



**INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE CIÊNCIAS DA
VIDA E DA NATUREZA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
BIOCIÊNCIAS**

**ANÁLISE DOS EFEITOS DA SIBUTRAMINA SOBRE PADRÃO DE SONO, QUALIDADE
DE VIDA, ANSIEDADE, SINTOMAS DEPRESSIVOS E CONCENTRAÇÕES DE
MICRONUTRIENTES ENTRE PACIENTES OBESOS**

GISLÂINE VERÔNICA DA SILVA

Foz do Iguaçu, Estado do Paraná

2022

**ANÁLISE DOS EFEITOS DA SIBUTRAMINA SOBRE PADRÃO DE SONO, QUALIDADE
DE VIDA, ANSIEDADE, SINTOMAS DEPRESSIVOS E CONCENTRAÇÕES DE
MICRONUTRIENTES ENTRE PACIENTES OBESOS**

GISLÂINE VERÔNICA DA SILVA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, do Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências.

Foz do Iguaçu, Estado do Paraná

2022

GISLAINE VERÔNICA DA SILVA

ANÁLISE DOS EFEITOS DA SIBUTRAMINA SOBRE PADRÃO DE SONO, QUALIDADE DE VIDA, ANSIEDADE, SINTOMAS DEPRESSIVOS E CONCENTRAÇÕES DE MICRONUTRIENTES ENTRE PACIENTES OBESOS

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, do Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Thiago Luis de Andrade Barbosa

Orientador

UNILA

Dr. Cezar Rangel Pestana

Examinador

UNILA

Dr. Fábio de Mello

Examinador

UDC

Foz do Iguaçu, Estado do Paraná, 13 de dezembro de 2022.

Catálogo elaborado pelo Setor de Tratamento da Informação
Catálogo de Publicação na Fonte. UNILA - BIBLIOTECA LATINO-AMERICANA - PTI

S586a

Silva, Gislaine Verônica da.

Análise dos efeitos da sibutramina sobre padrão de sono, qualidade de vida, ansiedade, sintomas depressivos e concentrações de micronutrientes entre pacientes obesos / Gislaine Verônica da Silva-Foz do Iguaçu, 2022.

171 fls.: il.

Universidade Federal da Integração Latino-Americana, CICV (Centro Interdisciplinar de Ciências da Vida), Programa de Pós-Graduação em Biociências.

Orientador: Dr. Thiago Luis de Andrade Barbosa.

Coorientador: Dr. Francisney Pinto do Nascimento.

1. Obesidade. 2. Moderadores de apetite. 3. Micronutrientes. 4. Depressão mental. 5. Ansiedade. I. Barbosa, Thiago Luis de Andrade. II. Nascimento, Francisney Pinto do. III. Título.

CDU 613.2

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Carlos (*in memoriam*) e Teresinha, e, também, a minha irmã Edilaine, pelo amor e dedicação que sempre tiveram comigo, por sempre me ensinarem o caminho do bem.

Ao meu marido Felipe, que me acompanhou nos momentos de alegria, mas principalmente nos momentos de tensão, me incentivando sempre, mesmo que isso significasse a minha reclusão. Agradeço as minhas filhas, Lara, Isis e Yasmin, que me acompanharam, ainda em formação e que me inspiram a lutar pelos nossos ideais.

A todos os pacientes envolvidos nessa pesquisa, aos meus colegas de trabalho, em especial a psicóloga Camila Sueli Trevisan e a médica Sirlei Pezzini Rodrigues que, com muita ética, auxiliaram nos processos necessários condizentes com sua área de atuação. Agradeço ainda a minha amiga Adarlete que me auxiliou quando precisei.

Ao meu orientador, Dr. Thiago, pela oportunidade em realizar este trabalho, pela confiança, por me atender sempre com tanta paciência, a você minha admiração pelo seu imenso conhecimento e por me passar tanta tranquilidade durante minha jornada, enquanto pós-graduanda. Ao meu coorientador; Dr. Francisney Pinto do Nascimento também pela confiança e pela compreensão. As suas críticas construtivas, as discussões e reflexões foram fundamentais ao longo de todo o percurso

Sou grata a esta Universidade, a todos os professores e demais profissionais do programa de pós-graduação em Biociências.

SILVA, Gislaine Verônica. 2022. **Análise dos efeitos da sibutramina no padrão de sono, qualidade de vida, ansiedade, sintomas depressivos e concentrações de micronutrientes em pacientes obesos**. Orientadores: BARBOSA, Thiago Luís de Andrade (orientador); NASCIMENTO, Francisney Pinto do (coorientador). 171 f. Dissertação (Mestrado) - PPG-BC (Programa de Pós-Graduação em Biociências), UNILA (Universidade Federal da Integração Latino-Americana), Foz do Iguaçu-PR.

RESUMO

A obesidade é considerada a pandemia do século XXI e um preocupante problema de saúde pública. É tida como uma doença crônica e está associada ao desenvolvimento de grande número de distúrbios endócrinos e metabólicos. Atualmente, tem crescido o número de prescrições de inibidores do apetite, destacando-se a sibutramina. Com isso, tem se questionado o impacto desses fármacos no perfil nutricional de micronutrientes, na ansiedade, depressão e sono em pacientes obesos. Este estudo analisou o efeito da sibutramina sobre padrão de sono, qualidade de vida, ansiedade, sintomas depressivos, concentrações de micronutrientes e perfil lipídico entre pacientes obesos. Realizou-se estudo de série de casos no qual se comparou os dados obtidos anteriormente ao uso do fármaco (Tempo 0) e após o uso do mesmo (T 30, T 60 e T 90). Participaram do estudo, nove indivíduos obesos atendidos pelo Serviço Único de Saúde (SUS), por endocrinologista e clínico geral, com indicação para o uso da sibutramina. Foram investigados os seguintes micronutrientes: magnésio, zinco, selênio, ácido fólico, sódio, potássio, cálcio, fósforo, ferro, vitaminas A, D, B12 (cobalamina), B6 (piridoxina), B1 (tiamina), além de perfil lipídico. Os desfechos foram dados através dos seguintes instrumentos: escala de avaliação de depressão de Hamilton (HAM-D), escala de classificação de ansiedade de Hamilton (HAM-A), inventário de Beck (IBD), questionário de qualidade de vida (SF36), índice de qualidade de sono de Pittsburgh (PSQI-BR) e questionário de frequência alimentar (QFA), juntamente com resultados observados nos exames laboratoriais. Entre os resultados, verificou-se que a terapia medicamentosa não influenciou significativamente nos níveis plasmáticos do perfil lipídico. No entanto, em relação ao intervalo entre P25 e P75 detectou-se maior retração para VLDL- colesterol de 71,4 % e o colesterol Não HDL apresentou maior média da diferença dos dois tempos com redução de 9,1 mg/dL no período. Dentre as vitaminas B1, B12 e ácido fólico, houve algum decréscimo em seus níveis no T90, porém, as vitaminas B12 e B6 sofreram impacto mais relevante com uso da medicação, com declínio de 48,3 pg/mL ($p= 0,053$) e de 11,5 mg/dL ($p= 0,053$), respectivamente, em T90. Para os minerais estudados; apenas zinco ($p= 0,057$) e ferro ($p= 0,062$) mostraram aumentos relevantes (11,6 $\mu\text{g/dL}$, 20,7 $\mu\text{g/dL}$) em T90, ao contrário do sódio ($p= 0,034$) que teve uma redução de 2,0 mEq/mol. Alterações importantes foram vistas sobre a análise do consumo alimentar de alimentos processados e ultra processados. As mulheres que apresentaram traços de depressão, foi observado diferença significativa na frequência de consumo de alimentos processados em T90 ($p= 0,026$). Em relação ao padrão do sono, houve significância estatística somente na frequência do consumo de alimentos minimamente processados no período de T90 ($p= 0,035$), sendo maior entre aqueles com qualidade ruim do sono. Os aspectos funcionais vistos na escala SF36, não sofreram interferência com o consumo de alimentos industrializados.

Palavras-chave: obesidade; anorexígenos; micronutrientes; depressão; ansiedade.

SILVA, Gislaine Verônica. 2022. **Análisis de los efectos de la sibutramina sobre el patrón de sueño, la calidad de vida, la ansiedad, los síntomas depresivos y las concentraciones de micronutrientes en pacientes obesos.** Asesores: BARBOSA, Thiago Luis de Andrade (asesor); NASCIMENTO, Francisney Pinto do (co-asesor). 171 h. *Disertación (Maestría) - PPG-BC (Programa de Postgrado en Biociencias), UNILA (Universidad Federal de la Integración Latinoamericana), Foz do Iguaçu-PR.*

RESUMEN

La obesidad se considera la pandemia del siglo XXI y un problema de salud pública preocupante. Se considera una enfermedad crónica y se asocia con el desarrollo de una gran cantidad de trastornos endocrinos y metabólicos. Actualmente, el número de prescripciones de inhibidores del apetito ha crecido, destacando la sibutramina. Con esto, se ha cuestionado el impacto de estos medicamentos en el perfil nutricional de micronutrientes, ansiedad, depresión y sueño en pacientes obesos. Este estudio analizó el efecto de la sibutramina sobre el patrón de sueño, la calidad de vida, la ansiedad, los síntomas depresivos, las concentraciones de micronutrientes y el perfil de lípidos entre los pacientes obesos. Hubo una serie de estudio de casos en los que se compararon los datos obtenidos antes del uso del fármaco (Tiempo 0) y después de su uso (T 30, T 60 y T 90). Nueve individuos obesos al que asistieron el Servicio de Salud único (SUS), endocrinólogo y médico general, con indicación del uso de sibutramina. Se investigaron los siguientes micronutrientes: magnesio, zinc, selenio, ácido fólico, sodio, potasio, calcio, fósforo, hierro, vitaminas A, D, B12 (cobalamina B6 (piridoxina), B1 (tiamina) y perfil lipídico y lipídico. Los resultados se administraron a través de los siguientes instrumentos: Escala de evaluación de depresión de Hamilton (HAM-D), Escala de clasificación de ansiedad de Hamilton (HAM-A), Inventario de Beck (EII), Cuestionario de calidad de vida (SF36), Pittsburgh Sleep Calidad del sueño (PSQI- Br) y cuestionario de frecuencia de alimentos (QFA), junto con los resultados observados en las pruebas de laboratorio. Entre los resultados, se encontró que la terapia farmacológica no influyó significativamente en los niveles plasmáticos del perfil lipídico. Sin embargo, en relación con el intervalo entre p25 y p75, se detectó una retracción más alta para el 71.4 % de colesterol VLDL y el colesterol no HDL mostró un promedio más alto de la diferencia dos veces con una reducción de 9.1 mg/dL en el período. Entre las vitaminas B1, B12 y el ácido fólico, hubo cierta disminución en sus niveles en el T90, pero las vitaminas B12 y B6 fueron más relevantes para el uso de medicamentos, disminuyendo 48.3 pg/ml ($P = 0.053$) y de 11.5 mg/dl ($P = 0.053$), respectivamente, en T90. Para los minerales estudiados; Solo el zinc ($p = 0.057$) y el hierro ($p = 0.062$) mostraron aumentos relevantes (11, 6 $\mu\text{g/dL}$, 20.7 $\mu\text{g/dl}$) en T90, a diferencia de sodio ($P = 0.034$) que tuvo una reducción de 2, 0 mEq/ mol. Se observaron cambios importantes en el análisis del consumo de alimentos de alimentos procesados y ultra procesados. Se observó mujeres que tenían rastros de depresión, se observó una diferencia significativa en la frecuencia de consumo de alimentos procesados en T90 ($P = 0.026$). Con respecto al patrón de sueño, había significación estadística solo en la frecuencia del consumo de alimentos mínimamente procesados en el período de T90 ($P = 0.035$), siendo más alto entre aquellos con mala calidad del sueño. Los aspectos funcionales observados en la escala SF36 no han sido interferencias con el consumo de alimentos procesados.

Palabras clave: obesidad; anoréxico; micronutrientes; depresión; ansiedad.

SILVA, Gislaine Verônica. 2022. ***Analysis of the effects of sibutramine on sleep pattern, quality of life, anxiety, depressive symptoms and micronutrient concentrations among obese patients.*** BARBOSA, Thiago Luis de Andrade (advisor); LAST NAME, NASCIMENTO, Francisney Pinto do (co-advisor). 171 s. Master's thesis (Master's degree) - PPG-BC (Graduate Program in Biosciences), UNILA (Federal University of Latin American Integration), Foz do Iguaçu-PR.

ABSTRACT

Obesity is considered the pandemic of the 21st century and a worrying public health problem. It is considered a chronic disease and is associated with the development of a large number of endocrine and metabolic disorders. Currently, the number of prescriptions for appetite suppressants has grown, with sibutramine standing out. Therefore, the impact of these drugs on the nutritional profile of micronutrients, anxiety, depression and sleep in obese patients has been questioned. This study analyzed the effect of sibutramine on sleep pattern, quality of life, anxiety, depressive symptoms, micronutrient concentrations and lipid profile among obese patients. A case series study was carried out in which the data obtained before the use of the drug (Time 0) and after its use (T 30, T 60 and T 90) were compared. Nine obese individuals attended by the Unified Health Service (SUS), an endocrinologist and general practitioner, with indication for the use of sibutramine, participated in the study. The following micronutrients were investigated: magnesium, zinc, selenium, folic acid, sodium, potassium, calcium, phosphorus, iron, vitamins A, D, B12 (cobalamin), B6 (pyridoxine), B1 (thiamine), in addition to the lipid profile. Outcomes were given using the following instruments: Hamilton depression rating scale (HAM-D), Hamilton anxiety rating scale (HAM-A), Beck inventory (IBD), quality of life questionnaire (SF36), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-BR) and Food Frequency Questionnaire (FFQ), along with results observed in laboratory tests. Among the results, it was found that drug therapy did not significantly influence the plasma levels of the lipid profile. However, in relation to the interval between P25 and P75, a greater retraction was detected for VLDL-cholesterol of 71.4% and Non-HDL cholesterol presented a higher average of the difference between the two times with a reduction of 9.1 mg/dL in the period. Among vitamins B1, B12 and folic acid, there was some decrease in their levels at T90, however, vitamins B12 and B6 suffered a more relevant impact with medication use, with a decline of 48.3 pg/mL ($p = 0.053$) and of 11.5 mg/dL ($p = 0.053$), respectively, at T90. For the minerals studied; only zinc ($p = 0.057$) and iron ($p = 0.062$) showed significant increases (11.6 $\mu\text{g/dL}$, 20.7 $\mu\text{g/dL}$) at T90, unlike sodium ($p = 0.034$) which had a reduction of 2.0 mEq/mol. Important changes were seen in the analysis of food consumption of processed and ultra-processed foods. For women who showed signs of depression, a significant difference was observed in the frequency of consumption of processed foods at T90 ($p = 0.026$). Regarding the sleep pattern, there was statistical significance only in the frequency of consumption of minimally processed foods in the T90 period ($p = 0.035$), being higher among those with poor sleep quality. The functional aspects seen in the SF36 scale did not suffer interference with the consumption of processed foods.

Keywords: *obesity; anorectics; micronutrients; depression; anxiety.*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Série histórica de excesso de peso e obesidade em adultos no Paraná entre 2008 a 2020.....	19
Figura 2. Prevalência de sobrepeso e obesidade no ano de 2008/2009	20
Figura 3. Prevalência de sobrepeso e obesidade no ano de 2019	20
Figura 4. Diagrama esquemático que confere a definição de obesidade.....	25
Figura 5. O lado esquerdo mostra a via de sinalização anorexígena, enquanto a sinalização orexígena é mostrada no painel direito.....	28
Figura 6. Adipocitocinas e inflamação metabólica no tecido adiposo	31
Figura 7. Visão geral das vias biológicas compartilhadas que influenciam a depressão e a obesidade	38
Figura 8. Neurônios e astrócitos podem representar alvos de processos inflamatórios dependentes de NLRP3, levando à promoção de distúrbios neurocognitivos	42
Figura 9. Vias envolvidas na comunicação bidirecional entre a microbiota intestinal e o cérebro.....	48
Figura 10. Distribuição da amostra	62

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Classificação de obesidade de acordo com a OMS.....	17
Quadro 2. Procedimentos bioquímicos segundo a metodologia	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Análise descritiva do perfil lipídico das participantes nos períodos T0 e T90, Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022.....	69
Tabela 2. Comparação dos níveis lipídicos das participantes nos períodos T0 e T90, Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022.....	70
Tabela 3. Análise descritiva do perfil de micronutrientes (vitaminas) das participantes nos períodos T0 e T90, Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022.....	71
Tabela 4. Comparação dos níveis séricos de vitaminas das participantes nos períodos T0 e T90, Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022	71
Tabela 5. Análise descritiva do perfil de micronutrientes (minerais) das participantes nos períodos T0 e T90, Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022.....	72
Tabela 6. Comparação dos níveis séricos de eletrólitos das participantes nos períodos T0 e T90, Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022	72
Tabela 7. Análise descritiva dos escores de frequência alimentar ao longo dos períodos (T0 a T90) entre as participantes, Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022	73
Tabela 8. Comparação dos escores de frequência alimentar ao longo dos períodos (T0 a T90) entre as participantes, Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022	75
Tabela 9. Comparação entre os escores de ansiedade (HMA-A) ao longo do tempo (T0 a T90) entre participantes Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022.....	76
Tabela 10. Correlação entre escore de ansiedade (HAM-A) e frequência alimentar entre as participantes ao longo dos períodos (T0 a T90), Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022.....	77
Tabela 11. Análise bivariada entre escore ansiedade (HAM-A) e frequência alimentar ao longo dos períodos (T0 a T90) entre as participantes, Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022.....	77
Tabela 12. Comparação entre os escores de depressão (HAM-D) ao longo do tempo (T0 a T90) entre participantes Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022.....	78
Tabela 13. Correlação entre escore de depressão (HAM-D) e frequência alimentar entre as participantes ao longo dos períodos (T0 a T90), Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022.....	78
Tabela 14. Análise bivariada entre escore de depressão (HAM-D) e frequência alimentar entre as participantes, Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022	79

Tabela 15. Comparação entre os escores de depressão (BDI) ao longo do tempo (T0 a T90) entre participantes Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022	80
Tabela 16. Correlação entre escore de depressão (BDI) e frequência alimentar entre as participantes ao longo dos períodos (T0 a T90), Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022.....	80
Tabela 17. Análise bivariada entre escore de depressão (BDI) e frequência alimentar ao longo dos períodos (T0 a T90) entre as participantes, Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022.....	81
Tabela 18. Comparação entre os escores de padrão de sono (PSQI) ao longo do tempo (T0 a T90) entre participantes Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022.....	81
Tabela 19. Correlação entre padrão de sono (PSQI) e frequência alimentar entre as participantes, Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022	82
Tabela 20. Comparação entre os escores de ansiedade (PSQI) ao longo do tempo (T0 a T90) entre participantes Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022.....	82
Tabela 21. Análise descritiva dos domínios SF-36 ao longo dos períodos (T0 a T90) entre as participantes, Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022.....	85
Tabela 22. Correlação entre qualidade de vida (SF-36) e frequência alimentar entre as participantes, Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022	86

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1,25 (OH) 2D	1,25-di-hidroxitamina D
11 β HSD1	11 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1
5HT	5-hidroxitriptamina
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância NA
ATP	Adenosina trifosfato
B1	Tiamina
B2	Riboflavina
B6	Piridoxina
BBB	Barreira hematoencefálica
CA	Cálcio
CC	Circunferência da cintura
CCL2/MCP1	Ligante CC quimiocina 2
CE	Consumo de energia
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CHO	Carboidrato
CM	Centímetros
CO2	Dióxido de carbono
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CRH	Corticotrofina
CRM	Conselho Regional de Medicina
CRN	Conselho Regional de Nutrição
CRP	Conselho Regional de Psicologia
CX3CL	Fractalquina
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
FA	Ácido Fólico
FE	Ferro
GE	Gasto energético
HAM-A	Escala de Classificação de Ansiedade de Hamilton
HAM- D	Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton
HDL	lipoproteína de alta densidade
HPA	Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal
IL1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6

IL8	Interleucina 8
IMC	Índice de massa corporal
IR	Instrumentos referidos
K	Potássio
KCAL	Quilocaloria
KG	Quilograma
KG/M ²	Quilograma por metro quadrado
KJ	Kilojoule
LPS	Lipopolissacarídeo
MG	Magnésio
MG	Miligramas
mRNA	RNA mensageiro
NA	Sódio
NA	Noradrenalina
NHANES	The National Health and Nutrition Examination Survey
NMDA	N-metil-D-aspartato
OB	Obesidade
OMS	Organização Mundial de Saúde
P	Fósforo
PAI-1	Inibidor de ativador de plasminogênio
PCR	Proteína C reativa
PUFA n3	Ácidos graxos poli-insaturados
PVN	Núcleo hipotalâmico paraventricular
RCQ	Relação cintura quadril
ROS	Espécies reativas de oxigênio
SNC	Sistema nervoso central
SUS	Serviço Único de Saúde
TA	Tecido adiposo
TAB	Tecido adiposo branco
TABE	Tecido adiposo bege
TAG	Triacilglicerol
TNF α	Fator de necrose tumoral alfa
UBS	Unidade Básica de Saúde
UPC	Proteína desacopladora

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
1.1 Referencial teórico	17
1.1.1 Aspectos gerais da obesidade	17
1.1.2 Epidemiologia da Obesidade	19
1.1.3 Metabolismo e Gasto Energético	22
1.1.4 Mecanismos Centrais e Periféricos: Fome e saciedade	26
1.1.5 Morfologia do Tecido adiposo	29
1.1.6 Inflamação e complicações metabólicas na expansão do tecido adiposo	31
1.1.7 Estado nutricional em indivíduos com sobrepeso ou obesidade	33
1.1.8 Obesidade e saúde mental	37
1.1.8.1 Eixo hipotálamo hipófise adrenal	39
1.1.8.2 Ativação imunoinflamatória	41
1.1.8.3 Genética	44
1.1.8.4 Microbioma	46
1.1.9 Influência dos micronutrientes sobre a saúde mental	49
1.1.10 Farmacoterapia na obesidade	53
1.1.11 Sibutramina e transtornos psíquicos	54
1.1.12 Deficiências nutricionais no uso de fármacos para obesidade	56
2. JUSTIFICATIVA	57
3. OBJETIVOS	58
3.1 Geral	58
3.2 Específicos	58
4. MATERIAIS E MÉTODOS	59
4.1 Tipo de Pesquisa	59
4.2 Cenário do Estudo	59
4.3 Participantes	59
4.3.1 Critérios de inclusão	59
4.3.2 Critérios de exclusão	60
4.4 Estratégia de Coleta de Dados	61
4.4.1 Variáveis bioquímicas	61
4.4.2 Desenho Experimental	63
4.4.3 Instrumentos de Coleta	64
4.4.3.1 Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D)	64
4.4.3.2 Escala de Classificação de Ansiedade de Hamilton (HAM-A)	65

