psiquiatria, Instituto de psiquiatria FMUSP; 2006. 82 páginas.

Abstract

The development of metabolic syndrome as a result of psychopharmacological treatment has been a highlight in medical literature on recent years. Atypical antipsychotics have been strongly associated with weight gain, type 2 diabetes and elevated mortality rates in schizophrenic patients. Although related to weight gain, antidepressants have not been as well studied concerning the risk of metabolic syndrome development. The objective of this study was to investigate changes in weight and in parameters associated with the metabolic syndrome in patients with panic disorder treated with clomipramine, fluoxetine or placebo. We conducted a randomized, double-blind, controlled study with 83 patients during 24 weeks. Measures were obtained for weight, waist-hip ratio, glycemia and serum levels of total, HDL and LDL cholesterol, and triglycerides. The results of this study allowed the conclusion that, in the treatment of panic

disorder, changes on weight or on the biochemical parameters related to metabolic syndrome were not significant.

Key words: 1. Metabolic syndrome X; 2. Panic disorder;
3.Psychotropics/complications; 4.Clomipramine; 5.Flouxetine;
6.Placebos; 7.Clinical trial

Santos, GS. *"Prospective study on the development of metabolic syndrome parameters in panic disorder outpatients treated with clomipramine, fluoxetine or placebo"*. [dissertation]. São Paulo: Departament of psychiatry, Institute of psychiatry FMUSP; 2006. 82 pages.

1. Introdução

1.1 Síndrome metabólica

O termo síndrome metabólica é utilizado para designar a ocorrência conjunta de alterações clínicas e metabólicas associadas a risco de doença cardiovascular: aumento de triglicérides e glicose séricos, diminuição do HDL colesterol, ganho de peso e elevada pressão arterial (Eckel e cols., 2005). A importância de classificar este conjunto de alterações como uma síndrome começou a ser considerada na década de 50, a partir de estudos sobre as diferenças nos padrões de obesidade entre os sexos e suas conseqüências (Vague, 1956). A obesidade central começou então a ser relacionada a maior risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2 e de doenças cardiovasculares, através do desenvolvimento de resistência periférica à insulina (Reaven, 1988), sendo eventualmente criado o termo síndrome X para se referir a estas alterações (Reaven, 1993).

Nos últimos anos, dos diversos sistemas de classificação ou critérios diagnósticos para síndrome metabólica, dois vêm sendo mais utilizados, apresentados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e pelo National cholesterol education program – adult treatment panel III (NCEP-ATP III, 2001 – Programa nacional de educação sobre colesterol – painel de tratamento em adultos III). Eles apresentam similaridades quanto aos

fatores de risco cardiovasculares, incluindo obesidade abdominal, intolerância à glicose e resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão arterial. Em 2003 o ATP III foi adaptado para acompanhar a sugestão da American Diabetes Association (ADA – Associação Americana de Diabetes) de diminuir o limiar dos níveis aceitáveis da glicemia de jejum de 110 para 100mg/dL (ATP III-A). Estes critérios estão expostos para comparação na tabela 1.

Em abril de 2005 a International diabetes federation (IDF, 2005 – Federação Internacional de Diabetes) reformulou o sistema de classificação do ATP III, apresentando critérios mais restritos para o diagnóstico de síndrome metabólica. Os critérios do ATP III e os da IDF são os de mais fácil aplicação clínica.

A definição mais recente, da International Diabetes Federation (IDF, 2005), propõe os seguintes parâmetros:

- Obrigatório: Obesidade central (circunferência da cintura ≥ 80 cm em mulheres e ≥ 94 cm em homens);

E dois ou mais dos seguintes:

- Pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg (ou em tratamento com antihipertensivos);
- HDL < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres;
- Triglicérides ≥ 150 mg/dL;

- Glicose $\geq$ 100mg/dL (ou em tratamento com insulina ou hipoglicemiantes orais).

Tabela 1: Definições de síndrome metabólica de acordo com a OMS e o ATP III.

Fatores de Risco	Níveis limites
NCEP ATP III - A: 3 ou mais dos seguintes critérios	
Obesidade abdominal (circunferência da cintura)	Homens >102 cm Mulheres > 88 cm
Triglicérides	$\geq$ 150mg/dL
HDL colesterol	Homens < 40 mg/dL Mulheres < 50 mg/dL
Pressão arterial	$\geq$ 130/85 mm Hg
Glicemia de jejum	$\geq$ 100 mg/dL
OMS: glicemia de jejum aumentada, ou resistência à insulina ou diabetes, e dois ou mais dos seguintes critérios	
Relação cintura-quadril	Homens > 0,9 Mulheres > 0,85 e/ou IMC>30
Triglicérides	$\geq$ 150 mg/dL e/ou HDL colesterol < 40 mg/dL
Pressão arterial	$\geq$ 140/90 mm Hg
Microalbuminúria	Excreção urinária de albumina $\geq$ 20 μ g/min ou albumina/creatinina $\geq$ 30 μ g/min

As medidas da circunferência da cintura apresentadas acima são as propostas para a população Européia. As inovações dos critérios da IDF em relação aos critérios mais antigos foram a obrigatoriedade da obesidade central, reforçando o papel causal que tem sido sugerido a este fator, e a inclusão de uma tabela com valores desta medida adaptados a diferentes etnias. Ainda não há dados para a América do Sul, mas o consenso da IDF sugere que se utilize as medidas recomendadas às etnias sul-asiáticas, o que basicamente muda o limite da circunferência da cintura para 90cm em homens, sem alterações para as mulheres (IDF, 2005).

O emprego do termo síndrome metabólica ainda é palco de debates, devido à sua inconsistência como entidade nosológica. Em 2005 a ADA e a European Association for the Study of Diabetes (Associação Européia para o Estudo de Diabetes) publicaram uma manifestação conjunta defendendo o ponto de vista pelo qual a síndrome metabólica é apenas uma relação de fatores de risco que não são maiores do que a soma de suas partes (Kahn e cols., 2005). Alimentando o debate, a American Heart Association (Associação Americana do Coração) e o National Heart, Lung, and Blood Institute (Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue) publicaram na seqüência uma manifestação defendendo a importância clínica da síndrome, ressaltando o papel da resistência

periférica à insulina como alteração característica e suas consequências para a saúde humana (Grundy e cols., 2005).

A etiopatogenia da síndrome metabólica ainda não é bem conhecida, embora haja importantes evidências implicando a obesidade central e a resistência à insulina (Hu e cols., 2004; Carr e cols., 2004).

A importância do conceito de síndrome metabólica, no entanto, reside em sua associação com o desenvolvimento de diabetes tipo 2 e doença cardiovascular (Alexander e cols., 2003; Eckel e cols., 2005). O risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2 em pacientes identificados com síndrome metabólica é cinco vezes superior ao da população normal (Stern e cols., 2004), e a mortalidade por doença coronariana é três vezes superior (Isomaa e cols., 2001).

1.2. Síndrome metabólica e uso de psicofármacos

A associação entre síndrome metabólica e o tratamento com psicofármacos vem recebendo grande atenção da comunidade científica nos últimos anos (Ruetsch e cols., 2005; Wofford e cols., 2006). A classe de psicofármaco mais fortemente associada a alterações metabólicas é a dos antipsicóticos atípicos (De Hert e cols., 2006; Correl e cols., 2006; Coccurello e cols., 2006).

O uso de antipsicóticos atípicos foi associado a alterações no metabolismo da glicose (Jin e cols., 2004), no metabolismo de lípidos (Koro e Meyer, 2005) e a ganho de peso (Stip e cols., 2006). A ação destas drogas sobre o sistema serotoninérgico, especialmente sua ação antagonista sobre o subtipo 5HT-2c de receptores de serotonina parece implicada nos efeitos sobre o ganho de peso (Reynolds e cols., 2002; Buckland e cols., 2005).

A relação causal entre diabetes tipo 2 e uso de antipsicóticos é fortemente sugerida na literatura (Bazu e Meltzer, 2006; Lambert e cols., 2006; Richards e cols., 2006), embora ainda não esteja plenamente estabelecida (Holt e Peveler, 2006; Rondanelli e cols., 2006). Pacientes esquizofrênicos podem ter uma propensão aumentada a desenvolverem alterações metabólicas e diabetes tipo 2 não relacionada ao tratamento medicamentoso (Cohn e cols., 2006).

A prevalência de síndrome metabólica em pacientes esquizofrênicos tratados é estimada em torno de 40% (De Hert e cols., 2006). A indução da síndrome pelo tratamento da esquizofrenia está associada a elevado risco cardiovascular, com forte impacto em mortalidade (Brow, 1997; Hennekens e cols., 2005; Correl e cols., 2006).

A ocorrência de síndrome metabólica em pacientes que fazem uso de antidepressivos foi muito pouco estudada na literatura.

Antidepressivos estão associados a ganho de peso, à semelhança do que ocorre com os antipsicóticos atípicos (Fava, 2000; Su e Tsang, 2006). A obesidade não só é critério diagnóstico para síndrome metabólica, mas também uma possível causa da mesma (Hu e cols., 2004; Carr e cols., 2004) e está associada, por si só, a aumento da mortalidade (Rexrode e cols., 1997; Calle e cols., 1999).

Além do ganho de peso propriamente dito, o acúmulo de gordura abdominal parece ser o fator decisivo para o aumento do risco de doença cardiovascular (Lapidus e cols., 1984).

Desta forma, a hipótese de que antidepressivos possam levar a ganho de peso, com desenvolvimento de síndrome metabólica, merece ser investigada.

1.3. Efeitos dos antidepressivos no peso corporal

Aumento de peso é um efeito colateral comumente relacionado ao tratamento com drogas antidepressivas (Cassano e Fava, 2004; Ness-Abramof e Apovian, 2005).

A sintomatologia própria da depressão inclui alterações do apetite e do peso corporal. Em muitos casos, especialmente na depressão melancólica, o apetite está diminuído e pode haver perda de peso (Khan e cols., 2006). O ganho de peso observado durante o tratamento da

depressão com antidepressivos pode, em parte, ser associado à melhora clínica, e não a um efeito direto da medicação (Levitt e cols., 1987; Shioiri e cols., 1993).

Há evidências, porém, de que alterações especificamente provocadas pela medicação possam estar envolvidas no ganho de peso, como o aumento do apetite por doces, atribuído ao tratamento com antidepressivos tricíclicos (Fernstrom e Kupfer, 1988), e a relação do ganho de peso com a dose e duração do uso da medicação (Berken e cols., 1984; Sussman e cols., 2001).

O ganho de peso é um efeito colateral a ser considerado na escolha de um antidepressivo (Deshmukh e Franco, 2003). Transtornos crônicos, como a depressão e os transtornos de ansiedade (Lotufo-neto e cols., 2001), requerem tratamento a longo prazo, o que agrega grande significância clínica a efeitos colaterais que influam na aderência, como o ganho de peso (Cassano e Fava, 2004).

O impacto sobre a saúde de um medicamento que pode levar a ganho de peso, usado de forma crônica, não pode ser minimizado, levando a um aumento da incidência de hipertensão, diabetes e hiperlipidemia, em indivíduos que anteriormente eram metabolicamente saudáveis (Rorive e cols., 2005; Lean, 2000; Marniemi e cols., 1990).

Os efeitos no peso corporal associados aos antidepressivos não são uniformes, variando muito mesmo entre drogas da mesma classe (Fava, 2000; Su e Tsang, 2006).

A maioria dos estudos sobre alterações de peso com antidepressivos foi realizada em pacientes com diagnóstico de depressão, que por si só está associada a alterações do apetite, sendo razoável supor que os efeitos poderiam ser diferentes em diferentes diagnósticos. Há poucos estudos controlados e prospectivos disponíveis investigando alterações de peso e perfil metabólico associados ao uso de antidepressivos em pacientes com transtorno de pânico.

1.4. Transtorno de pânico

Transtornos da ansiedade estão entre os diagnósticos psiquiátricos mais comuns (APA, 1998). A ocorrência de ataques de pânico isolados acomete cerca de 15% da população mundial ao longo da vida, e podem ser responsáveis por algo em torno de 20% das consultas em saúde mental realizadas nos EUA (Eaton e cols., 1994). A prevalência ao longo da vida do transtorno de pânico varia nos estudos americanos de 1,6% a 3,8% (Eaton e cols., 1994; Katerndahl e Realini, 1993; Kessler e cols., 1998; Regier e cols., 1984). No Brasil, a prevalência foi estimada em 1,6% em um estudo realizado com critérios do CID-X (Andrade e cols.,

2002). Vale ressaltar que a estrutura nosográfica da CID 10 prioriza o diagnóstico de transtornos afetivos e o diagnóstico de transtorno de pânico é residual, apenas em pacientes sem agorafobia.

