

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

A evolução do tratamento farmacológico da Perturbação de Ingestão Alimentar Compulsiva nos adultos

Liliana Vasconcelos Pinho Ferreira

M

2024



A evolução do tratamento farmacológico da Perturbação de Ingestão Alimentar Compulsiva nos adultos

Artigo de Revisão Sistemática

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Estudante

Liliana Vasconcelos Pinho Ferreira

Nº aluno: 201707458

Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço eletrónico institucional: up201707458@up.pt

Orientação

Liliana Correia de Castro

lccastro@icbas.up.pt, u61159@chporto.min-saude.pt

Assistente Hospitalar Graduada de Psiquiatria, Departamento de Saúde Mental, Hospital

Magalhães Lemos/ Unidade Local de Saúde Santo António

Professora auxiliar convidada, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Coorientação

Bárbara Joana Gouveia Lopes de Almeida

u61208@chporto.min-saude.pt

Assistente Hospitalar de Psiquiatria, Departamento de Saúde Mental, Hospital Magalhães Lemos/

Unidade Local de Saúde Santo António

Colaboradora externa, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Porto, Junho de 2024

Declaração de integridade

Liliana Vasconcelos Pinho Ferreira

Autora | Liliana Vasconcelos Pinho Ferreira

Assinado por: **LILIANA CORREIA DE CASTRO**
Num. de Identificação: 11778923
Data: 2024.05.30 12:37:55 +0100



Orientação | Doutora Liliana Correia de Castro

Assinado por: **Bárbara Joana Gouveia Lopes de Almeida**
Num. de Identificação: 13801798
Data: 2024.05.30 14:45:08+01'00'



Coorientação | Dra. Bárbara Joana Gouveia Lopes de Almeida

Porto, Junho de 2024

Agradecimentos

À minha orientadora, Doutora Liliana Correia de Castro, pela ajuda na decisão do tema, orientação e disponibilidade ao longo desta jornada.

À minha coorientadora, Dra. Bárbara Almeida, pela colaboração que tornou este projeto possível.

Aos meus familiares, principalmente aos meus pais e irmã, agradeço por cada palavra de carinho ou sorriso em cada conquista e, ainda cada abraço ou desabafo nas horas difíceis. Ao meu avô, que, infelizmente, não se encontra fisicamente presente, agradeço por sentir a sua presença em cada passo deste percurso, bem como, pela inspiração, humildade e perseverança que tão bem me transmitiu.

Às amigas do coração e ao meu namorado, agradeço, ainda, o apoio e motivação que foram ferramentas essenciais para a conclusão desta bonita viagem, bem como o facto de serem sempre um lugar seguro quando mais necessitei.

Resumo

Introdução e objetivos: A Perturbação de Ingestão Alimentar Compulsiva é um transtorno psiquiátrico definido por episódios recorrentes de compulsão alimentar, sendo a mais comum na área dos transtornos alimentares, associando-se a variadas comorbilidades. No espectro terapêutico, inclui-se a farmacoterapia, em constante investigação. Contudo, ainda é notável uma carência de informação acerca dos mecanismos de ação específicos que justificam a melhoria de sintomas e de estudos que possuam resultados a longo prazo ou evidência da frequência de efeitos adversos associados. Neste sentido, o objetivo da revisão é elucidar os avanços recentes dos tratamentos farmacológicos, os seus efeitos em termos de escalas, marcadores de severidade e perda ponderal, limitações, efeitos secundários, taxas de abandono, pertinência terapêutica na atualidade e, paralelamente, perspetivas futuras acerca destes fármacos, no âmbito desta patologia.

Metodologia: Foi realizada uma revisão sistemática da literatura utilizando as diretrizes da PRISMA 2020, sendo pesquisados e analisados estudos, num período temporal compreendido entre janeiro de 2012 e dezembro de 2023. Foram incluídos estudos com participantes com mais de 18 anos, cujos objetivos principais, incluíssem a variação da frequência dos episódios de compulsão alimentar/variação da escala *Binge Eating Scale* (BES) e/ou alteração de peso/variação do IMC em doentes com diagnóstico de PIAC, PIAC subclínica ou obesos (com + sem PIAC) e controlos saudáveis. As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram: “*Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)*”, “*Lisdexamfetamine dimesylate*”, “*Endocannabinoid system*”, “*glucagon-like peptide-1 receptor agonists*”, “*topiramate*”, “*pharmacological treatment*”, “*Pharmacotherapy*”, “*Binge-eating disorder*” e “*eating disorders*”. Cada fármaco foi pesquisado juntamente com o termo “*binge-eating disorder*” individualmente. Os artigos foram selecionados de acordo com os critérios de exclusão e de inclusão pré-determinados.

Resultados: Foram incluídos 25 artigos originais. Os achados apresentaram algum grau de heterogeneidade, concordante com a variedade de fármacos estudados, bem como com os diversos *outcomes* enumerados. Na generalidade, verificou-se um número limitado de investigadores dedicado à farmacoterapia inerente a esta patologia. Adicionalmente, os ensaios clínicos apresentaram curta duração (6 a 24 semanas), testando apenas a utilização de forma aguda dos fármacos, revelando que alguns apresentam eficácia superior ao placebo a nível da melhoria da severidade da patologia, escalas e perda ponderal, aliada a efeitos adversos significativos e taxas de desistência importantes.

Conclusões: Em suma, a eficácia dos fármacos é demonstrada, contudo, associada a um efeito placebo bastante significativo. Apesar da associação verificada, as limitações e resultados heterogêneos obtidos demonstram a importância de um maior número de estudos em larga escala, mais longos, com uma população representativa (com presença de comorbilidades e diversidade sociodemográfica) que validem a utilidade dos mesmos.

Abstract

Introduction and objectives: Binge Eating Disorder is a psychiatric disorder defined by recurrent episodes of binge eating. It is the most common eating disorder, and it is associated with various comorbidities. The therapeutic spectrum includes pharmacotherapy, which is under constant investigation. However, there is still a lack of information about the specific mechanisms of action that justify the improvement in symptoms and studies that have long-term results or evidence of the frequency of associated adverse effects. The aim of this review is to provide information on recent advances in pharmacological treatments, their effects in terms of scales, markers of severity and weight loss, limitations, side effects, dropout rates, current therapeutic relevance and, at the same time, future prospects for these drugs in the context of this pathology.

Methodology: Systematically, according to the PRISMA 2020 guidelines, studies were collected and analysed, from January 2012 to December 2023, with participants over 18 years of age, whose main objectives included variation in the frequency of binge eating episodes/variation in the Binge Eating Scale (BES) and/or weight change/variation in BMI in patients diagnosed with PIAC, subclinical PIAC or obese (with + without PIAC) and healthy controls. The search strategy included terms such as 'Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)', 'Lisdexamfetamine dimesylate', 'Endocannabinoid system', 'glucagon-like peptide-1 receptor agonists', 'topiramate', 'pharmacological treatment', 'Pharmacotherapy', 'Binge-eating disorder' and 'eating disorders'. Each drug was searched together with the term 'binge-eating disorder' individually. Articles were selected according to predetermined exclusion and inclusion criteria.

Results: 25 original articles were included. The findings showed some degree of heterogeneity, in line with the variety of drugs and outcomes studied. In general, there was a limited number of researchers dedicated to the pharmacotherapy inherent to this pathology. Furthermore, the clinical trials were of short duration (6 to 24 weeks), testing only the acute use of the drugs, revealing that some were more effective than placebo in terms of improving the severity of the condition, scales, and weight loss, with significant adverse effects and drop-out rates.

Conclusions: To conclude, the efficacy of the drugs has been demonstrated, but it is associated with a very significant placebo effect. Despite the association found, the limitations and heterogeneous results of the studies demonstrate the importance of a greater number of large-scale, longer studies with representative population (with the presence of comorbidities and sociodemographic diversity) to validate their usefulness.

Lista de abreviaturas:

5HT- Serotoninérgica/Serotonina

ACSA- Amphetamine Cessation Symptom Assessment

AEA- Araquidonoiletanolamida

ALDH- Aldeído desidrogenase

AMPA- α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid

AN- Anorexia nervosa

BAI- Beck Anxiety Inventory

BDI- Beck Depression Inventory

BE- Binge eating

BES- Binge Eating Scale

BFI-Brief Fatigue Inventory

BIS-11 - Barratt Impulsiveness Scale

BN – Bulimia nervosa

BWL- Terapia de perda de peso comportamental/ Behavioral weight loss treatment

CB1R- Recetor canabinoide-1

CBT(g)sh - Cognitive-behavioral therapy via (guided) self-help

CGI-I- Clinical Global Impression – Improvement scale

CGI-S-Clinical Global Impression-Severity scale

CMT- Carcinoma medular da tiroide

CoEQ- Control of Eating Questionnaire

CrPic- Chromium picolinate

D2- Recetor D2 de dopamina

DA- Dopaminérgica/Dopamina

DEA- Drug Enforcement Administration

DM- Diabetes Mellitus

DNRI- Inibidor da recaptção de dopamina e norepinefrina

DSM-5 – Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais - quinta edição

DSM-III – Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais - terceira edição

DSM-IV – Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais - quarta edição

DSM-IV-TR- Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais - quarta edição – revisão de texto

D β H- Dopamina β -hidroxilase

EA-Efeitos adversos

EDE-Q- Eating disorder examination questionnaire
EDNOS – Eating Disorder Not Otherwise Specified
EI-Eating Inventory
FCI- Food Craving Inventory
FDA – Food and Drug Administration
fMRI-Functional magnetic resonance imaging
GABA- Gamma-AminoButyric Acid
GLP-1- Glucagon-like peptide-1
HAM-A- Hamilton Anxiety Rating Scale
HbA1c-Hemoglobina glicada
HTA- Hipertensão arterial
IDS-Inventory of Depressive Symptomatology
IMAO- Inibidores da monoamina oxidase
IMC – Índice de Massa Corporal
LDX- Dimesilato de lisdexanfetamina
MADRS- Montgomery–Asberg Depression Rating Scale
MEN2- Neoplasia endócrina múltipla tipo 2
MOR - Recetor μ -opióide
NA- Noradrenalina
NB - Naltrexona e Bupropiona
NCS-R-National Comorbidity Survey Replication
NICE- National Institute for Health and Care Excellence
OAOM- Other anti-obesity medication
OBE- Objective binge-eating episodes (frequency)
OBEd- Days with objective binge-eating episodes
OLZ/SAM – Olanzapina/Samidorfano
PDM – Perturbação depressiva major
PHDA- Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção
PIAC – Perturbação de Ingestão Alimentar Compulsiva
POC- Perturbação Obsessivo-Compulsiva
POMC- Pró-opiomelanocortina
PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PSPT-Perturbação de stress pós-traumático
PUA- Perturbação por uso de álcool
QIDS- Quick Inventory of Depressive Symptomatology

SAOS- Síndrome de apneia obstrutiva do sono
SCOUT- Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial
SDS- Sheehan Disability Scale
SEMA-Semaglutida
SNC- Sistema Nervoso Central
SNRI- Inibidor seletivo da recaptação da serotonina-noradrenalina
SSRI - Inibidores seletivos da recaptação da serotonina
TAG - Transtorno de Ansiedade Generalizada
TCC – Terapia Cognitivo-Comportamental
TFEQ-Three-Factor Eating Questionnaire
TIP- Terapia interpessoal
Y-BOCS-BE- Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale modified for Binge Eating

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract	iii
Lista de abreviaturas	iv
Lista de tabelas	viii
Lista de figuras.....	ix
1- Introdução.....	1
1.1 Definição, Fisiopatologia e Diagnóstico	1
1.2 Epidemiologia	2
1.3 Comorbilidades.....	2
1.3.1 Obesidade	3
1.3.2 Perturbação Obsessivo-compulsiva e Impulsividade	4
1.3.3 Perturbações do Humor.....	4
1.3.4 Perturbações da Ansiedade	4
1.4 Tratamento	5
1.4.1 Psicoterapia e intervenções educativas.....	5
1.4.2 Farmacoterapia	6
1.4.2.1 Farmacoterapia presente nos ensaios clínicos analisados.....	7
Estimulantes do Sistema Nervoso Central (SNC)	7
Promotores de vigília	7
Anticonvulsivantes	8
Antidiabéticos (Agonistas dos recetores de GLP-1)	9
Suplementação alimentar	9
Fármaco utilizado na Perturbação por uso de álcool (PUA)	9
Fármaco que atua nos recetores canabinóides	10
Naltrexona + Bupropiona.....	10
Antidepressivos.....	11
Antagonistas opióides.....	12
Fármaco antiobesidade.....	13
Efeito placebo	14
2- Metodologia:	15
2.1 Estratégia de pesquisa e critérios de seleção	15
2.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	15
2.3 Extração de informação e avaliação da qualidade	16
2.4 Análise da informação	16
3- Resultados	16
4- Discussão	18
5- Limitações	29
6- Conclusão	30
Apêndice.....	32
Bibliografia.....	58

Lista de tabelas

Tabela I Fármacos presentes nos ensaios clínicos do tratamento da PIAC.....	32
Tabela II Descrição das informações principais dos artigos incluídos na revisão.....	36
Tabela III Resultados dos artigos incluídos na revisão.....	43
Tabela IV Escalas utilizadas nos ensaios clínicos.....	55

Lista de figuras

Figura 1 Fluxograma PRISMA 2020 para revisões sistemáticas. Pesquisa e seleção. 57

1- Introdução

1.1 Definição, Fisiopatologia e Diagnóstico

As perturbações do comportamento alimentar são patologias do foro psiquiátrico definidas por modificações dos hábitos alimentares (natureza e/ou quantidade dos alimentos), sendo uma problemática de saúde pública, apresentando consequências significativas, responsáveis por uma diminuição da qualidade de vida. Estas consistem, principalmente, no desenvolvimento de doenças orgânicas e psiquiátricas, com uma elevação significativa da morbilidade e mortalidade, bem como aumento da utilização de cuidados de saúde, custos sociais, pessoais e familiares consideráveis.^{1,2,3} A preocupação com a imagem corporal e com o peso, a pressão social pela magreza e a necessidade de aceitação pelos outros, ideais muito presentes na atual sociedade, são responsáveis por um crescimento da prevalência deste tipo de patologias. Para além disso, a interação entre estas entidades é dinâmica, com possibilidade de *cross-over* diagnóstico: por exemplo, o diagnóstico de anorexia nervosa pode evoluir posteriormente para bulimia nervosa e/ou para uma Perturbação de Ingestão Alimentar Compulsiva (PIAC).⁴

Primeiramente, em 1959, o conceito de compulsão alimentar foi descrito por Albert Stunkard.⁵ Posteriormente, foi integrado como sintoma associado à bulimia nervosa, em 1980, na terceira edição do Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (DSM-III). Em 1994, foi introduzido no DSM-IV, localizando-se na categoria de *Eating Disorder Not Otherwise Specified* (EDNOS).^{6,7} Consequentemente a uma compreensão mais abrangente da compulsão alimentar, a PIAC foi incluída no DSM-5 (em 2013), como um transtorno alimentar distinto.^{8,9, 10, 11}

A fisiopatologia envolvida na PIAC, embora não totalmente esclarecida, abrange fatores **genéticos**, **neurobiológicos**, incluindo alterações na neurotransmissão da dopamina (DA), noradrenalina (NA) (via catecolaminérgica) e da via serotoninérgica,¹² **endócrinos**, como a desregulação das hormonas implicadas no controlo da fome, a leptina e a grelina, do **processamento cognitivo e emocional** (presença de perturbações do humor, baixa autoestima, experiências traumáticas, sensibilidade à recompensa, dificuldade no controlo de emoções) e, ainda **ambientais** (antecedentes pessoais de dietas restritivas, pressão social).¹⁰

A PIAC é um transtorno do comportamento alimentar, caracterizado pela presença de múltiplos episódios de ingestão alimentar compulsiva ($\geq 1x/semana$, nos últimos 3 meses), com ausência de comportamentos compensatórios inadequados (vómitos, uso abusivo de laxantes, exercício excessivo ou restrição calórica extrema).¹¹ Um episódio de ingestão compulsiva, por definição, consiste na ingestão, num curto período, de uma quantidade de alimentos superior à que a maioria dos indivíduos conseguiria comer num período idêntico, nas mesmas circunstâncias.

Adicionalmente, é descrita, de forma concomitante, por uma sensação de perda de controlo sobre a quantidade alimentar (incapacidade de cessar a ingestão, após começar ou de evitar a comida). As pessoas devem, igualmente, possuir, ≥ 3 dos aspetos seguintes: ingestão de forma mais célere, em comparação às refeições habituais; consumo alimentar, para além da saciedade, associando-se a desconforto; ingestão de elevadas quantidades alimentares, na ausência de sensação orgânica de fome (frequentemente, após término de refeição devidamente completa); optar por comer, de forma isolada, numa divisão afastada, devido à vergonha face à quantidade ingerida; sentir-se desiludido consigo mesmo, desanimado ou culpado após o episódio de ingestão alimentar compulsiva.^{10,12,13}

Segundo o DSM-5, o nível de gravidade da perturbação baseia-se na frequência dos episódios de compulsão alimentar. Desse modo, a PIAC é classificada, de acordo com o número de episódios de ingestão compulsiva/semana: leve (1-3 episódios/semana); moderada (4-7 episódios /semana); grave (8 -13 episódios /semana) e extrema (≥ 14 episódios / semana).¹⁴

1.2 Epidemiologia

A PIAC é a perturbação alimentar mais frequente (40% da incidência global das perturbações do comportamento alimentar)¹⁰ na população em geral, afetando todos os grupos etários, desde a infância à idade adulta, e ambos os sexos¹⁴, ocorrendo mais frequentemente em países desenvolvidos e industrializados, sendo mais prevalente nas mulheres [prevalência média anual de 1,4% (0,5%-3%) no sexo feminino e 0,6% (0%-1,2%) no sexo masculino].^{10,15} A PIAC tem uma prevalência estimada ao longo da vida de aproximadamente 1,9% a 2,8%, comparada com 0,3% para a anorexia nervosa (AN) e ~1% para a Bulimia Nervosa (BN).^{13,16} A idade de início ocorre, geralmente, no final da adolescência e princípio da idade adulta, sendo que o surgimento da mesma em idades mais precoces traduz-se num pior prognóstico.^{17,18,19}

1.3 Comorbilidades

Uma compreensão alargada da sintomatologia da PIAC requer uma análise tanto do comportamento alimentar anormal como das patologias associadas,¹³ visto que se encontram, frequentemente, interligadas nos ensaios clínicos publicados. Posto isto, destaca-se uma relevância clínica considerável aliada a esta patologia,¹⁴ devido a coexistir com um aumento da prevalência de outras perturbações alimentares, psiquiátricas (perturbações do humor, relacionadas com o consumo de substâncias, de ansiedade, de personalidade *borderline*, obsessivo-compulsiva, risco de suicídio)²⁰ e orgânicas (obesidade^{10,11,20}, cardiovascular, síndrome metabólica, diabetes mellitus).^{12,20} A título de exemplo, no estudo *National Comorbidity Survey Replication (NCS-R)*,

Hudson et al. (2007) concluíram que 79% das pessoas com PIAC possuíam, pelo menos, uma perturbação psiquiátrica adicional contemplada no DSM-IV, sendo que 65% preenchiam os critérios para perturbação de ansiedade, 46% para perturbação do humor e 23% para perturbações associadas ao consumo de substâncias. De forma idêntica, Grilo, White & Masheb (2009), verificaram que numa série consecutiva de 404 doentes com PIAC, 74% apresentavam, pelo menos, uma comorbilidade psiquiátrica. Particularmente, 54% satisfaziam os critérios para perturbação do humor, 37% para perturbação de ansiedade e 25% para perturbações associadas ao consumo de substâncias.²¹ Dentro do vasto leque de comorbilidades mencionadas, destacam-se a obesidade, perturbação obsessivo-compulsiva (POC), perturbações do humor e da ansiedade, dado serem as de maior relevância nos ensaios clínicos analisados.

1.3.1 Obesidade

A obesidade é a comorbilidade mais frequente.^{14,22} (presente em 2/3 dos doentes diagnosticados com PIAC)²⁰ e, paralelamente, cerca de 7,5-30% dos indivíduos obesos possuem PIAC ou a versão subclínica da mesma.^{23,24} Embora a PIAC esteja fortemente associada à obesidade, esta perturbação psiquiátrica tem características comportamentais, psicopatológicas e neurobiológicas distintas do diagnóstico médico de obesidade, visto que o consumo excessivo de alimentos é o único sintoma em comum.²⁵ A favor desta distinção, surge o facto de uma proporção significativa (17-30%) das pessoas diagnosticadas com PIAC possuírem um peso normal (IMC 18,0-25 kg/m²), e a maioria (~60%) encontra-se nas categorias de peso normal/sobrepeso (IMC 18,5-29,9 kg/m²), não sendo necessário a presença de IMC elevado para o diagnóstico.^{26,27,28,29} Por outro lado, a PIAC é um fator causal importante na obesidade; segundo os dados de um estudo Longitudinal *Assessment of Bariatric Surgery-2*, em 2266 indivíduos obesos, antes e depois da cirurgia bariátrica, relatou-se que 15,7% satisfaziam os critérios para PIAC, 17,7% para a síndrome de ingestão alimentar noturna, mas apenas 2% para a BN, evidenciando a premissa de que a PIAC é mais prevalente em indivíduos obesos do que na população em geral e é, especificamente, significativa em indivíduos gravemente obesos inscritos para cirurgia bariátrica.³⁰ Em termos de debate científico atual, salientam-se algumas questões que podem surgir no tratamento da PIAC + obesidade: O diagnóstico primário deve ser a PIAC ou a obesidade? Um fármaco eficaz para o tratamento da PIAC também provoca perda ponderal? Será que o tratamento com um fármaco anti-obesidade pode reduzir a severidade da PIAC?³¹

1.3.2 Perturbação Obsessivo-compulsiva e Impulsividade

A sensação de perda de controlo sobre a alimentação é uma componente integral da sintomatologia da PIAC.¹³ Adicionalmente, contribuem para a psicopatologia da PIAC, os impulsos ou pensamentos obsessivos, a preocupação com a comida e o aumento do apetite, que são, por vezes, descritos como características obsessivo-compulsivas e impulsivas, estabelecendo o paralelismo com a POC.¹³ Para exemplificar, um estudo de rastreio ocular procedeu à avaliação do processamento de estímulos alimentares e demonstrou que 2 componentes da impulsividade relacionada com a comida (a sensibilidade à recompensa e o comportamento espontâneo), estão aumentados em indivíduos com PIAC, fundamentando a relação proposta.¹³

1.3.3 Perturbações do Humor

A PIAC é uma comorbilidade frequente nas perturbações do humor (maioritariamente, do foro depressivo), realçando-se que, entre 40-75% dos doentes com diagnóstico de uma perturbação alimentar apresentam sintomas depressivos, sendo que, de acordo com o *NCS-R*, as prevalências das perturbações de humor são de 42,1% na AN, 70,7% na BN e 46,4% na PIAC,³¹ reforçando a importância da regulação de processos emocionais e do humor depressivo, no desenvolvimento e manutenção da PIAC. Quando se verifica a coexistência destas entidades, há uma maior probabilidade de possuírem uma patologia mais severa, de apresentação mais precoce associada a uma pior qualidade de vida, devido à baixa autoestima subjacente e, consequente, difícil adesão ao tratamento.³² Greenberg e Harvey demonstraram, inclusive, que a gravidade da compulsão alimentar está, significativamente, relacionada com a coexistência de altos níveis de restrição alimentar e depressão.³³ No entanto, a relação causa-efeito entre as mesmas não se encontra totalmente estabelecida, podendo ser recíproca.³⁴ Curiosamente, demonstrou-se que o humor depressivo, frequentemente precede os episódios de ingestão alimentar compulsiva, representando estes, possivelmente, uma estratégia não saudável de *coping*.³⁵ Uma possível solução passaria por tratamentos inovadores que reduzissem, simultaneamente, a compulsão alimentar, os sintomas depressivos e o peso.³⁴

1.3.4 Perturbações da Ansiedade

As perturbações da ansiedade são, igualmente, comorbilidades importantes nos indivíduos com PIAC,^{36,37} refletindo-se numa coexistência de 65,1%.³⁸ As perturbações de ansiedade precedem, frequentemente, o aparecimento de perturbações alimentares.³⁷ Neste campo, destacam-se a perturbação de pânico, perturbação de stress pós-traumático (PSPT) e as fobias (social e específica).³⁹ No que toca à PSPT, esta manifesta-se em 16,1-22,7% dos indivíduos com AN, 32,4-66,2% com BN e 24,02-31,6% com PIAC.³⁷ Acredita-se que esta relação significativa possa

basear-se no facto de que as perturbações alimentares podem possuir um papel funcional na gestão dos sintomas de PSPT e na redução das emoções negativas subjacentes.³⁷ No campo da fobia social, verificou-se uma taxa elevada de comorbilidade em todas as perturbações alimentares; mais prevalente na BN, seguida da PIAC e AN, associando-se a uma psicopatologia mais grave, um peso corporal mais elevado e comportando-se como um obstáculo no acesso ao tratamento.³⁷

1.4 Tratamento

Apesar dos níveis consideráveis de morbilidade, a PIAC permanece subdiagnosticada e, consequentemente, subtratada.²⁵

As possibilidades terapêuticas para a PIAC (i.e., psicoterapia, intervenções educativas e terapias farmacológicas) têm como objetivo principal a melhoria do comportamento alimentar e da psicopatologia associada e, para os doentes que possuem excesso de peso ou obesidade, a perda ponderal.¹⁴ Apesar da panóplia de tratamentos psicológicos e médicos disponíveis, estes não são eficazes em +/- 50% dos doentes na obtenção de uma remissão completa da compulsão alimentar.^{20,40} Nesta revisão, serão descritos os fármacos utilizados nos ensaios clínicos selecionados, bem como possíveis terapêuticas utilizadas para comparação de eficácia, não sendo o foco retratar todos os tratamentos disponíveis (tanto farmacológicos, como psicoterapêuticos) para esta patologia.