4.4.3.3 Inventário de Depressão de Beck (BDI).....	65
4.4.3.4 Questionário de Qualidade de Vida SF36.....	66
4.4.3.5 Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI-BR).....	66
4.4.3.6 Questionário de Frequência Alimentar (QFA).....	67
4.4.4 Análise Estatística.....	67
4.5 Questões Éticas	68
5. RESULTADOS	70
5.1 Análise de Perfil Lipídico	70
5.2 Análise dos níveis séricos vitaminas.....	71
5.3 Avaliação dos níveis séricos de minerais.....	72
5.4 Análise do escore de frequência alimentar	74
5.5 Análise do escore de frequência alimentar e ansiedade	77
5.6 Análise do escore de frequência alimentar e depressão HAM-D.....	78
5.7 Análise de escore de frequência alimentar e traços de depressão – BDI.....	80
5.8 Análise da frequência alimentar e Padrão de Sono	82
5.9 Análise da qualidade vida e frequência de consumo alimentar.....	84
6 DISCUSSÃO	88
6.1 Níveis séricos de vitaminas e uso de sibutramina.....	90
6.2 Níveis séricos de minerais e uso de sibutramina.....	96
6.3 Efeitos da sibutramina na frequência de consumo alimentar, níveis de ansiedade, depressão, padrão de sono e qualidade de vida.....	102
7 CONCLUSÕES	115
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	116
APÊNDICES.....	145
Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	145
ANEXOS	151
Anexo A – Escala de Hamilton (HAM-D)	151
Anexo B – Escala de Hamilton (HAM-A)	154
Anexo C – Inventário de depressão de Beck (BDI).....	155
Anexo D – Versão brasileira do questionário de qualidade de vida -SF-36.....	157
Anexo E – Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI-BR).....	160
Anexo F – Questionário de Frequência Alimentar (QFA)	165
Anexo G – Parecer consubstanciado do CEP	170

1 INTRODUÇÃO

1.1 Referencial teórico

1.1.1 Aspectos gerais da obesidade

No ano de 1930, *Newburgh* e *Johnston* escreveram em seu artigo intitulado *The Nature of Obesity* que “todas as pessoas obesas são semelhantes em um aspecto fundamental; eles literalmente comem demais” (HOCHBERG, 2018, p.01). No entanto, a solução terapêutica prescrita (ingestão alimentar baixa em calorias) mostrou que apenas algumas pessoas perderam peso. Então, outros esclarecimentos alternativos foram propostos para explicar as causas da obesidade, que se resumiram a explicações dogmáticas e resultaram em fracasso terapêutico devido à simplificação excessiva. Logo, em 2008 a *Obesity Society* reuniu vários especialistas que revisaram essa questão e afirmaram que a complexidade desta condição é multicausal, incluindo muitos fatores que estão em grande parte além do controle de um indivíduo. Mais recentemente, a obesidade foi definida como acúmulo anormal ou excessivo de gordura que pode prejudicar a saúde, tendo como causa principal o consumo de alimentos altamente energéticos e atividade física reduzida, causando desequilíbrio entre ingestão alimentar e gasto calórico (FERNANDES *et al.*, 2019). Outros fatores relevantes também devem ser levados em consideração como causas da obesidade: a predisposição genética, interrupção circadiana, fatores genômicos e epigenômicos relacionados à fase pré-natal, como por exemplo, a supernutrição ou a desnutrição durante a vida fetal (VILLANUEVA *et al.*, 2019; MUNIESA *et al.*, 2017).

Considerada a pandemia do século XXI, a obesidade é um preocupante problema de saúde pública (ARHIRE *et al.*, 2019). Já é considerada uma doença crônica, está associada ao desenvolvimento de grande número de distúrbios de saúde, incluindo diabetes, complicações cardiovasculares, câncer, asma, distúrbios do sono, disfunção hepática, disfunção renal, infertilidade entre outros (MANNA *et al.*, 2015). Destaca-se também como consequência, a síndrome metabólica e suas complicações (ARHIRE *et al.*, 2019). Do mesmo modo, as doenças mentais, vastamente categorizadas como distúrbios caracterizados pela desregulação do humor, pensamento e/ou comportamento, também estão associadas a uma carga considerável de doenças. A obesidade e depressão são também uma das principais preocupações de saúde pública, associadas ao excesso de morbimortalidade (AVILA *et al.*, 2015; SPEED *et al.*, 2019).

O diagnóstico de obesidade é clínico, construído a partir da história clínica nutricional, exame físico minucioso e medidas antropométricas, podendo também ser complementado com exames para determinação de repercussões metabólicas (dislipidemias, hiperglicemia, hipertensão arterial, esteatose hepática não alcoólica, entre outras) (ROSSUM *et al.*, 2015). No entanto, o índice de massa corporal (IMC), que verifica o quociente entre peso em quilogramas e altura em metros quadrados, é o marcador de composição corporal mais utilizado em estudos epidemiológicos devido à sua simplicidade de avaliação, alta precisão e exatidão, embora, não diferencie tecido magro de adiposo, sendo essa uma das limitações. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), identifica-se o peso normal quando o resultado do cálculo do IMC está entre 18,5 e 24,9 Kg/m² e obesidade para IMC acima de 30 Kg/m² (ROMIEU *et al.*, 2017; WHO, 1997), conforme quadro 1. A aferição das pregas cutâneas, da circunferência do braço e circunferência abdominal, bioimpedância e absorimetria radiológica de dupla energia podem somar ao diagnóstico (ROSSUM *et al.*, 2015).

Quadro 1. Classificação de obesidade de acordo com a OMS

IMC (Kg/m ²)	Classificação	Risco de doenças relacionadas
18,5 a 24,9	Normal	Normal
25,0 a 29,9	Sobrepeso	Alto
30,0 a 34,	Obesidade Classe I	Muito alto
35,0 a 39,9	Obesidade Classe II	Extremamente alto
> 40	Obesidade Classe III	Doenças estabelecidas

Fonte: Adaptado de BONAMICHI *et al.* (2018).

Em relação à progressão da obesidade, são reconhecidas duas principais formas: obesidade/adiposidade visceral e a subcutânea (ARHIRE *et al.*, 2019). A circunferência da cintura (CC) e a relação cintura-quadril (RCQ) são úteis para identificar a obesidade abdominal, mas não conseguem diferenciar claramente entre os compartimentos de gordura visceral e subcutânea (ROMIEU *et al.*, 2017)

A medida antropométrica denominada CC reflete melhor o conteúdo de gordura visceral que a RCQ, associando-se melhor à gordura corporal total. Esta medida, CC, quando aumentada sugere risco cardiovascular, sendo os pontos de corte igual ou superior a 94 cm (centímetros) em homens e 80 cm (centímetros) em mulheres (ROSSUM *et al.*, 2015). Nos obesos, o tecido adiposo (TA) visceral produz mais citocinas inflamatórias e é mais infiltrado pelas células inflamatórias (predominantemente macrófagos) do que os

tecidos adiposos subcutâneos, razão pela qual o tecido adiposo visceral está mais relacionado a doenças induzidas pela obesidade (OH *et al.*; 2019). Adipócitos hipertróficos do tecido adiposo obeso exibem aumento da expressão e secreção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8) e proteína quimioatrativa de monócitos-1 (SON *et al.*, 2019).

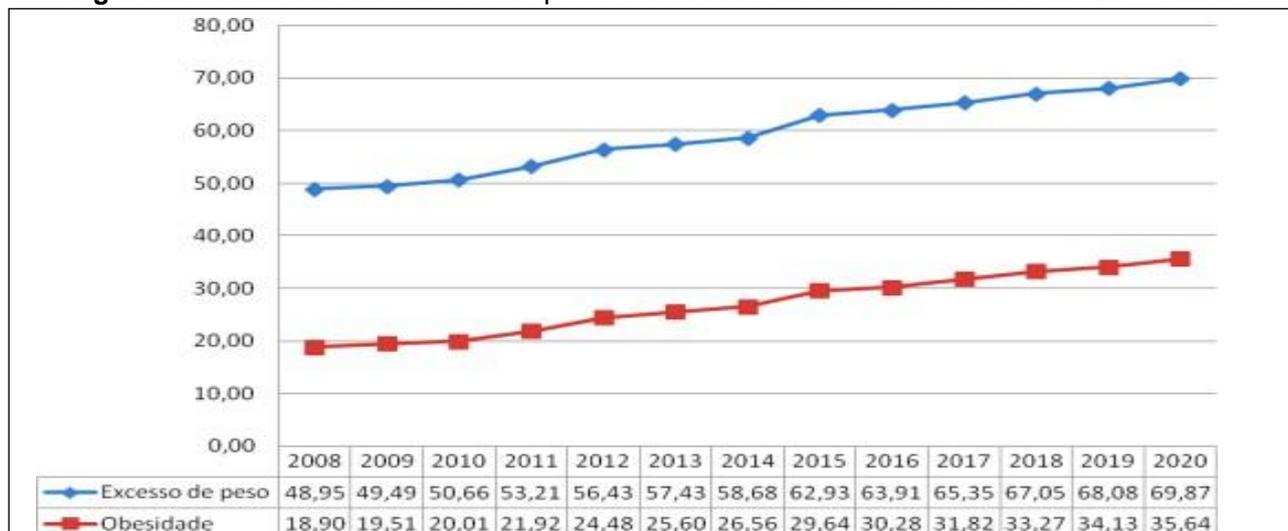
1.1.2 Epidemiologia da Obesidade

A obesidade é caracterizada tanto como doença quanto como fator de risco para outras doenças não transmissíveis (DCNT). Ela está associada principalmente ao alto consumo de alimentos ultra processados, que são formulações industriais, que além de sal, açúcar, óleos e gorduras, incluem substâncias (em especial aditivos) utilizadas para imitar as qualidades sensoriais de alimentos minimamente processados (PASSOS *et al.*, 2019). Atualmente o excesso de peso representa cerca de 37% da carga global de doenças e as taxas têm aumentado constantemente nos últimos trinta anos, com uma prevalência mundial que quase dobrou entre 1980 e 2014 (ROMIEU *et al.*, 2017).

Investigadores do *NCD Risk Factor Collaboration* identificaram diferenças regionais notáveis nas alterações do IMC ao longo do tempo. Um aumento acelerado no IMC foi especialmente observado no sul da Ásia, sudeste da Ásia, Caribe e sul da América Latina (Argentina, Brasil, Chile, Paraguai e Uruguai) (BLUHER, 2019). No Brasil, as faixas etárias e em ambos os sexos, em todos os níveis de renda, vem sendo a velocidade de crescimento mais expressiva na população com menor rendimento salarial (DIAS *et al.*, 2017). Estudo composto por 59.402 indivíduos, realizado com dados antropométrico da Pesquisa Nacional de Saúde buscou identificar a prevalência de excesso de peso e obesidade no país. Constatou-se que mais da metade dos participantes tem excesso de peso (56,5% dos homens e 58,9% das mulheres), e a obesidade foi de 16,8% entre os homens e 24,4% entre as mulheres. Entre as causas principais relacionadas ao sobrepeso e obesidade, foram detectadas idade a partir dos 50 anos, sem instrução ou ensino fundamental incompleto, raça/cor preta e viver com companheiro (FERREIRA *et al.*, 2019). Outra análise recente, no Brasil, realizada a partir de dados extraídos do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN) no ano de 2020, indicou que 66,5% dos adultos apresentaram excesso de peso e, destes, 31,6% estavam com obesidade, sendo 20,0% obesidade grau I, 7,7% obesidade grau II e 3,9% obesidade grau III. No Paraná esses números são ainda mais preocupantes, ao analisar a tendência temporal do excesso de peso e obesidade entre os anos de 2008

e 2020, observa-se um aumento de 42,7% no excesso de peso e 88,6% na obesidade entre adultos, conforme demonstrado na figura 1 (PARANÁ, 2022).

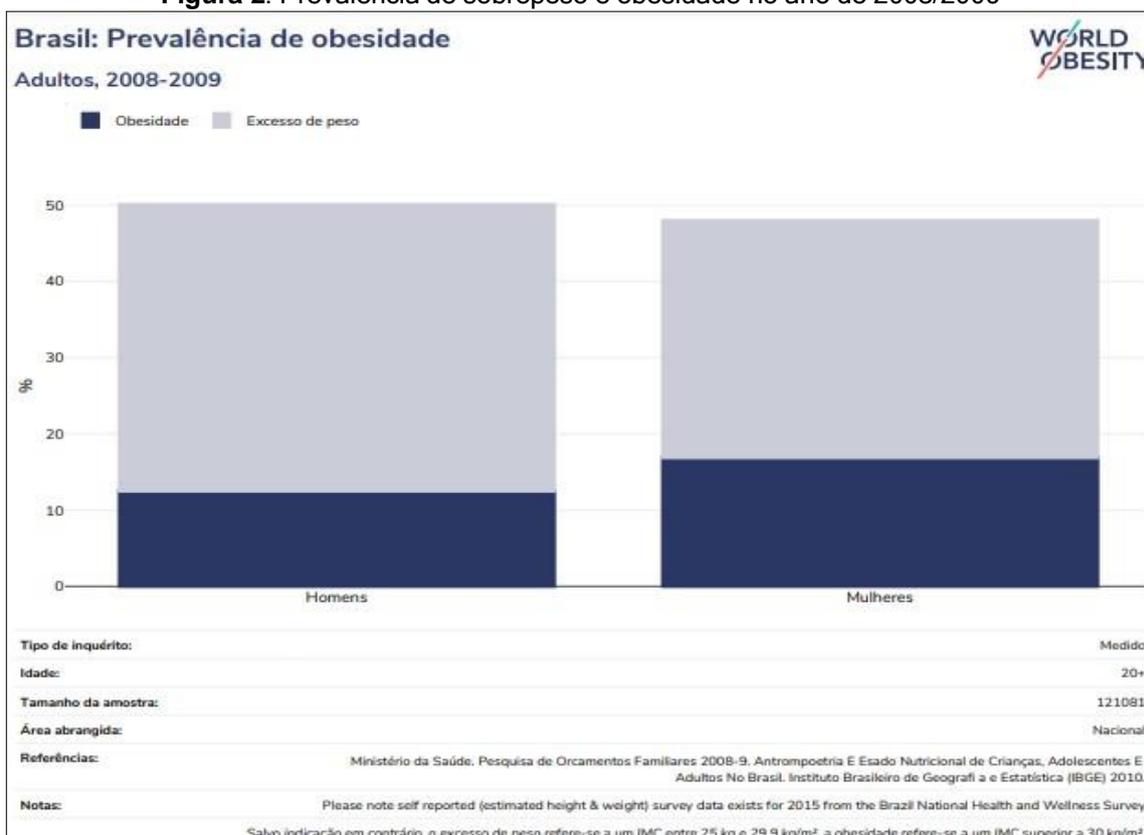
Figura 1. Série histórica de excesso de peso e obesidade em adultos no Paraná entre 2008 a 2020



Fonte: Paraná (2022).

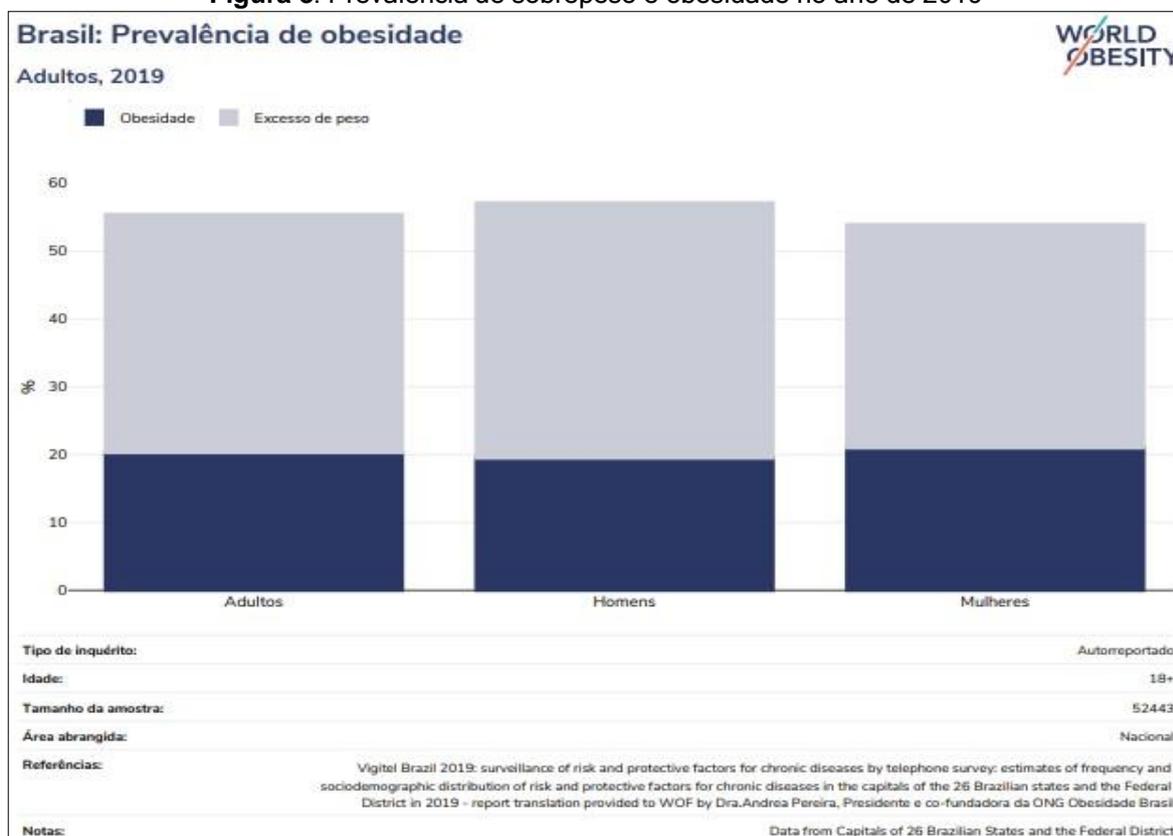
A figura 2, revela dados de investigações realizadas nos anos de 2008/2009 com uma amostra considerável, composta por 121.081 adultos. Entre os homens; 12,5% se mostraram acometidos por obesidade e 37,6% com excesso de peso. As mulheres se sobressaíram no percentual com relação à obesidade totalizando 16,9% e em excesso de peso perfizer 31,1% (Figura 2). Em 2019, pesquisa realizada pela Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico, levantou dados antropométricos das capitais de 26 estados brasileiros e do distrito federal, com uma amostra de 52.443 adultos. A pesquisa mostrou aumento relevante nos níveis de obesidade, com 21% dos casos e 32,9% de sobrepeso. Entre os homens 19,5 % estavam em obesidade e 37,6 % em sobrepeso (Figura 3) (WORLD OBESITY FEDERATION, 2019).

Figura 2. Prevalência de sobrepeso e obesidade no ano de 2008/2009



Fonte: World Obesity Federation (2019).

Figura 3. Prevalência de sobrepeso e obesidade no ano de 2019



Fonte: World Obesity Federation (2019).

A OMS mostra que, para o ano de 2025, a estimativa é de que 2,3 bilhões de adultos ao redor do mundo estejam acima do peso, sendo 700 milhões de indivíduos com obesidade com IMC acima de 30 Kg/m². No Brasil, essa doença crônica aumentou 67,8% nos últimos treze anos, saindo de 11,8% em 2006 para 19,8% em 2018. A maior taxa de crescimento foi entre adultos de 25 a 34 anos (84,2%) e de 35 a 44 anos (81,1%) e, atualmente, o cenário aponta prevalência de 20,7% para mulheres e 18,7% para homens (ABESO, 2021).

Doenças ocasionadas pelo excesso de peso são caracterizadas por alta morbimortalidade, contribuindo para cerca de 41 milhões de mortes por ano no mundo todo e, ainda, está associada à diminuição da expectativa de vida em cerca de 5 a 20 anos perdidos, dependendo da gravidade da doença e dos distúrbios comórbidos (BLÜHER, 2019). Para cada aumento de cinco unidades no IMC acima de 25 kg/m², a mortalidade geral aumenta em 29,0%, a mortalidade vascular em 41,0% e a mortalidade relacionada ao diabetes em 210,0% (APOVIAN *et al.*, 2016).

1.1.3 Metabolismo e Gasto Energético

No mundo, somente nos últimos anos a supernutrição emergiu como uma ameaça maior à saúde do que as consequências da subnutrição (MATTHIAS BLÜHER, 2019). No entanto, desde o início dos anos de 1.900, a causa da obesidade é referida como resultado de um desequilíbrio entre consumo e gasto de energia e, que a capacidade de armazenar gordura é considerada um importante fator adaptativo da espécie humana (STENKULA; ALBERTSSON, 2018). Além disso, fatores: genéticos, ambientais, psicossociais, entre outros, podem impulsionar a um balanço energético positivo, contribuindo assim para o aparecimento da obesidade (Figura 3) (CARNEIRO *et al.*, 2016).

O equilíbrio energético, balanço energético zero, é obtido quando o consumo de energia metabolizável corresponde com a quantidade de energia gasta (LAM; RAVUSSIN, 2016). Num balanço energético diferente de zero em que existe um balanço energético positivo, a taxa metabólica basal aumenta com o ganho de peso, devido ao crescimento da massa magra para apoiar os depósitos de gordura consumidos. A energia consumida pelos alimentos é decomposta em processos metabólicos para produzir dióxido de carbono, água e calor, para que seja liberada, durante a quebra das ligações químicas e utilizada para metabolismo energético ou armazenada (HUYNH *et al.*, 2016; PLANTENGA, 2004). As

principais formas de estocagem de energia são de glicogênio (no fígado e nos músculos) e, principalmente, de gordura (no tecido adiposo). A demanda é suprida constantemente, uma vez que a ingestão alimentar é apenas em poucas horas do dia e as células necessitam de combustível o tempo todo (MANCINI *et al.*, 2015).