Os ataques de pânico são caracterizados por sintomas autonômicos e cognitivos de instalação súbita e duração breve. O transtorno de pânico é diagnosticado pela presença de ataques de pânico inesperados e recorrentes, seguidos de intensa preocupação, e alteração do comportamento, relacionadas ao temor de sofrer novos ataques.

O tratamento do transtorno de pânico obtém bons resultados na maioria dos casos, com taxas de resposta em torno dos 80% (APA, 1998). O tratamento medicamentoso é o mais comumente empregado, sendo que os antidepressivos e os benzodiazepínicos são as drogas que reúnem maior experiência de uso e evidências científicas a seu favor (APA, 1998). O tratamento psicoterápico, empregando técnicas de terapia comportamental e cognitiva, também tem eficácia comprovada (Butler e cols., 2006).

Entre os antidepressivos, os tricíclicos e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) são considerados medicamentos de primeira escolha no tratamento do transtorno de pânico (APA, 1998).

1.5. Clomipramina e fluoxetina no tratamento do pânico

A clomipramina é um antidepressivo da classe dos tricíclicos. Trata-se de uma amina terciária com alta potência como bloqueadora da recaptação de serotonina. Apesar de sua maior especificidade pela ação serotoninérgica quando comparada às outras aminas terciárias, a clomipramina não é uma bloqueadora seletiva, agindo também como bloqueadora da recaptação de norepinefrina e dopamina. Além disso, a metabolização da clomipramina origina uma amina secundária, desmetil-clomipramina, que tem fraca ação serotoninérgica, sendo uma potente bloqueadora da recaptação de noradrenalina (Tatsumi e cols., 1997). Desta forma, como é característico dos tricíclicos, a administração de clomipramina resulta em uma bloqueio não específico da recaptação de monoaminas.

Além do bloqueio de recaptação (afinidade pelos transportadores de monoaminas), a clomipramina e seus metabólitos caracterizam-se por relevante afinidade por receptores histaminérgicos (H1) e colinérgicos muscarínicos (Richelson e Nelson, 1984; Cusak e cols., 1994). Este fato se traduz na clínica por um perfil de efeitos colaterais característico.

A clomipramina é uma das drogas mais estudadas no transtorno de pânico, com diversos estudos controlados comprovando sua

indicação (Gloger e cols., 1981; Ballenger JC, 1984; Cassano e cols., 1988; Gentil e cols., 1993; Lotufo-Neto e cols., 2001), e figurando na literatura como padrão nos estudos de eficácia para comparação com outras drogas (Bakker e cols., 1999; Cavaljuga e cols, 2003).

A fluoxetina é um antidepressivo da classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS). Comparados aos tricíclicos, estes antidepressivos tendem a apresentar menos efeitos colaterais, devido a sua maior especificidade de ação. A fluoxetina é potente bloqueadora do transportador de serotonina, tendo afinidade muito baixa pelo transportador de noradrenalina (Tatsumi e cols., 1997). A partir de estudos in vitro, é esperado que a fluoxetina não tenha nenhuma atividade in vivo como bloqueadora de receptores serotoninérgicos (5HT1 e 5HT2), noradrenérgicos α_1 e α_2 , histaminérgicos (H1) e colinérgicos muscarínicos (Richelson e Nelson, 1984; Cusak e cols., 1994).

A fluoxetina também é um medicamento de primeira linha no tratamento do pânico, tendo sua eficácia comprovada em diversos estudos controlados (Schneier e cols., 1990; Louie e cols., 1993; Michelson, 1998; Uhlenhuth e cols., 2000).

Tanto a clomipramina quanto a fluoxetina são drogas de relativo baixo custo, com vantagem para a primeira neste quesito, e disponíveis no Brasil pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Deste modo, são

utilizadas com muita frequência no tratamento do transtorno de pânico no Brasil.

1.6. Efeitos da clomipramina no peso e metabolismo

O ganho de peso é um efeito colateral comum no tratamento com antidepressivos tricíclicos (Fernstrom e Kupfer, 1988; Fava, 2000; Zimmermann e cols., 2003), embora a clomipramina tenha sido menos estudada quando comparada a outros tricíclicos.

Maina e cols. (2004) compararam clomipramina com alguns ISRS em pacientes com TOC ao longo de 2 anos, evidenciando ganho de peso significativamente maior com a clomipramina. Já Shioiri e cols. (1993), comparando clomipramina, imipramina e desipramina não encontraram ganho de peso significativo.

Dois estudos para comparação de eficácia antidepressiva entre clomipramina e moclobemida reportaram maior incidência de ganho de peso com a primeira (Guelfi e cols., 1992; Lecubrier e cols., 1995), enquanto um estudo comparando clomipramina com mianserina em pacientes deprimidos resultou em maior ganho de peso com a última (Pinder e cols., 1980).

Lacey e Crisp (1980) estudaram os efeitos sobre o peso do uso de clomipramina em pacientes com anorexia restritiva, internadas, em

dieta para ganho de peso. A droga foi eficaz em aumentar o apetite e garantir maior estabilidade da recuperação de peso.

Estudos sobre ganho de peso em pacientes portadores de pânico são raros. Mavissakalian e Perel (2000) não encontraram alterações significativas no peso em pacientes com pânico tratados com imipramina ao longo de 24 semanas, e o mesmo autor, em outro estudo, comparando imipramina e sertralina ao longo de 24 semanas não evidenciou alterações significativas de peso (Mavissakalian, 2003). Lecrubier e cols. (1997) compararam clomipramina com placebo em um estudo duplo-cego controlado de 12 semanas sem evidenciar ganho de peso como um sintoma colateral importante. Os mesmos autores acompanharam os pacientes que completaram este estudo por 36 semanas, registrando queixas de ganho de peso em 5,9% dos pacientes recebendo paroxetina e 14,3% dos pacientes em uso de clomipramina, sem diferença significativa entre os grupos (Lecrubier e cols., 1997).

Poucos estudos dedicaram-se a investigar os efeitos diretos do uso da clomipramina no metabolismo lipídico. Skinner e cols. (1989), investigaram alterações nas lipoproteínas plasmáticas em sujeitos saudáveis tratados com clomipramina, encontrando alterações associadas à diminuição do risco cardiovascular: diminuição nos níveis de colesterol total e LDL colesterol, e aumento do HDL colesterol.

O efeito da clomipramina sobre o metabolismo pode não estar associado somente ao aumento do apetite. Raeder e cols. (2006) demonstraram que tanto a clomipramina quanto a fluoxetina estimulam a produção de colesterol e ácidos graxos em células da glia. Um estudo similar dos mesmos autores procurou reproduzir estes achados em células hepáticas, obtendo sucesso com o uso da imipramina, e indicando a possibilidade de uma relação entre este achado biomolecular e as alterações metabólicas como efeito colateral destas medicações (Raeder e cols., 2006).

Em resumo, embora seja claro o ganho de peso associado ao uso da clomipramina na depressão, os estudos com pacientes portadores de transtorno de pânico ou voluntários sadios não são conclusivos.

1.7. Efeitos da fluoxetina no peso e metabolismo

O papel do sistema serotoninérgico na regulação do peso é bem conhecido e constitui a fundamentação teórica de diversos agentes sendo estudados para o controle do peso (Halford e cols., 2005).

Os efeitos da fluoxetina no peso corporal ainda são controversos. Há evidências de que a fluoxetina teria um efeito redutor de peso, em estudos que analisam os efeitos de curto prazo desta droga (Bernstein, 1988; Zimmermann e cols., 2005). Já estudos de mais longa duração

acabam falhando em mostrar alterações significativas, ou até mesmo apontam para algum grau de ganho de peso (Ruetsch e cols., 2005; Su e Tsang, 2006).

Em estudos com animais a fluoxetina tem uma ação anorexígena e redutora de peso bem pronunciada (Luo e Li, 1991; Churrua e cols., 2006). Muitos estudos comprovaram os efeitos redutores de peso da fluoxetina no tratamento da depressão (Moosa e cols., 2003; Versiani e cols., 2005), com resultados menos expressivos em estudos de maior duração (Michelson e cols., 1999; Fava e cols., 2000). Seu uso como droga anorexígena é controverso. Ela foi estudada por Goldstein e cols. (1993), com bons resultados. Observou-se perda de peso dose dependente, com manutenção da perda de peso ao longo de 48 semanas. Entretanto estes resultados não foram confirmados mais recentemente (Ioannides-Demos e cols., 2005). Uma meta-análise revisou os efeitos da fluoxetina para redução de peso no diabetes tipo 2, indicando que a droga é eficaz, mas com pequena magnitude da perda de peso (Norris e cols., 2005).

Em estudos recentes o potencial anorexígeno da fluoxetina foi explorado para uso em pacientes bulímicas obesas, também sem resultados positivos (Grilo e cols., 2005; Devlin e cols., 2005; Molinari e cols., 2005). Também já foi sugerido seu uso para o tratamento do ganho de peso associado à olanzapina, o que mostrou bons resultados

em cobaias (Perrone e cols., 2004) mas não em humanos (Poyurovsky e cols., 2002; Bustillo e cols., 2003).

Não há estudos evidenciando piora do perfil lipídico ou alteração dos níveis glicêmicos com o uso de fluoxetina. Visser e cols. (1994) concluíram que a fluoxetina não causa alterações específicas na glicemia ou nos níveis de lipoproteínas plasmáticas. Alterações nas lipoproteínas plasmáticas também não foram evidenciadas em um estudo comparativo com trazodona (Perry e cols., 1990). Um estudo com pacientes obesos que também receberam orientação dietética, evidenciou aumento do HDL colesterol e redução de colesterol total e triglicérides, provavelmente relacionado à perda aguda de peso (Pedrinola e cols., 1996). Da mesma forma, dois estudos em pacientes com diabetes tipo 2 também evidenciaram redução da glicemia de jejum e triglicérides com o uso de fluoxetina, relacionado à diminuição do peso (O'Kane e cols., 1994; Daubresse e cols., 1996).

Não existem estudos específicos, prospectivos, avaliando especificamente sobre alterações de peso em pacientes com transtorno de pânico tratados com fluoxetina. Porém, analisando-se indiretamente o ganho de peso como evento adverso relatado em estudos de eficácia, observa-se ganho de peso não significativo (Ribeiro e cols., 2001).

2. Objetivos

Este estudo objetivou comparar prospectivamente alterações de peso, de distribuição de gordura corporal e alterações bioquímicas em pacientes com transtorno de pânico tratados com clomipramina e fluoxetina, comparadas com placebo, ao longo de 24 semanas.

O objetivo secundário foi verificar a eficácia dos tratamentos oferecidos, garantindo que eventuais alterações nos parâmetros estudados representem aquelas que ocorrem quando um tratamento efetivo é realizado.

3. Materiais e métodos

3.1. Casuística

3.1.1 Triagem de pacientes

Foram incluídos neste estudo 83 sujeitos selecionados a partir de pacientes que buscaram espontaneamente a triagem do instituto de

psiquiatria do HC FMUSP e foram encaminhados ao AMBAN (ambulatório de ansiedade) ou alternativamente procuraram o grupo diretamente. Os sujeitos foram então triados, a partir desta demanda espontânea, segundo os seguintes critérios:

3.1.2 Critérios de inclusão:

- Idade entre 18-65 anos;
- Diagnóstico de Transtorno do Pânico com ou sem Agorafobia (critérios DSM-IV);
- Escores iguais ou superiores a 4 no item de gravidade da escala de Impressão Clínica Global (CGI);
- Outorga por escrito de consentimento informado para participar do estudo.