1.4.1 Psicoterapia e intervenções educativas

A **terapia cognitivo-comportamental** (TCC) e a **terapia interpessoal** (TIP) possuem fundamento empírico para a PIAC, resultando, fundamentalmente, em taxas de remissão de 50% e benefícios terapêuticos prolongados, até 24 meses de acompanhamento. Estes tratamentos, contudo, não são frequentemente procurados, nem estão amplamente disponíveis, e, ainda, não são capazes de desencadear perda ponderal significativa.^{25,41} Evidências crescentes sugerem que a **Terapia de perda de peso comportamental** (BWL), um tratamento "generalista", produz resultados comparáveis à TCC e TIP, na área da redução da compulsão alimentar, com acréscimo da vantagem de perda de peso significativa. Os estudos da BWL narraram taxas de remissão da compulsão alimentar, variando desde 38% a 74%, associadas a uma perda de peso, entre 2,6% e 5,1%²⁵. A conclusão em relação a estas abordagens é de que, embora sejam eficazes na redução da compulsão alimentar e nas consequências físicas associadas, nem todos os doentes respondem adequadamente em termos de cessação da compulsão alimentar e de estabilização do humor, bem como ao nível metabólico.^{12,42} De forma adicional, registam-se níveis de recaída significativos de episódios de compulsão alimentar e recuperação de peso a longo prazo.¹⁴ Neste sentido, seria importante uma potencial abordagem mais abrangente, onde o doente esteja mais envolvido no tratamento, para potenciar um início mais precoce do mesmo, tendo em conta que a psicoterapia

não está amplamente disponível. Esta problemática encoraja o surgimento de novas possibilidades terapêuticas, nomeadamente, incluindo uma ação mais preponderante nos cuidados de saúde primários, envolvendo o uso da ***cognitive-behavioral therapy via guided self-help (CBT(g)sh)***. Caso se trate de CBTsh, esta compreende o uso de um livro, denominado *Overcoming Binge Eating*, compreendendo 3 etapas,⁴³ destinadas a avaliar e modificar comportamentos alimentares, bem como, abordar características cognitivas (importância excessiva atribuída à forma/peso), responsáveis pela manutenção do transtorno alimentar.²⁰

1.4.2 Farmacoterapia

Dado o descrito, torna-se indiscutível a investigação alargada de possíveis novos tratamentos, incidindo esta revisão, na área da **farmacoterapia**. A base de evidência relativa à farmacoterapia para a PIAC permanece limitada, em relação a outras perturbações psiquiátricas^{11,23,40}. Em suma, os dados dos ensaios clínicos sugerem que alguns fármacos são superiores ao placebo na redução da compulsão alimentar a curto prazo, não tendo valor a longo prazo, e, consequentemente, não suportam a manutenção da eficácia, aliado ao facto de que existe uma elevada taxa de desistência, condicionada pelos efeitos adversos (EA) dos fármacos.^{11,12,14,42}

Recentemente, as *guidelines* fornecidas pela *American Psychiatric Association* para a PIAC referem que os adultos que preferem tratamento farmacológico ou com ausência de resposta à monoterapia com psicoterapia, devem recorrer a fármacos antidepressivos ou ao dimesilato de lisdexanfetamina.⁴⁴

A utilização *off-label* de farmacoterapia é uma realidade nesta patologia, utilizando-se principalmente, antidepressivos (fluoxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, vortioxetina) e topiramato, concluindo-se que estes são, na generalidade, razoavelmente tolerados.^{14,40,45} Na atualidade, a abordagem farmacológica tem revelado um interesse crescente na área de investigação, devido à necessidade crítica de novas intervenções para a PIAC que sejam sustentáveis, conduzam à cessação da compulsão alimentar, promovam uma regulação eficaz do peso em doentes que estão metabolicamente em risco e tenham perfis de EA menos nocivos.^{14,42}

Neste âmbito, é imperativo relembrar a forte associação entre a PIAC e a obesidade, e de que o foco apenas na compulsão alimentar ou no peso é uma falsa dicotomia que não satisfaz as preferências e necessidades médicas dos doentes.^{24,25}

1.4.2.1 Farmacoterapia presente nos ensaios clínicos analisados (características principais sintetizadas na tabela I)

Estimulantes do Sistema Nervoso Central (SNC):

Dimesilato de lisdexanfetamina (LDX)

A aprovação deste fármaco baseou-se nos resultados de 1 estudo de fase 2 e 2 estudos de fase 3 (duração de 12 semanas, multicêntricos).^{11,12,22}

Embora a sua eficácia tenha sido demonstrada (taxas de cessação de compulsão alimentar de 32-40%²⁵, redução da ingestão alimentar/controlo da saciedade, diminuição da impulsividade¹⁰), este fármaco não é isento de EA significativos e de elevadas taxas de descontinuação,¹⁴ bem como está subjacente um potencial de abuso não negligenciável^{35,39}, sendo uma substância controlada da lista II que assinala o seu potencial de abuso e dependência, de acordo com a *Drug Enforcement Administration* (DEA).^{12,13} Adicionalmente, é importante ressaltar que a perda ponderal, neste fármaco, foi examinada como uma medida de segurança, ao invés de um resultado clínico, e a aprovação da FDA do LDX inclui uma limitação de uso, especificando que não é indicado ou recomendado para perda de peso e que a sua segurança e eficácia no tratamento da obesidade não foram demonstradas.⁴⁵ Paralelamente, existe um número limitado de estudos relativos aos processos neuronais e cognitivos que sustentam os efeitos da LDX na melhoria da sintomatologia da PIAC.¹²

Fentermina

Este fármaco não é utilizado, em monoterapia na PIAC, apenas em combinação com topiramato.⁴⁶

Metilfenidato

Como apresenta um mecanismo de ação comparável à LDX e é parte integrante do tratamento de PHDA, discute-se a possibilidade de integrar o leque terapêutico da PIAC.²⁰

Promotores de vigília:

Armodafinil

O armodafinil, um isómero ativo do modafinil, é um agente promotor de vigília aprovado para o tratamento da sonolência excessiva em doentes com SAOS, narcolepsia ou perturbação do sono no trabalho por turnos. Uma vez que a PIAC pode envolver disfunção da DA (ou seja, maior libertação de DA no estriado durante a estimulação alimentar) e o armodafinil liga-se ao

transportador de DA, inibe a recaptação de DA, podendo, possivelmente, influenciar a regulação da saciedade, fenómenos de impulsividade e recompensa.⁴⁷

Dasotralina

A dasotralina e a LDX têm várias características em comum. Ambas aumentam a neurotransmissão noradrenérgica e dopaminérgica no córtex frontal, ou seja, verifica-se um aumento da libertação de dopamina e noradrenalina (efeito primordial da LDX) e inibição da recaptação das mesmas (dasotralina); além disso, apresentam eficácia clinicamente comprovada na PHDA (melhoria do controlo cognitivo e redução da impulsividade). Este fármaco foi uma hipótese terapêutica na PIAC e PHDA, entre 2019-2020, tendo sido descontinuado em ambas as patologias, nesse mesmo ano, devido à falta de tolerabilidade.⁴⁸

Anticonvulsivantes:

Topiramato

Este fármaco é eficaz em ensaios clínicos, sendo prescrito *off label* na PIAC, levando a perda ponderal (constatando-se o mesmo efeito com o anticonvulsivante Zonisamida),⁴⁹ redução da frequência semanal e diária dos episódios de compulsão alimentar e melhoria da psicopatologia da PIAC (aumento da saciedade),¹⁴ apresentando no entanto, uma tolerabilidade limitada e elevadas taxas de descontinuação.^{25,45} Todos os estudos utilizaram o topiramato via oral, o que, apesar da eficácia desta via de administração, apresenta 2 limitações major. Estas consistem no facto de que é necessária uma dose elevada para atingir o efeito terapêutico, a nível cerebral. Consequentemente, a administração oral diária de topiramato está associada a efeitos adversos frequentes e graves, sendo estes, dose-dependente, ocorrendo em mais de 10% dos doentes, comportando-se como uma limitação do seu uso continuado. Adicionalmente tem um início de ação mais tardio, o que constitui outra limitação. Nesta revisão, é feita uma referência a uma alternativa à administração oral, o *SipNose-Topiramate*, tratando-se de uma possibilidade de administração via intranasal direta, não invasiva, alcançando o SNC de forma mais consistente e rápida. Além disso, como não possui, a nível metabólico, a primeira passagem hepática, pode-se equacionar a necessidade de uma dose mais baixa, utilizando a estrutura fisiológica da cavidade nasal. Uma possível vantagem adicional testada neste estudo, consiste no facto da terapêutica ser administrada, *as needed*, prevendo-se que a administração rápida e direta possa comportar-se como um tratamento agudo para reduzir/interromper o desenvolvimento de um episódio de compulsão alimentar, na sua fase inicial.⁵⁰

Antidiabéticos (Agonistas dos recetores de GLP-1):

Semaglutida e Liraglutida

Estes fármacos possuem a função de sinalização central da saciedade, levando à redução da ingestão alimentar (inibição dos centros do apetite cerebrais e atraso do esvaziamento gástrico).²³ Os recetores de GLP-1 encontram-se em regiões-chave do SNC que regulam o apetite, e esta farmacoterapia modula a libertação de neurotransmissores relacionados com a fome e a recompensa no hipotálamo e no corpo estriado.⁵¹ Num estudo de fase II,⁵² envolvendo 957 pacientes, demonstrou-se a eficácia da semaglutida na perda ponderal em doentes não diabéticos e obesos. Estes resultados concluíram que 37-65% dos que receberam semaglutida (0.1-0.4mg) 1x/dia perderam $\geq 10\%$ do peso corporal após 52 semanas. Paralelamente, a liraglutida (3mg) foi incluída no último ensaio da semaglutida, como comparador ativo, tendo resultado numa perda de peso média de 7,8%. Dado estes resultados, questiona-se a utilidade destes no tratamento da PIAC, no campo da regulação do apetite e perda ponderal.⁵²

Suplementação alimentar:

Picolinato de Crómio

Este é um mineral essencial presente em alimentos como cereais integrais e pão, carne com baixa percentagem de gordura, queijos e algumas especiarias. Os neurotransmissores (5HT e DA) partilham uma via comum de proteína quinase envolvida no controlo central da ingestão de alimentos e da homeostase energética⁴², o que o torna um candidato plausível para o tratamento do doente complexo com PIAC, Perturbação Depressiva e Diabetes Mellitus. Em alguns estudos, verificou-se que a suplementação com crómio melhorava a regulação da glicose e atenuava o aumento de peso; desencadeava uma diminuição do apetite e melhorava a desregulação do humor em doentes deprimidos e, ainda, os desejos de alimentos ricos em gordura em mulheres com excesso de peso.⁴²

Fármaco utilizado na Perturbação por uso de álcool (PUA):

Dissulfiram

Certas características da PIAC assemelham-se às da PUA, como o desejo de consumo de alimentos e a falta de controlo, paralela à forte vontade de consumo de álcool (*craving*). Estas perturbações também abrangem substratos neuronais semelhantes. O consumo de alimentos (particularmente os ricos em açúcares e gorduras), tal como o consumo de álcool, induz efeitos de recompensa parcial, através da ativação do sistema dopaminérgico mesolímbico. Por conseguinte,

foi colocada a hipótese de fármacos para PUA poderem ser eficazes no tratamento da PIAC, nomeadamente o dissulfiram. O efeito terapêutico do dissulfiram no tratamento da PUA é mediado pela inibição da enzima aldeído desidrogenase (ALDH), responsável pela conversão do acetaldeído em acetato, no metabolismo do álcool. A inibição da ALDH provoca a acumulação de acetaldeído após a ingestão de álcool e uma consequente reação aversiva a este intermediário tóxico que dissuade o consumo de álcool. De acordo com este mecanismo de ação, o dissulfiram não deveria possuir potencial terapêutico na PIAC, contudo este fármaco também inibe a função da dopamina β-hidroxilase (DβH), a enzima responsável pela conversão da DA em NA, na fase final da sua síntese. Através do mesmo mecanismo de ação, o dissulfiram pode atuar na redução do desejo alimentar inerente à PIAC. De realçar, que alguns fármacos utilizados na PUA foram testados em doentes com PIAC, com resultados inconsistentes, exceto o dissulfiram (McElroy, Guerdjikova, Mori, & O'Melia, 2012).⁵³

Fármaco que atua nos recetores canabinóides:

Rimonabant

Na obesidade, foi demonstrada uma desregulação do sistema endocanabinóide (papel importante no controlo do equilíbrio energético e do metabolismo). O bloqueio do recetor endocanabinóide pelo rimonabant demonstrou efeitos metabólicos importantes, tendo sido comercializado para o tratamento dessa patologia (devido ao efeito moderador do apetite). Contudo, o seu uso foi interrompido em 2008, devido à ausência de tolerabilidade dos EA. A avaliação da influência deste fármaco na PIAC continua a ser um assunto presente em ensaios clínicos, refletindo um possível papel dos endocanabinóides nas perturbações alimentares. O aumento dos níveis plasmáticos de araquidonoiletanolamida (AEA) (ligando dos recetores canabinóides) foi demonstrado em pacientes com PIAC; como esta substância favorece a ingestão alimentar, a ativação do sistema endocanabinóide potencia essa ação e, hipoteticamente, o bloqueio do CB1R poderia ser benéfico em doentes obesos com PIAC, para diminuição da ingestão alimentar e dos aspetos hedónicos associados; tendo sido já demonstrado, por Parylak et al, num modelo animal, uma redução da ingestão alimentar compulsiva.²⁴

Naltrexona + Bupropiona:

Naltrexona e Bupropiona (NB) de libertação prolongada

Tendo em conta que a NB atua nos circuitos hipotalâmicos da melanocortina (regulação do apetite e da ingestão de alimentos)^{54,55} e no circuito dopaminérgico mesolímbico (de recompensa)⁵⁶, este efeito, pode igualmente, estar envolvido na patogénese e manutenção dos

sintomas de PIAC.^{14,25} Estes fármacos baseiam-se no mecanismo de ação da leptina⁵⁷. A bupropiona é responsável pelos efeitos excitatórios da leptina nos neurónios pró-opiomelanocortina (POMC), no sistema das melanocortinas do hipotálamo, produzindo efeitos moderadores do apetite,⁵⁸ diminuindo a ingestão alimentar e aumentando o gasto energético, contudo, esta ação é inibida por feedback endógeno.⁵⁸ A naltrexona, por sua vez, bloqueia este feedback mediado pelos recetores μ -opioides (relacionados com o "gostar" e o "querer"), aumentando a ativação da POMC, amplificando os efeitos no balanço energético e facilitando a perda de peso.^{57,59,60}

Antidepressivos:

Bupropiona em monoterapia

A bupropiona é um antidepressivo que demonstrou ser um tratamento eficaz para a cessação tabágica.^{61,62,63,64} Esta reduz os desejos de nicotina e alimentares,^{63,64,65} potencialmente, através do aumento da dopamina extracelular.⁶⁶ Ademais, mostrou-se promissora no tratamento da obesidade em dois ensaios prévios, (300 ou 400 mg/d), produzindo uma perda de peso significativa associada à restrição calórica,^{65,67} nomeadamente, Anderson et al.⁶⁵ referiram que tanto a dosagem de 300 mg/d como 400 mg/d tinham a capacidade de causar uma perda ponderal significativamente maior do que o placebo quando associada a um déficit calórico de 600 kcal/dia. Jain et al.⁶⁷, no contexto de um estudo que incluiu doentes obesos com níveis subclínicos de depressão, concluíram que 300 mg/d de bupropiona provocam perdas de peso significativamente maiores do que o placebo, em combinação com uma dieta hipocalórica de 500 kcal/dia. Uma vez que existe uma associação entre o desejo de comida, humor negativo e a compulsão alimentar, tendo a bupropiona apresentado efeito no tratamento da obesidade em dois ensaios controlados por placebo,⁴⁹ questiona-se a sua eficácia no tratamento da PIAC e na perda ponderal, frequentemente, subjacente à resolução da mesma.

Vortioxetina

Os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (SSRI) são a classe de fármacos mais usada *off label* na patologia em questão. Este fármaco é capaz de atuar na regulação do humor e ansiedade, controlo do apetite (elevação dos níveis de serotonina), aspetos de desregulação emocional na PIAC, e nos episódios de compulsão alimentar.^{40,68} A vortioxetina possui propriedades distintivas que a tornam uma opção promissora para as pessoas com PIAC. Estudos in vitro em animais e humanos indicam que esta pode afetar vários sistemas de neurotransmissores, aumentando os níveis de serotonina, noradrenalina, dopamina e acetilcolina em certas áreas cerebrais. Adicionalmente, atua na modulação do ácido γ -aminobutírico e na neurotransmissão de

glutamato. Além disso, a vortioxetina parece ter um potencial de melhoria cognitiva, que pode ser vantajoso em distúrbios caracterizados por disfunção executiva. Isso sugere que este fármaco poderia melhorar os sintomas da PIAC, por vias complementares.⁶⁹

Fluoxetina

A fluoxetina é, tal como a vortioxetina, um SSRI, e, segundo as diretrizes da NICE (2004) apesar dos SSRI serem capazes de reduzir a compulsão alimentar, os seus efeitos a longo prazo são desconhecidos. Os ensaios clínicos apresentam resultados díspares em relação à eficácia destes. Uma meta-análise relatou um efeito significativo, mas modesto para a farmacoterapia vs placebo.⁷⁰ Contrariamente, Grilo et al. (2005)⁷¹ relataram que a TCC foi significativamente mais eficaz do que a fluoxetina em vários resultados e Ricca et al. (2001), num ensaio aberto comparativo, concluiu que a TCC foi significativamente mais eficaz do que a fluoxetina no pós-tratamento e no seguimento de 12 meses.⁷²

Duloxetina

Várias linhas de evidência sugerem a possibilidade de ser um tratamento útil para a PIAC coexistente com perturbação depressiva. Um estudo aberto⁷³ e vários relatos de casos^{74,75,76} revelaram que a duloxetina diminuía o fenómeno da compulsão alimentar na PIAC e na BN. Da mesma forma, estudos abertos relataram o tratamento bem-sucedido da PIAC e da BN com os SNRIs, milnaciprano^{77,78} e venlafaxina.⁷⁹ Por outro lado, antidepressivos, com vários mecanismos de ação, têm sido eficazes na diminuição da frequência de episódios de compulsão alimentar na PIAC e BN, incluindo SSRI e tricíclicos com propriedades inibidoras da recaptação noradrenérgica. Além do supracitado, esta é geralmente bem tolerada, sendo de valorizar a sua possível eficácia na PIAC.

32

Antagonistas opióides:

Samidorfano (ALKS-33)

O samidorfano (ALKS-33) apresenta, possivelmente, carácter terapêutico na PIAC, no campo de perda ponderal, devido à sua ação, quando, associado à olanzapina (ALKS-3831).⁴⁸ A combinação OLZ/SAM foi desenvolvida para atenuar o aumento ponderal causado pela OLZ. Os doentes que utilizaram a combinação OLZ/SAM alcançaram um menor aumento do peso (-37%) do que aqueles que utilizaram OLZ em monoterapia, de acordo com Martin et al.⁸⁰ Além disso, a adição de

samidorfano não afeta a farmacocinética e a eficácia do OLZ.⁸¹ Posto isto, questiona-se qual o papel benéfico deste fármaco, no campo de controlo de aumento ponderal, na PIAC.

GSK1521498

O recetor μ -opióide (MOR) tem um papel inequívoco nos aspetos hedónicos do comportamento de ingestão alimentar. O antagonismo do sistema MOR, por outro lado, diminui a palatabilidade dos alimentos e reduz a ingestão, a curto prazo, em 11-29%.⁸² A desregulação do sistema MOR tem sido implicada na fisiopatologia da compulsão alimentar,⁸³ refletindo-se num maior desejo, perda de controlo e persistência apesar das consequências negativas, estabelecendo um paralelismo com a dependência de substâncias.⁸⁴ Dado o papel do sistema MOR no comportamento e compulsão alimentar, os antagonistas μ -opióides de ação central representam uma abordagem potencialmente valiosa para a modulação do comportamento alimentar no tratamento da obesidade.^{83,85,86,87,88} Este fármaco está implicado no processamento hedónico e motivacional dos alimentos e na compulsão alimentar, um comportamento fortemente ligado à PIAC e obesidade.⁸⁹ Os resultados preliminares obtidos até à data com a utilização de antagonistas do sistema MOR no tratamento da obesidade e da dependência do álcool revelaram algum sucesso terapêutico, embora limitado.^{83,90} Num estudo de fase 1 de dose única (25 mg), que incluiu homens saudáveis com excesso de peso, verificou-se uma diminuição da resposta prazerosa a amostras de alimentos com elevado teor de gordura e açúcar e uma redução da ingestão calórica numa experiência de alimentação *ad libitum*, recorrendo a este fármaco.⁹¹ A principal funcionalidade deste fármaco na PIAC é, possivelmente, a redução significativa nas respostas hedónicas à comida e à ingestão calórica, diminuição da gravidade da compulsão alimentar e, consequentemente, perda de peso.