O peso e a composição corporal dependem do equilíbrio entre a ingestão calórica de macronutrientes que produzem energia (carboidratos, lipídios e proteínas) e componentes do gasto energético (PLANTENGA, 2004). Nesse equilíbrio, estão envolvidos não somente a distribuição de macronutrientes na dieta, a atividade física e / ou os padrões de exercício, mas também a eficácia exclusiva do metabolismo energético de cada indivíduo que, por sua vez, é controlado por sua própria composição genética e /ou epigenética e mecanismos relacionados à microbiota intestinal (Figura 3) (CRISTOBAL *et al.*, 2020). Apesar disso, nem todos os indivíduos que são expostos a fatores ambientais obesogênicos e com suscetibilidade genética se tornam obesos (PATRUNO *et al.*, 2018).

A absorção líquida dos principais grupos de macronutrientes após a ingestão dos alimentos, é variável e incompleta, com perdas fecais sendo responsáveis por 2,0 a 10,0% do consumo energético bruto (BO *et al.*, 2020; HALL *et al.*, 2012). As densidades de energia comumente usadas para carboidratos (4 kcal/g, 17 kJ (kilojoules/g), proteínas (4 kcal/g, 17 kJ/g) e gordura (9 kcal/g, 38 kJ/g) representam médias populacionais para energia metabolizável, que é a quantidade de combustível realmente disponível para as células para a condução de processos biológicos (HALL *et al.*, 2012). A primeira lei da termodinâmica afirma que a energia não pode ser criada nem destruída, isso significa que, uma vez atingido o crescimento total, se a energia consumida for maior que a energia gasta através do metabolismo, termogênese e atividade física, o excesso será armazenado principalmente como gordura corporal. O balanço energético determina que o consumo excessivo de calorias de qualquer alimento irá impulsionar o armazenamento de energia e aumentar o risco de obesidade e doenças relacionadas (STANHOPE *et al.*, 2018). Embora alguns estudos indiquem que indivíduos obesos geralmente consumam menos calorias que indivíduos não obesos e que a culpa pelo desenvolvimento da obesidade estaria nos comportamentos sedentários, a realização do método com água duplamente rotulada (forma de calorimetria indireta que mede precisa e acuradamente o gasto energético total de indivíduos), mostrou que indivíduos obesos frequentemente subnotificam substancialmente sua ingestão de energia, resultando no que parece ser um menor consumo absoluto de energia (CARNEIRO, *et al.*, 2016).

De acordo com o princípio da conservação de energia, o consumo e o gasto energético estão em um equilíbrio complexo para manter um nível relativamente constante de reservas de energia ao longo do tempo. Isso quer dizer que, quando se reduz o consumo energético, ocorre também uma redução correspondente no gasto energético e vice-versa, a fim de minimizar possíveis desarranjos na homeostase energética. Além disso, com a perda de peso a fome aumenta e o gasto de energia diminui. Este fenômeno ocorre devido a adaptações fisiológicas que protegem contra a mudança de peso em longo prazo (BO *et al.*, 2020; EBBELING *et al.*, 2018).

A taxa metabólica de repouso é a quantidade de energia em repouso necessária para manter a temperatura corporal, reparar órgãos internos, apoiar a função cardíaca, manter gradientes iônicos entre as células e apoiar a respiração. A energia consumida pelos alimentos é decomposta em processos metabólicos para produzir dióxido de carbono, água e calor. Assim, em condições de repouso, o corpo libera energia em forma de calor dando origem a termogênese. Quando o corpo é exposto à temperatura baixa, o sistema nervoso simpático é ativado pelo receptor β -adrenérgico, resultando em aumento da termogênese (LESSAN; ALI, 2019; HUYNH *et al.*, 2016). O gasto de energia em humanos é determinado pelo tamanho e composição corporal, ambiente e comportamento, isto é; um corpo maior, especialmente uma massa livre de gordura, requer maior manutenção, induzindo a uma taxa metabólica basal mais alta ou gasto energético em repouso. No que diz respeito ao aspecto ambiental, a relação se dá com a temperatura, em que o gasto de energia aumenta em um ambiente frio por tremores e em um ambiente quente por ofegante. Já no quesito comportamental do gasto energético, inclui-se ingestão de alimentos e atividade física (WESTERTERP, 2017).

A manutenção da homeostase energética e os mecanismos de ingestão de alimentos devem ser equilibrados por aqueles que regulam o gasto de energia, incluindo termorregulação, metabolismo basal e atividade física (WATERSON; HORVATH, 2015). Nos seres humanos, cerca de 90% da energia ingerida é energia metabolizável, com o restante sendo perdido nas fezes, na urina ou saindo do corpo através da pele (LAM; RAVUSSIN, 2016).

Sabe-se que, quando o peso corporal está em um estado relativamente estável, há equilíbrio entre a ingestão de energia e o gasto de energia. Em compensação, altos níveis de ingestão de energia em combinação com baixo gasto de energia resultam em um balanço energético positivo e armazenamento de energia, principalmente como gordura corporal. De tal modo, o gasto energético total (diário) incide na taxa metabólica de repouso,

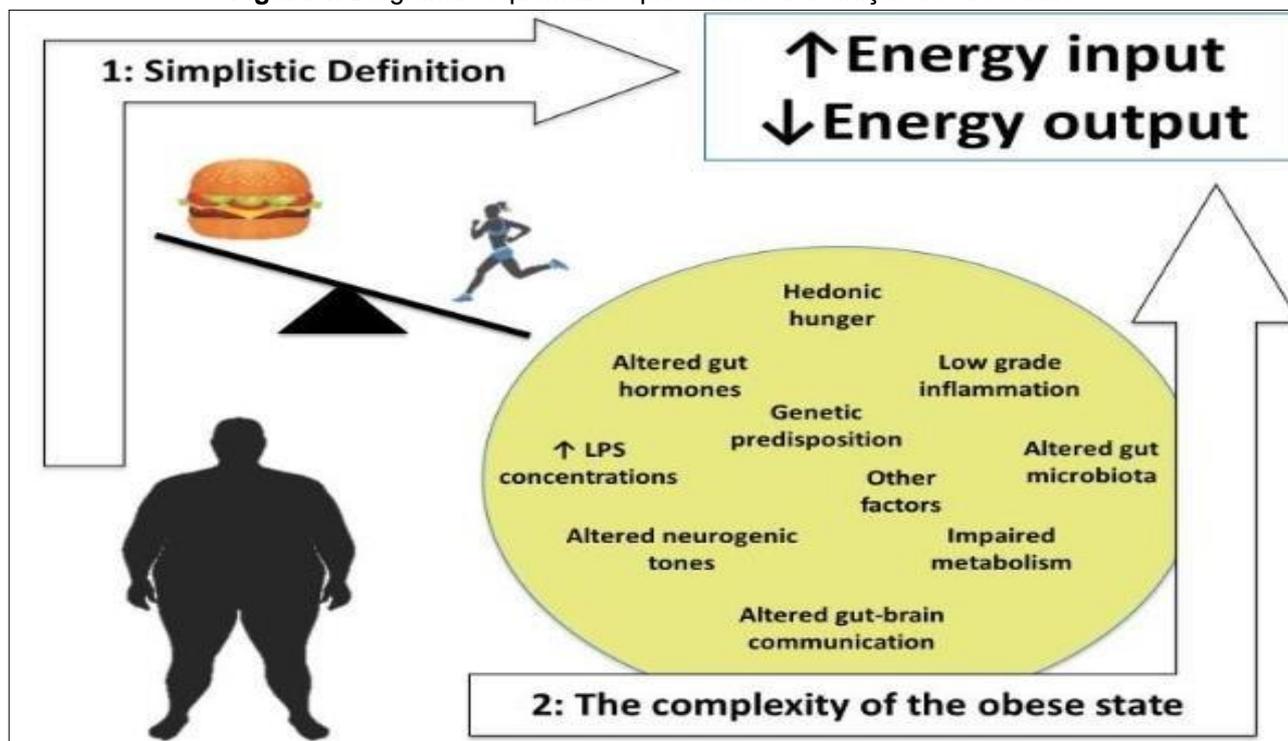
efeitos térmicos dos alimentos e gasto energético da atividade. Sobre os componentes principais do gasto energético total diário destaca-se: gasto energético no processamento de alimentos ingeridos ou induzidos por dieta (GEID), gasto energético induzido por atividade (GEA), que é responsável pela energia consumida no trabalho muscular durante exercícios espontâneos e voluntários (representando 15% em indivíduos sedentários a até 50% em indivíduos altamente ativos do GET) e, gasto energético de manutenção ou repouso (GER). Este último, na idade adulta, representa o maior componente do GET (70%), mantendo e sustentando os processos bioquímicos, gasto energético durante o sono (taxa metabólica do sono) e manutenção da vigília sem atividade física, com pequenas variações de raça, sexo e obesidade. O GEID propicia um custo energético "obrigatório" da ingestão, digestão e processamento metabólico de nutrientes, além de um componente "facultativo" decorrente dos aspectos sensoriais e da estimulação do sistema nervoso simpático, através de alimentos e refeições. O GEID representa cerca de 10% da quantidade total de energia ingerida para uma dieta média, com 10 a 15% de energia da proteína, 30 a 35% de energia da gordura e a energia restante do carboidrato. Assim, GEID é 10% do GET, quando se come de acordo com o que é necessário (LESSAN; ALI, 2019; WESTERTERP, 2017; LAM; RAVUSSIN, 2016; LESSAN; ALI, 2019).

Acredita-se que com o aumento do peso corporal o gasto de energia também aumente. Isso ocorre como um mecanismo potencial para dissipar uma porção do excesso de energia consumida e, esse aumento hipotético no gasto de energia acima do esperado, atrelado ao ganho de peso é chamado de termogênese adaptativa (APOLZAN *et al.*, 2014). O GEID, também denominado como: termogênese induzida por dieta (DIT) possui duas fases distintas que compõem o processo, sendo elas: fase cefálica ou facultativa ocorre pela ação do sistema nervoso simpático (SNS), ativado pelas características sensoriais da dieta, e a fase gastrointestinal ou obrigatória que se caracteriza pelo gasto energético na fase de absorção e utilização dos nutrientes pelo consumo de trifosfato de adenosina (ATP) (NAVARRA *et al.*, 2007; FADDA *et al.*, 2015).

O GEID/DIT é significativamente maior após o consumo de um lanche pela manhã do que após o mesmo lanche à noite. Além disso, as refeições noturnas habituais ou lanches têm sido associados à redução da oxidação de gordura, promovendo ganho de peso (FADDA *et al.*, 2015). Tanto a resistência à insulina quanto a adiposidade abdominal causam impacto no DIT reduzindo o efeito térmico de uma refeição. Geralmente, as proteínas, sendo consumidas em porcentagens variando de 11% a 30% do total de calorias, aumentam proporcionalmente o GEID/DIT e são consideradas indutoras de um aumento

gasto energético que, combinado com um efeito saciante mais alto, possibilitam uma maior perda de peso. Para o autor, carboidratos e lipídeos, por outro lado, causam um GEID/DIT mais baixo que as proteínas (FADDA *et al.*, 2015; BO *et al.*, 2020) (Figura 4).

Figura 4. Diagrama esquemático que confere a definição de obesidade



Nota explicativa: O diagrama considera o desequilíbrio entre gasto energético (GE) e consumo, com a fisiopatologia do estado obeso. Este é o resultado de fatores genéticos, inflamatórios, microbiota, endócrinos, neurogênicos e outros. Essa complexidade fisiopatológica reflete à dificuldade de encontrar tratamentos eficazes para combater a obesidade.

Fonte: Adaptado de PUCCI; BATTERHAM (2020).

1.1.4 Mecanismos Centrais e Periféricos: Fome e saciedade

A regulação da homeostase energética do corpo inteiro e do peso corporal é controlado por um processo complexo que se dá por sinais centrais e periféricos, em que o equilíbrio entre a ingestão e o gasto de energia é alcançado pelos controles neurais e hormonais implantados no eixo intestinal-cérebro. Esse circuito neuroendócrino consiste em regiões interconectadas no cérebro, peptídeos intestinais e gástricos, tecido adiposo e pâncreas, influenciando no comportamento alimentar, regulado pela alimentação homeostática, que depende das necessidades energéticas, bem como pela alimentação hedônica, que está associado à recompensa com base no prazer (YANAGI *et al.*, 2018; FARIAS *et al.*, 2017; PLAKSEJ *et al.*, 2012). Para manter o padrão metabólico necessário, o cérebro monitora constantemente a disponibilidade de energia no corpo e ajusta

comportamentos digestivos, concentrações de hormônios circulantes e gasto de energia (SANTOS *et al.*, 2019).

Com a chegada de uma refeição no trato gastrointestinal (TGI) superior, sinais importantes são ativados, incluindo distensão gástrica, bem como os componentes químicos da refeição, particularmente macronutrientes, que modula as funções gastrointestinais pós-prandiais, abrangendo esvaziamento gástrico, motilidade gastrointestinal e liberação de hormônios gastrointestinais, associados a alterações nas percepções do apetite e imediato consumo de energia (HAJISHAFIEE *et al.*, 2019). Várias propriedades químicas e nutritivas do alimento também dão origem à liberação de vários peptídeos intestinais (hormônios) e neurotransmissores do trato gastrointestinal que comunicam ao cérebro o status contínuo da refeição. Além disso, os mecanismos pelos quais o TGI detecta e responde aos nutrientes, provoca acidez no intestino delgado e posterior secreção de líquido pancreático. Este processo de quimiossensibilidade é mediado pelo hormônio intestinal secretina para que se obtenha respostas neuronais e hormonais adequadas após a ingestão de refeições (FAULCONBRIDGE; HAYES, 2011; RAKA *et al.*, 2019).

O sistema digestório não regula a ingestão energética e, por isso, é necessário que haja mecanismos relacionados ao comportamento alimentar, como fome e saciedade, para informar ao organismo quando e quanto se deve comer. A prevalência global da obesidade destaca a importância de se compreender os mecanismos que regulam a fome e a saciedade (SILVERTHORN, 2016; HEISLER; LAM, 2017). É relevante distinguir que, o termo “saciedade” pode ser explicado como: experiência pós-prandial inicial, ou ainda, o apetite para ingerir alimentos em uma refeição subsequente após um período de jejum (CAMILLER, 2015).

Os mecanismos de “fome” e “saciedade”, ocorrem através da regulação do comportamento alimentar e se fundamenta em dois centros hipotalâmicos: um centro da fome, que é tonicamente ativo, e um centro da saciedade, que interrompe a ingestão alimentar, inibindo o centro da fome (SILVERTHORN, 2016). No início de uma refeição, a alimentação ocorre sob as influências estimulatórias combinadas a fatores fisiológicos (fome), estímulos sensoriais (olfativas, gustativas, visuais, somestésicas) e, fatores ligados ao horário e ambiente. A etapa em que os nutrientes se acumulam durante uma refeição, através da liberação de peptídeos gastrointestinais dá-se o nome de controle direto. O resultado líquido desse feedback, é a estimulação dos mecanismos de saciedade que reduzem a ingestão de alimentos. É importante ressaltar, que o rombencéfalo é uma região

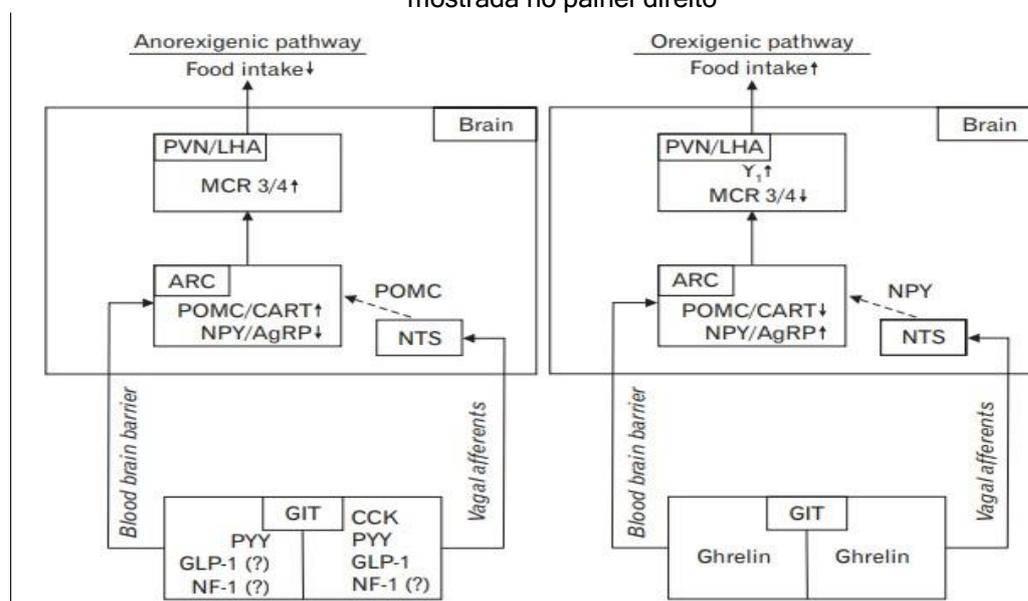
crítica que integra os sinais ascendentes do TGI e a entrada descendente do sistema nervoso central (SNC) para limitar o comportamento alimentar (saciedade). Em contrapartida, o controle indireto do comportamento alimentar ocorre por meio da ativação do prosencéfalo e das regiões hipotalâmicas que estimulam a antecipação e o início das refeições (fome). Os controles indiretos podem substituir os mecanismos de saciedade do rombencéfalo para permitir que a alimentação continue uma vez que as reservas de energia tenham sido satisfeitas. A capacidade de antecipar uma refeição ocorre secundária a processos mnemônicos que permitem que as pistas ambientais vinculadas ao recebimento de alimentos adquiram saliências. Então, esses estímulos ambientais antecipam as refeições programadas, permitindo aumentos no tamanho da refeição e aumento do ganho de peso corporal (TREMBLAY; BELLISLE, 2015; BRAU, 2018).

Intimamente ligado ao metabolismo energético, o SNC exerce um papel central, onde neurônios especializados no hipotálamo e tronco cerebral podem detectar as mensagens de ingestão e reservas de energia no corpo (WEN *et al.*, 2018). O hipotálamo consiste em múltiplos núcleos distintos responsáveis por uma série de funções através da secreção de moléculas neuroendócrinas, abrangendo sono e excitação, fadiga, termorregulação, fome e sede e, principalmente seu papel crítico na manutenção neural do balanço energético (WATERSON; HORVATH, 2015). Uma disfunção desse sistema altamente regulado leva ao desequilíbrio energético, que inicia o desenvolvimento e a progressão da obesidade e suas complicações metabólicas relacionadas (WANG; CHENG, 2018).

A homeostase energética, também depende de importantes sinais provenientes do intestino, onde células enteroendócrinas detectam o conteúdo de nutrientes no lúmen intestinal e regulam a liberação de hormônios derivados do intestino. Após a difusão na veia porta hepática, esses hormônios se espalham para a circulação sistêmica e alteram a sinalização dos neurônios no cérebro para modular a alimentação (CAMILLERI, 2015). Peptídeos intestinais, como grelina, peptídeo YY e peptídeo semelhante ao glucagon (GLP1), são secretados pelas células enteroendócrinas em resposta à ingestão de refeições e à presença de nutrientes no lúmen intestinal (KLAAUW, 2018). Além dos peptídeos citados, elucidam-se como sinais clássicos de saciedade, derivados do TGI: colecistocinina (CCK), serotonina (5-HT), glutamato e enterostatina (FAULCONBRIDGE; HAYES, 2011). No entanto, o peptídeo intestinal colecistocinina (CCK) é um dos sinais de saciedade melhor compreendido, sendo secretado por células enteroendócrinas no lúmen intestinal do estômago e intestino delgado em resposta aos nutrientes ingeridos. Sua secreção estimula a contração da vesícula biliar, a secreção de enzimas pancreáticas e a

inibição do esvaziamento gástrico, estimulando as fibras aferentes do nervo vago que fazem sinapses no núcleo do trato solitário (NTS). Este aumento da estimulação vagal no NTS, também evocado pela distensão gástrica e outros sinais, promove saciedade e, portanto, o término da refeição (HAGAN; NISWENDER, 2012). Pesquisa demonstrou que, na obesidade, a sinalização dos hormônios derivados do tecido adiposo e do tecido intestinal é alterada. Isso porque, há mudanças nos hormônios reguladores do apetite, como a leptina e a resistência à insulina, diminuindo a saciedade e aumentando a sensação de fome, e diminuindo nos níveis séricos dos hormônios gastrointestinais: GLP-1 (peptídeo-1 semelhante ao glucagon), GLP-2, PYY e polipeptídeo pancreático (PP) (FARIAS *et al.*, 2017). A sinalização química do controle de ingestão alimentar pode ser representada na figura (4) abaixo, por algumas das mais importantes moléculas sinalizadoras estudadas. Já os efeitos dos peptídeos gastrointestinais na ingestão de alimentos através do eixo intestino-cérebro, estão representados na Figura 5 (SILVERTHORN, 2016; PRINZ; STENGEL, 2017).

Figura 5. O lado esquerdo mostra a via de sinalização anorexígena, enquanto a sinalização orexígena é mostrada no painel direito



Fonte: PRINZ; STENGE (2017).

1.1.5 Morfologia do Tecido adiposo

Embora o tecido adiposo (TA) fosse, no passado, considerado classicamente um local de armazenamento de energia, agora é também amplamente reconhecido como um órgão endócrino capaz de regular a alimentação e o metabolismo através da secreção de

hormônios e citocinas (MENDEZ *et al.*, 2020). Sendo um órgão com características anatômicas e funcionais distintas, este tecido possui ampla distribuição no corpo tomando a maior parte da região subcutânea, infiltrando órgãos e tecidos e desempenhando funções mecânicas e de proteção térmica (GIORDANO *et al.*, 2016; ARHIRE *et al.*, 2019).