3.1.3 Critérios de exclusão:

- Sintomas psicóticos;
- Abuso ou dependência de substâncias;
- Risco de suicídio clinicamente relevante;

- Escore no inventário de depressão de Beck (BDI) maior ou igual a 30;
- Qualquer outro diagnóstico do DSM-IV de eixo I que não o de Transtorno do Pânico com ou sem Agorafobia. Foram excluídos os pacientes com diagnóstico adicional de transtornos do humor;
- Doenças clínicas concomitantes que possam interferir com o ganho ponderal (ex: diabetes mellitus, hipotireoidismo ou hipertireoidismo), ou que requeiram uso de medicação com efeito comprovado sobre o peso (ex: corticoesteróides);
- Gravidez ou desejo de engravidar;
- Alterações eletrocardiográficas que contra-indiquem o uso de ADT;
- Uso regular de bebida alcoólicas em quantidade superior a 2 unidades (8g) de etanol/dia;
- Pacientes com obesidade pré-tratamento (Índice de Massa Corpórea (IMC) >30);
- Ter realizado dieta para perda de peso dentro de um período prévio de 2 meses;
- Uso de antidepressivos ou qualquer tratamento para Transtorno de Pânico nos últimos 6 meses;
- Uso freqüente de doses iguais ou superiores a 10mg de diazepam ou doses equivalentes de outros benzodiazepínicos nos últimos 30 dias (em mais de 8 dias neste período);

- Não saber ler ou escrever.

3.2 Planejamento experimental

3.2.1 Desenho do estudo

Para chegar aos objetivos propostos, realizamos um estudo prospectivo, duplo cego, controlado por placebo, com duração de 24 semanas. Os sujeitos foram aleatoriamente distribuídos em três grupos: fluoxetina, clomipramina ou placebo. Por questões éticas, cada grupo recebeu um tratamento ativo para o transtorno de pânico, seja medicamentoso (clomipramina ou fluoxetina) ou psicoterápico (grupo placebo, terapia comportamental-cognitiva - TCC). Para manter o desenho duplo cego, todos os pacientes receberam TCC, mesmo aqueles que estavam sendo tratados com medicação ativa.

Oferecer tratamento ativo para todos os pacientes foi a forma de lidar com o impedimento ético de manter um estudo controlado por placebo por um período prolongado. Esta opção de desenho do estudo determinou que a avaliação de eficácia dos tratamentos realizados fosse um objetivo secundário, mantendo como objetivoprímário o desenvolvimento de alterações metabólicas e de peso corporal. As

razões para estas escolhas e suas implicações neste estudo serão mais bem detalhadas na discussão.

3.2.2 Instrumentos de avaliação

Para seleção e diagnóstico utilizamos a entrevista clínica estruturada para o DSM-IV, transtornos do eixo I (SCID-1/P) (Spitzer e cols., 1992; Ventura e cols., 1998).

Na avaliação da gravidade dos sintomas de depressão, e gravidade do transtorno de pânico foram usados, respectivamente, o inventário de BECK para depressão BDI – Beck Depression Inventory (Beck e cols., 1961) e a escala de avaliação para tratamento de pacientes com transtorno de pânico e agorafobia de Bandelow (Bandelow e cols., 1995).

A escala de impressão clínica global (CGI) foi utilizada na avaliação de gravidade e melhora global (Guy, 1976).

Para registrar a ocorrência de eventos adversos ao longo do tratamento, utilizamos a SAFTEE (Systematic Assessment for Treatment Emergent Event – Levantamento sistemático de eventos emergentes do tratamento) (Levine e Schooler, 1986).

Para a avaliação das alterações de peso e gordura corporal, utilizamos o Índice de Massa Corporal (IMC) e a relação cintura/quadril,

para os quais as medidas antropométricas obtidas foram o peso corporal, altura, circunferência da cintura e do quadril.

Para avaliação do perfil bioquímico consideramos os níveis séricos de colesterol total, LDL e HDL, triglicérides e a glicemia de jejum.

3.2.3 Procedimentos

3.2.3.1 Triagem

Os pacientes que passaram pela triagem e foram diagnosticados como portadores de transtorno de pânico, preencheram critérios de inclusão e não apresentaram nenhum dos critérios de exclusão, foram convidados a participar do estudo.

3.2.3.2 Procedimentos para alocação de sujeitos

No primeiro atendimento aos pacientes (Semana -2), os critérios de inclusão e exclusão foram reavaliados, foram colhidas as assinaturas dos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, e os pacientes foram então alocados aleatoriamente para um dos três grupos experimentais (clomipramina/TCC, fluoxetina/TCC ou placebo/TCC) através de seu número de entrada no estudo, o que foi feito por um monitor de pesquisa, utilizando uma tabela de números aleatórios.

A nenhum pesquisador foi permitido acesso às informações da tabela de distribuição em grupos até o final do estudo, exceto se o pesquisador julgasse necessário (ex. piora importante dos sintomas de ansiedade ou depressão, ideação suicida, eventos adversos graves, abandono do paciente, gravidez, etc), com subsequente desligamento do paciente do protocolo. Entendemos por eventos adversos graves qualquer ocorrência com o paciente durante o estudo que requeira sua exclusão do protocolo (e.g., sinais e sintomas que requeiram tratamento de emergência, novas doenças concomitantes).

3.2.3.3 Tempos da Pesquisa

No momento da primeira avaliação (semana -2), foi realizada anamnese detalhadas, obtendo dados demográficos e informações sobre a história de vida do paciente. A entrevista clínica estruturada (SCID) também foi realizada neste tempo, para confirmação do diagnóstico de transtorno de pânico e para detecção de outro diagnóstico que resultasse em exclusão do projeto.

Nesta mesma semana, cápsulas com placebo foram fornecidas para todos os pacientes para um período livre de drogas (wash-out) de 2 semanas.

Os pacientes selecionados para o estudo retornavam após duas semanas (semana 0) para as primeiras avaliações psicopatológicas, funcionais, de segurança, antropométricas, e bioquímicas.

A cada retorno era realizada uma consulta breve, para manejo clínico, e os procedimentos de avaliação repetiam-se com periodicidade conforme o diagrama abaixo:

Tabela 2: Diagrama de fluxo do Estudo

Semana	-2	0	1	4	8	12	16	20	24
Consentimento	x								
História	x								
Exame	x								
Antropometria	x	x		x	x	x	x	x	x
Perfil lipídico e glicemia		x				x			x
BDI	x	x		x	x	x			x
CGI		x		x	x	x			x
SAFTEE		x		x	x	x			x
Bandelow		x		x	x	x			x
Manejo Clínico		x	x	x	x	x	x	x	x
SCID	x								

A aferição do peso corporal foi realizada sempre em mesma balança (nova, aferida e comprada especificamente para este estudo),

com pacientes vestindo roupas leves e sem sapatos. O peso foi registrado em kg até 1 casa decimal. Para análise, foi calculado o índice de massa corpórea ($IMC = \text{peso} / \text{altura}^2$ [kg/m²]).

A cintura foi medida pela menor circunferência abaixo da 12^o costela, ao final da expiração, e o quadril pela maior circunferência na altura dos glúteos, mantendo-se a fita métrica paralela ao solo, tensa, mas sem pressão.

As coletas de amostras sanguíneas foram realizadas por auxiliares de enfermagem e enviadas aos laboratórios para análises. As amostras para a glicemia de jejum foram colhidas pela manhã e enviadas ao laboratório central do HC-FMUSP para análise. As amostras dos lípides plasmáticos foram enviadas ao laboratório de lípidos da Faculdade de Medicina da USP, onde foram congeladas a -70°C e guardadas para análise ao final da fase de coleta de dados do estudo. As análises de HDL colesterol foram realizadas por precipitação de lipoproteínas com sulfato de dextrana/MgCl₂. As dosagens de LDL colesterol e triglicérides foram realizadas pelo método enzimático colorimétrico com o kit Roche Diagnostic (Bachorik e Albers, 1986).

As dosagens das medicações foram flexíveis, sendo alteradas de acordo com a necessidade clínica dos pacientes, respeitando as indicações do protocolo, como descrito abaixo:

Tabela 3: Decisões para aumento de doses

					+3	+3	+3	+3
				+2	+2	+2	+2	+2
			+1	+1	+1	+1	+1	+1
		SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD
	PRÉ-SD							
semana - 2	Semana 0	semana 1	semana 4	semana 8	semana 12	semana 16	semana 20	semana 24
WASH-OUT	VISITA 0	VISITA 1	VISITA 2	VISITA 3	VISITA 4	VISITA 5	VISITA 6	VISITA 7

Tabela 4: Posologia

Fases	Clomipramina	Fluoxetina	Quant. cápsulas
Pré Standard (pré SD)	10 mg	10 mg	1 cp
Standard (SD)	25 mg	20 mg	1 cp
Standard +1 (SD+1)	50 mg	30 mg	1 cp
Standard +2 (SD+2)	100 mg	40 mg	2 cps
Standard +3 (SD+3)	150 mg	60 mg	3 cps

3.2.3.4 Terapia cognitivo-comportamental em grupo

Os grupos de TCC foram formados de maneira aleatória, incluindo pacientes dos 3 grupos experimentais, permitido uma heterogeneidade em cada grupo e a continuidade do desenho duplo-cego.

Foi estruturado um programa com 10 sessões temáticas, cada uma com 1 hora e 30 minutos de duração, realizadas semanalmente.

1ª sessão: estabelecimento do contrato terapêutico e psicoeducacional sobre transtorno de pânico;

2ª sessão: psicoeducacional sobre o modelo cognitivo, pensamentos automáticos negativos e crenças que influenciam o comportamento;

3ª sessão: utilização da técnica de relaxamento;

4ª sessão: relaxamento e treino respiração diafragmática;

5ª sessão: relaxamento e exercícios de exposição gradual;

6ª sessão: relaxamento e exercícios de exposição gradual;

7ª sessão: exercícios de exposição gradual e treino de solução de problemas;

8ª sessão: relaxamento, exercícios de exposição gradual e treino de solução de problemas;

9ª sessão: exercícios de exposição gradual e treino de solução de problemas;

10ª sessão: relaxamento, exercícios de exposição gradual, treino de solução de problemas, e encerramento.

3.3 Metodologia de análise estatística

Para elaboração deste estudo foram observados 83 pacientes com pânico, sendo eles subdivididos em três grupos, cada um submetido a um protocolo diferente (Clomipramina/TCC, Fluoxetina/TCC e Placebo/TCC) para tratamento do pânico.

O objetivo principal deste estudo foi verificar se existe alteração no IMC, na relação cintura/quadril e nas medidas de lípidos e glicemia com o passar do tempo e entre os grupos. Um segundo objetivo foi verificar se houve variação nas escalas de avaliação clínica (CGI) e avaliação do pânico e agorafobia (Bandelow) no tempo e entre os grupos.

Para responder os objetivos do estudo foram traçados os perfis iniciais de cada grupo e comparados os grupos com o teste qui-quadrado de homogeneidade (Agresti, 1990). Também foi verificado se algum dos grupos teve maior abandono de tratamento do que os demais com uso do mesmo teste.

A idade entre os grupos foi descrita e comparada através de análise de variâncias (ANOVA) (Neter, et. al., 1996).

Para comparação das medidas de lípides, glicemia, das escalas de avaliação clínica e para as medidas de avaliação de peso (IMC e relação cintura/quadril) foram utilizadas análises de variâncias com medidas repetidas (Singer e Andrade, 2000), tendo como fatores o grupo e o tempo. Adicionalmente, para a análise da relação cintura/quadril foi utilizado o gênero como fator de controle, pois essa medida varia normalmente de homem para mulher. Estas análises foram realizadas para três tempos (0, 12 e 24 semanas) nos pacientes que chegaram ao fim do estudo. Também foram realizadas para dois tempos (0 e final), sendo o final a última semana de observação acima de 4 semanas, de forma a incluir toda a população de intenção de tratamento (ITT).

Nos casos em que encontrou-se diferenças significantes nas análises, foram realizadas comparações múltiplas de Bonferroni (Neter, et. al., 1996) para verificar onde ocorreram as diferenças.

Os testes foram realizados ao nível de significância de 5%.

4. Resultados

4.1 Características demográficas

A análise das características demográficas dos três grupos demonstrou que os mesmos foram homogêneos quanto à idade

($p=0,077$) e sexo ($p=0,940$). O maior número de mulheres no estudo é condizente com dados epidemiológicos para transtorno de pânico.

Tabela 5: Descrição da idade dos pacientes.