Fármaco antiobesidade:

Orlistat

Está disponível como fármaco antiobesidade há cerca de 20 anos, tendo-se proposto como hipótese a sua eficácia na PIAC, baseado em dois estudos controlados com pacientes obesos com PIAC. Estes concluíram que a adição de Orlistat a tratamentos comportamentais (Golay et al., 2005) ou cognitivo-comportamentais (Grilo, Masheb, & Salant, 2005) potenciou a perda ponderal a curto prazo. Numa população de doentes obesos sem PIAC, o *Latin American Orlistat Trial* relatou que a adição de Orlistat à dieta produziu maior perda de peso, em relação ao placebo (Halpern et al., 2003).^{21,48} Uma curiosidade de carácter cultural e de relevância, tendo em conta o estudo incluído em relação a este fármaco, consiste no facto de que o povo latino enfrenta disparidades de saúde bem documentadas na obesidade, comportamentos alimentares e comorbilidades médicas

relacionadas com a obesidade. Os latinos apresentam uma prevalência mais elevada de obesidade, comparativamente aos caucasianos (43% vs 33%), de acordo com Flegal et al., 2010. No entanto, recorrem a um menor número de estratégias de perda de peso (Tsai et al., 2009) e, encontram-se sub-representados nos estudos relativos ao tratamento da obesidade. De forma adicional, a PIAC é mais prevalente entre os latinos/as, em relação a outras etnias e está fortemente associada à obesidade neste grupo étnico, sendo pertinente o estudo da eficácia deste fármaco neste grupo particular de indivíduos.²¹

Sibutramina

A sibutramina é um fármaco, anteriormente, utilizado no tratamento da obesidade, verificando-se reduções significativas tanto na compulsão alimentar como do peso em vários estudos.^{92,93} Contudo, com base nas preocupações emergentes relativamente aos efeitos laterais e nos resultados do estudo SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial*),⁹⁴ esta foi retirada do mercado em 2010. Este fármaco continua a ser alvo de investigação, tendo em conta, estudos onde se demonstra a eficácia específica da combinação da sibutramina com o tratamento comportamental na redução do peso em doentes obesos.⁹⁵

Efeito placebo:

Após contextualização e fundamentação dos fármacos presentes nos ensaios clínicos, importa, por outro lado, abordar a compreensão da magnitude e a natureza da resposta ao placebo, bem como os fatores que podem modificá-la na PIAC. A resposta é definida, na maioria dos estudos, como clinicamente significativa quando há ≥ 50 -75% de diminuição dos episódios de compulsão alimentar em resposta ao placebo. Uma meta-análise fundamentou uma taxa média de resposta ao placebo de 33% (Carter et al., 2003), que é comparável com a observada nas perturbações do humor, embora mais elevada do que a observada na BN. De acordo com Jacobs-Pilipski et al., 2007, a resposta ao placebo predominava em indivíduos com patologia basal de menor gravidade, embora não diferissem em relação à idade, sexo ou IMC, em relação a 2003.⁹⁶ Noutro estudo,⁹⁷ utilizando o mesmo conjunto de dados, verificou-se que a melhoria era associada a uma redução da pressão arterial diastólica e a um menor ganho de peso posterior.⁹⁷

2- Metodologia:

2.1 Estratégia de pesquisa e critérios de seleção:

A presente investigação foi realizada segundo as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*.⁹⁸ Tendo como objetivo primário a revisão das opções farmacológicas usadas na PIAC e das propriedades clínicas associadas, em indivíduos com mais de 18 anos, utilizando como indicadores primários a frequência de episódios compulsivos e a perda de peso/variação do IMC, foi realizada uma revisão sistemática recorrendo às bases de dados PubMed, Scopus e ScienceDirect, num período temporal compreendido entre janeiro de 2012 até dezembro de 2023, incluindo os termos MeSH *“Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), “Lisdexamfetamine dimesylate”, “Endocannabinoid system”, “glucagon-like peptide-1 receptor agonists”, “topiramate”, “pharmacological treatment”, “Pharmacotherapy”, “Binge-eating disorder” e “eating disorders”*. Cada fármaco foi pesquisado juntamente com o termo *“binge-eating disorder”* individualmente. A pesquisa foi limitada de forma automática a ensaios clínicos em humanos, com manuscrito completo e em inglês, excluindo, artigos de revisão, relatos de casos, resumos de conferências, estudos em língua não inglesa, estudos em modelos animais e estudos post-mortem. Após remoção dos duplicados, os estudos identificados foram selecionados por título, resumo e palavras-chave. De forma a reduzir a probabilidade de artigos perdidos, foram analisados artigos e revisões, bem como citações de alguns artigos através de *cross-referencing*, com relevância para a inclusão de artigos originais relevantes e cuja informação foi útil na contextualização teórica. Os artigos selecionados foram submetidos à revisão do manuscrito completo segundo critérios de inclusão/exclusão.

2.2 Critérios de inclusão e exclusão:

Na presente revisão foram selecionados artigos originais cujos objetivos principais, incluíssem a variação da frequência dos episódios de compulsão alimentar /variação da escala Binge Eating Scale (BES) e/ou alteração de peso/variação do IMC. Apesar de não diretamente relacionado, o peso torna-se um fator importante, devido à comorbilidade com a obesidade. Estes artigos deveriam incluir participantes com diagnóstico de PIAC, PIAC subclínica ou obesos (com + sem PIAC) e controlos saudáveis (exceção, incluíram-se 2 artigos com ausência de controlo, devido à pertinência da informação), com idades entre 18-70 anos, IMC entre 18 e 50 kg/m², e com um número de participantes superior a 10, priorizando os ensaios de Fase II e III. O diagnóstico de PIAC deveria ser definido segundo critérios de diagnóstico, de acordo com o DSM-IV, DSM-IV-TR ou DSM-5 (incluindo PIAC de baixa frequência e / ou duração limitada) e, incluir, pelo menos uma avaliação pós-tratamento ou acompanhamento com detalhes suficientes. A farmacoterapia

utilizada podia ser usada isoladamente ou em combinação com qualquer tipo de psicoterapia, bem como poderia ser comparada a sua eficácia em relação a placebo ou abordagem psicoterapêutica. Devido à escassez dos estudos e farmacoterapia disponível, foi decidido a inclusão de artigos com fármacos já retirados do mercado por questões metodológicas e didáticas. Em termos dos participantes, estes não deveriam diferir significativamente em termos de idade, género, raça/etnia ou variáveis psiquiátricas.

Os critérios de exclusão consistem no número total de participantes ser inferior a 10, protocolos de estudo, artigos relativos a outras perturbações alimentares, ou que possuam, concomitantemente, diagnóstico de esquizofrenia ou outra psicose primária.

2.3 Extração de informação e avaliação da qualidade:

Os dados foram extraídos e foi realizada a revisão completa dos manuscritos pela investigadora principal. As discordâncias foram resolvidas por consenso com a investigadora sénior.

2.4 Análise da informação:

Uma síntese narrativa e uma tabela foram projetadas para exibir os resultados, não sendo incluída uma meta-análise das mesmas.

3- Resultados:

Inicialmente, 1281 artigos relevantes foram encontrados nas bases de dados selecionadas. Após exclusão, de forma automática, de estudos em animais, postmortem, não inglês e limitação da pesquisa a ensaios clínicos, 532 artigos foram extraídos. Foram eliminados os duplicados (n=415), resultando num total de 117 artigos que foram avaliados segundo o título, *abstract* e *keywords*. Os artigos que não incluíssem as *MeSH words* ou, cujos objetivos principais não fossem a variação da frequência dos episódios de compulsão alimentar /variação da escala Binge Eating Scale (BES) e/ou alteração de peso/variação do IMC, foram eliminados, resultando num total de 37 artigos. Simultaneamente, recorrendo à revisão da bibliografia disponível para contextualização teórica, foram identificados 8 estudos com os objetivos primários desta revisão e, por isso, foram selecionados para avaliação do manuscrito completo. Posto isto, no total, 45 manuscritos completos foram identificados para avaliação, segundo os critérios de inclusão e exclusão supramencionados. Três estudos foram eliminados por ausência de manuscrito completo. Três estudos foram eliminados devido a diferenças significativas nas idades dos grupos em estudo. Três estudos foram eliminados por possuírem, pelo menos, um participante com idade >70 anos. Um estudo foi eliminado por incluir um número total de participantes <10. Quatro estudos foram eliminados, por

integrarem participantes com diagnóstico de outra perturbação do comportamento alimentar, nomeadamente bulimia nervosa. Dois estudos foram eliminados, por possuírem pessoas com diagnóstico de esquizofrenia. Por fim, quatro estudos foram eliminados por não detalharem, de forma concreta, os critérios utilizados para diagnóstico de PIAC. A lista detalhada da estratégia de pesquisa e seleção está apresentada na figura 1 de acordo com o método PRISMA.⁹⁸

As variáveis incluídas nos resultados, apresentados por fármaco, incluem os *outcomes* primários (variação da frequência dos episódios de compulsão alimentar /variação da escala Binge Eating Scale (BES) e/ou alteração de peso/variação do IMC), assim como outros *outcomes*, as taxas de abandono, as taxas de cessação dos comportamentos compulsivos e as taxas de resposta ao placebo. Em resultado, vinte e cinco artigos foram selecionados e avaliados segundo os critérios de qualidade, representados na tabela II e III. As escalas utilizadas, ao longo dos ensaios clínicos, encontram-se sintetizadas na tabela IV.

Liraglutida

Este ensaio clínico apresenta alguns resultados ausentes na maioria dos estudos, registando-os, de seguida. Os restantes resultados encontram-se na tabela. No grupo da liraglutida, foram registadas diminuições significativas da pressão arterial sistólica (130 -> 123 mmHg), glicemia em jejum (5,06 -> 4,83 mmol/L) e colesterol total (5,18 -> 4,93 mmol/L). Em relação à grelina, verificou-se um aumento significativo (em ng/ml) em determinados intervalos de tempo após a terapêutica com liraglutida, aos 15 min (6,90 -> 8,50); aos 60 min (7,24 -> 8,40); aos 90 min (6,71 -> 8,08) e aos 120 min (6,64 -> 8,32).²³

Picolinato de crómio

Este ensaio clínico apresenta alguns resultados ausentes na maioria dos estudos, registando-os, de seguida. Os restantes resultados encontram-se na tabela. Em relação à **glicose em jejum**, a alteração média (em mg/dL/mês), foi de -1,08, -0,67 e 2,53 para os grupos de dose elevada, moderada e placebo, respetivamente, concluindo-se que ambas as doses diferiram significativamente do placebo. Foi observada uma maior redução numérica da glicemia em jejum (-32 mg/dL) num participante pré-diabético que recebeu uma dose elevada de crómio, enquanto o maior aumento numérico da glicemia em jejum (53 mg/dL) ocorreu num participante pré-diabético que recebeu placebo. Após 6 meses, a **HbA1c média** diminuiu 0,4% e 0,3% nos grupos de dose elevada e moderada, respetivamente, e aumentou 0,4% no grupo do placebo. Além disso, verificou-se uma normalização da mesma, em 86% das pessoas com pré-diabetes que receberam crómio, em comparação com 0% das pessoas com pré-diabetes que receberam placebo.⁴²

4- Discussão

Os resultados obtidos nos 25 artigos avaliados foram bastante heterogêneos, o que seria de esperar, visto que se estudou uma vasta gama de fármacos. De um panorama geral, conclui-se que a maior parte da investigação nesta área foi efetuada por um número limitado de investigadores e que, os ensaios clínicos apresentaram curta duração (6 a 24 semanas), testando apenas a utilização de forma aguda dos fármacos.

Iniciando a discussão pelo **LDX**, estudado por McElroy et al., 2016⁹⁹ e Guerdjikova et al. 2016¹⁰⁰, tendo como ponto forte o facto de ser o único fármaco aprovado pela FDA na PIAC. No estudo de McElroy et al., utilizaram-se doses **fixas** (30,50,70 mg) em cada subgrupo de LDX, enquanto no estudo de Guerdjikova et al., utilizaram-se doses **flexíveis** (20-70 mg). Em ambos os estudos, regista-se uma **diminuição significativa da frequência de OBEd/semana**; destacando-se que este resultado, no segundo estudo¹⁰⁰ apenas foi alcançado naqueles que foram previamente avaliados, realçando a importância do **acompanhamento** dos participantes, no sentido de garantir o cumprimento da intervenção farmacológica. Adicionalmente, no primeiro estudo,⁹⁹ o conceito de **remissão** foi definido como - sem episódios de BE durante ≥ 4 semanas, realçando-se a eficácia das doses de LDX 50 e 70 mg/dia neste ponto. Além disso, a dose de 30mg/dia de LDX, no primeiro estudo não se diferenciou, em relação ao placebo, podendo-se inferir uma menor eficácia deste fármaco em baixa dose. A **perda ponderal** foi significativa em ambos os estudos, inclusive, não se verificou este ponto no placebo. Contudo, é de realçar que este fármaco não está amplamente aprovado para o tratamento da obesidade, devido aos seus efeitos serem desconhecidos nesta patologia¹¹, destacando-se uma taxa de abandono considerável em ambos os estudos, devido **aos EA constatados**. É importante destacar que esta classe de fármacos se associou a eventos cardiovasculares em estudos anteriores¹¹ e, adicionalmente associa-se a um potencial de abuso não negligenciável, inclusive, foi registada uma morte num dos estudos⁹⁹, devido a níveis tóxicos de LDX (comprovados em toxicologia *post-mortem*), não havendo outros relatos de EA do mesmo género, contudo, o estudo não apresenta um período de avaliação muito alargado. Em termos das escalas analisadas nos 2 estudos, destaca-se a **TFEQ, Y-BOCS-BE, BIS-11 e CGI-S**. No primeiro estudo⁹⁹, os fatores Descontrolo alimentar e Alimentação emocional (TFEQ) apresentaram diminuições valorizáveis nas suas pontuações, o que é concordante com a diminuição de OBEd/semana, podendo significar um maior controlo alimentar, aliada a uma melhor regulação emocional, o que poderá levar à cessação deste tipo de comportamentos. O facto da pontuação da Restrição aumentar compreende a tendência para uma maior restrição da ingestão, controlo de peso e dieta, contudo, apesar de poder diminuir o número de OBEd, poderá ser uma possibilidade para

desenvolver outras perturbações alimentares, por exemplo AN. As melhorias nas pontuações do TFEQ com LDX no presente estudo também são consistentes com o uso de topiramato, que produziu diferenças significativas, em relação ao placebo em todas as subescalas do TFEQ (McElroy, Hudson et al., 2007b), e da zonisamida, que produziu melhoria nas subescalas de Descontrolo e Alimentação Emocional, em relação ao placebo (McElroy et al., 2006). No que toca a características impulsivas (BIS-11) ou obsessivo-compulsivas (Y-BOCS-BE), características inerentes à patologia, estas apresentaram uma diminuição⁹⁹, sendo importante a melhoria destes comportamentos para a cessação da patologia. Em conjunto, estes dados sugerem que a LDX pode diminuir a compulsão alimentar através de uma dupla ação de redução da motivação para consumo dos alimentos saborosos e aumento da saciedade, provocando, igualmente uma diminuição na escala CGI-S, representando a severidade da patologia. A explicação dos efeitos da LDX sobre o consumo de alimentos pode consistir numa redução dos aspetos de impulsividade/melhoria da atenção, ambos associados ao controlo da ingestão de alimentos. Noutro estudo, a análise de fMRI revelou que a LDX reduziu a atividade bilateralmente no tálamo e reduziu a conexão funcional entre o tálamo e a ínsula, mas não possuiu efeitos significativos sobre outras áreas cerebrais classicamente envolvidas na recompensa e cognição.¹² Robertson et al. forneceram dados adicionais relacionados com a segurança, com base em ensaios previamente publicados, examinando os sintomas de abstinência (recorrendo ao uso da *Amphetamine Cessation Symptom Assessment* (ACSA), (ou seja, ansiedade e humor, fadiga e desejo), durante 1 semana após a interrupção abrupta de LDX em indivíduos com PIAC (50 ou 70 mg/d durante 12-38 semanas), revelando uma baixa prevalência de sintomas, após a interrupção, mas ligeiros aumentos ao longo dos 7 dias, principalmente de fadiga. Os resultados sugerem que a interrupção abrupta de LDX não foi associada a sintomas significativos nas durações de exposição e doses terapêuticas analisadas, podendo estes efeitos ser mais prováveis de ocorrer em indivíduos com uso prolongado de psicoestimulantes em doses supratrapêuticas e em períodos mais longos após a cessação do fármaco.¹⁰¹ Por outro lado, uma análise secundária de resultados da incapacidade funcional realizada por Sheehan et al., com base em dois ensaios anteriores (LDX 50 ou 70 mg/d, 12 semanas), onde os adultos com PIAC apresentavam incapacidade funcional basal ligeira a moderada na pontuação total média da *Sheehan Disability Scale* (SDS), constatou uma melhoria da incapacidade funcional em vários domínios da vida (ou seja, trabalho/escola, vida social/atividades de lazer, vida familiar/responsabilidades domésticas), maior remissão da incapacidade e menos dias de improdutividade após o tratamento com este fármaco.¹⁰²

A **fentermina-topiramato**¹⁰³ foi capaz de provocar a diminuição de OBE/semana, bem como a remissão destes, numa percentagem considerável, além disso, registou-se uma perda de peso e diminuições de pontuações de escalas que avaliam as características obsessivo-compulsivas, a

gravidade da patologia basal, a psicopatologia e, ainda, sintomas depressivos concomitantes. Realça-se o facto de que a amostra total apresentava uma pequena quantidade de participantes e, nesse sentido, a taxa de abandono é valorizável. Além disso, destaca-se a dose utilizada de topiramato (46mg), sendo (+/-) 4x inferior às doses utilizadas em estudos na PIAC, em monoterapia (212-300mg), associadas a efeitos adversos não negligenciáveis,¹⁰³ podendo-se abordar a possibilidade dos doentes que não conseguem tolerar as doses elevadas de topiramato, poderem recorrer à combinação de fentermina-topiramato.

Na análise da eficácia do **metilfenidato**, a amostra é apenas constituída por mulheres, o que constitui uma limitação. Em comparação com a TCC, técnica amplamente utilizada no tratamento desta patologia, o fármaco não foi capaz de provocar uma diminuição significativa de OBE, tendo inclusivamente, uma taxa de remissão inferior à mesma. Contudo, apresentou efeitos benéficos a nível do IMC, em consonância com os efeitos conhecidos deste psicoestimulante na diminuição do peso corporal e do apetite, sendo uma das desvantagens da TCC, o facto da perda de peso conseguida ser pouco significativa.¹⁰⁴ Ademais, a taxa de abandono foi elevada em ambos os grupos, sendo necessário um maior número de provas a favor da eficácia e segurança deste fármaco a longo prazo. Este estudo sugere, apenas, uma potencial utilidade clínica no tratamento de mulheres com PIAC, a curto prazo, demonstrando efeitos benéficos sobre o IMC.¹⁰⁴

Em relação ao **armodafinil**, este alcançou taxas semelhantes de melhoria na frequência de OBEd em relação ao placebo; no entanto, o armodafinil foi associado a uma taxa estatisticamente mais significativa de diminuição da frequência de OBE. Adicionalmente, o armodafinil, não se destacou na perda de peso, nem na cessação da compulsão alimentar e as diminuições da pontuação na escala YBOCS-BE e CGI-I não demonstraram ser estatisticamente significativas. As taxas de abandono elevadas, tanto no placebo como no grupo de armodafinil condicionam a validade do estudo. Contudo, estes resultados fornecem provas preliminares de que o armodafinil pode ter alguma utilidade clínica na PIAC, pelo menos, na redução a curto prazo da frequência de OBE (10 semanas). No seu conjunto, estes resultados clínicos estão de acordo com os da investigação sobre a desregulação central da DA na PIAC (Mathes et al., 2009; Wang et al., 2011) e com os resultados de ensaios clínicos que sugerem que a melhoria da função da DA pode exercer efeitos terapêuticos na PIAC (McElroy et al., 2015).⁴⁷ No entanto, o facto da frequência cardíaca apresentar um aumento significativo no grupo armodafinil e um participante desse mesmo grupo apresentar um aumento acentuado da pressão arterial, em comparação com o placebo, indica que os estudos futuros devem monitorizar cuidadosamente os parâmetros cardiovasculares.⁴⁷

Nos ensaios que envolvem a **dasotralina**,^{105,106} verificaram-se resultados semelhantes, com redução de **OBE** e **OBE/semana** (principalmente, na dose de 6mg, no segundo estudo).¹⁰⁶ Contudo, apesar de se verificar uma maior **taxa de remissão** da compulsão alimentar, em relação ao placebo, no primeiro estudo,¹⁰⁵ esta taxa não demonstrou ter alteração significativa no segundo estudo.¹⁰⁶ A **perda de peso** foi valorizável, em ambos os estudos, sendo que, enquanto a dasotralina provoca uma perda ponderal, o placebo elevou o peso inicial. A **psicopatologia da perturbação alimentar e as características obsessivo-compulsivas, responsáveis por incapacidade funcional valorizável** apresentaram melhorias após o tratamento com dasotralina em qualquer uma das doses, em ambos os estudos (CGI-S e YBOCS-BE). Os **sintomas psicóticos** foram registados como acontecimentos adversos graves (com maior percentagem no grupo da dasotralina 6 mg).¹⁰⁶ A alteração dos sinais vitais (frequência cardíaca) foi considerada irrelevante.^{105,106} Comparando as doses utilizadas, no ensaio realizado posteriormente (doses fixas), não se incluiu a dose 8 mg/dia, podendo-se inferir a possibilidade da dose mais elevada, utilizada no estudo de doses flexíveis apresentar uma maior percentagem de EA's, não se refletindo numa maior eficácia. Concluindo, os dados de ambos os ensaios clínicos apoiaram a eficácia, num curto espaço de tempo, da dasotralina em doentes com PIAC.