A composição do TA se dá principalmente por adipócitos, bem como pré-adipócitos, macrófagos, células endoteliais, fibroblastos e leucócitos. Adipocinas e citocinas secretadas a partir destas células influenciam umas às outras e grande variedade de órgãos (DIAS *et al.*, 2018). Suas características e funcionalidade, o torna capaz de modular as concentrações de cortisol através da ação da 11B-hidroxisteróide desidrogenase tipo 1 (11B-HSD1) que converte cortisona em cortisol. Adiponectina e leptina são as principais adipocinas produzidas pelos adipócitos, além de TNF α , IL-6, IL-1, ligante CC-quimiocina 2 (CCL2 ou MCP1), fractalquina (CX3CL1), inibidor de ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1), visfatina e fatores de complemento também são produzidos pelos adipócitos, embora em menor extensão, e principalmente por células vasculares estromais (DIAS *et al.*, 2018).

A capacidade do TA em armazenar excesso de energia é uma importante adaptação evolutiva e a obesidade propicia um desequilíbrio crônico entre gasto e captação de energia, o que resulta no armazenamento cumulativo de gordura na pele, depósitos adiposos subcutâneos e viscerais (KAFOURY *et al.*, 2019). O tecido em questão é considerado principal reservatório energético do organismo, sendo que os adipócitos são as únicas células especializadas no armazenamento de lipídios na forma de triacilglicerol (TAG) em seu citoplasma, sem que isto seja nocivo para sua integridade funcional (ALANIZ *et al.*, 2006; LUO; LIO 2016).

A distribuição do tecido adiposo parece intrínseca ao indivíduo e possivelmente dependerá de fatores hereditários, como variantes genéticas que, provavelmente, também estão sujeitos à regulação epigenética. Isso revela que indivíduos submetidos a um balanço energético positivo relativamente semelhante mostram considerável heterogeneidade à medida que seu peso corporal ou composição corporal é alterado (CUTHBERTSON *et al.*, 2017). A renovação das células adiposas em indivíduos com obesidade é aproximadamente duas vezes maior comparado com indivíduos magros, e o principal desenvolvimento do tecido adiposo coincide com os períodos plásticos da gravidez e lactação (MENDEZ *et al.*, 2020).

O balanço energético positivo induz a expansão do TA, causada pela hipertrofia adipocitária (aumento do volume de adipócitos devido à lipogênese aumentada), e hiperplasia do TA (aumento do número de células adipocitárias por proliferação e

diferenciação de pré-adipócitos). Aumento anormal da massa de tecido adiposo branco com hipertrofia e hiperplasia de adipócitos resulta em obesidade. (ALANIZ *et al.*, 2006; RUSSO *et al.*, 2015; HILDEBRAND *et al.*, 2018).

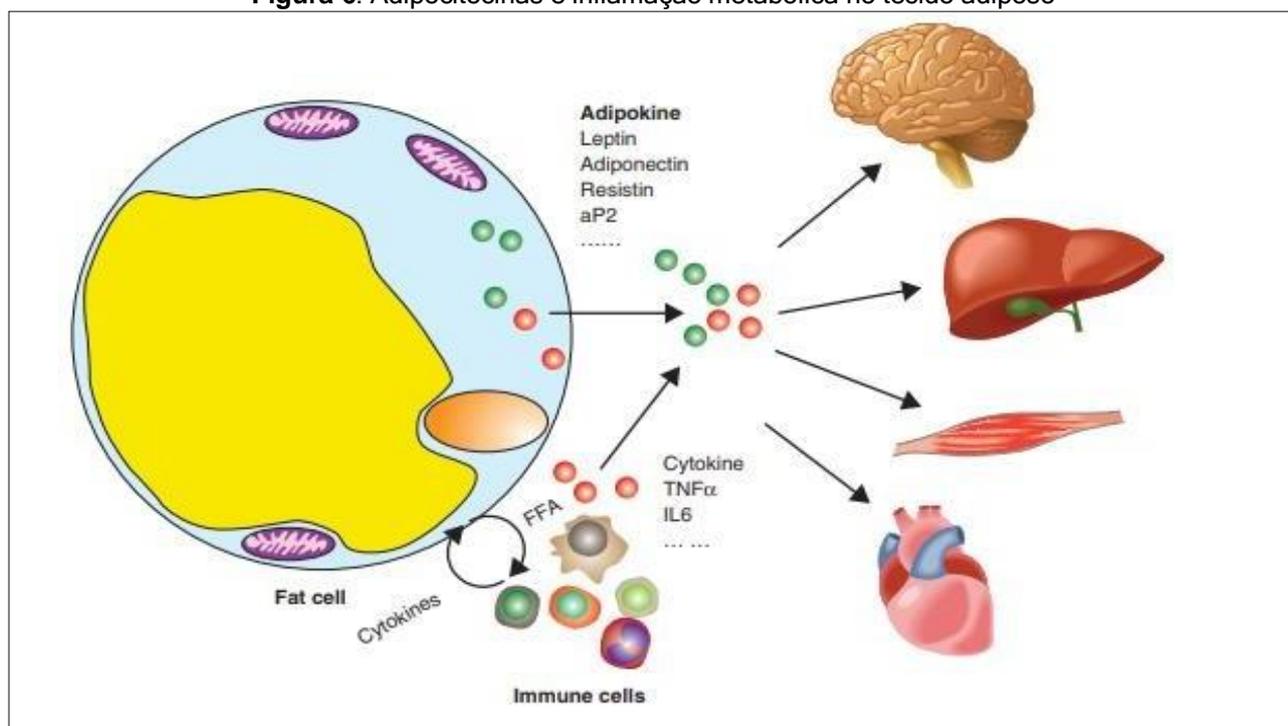
1.1.6 Inflamação e complicações metabólicas na expansão do tecido adiposo

A última década de estudos sobre obesidade e suas complicações revisou completamente o antigo conceito de TA como um mero depósito de energia. Este órgão endócrino e parácrino é altamente especializado e produz uma série de citocinas chamadas adipocinas. Sua atuação central e periférica pode controlar múltiplas funções, incluindo: ingestão alimentar, gasto energético, metabolismo, pressão arterial, cascata de coagulação, bem como seu papel nos processos inflamatórios (ROSA *et al.*, 2013; KAFOURY *et al.*, 2019).

Sendo o TAB considerado um órgão endócrino, adipocinas nele localizadas regulam a homeostase sistêmica de lipídios e glicose, mediando à conversa entre o TA e outros órgãos metabólicos, principalmente fígado, músculo, pâncreas e SNC. Por isso, disfunções dos fatores adipocitários frequentemente resultam em comprometimento das comunicações orgânicas e anormalidades metabólicas em múltiplos tecidos, constituindo assim um componente patológico crítico no desenvolvimento de doenças metabólicas (CAO 2014) (Figura 6).

Um dos conceitos que integram a adiposidade excessiva com diabetes tipo 2 e complicações cardiovasculares, inclui o desenvolvimento de inflamação crônica local e sistêmica de baixo grau, caracterizada por aumento da infiltração de células imunes no TA e aumento da produção e subsequente secreção de fatores pró-inflamatórios na circulação. A resistência sistêmica à insulina na obesidade pode ser iniciada em grande parte no TA, uma vez que a disfunção neste tecido libera citocinas pró-inflamatórias, levando à redução da sensibilidade à insulina (MRAZ; HALUZIK 2014; SALA *et al.*, 2014).

Figura 6. Adipocitocinas e inflamação metabólica no tecido adiposo



Nota explicativa: As adipocitocinas derivadas do tecido adiposo são o resultado da interação entrelaçada entre adipócitos e células imunes que infiltram o tecido adiposo. As adipocitocinas mediam a interferência entre diferentes populações celulares no tecido adiposo também viajam para órgãos remotos para regular o metabolismo energético sistêmico.

Fonte: CAO (2014).

Estudo elucidado que a inflamação desencadeada pelo TAB, ocorre por lipotoxicidade, estresse do retículo endoplasmático devido ao excesso de carga lipídica, hipóxia devido à diminuição da difusão de oxigênio em adipócitos aumentados e ativação do receptor *Toll-like* através da detecção de ácidos graxos envolvidos. A obesidade é caracterizada pela expansão maciça do tecido adiposo, e a remodelação e reorganização da matriz extracelular são requisitos para que seja fornecido espaço suficiente para o aumento dos adipócitos (hipertrofia) e formar novos através da adipogênese das células precursoras (hiperplasia). Esse processo permite a formação de novos vasos sanguíneos, que são cruciais para a expansão saudável do tecido adiposo, pois a falha resulta em necrose de adipócitos e hipóxia, que desencadeia inflamação e fibrose crônica de baixo grau, levando à disfunção do tecido adiposo e, finalmente, resistência à insulina (EXLEY, 2014; OJEDA *et al.*, 2019).

Um importante mecanismo induzido pela obesidade é a infiltração de macrófagos no TA. A obesidade causa uma mudança dos subtipos de macrófagos no tecido adiposo da ativação M2 para M1, levando a níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias e ROS (espécies reativas de oxigênio), que induzem resistência à insulina e a perda de certos

efeitos benéficos associados aos macrófagos M2, como por exemplo, a produção de catecolaminas que sustentam a termogênese adaptativa (CAO, 2014). Na supernutrição crônica, a liberação de citocinas por adipócitos, como TNF α , MPC1/CCL2 e ácidos graxos pró-inflamatórios, causam alterações no número e fenótipo de leucócitos. Expressão alterada dos fatores pró e anti-inflamatórios, produzidos pelos leucócitos, agem reciprocamente nos adipócitos perpetuando a inflamação e disfunção do TAB (EXLEY *et al.*, 2014).

Ademais, adipocinas também tem características de citocinas que regulam as respostas inflamatórias, e esses dois grupos de fatores derivados do TA, são referidos como adipocitocinas (CAO, 2014). Logo, o TAB também libera peptídeos (adipocinas) específicos (leptina, adiponectina, visfatina, resistina etc.), que desempenham um papel fundamental na inflamação e na resposta imune contribuindo para o aumento do risco de câncer, diabetes tipo 2, complicações cardiovasculares, doenças autoimunes e inflamatórias (CONDE *et al.*, 2011).

1.1.7 Estado nutricional em indivíduos com sobrepeso ou obesidade

Micronutriente é o termo genérico usado para representar vitaminas e minerais essenciais requeridos da dieta para sustentar potencialmente todas as funções celulares e moleculares normais (BAILEY; WEST; BLACK, 2015). A deficiência de micronutrientes, especialmente de vitaminas, usa-se o termo “fome oculta” há quase cem anos e, continua sendo um desafio (BASHARAT *et al.*, 2018).

A obesidade tem sido cada vez mais reconhecida como um fator de risco para várias deficiências nutricionais, fato este surpreendente, dada a probabilidade de consumo excessivo de calorias nesses indivíduos. Apesar da aparência de ser superalimentado, agora está aumentando as evidências de que pessoas obesas estejam esgotadas nutricionalmente de micronutrientes (ASTRUP; BUGEL, 2018).

Em 2012, o Conselho Nacional de Pesquisa relatou que aproximadamente 80% dos americanos consumiam uma dieta deficiente em vitaminas e minerais. O estudo NHANES (*The National Health and Nutrition Examination Survey*) relatou que deficiências de multinutrientes eram mais prevalentes naqueles com IMC na faixa de obesos do que na população normal (MAGUIRE *et al.*, 2018). No Brasil, existe limitação sobre o consumo de micronutrientes, porém, os achados do estudo *Brazos*, com 2.420 participantes em 150 municípios das cinco regiões do País, concluiu que a ingestão de vitaminas e minerais é

inadequada na dieta padrão do país, independente da classe social. Esta inadequação no consumo de vitaminas e minerais foi de 50% para vitamina A, 80% para vitamina C e para magnésio, 81% para vitamina K e, 99% para vitaminas E e D (LEÃO; SANTOS, 2012).

Embora pesquisas recentes indiquem uma provável relação entre níveis deficientes de alguns micronutrientes associados com aumento da deposição de gordura no corpo, não está claro se essa associação representa uma relação causal ou, se for o caso, a direção da causalidade (GARCÍA *et al.*, 2010). Dentre as supostas causas para deficiência nutricional na obesidade, destaca-se a redução do consumo de frutas e vegetais, o aumento da ingestão de alimentos com alto teor calórico e pobre em qualidade nutricional, ou ainda, influência do tecido adiposo no armazenamento e disponibilidade de alguns nutrientes, como as vitaminas lipossolúveis e antioxidantes (LIMA *et al.*, 2013).

As discussões sobre obesidade e sua relação com os micronutrientes, carecem de maior exploração apesar do papel crucial para função imunológica. Na obesidade, as escolhas favoritas parecem ser por alimentos densos em termos de energia, mas deficientes em vitaminas e minerais essenciais para a saúde (BASHARAT *et al.*, 2018). As vitaminas são um grupo de compostos orgânicos essenciais para o crescimento normal e nutrição ideal e são necessários em pequenas quantidades na dieta, porque não pode ser sintetizado pelo corpo (HILL, 2019).

Para humanos e animais, os macronutrientes alimentares fornecem energia, enquanto os micronutrientes desempenham inúmeras funções reguladoras nos processos nutricionais (KUANG, 2018). Além da ingestão alimentar inadequada, as deficiências em micronutrientes em indivíduos com obesidade também podem ser resultado de farmacocinética alterada, incluindo distribuição, metabolismo e eliminação. Provavelmente, isso se deve a alterações fisiopatológicas que afetam parâmetros farmacocinéticos, como volume de distribuição, ligação às proteínas, metabolismo hepático e depuração renal, supondo que as mesmas alterações fisiopatológicas afetem o metabolismo de micronutrientes de maneira semelhante (ASTRUP; BUGEL, 2018).

Investigação propõe que o aumento de dióxido de carbono (CO₂) na atmosfera, ocorrido desde a revolução industrial tenha aumentado a produção de açúcares e outros carboidratos nas plantas em até 46%. O autor averiguou o efeito do aumento dos níveis de CO₂ nos níveis de nutrientes nas plantas alimentícias, analisando dados de 130 variedades, feitas nos últimos 30 anos por pesquisadores de todo o mundo, e verificou-se que níveis elevados de CO₂ reduzem a concentração geral de 25 minerais importantes, incluindo cálcio, potássio, zinco e ferro. Este fenômeno parece contribuir para o aumento

da obesidade, pois as pessoas comem alimentos à base de plantas cada vez mais ricos em amido (LOLADZE, 2014). Além disso, para Hill (2019), as mudanças climáticas e seu impacto na disponibilidade de micronutrientes são um risco cada vez mais real e crescente, mas atualmente parece ser mais provável que afetem o ferro e o zinco nos cereais do que as vitaminas.

As iniciativas de saúde pública e as abordagens farmacológicas mostram pouco impacto na crescente onda de sobrepeso e obesidade em países desenvolvidos e cada vez mais países em desenvolvimento. Uma possibilidade é de que micronutrientes podem estar intimamente envolvidos no controle do balanço energético no homem e que pode haver desregulação dos sistemas dependentes de micronutrientes. Por exemplo, síntese de ATP, formação de neurotransmissores, produção de hormônio, ação de uma multiplicidade de anabolizantes e vias catabólicas (AYTEKINA *et al.*, 2019).

Uma análise de dados de uma amostra nacionalmente representativa de adultos com peso normal, sobrepeso e obesidade do de 2001 a 2008, demonstrou que uma proporção considerável de indivíduos em todas as categorias de peso tinha ingestão inadequada de vários micronutrientes, incluindo as vitaminas A, C, D e E, e os minerais cálcio e magnésio. Porém, pequenas diferenças (variando de aproximadamente 2,0 a 10,0%), mas estatisticamente significativas, demonstraram taxas de inadequação de micronutrientes, entre sobrepesos e obesos, comparáveis ou superiores às taxas daqueles com peso normal (ASTRUP; BUGEL, 2018).

Um estudo de intervenção randomizado, duplo-cego e controlado por placebo por 26 semanas, foi realizado com objetivo de avaliar os efeitos da suplementação com multivitamínico e mineral no peso corporal, gasto energético e perfil lipídico em 87 mulheres obesas chinesas. O resultado mostrou que a suplementação de multivitaminas e minerais (MM) pôde reduzir o peso corporal, CC, pressão arterial e ainda um efeito benéfico no perfil lipídico. As reações bioquímicas demonstradas no estudo, através da ingestão de MM, indicam que as expressões do mRNA (RNA mensageiro) da UCP3 melhora a termogênese positiva para mitocôndrias, e promova a lipólise aumentando o consumo de energia, o que contribui para a melhoria da homeostase energética (LI *et al.*, 2010).

Vitaminas e minerais, contidos em uma infinidade de frutas e vegetais, têm sido relacionados a níveis mais baixos de marcadores de inflamação e estresse oxidativo em adultos. Redução significativa no estresse oxidativo, em homens e mulheres obesos submetidos a uma intervenção nutricional e comportamental, foi observada através do método de avaliação F2-isoprostano, que mostrou diminuição do dano celular oxidativo ao

DNA (ácido desoxirribonucleico) e lipídios, após uma readequação dietética de 14 dias, incluindo porções significativas de frutas e vegetais (HOLT *et al.*, 2009).

Além dos fatores de risco tradicionais, como inatividade física e ingestão excessiva de calorias, estudos longitudinais na última década enfatizaram a deficiência 1,25-dihidroxitamina D (1,25 (OH) 2D) como um dos possíveis determinantes do ganho excessivo de peso e valores elevados de circunferência da cintura. A vitamina D é obtida diretamente pela ingestão de alimentos naturalmente ricos ou fotossintetizada na pele através da exposição ao sol em um mecanismo específico que envolve a ativação hepática e renal de certos metabólitos. Essa é uma vitamina essencial por seu papel na homeostase do fósforo e do cálcio. A relação entre obesidade e deficiência de vitamina D é atribuída ao fato de que quando a concentração sérica de 25 (OH) D diminui, promove-se a deposição de gordura no interior dos adipócitos, favorecendo o ganho de peso. Por outro lado, há também a hipótese de que o aumento do peso corporal possa levar a uma redução na concentração sérica de 25 (OH) D (ALLOUBANI *et al.*, 2019; CEMBRANEL *et al.*, 2019).

Essa última hipótese é pautada na premissa de que alguns micronutrientes, como a vitamina D, podem ser sequestrados no tecido adiposo, o que resultaria em uma diminuição de sua disponibilidade para tecidos metabolicamente ativos ou a simples diluição volumétrica, pela grande massa gordurosa em pacientes com obesidade. Micronutrientes específicos estão envolvidos nas vias metabólicas da glicose, na função das células β pancreáticas, na cascata sinalizadora de insulina e, portanto, reduções nessas vitaminas e minerais (por exemplo, vitamina D e magnésio) em indivíduos com obesidade, podem contribuir para o desenvolvimento de diabetes (ASTRUP; BUGEL, 2018).

Estas doenças metabólicas têm sido atribuídas a muitos fatores, incluindo uma ingestão excessiva de gordura na dieta. Outro fator notavelmente importante no que concerne a hipovitaminose D, em pessoas obesas, é que menos de 10,0% da necessidade humana de vitamina D é retirada da dieta, considerando que mais de 90,0% da concentração sérica desta vitamina, depende da exposição regular ao sol. Normalmente, obesos cobrem mais seu corpo do que indivíduos não obesos ou até praticam menos de atividades ao ar livre, reduzindo a exposição ao sol e restringindo a produção endógena de colecalciferol na pele (CEMBRANEL *et al.*, 2019).

Outra associação explanada é entre o ganho de peso e o micronutriente cálcio. Esse mecanismo ainda não está completamente esclarecido, porém uma explicação plausível seria que a baixa ingestão de cálcio propicia o aumento dos níveis séricos de calcitriol, o que pode estimular o fluxo de cálcio dos adipócitos por receptores de membrana da

vitamina D. O aumento dos níveis intracelulares de cálcio, aumenta a atividade da ácido graxo sintase, inibe a expressão da lipase hormônio-sensível, promove a lipogênese, inibe a lipólise e resulta no acúmulo de gordura corporal. Além disso, o calcitriol inibe a expressão da UPC2 e então, a regulação pelo calcitriol da proteína desacopladora-2 e dos níveis de cálcio intracelular parece desempenhar um efeito sobre o metabolismo da energia ao afetar a apoptose de adipócitos (CUNHA *et al.*, 2015). Um segundo mecanismo, seria pela complexa ação do cálcio com ácido graxo no intestino, formando complexos insolúveis excretados pelas fezes e, portanto, diminuindo a absorção de gordura. Contudo, o primeiro mecanismo tem sido apontado como o mais consistente (CUNHA *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2010).

Ademais, no que diz respeito sobre possível relação da ingestão de vitamina A com excesso de peso, sugere-se a ligação com o metabolismo da tireoide, pois a deficiência desse micronutriente tem múltiplos efeitos sobre o eixo hipófise-tireoide (LEÃO; SANTOS, 2012). Recentemente, também se percebeu que a vitamina A participa da regulação do metabolismo de macronutrientes, como glicose e ácidos graxos, sugerindo que sua deficiência esteja relacionada com desenvolvimento da resistência à insulina enquanto altera o metabolismo da glicose e da gordura (ASTRUP; BUGEL, 2018; KUANG, 2018).

1.1.8 Obesidade e saúde mental

Os primeiros relatos sobre o aumento do risco de obesidade em pacientes com doenças mentais foram documentados em 1946, quando Nicholson relatou que a tensão emocional e os fatores de psicose estariam associados à obesidade (AVILA *et al.*, 2015). Indivíduos com doença mental possuem um risco duas a três vezes maior de obesidade, e o risco de doença mental em indivíduos com obesidade, varia entre 30 e 70%. A associação entre depressão e obesidade em adultos é considerada grande problema de saúde pública. Meta-análise realizada em 2010, incluindo 18 estudos longitudinais, avaliou sistematicamente essa associação, sugerindo uma relação bidirecional: a presença de uma aumenta o risco de desenvolver a outra (AVILA *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2019; MILANESCHI *et al.*, 2019). Essa relação, longitudinal bidirecional, entre IMC mais alto e o desenvolvimento de depressão, tem se apoiado em evidências recentes de pesquisas usando a randomização mendeliana. Sugere-se que IMC mais alto pode estar relacionado causalmente ao desenvolvimento da depressão, enquanto a depressão não pode aumentar o risco de ganhar peso (HAYNES *et al.*, 2019).