Grupo	Média	DP	Mínimo	Máximo	N
Clomipramina	38,64	9,66	20	56	22
Fluoxetina	32,70	10,04	19	58	33
Placebo	33,04	10,53	19	65	28
Total	34,39	10,31	19	65	83

Tabela 6: Descrição do sexo entre os grupos

Medida	Categoria	Grupo						Total (N %)	
		Clomipramina		Fluoxetina		Placebo			
		(N %)		(N %)		(N %)			
sexo	Feminino	13	59,1%	21	63,6%	17	60,7%	51	61,4%
	Masculino	9	40,9%	12	36,4%	11	39,3%	32	38,6%

Alguns outros dados demográficos foram pesquisados, e sua descrição encontra-se na tabela 7. Esta tabela demonstra que não houve diferença significativa entre os grupos em relação às características demográficas.

Tabela 7: Descrição das demais categorias demográficas entre os grupos

Medida	Categoria	Grupo						Total (N %)	
		Clomipramina		Fluoxetina		Placebo			
		(N %)		(N %)		(N %)			
cor	Branca	11	50.0%	22	66.7%	16	57.1%	49	59.0%

	Negra	5	22,7%	2	6,1%	3	10,7%	10	12,0%
	Parda	4	18,2%	7	21,2%	8	28,6%	19	22,9%
	Asiática	1	4,5%	0	0,0%	1	3,6%	2	2,4%
	Outra	1	4,5%	2	6,1%	0	0,0%	3	3,6%
religião	Nenhuma	3	13,6%	4	12,1%	3	10,7%	10	12,0%
	Católica	14	63,6%	17	51,5%	18	64,3%	49	59,0%
	Protestante	1	4,5%	2	6,1%	2	7,1%	5	6,0%
	Petencostal	3	13,6%	4	12,1%	2	7,1%	9	10,8%
	Espirita	1	4,5%	6	18,2%	1	3,6%	8	9,6%
	Outra	0	0,0%	0	0,0%	2	7,1%	2	2,4%
estado civil	Solteiro	6	27,3%	19	57,6%	7	25,0%	32	38,6%
	Casado	15	68,2%	13	39,4%	19	67,9%	47	56,6%
	Divorciado	0	0,0%	1	3,0%	2	7,1%	3	3,6%
	Outra	1	4,5%	0	0,0%	0	0,0%	1	1,2%
ocupação	Nenhuma	3	14,3%	5	15,2%	8	28,6%	16	19,5%
	Qualificado	8	38,1%	15	45,5%	7	25,0%	30	36,6%
	Não qualificado	8	38,1%	11	33,3%	13	46,4%	32	39,0%
	Estudante	0	0,0%	2	6,1%	0	0,0%	2	2,4%
	Aposentado	1	4,8%	0	0,0%	0	0,0%	1	1,2%
	Outra	1	4,8%	0	0,0%	0	0,0%	1	1,2%
escolaridade	Nenhuma	0	0,0%	1	3,0%	0	0,0%	1	1,2%
	Primário	8	36,4%	6	18,2%	11	39,3%	25	30,1%
	Secundário	8	36,4%	18	54,5%	13	46,4%	39	47,0%
	Universitário	6	27,3%	8	24,2%	4	14,3%	18	21,7%
Total		22	100,0%	33	100,0%	28	100,0%	83	100,0%

Quanto ao diagnóstico, verificamos a ocorrência de transtorno de pânico sem agorafobia e transtorno de pânico com agorafobia em uma proporção de aproximadamente 1:2. Novamente, os três grupos foram homogêneos.

Tabela 8: Descrição dos diagnósticos entre os grupos

Medida	Categoria	Grupo						Total (N %)	
		Clomipramina		Fluoxetina		Placebo			
		(N %)		(N %)		(N %)			
diagnóstico	Pânico	4	18,2%	11	33,3%	13	46,4%	28	33,7%
	Pânico + Agorafobia	18	81,8%	22	66,7%	15	53,6%	55	66,3%

A taxa de abandono observada neste estudo foi bastante alta (51,8%), sem diferença significativa entre os grupos .

Tabela 9: Descrição da taxa de abandono entre os grupos

Medida	Categoria	Grupo						Total (N %)	
		Clomipramina		Fluoxetina		Placebo			
		(N %)		(N %)		(N %)			
completo	Não	12	54,5%	16	48,5%	15	53,6%	43	51,8%
	Sim	10	45,5%	17	51,5%	13	46,4%	40	48,2%

Tabela 10: Principais Motivos de Abandono

GRUPO	MOTIVOS DE ABANDONO	n (%)
CLOMIPRAMINA	Violação de protocolo	05 (41,7%)
	Desistência do tratamento	04 (33,3%)
	Ineficácia do tratamento	01 (8,3%)
	Não aderência ao tratamento	02 (16,7%)
	Efeito adverso	0 (0%)
	TOTAL	12 (100%)
FLUOXETINA	Violação de protocolo	03 (18,7%)
	Desistência do tratamento	02 (12,5%)
	Ineficácia do tratamento	03 (18,7%)
	Não aderência ao tratamento	07 (43,7%)
	Efeito adverso	01 (6,4%)
	TOTAL	16 (100%)
PLACEBO	Violação de protocolo	03 (20%)
	Desistência do tratamento	04 (26,7%)
	Ineficácia do tratamento	03 (20%)
	Não aderência ao tratamento	05 (33,3%)
	Efeito adverso	0 (0%)
	TOTAL	15 (100%)

“Violação de protocolo” inclui os casos de falta aos retornos previstos, uso de outras drogas não prescritas pelos pesquisadores

(como benzodiazepínicos), ou pacientes que passam a preencher critérios de exclusão (diagnóstico de outro transtorno psiquiátrico, gravidez). “Desistências do tratamento” ocorreram principalmente por melhora do quadro clínico, levando os pacientes a retomarem atividades profissionais e desistirem de seguir o protocolo. Casos de desistência por ineficácia foram registrados como “ineficácia do tratamento”.

O único caso de retirada do estudo devido a eventos adversos foi uma paciente recebendo fluoxetina, com queixa importante de cefaléia.

Observamos que em todos os grupos houve um elevado índice de violação de protocolo e desistência de tratamento, no entanto os grupos não diferiram quanto à segurança e adesão ao tratamento.

A população de intenção de tratamento contou com 80 pacientes, sendo excluídos apenas os que não forneceram outra avaliação, além da basal, a partir da semana 4.

As doses médias de medicações utilizadas foram 87,5 mg ($\pm$ 58,03) para clomipramina e 35,5 mg ($\pm$ 10,97) para fluoxetina.

4.2 Resposta clínica

Como indicadores de resposta clínica, analisamos os escores da escala de avaliação para tratamento de pacientes com transtorno de

pânico e agorafobia de Bandelow e da escala de impressão clínica global (CGI).

Tabela 11: Descrição das escalas de avaliação para três tempos.

Medida	Grupo								
	Clomipramina			Fluoxetina			Placebo		
	Média	DP	N	Média	DP	N	Média	DP	N
CGI (g) semana 0	4,50	0,60	22	4,21	0,82	33	4,00	1,22	28
CGI (g) semana 12	3,07	1,16	15	3,08	1,10	24	3,27	1,34	26
CGI (g) semana 24	2,67	1,12	9	2,26	1,20	19	3,15	1,28	13
CGI (m) semana 0	3,86	0,36	21	3,45	0,97	33	3,54	0,64	28
CGI (m) semana 12	2,13	0,83	15	2,17	1,20	24	2,52	1,25	27
CGI (m) semana 24	2,22	1,20	9	1,63	0,60	19	2,69	1,49	13
Bandelow semana 0	20,27	8,03	22	20,06	8,98	33	20,79	9,77	28
Bandelow semana 12	12,19	8,64	16	12,17	9,53	24	12,00	10,62	27
Bandelow semana 24	8,20	7,36	10	7,50	8,63	18	12,62	6,86	13

Tabela 12: Resultado das análises de variâncias com medidas repetidas para três tempos.

Medida	Fator	GL num	GL den	Valor F	p
CGI (g)	grupo	2	80	0,41	ns
	tempo	2	104	43,61	<0,001
	grupo*tempo	4	100	1,66	ns
CGI (m)	grupo	2	80	1,97	ns
	tempo	2	82	57,01	<0,001
	grupo*tempo	4	80	2,14	ns
Bandelow	grupo	2	80	0,06	ns
	tempo	2	106	39,74	<0,001
	grupo*tempo	4	102	0,43	ns

A tabela 12 mostra que o comportamento dos grupos com o passar do tempo não se altera (interação grupo*tempo) para todas as medidas (p

> 0,05). As escalas de CGI e Bandelow sofrem alteração média estatisticamente significativa com o tempo ($p < 0,05$).

Tabela 13: Comparações múltiplas de Bonferroni para as medidas que foram significativas na ANOVA com medidas repetidas

Medida	Comparação		Diferença média	Erro padrão	GL	Valor t	p
CGI (g)	semana 0 -	semana 12	1,05	0,16	104	6,74	<0,001
	semana 0 -	semana 24	1,57	0,18	104	8,58	<0,001
	semana 12 -	semana 24	0,52	0,19	104	2,77	ns
CGI (m)	semana 0 -	semana 12	1,27	0,16	82	8,19	<0,001
	semana 0 -	semana 24	1,42	0,18	82	8,03	<0,001
	semana 12 -	semana 24	0,15	0,22	82	0,68	ns
Bandelow	semana 0 -	semana 12	7,93	1,13	106	7,03	<0,001
	semana 0 -	semana 24	10,57	1,35	106	7,81	<0,001
	semana 12 -	semana 24	2,63	1,38	106	1,91	ns

Pela Tabela 13, tem-se que o CGI (g) sofre redução média estatisticamente significativa com o passar do tempo ($p < 0,05$). O CGI (m) médio diminui até 12ª semana ($p < 0,05$), mas da 12ª semana para a 24ª semana não há diferença média no CGI (m) ($p > 0,999$). O mesmo ocorre com o Bandelow médio, diminui até a 12ª semana ($p < 0,05$) e da 12ª para a 24ª semana o Bandelow médio não sofre alteração significativa ($p = 0,178$).

Obtivemos resultados similares quando estudamos as mesmas medidas em dois tempos, considerando os valores iniciais (semana 0) e os valores finais definidos como a última observação após a semana 4.

Tabela 14: Descrição das escalas de avaliação para o início e final do tratamento.

Medida	Grupo								
	Clomipramina			Fluoxetina			Placebo		
	Média	DP	N	Média	DP	N	Média	DP	N
CGI (g) semana 0	4,50	0,60	22	4,21	0,82	33	4,00	1,22	28
CGI (g) final	3,10	1,17	20	2,94	1,54	32	2,89	1,10	28
CGI (m) semana 0	3,86	0,36	21	3,45	0,97	33	3,54	0,64	28
CGI (m) final	2,60	1,35	20	2,28	1,42	32	2,46	1,20	28
Bandelow semana 0	20,27	8,03	22	20,06	8,98	33	20,79	9,77	28
Bandelow final	12,90	9,65	20	12,56	11,06	32	11,25	8,89	28

Tabela 15: Resultado das análises de variâncias com medidas repetidas para semana 0 e final.

Medida	Fator	GL num	GL den	Valor F	p
CGI (g)	protoc	2	80	1,03	ns
	tempo	1	79	69,45	<0,001
	protoc*tempo	2	77	0,27	ns
CGI (m)	protoc	2	80	1,94	ns
	tempo	1	82	61,93	<0,001
	protoc*tempo	2	80	0,1	ns
Bandelow	protoc	2	80	0,03	ns
	tempo	1	82	49,12	<0,001
	protoc*tempo	2	80	0,48	ns

Pela Tabela 15, tem-se que o CGI (g), CGI (m) e o Bandelow em média diminuem com o tratamento entre os pacientes que mantiveram-

no por tempo suficiente pra fornecer dados até no mínimo a 4ª semana, independente do grupo ($p < 0,001$).

4.3 Medidas antropométricas

Analizamos as alterações do índice de massa corpórea (IMC) e da relação cintura/quadril como indicadores de alterações de peso.

Tabela 16: Descrição das medidas relacionadas ao peso para três tempos

Medida	Grupo								
	Clomipramina			Fluoxetina			Placebo		
	Média	DP	N	Média	DP	N	Média	DP	N
Relação semana 0	0,84	0,08	22	0,84	0,10	33	0,80	0,08	28
Relação semana 12	0,83	0,06	16	0,84	0,11	23	0,83	0,12	24
Relação semana 24	0,85	0,06	9	0,83	0,11	18	0,78	0,09	12
IMC semana 0	24,60	5,21	22	24,82	4,10	33	23,06	3,55	28
IMC semana 12	24,44	4,60	16	25,01	4,52	23	23,09	4,16	23
IMC semana 24	25,84	4,75	10	24,34	4,42	18	24,00	4,21	12

Gráfico 1: IMC médio e erros padrões para os três grupos nas semanas 0, 12 e 24

Gráfico 2: Relação cintura/quadril média e erros padrões para os três grupos nas semanas 0, 12 e 24.