Kobo-Greenhut et al. apresenta resultados preliminares de que o **SipNose-topiramate** pode comportar-se como um método potencialmente **seguro** e **eficaz** no tratamento de PIAC. Este estudo inclui 2 partes, onde a primeira parte analisa a farmacocinética e os EA. Enquanto a segunda parte está relacionada com a PIAC, sendo apenas esta descrita na tabela. Na primeira parte, o perfil de farmacocinética mostrou níveis plasmáticos máximos 90 minutos após a administração, um $t_{1/2} > 24$ h e uma administração consistente de topiramato sem eventos adversos significativos.⁵⁰ Como os doentes foram instruídos a autoadministrar o fármaco quando sentissem vontade de comer em excesso/*as needed* (251 x no total), em comparação com a dosagem oral diária (~180 mg), que origina (~1260 mg/semana),^{107,108,109} foram utilizadas doses **mais baixas** (média de 114-193 mg/semana), uma redução de 6,5-11x na exposição ao fármaco. Em termos de EA, estes foram mínimos, melhorando, consequentemente, a sua qualidade de vida. Os EA atribuem-se ao efeito do topiramato e não ao tratamento combinado, o único efeito que pode estar relacionado com o produto combinado é o sabor amargo, embora a alteração do paladar, por via oral, tenha sido relatada anteriormente.¹⁰⁹ Em retrospectiva, a equipa médica do estudo considerou o sabor amargo persistente como potencialmente vantajoso. Em primeiro lugar, proporciona uma confirmação sensorial da administração do fármaco e, adicionalmente, pode evitar a dosagem excessiva e a dependência. Isto contrasta fortemente com uma frequência mais elevada de EA's associados ao topiramato oral, originando taxas de descontinuação de ~32%.¹¹⁰

Paralelamente, demonstrou-se uma redução significativa na média semanal de OBE e OBEd. Esta redução manteve-se durante o acompanhamento. A melhoria das escalas de gravidade da doença (CGI-S) e da YBOCS-BE, corrobora a sua eficácia nesta patologia. Esta forma de administração de fármacos acresce valor noutras patologias, nomeadamente, foi, recentemente, aprovado o uso de *S-ketamine* para o tratamento da PDM, ¹¹¹ o midazolam, em doentes com epilepsia, ¹¹² sumatriptano, em pó nasal para o tratamento do episódio de enxaqueca ¹¹³ e a naloxona para a overdose de opióides. ¹¹⁴ Contudo, são necessários mais estudos com populações maiores para estabelecer o *SipNose-topiramate* como um tratamento convencional para a PIAC. Além disso, este tratamento implica que haja bastante controlo a nível do processo cognitivo, questionando-se a sua eficácia na PIAC de elevada gravidade. Prevendo-se este facto no estudo em questão, introduziu-se o conceito de “monitorização da vontade de comer em excesso” como um ponto para o tratamento *as needed*. A redução deste parâmetro durante a fase de tratamento é consistente com a diminuição dos OBE, comportando-se como um efeito comportamental a longo prazo induzido pelo auto-tratamento, sugerindo que, durante este estudo, os doentes recorreram a uma pausa cognitiva consciente para avaliar a gravidade da vontade de comer em excesso e proceder ao tratamento. Este facto pode ter influenciado, positivamente, o comportamento obsessivo (consistente com as pontuações da escala de YBOCS-BE). Este padrão de comportamento reflexivo pode permanecer e melhorar o autocontrolo e a autoestima dos doentes. Este estudo sugere vários **avanços potenciais no campo terapêutico** da PIAC, ⁵⁰ nomeadamente, a introdução da farmacoterapia, *as needed*, realçando a importância de considerar os impulsos e a sua intensidade subjetiva como potenciais pontos preliminares para a ação terapêutica e uma nova visão do tratamento farmacológico da PIAC, onde a solução talvez esteja na introdução de novas vias de administração e não de novos fármacos. O estudo é limitado pela sua pequena amostra e pela sua conceção aberta, sem placebo e com fases de tratamento e acompanhamento relativamente curtas.

No estudo da **semaglutida** ⁵¹ não foi quantificada a frequência de OBE ou OBEd/semana, nem os EA, o que pode ser um fator limitador para a possível comparação com os restantes estudos. Neste, foi utilizada a BES, um questionário validado de 16 itens, que avalia a gravidade da compulsão alimentar. Os doentes que receberam apenas semaglutida apresentaram maiores reduções nas pontuações BES em comparação com os que receberam LDX e topiramato, dois fármacos, comumente mencionados nos estudos, envolvendo a PIAC. A farmacoterapia combinada com semaglutida e outros fármacos utilizados neste estudo não resultou em maiores reduções nas pontuações da BES em comparação com o grupo que recebeu apenas semaglutida. Os resultados foram semelhantes em pacientes com PIAC moderado/grave. Estes resultados são consistentes

com estudos anteriores que mostram que os agonistas do GLP-1 têm um efeito na sinalização central da saciedade (exercendo efeito em toda a via dopaminérgica mesolímbica e nos subnúcleos hipotalâmicos),¹¹⁵ o que pode desempenhar um papel na redução dos sintomas da compulsão alimentar. ⁵¹ Assim, os presentes resultados contribuem de forma importante para fornecer as primeiras provas em seres humanos de que os análogos do GLP-1 podem ser eficazes nesta patologia, inclusive em monoterapia, tendo eficácias comparáveis a fármacos utilizados no tratamento da PIAC. Igualmente, seria benéfico, em estudos futuros, a avaliação de possíveis interações com outra farmacoterapia.

Em relação à **liraglutida**, o segundo antidiabético estudado, ²³ este apresentou diminuição da pontuação na BES e uma elevada percentagem de remissão da compulsão alimentar. Adicionalmente, associou-se a uma perda de peso/redução do IMC considerável. Um aspeto importante deste estudo é a utilização da grelina como marcador bioquímico da fome. Os níveis de grelina aumentaram significativamente, o que tem o potencial de diminuir os efeitos de perda de peso associada à liraglutida, contudo a elevação da grelina é semelhante ao verificado com a perda ponderal induzida pela dieta, sugerindo uma resposta do corpo à perda de peso nestes participantes. ¹¹⁶ De forma benéfica, verificou-se ainda uma diminuição da pressão arterial sistólica e da glicemia em jejum, bem como do colesterol total. Como este estudo envolve indivíduos obesos não diabéticos com PIAC subclínica, coloca-se a possibilidade da eficácia do uso deste fármaco antidiabético nesta patologia. Contudo, é questionável se todas as alterações são, exclusivamente, devido à aplicação da liraglutida, pois os participantes fizeram, igualmente, dieta e exercício, porém estas condições aplicaram-se a ambos os grupos. OS EA foram escassos e não valorizáveis. ²³

No que toca ao **Picolinato de Crómio** ⁴², no grupo exposto ao mesmo, foram observadas reduções numéricas, mas não significativas, na frequência de OBE, nos sintomas de depressão (QIDS) e na pontuação EDE-Q global. Apesar de haver uma redução de peso neste grupo, em relação ao placebo, a amostra era pequena, o que condiciona um poder estatístico limitado. Em relação à glicemia em jejum, esta foi significativamente reduzida em ambos os grupos de crómio (sendo a resposta + elevada, na dose superior), em comparação com o grupo de placebo (onde houve um aumento da mesma). A HbA1c apresentou a mesma tendência, inclusive, normalizando em alguns participantes pré-diabéticos; assim torna-se relevante o estudo da aplicação deste suplemento na prevenção das graves consequências metabólicas a longo prazo associadas à compulsão alimentar. Este fármaco, inclusivamente, tem sido investigado como um tratamento alternativo na Diabetes Mellitus 2 e, noutras condições de resistência à insulina, devido à sua sensibilidade à insulina, mas os resultados têm sido mistos e a prescrição permanece controversa.^{117,118} As doses utilizadas

baseiam-se na literatura, concluindo que doses baixas de crómio (400 mcg/dia) poderiam ser suficientes para regular a ligação à insulina e melhorar a glicemia em jejum ¹¹⁹, doses moderadas (600 mcg/dia) poderiam reduzir os sintomas depressivos, ^{120,121} mas 1000 mcg/dia seriam necessários para evitar o aumento de peso.¹²² Não se registaram diferenças estatisticamente significativas entre as diferentes doses. Os efeitos adversos não se demonstraram significativos. ⁴² Na literatura, é crucial uma maior investigação da capacidade de "tripla ação" do crómio para co-regular a insulina, a serotonina e a dopamina, sendo, possivelmente, necessária a incorporação de métodos de neuroimagem e biomarcadores para comparar o efeito da suplementação com crómio em grupos de indivíduos com diferentes perfis de risco biológico (ou seja, resistência à insulina vs. resistência à insulina + sintomas de depressão vs. resistência à insulina + sintomas de depressão + compulsão alimentar). Este tipo de estudos comparativos é viável e justificado, dada a elevada comorbilidade entre a compulsão alimentar, a depressão e a diabetes ⁴²

Quanto ao **dissulfiram**,⁵³ o grupo exposto registou uma redução da frequência de OBE e remissão dos episódios em 58,3%, contudo destaca-se o número restrito constituinte da amostra (12 participantes) e o facto de ser um estudo aberto, ambos fatores limitadores. De forma a tentar explicar o efeito relatado, é sabido, que, tanto as substâncias de abuso, como alimentos com elevada palatabilidade aumentam a DA extracelular no sistema de "recompensa", e a perceção subjetiva de prazer está relacionada com a disponibilidade da mesma, para a estimulação dos recetores D2 nestas regiões.¹²³ Estudos de neuroimagem demonstram que tanto os indivíduos obesos como os indivíduos com perturbações associadas ao consumo de substâncias expressam um menor número de recetores D2, o que sugere uma "síndrome de deficiência de recompensa" comum.¹²⁴ A subexpressão dos recetores D2 é, possivelmente, responsável pela propensão para os comportamentos impulsivos. Assim, um estudo concluiu que o nopicostat, um inibidor competitivo seletivo de D β H, reduziu efetivamente o desejo por chocolate e a motivação para o consumo de alimentos, em ratos, sugerindo que os inibidores de D β H (tal como o dissulfiram) podem ser eficazes para o tratamento de PIAC e obesidade.¹²⁵ É de realçar que foram observados efeitos secundários, na maioria dos participantes, destacando-se a disgeusia, o que, paralelamente, pode ter contribuído para a redução da compulsão alimentar, uma vez que três participantes no presente estudo relataram um sabor amargo - efeito secundário frequente do dissulfiram.¹²⁶ Estes dados sugerem que a utilização de dissulfiram no tratamento da PIAC pode ser limitada por efeitos secundários ou pelo facto de ser contraindicado numa vasta gama de patologias, que, poderão constituir comorbilidades da PIAC.

O tratamento com **rimonabant** não foi capaz de diminuir o número de OBE/semana significativamente, em relação ao placebo, questionando-se se o facto de a diminuição acontecer em ambos os grupos se deve à própria participação no estudo. Observa-se uma diminuição estatisticamente significativa das pontuações obtidas na BES no grupo do rimonabant em relação ao placebo, contudo, não se considerou estatisticamente significativo, devido à não concordância com o número de OBE/semana.²⁴ Este reduziu, significativamente o peso corporal, em relação ao placebo. Como foi demonstrado que, mesmo uma perda modesta (aproximadamente 5-10% do peso corporal) melhora as consequências cardiovasculares e metabólicas relacionadas com a obesidade, esta perda de peso pode ser considerada clinicamente significativa.^{127,128} A constatação de que o rimonabant induziu uma perda ponderal, contrariamente ao placebo, aparenta contradizer a falta de efeito significativo na frequência OBE, contudo, pode ser explicado pela dificuldade de avaliação com precisão da PIAC através de questionários de autoavaliação. A presença de uma perda de peso significativa reflete uma mudança na ingestão alimentar e, consequentemente, do próprio comportamento alimentar. Portanto, a perda de peso deve ser considerada como um marcador mais representativo da eficácia do fármaco.²⁴ De destacar, que a presença de dieta hipocalórica pode-se comportar como fator confundidor, contudo, este é atenuado por estar presente nos 2 grupos do ensaio clínico. O perfil de tolerabilidade (EA) do rimonabant foi semelhante ao placebo.

A **NB** foi estudada em 4 ensaios clínicos.^{14,25,45,129} O estudo de Carbone et al (2021), apresenta a limitação de não avaliar a frequência de OBE. Neste estudo, com o uso de NB, foi evidente uma perda de peso significativa e semelhante ($\Delta\text{BMI}\% \approx 8\%$) em ambos os grupos (com PIAC e sem PIAC).¹⁴ O comportamento alimentar patológico (pontuação BES) melhorou significativamente, principalmente, no grupo com PIAC. Estudos anteriores revelam que a monoterapia com bupropiona é capaz de produzir uma **perda de peso** modesta,¹³⁰ enquanto a naltrexona está associada a efeitos de perda de peso negligenciáveis.¹³¹ No entanto, a naltrexona tem um efeito sinérgico quando combinada com a bupropiona.¹³² Como resultado, os pacientes perdem peso, sem diferenças entre indivíduos obesos com ou sem PIAC, concordante com a literatura que fundamenta este estudo.¹³³ A NB foi bem tolerada e a taxa de abandono foi baixa, uma vez que não ocorreram efeitos raros ou graves: apesar dos dados na literatura apresentarem relatos de possíveis elevações hipertensivas (a atribuir aos efeitos simpaticomiméticos da bupropiona), que questionam a sua segurança cardiovascular.¹³⁴ Este estudo preliminar sugere que a combinação naltrexona/bupropiona de libertação sustentada pode ser uma opção eficaz e bem tolerada no tratamento do comportamento alimentar patológico de doentes adultos com obesidade e PIAC. Os estudos a longo prazo devem testar a tolerabilidade e a manutenção da eficácia da NB na PIAC (excluindo a dieta e exercício, possíveis fatores confundidores). O desenho

do estudo de Grilo et al (2022) apresenta algumas diferenças, concluindo-se que a **BWL e a naltrexona/bupropiona** foram associadas a melhorias significativas na PIAC, relativamente ao placebo, com um padrão consistente de **BWL sendo superior ao não-BWL**. Na **remissão da compulsão alimentar**, a BWL foi significativamente superior à não-BWL, a NB foi significativamente superior ao placebo, mas não houve uma melhoria significativa adicional quando se analisa a BWL + NB. Para a frequência de OBE e perda de peso, demonstraram igualmente, que a BWL foi significativamente superior ao não-BWL, mas que a NB não foi significativamente superior ao placebo, nem a interação entre BWL e NB foi significativa. Nas análises de escalas BID e TFEQ, conclui-se que o BWL, mas não a NB, esteve associada a melhorias significativas em todos os resultados gerais, em comparação com não-BWL. As taxas de desistência devido a EA foram semelhantes em todos os grupos.²⁵ A ausência de eficácia da adição de NB ao BWL é concordante com outros estudos prévios, em que, na sua maioria, não conseguiram demonstrar efeitos significativos ao combinar tratamentos psicológicos com farmacoterapia.¹³⁵ Referente ao estudo de Grilo et al (2021),⁴⁵ os resultados sugerem que a NB foi bem tolerada nestes pacientes com PIAC e obesidade comórbida, não apresentando diferenças significativas entre os 2 grupos, exceto na perda ponderal de, pelo menos 3%, onde a diferença foi significativa no grupo NB. Um ponto positivo deste estudo é o facto de apresentar um *follow-up* de 6 meses, uma prática não tão comum nos ensaios clínicos, obtendo a conclusão de que os resultados permanecem favoráveis em relação à linha de base, sem diferenças significativas entre NB e placebo. NB, no contexto de uma análise post-hoc,¹²⁹ envolvendo apenas mulheres com PIAC + PDM, revelou uma diminuição das pontuações da BES, a partir da semana 4 (correlacionando-se com a melhoria dos sintomas depressivos - MADRS, IDS-SR e do controlo da alimentação- CoEQ) e reduções significativas do peso, a partir da semana 1, não havendo correlação temporal entre a redução da pontuação da BES e do peso, sugerindo que os 2 fármacos podem ter efeitos independentes. Adicionalmente, a taxa de abandono foi bastante elevada. De forma geral, a NB é bem tolerada, questionando-se se existe um efeito sinérgico ou independente entre os 2 compostos, destacando-se, essencialmente a sua eficácia na perda ponderal.

White and Grilo (2013),⁴⁹ analisaram a eficácia da bupropiona em monoterapia, contudo, envolvendo apenas mulheres. A bupropiona não apresentou diminuição estatisticamente significativa na **redução de OBEs, remissão da compulsão alimentar, o desejo por comida (FCI) ou características associadas à psicopatologia da PIAC (EDE) ou depressão (BDI)**, em relação ao placebo. A taxa de remissão é comparável, em magnitude, à observada, em ensaios prévios com outros fármacos. Por exemplo, Wilfley et al.¹³⁶ relataram taxas de remissão de 44% para a sibutramina e 30% para o placebo. Além disso, a bupropiona produziu perda de peso, embora

modesta, significativa em relação ao placebo, a curto prazo (1,8%/1,68 kg) vs (0,6%/0,43 kg). Esta foi bem **tolerada**, sendo que ambos os grupos não diferiram nas taxas de descontinuação, com conclusão do estudo por 89% dos participantes. Tais descobertas talvez possam refletir, em parte, o tamanho relativamente limitado da amostra e o curto período temporal, contudo, é improvável que tenha ocultado os efeitos potenciais a nível farmacológico, dada a resposta aos tratamentos antidepressivos na PIAC ser rápida e observada em +/- quatro semanas.¹³⁷ Além disso, a dosagem no presente estudo (300 mg/dia) foi inferior à administrada em ensaios anteriores (400 mg/dia).¹³⁸ A perda ponderal significativa às 8 semanas foi comparável a estudos anteriores. Um ponto importante assenta no facto de não existir intervenção de dieta ou alteração de estilo de vida, não se comportando como fatores confundidores. Estas descobertas não apoiam a utilização isolada de bupropiona como tratamento para PIAC.⁴⁹

A Vortioxetina e o Samidorfano destacam-se pelo facto de não apresentarem benefícios em relação ao placebo, bem como por apresentarem uma taxa de conclusão bastante baixa, verificando-se que não são eficazes nesta patologia, sendo de realçar, no caso do samidorfano, o facto das taxas de remissão serem inferiores ao placebo.

Quanto à duloxetina, esta pode ser eficaz na redução da compulsão alimentar (Obed/semana, OBE), do peso e da gravidade global da PIAC (CGI-S), comórbida com PDM, mas este achado necessita de confirmação em ensaios maiores, controlados com placebo, destacando-se o facto de não apresentar efeito na YBOCS-BE e HAM-A, fatores muito importantes na psicopatologia da PIAC. O seu efeito limitado neste estudo pode dever-se à sua capacidade moderada de supressão do apetite. Além disso, apresenta, como limitação, uma pequena amostra.³²

Na fluoxetina, os resultados documentam a eficácia a longo prazo da TCC, mas não da fluoxetina (até 12 meses após a conclusão do tratamento). As comparações específicas revelaram, de forma consistente, que **a TCC+fluoxetina e a TCC+placebo não diferem** em, essencialmente, nenhuma variável clínica, enquanto **a TCC (com fluoxetina ou placebo) é superior à fluoxetina**, na maioria das variáveis. Os resultados relativos à superioridade da TCC+placebo em relação à fluoxetina e ao facto da adição de fluoxetina à TCC não ter melhorado os resultados em comparação com a adição de placebo à TCC são consistentes com os resultados de Ricca et al. (2001), tendo este concluído que a TCC era superior tanto à fluoxetina como à fluvoxamina, e que a adição de qualquer um dos antidepressivos à TCC não melhorava os resultados, estabelecendo-se um paralelismo com Devlin et al (2007) onde a adição de fluoxetina à TCC não melhorou os resultados relativos à compulsão alimentar. Os resultados do seguimento de 12 meses apoiam os resultados a longo prazo da TCC na PIAC, estando concordantes com as diretrizes do NICE (2004) relativamente à TCC,

como o tratamento melhor estabelecido nesta patologia. Nenhum dos tratamentos produziu alterações significativas no peso, o que representa uma área de preocupação clínica.¹³⁹

O GSK1521498, apesar de diminuir o efeito hedónico associado aos alimentos, (principalmente com elevada concentração de gordura e açúcar) e diminuir a ingestão calórica (sendo este efeito, dose dependente, apenas acontecendo no grupo da dose de 5 mg), não foi superior ao placebo na diminuição da pontuação BES, nem na perda ponderal. Analisando o efeito do samidorfano e deste fármaco, pode-se inferir a possibilidade dos antagonistas dos recetores opióides terem pouca probabilidade de serem eficazes na PIAC. De forma adicional, este estudo apresenta limitações no próprio diagnóstico de PIAC, na curta duração do estudo, bem como o tamanho reduzido da amostra.⁸⁹

O Orlistat foi testado numa variabilidade restrita de participantes, comportando-se como limitação. Grilo & White investigaram os efeitos da BWL e do orlistat em indivíduos obesos com e sem PIAC.²¹ As taxas de remissão foram semelhantes para o grupo Placebo/BWL e grupos Orlistat/BWL. Foi observada uma diminuição do peso em indivíduos obesos sem PIAC, recorrendo a orlistat, mas não com PIAC, indicando que o diagnóstico prejudicou substancialmente o efeito de perda de peso deste fármaco. Em conjunto, as evidências mostraram que, independentemente do facto de diminuir ou não o IMC, o orlistat mostrou-se ineficaz no tratamento da PIAC. Conclui-se que a adição de orlistat à BWL não melhorou significativamente a remissão da compulsão alimentar, nem a perda de peso em pacientes com PIAC. Não se considerou que a presença do diagnóstico tenha influenciado a taxa de abandono.²¹

Por último, Grilo et al (2014)⁴³ sugere que a shCBT e a sibutramina não mostraram eficácia a longo prazo em relação ao placebo no tratamento de PIAC em pacientes obesos, nos cuidados de saúde primários. Na generalidade, os tratamentos apresentaram poucas diferenças em relação à compulsão alimentar e aos resultados associados. A sibutramina demonstrou uma perda de peso significativamente maior do que o placebo, e a recuperação de peso observada após a descontinuação sugere que os fármacos anti-obesidade requerem um tratamento contínuo para manutenção da perda ponderal. Este estudo apresentava um objetivo que consistia no controlo do tempo de espera entre o início da doença e o início do seu tratamento, no sentido do que se pode realizar nos cuidados de saúde primários para diminuir este intervalo. As taxas de remissão da PIAC não foram significativamente diferentes entre os tratamentos. A resposta substancial ao placebo, outrora, já foi observada em ensaios controlados por placebo para sibutramina (Wilfley et al., 2008) e em ensaios que testaram vários outros fármacos. Numa meta-análise de 14 ensaios controlados

por placebo, Reas & Grilo (2008) relataram uma taxa de remissão de 28,5% para placebo em todos os estudos. Por outro lado, 2 ensaios controlados anteriores em centros especializados, utilizando a sibutramina (Appolinario et al., 2003; Wilfley et al., 2008) relataram uma vantagem estatística em relação ao placebo para reduzir a frequência de OBE e um ensaio (Wilfley et al., 2008) relatou que a sibutramina foi associada a uma taxa de remissão significativamente maior do que o placebo (44,1% vs 30,3%). Assim, a taxa de remissão observada de 38,5% (para a sibutramina) é apenas ligeiramente inferior e a taxa de 29,6% (para o placebo) é quase idêntica às relatadas por Wilfley et al (2008). Em relação às taxas de conclusão de 76,6% dos pacientes que receberam sibutramina e 51,9% dos pacientes que receberam placebo, estas são comparáveis às taxas de 66,1% e 57,2% no estudo de Wilfley et al (2008). Em relação à falta de eficácia da shCBT, esta é consistente com o estudo de Peterson et al (2009), no qual o shCBT não foi superior ao controlo da lista de espera. A combinação dos 2 tratamentos não melhorou os resultados da PIAC, sendo consistente com a literatura existente, pois todos os ensaios controlados anteriores não conseguiram encontrar um efeito “aditivo” significativo para reduzir a compulsão alimentar, combinando medicação e um tratamento comportamental.⁴³

5- Limitações

De forma global, a **pequena dimensão da amostra** (dificuldade na deteção de efeitos terapêuticos e adversos clinicamente importantes), a **diversidade sociodemográfica limitada** (a maioria dos estudos inclui, maioritariamente, mulheres brancas, com excesso de peso/obesas), e ausência de **comorbilidades** (sendo, muitas vezes, critérios de exclusão, como sintomas psicóticos ou maníacos, devido à possível interação com a farmacoterapia),^{22,97} além da obesidade, a **curta duração** [o que faz com que não seja possível prever o efeito do fármaco após as semanas estudadas, numa patologia que, necessita, em geral, de uma gestão a longo prazo (por exemplo, >16 semanas)]¹⁴ surgem como limitações na maioria dos ensaios clínicos enumerados e um entrave à generalização dos mesmos, bem como à elaboração de orientações clínicas robustas, relativas à duração ótima do tratamento, à durabilidade dos resultados observados e ao risco de recaída após a interrupção do fármaco. Adicionalmente, como se trata de uma revisão que envolve farmacoterapia, é de realçar que alguns mecanismos de ação de um mesmo fármaco podem sobrepor-se. De forma adicional, não é possível a generalização para as restantes perturbações alimentares. Ademais, a maior parte dos estudos, não incluiu qualquer acompanhamento dos participantes após o período de tratamento. Além do enumerado, o tempo exato para obtenção de resposta ao fármaco não foi descrito em todos os estudos.⁹⁶

A **compulsão alimentar**, a característica central da PIAC, tem sido o *outcome* primário na maioria dos ensaios clínicos, embora os estudos tenham variado, consideravelmente, na forma

como a compulsão alimentar é medida (por exemplo, redução da frequência dos episódios, redução dos dias com episódios de compulsão alimentar, melhoria da gravidade da patologia (escala BES), remissão da compulsão alimentar). A BES demonstrou ter um desempenho satisfatório como instrumento de rastreio inicial para o diagnóstico da PIAC; sendo, no entanto, menos precisa na identificação de indivíduos sem PIAC e na frequência OBE.¹⁴⁰ Além disso, os OBE foram quantificados, na maioria das vezes, através de um questionário, ao invés de uma entrevista clínica adicional, aumentando-se a subjetividade do processo.²³ Adicionalmente, seria benéfico uma maior inclusão de variáveis referentes a escalas, valores laboratoriais e sinais vitais, para que se realizasse uma comparação mais coesa entre estudos.