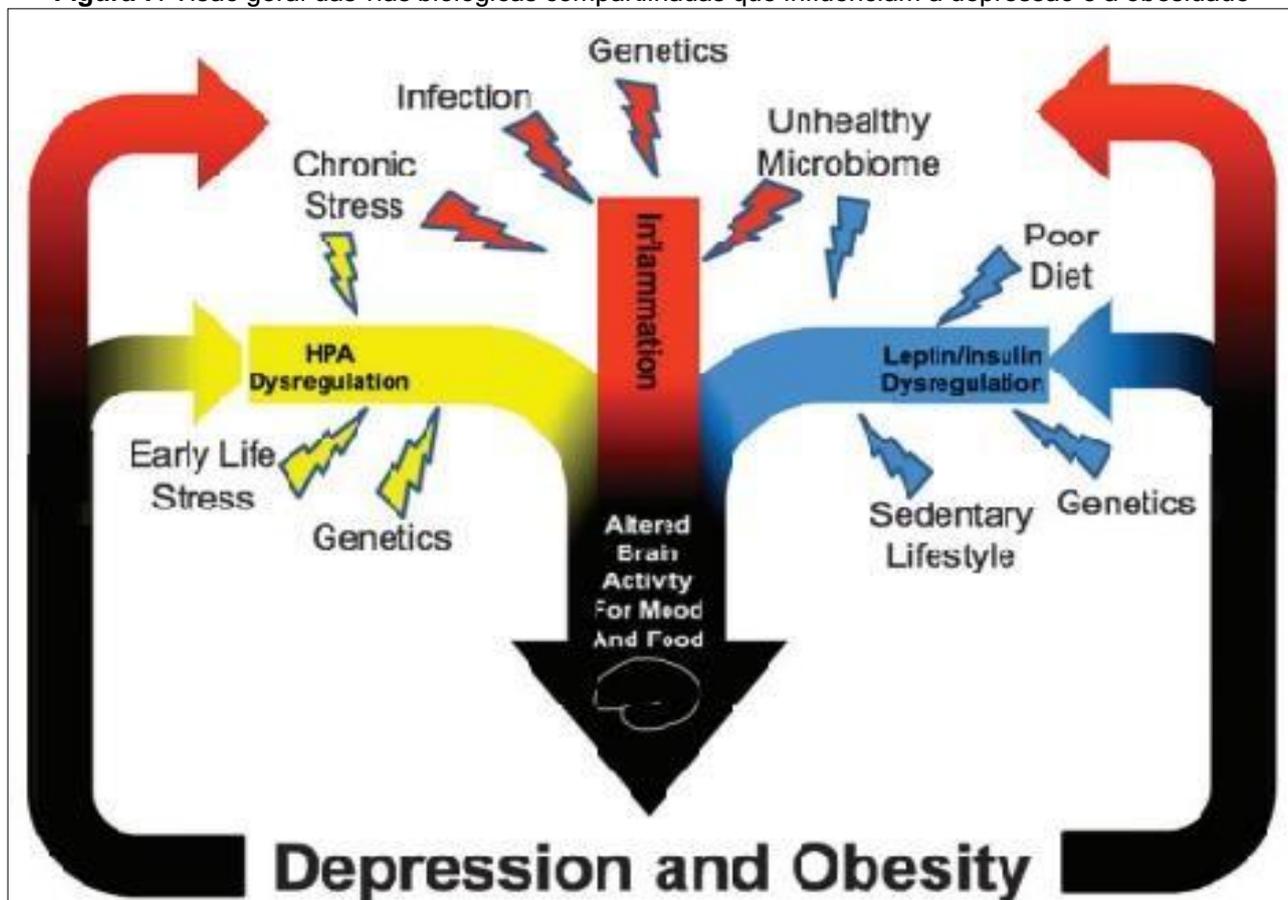
O perfil dos sintomas específicos da depressão melancólica inclui uma qualidade distinta de humor deprimido (com desânimo, desespero e melancolia), insônia tardia, distúrbios psicomotores, culpa, diminuição do apetite e / ou perda de peso. Já a depressão atípica frequentemente se apresenta com reatividade do humor, hipersonia, sensibilidade à rejeição interpessoal e aumento do apetite. Conseqüentemente, o subtipo atípico parece estar mais associado à obesidade e a outros fatores de risco para doenças cardiovasculares em comparação com outros subtipos depressivos (SILVA *et al.*, 2019). Portanto, a depressão pode afetar o peso corporal, por exemplo, alterando os padrões alimentares ou o nível de atividade física, com maior incidência entre mulheres (ZHANG, 2021).

A relação entre dieta e comportamento se tornou um tópico de interesse há muito tempo. Efeitos da dieta na saúde mental e física estão relacionados ao papel do estresse e da obesidade nesses processos. Por exemplo, mudanças na dieta podem influenciar distúrbios psiquiátricos por meio de efeitos diretos no humor, enquanto o desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos pode levar a mudanças nos hábitos alimentares (BREMNER *et al.*, 2020). A ligação entre nutrição e saúde mental está envolvendo a vida cotidiana cada vez mais, seja com objetivo de melhorar o humor, melhorar a função cognitiva ou impedir seu declínio (ADAN *et al.*, 2019). Tem sido demonstrado que a ingestão de alimentos altamente calóricos, ricos em ácidos graxos saturados e açúcares simples, causam deterioração do sistema nervoso, entre outros, pelo aumento do estresse oxidativo e redução da plasticidade das sinapses (ŁOPUSZAŃSKA *et al.*, 2016).

Embora, haja relatos de que o tratamento de doenças mentais com medicamentos psicotrópicos, como antipsicóticos, também possam contribuir para a formação de distúrbios metabólicos, incluindo sobrepeso e obesidade a maioria dos antidepressivos tem efeitos transitórios e insignificantes no peso corporal em curto prazo. Quando os efeitos colaterais dos antidepressivos foram examinados por um período mais longo de 2 a 4 anos em um estudo entre cerca de 1.000 pacientes deprimidos, apenas o uso de mirtazapina foi associado ao ganho de peso (ŁOPUSZAŃSKA *et al.*, 2016; MILANESCHI *et al.*, 2019). Uma melhor compreensão acerca de ambas as condições: depressão e obesidade são possíveis através do entendimento dos mecanismos das vias biológicas, na qual explicam a ligação depressão-obesidade, incluindo genética, alterações nos sistemas envolvidos em ajustes homeostáticos (eixo HPA, ativação imuno-inflamatória, reguladores neuroendócrinos de energia metabolismo incluindo leptina e insulina e microbioma) e circuitos cerebrais

integrando respostas homeostáticas e reguladoras do humor (Figura 7) (MILANESCHI *et al.*, 2019).

Figura 7. Visão geral das vias biológicas compartilhadas que influenciam a depressão e a obesidade



Fonte: MILANESCHI *et al.*, (2019).

1.1.8.1 Eixo hipotálamo hipófise adrenal

O eixo HPA, é um sistema neuroendócrino com alças de retroalimentação inibitórias envolvendo a secreção hormonal de uma glândula alvo remota. A resposta ao estresse é composta por uma cascata de respostas adaptativas e se manifesta através de duas vias de estresse interagindo. O primeiro é a ativação do sistema medular simpático da suprarrenal, com liberação de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) típica em períodos de estresse agudo. O segundo componente chave é eixo HPA (YAU; POTENZA, 2010). A ativação do eixo HPA é iniciada pela liberação do hormônio liberador de corticotropina (CRH) e arginina vasopressina (AVP) dos neurônios dentro do núcleo paraventricular (PVN) do hipotálamo e, que posteriormente estimula a síntese e liberação de ACTH (adrenocorticotropina) da hipófise anterior (HEWAGALAMULAGE *et al.*, 2016;

RUTTERS *et al.*, 2012). O ACTH circula no sangue para atuar nos receptores de melanocortina 2 (MC2R) dentro da glândula suprarrenal para estimular a síntese de glicocorticóides: cortisol em humanos e corticosterona em animais (HEWAGALAMULAGE *et al.*, 2016). A função do HPA é controlada por um sistema fechado de feedback negativo, pelo qual glicocorticóides atuam no cérebro e na glândula pituitária para modular a atividade do eixo (HEWAGALAMULAGE *et al.*, 2016).

Com base nas evidências científicas, a conclusão é de que pode haver múltiplas vias que indicam como o estresse desempenha um papel no desenvolvimento e manutenção da obesidade. O estresse é como qualquer estímulo endógeno ou exógeno que ameace a homeostase interna ou como uma experiência emocional negativa acompanhada por mudanças bioquímicas, fisiológicas, cognitivas e comportamentais previsíveis que são direcionadas para alterar o evento estressante ou acomodar seus efeitos. O cortisol, o hormônio do estresse prototípico, desempenha papéis fundamentais nas vias que contribuem para o desenvolvimento da obesidade, como apetite, resistência à insulina e redistribuição do tecido adiposo branco para a região abdominal (TOMIYMA, 2018; MARTINS *et al.*, 2019). Logo, a obesidade também é acompanhada por alterações neuroendócrinas, em particular envolvendo o eixo HPA (MARTINS *et al.*, 2019). Situações em que há o seu diagnóstico, pensa-se que há uma associação: obesidade e hiperatividade do eixo HPA, e esta relação causa uma resposta aumentada de cortisol ao estresse. Essa interação é conhecida por causar uma redistribuição do tecido adiposo branco para a região abdominal além de um aumento do apetite com preferência por alimentos densos em energia (HEWAGALAMULAGE *et al.*, 2016).

Vale ressaltar, que o estresse parece alterar a ingestão total de energia de duas maneiras; alimentação insuficiente ou excessiva, fato que parece ser influenciado pela natureza do estressor, gravidade do estressor e predisposição individual. Em concordância com estudos em animais, o estresse severo parece diminuir a ingestão de energia, já as formas mais leves de estresse aumentam a ingestão de energia (RUTTERS *et al.*, 2012). Em humanos, as diferenças individuais na resposta à ingestão de alimentos são observadas de maneira semelhante. Cerca de 40% aumentam seu apetite durante episódio ativo e/ou peso, e 40% diminuem sua ingestão calórica e/ou eliminam peso quando estressadas, enquanto aproximadamente 20% das pessoas não mudam os comportamentos alimentares durante períodos estressantes (YAU; POTENZA, 2010; MILANESCHI *et al.*, 2019).

A ativação do sistema de estresse é frequentemente vista como um fator desencadeante ou mantenedor de episódios de humor, exacerbação de psicose e declínio cognitivo. Mais de 60% das pessoas com depressão apresentam produção excessiva de cortisol ou outros distúrbios no sistema HPA, como resposta alterada ao teste de supressão de dexametasona e níveis de hormônio adrenocorticotrófico (MARX *et al.*, 2020). Outros transtornos mentais citados por Peter e Drummond (2013): “transtorno depressivo maior, transtorno bipolar, esquizofrenia e transtornos de ansiedade”, apesar das características únicas, eles compartilham de vias biológicas desreguladas comuns, como distúrbios do eixo HPA por exemplo. Igualmente, a obesidade e as condições neuropsiquiátricas podem compartilhar um padrão semelhante de ativação do eixo HPA (MARTINS *et al.*, 2019).

1.1.8.2 Ativação imunoinflamatória

A inflamação envolve um processo fortemente regulado, caracterizado por dois subsistemas complementares: o sistema imunológico inato e o subsequente sistema imunológico altamente adaptativo. O sistema imunológico inato é ativado por patógenos invasivos que têm como alvo os receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), como os receptores do tipo Toll (TLRs) ligados à membrana e os receptores do tipo NOD citosólicos (NLRs). Enquanto os TLRs detectam estímulos extracelulares e intracelulares, os NLRs respondem a agonistas citosólicos (CHOI; RYTER, 2014). A família NLR contém várias proteínas que atuam como andaimes que podem oligomerizar em complexos proteicos maiores, induzindo assim a formação de uma plataforma molecular chamada inflamassoma. Esses complexos multiproteicos, contribuem para a ativação de caspases inflamatórias (ou seja, caspase-1) que resultam no processamento proteolítico e secreção de citocinas, incluindo interleucina (IL)-1 e IL-18 (CHOI; RYTER, 2014; SINGHAL *et al.*, 2014).

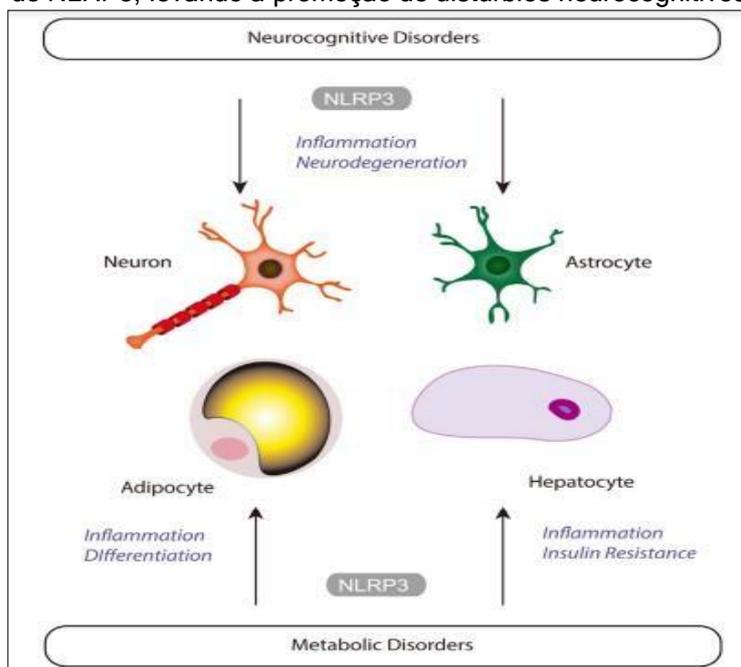
A doença é uma resposta normal à infecção, caracterizada por alterações endócrinas, autonômicas e comportamentais e é desencadeada por mediadores solúveis que são produzidos no local da infecção por células imunes acessórias ativadas. Esses mediadores são conhecidos como citocinas pró-inflamatórias e incluem interleucina-1 α e β (IL-1 α e IL-1 β), fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6). Eles coordenam a resposta inflamatória local e sistêmica a patógenos microbianos (DANTZER *et al.*, 2018). Durante uma resposta imune normal, a inflamação e as mudanças comportamentais adaptativas ocorrem apenas por um tempo limitado. No entanto, se essas respostas se

tornarem exageradas ou prolongadas ao longo do tempo, podem comprometer diferentes regiões do cérebro, implicando na cognição e no humor e contribuindo fortemente para a inatividade, ganho de peso e alterações metabólicas profundas (MILANO *et al.*, 2020).

Condições comórbidas, como diabetes tipo II, obesidade, doenças cardiovasculares e doenças psiquiátricas, suportam a hipótese de que os inflamassomas desempenham um grande papel na imunossenescência associada ao envelhecimento e à formação de doenças psiquiátricas e sistêmicas com a idade, as principais razões para mortes em todo o mundo, conforme mencionado pela Organização Mundial da Saúde (2014) (SINGHAL *et al.*, 2014). Obesidade e patologias do SNC, como demência, acidente vascular cerebral, depressão e doença de Alzheimer, mesmo apresentando diferentes etiologias e manifestações fisiopatológicas, compartilham de um componente neuroinflamatório comum (GIULIO; MUCCIOLI 2017). Além disso, o microambiente inflamatório do tecido adiposo visceral, leva à formação de complexos inflamassomas que amplificam as respostas imunes inatas no TA (GUO *et al.*, 2020).

A compreensão de como a obesidade afeta os transtornos mentais na população em geral ainda não está totalmente esclarecida. No entanto, está bem documentado que, do ponto de vista biológico, um mecanismo que pode explicar a relação entre obesidade e depressão são as citocinas pró-inflamatórias, causadas por adipócitos e doenças inflamatórias, influenciando diretamente na fisiologia cerebral e contribuindo para o desenvolvimento da depressão (ZHANG, 2021; HERRMANN *et al.*, 2010). A família de receptores semelhantes a NOD, contendo domínio de pirina 3 (NLRP3) é um componente central do complexo inflamassoma, e a indução de NLRP3 adiposo visceral promove a síntese e liberação da citocina pró-inflamatória IL-1 β na obesidade (Figura 8). Este mecanismo sugere que as células imunes do SNC detectam e amplificam a IL-1 β periférica gerada após a ativação do inflamassoma adiposo visceral e que o aumento da IL-1 β do SNC pode prejudicar a plasticidade sináptica hipocampal e a cognição na obesidade (GUO *et al.*, 2020).

Figura 8. Neurônios e astrócitos podem representar alvos de processos inflamatórios dependentes de NLRP3, levando à promoção de distúrbios neurocognitivos



Nota explicativa: A diferenciação e o crescimento de adipócitos têm sido associados a processos dependentes de NLRP3 na obesidade. A resistência à insulina hepática e a inflamação também podem ser mediadas em parte pela inflamação dependente de NLRP3.

Fonte: GUO *et al.* (2020).

Sustentando a neuroinflamação, manifestada pela ativação crônica da microglia, produção cerebral de citocinas inflamatórias e ativação local da indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) e guanosina-trifosfato-ciclohidrolase-1(GTP-CH1), a obesidade pode prejudicar a neurotransmissão monoaminérgica, a neurogênese e a plasticidade sináptica e, concomitantemente, promover neurotoxicidade. Tais alterações da função cerebral induzidas pela neuroinflamação possivelmente representam as principais vias fisiopatológicas para alterações cognitivas e emocionais na obesidade (CASTANON; LUHESHI; LAYE, 2015). Estudos em roedores mostraram aumento da produção e expressão de IL-1 β no cérebro após inflamação sistêmica induzida por LPS (Cunningham *et al.*, 2005) e mudanças no humor e comportamento semelhantes à depressão após administração sistêmica de citocinas pró-inflamatórias (SINGHAL *et al.*, 2014). Numerosos estudos também sugeriram que a depressão maior vem acompanhada por desregulação imunológica. Meta-análise de estudos medindo a concentração de citocinas em pacientes com depressão maior indicou, especificamente, a ativação do sistema de resposta inflamatória demonstrada pelo aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias. Suas concentrações foram significativamente mais altas de TNF (fator de necrose tumoral) e IL-6 em indivíduos deprimidos em comparação com indivíduos controle, sendo 438 deprimidos

e 350 não deprimidos (HERRMANN *et al.*, 2010). Em pacientes com depressão atípica (DA), versus depressão não atípica e controles saudáveis, a inflamação parece ser significativamente maior naqueles com depressão atípica indicando diferentes padrões de citocinas pró-inflamatórias em comparação com a depressão melancólica. Os níveis de IL-6 se mostram elevados em pacientes sofrendo de DA, mas não em pacientes com depressão típica, em comparação com controles normais (LOJKO; RYBAKOWSKI, 2017).

Pacientes com DA demonstram níveis mais elevados de PCR do que aqueles sem depressão ou sem DA. Como um nível elevado de PCR foi encontrado para prever doença arterial coronariana, e o aumento de citocinas está relacionado à síndrome metabólica, pacientes com DA parecem estar em um nível aumentado risco de desenvolver essas condições somáticas. O subtipo atípico pode apresentar um maior IMC e maior prevalência de síndrome metabólica. A correlação de IL-6 também está relacionada alterações na hemoglobina glicada, insulina, circunferência da cintura, IMC e PCR (LOJKO; RYBAKOWSKI, 2017). Por sua vez, pessoas obesas com perfil metabólico favorável mostram um risco de depressão apenas, ligeiramente, aumentado em comparação com não obesos. O risco de depressão pode ser maior quando a obesidade está acompanhada de um perfil metabólico adverso (por exemplo, hipertensão, dislipidemia, proteína C reativa alta ou resistência à insulina) (MILANESCHI *et al.*, 2019).

O aumento da infiltração, ativação e proliferação de microglia e astrócitos no hipotálamo são observados em humanos obesos e modelos de roedores obesos. Por isso, o acréscimo da inflamação hipotalâmica tem sido relacionado às desregulações metabólicas que caracterizam a obesidade grave, incluindo resistência à leptina, resistência à insulina e hiperglicemia (DANTZER *et al.*, 2008). Contudo, a neuroinflamação derivada da OB não se restringe ao hipotálamo, evidências recentes abordam a presença de neuroinflamação na amígdala, hipocampo, córtex e cerebelo (GIULIO; MUCCIOLI., 2017). Uma abordagem dietética, relacionada ao estado inflamatório sistêmico crônico subagudo na obesidade e na SM, que tem sido particularmente bem pesquisada, é a dieta mediterrânea. Sua composição é rica em nozes, vegetais e frutas, e pobre em carne, com consumo moderado de vinho tinto, e gorduras insaturadas (azeite) (BREMNER *et al.*, 2020).

1.1.8.3 Genética

Fatores genéticos influenciam de forma semelhante a depressão e a obesidade, com efeitos genéticos aditivos explicando aproximadamente 40% da variação fenotípica

(herdabilidade) tanto para transtorno de depressão maior quanto para IMC (MILANESCHI *et al.*, 2019). Apoiado ao mesmo contexto, outros autores sugerem a hipótese de que o envolvimento de mecanismos fisiológicos sobrepostos e genes compartilhados entre depressão e obesidade têm vulnerabilidade genética comunicada (RIVERA *et al.*, 2017). Depressão maior, transtorno bipolar e doenças cardiometabólicas são altamente hereditárias, causadas por uma combinação de fatores genéticos e ambientais (AMARE *et al.*, 2017).

Diversos genes foram identificados como compartilhados entre transtorno mental e obesidade, sendo eles: gene associado à obesidade (FTO), pro-opiomelanocortina (POMC), ITIH4, TLR4, fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (CHAO; WADDEN; BERKOWITZ, 2020). Estudos revelaram que o FTO desempenha um papel fundamental em vários processos metabólicos em muitos tecidos, incluindo o cérebro, tecido adiposo marrom, TAB e fígado e, em uma região específica do cérebro pode estar correlacionado com a memória do medo. Ademais, outro estudo revelou que o FTO controla o circuito dopaminérgico dentro do mesencéfalo, que está relacionado à regulação do aprendizado, comportamento de recompensa, funções e alimentação. As variantes de FTO também foram associadas ao transtorno depressivo maior (TDM) e sintomas depressivos (SUN *et al.*, 2019).