Os Gráficos 1 e 2 parecem mostrar que tanto o IMC como a relação cintura/quadril não sofrem alteração no tempo e nem parece haver diferença entre os grupos.

Tabela 17: Resultado das análises de variâncias com medidas repetidas para três tempos

Medida	Fator	GL num	GL den	Valor F	p
Relação cintura/quadril	grupo	2	79	2,37	ns
	tempo	2	100	0,53	ns
	sexo	1	81	38,91	<0,001
	grupo*tempo	4	96	0,64	ns
IMC	grupo	2	80	1,2	ns
	tempo	2	100	0,85	ns
	grupo*tempo	4	96	1,19	ns

A tabela 17 mostra que o comportamento dos grupos com o passar do tempo não se altera (interação grupo*tempo) para todas as medidas ($p > 0,05$). A relação cintura/quadril apresenta diferença estatisticamente significativa apenas entre os sexos ($p < 0,001$).

Os achados foram similares quando considerados todos os sujeitos que forneceram dados no mínimo até a semana 4, em análises para dois tempos (semana 0 e final).

Tabela 18: Descrição das medidas relacionadas ao peso para o início e final do tratamento

Medida	Grupo								
	Clomipramina			Fluoxetina			Placebo		
	Média	DP	N	Média	DP	N	Média	DP	N
Relação semana 0	0,84	0,08	22	0,84	0,10	33	0,80	0,08	28
Relação final	0,84	0,06	20	0,83	0,11	30	0,82	0,12	28
IMC semana 0	24,60	5,21	22	24,82	4,10	33	23,06	3,55	28
IMC final	23,93	4,33	20	24,78	4,16	30	23,12	3,79	28

Gráfico 3: IMC médio e erros padrões para os três grupos nas semanas 0 e final.

Gráfico 4: Relação cintura/quadril média e erros padrões para os três grupos nas semanas 0 e final.

Os Gráficos 3 e 4 não parecem mostrar alteração no tempo para as medidas relacionadas ao peso e também parece não haver diferença entre os grupos para estas medidas.

Tabela 19: Resultado das análises de variâncias com medidas repetidas para semana 0 e final

Medida	Fator	GL num	GL den	Valor F	p
Relação cintura/quadril	grupo	2	79	1,4	0,252
	tempo	1	77	0,12	0,730
	sexo	1	81	39,76	<0,001
	grupo*tempo	2	75	0,49	0,617
IMC	grupo	2	80	1,36	0,262
	tempo	1	77	0,73	0,396
	grupo*tempo	2	75	0,65	0,526

A tabela 19 mostra que o comportamento dos grupos com o passar do tempo não se altera (interação grupo*tempo) para todas as medidas ($p > 0,05$). A relação cintura/quadril apresenta diferença estatisticamente significativa apenas entre os sexos ($p < 0,001$).

4.4 Alterações bioquímicas

Para avaliar o impacto que as alterações de peso provocadas pelo tratamento medicamentoso do transtorno de pânico possam ter sobre o metabolismo, utilizamos as medidas dos níveis séricos de colesterol total, LDL e HDL colesterol, triglicérides e da glicemia de jejum.

Tabela 20: Descrição das medidas bioquímicas para três tempos (em mg/dL).

Medida	Grupo								
	Clomipramina			Fluoxetina			Placebo		
	Média	DP	N	Média	DP	N	Média	DP	N
Glicemia semana 0	83,95	13,78	20	82,97	8,52	30	78,27	13,83	22
Glicemia semana 12	86,30	7,92	10	84,25	9,93	20	76,40	12,91	15
Glicemia semana 24	89,25	9,95	4	78,67	5,09	6	81,00	9,59	6
Colesterol semana 0	199,35	26,77	17	183,55	56,14	29	180,04	44,49	24
Colesterol semana 12	195,10	21,70	10	182,26	34,03	19	184,69	36,26	16
Colesterol semana 24	191,83	7,11	6	169,11	26,61	9	182,67	79,59	3
LDL semana 0	128,35	26,14	17	114,97	59,03	29	114,00	34,58	23
LDL semana 12	124,80	20,76	10	111,74	20,88	19	111,44	26,92	16
LDL semana 24	126,00	16,17	6	105,78	18,85	9	116,67	65,16	3
HDL semana 0	48,76	10,76	17	42,00	9,64	29	48,13	12,85	24
HDL semana 12	46,70	10,83	10	46,47	10,23	19	50,75	17,22	16
HDL semana 24	50,67	15,29	6	43,44	7,28	9	44,67	2,08	3
Triglicérides semana 0	112,65	38,06	17	106,62	77,87	29	96,88	60,29	24
Triglicérides semana 12	116,70	48,28	10	119,68	109,42	19	112,63	79,02	16
Triglicérides semana 24	103,17	44,86	6	99,78	39,17	9	107,33	75,51	3

Tabela 21: Resultado das análises de variâncias com medidas repetidas para três tempos.

Medida	Fator	GL num	GL den	Valor F	p
Glicemia	grupo	2	73	1,54	ns
	tempo	2	55	1,01	ns
	grupo*tempo	4	51	1,74	ns
Colesterol	grupo	2	67	1,25	ns
	tempo	2	61	0,28	ns
	grupo*tempo	4	57	0,14	ns
LDL	grupo	2	66	1,48	ns
	tempo	2	61	0,29	ns
	grupo*tempo	4	57	0,06	ns
HDL	grupo	2	67	1,40	ns
	tempo	2	57	0,58	ns
	grupo*tempo	4	57	2,21	ns
Triglicérides	grupo	2	67	0,25	ns
	tempo	2	61	1,45	ns
	grupo*tempo	4	57	0,04	ns

A tabela 21 mostra que o comportamento dos grupos com o passar do tempo não se altera (interação grupo*tempo) para todas as medidas.

Estudamos as mesmas medidas em dois tempos, considerando os valores iniciais (semana 0) e os valores finais definidos como a última observação após a semana 4.

Tabela 22: Descrição das medidas bioquímicas para o início e final do tratamento (em mg/dL).

Medida	Grupo								
	Clomipramina			Fluoxetina			Placebo		
	Média	DP	N	Média	DP	N	Média	DP	N
Glicemia semana 0	83,95	13,78	20	82,97	8,52	30	78,27	13,83	22
Glicemia final	86,30	8,64	10	83,35	9,13	20	78,38	13,33	16
Colesterol semana 0	199,35	26,77	17	183,55	56,14	29	180,04	44,49	24
Colesterol final	188,90	16,11	10	177,45	33,15	20	184,53	40,05	17
LDL semana 0	128,35	26,14	17	114,97	59,03	29	114,00	34,58	23
LDL final	122,00	21,91	10	109,90	20,70	20	112,18	30,23	17
HDL semana 0	48,76	10,76	17	42,00	9,64	29	48,13	12,85	24
HDL final	48,70	13,69	10	44,50	9,68	20	49,94	16,85	17
Triglicérides semana 0	112,65	38,06	17	106,62	77,87	29	96,88	60,29	24
Triglicérides final	106,90	47,60	10	115,10	105,82	20	112,47	79,00	17

Tabela 23: Resultado das análises de variâncias com medidas repetidas para semana 0 e final.

Medida	Fator	GL num	GL den	Valor F	p
Glicemia	protoc	2	73	1,32	ns
	tempo	1	41	1,96	ns
	protoc*tempo	2	39	0,27	ns
Colesterol	protoc	2	67	1,09	ns
	tempo	1	46	0,45	ns
	protoc*tempo	2	44	0,37	ns
LDL	protoc	2	66	1,48	ns
	tempo	1	66	0,68	ns
	protoc*tempo	2	66	0,06	ns
HDL	protoc	2	67	1,62	ns
	tempo	1	67	0,46	ns
	protoc*tempo	2	67	1,67	ns
Triglicérides	protoc	2	67	0,17	ns
	tempo	1	46	0,05	ns
	protoc*tempo	2	44	0,53	ns

A tabela 23 mostra que o comportamento dos grupos com o passar do tempo não se altera (interação grupo*tempo) para todas as medidas.

5. Discussão

Este estudo procurou avaliar o comportamento do peso corporal, bem como o desenvolvimento de alterações metabólicas, no tratamento do pânico com duas das drogas mais conhecidas e freqüentemente empregadas para este fim em nosso meio. O estudo foi desenhado com base em dados de literatura que apontam, no caso do tratamento da

depressão, a clomipramina como uma droga associada a ganho de peso, e a fluoxetina a perda de peso. No caso específico do tratamento do pânico, os dados disponíveis são poucos. Na prática clínica, no entanto, estes dados são extrapolados a partir daqueles disponíveis no tratamento da depressão e utilizados na racionalização do tratamento do pânico.

Os critérios de inclusão utilizados em nosso estudo foram bastante rígidos. Pacientes com qualquer outro diagnóstico psiquiátrico do eixo 1 foram rejeitados, incluindo depressão, que é um diagnóstico comórbido bastante freqüente no pânico (Andrade e cols, 1996; Hasin e cols., 2005; Kikuchi e cols., 2005). Sintomas depressivos secundários aos sintomas do pânico foram aceitos, desde que o paciente não preenchesse critérios para transtorno de humor e não apresentasse escore igual ou superior a 30 na escala de avaliação de sintomas depressivos de Beck (BDI).

Excluir pacientes depressivos foi uma decisão importante devido à provável associação entre depressão e síndrome metabólica apontada por alguns estudos (Anderson e cols., 2001; Thakore e cols., 1997). A depressão está também associada a aumento do risco cardíaco (Lett e cols., 2004), tendo sido apontada em uma meta-análise como um fator independente de risco para doença cardiovascular (Wulsin e Singal, 2003). Paradoxalmente, alguns estudos associaram as síndromes

depressivas com baixos níveis de colesterol, especialmente LDL (Kopf e cols., 2004).

Critérios diagnósticos restritivos tornam a nossa amostra menos comparável àquela normalmente estudada em estudos de eficácia de medicamentos no transtorno de pânico, com menos sintomas depressivos, possivelmente menos graves e talvez mais próximos dos pacientes incluídos em estudos de psicoterapia. Por outro lado esta característica possibilitou que os resultados obtidos sejam atribuídos especificamente ao medicamento e ao tratamento do pânico, e não ao mudanças no quadro clínico de sintomas depressivos comórbidos.

Outra característica deste estudo foi a alta taxa de abandono: 51,8%, sem diferença entre os grupos. Analisando as razões mais comuns para abandono, observamos que falta de resposta clínica ou eventos adversos foram raros. A principal causa de abandono, violação de protocolo, reflete a rigidez dos critérios de exclusão e a longa duração do estudo. Outra causa comum de abandono foi a desistência do tratamento em pacientes que apresentaram melhora clínica. Isto, e a baixa frequência de abandono por ineficácia, refletem o fato de que todos os pacientes deste estudo receberam algum tipo de tratamento comprovadamente eficaz, mesmo os do grupo placebo.

O fato de que foi oferecido terapia comportamental cognitiva a todos os pacientes submetidos a este estudo teve duas conseqüências importantes. Primeiro, tornou a avaliação comparativa da eficácia entre as drogas impossível. A avaliação da eficácia foi ainda assim realizada com o objetivo de verificar se os pacientes foram submetidos a um tratamento eficaz, de forma a garantir que os dados obtidos a respeito do desenvolvimento de alterações de peso e metabolismo refletissem aqueles esperados com o tratamento efetivo do pânico. Segundo, também tornou impossível a comparação das curvas de sobrevivência entre os grupos. O tratamento psicoterápico foi oferecido aos pacientes ao longo do tratamento, em grupos heterogêneos (de modo a preservar o desenho duplo-cego), conforme a disponibilidade de vagas. Ou seja, o tratamento ocorreu em semanas diferentes para cada paciente e, portanto, em fases diferentes do tratamento, independente do grupo em que se encontravam.

Apesar destas dificuldades, oferecer TCC a todos os pacientes possibilitou-nos manter um grupo placebo por 24 semanas.