A grande variabilidade de fármacos estudados é benéfica, contudo, seria, igualmente favorável um maior número de estudos sobre cada fármaco para resultados mais robustos.

Em termos mais específicos, na análise do **Picolinato de Crómio**, era essencial a presença de um indicador biológico de cumprimento farmacológico, como o nível de crómio no sangue ou na urina.⁴², e no **estudo da NB**²⁵, seria benéfico um grupo apenas tratado com BWL.

6- Conclusão

Para concluir, são apresentadas implicações para a **investigação futura**. É inequívoca a necessidade de estudos **maiores e mais longos** com protocolos de avaliação abrangentes **para avaliação de mudanças tanto na compulsão alimentar, como na psicopatologia dos distúrbios alimentares**, juntamente com a consideração adicional relativamente ao funcionamento metabólico que, até à data, não recebeu praticamente qualquer atenção. Para além de ensaios de eficácia padrão, existe uma necessidade de efetuar estudos de fármacos com grupos de doentes mais diversificados e com variadas comorbilidades, a fim de aumentar a possibilidade de generalização dos resultados.

O panorama atual consiste no facto de que, em 2015, ocorreu um avanço importante: a aprovação do LDX nesta patologia. Por outro lado, 2 fármacos antiobesidade (sibutramina, rimonabant) foram retirados do mercado ou a sua investigação foi interrompida devido a questões de segurança. O número limitado de ensaios clínicos da PIAC é discordante com a prevalência substancial e o impacto na saúde pública associadas, sendo as opções atuais bastante limitadas.¹¹

As provas empíricas disponíveis de ensaios clínicos sobre farmacoterapia sugerem que certos fármacos são superiores ao placebo no controlo da compulsão alimentar. Alguns fármacos são também superiores ao placebo, embora em graus limitados, na perda de peso a curto prazo. Em futuros estudos, seria benéfica a estipulação de um certo limiar de gravidade da doença, para uma melhor separação entre a resposta do placebo e do fármaco, dada a elevada taxa de resposta

ao mesmo.^{53,96} A informação acerca de efeitos a longo prazo é escassa e os poucos dados disponíveis indicam que ocorre uma recaída após a descontinuação.¹¹

Realizando o paralelismo com a obesidade, tendo em consideração que o controlo do peso é um marco importante em ambas e, que, na maioria dos casos, é a principal motivação para os doentes procurarem tratamento,¹⁴ é necessária uma investigação que utilize abordagens combinadas (mudanças no estilo de vida + psicoterapia + farmacoterapia), a fim de alcançar a perda ponderal. Por exemplo, 4 novos fármacos antiobesidade (fentermina/topiramato, lorcaserina, naltrexona/bupropiona e liraglutida) encontram-se aprovados pela FDA para o tratamento da obesidade, contudo, o panorama não é o mesmo para a PIAC.¹¹ Caso os doentes dos ensaios clínicos consistam numa amostra representativa dos que procuram tratamento farmacológico, este ponto é especialmente relevante porque os valores médios do IMC sugerem que a maioria era obesa/gravemente obesa e beneficiaria de uma perda de peso substancial. Por outro lado, se a farmacoterapia for considerada adequada para estes doentes, os estudos aqui apresentados indicam que será provavelmente necessária uma abordagem dupla, com a prescrição de um fármaco eficaz para tratar cada uma destas perturbações separadamente. O insucesso nos ensaios de vários fármacos que influenciam a regulação hipotalâmica da ingestão de alimentos na PIAC indica que a investigação de novos fármacos para tratar a PIAC deve centrar-se naqueles que reduzem a impulsividade e aumentam o controlo cognitivo e a restrição da alimentação, em vez dos que modificam a saciedade ou o apetite, pois a evidência mostrou que os fármacos devem aliviar a psicopatologia central da PIAC para tratar esta perturbação com sucesso.¹⁴¹

Apêndice

Tabela I Fármacos presentes nos ensaios clínicos do tratamento da PIAC

Nome genérico	Nome comercial	Mecanismo de ação	Outras indicações terapêuticas	Principais Contraindicações
Estimulantes do Sistema Nervoso Central				
dimesilato de lisdexanfetamina (LDX) 10,11,12,13,37,45,142	Vyvanse®	Pro-fármaco da D-anfetamina Aumento da libertação e inibição de recaptção de noradrenalina e dopamina Potencia o potencial pós-sináptico dos neurónios catecolaminérgicos	PHDA. Aprovado nos EUA (Vyvanse®) e na Europa (Elvanse®) Único aprovado pela FDA (desde 2015) para o tratamento da PIAC (de caráter moderado a grave), em adultos, nos EUA.	Hipersensibilidade; toma de IMAO (risco acrescido de crise hipertensiva). Evitar em doentes com patologia cardíaca estrutural, cardiomiopatia, arritmia cardíaca grave, doença arterial coronária.
Fentermina 46,143	Adipex® Adipex-P® Lomaira®	Análogo similar à d-anfetamina, diferindo apenas num único grupo metilo na cadeia lateral β Aumento da libertação de noradrenalina e dopamina	Aprovado para perda ponderal/obesidade nos EUA	Patologia cardiovascular , toma de IMAO , Hipertiróidismo, Glaucoma, Historial de abuso de substâncias Gravidez Hipersensibilidade
Metilfenidato 20,144	Ritalina®	= LDX	PHDA	Glaucoma, Patologia cardiovascular, Hipersensibilidade, Tiques motores, Ansiedade grave, Hipertensão arterial grave, Síndrome de Tourette
Promotores de vigília				
Armodafinil 47,145	Nuvigil®	Isómero ativo do modafinil Inibidor da recaptção de dopamina	Sonolência diurna excessiva, SAOS, Narcolepsia, Perturbação do sono no trabalho por turnos, PHDA	Hipersensibilidade. Patologia cardiovascular (evitar), insuficiência hepática grave, historial de perturbação depressiva, psicose, mania
Dasotralina 105	Não disponível	Inibição da recaptção de noradrenalina e dopamina Efeito menos significativo sobre a 5-HT.	PHDA. Descontinuação em maio de 2020 na PIAC e PHDA. Esteve em fase de pré-registo nos EUA	Não disponível

Anticonvulsivantes				
Topiramato¹⁴⁶	Topamax®	Aumento da atividade do neurotransmissor GABA Modulação de canais iónicos sensíveis a voltagem Inibição de recetores excitatórios de glutamato do tipo AMPA/cainato Inibição da enzima anidrase carbónica	Epilepsia Profilaxia da enxaqueca <i>Off label</i> na PIAC	Acidose metabólica, hipersensibilidade, gravidez/tentativa de engravidar, litíase renal, porfíria, glaucoma, patologia hepática
Antidiabéticos				
Semaglutida¹⁴⁷	Ozempic® Wegovy®	Agonistas do recetor/análogo de GLP-1	Diabetes Mellitus, Obesidade (Ozempic) Redução de peso (Wegovy)	Antecedentes pessoais ou familiares de CMT ou com diagnóstico de MEN 2.
Liraglutida²³	Saxenda®	Agonista do recetor GLP-1	DM 2 Aprovado nos EUA + Europa, como Victoza® (perda de peso/obesidade)	Antecedentes pessoais ou familiares de CMT ou com diagnóstico de MEN 2.
Suplementação alimentar				
Picolinato de Crómio^{42,148}		Aumento da atividade insulínica, serotoninérgica (5HT) e dopaminérgica (DA)		Hipersensibilidade, hipersensibilidade ao couro, insuficiência renal, amamentação (dose elevada).
Fármaco utilizado na Perturbação por uso de álcool (PUA)				
Dissulfiram^{53,149}	Sarcoton®	Inibição da enzima ALDH Inibição da DβH	PUA	Hipersensibilidade, Patologia cardiovascular, gravidez, patologia hepática e renal avançadas, risco suicídio ou psicose, lesões cerebrais orgânicas graves, interação com álcool
Fármaco que atua nos recetores canabinóides				

Rimonabant ²⁴	Não disponível	Antagonista seletivo do recetor canabinoide-1 (CB1R)	Anteriormente, utilizado na obesidade, até 2008.	Não disponível
Antidepressivos				
Bupropiona ¹⁵⁰	Zyban® Wellbutrin®	Inibidor seletivo fraco da recaptação de dopamina e noradrenalina/antidepressivo	Bupropiona é usada na cessação tabágica. Aprovada como Zyban®. Bupropiona é usada como antidepressivo. Aprovada como Wellbutrin®	Hipersensibilidade, perturbações convulsivas, toma de IMAO.
Vortioxetina ¹⁵¹	Brintellix®	SSRI Propriedades agonistas 5-HT1A Agonistas parciais 5-HT1B Antagonistas 5-HT1D, 5-HT3 e 5-HT7	PDM	Hipersensibilidade, toma de IMAO.
Fluoxetina ¹⁵²	Prozac®	SSRI	PDM POC BN Transtorno de pânico	Hipersensibilidade, toma de IMAO, insuficiência renal ou hepática
Duloxetina ¹⁵³	Cymbalta®	SNRI	PDM TAG Neuropatia diabética Dor musculoesquelética crónica	Toma de IMAO, Glaucoma de ângulo fechado, não controlado, hipersensibilidade. Evitar em insuficiência renal ou hepática. Classe C na gravidez.
Antagonistas opióides				
Samidorfano (ALKS-33) ¹⁵⁴		Antagonista potente dos recetores opióides μ Agonista parcial dos recetores opióides δ e κ	PDM (com buprenorfina): ALKS-5461 Psicose (com olanzapina): ALKS-3831	Hipersensibilidade, patologia hepática
GSK1521498 ¹⁵⁴		Antagonista dos recetores opióides μ		Hipersensibilidade, patologia hepática
Fármacos antiobesidade				
Orlistat ¹⁵⁵	Xenical® Alli (OTC)®	Ação periférica; inibidor da lipase intestinal	Aprovado para perda ponderal/obesidade	Hipersensibilidade, Síndromes de má absorção crónica, colestase, gravidez,

				disfunção renal grave.
Sibutramina⁹²	Não disponível	SNRI	Anteriormente, aprovado na obesidade.	Não disponível
Combinação de fármacos				
Bupropiona + naltrexona¹⁵⁶	Contrave® Mysimba®	Inibidor seletivo fraco da recaptação de dopamina e noradrenalina/antidepressivo (bupropiona) + antagonista não seletivo do recetor opioide (naltrexona)	Bupropiona é usada na cessação tabágica. Aprovada como Zyban®. Bupropiona como antidepressivo aprovada nos como Wellbutrin® Naltrexona usada na dependência de álcool. Disponível como Vivitrol® nos EUA e como Adepend® na Europa Aprovado na obesidade como Contrave®, desde 2014	Hipersensibilidade, toma de IMAO, HTA não controlada, perturbações convulsivas, BN ou AN, utilização crónica de opióides, doentes submetidos a uma descontinuação abrupta de álcool, benzodiazepinas, barbitúricos e fármacos antiepiléticos
Fentermina-topiramato¹⁵⁷	Qsymia®	Aumento da libertação de noradrenalina e dopamina + inibidor da anidrase carbónica e bloqueador de canais iónicos	Aprovado no tratamento da obesidade/perda ponderal apenas nos EUA.	Hipersensibilidade, gravidez, glaucoma, hipertiroidismo, toma de IMAO

IMAO: Inibidores da monoamina oxidase; **CMT:** carcinoma medular da tiroide; **MEN2:** Neoplasias endócrinas múltiplas tipo 2; **DM:** Diabetes Mellitus; **PHDA:** Perturbação de Hiperatividade e Déficit de Atenção; **FDA:** Food and Drug Administration; **PIAC:** Perturbação de Ingestão Alimentar Compulsiva; **SAOS:** Síndrome de apneia obstrutiva do sono; **5HT:** Serotoninérgica/Serotonina; **GABA:** Gamma-AminoButyric Acid; **AMPA:** α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid; **GLP-1:** Glucagon-like peptide-1; **ALDH:** Aldeído desidrogenase; **DBH:** Dopamina β-hidroxilase; **PUA:** Perturbação por uso de álcool; **SSRI:** Inibidores seletivos da recaptação da serotonina; **PDM:** Perturbação depressiva maior; **POC:** Perturbação Obsessivo-Compulsiva; **BN:** Bulimia Nervosa; **SNRI:** Inibidor seletivo da recaptação da serotonina-noradrenalina; **TAG:** Transtorno de Ansiedade Generalizada; **HTA:** Hipertensão arterial; **AN:** Anorexia nervosa

Tabela II Descrição das informações principais dos artigos incluídos na revisão.

Autores, ano	Constituição da amostra de estudo (critério diagnóstico, idade média, % ♀, IMC médio)	Intervenção (n=)	Controlo (n =)/intervenção	Duração (tempo em semanas)	Resultados
McElroy et al.,2016 ⁹⁹	Critério Diagnóstico: DSM-IV-TR, EDE-Q, ≥ 3 OBEd/semana Idade: 18–55 anos % ♀: 81,5% IMC: ≥ 30 kg/m ² (77,8% placebo, 75,4-78,8% LDX)	<i>dimesilato de lisdexanfetamina</i> (LDX) 30, 50,70 mg/dia (cada grupo, n=65)	Placebo (n=65)	11 semanas (titulação de 3 semanas e fase de manutenção de 8 semanas)	OBEd/semana, BES, TFEQ; Y-BOCS-BE; BIS-11; EA, DO, BW, ABS
Guerdjikova et al.,2016 ¹⁰⁰	Critério Diagnóstico: DSM-IV-TR, EDE-Q, ≥ 3 OBEd/semana Idade média: 37,7 anos % ♀: 92% IMC médio: 39,8 kg/m ²	Lisdexamfetamina (20–70 mg/dia) (dose média 59,6 mg/dia) (n=25)	Placebo (n=25)	12 semanas	OBEd/semana; OBE/semana, BW, IMC, Y-BOCS-BE, CGI, DO, EA
Guerdjikova et al.,2018 ¹⁰³	Critério Diagnóstico: DSM-5, obesidade/excesso peso com, pelo menos uma comorbidade relacionada com excesso de peso (HTA, DM2, Dislipidemia) Idade média: 45,3 anos % ♀: 90%	Fentermina (7,5 mg/d) - topiramato (46 mg/d) (Qsymia) (n=10)	Estudo aberto (sem placebo)	12 semanas	OBE/ semana, Y-BOCS-BE, CGI-S, EDE-Q, BW, DO, EA, BDI, BES, ABS

	IMC médio: 37,7 kg/m2				
Quilty et al., 2019 ¹⁰⁴	Critério Diagnóstico: DSM-5 Idade média: 35,8 anos % ♀: 100% IMC: ≥ 25 kg/m2	<i>Metilfenidato de ação prolongada</i> 18-72 mg/d (n=22)	TCC (n=27)	12 semanas	OBE, ABS, IMC, DO
McElroy et. al.,2015 ⁴⁷	Critério Diagnóstico: DSM-IV-TR, ≥ 3 OBEd/semana Idade média: 41,3 anos % ♀: 85 % IMC médio: 40,1kg/m2	armodafinil (150-250 mg/dia) (n=30)	Placebo (n=30)	10 semanas	OBEd, frequência OBE, ABS, BW, pontuações nas escalas CGI-I, YBOCS-BE, DO, EA
Grilo et al.,2021 ¹⁰⁶	Critério Diagnóstico: DSM-5, EDE-Q (apenas moderada a severa) Idade média: 37,6 anos % ♀: 83,9% IMC médio: 34,5 kg/m2	Dasotralina (doses fixas) 1) 4mg/d (n=161) 2) 6mg/d (n=162)	Placebo (n= 162)	12 semanas	OBEd, ABS, BW, CGI-S, YBOCS-BE, EA, DO
McElroy et al.,2020 ¹⁰⁵	Critério Diagnóstico: DSM-5, EDE-Q (apenas moderada a severa) Idade média: 38,3 anos % ♀: 84,1%	Dasotralina (doses flexíveis) 4, 6 ou 8 mg/d (n=159)	Placebo (n= 160)	12 semanas.	OBEd, ABS, BW, CGI-S, YBOCS-BE, EA, DO

	IMC médio: 34,7 kg/m ²				
Kobo-Greenhut et al.,2023 ⁵⁰	Critério Diagnóstico: DSM-5 (moderada-severa) Idade: 18-45 anos IMC: 18-45 kg/m²	<i>SipNose-topiramate (as needed – 60-180 mg) (n=12)</i>	Estudo aberto (sem placebo)	3x (2 semanas após o período basal, 8 semanas de tratamento e 2 semanas de <i>follow up</i>)	Parte 1: segurança e farmacocinética (PK). Parte 2: OBE, OBEd/semana, CGI-S, YBOCS-BE,EA
Richards et al.,2023 ⁵¹	Critério Diagnóstico: BES > 16 (moderada-severa) Idade média: 42,1 anos % ♀: 85,4%	3 grupos: -Prescrição de semaglutida (n=19) (SEMA-ONLY) -Prescrição de lisdexanfetamina ou topiramato (n=16) (OAOM) - Prescrição de combinação de semaglutida com lisdexanfetamina ou topiramato (n=13) (SEMA + OAOM)		12 semanas	BES
Robert et al.,2015 ²³	Critério Diagnóstico: BES Idade média: 34 anos IMC médio: 35,9 Kg/m²	liraglutida 1,8 mg, dieta e exercício) (n=21)	Controlo (n=21) - dieta e exercício	12 semanas	BES, ABS, IMC, BW, PAS, glicemia em jejum, colesterol total, grelina, EA
Brownley et al.,2013 ⁴²	Critério Diagnóstico: DSM-IV Idade média: 36,6 anos % ♀: 83,3% IMC médio: 34,2 Kg/m²	1000 mcg de crómio/dia ("dose elevada"; n = 8) ou 600 mcg de crómio/dia ("dose moderada"; n = 9) sob a forma de picolinato de crómio	Placebo (n=7)	24 semanas	OBE, EDE-Q, QIDS, BW, glicose em jejum; HbA1C, EA

Farci et al.,2015 ⁵³	Critério Diagnóstico: DSM-IV-TR Idade média: 44,2 anos % ♀: 91,7 % IMC médio: ≥ 25 kg/m²	dissulfiram (250 mg/d) n= 12	Estudo aberto (sem placebo)	16 semanas	OBE/semana, ABS, DO, EA
Pataky et al.,2013 ²⁴	Critério Diagnóstico: DSM-IV Idade média: 43,1 anos % ♀: 90,7 % IMC médio: 36,7 kg/m²	rimonabant 20 mg/dia com uma dieta hipocalórica (n=143)	Placebo com uma dieta hipocalórica (n=146)	24 semanas	BES, OBE/semana, BW, DO, EA
Carbone et al.,2021 ¹⁴	Critério Diagnóstico: DSM-5; IMC ≥ 30 kg/m² e submetidos a ≥ 5 programas de perda de peso sem sucesso Idade média: 42,7 anos % ♀: 66% IMC médio: 41,4 kg/m²	Doentes obesos com PIAC/grupo 1 (n= 23) sujeitos a bupropiona (360 mg/d) + Naltrexona (32 mg/d) (dose média = 337-29.9 mg/d) (contrave) + exercício + dieta	doentes obesos sem PIAC/grupo 2 (n=20) sujeitos a bupropiona (360 mg/d) + Naltrexona (32 mg/d) (dose média = 337-29.9 mg/d) (contrave) + exercício + dieta	16 semanas	BES; BW, IMC; DO, EA
Grilo et al.,2022 ²⁵	Critério Diagnóstico: DSM-5 Idade média: 46,5 anos % ♀: 81,6% IMC médio: 37,1 kg/m² (IMC 30-50)	Naltrexona (32 mg/d)/bupropiona (360 mg/d) (n=32), BWL+placebo (n=35), ou BWL+naltrexona/bupropiona (n=35);	placebo (n=34)	16 semanas	OBE, BW, ABS, BDI, TFEQ, DO, EA
Grilo et al.,2021 ⁴⁵	Critério Diagnóstico: DSM-5 Idade média: 50,4 anos % ♀: 86,4 %	Naltrexona + bupropiona (50 + 300 mg/d) (PIAC + obesos) (n=12)	Placebo (n=10)	12 semanas + 6 meses de follow up	OBE/semana, BW, BDI, EDE-Q, DO, EA

	IMC médio: 37,1 kg/m ² (IMC 30-50)				
Guerdjikova et al.,2017 ¹²⁹	Critério Diagnóstico: BES, PDM – DSM-IV, IDS-SR >26 Idade média: 18-65 anos % ♀: 100% IMC médio: 35,3 kg/m² (IMC 27-43)	Naltrexona (32 mg/d) + Bupropiona (360 mg/d) (Contrave) (n=25 -> mulheres obesas + PIAC + PDM, de acordo com BES)	Estudo aberto (sem placebo)	Post-hoc analysis de 24 semanas de estudo aberto	BES, BW, EA, DO, MADRS, IDS-SR, CoEQ
White and Grilo.,2013 ⁴⁹	Critério Diagnóstico: DSM-IV-TR Idade média: 44,1 anos % ♀: 100% IMC médio: 35,8 Kg/m²	Bupropiona (300 mg/d) (n=31) (elevado peso/obesas com PDM) (90% com PIAC moderado/severo baseado em BES)	Placebo (n= 30)	8 semanas	OBE, IMC, ABS, psicopatologia (EDE), desejo de comer (FCI), depressão (BDI), DO, EA
Grant et al.,2019 ⁶⁹	Critério Diagnóstico: DSM-5, pelo menos durante um ano Idade média: 40 anos % ♀: 67,2% IMC médio: 37,9 kg/m²	Vortioxetina (20 mg/dia) (n=40)	Placebo (n=40)	12 semanas	OBE/semana, BW, IMC, DO, EA
Grilo et al.,2012 ¹³⁹	Critério Diagnóstico: DSM-IV Idade média: 44,2 anos % ♀: 75,3% IMC médio: 36,9 kg/m²	Fluoxetina (n=27) TCC + fluoxetina (n=26) (60 mg/d) TCC + placebo (n=28)		16 semanas (Grilo et al., 2005) + follow up (6 + 12 meses)	ABS, OBE, BW, DO