A depressão pode implicar no aumento do efeito das variantes de FTO no IMC, de modo que indivíduos com depressão têm um aumento adicional de 2,2% no IMC para cada alelo de risco rs9939609 (A) em comparação com controles psiquiátricamente saudáveis (RIVERA *et al.*, 2017). Logo, uma pesquisa realizada com 712 pares de gêmeos femininos monozigóticos e 281 dizigóticos, mostrou uma associação fenotípica modesta entre depressão e obesidade. O modelo bivariado de melhor ajuste indicou de 12% do componente genético da depressão é compartilhado com a obesidade (AFARI *et al.*, 2014). O polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs9939609 é um dos polimorfismos de FTO mais extensivamente estudados. O alelo 'A' que aumenta o índice de massa corporal (IMC) tem sido associado ao aumento da ingestão de energia e diminuição da saciedade, também implicando o FTO na regulação do apetite. Além disso, o gene FTO, o IMC e a depressão têm sido associados a diferenças estruturais cerebrais em humanos (RIVERA *et al.*, 2017). Estudo em animais indicaram relação no aumento do comportamento de ansiedade em roedores geneticamente predispostos a desenvolver obesidade, em camundongos db/db, e na obesidade induzida por dieta rica em gordura (OGRODNIK *et al.*, 2019).

De acordo com as classificações e denominações do transtorno depressivo, foram observados a importância relativa do transtorno depressivo maior atípico (TDM), TDM não atípico e transtorno distímico na previsão de incidência de obesidade em 3 anos. Enfim, como resultado relacionados a fatores genéticos compartilhados, a constatação apontou uma contribuição para o futuro tanto do transtorno de depressão maior (TDM) atípico quanto para obesidade. Como exemplo, uma variante do gene de massa gorda e proteína associada à obesidade (FTO) foi encontrada relacionada a maiores chances de ter MDD atípico (POLANKA *et al.*, 2017). Pessoas com variantes genéticas ligadas a um alto IMC são mais propensas a sofrer de síndromes depressivas relacionadas a fatores psicológicos, com efeitos mais evidentes nas mulheres do que nos homens (MILANO *et al.*, 2020).

1.1.8.4 Microbioma

A microbiota intestinal (MI) contribui para o equilíbrio energético, influenciando a absorção de nutrientes e controlando a fermentação das fibras. Ela também é a principal fonte de endotoxinas, que são contribuintes bem conhecidos para a inflamação sistêmica (FULTON *et al.*, 2021). Além disso, A MI está emergindo como um importante fator na fisiopatologia da obesidade, devido sua composição alcançar 40 trilhões de células e de centenas de espécies diferentes (portando 250 a 800 vezes mais genes do que humanos) formando uma rede ativa e complexa que afeta diretamente fenótipos metabólicos do hospedeiro (MILANO *et al.*, 2020). Estudos recentes demonstraram que a composição do microbioma intestinal pode, entre muitas outras funções, aumentar a ingestão energética da dieta e, portanto, promover o fenótipo obeso (TOKAREK *et al.*, 2022). Ainda fora constatado através de pesquisas, em modelos animais, que bactérias intestinais residentes (microbioma) são um importante contribuinte para a saúde, implicando na composição alterada da MI em várias doenças, incluindo transtornos psiquiátricos como o transtorno de depressão maior, por exemplo (INTA *et al.*, 2020).

A composição da comunidade microbiana que habita o TGI influencia a homeostase do organismo do hospedeiro e modula vias associadas ao comportamento e humor (MARTINS *et al.*, 2021). O perfil da MI é amplamente moldado pelo histórico genético e ambiental do indivíduo. Análises atuais comprovaram associações entre MI, obesidade e depressão, propondo que as alterações neurocomportamentais estão associadas à sinalização cerebral de insulina e aos níveis de metabólitos, que são controlados por alterações na MI (SUN *et al.*, 2019). Essas alterações, adverte fatores relacionais com

sintomas semelhantes à ansiedade e depressão, responsividade ao estresse, juntamente com mudanças nos sistemas de neurotransmissores relevantes, que podem afetar a sinalização neural e a excitabilidade nas redes de humor como o ácido gama-aminobutírico (GABA) e a serotonina (INTA *et al.*, 2020; FULTON *et al.*, 2021).

Quando existe um desequilíbrio entre espécies bacterianas intestinais patogênicas e simbióticas ocorre o que se chama de disbiose, que está associada a um aumento na permeabilidade intestinal e influxo de moléculas do lúmen, o que causa ativação de células imunes e resposta inflamatória (MARTINS *et al.*, 2021). A dieta é o principal efector da composição da microbiota, mas o estresse psicológico também pode influenciar na modulação dela. Alterações crônicas na composição da microbiota na obesidade (disbiose) estão associadas à inflamação, resistência à insulina e déficits de saúde mental. Nessas condições, a presença excessiva de lipopolissacarídeo (LPS), substância presente na membrana externa das bactérias, pode causar endotoxemia metabólica que ativa os macrófagos sistêmicos através da ligação do LPS ao seu receptor específico que desencadeia o sistema imunológico induzindo uma resposta inflamatória (MILANO *et al.*, 2020).

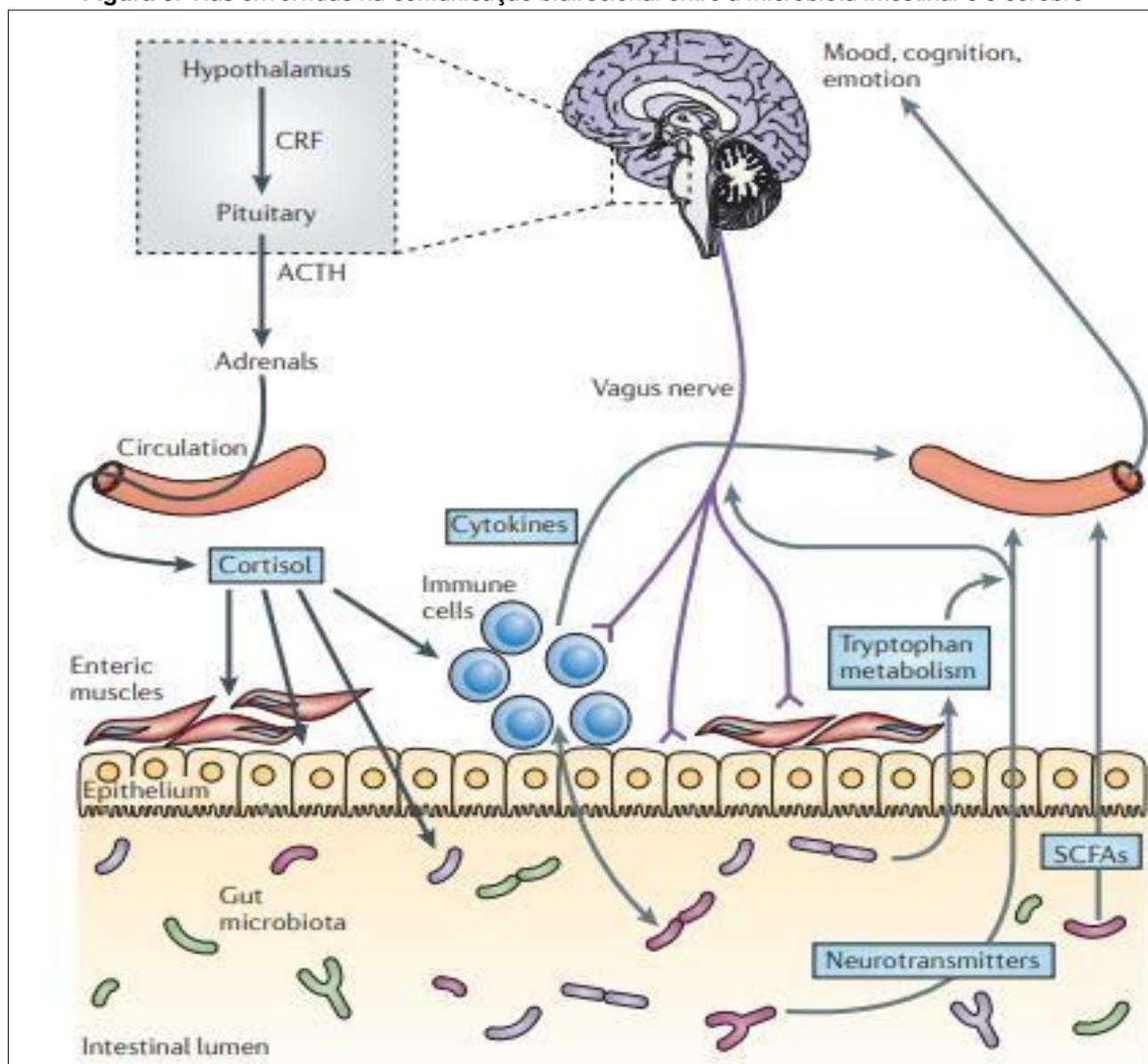
Acredita-se que a depressão possa promover a permeabilidade intestinal, ou seja, maior translocação de endotoxina indutora de inflamação, descrita como um “intestino permeável” (GLASER; DERRY; FAGUNDES, 2015). A diversidade e a composição da microbiota em pacientes com transtornos de humor diferem de indivíduos saudáveis, com redução de gêneros associada à produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs; como acetato, propionato e butirato) e aumento de gêneros associados a pró- vias inflamatórias e metabolismo lipídico (MARTINS *et al.*, 2021). E, tanto em pacientes obesos como nos deprimidos, detecta-se um aumento na translocação de bactérias intestinais que, ao passarem pela mucosa intestinal, favorecem a ativação de respostas imunes (MILANO *et al.*, 2020).

A interação bidirecional entre o cérebro e o intestino, denominada “eixo cérebro-intestino-microbioma” ou “eixo intestino-cérebro”, desempenha um papel fundamental na ligação entre nutrição e transtornos de humor. Existem muitas maneiras que permitem que essa via funcione, incluindo a via neuroanatômica e o sistema endócrino, imunológico e metabólico que permite que o cérebro afete o movimento intestinal e modifique a função sensorial e de secreção dos intestinos (TOKAREK *et al.*, 2022). O cérebro recruta esses mesmos mecanismos para influenciar a composição da microbiota intestinal, por exemplo, sob condições de estresse. Assim, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal regula a secreção de

cortisol, podendo afetar as células imunes (incluindo a secreção de citocinas) tanto localmente no intestino quanto sistemicamente. A permeabilidade intestinal e a função barreira podem ser alteradas pelo cortisol, provocando alteração na composição da microbiota. Por outro lado, a MI e os agentes probióticos podem alterar os níveis de citocinas circulantes, e isso pode ter um efeito marcante na função cerebral (CRYAN; TIMOTHY; DINAN, 2012). Ademais, sinais do sistema nervoso central chegam ao intestino através do nervo vago e podem alterar a permeabilidade intestinal e a resposta imune local. Tanto o nervo vago quanto a modulação dos níveis sistêmicos de triptofano estão fortemente implicados na transmissão da influência da microbiota intestinal para o cérebro (MARTINS *et al.*, 2021; CRYAN; TIMOTHY; DINAN, 2012) (Figura 9).

Uma análise de quatro coortes e nove estudos transversais mostraram que uma probabilidade reduzida de depressão estava associada ao aumento da ingestão de uma “dieta saudável”, definida como uma dieta rica em frutas, vegetais, peixes e grãos integrais (ADAN *et al.*, 2019). Por isso, reforça-se a ideia de que a dieta desempenha um papel fundamental na composição da microbiota do intestino e, portanto, representa uma via terapêutica potencial, assim como os suplementos (particularmente probióticos e prebióticos) e medicamentos, incluindo antibióticos (GLASER; DERRY; FAGUNDES, 2015).

Figura 9. Vias envolvidas na comunicação bidirecional entre a microbiota intestinal e o cérebro



Fonte: CRYAN; TIMOTHY; DINAN (2012).

1.1.9 Influência dos micronutrientes sobre a saúde mental

A composição, estrutura e função do cérebro dependem da disponibilidade de nutrientes apropriados, incluindo lipídios, aminoácidos, vitaminas e minerais. Portanto, é natural que a ingestão de alimentos e a qualidade dos alimentos tenham um impacto na função cerebral, o que torna a dieta uma variável modificável para atingir a saúde mental, humor e desempenho cognitivo (ADAN *et al.*, 2019).

Sendo assim, pode-se dizer que a nutrição desempenha um papel central no funcionamento do cérebro em desenvolvimento e no cérebro maduro. As deficiências de

micronutrientes têm sido implicadas como tendo um impacto negativo no desenvolvimento cognitivo (GHOSH *et al.*, 2018).

Uma relação entre depressão e magnésio foi sugerida e explicada através de seus efeitos fisiológicos. O magnésio possui efeitos anti-inflamatórios e uma ingestão maior está agregada a níveis mais baixos de marcadores de inflamação, como proteína C reativa (PCR), e seus precursores IL-6 e IL-1, que estão associados positivamente à incidência e gravidade da depressão. Além disso, a deficiência de magnésio aponta um aumento da transcrição do hormônio liberador de corticotropina (CRH) no núcleo hipotalâmico paraventricular (PVN), elevando o nível plasmático de ACTH (hormônio adrenocorticotrófico), apontando para um ponto de ajuste aprimorado do eixo HPA (hipotálamo-hipófise-adrenal). A desregulação do sistema HPA pelo CRH altera os níveis de hormônios do estresse, como catecolaminas e cortisol, que estão associados a sintomas depressivos (SUN *et al.*, 2019). Para Butler (2019), a suplementação de magnésio pode ser eficaz no tratamento da depressão. Isto porque este elemento químico é um potencial modulador da atividade convulsiva devido à sua capacidade de antagonizar a excitação dos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato). A deficiência de magnésio faz com que os canais de cálcio acoplados ao NMDA sejam inclinados para a abertura, causando lesão neuronal e disfunções neurológicas, como a maior depressão.

O zinco, um elemento estrutural e cofator em muitas enzimas, está intimamente ligado a distúrbios afetivos devido à sua função de neurotransmissão no sistema nervoso central. Pesquisas recentes revelam que a depressão está acompanhada de neuroinflamação. No modelo de depressão induzida por LPS (lipopolissacarídeos), a micróglia é ativada e as citocinas inflamatórias no sangue aumentam. Então, o zinco sendo componente indispensável de muitos tipos de enzimas, incluindo a oxidoreductase, cliva a ROS, evitando danos oxidativos. Desta forma, suplementando zinco, pode haver possibilidade de inibição às respostas inflamatórias na micróglia (HONGXIA *et al.*, 2019). Desequilíbrios de zinco, ferro e outros elementos estão fortemente ligados à ocorrência de queixas psiquiátricas e transtornos de humor. É provável que um desequilíbrio nesses elementos contribua para uma irregularidade dos sistemas serotoninérgicos, noradrenérgicos, dopaminérgicos, glutamatérgicos e GABAérgicos nas regiões e núcleos do SNC que se acredita estarem envolvidos no controle do humor e da saúde mental, que incluem o hipocampo, o córtex e a amígdala (SANTOS *et al.*, 2019).

Kennedy (2015) relata que as vitaminas B são essenciais para todos os aspectos da função cerebral, e que grandes magnitudes da população das sociedades desenvolvidas

têm vitaminas abaixo do nível ideal, sendo esperado uma relação evidente entre o consumo de vitaminas e a função mental, tanto em termos de estudos epidemiológicos ou ensaios de intervenção controlados. A qualidade da dieta humana tem um efeito direto na funcionalidade do corpo e do cérebro, particularmente vitaminas do complexo B, atuando na prevenção e alívio de doenças e incapacidades. Mesmo em humanos saudáveis, a suplementação multivitamínica parece melhorar o desempenho cognitivo e reduzir estados de humor negativos, incluindo depressão, ansiedade e estresse (FORD *et al.*, 2018).

Um melhor nível das vitaminas do complexo B, pode ter um papel importante no impacto positivo na saúde mental em idosos. A ingestão regular de alimentos enriquecidos pode fornecer um meio de otimizar o status da vitamina B e, assim, contribuir para reduzir a depressão (MOORE *et al.*, 2019). No que se refere a vitamina B6, ressalta-se a sua importância na síntese, conversão e degradação de aminoácidos, ácidos graxos e neurotransmissores. Ácido gamaminobutírico (GABA), dopamina, noradrenalina, histamina, serotonina, glicina e D-serina precisam de vitamina B6 como coenzima em sua síntese (ROBEA; LUCA; CIOBICA, 2020). Por isso, a vitamina B6, tem a capacidade de exercer efeitos moduladores sobre neurotransmissores que afetam a depressão e ansiedade, podendo reduzir a pressão arterial e atuar periféricamente para reduzir o impacto fisiológico da liberação de corticosteroides (POUTEAU *et al.*, 2018).

Contemplando o rol de vitaminas relacionadas aos transtornos psiquiátricos, a tiamina, também chamada de vitamina B1, quando em deficiência, pode levar a vários sintomas neuropsiquiátricos, como transtorno de memória, comprometimento cognitivo e transtornos de humor ou depressão (LIMURA *et al.*, 2021). Para Kumar (2007), a deficiência da vitamina B1 pode ser observada com vômitos persistentes, anorexia nervosa, dieta, desnutrição, doença gastrointestinal ou hepática grave, cirurgia gastrointestinal (incluindo cirurgia bariátrica), síndrome da Imunodeficiência Humana (AIDS) e no alcoolismo. As áreas mais vulneráveis à deficiência de tiamina são aquelas com as maiores taxas de turnover, como o cérebro caudal e o cerebelo. Essa vitamina, é essencial para a biossíntese de vários constituintes celulares, incluindo neurotransmissores, e a produção de equivalentes redutores usados na defesa contra o estresse oxidativo. A falha do ciclo de Krebs pode ser induzida pela diminuição da tiamina. O acúmulo de cetonas no corpo e a produção de radicais livres pelos mecanismos acima podem afetar negativamente os neurônios no cérebro e acarretar o desenvolvimento ou avanço de distúrbios do tecido neural, que podem levar a vários sintomas neuropsiquiátricos (LIMURA *et al.*, 2021; MEDEIROS *et al.*, 2020).

A experiência de humor de um indivíduo depende de fatores "situacionais" exógenos e de processos fisiológicos endógenos, como flutuações de hormônios, neurotransmissores e nutrientes. Deficiências nesses micronutrientes, como B12 ou folato, estão associadas ao aumento do risco e incidência de depressão (YOUNG *et al.*, 2019).

Ensaio clínico realizado com 59 indivíduos, idades entre 18 e 60 anos, divididos aleatoriamente em dois grupos, grupo depressão (n = 29) e grupo controle (n = 30), internados em um centro de saúde mental constatou que, a ingestão de vitaminas A, B1, riboflavina (B2), piridoxina (B6), folato, vitamina C, Na (sódio), K (potássio), Mg (magnésio), Ca (cálcio), P (fósforo), Fe (ferro), zinco e fibra foi menor no grupo de depressão. Além dos processos fisiológicos endógenos como flutuações de hormônios, neurotransmissores e nutrientes, a experiência de humor de um indivíduo depende também de fatores "situacionais" como fatores externos (YOUNG *et al.*, 2019). Vale ainda ressaltar, que apenas a deficiência grave ou moderada de vitamina B12 tem a habilidade de induzir a ansiedade (GHOSH *et al.*, 2018).

Uma variedade de estudos relaciona certos padrões alimentares, particularmente a dieta mediterrânea, com um risco reduzido de demência e depressão. Componentes dietéticos específicos também foram investigados em relação à saúde do cérebro, com evidências emergentes apoiando papéis protetores para PUFA n-3 (ácidos graxos poli-insaturados), polifenóis, vitamina D e vitaminas do complexo B. No momento, a totalidade das evidências é mais forte em apoio ao papel do folato e das vitaminas B metabolicamente relacionadas (vitamina B12, vitamina B6 e B2) para retardar a progressão do declínio cognitivo e possivelmente reduzir o risco de depressão no envelhecimento (MOORE *et al.*, 2018). O consumo dessas vitaminas (complexo B) por meio de dieta ou suplementação pode melhorar a resposta ao tratamento antidepressivo padrão e reduza a prevalência de ansiedade / depressão (KIM *et al.*, 2018). Técnicas de neuroimagem, como a espectroscopia de ressonância magnética de prótons (1H-MRS) têm se mostrado eficazes na quantificação de marcadores neurais de metabolismo e doença, e podem, portanto, ser utilizadas na avaliação da eficácia de intervenções dietéticas nesses marcadores neurais (FORD *et al.*, 2018).

Além dos micronutrientes já mencionados, um considerável número de pesquisas mostrou que a depressão pode também estar associada à deficiência do folato, que é uma das vitaminas naturais do complexo B. O corpo humano é incapaz de produzi-lo endogenamente e, por isso deve ser obtido através da dieta, como por meio da ingestão de folhas verdes, legumes e frutas cítricas. Além disso, o ácido fólico que é um análogo

sintético do folato é adicionado a vários pães e produtos de cereais para fortalecer os níveis de folato na população em geral. Existem diferenças entre o folato natural, como o 5-metiltetrahydrofolato e o ácido fólico sintético, sendo o ácido fólico é mais biodisponível do que o folato natural na dieta. Sua deficiência resulta em níveis mais baixos de dopamina, norepinefrina e serotonina, fornecendo uma diátese neuroquímica para a depressão (QUI, 2019; ABDELMAKSOUUD *et al.*, 2019). O folato é um importante regulador da neuroplasticidade, incluindo a neogênese durante o desenvolvimento e na vida adulta. Metabólitos do 5-metiltetrahydrofolato e o ciclo metabólico do ácido fólico contribuem para a formação de anéis de purina e a conversão de uracil em timidina para síntese do DNA. Níveis elevados de homocisteína como resultado de deficiências de folato estão associados à morte celular e danos ao DNA, que pode resultar em redução da neurogênese (QUI, 2019).