Devido ao tratamento do transtorno de pânico ser tão bem estabelecido e eficaz (APA, 1998), manter pacientes por seis meses sem tratamento apenas para investigar possíveis efeitos colaterais teria sido um impedimento ético a este trabalho. O projeto inicial deste estudo,

que foi financiado pela FAPESP, chegou a ser questionado pelo comitê de ética desta instituição, que solicitou a retirada do grupo placebo.

No entanto, o grupo placebo era fundamental para que os resultados obtidos nos grupos ativos pudessem ser comparados aos obtidos sem o uso de medicação.

Reduzir o tempo do estudo também não seria uma alternativa viável. Uma análise de curto prazo não nos possibilitaria estudar eficientemente um efeito que está associado ao uso crônico de medicamentos, como a síndrome metabólica (Zimmermann e cols., 2003). Além disso, embora os antidepressivos tricíclicos tenham sido associados a ganho de peso desde o início do tratamento, alguns ISRS, incluindo a fluoxetina, parecem ter um efeito sobre o peso diferente ao longo do tempo, diminuindo em curto prazo, e aumentando ao longo do tempo (Ruetsch e cols., 2005).

Desta forma, apesar das dificuldades discutidas acima, julgamos que oferecer tratamento psicoterápico a todos os grupos seria a melhor alternativa para viabilizar o estudo e permitir a obtenção de dados relevantes. Esta foi a sugestão, também, do parecerista da FAPESP.

Também tomamos a decisão, neste estudo, de não computar os dados de pressão arterial. Consideramos que a medida isolada da pressão arterial, durante a visita ao hospital, em pacientes com transtorno de pânico participando de um extenso protocolo de pesquisa

forneceria dados muito pouco confiáveis. A avaliação da pressão arterial, com validade para o diagnóstico de síndrome metabólica em pesquisa, teria que ser realizada através de monitoramento ambulatorial, o que não foi possível neste projeto. Além disso, consideramos o foco desta pesquisa as alterações específicas do peso e de parâmetros metabólicos, e não a incidência da síndrome metabólica.

Nossos resultados permitiram concluir que todos os tratamentos oferecidos (clomipramina + TCC, fluoxetina + TCC e placebo + TCC) foram eficazes. Em todos os grupos os escores nas escalas de avaliação de eficácia (Bandelow e CGI) apresentaram redução significativa entre as semanas 0 e 12. A partir da semana 12, os grupos clomipramina e fluoxetina mantiveram a queda destes valores, embora esta já não mais tenha sido estatisticamente significativa. O grupo placebo não apresentou redução destes valores após a semana 12, embora tenha mantido a melhora, e a análise estatística não tenha evidenciado diferença significativa no comportamento dos grupos ao longo do tempo. Estes dados permitem inferir que o tratamento medicamentoso recebido pelos pacientes deste estudo foi adequado. Ou seja, a ausência de alterações significativas no peso corporal não foi devida a um tratamento medicamentoso insuficiente.

Todas as medidas relacionadas a ganho de peso (IMC e relação cintura/quadril), e parâmetros associados à síndrome metabólica (diminuição do HDL colesterol e aumento dos triglicérides) não apresentaram diferença significativa entre os grupos e em seu comportamento ao longo do tempo. Os achados negativos em relação ao peso diferiram do que esperávamos com base nos dados de literatura em pacientes deprimidos, que indicavam para uma associação entre clomipramina e ganho de peso (Maina e cols., 2004; Guelfi e cols., 1992).

Os poucos estudos realizados em pacientes com pânico, porém, já apontavam para uma ausência de ganho de peso relevante com o uso da clomipramina (Lecrubier e cols., 1997). As doses de medicações utilizadas, normalmente maiores na depressão quando comparada às usadas no pânico (APA, 1998), também poderiam explicar o comportamento diferente das alterações de peso nos tratamentos destes dois transtornos. Mais ainda, estudos como este, com doses flexíveis, resultando no uso de doses finais comparativamente baixas de clomipramina, são incomuns. A maioria dos estudos emprega doses fixas em torno de 150mg/dia de clomipramina no tratamento do pânico. Curiosamente, estes estudos também não observam ganho de peso como um efeito colateral clinicamente significativo, ao menos em

períodos menores de observação (Bakker e cols., 1999; Lecrubier e cols., 1997).

Ao contrário do ganho de peso, o desenvolvimento de alterações metabólicas, embora muito estudado em relação aos antipsicóticos (De Hert e cols., 2006; Correl e cols., 2006; Coccurello e cols., 2006), não foi bem estabelecido em relação ao uso de antidepressivos, mesmo aqueles mais associados com aumento do IMC. Um estudo com amitriptilina e paroxetina sugeriu que o tratamento da depressão estaria relacionado a uma melhora do perfil lipídico, sem efeitos deletérios das medicações (Kopf e cols., 2004). Existem outros estudos evidenciando melhora do perfil lipídico com o uso do inibidor de recaptação de serotonina sibutramina (Sabuncu e cols., 2003; Filippatos e cols., 2005), embora trate-se de uma droga que, apesar do perfil farmacodinâmico similar aos antidepressivos, não apresenta ação antidepressiva significativa. É interessante notar que diversos estudos epidemiológicos evidenciaram que as síndromes depressivas estão associadas a baixos níveis de LDL colesterol (Wardle J, 1995; Borgherini e cols., 2002; Olusi e Fiddo, 1996), o que foi recentemente sugerido como sendo consequência do estado de hipercortisolemia frequentemente encontrado nas síndromes depressivas e ansiosas (Kopf e cols., 2004). Estes dados dão a dimensão das complexas interações envolvendo depressão, ansiedade e o tratamento destes estados, com o

metabolismo de lípides, que ainda estão longe de serem completamente elucidadas.

Desta forma, o uso de antidepressivos tradicionalmente relacionados a aumento de peso parece não levar ao desenvolvimento de alterações metabólicas associadas ao aumento do risco cardíaco, compatível com os resultados de nosso estudo.

Mantivemos, neste estudo, o foco nas alterações de peso e da gordura corporal relacionadas ao uso de antidepressivos. Isto por serem elas mais bem conhecidas que as alterações metabólicas, e por estabelecerem uma ligação, usada na formulação de nossa hipótese, com as alterações observadas com o uso de antipsicóticos. Não nos limitamos, porém, ao peso, uma vez que este não é o único fator envolvido na síndrome metabólica. É sugerido que esta seja composta de fatores de risco metabólicos (dislipidemia, glicemia e pressão arterial elevadas), e de fatores de risco subjacentes (obesidade abdominal e resistência à insulina), além de outros fatores associados, como sedentarismo, idade avançada e equilíbrio hormonal (Grundy e cols., 2005). A resistência à insulina tem sido apontada como fator importante da síndrome metabólica, por estar na origem de diversos dos componentes da síndrome, aproximando-se de uma possível "causa" da mesma (Reaven, 2004). É notável a presença da resistência à insulina em indivíduos não obesos, especialmente filhos de pais com diabetes

tipo 2 (Perseghin e cols., 1997). Apesar da ocorrência da síndrome em pacientes com peso corporal dentro da normalidade, o acúmulo de gordura abdominal continua tendo uma correlação muito forte com a resistência à insulina (Jensen e cols., 1989), figurando nos critérios da IDF como fundamental para o diagnóstico de síndrome metabólica (IDF, 2005). Neste sentido, é interessante notar que, embora não tenhamos observado alterações estatisticamente significativas nos parâmetros metabólicos analisados neste estudo, observamos uma tendência de aumento da glicemia de jejum nos pacientes que receberam clomipramina (de 83,95 mg/dL para 89,25 mg/dL), e de diminuição da mesma nos que receberam fluoxetina (de 82,97 mg/dL para 78,67 mg/dL). Esta tendência, que não alcança diferença significativa, sugere que medidas diretas da resistência à insulina poderiam indicar com maior sensibilidade alterações metabólicas causadas por estas medicações, o que abre espaço a novos estudos para aprofundar o conhecimento nesta área.

6. Conclusões

Os resultados apresentados permitiram as seguintes conclusões:

- Não foram observadas alterações de peso estatisticamente significativas após o uso de doses terapêuticas de clomipramina e fluoxetina no tratamento do transtorno de pânico por 24 semanas.
- Não foram observadas alterações bioquímicas que pudessem indicar o desenvolvimento de síndrome metabólica nos pacientes tratados com clomipramina e fluoxetina para transtorno de pânico.
- Devido à alta taxa de abandono, que atribuímos à rigidez dos critérios de exclusão, este estudo precisaria ser replicado com um maior número de pacientes, o que provavelmente requereria um estudo multicêntrico.

Referências bibliográficas

Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM; Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003;52:1210-1214.

Allison DB, Fontaine KR, Heo M, Mentore JL, Cappelleri JC, Chandler LP, Weiden PJ, Cheskin LJ. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1999 Apr;60(4):215-20.

American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with panic disorder. *Am J Psychiatry*. 1998; 155:1S-34S.

Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2001;24:1069-78.

Andrade L, Eaton WW, Chilcoat HD. Lifetime co-morbidity of panic attacks and major depression in a population-based study: age of onset. *Psychol Med*. 1996 Sep;26(5):991-6.

Bachorik PS, Albers JJ. Precipitation methods for quantification of lipoproteins. *Methods Enzymol*. 1986;129:78-100.

Bakker A, van Dyck R, Spinhoven P, van Balkom AJ. Paroxetine, clomipramine, and cognitive therapy in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry*. 1999 Dec;60(12):831-8.

Ballenger JC. Psychopharmacology of the anxiety disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 1984 Dec;7(4):757-71.

Bandelow B, Hajak G, Holzrichter S, Kunert HJ, Ruther E. Assessing the efficacy of treatments for panic disorder and agoraphobia. I. Methodological problems. *Int Clin Psychopharmacol*. 1995 Jun;10(2):83-93.

Barefoot JC. Depression and coronary heart disease. *Cardiologia*. 1997;42:1245-50.

Basu A, Meltzer HY. Differential trends in prevalence of diabetes and unrelated general medical illness for schizophrenia patients before and after the atypical antipsychotic era. *Schizophr Res*. 2006 Jun 3. [publicação eletrônica]

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;41:561-71.

Berilgen MS, Bulut S, Gonen M, Tekatas A, Dag E, Mungen B. Comparison of the effects of amitriptyline and flunarizine on weight gain and serum leptin, C peptide and insulin levels when used as migraine preventive treatment. *Cephalalgia*. 2005 Nov;25(11):1048-53.

Berken GH, Weinstein DO, Stern WC. Weight gain. A side-effect of tricyclic antidepressants. *J Affect Disord*. 1984 Oct;7(2):133-8.

Bernstein JG. Psychotropic drug induced weight gain: mechanisms and management. *Clin Neuropharmacol*. 1988;11 Suppl 1:S194-206.

Borgherini G, Dorz S, Conforti D, Scarso C, Magni G. Serum cholesterol and psychological distress in hospitalized depressed patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2002 Feb;105(2):149-52.

Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 1997 Dec;171:502-8.

Buckland PR, Hoogendoorn B, Guy CA, Smith SK, Coleman SL, O'Donovan MC. Low gene expression conferred by association of an allele of the 5-HT2C receptor gene with antipsychotic-induced weight gain. *Am J Psychiatry*. 2005; 162(3): 613-15.

Bustillo JR, Lauriello J, Parker K, Hammond R, Rowland L, Bogenschutz M, Keith S. Treatment of weight gain with fluoxetine in olanzapine-treated schizophrenic outpatients. *Neuropsychopharmacology*. 2003 Mar;28(3):527-9.

Butler AC, Chapman JE, Forman EM, Beck AT. The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Clin Psychol Rev*. 2006 Jan;26(1):17-31.

Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 1999 Oct 7;341(15):1097-105.

Carney RM, Freedland KE, Sheline YI, Weiss ES. Depression and coronary heart disease: a review for cardiologists. *Clin Cardiol*. 1997;20:196-200.

Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, Shofer JB, Fish BE, Knopp RH, Kahn SE. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2004;53(8):2087-94.

Casey DE. Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. *Am J Med*. 2005 Apr;118 Suppl 2:15S-22S.

Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, Henderson DC, Sernyak MJ, Davidson M, Lindenmayer JP, Manoukian SV, Banerji MA, Lebovitz HE, Hennekens CH. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 7:4-18; quiz 19-20.