Guerdjikova et al.,2012 ³²	Critério Diagnóstico: DSM-IV-TR (PIAC, Perturbação depressiva), ≥ 2 OBE/sem, IDS-C ≥ 25 Idade média: 40 anos % ♀: 88% IMC médio:40,6 kg/m²	Duloxetina doses flexíveis (30-120 mg/d) PDM + PIAC + obesos N= 20	Placebo n=20	12 semanas	OBE/sem, OBE, BW, YBOCS-BE, EA, DO, CGI-S-BE, CGI-S-DD, HAM-A
McElroy et al.,2013 ¹⁵⁸	Critério Diagnóstico: DSM-IV-TR Idade média: 45,2 anos % ♀: 90% IMC médio: 38,9 Kg/m² (IMC >30)	ALKS-33/samidorfano (10 mg/dia) (n=26)	Placebo (n=36)	6 semanas	OBE/sem, ABS, BW, DO, EA
Ziauddeen et al.,2013 ⁸⁹	Critério Diagnóstico: BES ≥ 19 (moderado-severo) Idade média: 41,5 anos % ♀: 56% IMC médio: 37,3 Kg/m² (IMC >30)	pessoas obesas com PIAC GSK1521498 2mg/d (n= 21) GSK1521498 5mg/d (n=21)	Placebo n=21	4 semanas	BES, BW, EA, DO, efeito hedônico, ingestão calórica
Grilo & White.,2013 ²¹	Critério Diagnóstico: Obesos (IMC ≥ 30 kg/m², com ou sem PIAC -DSM-V) Idade média: 46, 3 anos % ♀: 82,3% IMC médio: 37,6 Kg/m²	Orlistat (anti-obesidade) + BWL (120 mg/dia): Obesos com PIAC (n=20) Obesos sem PIAC (n=20)	Placebo + BWL: Obesos com PIAC (n=20) Obesos sem PIAC (n=19)	16 semanas (+ follow up de 6 meses)	ABS, IMC, BW, DO

Grilo et al.,2014 ⁴³	Critério Diagnóstico: DSM-5 Idade média: 43,9 anos % ♀: 70,2 % IMC médio: 38,3 kg/m2	Sibutramina (15 mg/d) (n=26); Sibutramina/CBTsh (n=26); Placebo/CBTsh (n=25)	Placebo (n=27)	16 semanas, follow up 6 meses e 12 meses	EDE (psicopatologia), OBE, BDI (depressão), BW, ABS, DO
---------------------------------	---	---	----------------	--	---

EDE: Eating Disorder Examination Interview; **CGI-S-BE:** Clinical global impression-severity for binge eating; **CGI-I-BE:** Clinical global impression- improvement scale for binge eating; **CGI-S-DD:** Clinical global impression-severity for depressive disorder; **CGI-I-DD:** Clinical global impression- improvement scale for depressive disorder; **HAM-A:** Hamilton anxiety rating scale; **QIDS:** Quick Inventory of Depressive Symptomatology; **MADRS:** Montgomery–Asberg Depression Rating Scale; **IDS-SR/C:** Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Report/Clinician Rating; **CoEQ:** Control of Eating Questionnaire **HbA1c:** Hemoglobina glicada; **shCB:** self-help cognitive-behavioral therapy; **FCI:** food craving inventory; **BDI:** Inventário de Depressão de Beck; **OBE:** objective binge-eating episodes; **OBE_d:** days with objective binge-eating episodes; (diários alimentares); **EDE-Q:** Eating Disorder Examination Questionnaire; **ABS:** abstinence from binge eating; **BW:** body weight; **IMC:** índice massa corporal; **EDP:** eating disorder psychopathology; **EA:** efeitos adversos; **DO:** dropout from treatment; **TCC:** Terapia Cognitivo-Comportamental; **BES:** Escala de Compulsão Alimentar; **LDX:** dimesilato de lisdexanfetamina; **BIS-11:** Escala de impulsividade de Barratt, versão 11; **YBOCS-BE:** Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale for Binge Eating; **TFEQ:** Questionário de alimentação de três factores; **BWL:** Behavioral weight loss treatment; **OAOM:** other anti-obesity medication; **DM:** Diabetes Mellitus; **PAS:** Pressão arterial sistólica; **HTA:** Hipertensão arterial. **PDM:** Perturbação Depressiva Major; **DSM:** Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais

Tabela III Resultados dos artigos incluídos na revisão

Estudo	Fármaco intervenção	BES	OBE/OBEd	Remissão da compulsão alimentar	Perda ponderal/IMC	Pontuações das escalas	Taxa de abandono	EA/Tolerabilidade
McElroy et al., 2016 ⁹⁹	LDX 30/ 50/ 70 mg/d	BES (classificada como grave na linha basal): ↓ (++) no grupo LDX)	OBEd/semana: ↓ significativa nos grupos LDX 50 e 70 mg/d	↑ nos grupos LDX 50 e 70 mg/d	30 mg/d: -3,1 Kg; 50 e 70 mg/d: -4,9 kg Placebo: 0 kg	TQEF: Restrição Cognitiva ↑ (30/70 mg/d); Descontrole alimentar e Alimentação Emocional ↓ Y-BOCS-BE: ↓ total e subescalas em todos os grupos (++) nos grupos LDX) BIS-11: ↓ total (++) no grupo LDX 70mg/d)	22,3% (EA como principal fator causal)	Os EA mais frequentes consistem em: xerostomia, diminuição do apetite, insônia e cefaleias. Foi registada uma morte no estudo, devido a níveis tóxicos de LDX (comprovados em toxicologia post-mortem). Não houve outros relatos de EA relacionados com abuso, overdose ou dependência em participantes tratados com LDX.
Guerdjikova et al., 2016 ¹⁰⁰	LDX (20-70 mg/d)		1ª análise: ↓ de OBEd/OBE em LDX e placebo (sem diferença significativa) 2ª análise: ↓ significativa (LDX)		1ª análise: Peso: ↓ significativamente LDX (-4.3kg) vs placebo (-0.6kg) IMC: ↓ significativamente (LDX)	1ª análise: Sem alterações significativas na Y-BOCS-BE e CGI-S	46% não completaram o estudo (em cada grupo, 8% foi devido a EA)	EA relatados foram semelhantes ao estudo anterior (ausência de mortes)

Guerdjikova et al.,2018 ¹⁰³	Fentermina (7,5 mg/d) -topiramato (46 mg/d)	↓	↓ OBE/semana	40%	Uma perda de peso > 5%, foi registada em 20% dos participantes	↓pontuação das escalas Y-BOCS-BE, CGI-S,EDE-Q, BDI	30% não completaram o estudo (em 10% foi devido a EA)	Os EA principais são disgeusia, obstipação, xerostomia, astenia, insónia, ansiedade, tonturas.
Quilty et al.,2019 ¹⁰⁴	Metilfenidato de ação prolongada 18-72 mg/d		↓ OBE em ambos os grupos, sem diferenças significativas	A remissão da compulsão alimentar foi de 47% com o metilfenidato e de 60% com a TCC.	O metilfenidato conduziu a uma ↓ do IMC, ao contrário da TCC.		23%: metilfenidato vs 26% no grupo TCC	
McElroy et al.,2015 ⁴⁷	Armodafinil (150-250 mg/ dia)		↓ OBEd, com taxas de redução semelhantes entre o armodafinil e placebo ↓ frequência OBE a uma taxa estatisticamente significativa no grupo armodafinil	Armodafinil não foi associado a uma taxa estatisticamente mais elevada de remissão de compulsão alimentar (26 vs. 21% para o placebo).	Não se registaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos armodafinil (-1,6kg); Placebo 0 kg).	CGI-I, YBOCS-BE Não se registaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.	Armodafinil: 50% Placebo: 47%, Em cada grupo, 2 indivíduos descontinuaram o estudo, devido a EA.	Os EA principais são: ansiedade, xerostomia, fadiga excessiva no grupo do armodafinil. EA cardiovasculares: Armodafinil foi associado a um ↑ estatisticamente significativo da frequência cardíaca, em comparação com o grupo placebo (5,5 vs. -2,6 bpm, respetivamente). Dois doentes desenvolveram taquicardia assintomática e transitória (105 bpm). Sem diferenças significativas entre os 2 grupos na alteração média da pressão arterial. 1 doente do grupo armodafinil

								desenvolveu um ↑ acentuado da pressão arterial que se resolveu com a descontinuação do fármaco. Por fim, não se registaram anomalias no ECG, ideação suicida, utilização indevida ou sintomas de descontinuação.
Grilo et al.,2021 ¹⁰⁶	Dasotralina (4 e 6 mg -fixas)		↓ significativa OBE _d /semana no grupo 6 mg (-3.47), em comparação com o placebo (-2.92).	A remissão de episódios de compulsão alimentar foi de 34% em ambos os grupos da dasotralina e não diferiu do grupo do placebo (30%).	Dasotralina 4 mg: -3.3 kg (significativa) Dasotralina 6 mg: -4 kg (significativa) Placebo: + 0,2 kg	↓ significativa de CGI-S, YBOCS-BE	O abandono do estudo devido a EA, ocorreu em 2,5 % (4 e 6 mg) vs 0% no grupo placebo	Os EA's + comuns são =’s ao estudo anterior ↑ frequência cardíaca (4,8 bpm com 4 mg vs 6,2 bpm com 6 mg) EA graves em 5% (4 mg), 9,9% (6 mg) e 2,5% (placebo) dos doentes. A psicose ocorreu em 3,7%, do grupo medicado com 6 mg/dia (não ocorrendo nos restantes grupos).
McElroy et al.,2020 ¹⁰⁵	Dasotralina (4, 6 ou 8 mg/ - flexíveis)		Maior ↓ OBE _d /semana no grupo da dasotralina (-3.74) vs placebo (-2.75)	A remissão da compulsão alimentar foi ↑ no grupo da dasotralina (46.5%) vs placebo (20,6%)	Dasotralina: -5,7 kg Placebo: + 4kg	↓ significativa de CGI-S, YBOCS-BE	O abandono do estudo devido a EA, ocorreu em 11,5% no grupo da dasotralina vs 2,5% no grupo do placebo.	EA's comuns: insónia, xerostomia, cefaleias, diminuição do apetite, náuseas, ansiedade, obstipação e tonturas. ↑ frequência cardíaca (média +6,8 bpm) (4-8 mg/dia)

								Foram relatados EA graves (incluindo, psicose); comportamentos obsessivo-compulsivos (tricotilomania e dermatilomania) e ideação suicida no grupo da dasotralina.
Kobo-Greenhut et al.,2023 ⁵⁰	<i>SipNose-topiramate (as needed)</i> (251x total) <i>Expostos a menor dose (vs oral)</i>		↓ OBE/sem; semana; ↓ OBE (mantendo-se no período de <i>Follow up</i>)			↓ significativa de CGI-S , YBOCS-BE		Ausência de EA significativos atribuídos à via de administração
Richards et al.,2023 ⁵¹	-SEMA_ONLY -OAOM -SEMA + OAOM	↓ significativa de pontuação BES entre o grupo SEMA_ONLY (-14 pontos) e o grupo OAOM, bem como entre o grupo SEMA + OAOM (-12,9 pontos) e o grupo OAOM (-5,9 pontos).						
Robert et al.,2015 ²³	liraglutida 1,8 mg, dieta e exercício	↓ significativa de pontuação BES (20->11) no grupo liraglutida vs placebo (22->18)		81% dos que receberam liraglutida melhoraram da categoria de	Liraglutida: (94,54 -> 90,14kg) (significativo) Placebo: (92.33 -> 91.57kg)			Neste estudo, 2 doentes desenvolveram náuseas (de resolução espontânea) no grupo da liraglutida, não

				compulsão alimentar para a categoria de não compulsão alimentar	IMC Liraglutida (36,15 -> 34,40 kg/m2) (significativo) IMC placebo: (35.74 -> 35.46 kg/m2)			implicando a desistência do tratamento.
Brownley et al.,2013 ⁴²	1000 mcg; 600 mcg/d de picolinato de crômio		↓ não significativa de OBE/mês entre o grupo da dose elevada (-1,65) vs moderada (-0,93) vs placebo (-0,97)		57% dos participantes nos grupos CrPic perderam peso, enquanto 100% do grupo placebo ganhou peso.	EDE-Q subescalas: ↓ significativa no grupo de dose elevada (vs dose moderada e placebo); EDEQ subescala “preocupação com o peso”: ↓ significativa no grupo de dose moderada (vs placebo); EDE-Q global: ↓ não significativa entre o grupo de dose elevada (-0,21), moderada (-0,13) e placebo (-0,04) QIDS: ↓ não significativa entre o grupo de dose elevada (-0,30), moderada (-		EA's mais comuns: cefaleias, astenia e perturbações do sono A frequência aumentou desde a linha de base até ao final do tratamento no grupo placebo, não se verificando essa evidência nos grupos tratados com CrPic.

						0,41) e placebo (-0,03)		
Farci et al.,2015 ⁵³	Dissulfiram (250 mg/d)		↓ significativa de OBE/semana (média de 7,9 -> 0,9) em 100% dos participantes	A remissão de episódios de compulsão alimentar foi de 58,3%			25% dos participantes não completou o estudo.	Foram registados EA's em 91,7% dos participantes. Os efeitos adversos mais comuns relatados foram sonolência, cefaleias, disgeusia, taquicardia, tonturas e náuseas.
Pataky et al.,2013 ²⁴	Rimonabant 20 mg/d + dieta hipocalórica	↓ significativa de pontuação BES (-40,9%) com Rimonabant vs placebo (-29,9%)	↓ não significativa de OBE/semana (-64,9 %) no grupo do rimonabant, vs placebo (-59,4 %) 78,7 % do grupo Rimonabant cumpriram a definição de resposta ao tratamento (≥ 50 % de redução na frequência de OBE/semana) vs placebo (69,1 %)		Rimonabant: -4,7% (significativo) Placebo: -0,4% No grupo do rimonabant, 42% ↓ 5 % do seu peso corporal inicial, vs 13,2 % no placebo. No grupo do rimonabant, 14% perdeu 10 % do seu peso corporal inicial vs 3,5% no placebo.		O abandono do estudo devido a EA, ocorreu em 13,3 % no grupo Rimonabant vs 6,2% no placebo.	A % de EA nos grupos foi de 82,5 % no grupo de rimonabant e 76,0 % no placebo Os EA mais comuns incluem náuseas, diarreia, insónia, ansiedade, vômitos. Não houve mortes relatadas durante o estudo
Carbone et al.,2021 ¹⁴	Obesos + PIAC (grupo 1) / obesos sem PIAC (grupo 2), ambos expostos a NB (32	↓ significativa de pontuação BES no grupo 1			A variação do IMC foi semelhante em ambos os grupos (ΔIMC%: Grupo 1=8,0 vs. Grupo 2=7,8)		As taxas de desistências no grupo 1 foram de 17% vs 25% no grupo 2; as que se	Em termos de EA, surgem as náuseas, com elevada frequência (67%), ansiedade,

	mg/d /360 mg/d) + exercício + dieta				Globalmente, 85% dos doentes perderam ≥ 5% do seu peso inicial.		deveram a EA totalizam 14%.	cefaleias, a diarreia e a hiperhidrose. Em contrapartida, não foram observadas crises hipertensivas ou alterações maníacas/hipomaníacas.
Grilo et al.,2022 25	Naltrexona (32 mg/d)/bupropiona (360 mg/d)		↓ significativa de OBE no grupo com BWL, em comparação com o no-BWL NB foi associada a uma frequência significativamente ↓ nos meses 1 e 2, mas não no mês 3 ou pós-tratamento, em comparação com o placebo.	A remissão de episódios de compulsão alimentar foi de 17,7% para placebo, 31,3% para NB, 37,1% para BWL+placebo, e 57,1% para BWL+NB.	A perda de peso (≥ 5%) ocorreu em 11,8% do grupo placebo, 18,8% para NB, 31,4% para BWL+placebo, e 38,2% para BWL+NB.	As pontuações de BID e TFEQ ↓ de forma significativa no BWL vs no-BWL	As taxas de desistência devido a EA foram (BWL + placebo: 23%; placebo: 15%; NB: 16%; BWL+ NB: 17%).	EA's semelhantes ao estudo anterior
Grilo et al.,2021 45	Naltrexona + bupropiona (50 + 300 mg/d)		↓ não significativa de OBE/ semana (-8.27 vs -5.50), em relação ao placebo		A % de peso perdido (-2.20 vs -1.10) não foi significativa para NB A % de participantes que atingiram 3% de perda ponderal foi significativa no NB vs placebo (45,5% vs 0%).	As pontuações de BID e EDE-Q ↓ em ambos os grupos, não sendo significativa para NB.	A taxa de desistência global foi de 22,7%. As taxas de conclusão não diferiram significativamente entre grupos.	As taxas de EA's não diferiram significativamente entre grupos. EA's semelhantes ao estudo anterior

Guerdjikova et al., 2017 ¹²⁹	Naltrexona (32 mg/d) + Bupropiona (360 mg/d)	Início do estudo: 91% dos indivíduos apresentavam pontuações moderadas ou graves na BES As pontuações BES melhoraram significativamente a partir da semana 4 e, na semana 24, 83% relataram "pouco ou nenhum problema".			Perda de peso significativa (-9.2% do peso basal).	↓ da pontuação de MADRS, IDS-SR, CoEQ (com relação temporal com a escala BES)	A taxa de desistência do estudo foi elevada (48%), sendo os EA's, fator causal, em 40%	Os EA's mais frequentes são náuseas, obstipação, cefaleias, insônia, tonturas.
White and Grilo., 2013 ⁴⁹	Bupropiona (300 mg/d)		↓ não significativa de OBE do grupo bupropiona vs placebo	A diferença entre as taxas de remissão de compulsão alimentar não foi significativa entre grupos (42 vs 27%)	A variação do IMC foi + significativa no grupo bupropiona vs placebo (↓ de IMC de 1,8% vs 0,6%).	↓ não significativa das pontuações das escalas EDE, FCI, BDI entre os grupos	A taxa de desistência global do estudo foi de 11%. As taxas de conclusão não diferiram significativamente entre grupos.	EA's não foram relatados. Nenhuma convulsão foi relatada.
Grant et al., 2019 ⁶⁹	Vortioxetina (20 mg/dia)		↓ não significativa de OBE do grupo		↓ não significativa de perda de peso/IMC do		A taxa de conclusão foi baixa (desistência de 25% em ambos os grupos).	Os EA's foram comuns aos fármacos serotoninérgicos (náuseas, insônia, diarreia, ansiedade).

			vortioxetina vs placebo		grupo vortioxetina vs placebo			
Grilo et al.,2012 ¹³⁹	Fluoxetina (60 mg/d) TCC + fluoxetina TCC + placebo		↓ não significativa de OBE entre TCC + fluoxetina e TCC + placebo, mas significativa em relação a fluoxetina	6 meses: as taxas de remissão diferiam significativamente entre os tratamentos (3,7%) para a fluoxetina, (34,6%) para TCC+fluoxetina e (25%) para TCC+placebo 12 meses: as taxas de remissão diferiam significativamente entre os tratamentos (3,7%) para a fluoxetina, (26,9%) para TCC+fluoxetina e (35,7%) para TCC+placebo	↓ não significativa de peso corporal, em relação ao basal em nenhum dos grupos		A taxa de desistência global, aos 6 meses, foi de 33,3%, e aos 12 meses, foi de 28,4%	
Guerdjikova et al.,2012 ³²	Duloxetina doses flexíveis (30-120 mg/d)		↓ significativa de OBED/semana (-4 vs -3.5), OBE, em relação ao placebo		↓ significativa de peso (-3.2 kg vs -0.3 kg) em relação ao placebo	↓ significativa das pontuações de CGI-S-DD e CGI-S-BE, em relação ao placebo ↓ não significativa da YBOCS-BE e HAM-A, em	As taxas de desistência foram 35% na duloxetina, vs 30% no placebo	Os EA's principais foram náuseas, xerostomia, obstipação, hiperidrose, sem diferença significativa entre grupos.

						relação ao placebo		
McElroy et al.,2013 ¹⁵⁸	ALKS-33/samidorfano (10 mg/dia)		↓ não significativa de OBE/semana (-3.3) em relação ao placebo (-3.2)	As taxas de remissão de OBE do samidorfano demonstraram-se inferiores às do placebo (35% vs 53%).	Não se registou perda ponderal significativa em nenhum dos grupos (-0.03 no samifordano vs -0.23 no placebo)		A taxa de descontinuação do samidorfano foi bastante elevada (50% vs 11% no placebo), tendo como causa os EA, em 37% dos participantes.	Os EA do samidorfano incluíram náuseas, tonturas, insónias, xerostomia, vômitos e efeito sedativo.
Ziauddeen et al.,2013 ⁸⁹	GSK1521498 2 e 5 mg/d	↓ não significativa da pontuação BES entre os grupos			Não se registou perda ponderal significativa em nenhum dos grupos. ↓ efeito hedónico (++ alimentos com elevada concentração de gordura e açúcar) ↓ ingestão calórica (dose dependente – apenas no grupo 5mg)		A taxa de desistência consistiu em 14% nos de 2 mg (por razões não relacionadas com EA) e 0% nas restantes.	EA's registados consistem na fadiga, diarreia (único que foi superior no de 2mg) e náuseas.
Grilo and White., 2013 ²¹	Orlistat (120 mg/dia) + BWL			A taxa de remissão no pós tratamento foi de 60% no grupo Orlistat + BWL e de 70%, no grupo Placebo + BWL (50%	A variação do IMC foi de 39,0 (pré) -> 37,9 (pós tratamento) -> 37,6 (follow-up 6m) (Orlistat + BWL).		A desistência ocorreu em 25% do grupo orlistat + BWL vs 18% do grupo placebo + BWL. O diagnóstico	

				de ambos os grupos mantiveram a remissão, no follow-up de 6 meses).	A variação do IMC foi de 37,2 (pré) -> 36,0 (pós tratamento) -> 36,7 (follow-up 6m) (Placebo + BWL). De realçar que, o Orlistat + BWL produziram uma perda de peso significativa nos que não possuíam PIAC, não acontecendo o mesmo nos que possuíam o diagnóstico.		de PIAC não influenciou as taxas de descontinuação (Com PIAC 27% vs sem PIAC 15%).	
Grilo et al., 2014 ⁴³	Sibutramina (15 mg/d) Sibutramina/CBTsh		shCBT ↓ OBE aos 6 meses, mas os tratamentos não diferiram significativamente em nenhum outro momento.	No pós-tratamento, as taxas de remissão que foram 29,6% (apenas para placebo), 38,5% (para apenas sibutramina), 24% (para shCBT + placebo), e 23,1% (para shCBT+sibutramina) No acompanhamento de 6 meses, as taxas de remissão foram de 40,7% (apenas para placebo),	A perda percentual de peso ao longo do tempo foi estatisticamente significativa para os indivíduos que receberam sibutramina, mas não para os que receberam placebo. As diferenças entre a sibutramina e o placebo foram estatisticamente	Revelaram-se efeitos temporais significativos (melhorias) para a EDE e BDI, mas não houve diferenças significativas entre os tratamentos.	Globalmente, 26% dos doentes descontinuaram o tratamento; as taxas de descontinuação foram 23,4% para a sibutramina, 48,1% para o placebo, 15,4% para shCBT+sibutramina, e 4,5% para shCBT+placebo.	