1.1.10 Farmacoterapia na obesidade

O tratamento farmacológico da obesidade está indicado quando o indivíduo possui IMC superior a 30 kg/m² ou quando o apresenta doenças associadas ao excesso de peso, com IMC maior que 25 kg/m², em situações nas quais o tratamento com dieta, atividade física e modificações comportamentais não foi bem-sucedido. Este tipo de tratamento inclui o uso de agentes envolvidos no mecanismo de controle da ingestão de energia ou agentes relacionados ao desvio do metabolismo normal de nutrientes, ou ainda, ao aumento do dispêndio de energia (MARTINS *et al.*, 2011). Isto porque proporciona um aumento significativo na saciedade, redução nos índices de fome e desejos reduzidos por carboidratos, em especial, por doces (LEAN, 2001).

No Brasil, entre os compostos mais procurados, a sibutramina se destaca como um potente inibidor de apetite, que possui venda legalizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), entretanto, existem regras para o seu consumo. Em 2010, a RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 13 retirou a substância da lista “C1” (substâncias sujeitas a controle especial) e a passou para a lista “B2” (psicotrópicos), podendo, assim, ser obtida apenas com a apresentação e a retenção da receita azul (“B2”), com quantidade máxima para 60 dias de tratamento (MOREIRA; ALVES, 2015). A sibutramina, no entanto, foi retirada dos Estados Unidos, Austrália, e mercados europeus em 2010 em resposta a riscos cardiovasculares emergentes do tratamento 2010 (SACHDEO *et al.*, 2019).

A sibutramina é um composto halogenado do tipo anfetamina com ação anorexiantes comercializada em vários países. Seu efeito acontece através da recaptação neuronal de NA (noradrenalina) e 5-hidroxitriptamina (5-HT), que induz uma perda de peso de 5%, diminui a circunferência da cintura, triglicérideo sérico e PCR, enquanto aumenta os níveis séricos de lipoproteína de alta densidade (HDL) e a sensibilidade à insulina. Globalmente, este medicamento apresenta um papel anti-inflamatório, pois diminui os níveis de leptina e resistina e aumenta a adiponectina (DIAS *et al.*, 2018; ANSELMO *et al.*, 2019). Para Larson

(2018), a sibutramina inibe a recaptação de monoamina que inibe a recaptação de noradrenalina em média de 73%, serotonina em aproximadamente 54% e dopamina próxima aos 16%, aumentando assim os níveis dessas substâncias nas fendas sinápticas.

Dos benefícios que a medicação proporciona, além da perda de peso, pode-se destacar melhorias na insulina em jejum, triglicédeos e colesterol de lipoproteína de alta densidade, todavia, nota-se um aumento na pressão arterial (MULLER *et al.*, 2018). Em contrapartida, sua administração tem sido associada a diversos sintomas cardiovasculares e psiquiátricos, incluindo o aumento do infarto do miocárdio não fatal, distúrbios psicomotores e danos ao DNA (ANSELMO *et al.*, 2019).

1.1.11 Sibutramina e transtornos psíquicos

A sibutramina foi inicialmente desenvolvida como antidepressivo, mas a observação inesperada de perda de peso consistente em pacientes tratados durante os testes de depressão levou ao seu desenvolvimento posterior para o tratamento da obesidade (LI *et al.*, 2014). As ações da sibutramina são semelhantes às dos inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina, como venlafaxina ou duloxetine, que são amplamente utilizadas como antidepressivos e, por este motivo pode-se supor que as influências da sibutramina afetam, possivelmente de forma semelhante aos antidepressivos. Contudo, autores elucidam que o uso de sibutramina pode estar associado a sequelas, incluindo ansiedade, insônia, psicose e ataques de pânico (SHAPIRA *et al.*, 2016).

Uma das limitações do uso de compostos serotoninérgicos para tratar efetivamente a obesidade é que os receptores de serotonina não são, em princípio, específicos da área e qualquer medicamento desenvolvido para atuar em uma região específica provavelmente terá um efeito em outro local do corpo, com possíveis resultados prejudiciais (DIETRICH; HORVATH, 2012). O tratamento com sibutramina tem sido associado a efeitos colaterais: comum (insônia, náusea, boca seca e constipação), cardiovascular (risco aumentado de

derrame e ataque cardíaco) e neuropsiquiátrico. Relatos de casos de distúrbios neuropsiquiátricos relacionados ao uso de sibutramina incluem episódios de psicose afetiva, ataques de pânico, depressão com tendências suicidas, estado delirante, amnésia e episódios hipomaníacos ou maníacos (WASZKIEWICZ *et al.*, 2012).

Existem alguns relatos de casos sugerindo que a sibutramina seria responsável por efeitos adversos, como já citados e, curiosamente, esse efeito panicogênico da medicação, foi observado em mulheres, o que sugere que a variação hormonal que ocorre durante o ciclo menstrual pode ser importante para esse efeito adverso (SANTOS *et al.*, 2013). Ainda, como consequência de seus mecanismos de ação não seletivos, os medicamentos antiobesidade de ação central estão em risco de causar vários efeitos adversos neuropsiquiátricos em uma população com maior incidência de comorbidades psiquiátricas, incluindo ansiedade e depressão (NATHAN *et al.*, 2011). Estima-se que os episódios psiquiátricos comecem a surgir entre 3 a 12 semanas e desenvolver para psicose, mais de 10 dias para ataques de pânico, mais de 2 semanas para estados delirantes e hipomania/mania e de 1 dia a 1 mês para episódios de amnésia. Isto, atrelado a história prévia de transtorno bipolar e com dose diária de até 15 mg (miligramas) ao dia de sibutramina (WASZKIEWICZ *et al.*, 2012).

Os efeitos negativos da associação entre sibutramina e transtorno mental, foram observados em um relato de caso e, demonstrou que, um adolescente com síndrome de Kleine Levin com história familiar positiva por esquizofrenia, recebeu sibutramina para o tratamento da obesidade e, na quarta semana de terapia, desenvolveu um episódio psicótico. Por causa do excessivo ganho de peso, ele recebeu sibutramina (10 mg/dia) por 4 semanas e seu exame do estado mental revelou irritabilidade, delírios bizarros, alucinações visuais e auditivas e comportamento desorganizado. Além do mais, embora a sibutramina seja referida como uma medicação que faça recaptção de serotonina e noradrenalina, alguns estudos em animais mostraram que ele pode aumentar os níveis extracelulares de dopamina no cérebro, tanto quanto os níveis de serotonina. Devido ao aumento dos níveis de dopamina, a sibutramina pode teoricamente induzir sintomas psicóticos em indivíduos vulneráveis à psicose (DOGANGUN *et al.*, 2008). Outros achados referindo comprometimento progressivo da memória, acompanhado por fortes dores de cabeça ou enxaqueca e insônia, também podem estar vinculados ao uso da sibutramina. Isto pode acontecer em apenas 1 (um) dia após o uso do medicamento e resolvido completamente após a descontinuação do medicamento (FU *et al.*, 2010; HANAA; GHARIB, 2010).

1.1.12 Deficiências nutricionais no uso de fármacos para obesidade

Atualmente, poucas terapias medicamentosas são disponíveis para tratamento da obesidade. Entre os mais prescritos, incluem o orlistat, inibidor da lipase e a sibutramina, que faz recaptção da monoamina. Seus efeitos adversos são basicamente gastrointestinais e psicológicos, respectivamente (GIMBLE *et al.*, 2011). Medicamentos indicados para o tratamento da obesidade trabalham aumentando o consumo de energia, atuando em centros de saciedade no cérebro (sibutramina e fentermina) ou reduzindo a eficiência da absorção intestinal (orlistat), diminuindo assim a elevada ingestão de energia que é crucial para manter o estado obeso (TSENG *et al.*, 2010).

A sibutramina é uma medicação que possibilita a redução da ingestão de alimentos e aumento da termogênese. Os principais efeitos colaterais são aqueles associados às propriedades simpatomiméticas da droga e incluem boca seca, insônia e astenia. Um pequeno aumento na pressão sanguínea e na frequência cardíaca também pode ocorrer. Já o orlistat, bloqueia a ação da lipase, a perda fecal de gordura. Em um estudo duplo-cego, randomizado, grupo paralelo, estudo controlado por placebo, realizado com 32 pacientes, com excesso de peso (IMC $\geq 85^{\text{o}}$ percentil, com idades entre 12 e 16 anos) por 21 dias, com objetivo de detectar deficiências nutricionais após o uso do orlistat, não encontrou efeito significativo no desequilíbrio de cálcio, fósforo, magnésio, zinco ou cobre. Diminuições no balanço médio de ferro foram semelhantes nos dois grupos. Os autores confirmaram que o orlistat não afetou significativamente os níveis de cálcio, fósforo, magnésio, zinco ou ferro (BRAY; TARTAGLIA, 2000; DUNICAN *et al.*, 2007).

Outros agentes farmacológicos sob investigação para o gerenciamento de obesidade incluem metformina, topiramato, bupropiona, exenatida e zonisamida. Porém, ao contrário do que o autor anterior afirmou, outras pesquisas revelaram que o orlistat tem efeitos colaterais sobre o metabolismo dos micronutrientes lipossolúveis, pois, bloqueia a absorção de aproximadamente 30% da gordura da dieta ingerida por inibição de lipases gástricas, pancreáticas e carboxilésteres. Devido a este mecanismo de ação local e subsequente absorção sistêmica desprezível, o orlistat não se acumula, mesmo com tratamento em longo prazo, tendo efeitos adversos, geralmente transitórios, no trato gastrointestinal (TGI) (DUNICAN *et al.*, 2007).

2. JUSTIFICATIVA

Sabe-se que a obesidade é uma doença crônica de prevalência crescente e que induz a anormalidades metabólicas, associada a riscos elevados de morbimortalidade. Dieta, modificações comportamentais e exercícios com frequência têm mostrado baixa eficácia na perda de peso consistente e mantida. Diante disso, o tratamento farmacológico tem se tornado parte das estratégias necessárias no processo da perda de peso, quando os demais métodos falham. Dentre os medicamentos prescritos contra obesidade, a sibutramina se destaca quantitativamente, levando em consideração a particularidade de cada indivíduo. Sabe-se que os efeitos adversos comuns desta medicação variam desde sintomas cardiovasculares até psiquiátricos. No entanto, nenhum estudo consistente até o momento, mostrou a associação entre o uso da sibutramina e o declínio nos níveis plasmáticos de micronutrientes, juntamente com alterações de humor. Logo, os resultados desta pesquisa poderão acrescentar não somente às linhas de pesquisa que investigam efeitos adversos diferenciados da sibutramina, mas também sua relação com queda de micronutrientes que se relacionam com a depressão, aliado a condições metabólicas e nutricionais.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Analisar o efeito da sibutramina sobre padrão de sono, qualidade de vida, ansiedade, sintomas depressivos, concentrações de micronutrientes e perfil lipídico entre pacientes obesos.

3.2 Específicos

- i. caracterizar os indivíduos em uso de sibutramina quanto aos parâmetros metabólicos que envolvem micronutrientes e perfil lipídico;
- ii. identificar o nível de ansiedade e distribuição dos sintomas relacionados entre os indivíduos envolvidos;
- iii. verificar a presença e gravidade dos sintomas depressivos entre os indivíduos envolvidos;
- iv. avaliar a qualidade de vida e de sono entre os indivíduos antes e após o uso de sibutramina; e
- v. verificar a associação entre consumo alimentar e frequência alimentar e padrões relacionados ao sono, ansiedade, depressão e qualidade de vida.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Tipo de Pesquisa

Trata-se de série de casos com metodologia qualitativa e quantitativa, descritiva e prospectiva, a fim de avaliar o efeito da sibutramina sobre padrão de sono, qualidade de vida, ansiedade, sintomas depressivos, concentrações de micronutrientes e o perfil lipídico entre pacientes obesos. O período em que decorreu a pesquisa foi de junho de 2019 a maio de 2022.

4.2 Cenário do Estudo

A presente pesquisa ocorreu em Santa Terezinha de Itaipu-PR. O município está localizado no extremo oeste do Paraná e faz fronteira ao norte lago de Itaipu, ao leste com São Miguel do Iguaçu e a oeste: Foz do Iguaçu, e possui população de 23.927 habitantes (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE CONCESSIONÁRIAS DE RODOVIAS – ABCR, 2019; IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2021). A configuração atual do sistema de saúde conta com quatro Unidades Básicas de Saúde (UBS) na modalidade de Estratégia Saúde da Família (ESF).

Outros setores complementares à rede de atenção à saúde são: Unidade de Pronto Atendimento (UPA), Centro de Atenção Psicossocial (CAPS), Departamento de Vigilância em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Divisão de Especialidades. Neste último, é centralizado todos os atendimentos de alta complexidade, incluindo o serviço de endocrinologia.

Os atendimentos ocorreram no Centro de especialidades Vitória Dal Toé Zilli no setor de Divisão de Especialidades, onde ocorre todo tratamento e acompanhamento de casos de obesidade no município.

4.3 Participantes

4.3.1 Critérios de inclusão

- i. adultos de 18 a 65 anos de idade atendidas pelo profissional endocrinologista ou clínico geral;
- ii. ter IMC \leq a 30 kg/m²;
- iii. indivíduos que iniciaram o uso do fármaco emagrecedor: sibutramina;

iv. não ter histórico de *diabetes mellitus* tipo 2 com pelo menos outro fator de risco (hipertensão controlada por medicação, dislipidemia, prática atual de tabagismo, nefropatia diabética com evidência de microalbuminúria);

v. não ter histórico de doença arterial coronariana (angina, história de infarto do miocárdio), insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia, doença arterial obstrutiva periférica, arritmia ou doença cerebrovascular (acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório);

vi. não ser hipertenso;

vii. não estar gestante; e

viii. não ter histórico ou presença de transtornos alimentares, como bulimia e anorexia; em uso de outros medicamentos de ação central para redução de peso ou tratamento de transtornos psiquiátricos.

4.3.2 Critérios de exclusão

i. ter IMC menor que 30 kg/m² (trinta quilogramas por metro quadrado);

ii. ter histórico de *diabetes mellitus* tipo 2 com pelo menos outro fator de risco (hipertensão controlada por medicação, dislipidemia, prática atual de tabagismo, nefropatia diabética com evidência de microalbuminúria);

iii. ter histórico de doença arterial coronariana (angina, história de infarto do miocárdio), insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia, doença arterial obstrutiva periférica, arritmia ou doença cerebrovascular (acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório);

iv. ter Hipertensão controlada inadequadamente, > 140/90 mmHg (maior que cento e quarenta e cinco por noventa milímetros de mercúrio);

v. ter idade acima de 65 (sessenta e cinco) anos, crianças e adolescentes;

vi. com histórico ou presença de transtornos alimentares, como bulimia e anorexia; em uso de outros medicamentos de ação central para redução de peso ou tratamento de transtornos psiquiátricos; e/ou

vii. ser gestante.

4.4 Estratégia de Coleta de Dados

Primeiramente, a proposta da pesquisa foi apresentada à Secretaria Municipal de Saúde de Santa Terezinha de Itaipu e, em seguida, foi realizado contato com a equipe multiprofissional. Como no fluxo habitual já estabelecido pela gestão do local, os pacientes eram encaminhados pela equipe médica pertencente às Unidades Básicas de Saúde (UBS) ao Centro de especialidades, com queixa de excesso de peso, diversas tentativas sem sucesso em eliminar peso através de métodos dietoterápicos, entre outros.

A indicação e prescrição da sibutramina foram realizadas por dois profissionais endocrinologistas e um clínico geral. A prescrição medicamentosa era pautada nos critérios preestabelecidos pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC, 2020).

Os instrumentos de coleta foram aplicados no Centro de especialidades Vitória Dal Toé Zilli e, caso houvesse dificuldades quanto ao deslocamento do indivíduo, os pesquisadores atendiam o mesmo em domicílio.

Neste estudo, cada paciente foi seu próprio controle, sendo obtidos dados anteriormente ao uso do fármaco, denominado Tempo 0 (T0) e após o uso do mesmo, denominados: Tempo 30 (T30): trinta dias após o uso do fármaco, Tempo 60(T60): sessenta dias após o uso do fármaco e Tempo90 (T 90): noventa dias após o uso do fármaco. Para isso, os instrumentos foram aplicados no T0, antes de iniciar o uso da sibutramina, sendo repetido nos períodos subsequentes.

Houve a coleta de sangue para investigação dos seguintes micronutrientes: magnésio, zinco, selênio, ácido fólico, sódio, potássio, cálcio, fósforo, ferro, vitaminas A, D, B12 (cobalamina), B6 (piridoxina), B1 (tiamina), além de perfil lipídico. A coleta foi realizada no T0, e após 90 dias ao uso do fármaco (T90). Estes indivíduos tiveram retorno com o médico a cada dois meses, ou conforme necessidade. Sendo assim, o profissional prescritor é quem irá avaliar a necessidade ou não, de continuar o uso da sibutramina após o período da pesquisa.

4.4.1 Variáveis bioquímicas

As coletas de sangue foram realizadas com jejum de 8 horas, no período de 7 às 9 horas da manhã, em uma sala apropriada, na unidade básica de saúde mais próxima da

residência. A avaliação bioquímica dos micronutrientes e do perfil lipídico, foi realizada mediante a quantificação das concentrações séricas.

O material utilizado para a coleta foi descartável, no local da punção foi utilizada solução antisséptica. Após o término de todas as etapas de dosagem, o material biológico foi autoclavado antes do descarte final.

Os procedimentos bioquímicos que foram aplicados estão descritos no quadro 2, conforme procedimento, metodologia utilizada e meio de coleta.

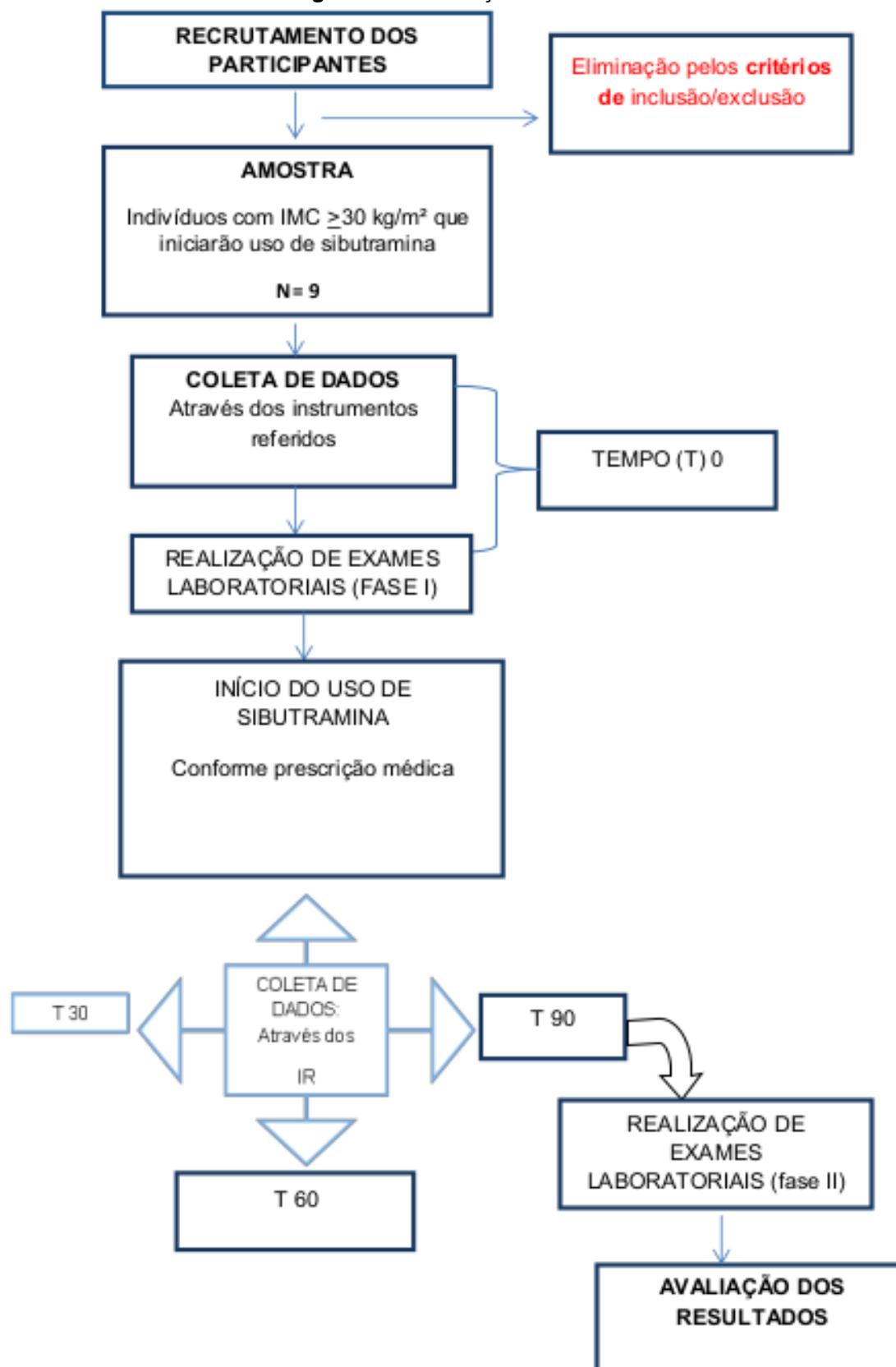
Quadro 2. Procedimentos bioquímicos segundo a metodologia

Procedimento	Metodologia	Meio de coleta
Magnésio	colorimétrico automatizado	soro
Zinco	espectrometria de massas com plasma indutivamente acoplado	soro
Selênio	espectrometria de massas com plasma indutivamente acoplado	soro
Acido fólico	quimioluminescência - Beckman e Coulter)	soro
Sódio	eletrodo seletivo	soro
Potássio	eletrodo seletivo	soro
Cálcio	enzimático automatizado	soro
Fósforo	cinético automatizado,	soro
Ferro	colorimétrico automatizado	soro
Vitamina A	cromatografia líquida - HPLC	soro congelado protegido da luz
Vitamina D	Quimioluminescência - Beckman e Coulter	soro
Vitamina B12	Quimioluminescência - Beckman e Coulter	soro
Vitamina B6	cromatografia líquida - HPLC	Sangue total em EDTA
Vitamina B1	cromatografia líquida - HPLC	Sangue total em EDTA
Colesterol total e HDL	Enzimático automatizado	Soro
Colesterol LDL e não HDL	Martin	Soro

Fonte: Normas técnicas do laboratório de análises clínicas - Laboratório Vitagen (2022).