Cassano GB, Petracca A, Perugi G, Nisita C, Musetti L, Mengali F, McNair DM. Clomipramine for panic disorder: I. The first 10 weeks of a long-term comparison with imipramine. *J Affect Disord*. 1988 Mar-Apr;14(2):123-7.

Cassano P, Fava M. Tolerability issues during long-term treatment with antidepressants. *Ann Clin Psychiatry*. 2004 Jan-Mar;16(1):15-25.

Cavaljuga S, Licanin I, Kapic E, Potkonjak D. Clomipramine and fluoxetine effects in the treatment of panic disorder. *Bosn J Basic Med Sci*. 2003 Jul;3(3):27-31.

Churruca I, Portillo MP, Zumalabe JM, Macarulla MT, Del Burgo LS, Zarate J, Echevarria E. Fluoxetine alters mu opioid receptor expression in obese Zucker rat extrahypothalamic regions. *Int J Neurosci*. 2006 Mar;116(3):289-98.

Coccurello R, Caprioli A, Ghirardi O, Conti R, Ciani B, Daniele S, Bartolomucci A, Moles A. Chronic administration of olanzapine induces metabolic and food intake alterations: a mouse model of the atypical antipsychotic-associated adverse effects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006 Jul;186(4):561-71.

Cohn TA, Remington G, Zipursky RB, Azad A, Connolly P, Wolever TM. Insulin resistance and adiponectin levels in drug-free patients with schizophrenia: A preliminary report. *Can J Psychiatry*. 2006 May;51(6):382-6.

Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry*. 2006 Apr;67(4):575-83.

Cusack B, Nelson A, Richelson E. Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds. *Psychopharmacology (Berl)*. 1994 May;114(4):559-65.

Daubresse JC, Kolanowski J, Krzentowski G, Kutnowski M, Scheen A, Van Gaal L. Usefulness of fluoxetine in obese non-insulin-dependent diabetics: a multicenter study. *Obes Res*. 1996 Jul;4(4):391-6.

De Hert M, van Eyck D, De Nayer A. Metabolic abnormalities associated with second generation antipsychotics: fact or fiction? Development of guidelines for screening and monitoring. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006 Mar;21 Suppl 2:S11-5.

De Hert MA, van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, Peuskens J. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res*. 2006 Mar;83(1):87-93.

Deshmukh R, Franco K. Managing weight gain as a side effect of antidepressant therapy. *Cleve Clin J Med*. 2003 Jul;70(7):614, 616, 618, passim.

Devlin MJ, Goldfein JA, Petkova E, Jiang H, Raizman PS, Wolk S, Mayer L, Carino J, Bellace D, Kamenetz C, Dobrow I, Walsh BT. Cognitive behavioral therapy and fluoxetine as adjuncts to group behavioral therapy for binge eating disorder. *Obes Res*. 2005 Jun;13(6):1077-88.

Dolfing JG, Wolffenbuttel BH, ten Hoor-Aukema NM, Schweitzer DH. Daily high doses of fluoxetine for weight loss and improvement in lifestyle before bariatric surgery. *Obes Surg*. 2005 Sep;15(8):1185-91.

Eaton WW, Kessler RC, Wittchen HU, et al. Panic and panic disorder in the United States. *Am J Psychiatry*. 1994; 151:413.

Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005 Apr 16-22;365(9468):1415-28.

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

Fava M. Weight Gain and Antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61(suppl11):37-41.

Fernstrom MH, Kupfer DJ. Antidepressant-induced weight gain: a comparison study of four medications. *Psychiatry Res*. 1988 Dec;26(3):265-71.

Fernstrom MH, Kupfer DJ. Imipramine treatment and preference for sweets. *Appetite*. 1988 Apr;10(2):149-55.

Filippatos TD, Kiortsis DN, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Elisaf MS. A review of the metabolic effects of sibutramine. *Curr Med Res Opin*. 2005 Mar;21(3):457-68.

Gentil V, Lotufo-Neto F, Andrade L, Cordás T, Bernik M, Ramos R, Maciel L, Miyakawa E, Gorenstein C. Clomipramine, a better reference drug for panic/agoraphobia. I. Effectiveness comparison with imipramine. *J Psychopharmacol*. 1993 Dec; 7(4): 316-324.

Gloger S, Grunhaus L, Birmacher B, Troudart T. Treatment of spontaneous panic attacks with clomipramine. *Am J Psychiatry*. 1981 Sep;138(9):1215-7.

Grilo CM, Masheb RM, Wilson GT. Efficacy of cognitive behavioral therapy and fluoxetine for the treatment of binge eating disorder: a randomized double-blind placebo-controlled comparison. *Biol Psychiatry*. 2005 Feb 1;57(3):301-9.

Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):2735-52. Epub 2005 Sep 12. Erratum in: *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):e297. *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):e298.

Guelfi JD, Payan C, Fermanian J, Pédarriosse AM, Manfredi R. Moclobemide versus clomipramine in endogenous depression. A double-blind randomised clinical trial. *Br J Psychiatry*. 1992 Apr;160:519-24.

Guy WE. *Assessment Manual for Psychopharmacology*. Revised NIMH, Publishers, Bethesda.

Halford JC, Harrold JA, Lawton CL, Blundell JE. Serotonin (5-HT) drugs: effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. *Curr Drug Targets*. 2005 Mar;6(2):201-13.

Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS, Grant BF. Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Oct;62(10):1097-106.

Henderson DC, Nguyen DD, Copeland PM, Hayden DL, Borba CP, Louie PM, Freudenreich O, Evins AE, Cather C, Goff DC. Clozapine, diabetes mellitus,

hyperlipidemia, and cardiovascular risks and mortality: results of a 10-year naturalistic study. *J Clin Psychiatry*. 2005 Sep;66(9):1116-21.

Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2005 Dec;150(6):1115-21.

Holt RI, Peveler RC. Antipsychotic drugs and diabetes-an application of the Austin Bradford Hill criteria. *Diabetologia*. 2006 Jul;49(7):1467-76.

Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Eliasson M, Feskens EJ, Pyorala K. Plasma insulin and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women: a meta-analysis of data from eleven prospective studies. The DECODE Insulin Study Group. *Diabetologia*. 2004;47:1245-56.

IDF, 2005. The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. Brussels, International Diabetes Federation (online).

Ioannides-Demos LL, Proietto J, McNeil JJ. Pharmacotherapy for obesity. *Drugs*. 2005;65(10):1391-418.

Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24(4):683-9.

Jensen MD, Haymond MW, Rizza RA, Cryer PE, Miles JM. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. *J Clin Invest*. 1989;83:1168 – 1173.

Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. *Schizophr Res*. 2004 Dec 1;71(2-3):195-212.

Johannessen L, Strudsholm U, Foldager L, Munk-Jorgensen P. Increased risk of hypertension in patients with bipolar disorder and patients with anxiety compared to background population and patients with schizophrenia. *J Affect Disord*. 2006 Jun 12;

Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:2289-2304.

Katerndahl DA, Realini JP. Lifetime prevalence of panic states. *Am J Psychiatry*. 1993 Feb;150(2):246-9.

Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen H-U, Kendler K. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994; 51: 8-19.

Kessler RC, Stang PE, Wittchen HU, Ustun TB, Roy-Burne PP, Walters EE. Lifetime panic-depression comorbidity in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1998 Sep;55(9):801-8.

Khan AY, Carrithers J, Preskorn SH, Lear R, Wisniewski SR, John Rush A, Stegman D, Kelley C, Kreiner K, Nierenberg AA, Fava M. Clinical and Demographic Factors

Associated With DSM-IV Melancholic Depression. *Ann Clin Psychiatry*. 2006 Apr-Jun;18(2):91-8.

Kikuchi M, Komuro R, Oka H, Kidani T, Hanaoka A, Koshino Y. Panic disorder with and without agoraphobia: comorbidity within a half-year of the onset of panic disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005 Dec;59(6):639-43.

King KB. Psychologic and social aspects of cardiovascular disease. *Ann Behav Med*. 1997;19:264-70.

Kopf D, Westphal S, Luley CW, Ritter S, Gilles M, Weber-Hamann B, Lederbogen F, Lehnert H, Henn FA, Heuser I, Deuschle M. Lipid metabolism and insulin resistance in depressed patients: significance of weight, hypercortisolism, and antidepressant treatment. *J Clin Psychopharmacol*. 2004 Oct;24(5):527-31.

Koro CE, Meyer JM. Atypical antipsychotic therapy and hyperlipidemia: a review. *Essent Psychopharmacol*. 2005;6(3):148-57.

Krejs GJ. Metabolic benefits associated with sibutramine therapy. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002 Dec;26 Suppl 4:S34-7.

Lacey JH, Crisp AH. Hunger, food intake and weight: the impact of clomipramine on a refeeding anorexia nervosa population. *Postgrad Med J*. 1980;56 Suppl 1:79-85.

Lambert MT, Copeland LA, Sampson N, Duffy SA. New-onset type-2 diabetes associated with atypical antipsychotic medications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006 Jul;30(5):919-23.

Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjoström L. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984 Nov 10; 289(6454):1257-61.

Lavoie KL, Fleeta RP, Laurina C, Arsenault A, Miller SB, Bacona SL. Heart rate variability in coronary artery disease patients with and without panic disorder. *Psychiatry Res*. 2004;128:289-299.

Lean ME, Powrie JK, Anderson AS, Garthwaite PH. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. *Diabet Med*. 1990 Mar-Apr;7(3):228-33.

Lean ME. Pathophysiology of obesity. *Proc Nutr Soc*. 2000 Aug;59(3):331-6.

Lecrubier Y, Bakker A, Dunbar G, Judge R. A comparison of paroxetine, clomipramine and placebo in the treatment of panic disorder. Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators. *Acta Psychiatr Scand*. 1997 Feb;95(2):145-52.

Lecrubier Y, Judge R. Long-term evaluation of paroxetine, clomipramine and placebo in panic disorder. Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators. *Acta Psychiatr Scand*. 1997 Feb;95(2):153-60.

Lecrubier Y, Pedarriosse AM, Payan C, Schmid-Burgk W, Stabl M. Moclobemide versus clomipramine in nonmelancholic, nonpsychotic major depression. A Study group. *Acta Psychiatr Scand*. 1995 Oct;92(4):260-5.

Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A, Strauman T, Robins C, Newman MF. Depression as a Risk Factor for Coronary Artery Disease: Evidence, Mechanisms, and Treatment. *Psychosom Med*. 2004;66:305–315.

Levine J, Schooler NR. SAFTEE: a technique for the systematic assessment of side effects in clinical trials. *Psychopharmacol Bull*. 1986;22(2):343-81.

Levitt AJ, Joffe RT, Esche I, Sherret D. The effect of desipramine on body weight in depression. *J Clin Psychiatry*. 1987 Jan;48(1):27-8.

Lotufo-Neto F, Bernik M, Ramos RT, Andrade L, Gorenstein C, Cordas T, Melo M, Gentil V. A dose-finding and discontinuation study of clomipramine in panic disorder. *J Psychopharmacol*. 2001 Mar;15(1):13-7.

Louie A K, Lewis T B, Lannon R A. Use of low-dose fluoxetine in major depression and panic disorder. *J Clin Psychiatry*. 1993; 54: 435–438.

Luo SQ, Li ET. Effects of repeated administration of serotonergic agonists on diet selection and body weight in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 1991 Mar;38(3):495-500.

Maina G, Albert U, Salvi V, Bogetto F. Weight gain during long-term treatment of obsessive-compulsive disorder: a prospective comparison between serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*. 2004 Oct;65(10):1365-71.

Marniemi J, Seppanen A, Hakala P. Long-term effects on lipid metabolism of weight reduction on lactovegetarian and mixed diet. *Int J Obes*. 1990 Feb;14(2):113-25.

Mavissakalian MR, Perel JM. The side effects burden of extended imipramine treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2000 Oct;20(5):547-55.

Mavissakalian MR. Imipramine vs. sertraline in panic disorder: 24-week treatment completers. *Ann Clin Psychiatry*. 2003 Sep-Dec;15(3-4):171-80.

Melkersson KI, Dahl ML. Relationship between levels of insulin or triglycerides and serum concentrations of the atypical antipsychotics clozapine and olanzapine in patients on treatment with therapeutic doses. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;170:157-166.