				19,2% (apenas para sibutramina), 40% (para shCBT + placebo) e 50,0% (para shCBT+sibutramina), No acompanhamento de 12 meses, as taxas de remissão foram de 37,0% (apenas para placebo), 19,2% (apenas para sibutramina), 40% (para shCBT + placebo) e 42,3% (para shCBT + sibutramina), Estas nunca diferiram significativamente entre tratamentos.	significativas nos meses 1, 2, 3 e 4 (no pós-tratamento); a recuperação do peso ocorreu após o tratamento e as diferentes condições não diferiram significativamente nos acompanhamentos de 6 e 12 meses.		As avaliações pós-tratamento foram obtidas para 84% dos pacientes e as avaliações de acompanhamento foram obtidas para 83% aos 6 meses e para 86% aos 12 meses	
--	--	--	--	--	--	--	---	--

EDE: Eating Disorder Examination Interview; **CGI-S-BE:** Clinical global impression-severity for binge eating; **CGI-I-BE:** Clinical global impression- improvement scale for binge eating; **CGI-S-DD:** Clinical global impression-severity for depressive disorder; **CGI-I-DD:** Clinical global impression- improvement scale for depressive disorder; **HAM-A:** Hamilton anxiety rating scale; **QIDS:** Quick Inventory of Depressive Symptomatology; **MADRS:** Montgomery–Asberg Depression Rating Scale; **IDS-SR:** Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Report; **CoEQ:** Control of Eating Questionnaire **HbA1c:** Hemoglobina glicada; **shCB:** self-help cognitive-behavioral therapy; **FCI:** food craving inventory; **BDI:** Inventário de Depressão de Beck; **OBE:** objective binge-eating episodes; **OBE_d:** days with objective binge-eating episodes; (diários alimentares); **EDE-Q:** Eating Disorder Examination Questionnaire; **ABS:** abstinence from binge eating; **BW:** body weight; **IMC:** índice massa corporal; **EDP:** eating disorder psychopathology; **EA:** efeitos adversos; **DO:** dropout from treatment; **TCC:** Terapia Cognitivo-Comportamental; **BES:** Escala de Compulsão Alimentar; **LDX:** dimesilato de lisdexanfetamina; **BIS-11:** Escala de impulsividade de Barratt, versão 11; **YBOCS-BE:** Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale for Binge Eating; **TFEQ:** Questionário de alimentação de três factores; **BWL:** Behavioral weight loss treatment; **OAOM:** other anti-obesity medication; **DM:** Diabetes Mellitus; **PAS:** Pressão arterial sistólica; **HTA:** Hipertensão arterial. **PDM:** Perturbação Depressiva Major; **DSM:** Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais

Tabela IV Escalas utilizadas nos ensaios clínicos

Escala	Sigla	Objetivo	Constituição	Pontuação
Amphetamine Cessation Symptom Assessment ¹⁰¹	ACSA	Avaliação da gravidade dos sintomas de abstinência de anfetaminas.	16 questões	(avaliados de 0-4) – classificação + elevada reflete uma maior gravidade
Beck Depression Inventory ⁴⁹	BDI	Avaliação das atitudes e dos sintomas característicos da depressão	21 questões	1-10: normal 11-16: Perturbação ligeira do humor 17-20: Depressão clínica “borderline” 21-30: Depressão moderada 31-40: Depressão grave >40: Depressão extrema
Binge Eating Scale ²³	BES	Diagnóstico de PIAC e manifestações comportamentais associadas aos OBE (frequência + gravidade dos mesmos), também é utilizado em contextos clínicos para monitorizar as alterações no comportamento de compulsão alimentar.	16 questões	Cada item contém 4 afirmações (pontuação 0-3), refletindo um nível crescente de sintomatologia da compulsão alimentar. Não necessita de entrevista clínica. 0-17: sem PIAC; 19-26: PIAC moderada; >27: PIAC grave
Barratt Impulsiveness Scale ⁹⁹	BIS-11	Avaliação da impulsividade	30 questões	Pontuação de 1-4, em cada questão. classificação + elevada reflete uma maior impulsividade
Clinical Global Impression ¹⁰³	CGI	Medida robusta de eficácia farmacológica em muitos ensaios clínicos. Pode ser aplicada a patologias específicas (CGI-S-BE) ou (CGI-S-DD).	Escala de 3 itens, que mede a gravidade da doença (CGI-S), a melhoria ou mudança global (CGI-I) e a resposta terapêutica.	Pontuação de 0-7 (CGI-S e CGI-I) e pontuação de 0-4, para a resposta terapêutica, sendo que quanto + elevada a pontuação, pior o panorama patológico.
Control of Eating Questionnaire ¹²⁹	CoEQ	Avaliação da gravidade e o tipo de “cravings” alimentares. É utilizada em ensaios clínicos como uma medida multidimensional do apetite, dos “cravings” e da regulação do humor.	21 questões	Pontuação de 1-5, em cada questão. classificação + elevada reflete uma maior gravidade.
Eating Disorder Examination Questionnaire ⁹⁹	EDE-Q	Questionário adaptado da entrevista semi-estruturada (EDE). Avaliação da gravidade e frequência dos OBE.	28 questões	Pontuação de 0-6, em cada questão. classificação + elevada reflete um maior comportamento patológico.
Food Craving Inventory ⁴⁹	FCI	Avaliação e quantificação dos “cravings” alimentares específicos.	28 questões	Pontuação de 1-5, em cada questão. classificação + elevada reflete uma frequência maior de “cravings” alimentares.

Hamilton anxiety scale ³²	HAM-A	Quantificação da gravidade dos sintomas de ansiedade, sendo, amplamente, utilizada em contextos clínicos e de investigação.	14 questões	Pontuação de 0-4 ; <17 indica gravidade ligeira, 18-24 uma gravidade ligeira a moderada e 25-30 uma gravidade moderada a grave.
Inventory of depressive symptomatology ¹²⁹	IDS	Avalia a gravidade da depressão, tendo função de rastreio desta patologia.	30 questões	Pontuação de 0-3, em cada questão. classificação + elevada reflete uma gravidade.
Quick Inventory of Depressive Symptomatology ⁴²	QIDS	Avalia a gravidade da depressão, tendo função de rastreio desta patologia.	16 questões	Pontuação de 0-3, em cada questão. ≤ 5: ausência de depressão, 6-10: depressão ligeira, 11-15: depressão moderada, 16 a 20: depressão grave e pontuações ≥21: depressão muito grave.
Sheehan Disability Scale ¹⁰²	SDS	Avaliação do impacto da sintomatologia no funcionamento profissional, social e familiar.	3 questões	Pontuação de 0-10 em cada questão, classificação + elevada reflete um maior impacto
Montgomery–Asberg Depression Rating Scale ¹²⁹	MADRS	Avaliação da gravidade dos episódios depressivos em doentes com perturbações do humor.	10 questões	Em cada questão, o avaliador deve decidir se a classificação se situa nos degraus definidos da escala (0, 2, 4, 6) ou entre eles (1, 3, 5). Pontuações + elevadas refletem sintomas + severos.
Three-Factor Eating Questionnaire ⁹⁹	TFEQ	Esta avaliação foi concebida para medir 3 dimensões do comportamento alimentar humano.	51 questões: <i>cognitive restraint of eating (Factor I - 20 items), disinhibition (Factor II – 16 items), and hunger (Factor III - 15 items).</i>	A Parte I inclui os itens 1-36 e é classificada como 1 - Verdadeiro ou 0 - Falso. A Parte II inclui os itens 37-51 e é classificada numa escala de 4 pontos, com exceção do item 50, que é classificado numa escala de 6 pontos.
Yale-brown obsessive compulsive scale ¹⁰⁶	YBOCS-BE	Avaliação da gravidade e do tipo de sintomas em doentes com POC	10 questões	Pontuação de 0-4, em cada questão. Pontuação total: 0-7-Subclínico 8-15 -ligeiro 16-23-moderado 24-31-grave 32-40- extremo

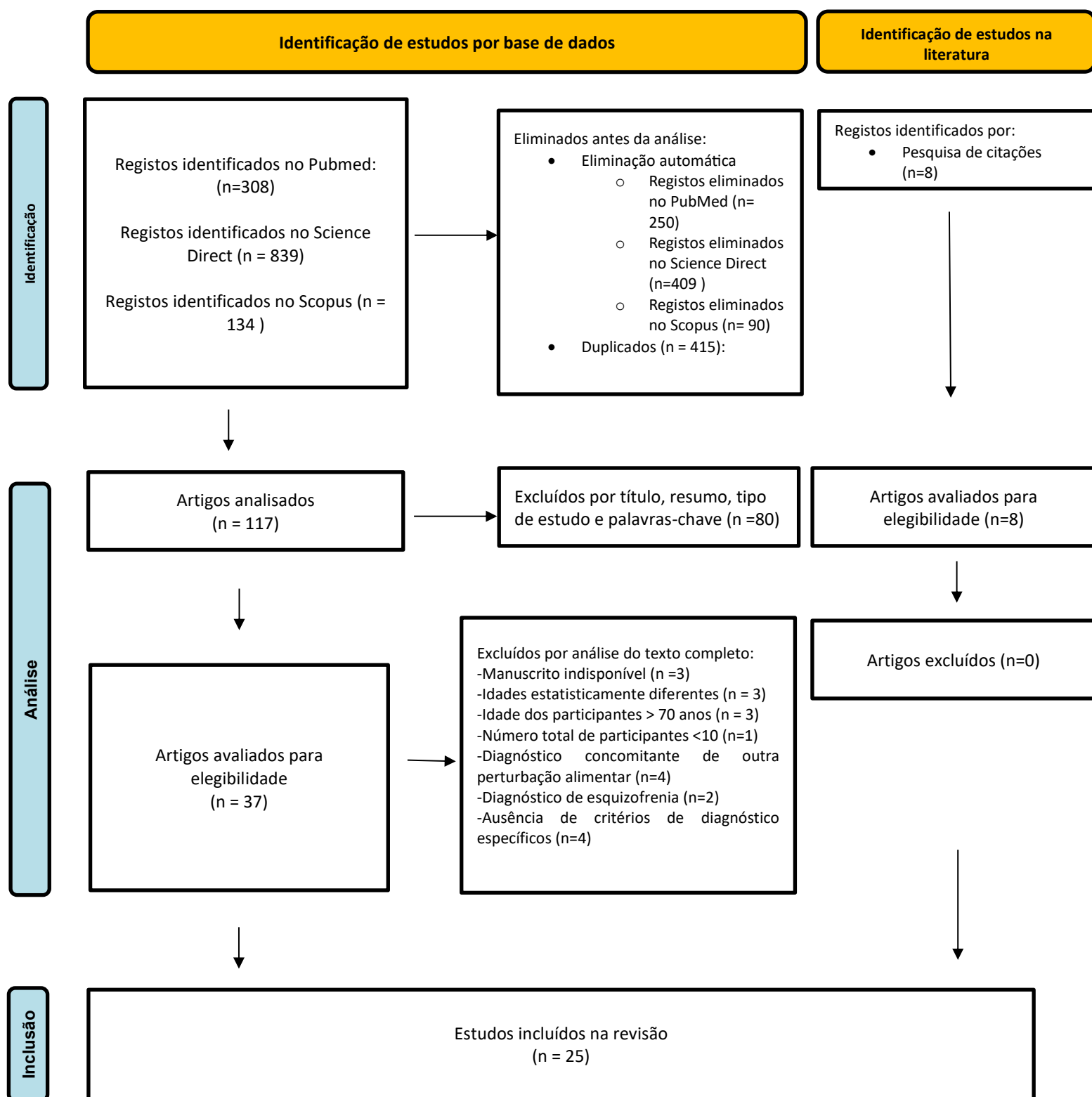


Figura 1 - Fluxograma PRISMA 2020 para revisões sistemáticas. Pesquisa e seleção.

Bibliografia

1. Bravender T, Bryant-Waugh R, Herzog D, et al. Classification of eating disturbance in children and adolescents: proposed changes for the DSM-V. *Eur Eat Disord Rev.* 2010;18(2):79-89. doi:10.1002/erv.994
2. Smink FR, van Hoeken D, Hoek HW. Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. *Curr Psychiatry Rep.* 2012;14(4):406-414. doi:10.1007/s11920-012-0282-y
3. Allen KL, Byrne SM, Oddy WH, Crosby RD. Early onset binge eating and purging eating disorders: course and outcome in a population-based study of adolescents. *J Abnorm Child Psychol.* 2013;41(7):1083-1096. doi:10.1007/s10802-013-9747-7
4. Gondoli DM, Corning AF, Salafia EH, Bucchianeri MM, Fitzsimmons EE. Heterosocial involvement, peer pressure for thinness, and body dissatisfaction among young adolescent girls. *Body Image.* 2011;8(2):143-148. doi:10.1016/j.bodyim.2010.12.005
5. STUNKARD AJ. Eating patterns and obesity. *Psychiatr Q.* 1959;33:284-295. doi:10.1007/BF01575455
6. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM.* Third Edition ed. Washington D/C, 1980.
7. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM.* Fourth Edition ed. Washington D/C, 1994.
8. Chao A. Binge eating in obese adolescents: an evolutionary concept analysis. *Nurs Forum.* 2014;49(3):189-199. doi:10.1111/nuf.12054
9. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5®).* Washington, D.C: American Psychiatric Publishing 2013.
10. Griffiths KR, Breukelaar IA, Harvie G, et al. Functional Connectivity Mechanisms Underlying Symptom Reduction Following Lisdexamfetamine Treatment in Binge-Eating Disorder: A Clinical Trial. *Biol Psychiatry Glob Open Sci.* 2023;4(1):317-325. Published 2023 Sep 9. doi:10.1016/j.bpsgos.2023.08.016
11. Reas DL, Grilo CM. Pharmacological treatment of binge eating disorder: update review and synthesis. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(10):1463-1478. doi:10.1517/14656566.2015.1053465
12. Schneider E, Martin E, Rotshtein P, et al. The effects of lisdexamfetamine dimesylate on eating behaviour and homeostatic, reward and cognitive processes in women with binge-eating symptoms: an experimental medicine study. *Transl Psychiatry.* 2022;12(1):9. Published 2022 Jan 10. doi:10.1038/s41398-021-01770-4
13. McElroy SL, Mitchell JE, Wilfley D, et al. Lisdexamfetamine Dimesylate Effects on Binge Eating Behaviour and Obsessive-Compulsive and Impulsive Features in Adults with Binge Eating Disorder. *Eur Eat Disord Rev.* 2016;24(3):223-231. doi:10.1002/erv.2418
14. Carbone EA, Caroleo M, Rania M, et al. An open-label trial on the efficacy and tolerability of naltrexone/bupropion SR for treating altered eating behaviours and weight loss in binge eating disorder. *Eat Weight Disord.* 2021;26(3):779-788. doi:10.1007/s40519-020-00910-x
15. Kessler RC, Berglund PA, Chiu WT, et al. The prevalence and correlates of binge eating disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Biol Psychiatry.* 2013;73(9):904-914. doi:10.1016/j.biopsych.2012.11.020
16. Hoek HW, van Hoeken D. Review of the prevalence and incidence of eating disorders. *Int J Eat Disord.* 2003;34(4):383-396. doi:10.1002/eat.10222
17. Mustelin L, Raevuori A, Hoek HW, Kaprio J, Keski-Rahkonen A. Incidence and weight trajectories of binge eating disorder among young women in the community. *Int J Eat Disord.* 2015;48(8):1106-1112. doi:10.1002/eat.22409

18. Stice E, Marti CN, Rohde P. Prevalence, incidence, impairment, and course of the proposed DSM-5 eating disorder diagnoses in an 8-year prospective community study of young women. *J Abnorm Psychol.* 2013;122(2):445-457. doi:10.1037/a0030679
19. Smink FR, van Hoeken D, Oldehinkel AJ, Hoek HW. Prevalence and severity of DSM-5 eating disorders in a community cohort of adolescents. *Int J Eat Disord.* 2014;47(6):610-619. doi:10.1002/eat.22316
20. Hilbert A. Psychological and medical treatments for binge-eating disorder: A research update. *Physiol Behav.* 2023;269:114267. doi:10.1016/j.physbeh.2023.114267
21. Grilo CM, White MA. Orlistat with behavioral weight loss for obesity with versus without binge eating disorder: randomized placebo-controlled trial at a community mental health center serving educationally and economically disadvantaged Latino/as. *Behav Res Ther.* 2013;51(3):167-175. doi:10.1016/j.brat.2013.01.002
22. Gasior M, Hudson J, Quintero J, Ferreira-Cornwell MC, Radewonuk J, McElroy SL. A Phase 3, Multicenter, Open-Label, 12-Month Extension Safety and Tolerability Trial of Lisdexamfetamine Dimesylate in Adults With Binge Eating Disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2017;37(3):315-322. doi:10.1097/JCP.0000000000000702
23. Robert SA, Rohana AG, Shah SA, Chinna K, Wan Mohamud WN, Kamaruddin NA. Improvement in binge eating in non-diabetic obese individuals after 3 months of treatment with liraglutide - A pilot study. *Obes Res Clin Pract.* 2015;9(3):301-304. doi:10.1016/j.orcp.2015.03.005
24. Pataky Z, Gasteyger C, Ziegler O, Rissanen A, Hanotin C, Golay A. Efficacy of rimonabant in obese patients with binge eating disorder. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2013;121(1):20-26. doi:10.1055/s-0032-1329957
25. Grilo CM, Lydecker JA, Fineberg SK, Moreno JO, Ivezaj V, Gueorguieva R. Naltrexone-Bupropion and Behavior Therapy, Alone and Combined, for Binge-Eating Disorder: Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry.* 2022;179(12):927-937. doi:10.1176/appi.ajp.20220267
26. Kessler RC, Berglund PA, Chiu WT, et al. The prevalence and correlates of binge eating disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Biol Psychiatry.* 2013;73(9):904-914. doi:10.1016/j.biopsych.2012.11.020
27. Hudson JI, Hiripi E, Pope HG Jr, Kessler RC. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication [published correction appears in *Biol Psychiatry.* 2012 Jul 15;72(2):164]. *Biol Psychiatry.* 2007;61(3):348-358. doi:10.1016/j.biopsych.2006.03.040
28. Fairburn CG, Cooper Z, Doll HA, Norman P, O'Connor M. The natural course of bulimia nervosa and binge eating disorder in young women. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(7):659-665. doi:10.1001/archpsyc.57.7.659
29. Goldschmidt AB, Le Grange D, Powers P, et al. Eating disorder symptomatology in normal-weight vs. obese individuals with binge eating disorder. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(7):1515-1518. doi:10.1038/oby.2011.24
30. Mitchell JE, King WC, Courcoulas A, et al. Eating behavior and eating disorders in adults before bariatric surgery. *Int J Eat Disord.* 2015;48(2):215-222. doi:10.1002/eat.22275
31. Merikangas KR, He JP, Burstein M, et al. Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication--Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010;49(10):980-989. doi:10.1016/j.jaac.2010.05.017
32. Guerdjikova AI, McElroy SL, Winstanley EL, et al. Duloxetine in the treatment of binge eating disorder with depressive disorders: a placebo-controlled trial. *Int J Eat Disord.* 2012;45(2):281-289. doi:10.1002/eat.20946

33. Greenberg BR, Harvey PD. Affective lability versus depression as determinants of binge eating. *Addict Behav.* 1987;12(4):357-361. doi:10.1016/0306-4603(87)90049-9
34. E. Stice E, Hayward C, Cameron RP, Killen JD, Taylor CB. Body-image and eating disturbances predict onset of depression among female adolescents: a longitudinal study. *J Abnorm Psychol.* 2000;109(3):438-444.
35. Heatherton TF, Baumeister RF. Binge eating as escape from self-awareness. *Psychol Bull.* 1991;110(1):86-108. doi:10.1037/0033-2909.110.1.86
36. Kaye WH, Bulik CM, Thornton L, Barbarich N, Masters K. Comorbidity of anxiety disorders with anorexia and bulimia nervosa. *Am J Psychiatry.* 2004;161(12):2215-2221. doi:10.1176/appi.ajp.161.12.2215
37. Hambleton A, Pepin G, Le A, et al. Psychiatric and medical comorbidities of eating disorders: findings from a rapid review of the literature. *J Eat Disord.* 2022;10(1):132. Published 2022 Sep 5. doi:10.1186/s40337-022-00654-2
38. Bazo Perez M, Hayes TB, Frazier LD. Beyond generalized anxiety: the association of anxiety sensitivity with disordered eating. *J Eat Disord.* 2023;11(1):173. Published 2023 Oct 2. doi:10.1186/s40337-023-00890-0
39. Jones-Corneille LR, Wadden TA, Sarwer DB, et al. Axis I psychopathology in bariatric surgery candidates with and without binge eating disorder: results of structured clinical interviews. *Obes Surg.* 2012;22(3):389-397. doi:10.1007/s11695-010-0322-9
40. Fornaro M, Mondin AM, Billeci M, et al. Psychopharmacology of eating disorders: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord.* 2023;338:526-545. doi:10.1016/j.jad.2023.06.068
41. Guerdjikova AI, Romo-Nava F, Blom TJ, Mori N, McElroy SL. Study protocol and rationale for a randomized, placebo-controlled trial of solriamfetol to treat binge eating disorder. *Contemp Clin Trials.* 2021;110:106587. doi:10.1016/j.cct.2021.106587
42. Brownley KA, Von Holle A, Hamer RM, La Via M, Bulik CM. A double-blind, randomized pilot trial of chromium picolinate for binge eating disorder: results of the Binge Eating and Chromium (BEACH) study. *J Psychosom Res.* 2013;75(1):36-42. doi:10.1016/j.jpsychores.2013.03.092
43. Grilo CM, Masheb RM, White MA, et al. Treatment of binge eating disorder in racially and ethnically diverse obese patients in primary care: randomized placebo-controlled clinical trial of self-help and medication. *Behav Res Ther.* 2014;58:1-9. doi:10.1016/j.brat.2014.04.002
44. Crone C, Fochtmann LJ, Attia E, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Eating Disorders. *Am J Psychiatry.* 2023;180(2):167-171. doi:10.1176/appi.ajp.23180001
45. Grilo CM, Lydecker JA, Morgan PT, Gueorguieva R. Naltrexone + Bupropion Combination for the Treatment of Binge-eating Disorder with Obesity: A Randomized, Controlled Pilot Study. *Clin Ther.* 2021;43(1):112-122.e1. doi:10.1016/j.clinthera.2020.10.010.
46. Rothman RB, Baumann MH, Dersch CM, et al. Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synapse.* 2001;39(1):32-41. doi:10.1002/1098-2396(20010101)39:1<32::AID-SYN5>3.0.CO;2-3
47. McElroy SL, Guerdjikova AI, Mori N, et al. Armodafinil in binge eating disorder: a randomized, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 2015;30(4):209-215. doi:10.1097/YIC.000000000000079
48. Heal DJ, Gosden J. What pharmacological interventions are effective in binge-eating disorder? Insights from a critical evaluation of the evidence from clinical trials. *Int J Obes (Lond).* 2022;46(4):677-695. doi:10.1038/s41366-021-01032-9

49. White MA, Grilo CM. Bupropion for overweight women with binge-eating disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(4):400-406. doi:10.4088/JCP.12m08071
50. Kobo-Greenhut A, Zohar-Beja A, Hadar L, et al. SipNose-topiramate: a potential novel approach to binge eating management. *J Eat Disord*. 2023;11(1):102. Published 2023 Jun 26. doi:10.1186/s40337-023-00825-9
51. Richards J, Bang N, Ratliff EL, et al. Successful treatment of binge eating disorder with the GLP-1 agonist semaglutide: A retrospective cohort study. *Obes Pillars*. 2023;7:100080. Published 2023 Jul 20. doi:10.1016/j.obpill.2023.100080
52. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10148):637-649. doi:10.1016/S0140-6736(18)31773-2
53. Farci AM, Piras S, Murgia M, et al. Disulfiram for binge eating disorder: an open trail. *Eat Behav*. 2015;16:84-87. doi:10.1016/j.eatbeh.2014.10.008
54. Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW. Neurobiology of food intake in health and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15(6):367-378. doi:10.1038/nrn3745
55. Morton GJ, Blevins JE, Williams DL, et al. Leptin action in the forebrain regulates the hindbrain response to satiety signals. *J Clin Invest*. 2005;115(3):703-710. doi:10.1172/JCI22081
56. Volkow ND, Wang GJ, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn Sci*. 2011;15(1):37-46. doi:10.1016/j.tics.2010.11.001
57. Billes SK, Greenway FL. Combination therapy with naltrexone and bupropion for obesity. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(11):1813-1826. doi:10.1517/14656566.2011.591382
58. Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, et al. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature*. 2001;411(6836):480-484. doi:10.1038/35078085
59. Peciña S, Berridge KC. Hedonic hot spot in nucleus accumbens shell: where do mu-opioids cause increased hedonic impact of sweetness?. *J Neurosci*. 2005;25(50):11777-11786. doi:10.1523/JNEUROSCI.2329-05.2005
60. Greenway FL, Dunayevich E, Tollefson G, et al. Comparison of combined bupropion and naltrexone therapy for obesity with monotherapy and placebo. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4898-4906. doi:10.1210/jc.2009-1350
61. Collins BN, Wileyto EP, Patterson F, et al. Gender differences in smoking cessation in a placebo-controlled trial of bupropion with behavioral counseling. *Nicotine Tob Res*. 2004;6(1):27-37. doi:10.1080/14622200310001656830
62. Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med*. 1997;337(17):1195-1202. doi:10.1056/NEJM199710233371703
63. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med*. 1999;340(9):685-691. doi:10.1056/NEJM199903043400903
64. Fossati R, Apolone G, Negri E, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of bupropion for smoking cessation in primary care. *Arch Intern Med*. 2007;167(16):1791-1797. doi:10.1001/archinte.167.16.1791
65. Anderson JW, Greenway FL, Fujioka K, Gadde KM, McKenney J, O'Neil PM. Bupropion SR enhances weight loss: a 48-week double-blind, placebo-controlled trial. *Obes Res*. 2002;10(7):633-641. doi:10.1038/oby.2002.86

66. Li SX, Perry KW, Wong DT. Influence of fluoxetine on the ability of bupropion to modulate extracellular dopamine and norepinephrine concentrations in three mesocorticolimbic areas of rats. *Neuropharmacology*. 2002;42(2):181-190. doi:10.1016/s0028-3908(01)00160-5
67. Jain AK, Kaplan RA, Gadde KM, et al. Bupropion SR vs. placebo for weight loss in obese patients with depressive symptoms. *Obes Res*. 2002;10(10):1049-1056. doi:10.1038/oby.2002.142
68. Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther*. 2015;145:43-57. doi:10.1016/j.pharmthera.2014.07.001
69. Grant JE, Valle S, Cavic E, Redden SA, Chamberlain SR. A double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine in the treatment of binge-eating disorder. *Int J Eat Disord*. 2019;52(7):786-794. doi:10.1002/eat.23078
70. Reas DL, Grilo CM. Review and meta-analysis of pharmacotherapy for binge-eating disorder. *Obesity* (Silver Spring). 2008;16(9):2024-2038. doi:10.1038/oby.2008.333
71. 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;57(3):301-309. doi:10.1016/j.biopsych.2004.11.002
72. Ricca V, Mannucci E, Mezzani B, et al. Fluoxetine and fluvoxamine combined with individual cognitive-behaviour therapy in binge eating disorder: a one-year follow-up study. *Psychother Psychosom*. 2001;70(6):298-306. doi:10.1159/000056270
73. Leombruni P, Lavagnino L, Gastaldi F, Vasile A, Fassino S. Duloxetine in obese binge eater outpatients: preliminary results from a 12-week open trial. *Hum Psychopharmacol*. 2009;24(6):483-488. doi:10.1002/hup.1040
74. Bernardi S, Pallanti S. Successful duloxetine treatment of a binge eating disorder: a case report. *J Psychopharmacol*. 2010;24(8):1269-1272. doi:10.1177/0269881108098822
75. Christensen RC, Averbuch RN. The use of duloxetine in chronic bulimia nervosa: a case report. *Psychiatry* (Edgmont). 2009;6(8):27-28.
76. Hazen E, Fava M. Successful treatment with duloxetine in a case of treatment refractory bulimia nervosa: a case report. *J Psychopharmacol*. 2006;20(5):723-724. doi:10.1177/0269881106060502
77. Noma S, Uwatoko T, Yamamoto H, Hayashi T. Effects of milnacipran on binge eating - a pilot study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008;4(1):295-300. doi:10.2147/ndt.s2505
78. El-Giamal N, de Zwaan M, Bailer U, Strnad A, Schüssler P, Kasper S. Milnacipran in the treatment of bulimia nervosa: a report of 16 cases. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2003;13(2):73-79. doi:10.1016/s0924-977x(02)00126-8
79. Malhotra S, King KH, Welge JA, Brusman-Lovins L, McElroy SL. Venlafaxine treatment of binge-eating disorder associated with obesity: a series of 35 patients. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(9):802-806. doi:10.4088/jcp.v63n0909
80. Martin WF, Correll CU, Weiden PJ, et al. Mitigation of Olanzapine-Induced Weight Gain With Samidorphan, an Opioid Antagonist: A Randomized Double-Blind Phase 2 Study in Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2019;176(6):457-467. doi:10.1176/appi.ajp.2018.18030280
81. Sun L, McDonnell D, von Moltke L. Pharmacokinetics and Short-term Safety of ALKS 3831, a Fixed-dose Combination of Olanzapine and Samidorphan, in Adult Subjects with Schizophrenia. *Clin Ther*. 2018;40(11):1845-1854.e2. doi:10.1016/j.clinthera.2018.09.002
82. Yeomans MR, Gray RW. Opioid peptides and the control of human ingestive behaviour. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002;26(6):713-728. doi:10.1016/s0149-7634(02)00041-6
83. Nathan PJ, Bullmore ET. From taste hedonics to motivational drive: central μ -opioid receptors and binge-eating behaviour. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12(7):995-1008. doi:10.1017/S146114570900039X

84. Davis C, Carter JC. Compulsive overeating as an addiction disorder. A review of theory and evidence. *Appetite*. 2009;53(1):1-8. doi:10.1016/j.appet.2009.05.018
85. Stunkard AJ, Wadden TA. Psychological aspects of severe obesity. *Am J Clin Nutr*. 1992;55(2 Suppl):524S-532S. doi:10.1093/ajcn/55.2.524s
86. Jacobs-Pilipski MJ, Wilfley DE, Crow SJ, et al. Placebo response in binge eating disorder. *Int J Eat Disord*. 2007;40(3):204-211. doi:10.1002/eat.20287
87. Swanson SA, Crow SJ, Le Grange D, Swendsen J, Merikangas KR. Prevalence and correlates of eating disorders in adolescents. Results from the national comorbidity survey replication adolescent supplement. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(7):714-723. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.22
88. Yager J. Binge eating disorder: the search for better treatments. *Am J Psychiatry*. 2008;165(1):4-6. doi:10.1176/appi.ajp.2007.07101541
89. Ziauddeen H, Chamberlain SR, Nathan PJ, et al. Effects of the mu-opioid receptor antagonist GSK1521498 on hedonic and consummatory eating behaviour: a proof of mechanism study in binge-eating obese subjects [published correction appears in *Mol Psychiatry*. 2014 Dec;19(12):1341]. *Mol Psychiatry*. 2013;18(12):1287-1293. doi:10.1038/mp.2012.154
90. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(12):CD001867. Published 2010 Dec 8. doi:10.1002/14651858.CD001867.pub3
91. Nathan PJ, O'Neill BV, Bush MA, et al. Opioid receptor modulation of hedonic taste preference and food intake: a single-dose safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic investigation with GSK1521498, a novel μ -opioid receptor inverse agonist. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(4):464-474. doi:10.1177/0091270011399577
92. Appolinario JC, Bacaltchuk J, Sichieri R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sibutramine in the treatment of binge-eating disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(11):1109-1116. doi:10.1001/archpsyc.60.11.1109
93. Wilfley DE, Crow SJ, Hudson JL, et al. Efficacy of sibutramine for the treatment of binge eating disorder: a randomized multicenter placebo-controlled double-blind study. *Am J Psychiatry*. 2008;165(1):51-58. doi:10.1176/appi.ajp.2007.06121970
94. James WP, Caterson ID, Coutinho W, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med*. 2010;363(10):905-917. doi:10.1056/NEJMoa1003114
95. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2111-2120. doi:10.1056/NEJMoa050156
96. Blom TJ, Mingione CJ, Guerdjikova AI, Keck PE Jr, Welge JA, McElroy SL. Placebo response in binge eating disorder: a pooled analysis of 10 clinical trials from one research group. *Eur Eat Disord Rev*. 2014;22(2):140-146. doi:10.1002/erv.2277
97. Blom TJ, Guerdjikova AI, McElroy SL. Placebo response and cessation in binge eating disorder: A pooled analysis of two randomized parallel-group clinical trials. *Eur Eat Disord Rev*. 2019;27(4):421-428. doi:10.1002/erv.2655
98. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *Bmj*. 2021;372:n160.
99. McElroy SL, Mitchell JE, Wilfley D, et al. Lisdexamfetamine Dimesylate Effects on Binge Eating Behaviour and Obsessive-Compulsive and Impulsive Features in Adults with Binge Eating Disorder. *Eur Eat Disord Rev*. 2016;24(3):223-231. doi:10.1002/erv.2418

100. Guerdjikova AI, Mori N, Blom TJ, et al. Lisdexamfetamine dimesylate in binge eating disorder: a placebo controlled trial. *Hum Psychopharmacol*. 2016;31(5):382-391. doi:10.1002/hup.2547
101. Robertson B, Wu J, Fant RV, Schnoll SH, McElroy SL. Assessment of Amphetamine Withdrawal Symptoms of Lisdexamfetamine Dimesylate Treatment for Adults With Binge-Eating Disorder. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2020;22(2):19m02540. Published 2020 Mar 26. doi:10.4088/PCC.19m02540
102. Sheehan DV, Gasior M, McElroy SL, Radewonuk J, Herman BK, Hudson J. Effects of Lisdexamfetamine Dimesylate on Functional Impairment Measured on the Sheehan Disability Scale in Adults With Moderate-to-severe Binge Eating Disorder: Results from Two Randomized, Placebo-controlled Trials. *Innov Clin Neurosci*. 2018;15(5-6):22-29.
103. Guerdjikova AI, Williams S, Blom TJ, Mori N, McElroy SL. Combination Phentermine-Topiramate Extended Release for the Treatment of Binge Eating Disorder: An Open-Label, Prospective Study. *Innov Clin Neurosci*. 2018;15(5-6):17-21.
104. Quilty LC, Allen TA, Davis C, Knyahnytska Y, Kaplan AS. A randomized comparison of long acting methylphenidate and cognitive behavioral therapy in the treatment of binge eating disorder. *Psychiatry Res*. 2019;273:467-474. doi:10.1016/j.psychres.2019.01.066
105. McElroy SL, Hudson JI, Grilo CM, et al. Efficacy and Safety of Dasotraline in Adults With Binge-Eating Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled, Flexible-Dose Clinical Trial. *J Clin Psychiatry*. 2020;81(5):19m13068. Published 2020 Sep 8. doi:10.4088/JCP.19m13068
106. Grilo CM, McElroy SL, Hudson JI, et al. Efficacy and safety of dasotraline in adults with binge-eating disorder: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose clinical trial. *CNS Spectr*. 2021;26(5):481-490. doi:10.1017/S1092852920001406
107. McElroy SL, Arnold LM, Shapira NA, et al. Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a randomized, placebo-controlled trial [published correction appears in *Am J Psychiatry*. 2003 Mar;160(3):612]. *Am J Psychiatry*. 2003;160(2):255-261. doi:10.1176/appi.ajp.160.2.255
108. McElroy SL, Hudson JI, Capece JA, et al. Topiramate for the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*. 2007;61(9):1039-1048. doi:10.1016/j.biopsych.2006.08.008
109. Claudino AM, de Oliveira IR, Appolinario JC, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of topiramate plus cognitive-behavior therapy in binge-eating disorder. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(9):1324-1332. doi:10.4088/jcp.v68n0901
110. McElroy SL, Shapira NA, Arnold LM, et al. Topiramate in the long-term treatment of binge-eating disorder associated with obesity [published correction appears in *J Clin Psychiatry*. 2005 Jan;66(1):138]. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(11):1463-1469. doi:10.4088/jcp.v65n1104
111. Jalloh M. Esketamine (Spravato) for Treatment-Resistant Depression. *Am Fam Physician*. 2020;101(6):339-340.
112. Cornett EM, Nemomsa MA, Turbeville B, et al. Midazolam nasal spray to treat intermittent, stereotypic episodes of frequent seizure activity: pharmacology and clinical role, a comprehensive review. *Health Psychol Res*. 2022;10(5):38536. Published 2022 Oct 12. doi:10.52965/001c.38536
113. Tepper SJ, Johnstone MR. Breath-powered sumatriptan dry nasal powder: an intranasal medication delivery system for acute treatment of migraine. *Med Devices (Auckl)*. 2018;11:147-156. Published 2018 May 3. doi:10.2147/MDER.S130900
114. Strickland JC, Marks KR, Smith KE, Ellis JD, Hobelmann JG, Huhn AS. Patient perceptions of higher-dose naloxone nasal spray for opioid overdose. *Int J Drug Policy*. 2022;106:103751. doi:10.1016/j.drugpo.2022.103751

115. van Bloemendaal L, Ten Kulve JS, la Fleur SE, Ijzerman RG, Diamant M. Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS. *J Endocrinol*. 2014;221(1):T1-T16. Published 2014 Mar 7. doi:10.1530/JOE-13-0414
116. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002;346(21):1623-1630. doi:10.1056/NEJMoa012908
117. Martin J, Wang ZQ, Zhang XH, et al. Chromium picolinate supplementation attenuates body weight gain and increases insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1826-1832. doi:10.2337/dc06-0254
118. Lydic ML, McNurlan M, Bembo S, Mitchell L, Komaroff E, Gelato M. Chromium picolinate improves insulin sensitivity in obese subjects with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006;86(1):243-246. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.11.069
119. Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA, Bhathena SJ, Canary JJ. Effects of supplemental chromium on patients with symptoms of reactive hypoglycemia. *Metabolism*. 1987;36(4):351-355. doi:10.1016/0026-0495(87)90206-x
120. Davidson JR, Abraham K, Connor KM, McLeod MN. Effectiveness of chromium in atypical depression: a placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2003;53(3):261-264. doi:10.1016/s0006-3223(02)01500-7
121. Docherty JP, Sack DA, Roffman M, Finch M, Komorowski JR. A double-blind, placebo-controlled, exploratory trial of chromium picolinate in atypical depression: effect on carbohydrate craving. *J Psychiatr Pract*. 2005;11(5):302-314. doi:10.1097/00131746-200509000-00004
122. Volpe SL, Huang HW, Larpadisorn K, Lesser II. Effect of chromium supplementation and exercise on body composition, resting metabolic rate and selected biochemical parameters in moderately obese women following an exercise program. *J Am Coll Nutr*. 2001;20(4):293-306. doi:10.1080/07315724.2001.10719050
123. Mitchell JE, Roerig J, Steffen K. Biological therapies for eating disorders. *Int J Eat Disord*. 2013;46(5):470-477. doi:10.1002/eat.22104
124. Barry D, Clarke M, Petry NM. Obesity and its relationship to addictions: is overeating a form of addictive behavior?. *Am J Addict*. 2009;18(6):439-451. doi:10.3109/10550490903205579
125. Zaru A, Maccioni P, Colombo G, Gessa GL. The dopamine β -hydroxylase inhibitor, nopicastat, suppresses chocolate self-administration and reinstatement of chocolate seeking in rats. *Br J Nutr*. 2013;110(8):1524-1533. doi:10.1017/S0007114513000743
126. Suh JJ, Pettinati HM, Kampman KM, O'Brien CP. The status of disulfiram: a half of a century later. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(3):290-302. doi:10.1097/01.jcp.0000222512.25649.08
127. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health [published correction appears in *Obes Res* 1998 Nov;6(6):464]. *Obes Res*. 1998;6 Suppl 2:51S-209S.
128. Bobbioni-Harsch E, Pataky Z, Makoundou V, et al. From metabolic normality to cardiometabolic risk factors in subjects with obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(10):2063-2069. doi:10.1038/oby.2012.69
129. Guerdjikova AI, Walsh B, Shan K, Halseth AE, Dunayevich E, McElroy SL. Concurrent Improvement in Both Binge Eating and Depressive Symptoms with Naltrexone/Bupropion Therapy in Overweight or Obese Subjects with Major Depressive Disorder in an Open-Label, Uncontrolled Study. *Adv Ther*. 2017;34(10):2307-2315. doi:10.1007/s12325-017-0613-9
130. Anderson JW, Greenway FL, Fujioka K, Gadde KM, McKenney J, O'Neil PM. Bupropion SR enhances weight loss: a 48-week double-blind, placebo- controlled trial. *Obes Res*. 2002;10(7):633-641. doi:10.1038/oby.2002.86

131. Witkamp RF. Current and future drug targets in weight management. *Pharm Res.* 2011;28(8):1792-1818. doi:10.1007/s11095-010-0341-1
132. Valbrun LP, Zvonarev V. The Opioid System and Food Intake: Use of Opiate Antagonists in Treatment of Binge Eating Disorder and Abnormal Eating Behavior. *J Clin Med Res.* 2020;12(2):41-63. doi:10.14740/jocmr4066
133. Patel DK, Stanford FC. Safety and tolerability of new-generation anti-obesity medications: a narrative review. *Postgrad Med.* 2018;130(2):173-182. doi:10.1080/00325481.2018.1435129
134. Halpern B, Mancini MC. Safety assessment of combination therapies in the treatment of obesity: focus on naltrexone/bupropion extended release and phentermine-topiramate extended release. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(1):27-39. doi:10.1080/14740338.2017.1247807
135. Reas DL, Grilo CM. Psychotherapy and Medications for Eating Disorders: Better Together?. *Clin Ther.* 2021;43(1):17-39. doi:10.1016/j.clinthera.2020.10.006
136. Wilfley DE, Crow SJ, Hudson JI, et al. Efficacy of sibutramine for the treatment of binge eating disorder: a randomized multicenter placebo-controlled double-blind study. *Am J Psychiatry.* 2008;165(1):51-58. doi:10.1176/appi.ajp.2007.06121970
137. Grilo CM, Masheb RM, Wilson GT. Rapid response to treatment for binge eating disorder. *J Consult Clin Psychol.* 2006;74(3):602-613. doi:10.1037/0022-006X.74.3.602
138. Anderson JW, Greenway FL, Fujioka K, Gadde KM, McKenney J, O'Neil PM. Bupropion SR enhances weight loss: a 48-week double-blind, placebo-controlled trial. *Obes Res.* 2002;10(7):633-641. doi:10.1038/oby.2002.86
139. Grilo CM, Crosby RD, Wilson GT, Masheb RM. 12-month follow-up of fluoxetine and cognitive behavioral therapy for binge eating disorder. *J Consult Clin Psychol.* 2012;80(6):1108-1113. doi:10.1037/a0030061
140. Celio AA, Wilfley DE, Crow SJ, Mitchell J, Walsh BT. A comparison of the binge eating scale, questionnaire for eating and weight patterns-revised, and eating disorder examination questionnaire with instructions with the eating disorder examination in the assessment of binge eating disorder and its symptoms. *Int J Eat Disord.* 2004;36(4):434-444. doi:10.1002/eat.20057
141. Heal DJ, Smith SL. Prospects for new drugs to treat binge-eating disorder: Insights from psychopathology and neuropharmacology. *J Psychopharmacol.* 2022;36(6):680-703. doi:10.1177/026988112111032475
142. Ward K, Citrome L. Lisdexamfetamine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and clinical efficacy, safety, and tolerability in the treatment of binge eating disorder. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(2):229-238. doi:10.1080/17425255.2018.1420163
143. Johnson DB, Quick J. Topiramate and Phentermine. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; March 27, 2023.
144. Verghese C, Abdijadid S. Methylphenidate. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; January 2, 2023.
145. Darwish M, Kirby M, Robertson P Jr, Hellriegel ET. Interaction profile of armodafinil with medications metabolized by cytochrome P450 enzymes 1A2, 3A4 and 2C19 in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(1):61-74. doi:10.2165/00003088-200847010-00006
146. Fariba KA, Saadabadi A. Topiramate. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; January 31, 2023.
147. Smits MM, Van Raalte DH. Safety of Semaglutide [published correction appears in *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Nov 10;12:786732]. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:645563. Published 2021 Jul 7. doi:10.3389/fendo.2021.645563
148. Porter DJ, Raymond LW, Anastasio GD. Chromium: friend or foe?. *Arch Fam Med.* 1999;8(5):386-390. doi:10.1001/archfami.8.5.386

149. Stokes M, Patel P, Abdijadid S. Disulfiram. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; March 21, 2024.
150. Huecker MR, Smiley A, Saadabadi A. Bupropion. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; April 9, 2023.
151. D'Agostino A, English CD, Rey JA. Vortioxetine (brintellix): a new serotonergic antidepressant. *P T*. 2015;40(1):36-40.
152. Messiha FS. Fluoxetine: adverse effects and drug-drug interactions. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1993;31(4):603-630. doi:10.3109/15563659309025765
153. Dhaliwal JS, Spurling BC, Molla M. Duloxetine. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 29, 2023.
154. Theriot J, Sabir S, Azadfard M. Opioid Antagonists. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 21, 2023.
155. Bansal AB, Patel P, Al Khalili Y. Orlistat. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 14, 2024.
156. Sherman MM, Ungureanu S, Rey JA. Naltrexone/Bupropion ER (Contrave): Newly Approved Treatment Option for Chronic Weight Management in Obese Adults. *P T*. 2016;41(3):164-172.
157. Lonneman DJ Jr, Rey JA, McKee BD. Phentermine/Topiramate extended-release capsules (qsymia) for weight loss. *P T*. 2013;38(8):446-452.
158. McElroy SL, Guerdjikova AI, Blom TJ, et al. A placebo-controlled pilot study of the novel opioid receptor antagonist ALKS-33 in binge eating disorder. *Int J Eat Disord*. 2013;46(3):239-245. doi:10.1002/eat.22114

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