Melkersson KI, Dahl ML, Hulting AL. Guidelines for prevention and treatment of adverse effects of antipsychotic drugs on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004 Aug;175(1):1-6.

Michelson D, Amsterdam JD, Quitkin FM, Reimherr FW, Rosenbaum JF, Zajecka J, Sundell KL, Kim Y, Beasley CM Jr. Changes in weight during a 1-year trial of fluoxetine. *Am J Psychiatry*. 1999 Aug;156(8):1170-6.

Michelson D, Lydiard RB, Pollack MH, Tamura RN, Hoog SL, Tepner R, Demitrack MA, Tollefson GD. Outcome assessment and clinical improvement in panic disorder: evidence from a randomized controlled trial of fluoxetine and placebo. The Fluoxetine Panic Disorder Study Group. *Am J Psychiatry* 1998 Nov;155(11):1570-7. Erratum in: *Am J Psychiatry*. 1999 Jan;156(1):161.

Molinari E, Baruffi M, Croci M, Marchi S, Petroni ML. Binge eating disorder in obesity: comparison of different therapeutic strategies. *Eat Weight Disord*. 2005 Sep;10(3):154-61.

Moosa MY, Panz VR, Jeenah FY, Joffe BI. African women with depression: the effect of imipramine and fluoxetine on body mass index and leptin secretion. *J Clin Psychopharmacol*. 2003 Dec;23(6):549-52.

Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:580-92.

Myung CS, Kim BT, Choi SH, Song GY, Lee SY, Jahng JW. Role of neuropeptide Y and proopiomelanocortin in fluoxetine-induced anorexia. *Arch Pharm Res*. 2005 Jun;28(6):716-21.

NCEP-ATP III. Expert Panel on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program, Expert Panel On Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults – Adult Treatment Panel III. *JAMA*. 2001; 285:2486-2497.

Ness-Abramof R, Apovian CM. Drug-induced weight gain. *Timely Top Med Cardiovasc Dis*. 2005 Oct 28;9:E31.

Newcomer JW. Metabolic risk during antipsychotic treatment. *Clin Ther*. 2004 Dec;26(12):1936-46.

Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J. Pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25;(1):CD004096.

O'Kane M, Wiles PG, Wales JK. Fluoxetine in the treatment of obese type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 1994 Jan-Feb;11(1):105-10.

Olusi SO, Fido AA. Serum lipid concentrations in patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 1996 Dec 1;40(11):1128-31.

Palvimäki EP, Roth BL, Majasuo H, Laakso A, Kuoppamäki M, Syvälahti E, Hietala J. Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with the serotonin 5-HT_{2c} receptor. *Psychopharmacology (Berl)*. 1996 Aug;126(3):234-40.

Papakostas GI, Petersen T, Sonawalla SB, Merens W, Iosifescu DV, Alpert JE, Fava M, Nierenberg AA. Serum cholesterol in treatment-resistant depression. *Neuropsychobiology*. 2003;47(3):146-51.

Pedrinola F, Szejnuszajd C, Lima N, Halpern A, Medeiros-Neto G. The addition of dexfenfluramine to fluoxetine in the treatment of obesity: a randomized clinical trial. *Obes Res*. 1996 Nov;4(6):549-54.

Perrone JA, Chabla JM, Hallas BH, Horowitz JM, Torres G. Weight loss dynamics during combined fluoxetine and olanzapine treatment. *BMC Pharmacol*. 2004 Oct 21;4(1):27.

Perry PJ, Garvey MJ, Dunner DL, Rush AJ, Kyhl J. A report of trazodone-associated laboratory abnormalities. *Ther Drug Monit.* 1990 Nov;12(6):517-9.

Perseghin G, Ghosh S, Gerow K, Shulman GI. Metabolic defects in lean nondiabetic offspring of NIDDM parents: a cross-sectional study. *Diabetes.* 1997;46:1001-1009.

Peter H, Hand I, Hohagen F, Koenig A, Mindermann O, Oeder F, Wittich M. Serum cholesterol level comparison: control subjects, anxiety disorder patients, and obsessive-compulsive disorder patients. *Can J Psychiatry.* 2002 Aug;47(6):557-61.

Pinder RM, Blum A, Stulemeijer SM, Barres M, Molczadzki M, Rigaud A, Charbaut J, Israel L, Kammerer T. A double-blind multicentre trial comparing the efficacy and side-effects of mianserin and chlorimipramine in depressed in- and outpatients. *Int Pharmacopsychiatry.* 1980;15(4):218-27.

Poyurovsky M, Pashinian A, Gil-Ad I, Maayan R, Schneidman M, Fuchs C, Weizman A. Olanzapine-induced weight gain in patients with first-episode schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine addition. *Am J Psychiatry.* 2002 Jun;159(6):1058-60.

Raeder MB, Ferno J, Glambek M, Stansberg C, Steen VM. Antidepressant drugs activate SREBP and up-regulate cholesterol and fatty acid biosynthesis in human glial cells. *Neurosci Lett.* 2006 Mar 13; 395(3): 185-90.

Raeder MB, Ferno J, Vik-Mo AO, Steen VM. SREBP Activation by Antipsychotic- and Antidepressant-Drugs in Cultured Human Liver Cells: Relevance for Metabolic Side-Effects? *Mol Cell Biochem.* 2006 May 23.

Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988 Dec; 37(12): 1595-607.

Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med.* 1993; 44:121-31.

Reaven GM. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33:283-303.

Regier DA, Myers JK, Kramer M, Robins LN, Blazer DG, Hough RL, Eaton WW, Locke BZ. The NIMH Epidemiologic Catchment Area program. Historical context, major objectives, and study population characteristics. *Arch Gen Psychiatry.* 1984 Oct;41(10):934-41.

Regier DA, Rae DS, Narrow WE, Kaelber CT, Schatzberg AF. Prevalence of anxiety disorders and their comorbidity with mood and addictive disorders. *Br J Psychiatry Suppl.* 1998;(34):24-8.

Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, et al. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA.* 1997;277:1539-45.

Reynolds GP, Zhang ZJ, Zhang XB. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT_{2C} receptor gene polymorphism. *Lancet.* 2002; 359: 2086-87.

- Ribeiro L, Busnello JV, Kauer-Sant'Anna M, Madruga M, Quevedo J, Busnello EA, Kapczinski F. Mirtazapine versus fluoxetine in the treatment of panic disorder. *Braz J Med Biol Res.* 2001 Oct;34(10):1303-7.
- Richards AA, Hickman IJ, Wang AY, Jones AL, Newell F, Mowry BJ, Whitehead JP, Prins JB, Macdonald GA. Olanzapine treatment is associated with reduced high molecular weight adiponectin in serum: a potential mechanism for olanzapine-induced insulin resistance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2006 Jun;26(3):232-7.
- Richelson E, Nelson A. Antagonism by antidepressants of neurotransmitter receptors of normal human brain in vitro. *J Pharmacol Exp Ther.* 1984 Jul;230(1):94-102.
- Rondanelli M, Sarra S, Antoniello N, Mansi V, Govoni S, Falvo F, Solerte SB, Ferrari E. No effect of atypical antipsychotic drugs on weight gain and risk of developing type II diabetes or lipid abnormalities among nursing home elderly patients with Alzheimer's disease. *Minerva Med.* 2006 Apr;97(2):147-151.
- Rorive M, Letiexhe MR, Scheen AJ, Ziegler O. Obesity and type 2 diabetes. *Rev Med Liege.* 2005 May-Jun;60(5-6):374-82.
- Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation.* 1999;99:2192-217.
- Ruetsch O, Viala A, Bardou H, Martin P, Vacheron MN. Psychotropic drugs induced weight gain: a review of the literature concerning epidemiological data, mechanisms and management. *Encephale.* 2005 Jul-Aug;31(4 Pt 1):507-16.
- Sabuncu T, Harma M, Harma M, Nazligul Y, Kilic F. Sibutramine has a positive effect on clinical and metabolic parameters in obese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2003 Nov;80(5):1199-204.
- Schneier F R, Liebowitz M R, Davies S O, Fairbanks J, Hollander E, Campeas R, Klein DF. Fluoxetine in panic disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 1990; 2: 119-121.
- Shioiri T, Fujii K, Someya T, Takahashi S. Frequency distribution of serum cholesterol levels in patients with panic disorder: comparison with normal controls. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1998 Dec;52(6):601-4.
- Shioiri T, Kato T, Murashita J, Yamada N, Takahashi S. Changes in the frequency distribution pattern of body weight in patients with major depression. *Acta Psychiatr Scand.* 1993 Nov;88(5):356-60.
- Skinner ER, Watt C, Reid IC, Besson JA, Ashcroft GW. The effect of clomipramine treatment on plasma lipoproteins and high density lipoprotein subfractions in healthy subjects. *Clin Chim Acta.* 1989 Sep 29;184(2):147-54.
- Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, First MB: The structured clinical interview for DSM III-R (SCID), I: History, rationale, and description. *Arch Gen Psychiatry.* 1992 Aug; 49(8):624-9.

- Stahl SM. Neuropharmacology of obesity: my receptors made me eat it. *J Clin Psychiatry*. 1998 Sep;59(9):447-8.
- Stern MP, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*. 2004;27(11):2676-81.
- Stip E, Anselmo K, Wolfe M, Lessard C, Landry P. Long-term treatment with atypical antipsychotics and risk of weight gain. *Drug Saf*. 2006;29(6):550-2.
- Su JA, Tsang HY. Comparison of weight changes in patients treated with different antidepressants: clinical experiences in Taiwanese patients. *Chang Gung Med J*. 2006 Mar-Apr;29(2):154-61.
- Sussman N, Ginsberg DL, Bikoff J. Effects of nefazodone on body weight: a pooled analysis of selective serotonin reuptake inhibitor- and imipramine-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2001 Apr;62(4):256-60.
- Tatsumi M, Groshan K, Blakely RD, Richelson E. Pharmacological profile of antidepressants and related compounds at human monoamine transporters. *Eur J Pharmacol*. 1997 Dec 11;340(2-3):249-58.
- Thakore JH, Richards PJ, Reznick RH, Martin A, Dinan TG. Increased intra-abdominal fat deposition in patients with major depressive illness as measured by computed tomography. *Biol Psychiatry*. 1997;41:1140-2.
- Uhlenhuth E H, Matuzas W, Warner T D, Paine S, Lydiard R B, Pollack M H. Do antidepressants selectively suppress spontaneous (unexpected) panic attacks? A replication. *J Clin Psychopharmacol*. 2000; 20: 622-627.
- Vague P. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956;4:20-34.
- Ventura J, Liberman RP, Green MF, Shaner A, Mintz J. Training and quality assurance with the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I/P). *Psychiatry Res*. 1998 Jun 15;79(2):163-73.
- Versiani M, Moreno R, Ramakers-van Moorsel CJ, Schutte AJ; Comparative Efficacy Antidepressants Study Group. Comparison of the effects of mirtazapine and fluoxetine in severely depressed patients. *CNS Drugs*. 2005;19(2):137-46.
- Visser M, Seidell JC, Koppeschaar HP, Smits P. No specific effect of fluoxetine treatment on fasting glucose, insulin, lipid levels, and blood pressure in healthy men with abdominal obesity. *Obes Res*. 1994 Mar;2(2):152-9.
- Wardle J. Cholesterol and psychological well-being. *J Psychosom Res*. 1995 Jul;39(5):549-62.
- Wittchen HU, Essau CA. Epidemiology of panic disorder: progress and unresolved issues. *J Psychiatr Res*. 1993;27 Suppl 1:47-68.

Wong DT, Threlkeld PG, Robertson DW. Affinities of fluoxetine, its enantiomers, and other inhibitors of serotonin uptake for subtypes of serotonin receptors. *Neuropsychopharmacology*. 1991 Aug;5(1):43-7.

Wulsin LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med*. 2003;65:201-10.

Xiong GL, Jiang W, Clare R, Shaw LK, Smith PK, Mahaffey KW, O'connor CM, Krishnan KR, Newby LK. Prognosis of patients taking selective serotonin reuptake inhibitors before coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2006 Jul 1;98(1):42-7.

Yamada K, Tsutsumi T, Fujii I. Serum cholesterol levels in patients with panic disorders: a comparison with major depression and schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1997 Feb;51(1):31-4.

Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H, Schuld A, Pollmacher T. Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *J Psychiatr Res*. 2003 May-Jun;37(3):193-220.