4.4.2 Desenho Experimental

Figura 10. Distribuição da amostra



Fonte: dos autores, 2022.

4.4.3 Instrumentos de Coleta

Foram aplicados 06 instrumentos de coleta para avaliação dos efeitos da sibutramina entre os indivíduos participantes nos diferentes aspectos propostos na pesquisa. Para avaliar depressão e ansiedade, utilizou-se a Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D), a Escala de Classificação de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) e o Inventário de Depressão de Beck (BDI). Esses instrumentos foram aplicados por um profissional da área da psicologia devidamente treinado.

A avaliação da qualidade de vida e do sono se deu com uso do Questionário de Qualidade de Vida SF36 e do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI-BR). No caso da análise da frequência e consumo alimentar, aplicou-se o Questionário de Frequência Alimentar. Esses instrumentos foram aplicados por uma nutricionista. Todos os profissionais envolvidos foram previamente comunicados sobre a metodologia do estudo e estavam de comum acordo em fazer parte da equipe técnica desta pesquisa.

4.4.3.1 Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D)

A Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) foi desenvolvida no final da década de 1950 para avaliar a eficácia da primeira geração de antidepressivos e foi originalmente publicada em 1960. A escala tornou-se rapidamente a medida padrão da gravidade da depressão e manteve essa função sendo considerada atualmente a escala mais comumente utilizada (BAGBY *et al.*, 2014).

Há anos, a HAM-D vem sendo considerada como “padrão-ouro” de referência para estudos de validação de outras escalas e, em função da organização e da escolha de seus itens, eles servem para identificar a gravidade dos sintomas depressivos, e não sua existência (FREIRE *et al.*, 2014). A escala contém um número relativamente grande de sintomas somáticos e relativamente poucos sintomas cognitivos ou afetivos (SHAFER, 2006).

A versão mais utilizada é composta por 17 itens, porém, a escala original inglesa é composta por 21 itens, a aplicação deve ser feita por profissional capacitado e leva em torno de 15 a 30 minutos. Na prática clínica, escores acima de 25 pontos caracteriza que o paciente está gravemente deprimido; escores entre 18 e 24 pontos, pacientes moderadamente deprimidos; e escores entre 7 e 17 pontos, pacientes com depressão leve (FREIRE *et al.*, 2014).

4.4.3.2 Escala de Classificação de Ansiedade de Hamilton (HAM-A)

A Escala de Classificação de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) foi desenvolvida por Hamilton em 1959, preparada para determinar o nível de ansiedade e distribuição de sintomas e para medir as mudanças na intensidade dos sintomas (ÇAKMAK *et al.*, 2019). A HMA-A é um instrumento de 14 itens, com classificação clínica. Cada item é classificado em uma escala do tipo Likert de cinco pontos, variando de 0 a 4, com pontuações mais altas indicando ansiedade mais grave. A subescala psíquica (itens 1-6 e 14) aborda as queixas cognitivas e afetivas mais subjetivas de ansiedade (por exemplo, humor ansioso, tensão, medos, dificuldade de concentração) e é particularmente útil na avaliação da gravidade do Transtorno de Ansiedade Generalizada. O componente somático (itens 7-13) enfatiza aspectos do Transtorno e Ansiedade Generalizada, como sintomas de excitação autonômica, respiratória, gastrointestinal e cardiovascular (KUMMER *et al.*, 2010).

4.4.3.3 Inventário de Depressão de Beck (BDI)

O Inventário de Depressão de Beck (BDI) consiste num instrumento de auto relato mais reconhecidos e mais utilizados no mundo, desenvolvido por Beck e colegas (Beck, Ward, Mendelson, Mock & Erbaugh, 1961) (PARANHOS *et al.*, 2011). O objetivo do BDI é determinar o risco de depressão e medir o nível e a gravidade dos sintomas depressivos (KORKMAZ *et al.*, 2019).

O instrumento foi confeccionado de acordo com o critério diagnóstico de transtornos depressivos na 4ª edição do manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM - 4) (TOOSI *et al.*, 2017). Propriedades psicométricas satisfatórias que contemplam o BDI o tornaram um dos instrumentos mais utilizados e confiáveis para a avaliação da intensidade de sintomas depressivos (PARANHOS *et al.*, 2011).

O BDI avalia a depressão em pacientes com transtornos psiquiátricos e pessoas normais e é relatado que, para diagnosticar a depressão, o BDI funciona de forma tão eficaz quanto entrevistas longas e estruturadas (TOOSI *et al.*, 2017). Sua classificação é feita por uma escala de quatro pontos variando de 0 (sem sintomas) a 3 (sintomas muito intensos) com um máximo escore 63. Os resultados categorizam a gravidade dos sintomas depressivos em graus mínimo (0-13), leve (14-19), moderado (20-28) e grave (29-63); pontuações acima de 10 indicam sintomas depressivos clinicamente relevantes (PUSSWALD *et al.*, 2019).

4.4.3.4 Questionário de Qualidade de Vida SF36

O Questionário de Qualidade de Vida SF36 é um instrumento popular composto por 36 itens que tem como objetivo avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde (LINS E CARVALHO, 2016). O SF-36 foi criado a partir da necessidade de se ter um instrumento padronizado que abordasse conceitos gerais de saúde não específicos para qualquer condição médica, e que fossem compreensíveis, fáceis de usar e psicometricamente apropriados” (CRUZ *et al.* 2013). Pode ser administrado por: autoaplicação, administração por computador, pessoalmente ou por telefonemas (CRUZ *et al.*, 2013). É composto pelos domínios: capacidade funcional (CF), aspectos físicos (AF), dor (D) e estado geral de saúde (EGS) e o componente mental (CM) (Mental Component Summary – MCS), que é composto pelo agrupamento dos domínios: vitalidade (V), aspectos sociais (AS), aspecto emocional (AE), e saúde mental (SM). A pontuação dos itens é realizada por uma escala Likert e todos os itens são utilizados para pontuação dos oito domínios, exceto para o item 2, que se refere a um autorrelato de transição de saúde. Os itens são codificados e transformados em pontuações que variam de zero (pior qualidade de vida) e 100 (melhor qualidade de vida).

4.4.3.5 Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI-BR)

O Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI-BR) é apresentada como uma escala válida com propriedades psicométricas aceitáveis, quando usada entre homens e mulheres não grávidas em diversos contextos globais (ZHONG *et al.*, 2015). O PSQI-BR é um questionário que avalia a qualidade do sono durante um período de um mês e é composto por 19 (dezenove) questões de autoavaliação e cinco perguntas que devem ser respondidas pelos cônjuges ou companheiros de quarto. As últimas perguntas são usadas apenas para informações clínicas (CURI *et al.*, 2018).

Os 19 itens são agrupados em sete componentes, incluindo duração do sono, distúrbios do sono, latência do sono, disfunção diurna devido à sonolência, eficiência do sono, qualidade geral do sono e uso de medicação para dormir (ZHONG *et al.*, 2015). Esses componentes geram escores com subescalas que variam de 0 a 3 e a soma deles leva a um escore global que varia de 0 a 21 em que o maior escore total indica pior qualidade do sono (ALEJANDRE *et al.*, 2019). Um PSQI-BR global com pontuação maior que cinco indica

dificuldades consideráveis em pelo menos dois componentes ou dificuldade moderada em mais de três componentes (CURI *et al.*, 2018).

4.4.3.6 Questionário de Frequência Alimentar (QFA)

O Questionário de Frequência Alimentar (QFA) é considerado o instrumento mais utilizado na avaliação do consumo de alimentos e nutrientes em estudos epidemiológicos, especialmente naqueles cujos objetivos é, relacionar fatores dietéticos com desfechos de saúde (SELEM *et al.*, 2014).

O QFA utilizado nesta pesquisa foi elaborado por Fisberg para estimar o consumo alimentar habitual de adultos. É o único desenvolvido a partir de um estudo de base populacional com amostra probabilística do município de São Paulo, a mais populosa e multicultural cidade do Brasil. O instrumento proporciona resultados qualitativos, mas também semiquantitativos, sendo composto por 60 itens alimentares, com frequências de 0 a 10 vezes, e unidade de tempo: dia, semana, mês e ano, podendo ainda ser aplicado em indivíduos com 20 anos ou mais em ambos os sexos, (FISBERG *et al.*, 2008; SELEM *et al.*, 2014).

Entre as vantagens que QFA oferece está a rapidez da aplicação e a eficiência na prática epidemiológica para identificar o consumo habitual de alimentos (SLATER *et al.*, 2003). Essa ferramenta pode ser baseada em autorrelato, porém, para evitar vieses metodológicos de dados subnotificados, sua aplicação deve ser feita por profissional capacitado/treinado minimizando os possíveis erros (FISBERG *et al.*, 2018).

4.4.4 Análise Estatística

As análises estatísticas foram geradas e tabuladas no programa Microsoft Excel 2010 e, posteriormente, avaliados utilizando o software Bioestat 5.0 da Universidade Federal do Pará (UFPA).

Para avaliar o escore de consumo, foi aplicado o método proposto por Fornés *et al.* Nesse método ocorre consiste na transformação das diferentes categorias de frequência de consumo em um escore (S: score) e prevê a determinação de um valor de escore máximo para os alimentos consumidos diariamente ($S_7=1$) e os demais obtidos por meio de equações.

Neste estudo, o escore foi referente a 365 dias (S365), para que a frequência de consumo de cada alimento durante o último ano pudesse ser tratada como variável quantitativa. Adotou-se, então, a seguinte equação: $S_{365} = (1/365) (a \times p)$, onde “S” é o score - escore, “a” é o número de vezes em que o alimento foi consumido e “p” o período em que esse alimento foi consumido, sendo: 0 não consumido; 1 - consumido anualmente; 12 – mensalmente; 48 – semanalmente; e 365 – diariamente, com frequências de 0 a 10 vezes, e unidade de tempo: dia, semana, mês e ano.

A partir disso foi gerado, para cada participante, o escore de frequência de consumo de alimentos correspondente aos três grupos. O escore da frequência de consumo dos alimentos de cada grupo foi obtido pelo somatório de cada item. Nas preparações mistas não foi considerado a desagregação dos alimentos, mas houve para definição do grupo a que pertence, o ingrediente básico da preparação. Nesse sentido foram elencados os seguintes grupos: Escore I: Grupo I - produtos alimentícios processados; Escore II: Grupo II - produtos alimentícios ultra processados; Escore III: Grupo III - alimentos in natura ou minimamente processados.

Os escores obtidos através dos resultados de exames laboratoriais e de frequência de consumo alimentar foram descritos sob a forma de média, desvio-padrão, mediana, mínimo e máximo e sua associação com os períodos de avaliação (T0, T30, T60 e T90) e, as escalas de HAM-A, HAM-D, BDI, PSQI por meio do teste t de Student ou *Análise de Variância (ANOVA)* e Pos-hoc de *Tukey e Dunnett* para comparação dos períodos analisados. Por meio do teste de correlação de *Pearson*, averiguou-se ainda a relação entre escores e domínios do SF-36.

As análises de correlação foram realizadas de acordo com a distribuição dos dados das variáveis, sendo utilizado o teste de Pearson para distribuição normal e o teste de Dunnett para comparações múltiplas em que apenas um tratamento serviu de referência. Foram considerados intervalos de confiança de 95%. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%.

4.5 Questões Éticas

O estudo respeitou as normas éticas da pesquisa que envolve os seres humanos da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde, sendo aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa com humanos do Centro Universitário Dinâmica das Cataratas (UDC), pelo CAAE número 27753119.9.0000.8527, sob parecer nº

3.974.835. Os voluntários enquadrados no perfil da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

5. RESULTADOS

A amostra foi constituída por 09 mulheres atendidas no centro de especialidades pelo serviço de endocrinologia. A mediana da idade foi 35 anos, sendo a mínima e a máxima, 21 e 64 anos, respectivamente. A média da idade foi 37,4 anos com desvio-padrão de 13,8. O grupo foi constituído por 70,0% casadas, 30,0% solteiras. A maioria das participantes possuía ensino médio completo (50,0%).

5.1 Análise de Perfil Lipídico

Os resultados da análise descritiva do perfil lipídico estão apresentados na Tabela 01. A comparação das médias entre os T0 e T90 demonstrou aumento para maioria dos parâmetros avaliados com destaque para LDL-colesterol que apresentou incremento de 17,2% ao passo que o VLDL-colesterol mostrou redução de 7,4% no período analisado. Em relação ao intervalo entre P25 e P75 a maior retração detectada foi para VLDL-colesterol com 71,4%. Não houve diferença para o HDL-colesterol e registrou-se aumento de 6,4% para o colesterol total para o período analisado.

Tabela 1. Análise descritiva do perfil lipídico das participantes nos períodos T0 e T90, Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022

Parâmetro laboratorial	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	P25	P75
ColTotalT0	162,3	42,7	170,0	98,0	249,0	135,0	189,5
ColTotalT90	175,0	42,2	189,0	117,0	264,0	138,0	196,0
ColLDLT0	81,8	31,8	85,0	25,2	129,8	57,6	110,5
ColLDLT90	95,9	30,6	112,0	35,0	136,0	72,0	118,5
ColHDLT0	49,5	9,9	52,0	33,0	66,0	46,5	57,5
ColHDLT90	50,4	8,2	52,0	35,0	65,0	45,0	56,0
ColVLDLT0	31,0	22,4	19,0	12,8	72,2	16,6	55,1
ColVLDLT90	28,7	20,1	24,0	14,0	84,0	17,0	28,0
TrigT0	140,8	87,4	152,0	64,0	361,0	81,0	167,0
TrigT90	153,6	54,7	156,0	67,0	262,0	110,5	187,5
ColNãoHDLT0	112,8	47,0	128,0	38,0	202,0	74,5	144,5
ColNãoHDLT90	124,6	46,0	136,0	52,0	220,0	87,5	145,5

Nota explicativa: DP= Desvio-padrão; P25= Percentil 25; P75= Percentil 75.

A comparação dos níveis lipídicos dos tempos T0 e T90 estão apresentados na Tabela 02. Não houve diferença estatisticamente significativa. No entanto, entre os resultados observou-se que o colesterol Não HDL apresentou maior média da diferença

dos dois tempos com redução de 9,1 mg/dL no período. Por outro lado, nos triglicerídeos houve maior aumento nessa diferença com valor de 3,9 mg/dL.

Tabela 2. Comparação dos níveis lipídicos das participantes nos períodos T0 e T90, Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022

Parâmetro laboratorial	Média da diferença	IC95%		p-valor
		Lim. Inf.	Lim. Sup.	
Col Total T0 x T90	-8,7	-28,4	11,1	0,341
ColLDL T0 x T90	0,4	-2,3	3,2	0,051
ColHDL T0 x T90	-6,7	-64,2	50,9	0,721
ColVLDL T0 x T90	-13,0	-26,1	0,1	0,697
Trig T0 x T90	3,9	-10,3	18,1	0,796
Col NãoHDL T0 x T90	-9,1	-29,2	11,0	0,325

Nota explicativa: IC95%= Intervalo de Confiança de 95%. Estimativa da média da diferença de cada par de comparação (T90 X T0) de cada indivíduo para o tipo lipídico avaliado. Teste de T de Student pareado.

5.2 Análise dos níveis séricos vitaminas

A Tabela 03 apresenta os resultados da avaliação laboratorial sobre a dosagem dos níveis plasmáticos de vitaminas dos participantes. A vitamina A, em T0 se manteve a mesma média quando comparada ao T90. As vitaminas B1, B12 e ácido fólico, tiveram seus níveis diminuídos em T90 (0,9 µg/L, 48, 3 pg/mL e 0,08 ng/mL respectivamente) e, a vitamina D e vitamina B6, acrescentaram ligeiros acréscimos, em suas médias, em T90 (1,4ng/mL e 11,4 µg/L, respectivamente). No percentil 25, as vitaminas A, B1, B6 e B12 aumentaram sutilmente seus índices em T90 (0,1 mg/L, 1 µg/L, 3, 9µg/L e 6 pg/mL respectivamente), e a os níveis de vitamina D se mantiveram em 18,0 ng/mL tanto para oT0quanto para T90. Referente ao percentil 75, a vitamina A manteve seus índices em 0,6 mg/Lem T0 e T90. Além disso, ao final do estudo observou-se queda nos escores de vitamina B1 (1 µg/L) e B12 (49 pg/mL) e aumentos nos níveis de Vitamina D (4,5 ng/mL), B6 12,4 (µg/L) e ácido fólico (3 ng/mL).

A comparação dos níveis plasmáticos de vitaminas dos tempos T0 e T90 estão apresentados na Tabela 04. Não houve diferença estatisticamente significativa. No entanto, entre os resultados observou-se que a vitamina B12 apresentou maior média da diferença dos dois tempos com redução de 48,3 mg/dL no período. Por outro lado, no caso da vitamina B6 houve maior redução nessa diferença com valor de 11,5 mg/dL.

Tabela 3. Análise descritiva do perfil de micronutrientes (vitaminas) das participantes nos períodos T0 e T90, Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022

Parâmetro laboratorial	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	P25	P75
VitAT0	0,5	0,1	0,5	0,4	0,7	0,4	0,6
VitAT90	0,5	0,2	0,5	0,3	0,9	0,5	0,6
VitDT0	23,7	7,7	22,0	16,0	41,0	18,0	27,5
VitDT90	25,1	8,7	22,0	15,0	41,0	18,0	32,0
VitB1T0	57,6	20,6	51,0	26,0	95,0	45,0	71,5
VitB1T90	56,7	12,9	55,0	37,0	73,0	46,0	70,5
VitB6T0	20,5	4,2	20,9	14,0	27,2	16,7	23,2
VitB6T90	31,9	15,8	28,5	20,1	70,5	20,6	35,6
VitB12T0	298,4	158,2	238,0	175,0	669,0	184,5	369,5
VitB12T90	250,1	90,0	220,0	153,0	419,0	190,5	320,5
AcFoIT0	11,1	2,2	10,5	9,1	15,9	9,3	12,3
AcFoIT90	10,3	2,9	10,1	5,0	14,8	8,7	12,6

Nota explicativa: DP= Desvio-padrão; P25= Percentil 25; P75= Percentil 75.

Tabela 4. Comparação dos níveis séricos de vitaminas das participantes nos períodos T0 e T90, Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022

Parâmetro	Média da diferença	IC95%		p-valor
		Inferior	Superior	
VitA T0 x T90	0,0	-0,2	0,1	0,610
VitD T0 x T90	-1,4	-4,7	1,8	0,337
VitB1 T0 x T90	0,9	-13,8	15,6	0,892
VitB6 T0 x T90	-11,5	-23,1	0,2	0,053
VitB12 T0 x T90	48,3	-32,8	129,4	0,207
AcFol T0 x T90	0,8	-2,4	3,9	0,590

Nota explicativa: IC95%= Intervalo de Confiança de 95%. Estimativa da média da diferença de cada par de comparação (T90 X T0) de cada indivíduo para o tipo lipídico avaliado. Teste de T de Student pareado.

5.3 Avaliação dos níveis séricos de minerais

A Tabela 05 apresenta os resultados da análise estatística realizada a partir de medidas de tendência central. A média obtida permitiu avaliar os escores sobre a dosagem das concentrações séricas de alguns minerais dos participantes. A maior das variáveis, não sofreu alterações significativas. Sódio, potássio, fósforo e cálcio indicaram discretos acréscimos em T90 (2 mEq/L, 02 mEq/L, 01 mg/dL, 0,5 mg/dL, respectivamente). Zinco e ferro, tiveram aumentos mais expressivos (11, 6 µg/dL, 20,7 µg/dL em T90). Magnésio manteve seus níveis (2,0 mg/dL T0 e 90) e o selênio teve redução de 4,7 µg/L.

Quanto a amplitude entre quartis, em P25, os minerais a seguir tiveram acréscimos em T90; sódio, potássio, cálcio, zinco e ferro foram: 2,5 mEq/L, 0,2 mEq/L, 0,2 mg/dL, 10 µg/dL e 17,5 µg/dL (respectivamente). Magnésio e fósforo permaneceram inalterados em

T0 e 90 (1,9 mg/dL, 3,5 mg/dL). Para o selênio em T90 a redução foi de 6,6 µg/L). Em P75, acréscimos discretos foram vistos em T90; sódio, potássio e fosforo (1 mEq/L, 01 mEq/L, 2 mg/dL). Cálcio permaneceu nos mesmos níveis nos dois tempos (9,4 mg/dL) e selênio diminuiu discretamente (6,6 µg/L).

Tabela 5. Análise descritiva do perfil de micronutrientes (minerais) das participantes nos períodos T0 e T90, Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022

Parâmetro laboratorial	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	P25	P75
SodioT0	135,8	2,2	135,0	133,0	139,0	134,0	138,0
SodioT90	137,8	1,5	137,8	136,0	140,0	136,5	139,0
PoT0	4,1	0,3	4,1	3,6	4,4	3,8	4,4
PoT90	4,3	0,6	4,2	3,8	5,7	4,0	4,5
MagT0	2,0	0,2	2,0	1,7	2,2	1,9	2,2
MagT90	2,0	0,1	2,1	1,8	2,2	1,9	2,1
FosT0	3,8	0,5	3,6	3,1	4,9	3,5	4,1
FosT90	3,9	0,6	3,8	3,0	4,9	3,5	4,3
CaT0	8,7	1,6	9,1	4,6	10,0	8,7	9,4
CaT90	9,2	0,5	9,1	8,6	10,3	8,9	9,4
SelT0	64,3	9,5	66,3	49,3	78,8	55,5	71,3
SelT90	59,6	7,4	58,7	50,6	73,2	52,7	64,7
ZincoT0	78,9	16,6	77,3	56,5	107,3	64,4	90,9
ZincoT90	90,5	18,5	87,2	66,6	118,1	74,4	106,9
FerroT0	74,3	24,1	72,0	45,0	117,0	55,0	92,5
FerroT90	95,0	31,7	89,0	47,0	153,0	72,5	118,5

Nota explicativa: DP= Desvio-padrão; P25= Percentil 25; P75= Percentil 75.

A comparação dos níveis séricos de eletrólitos dos tempos T0 e T90 estão apresentados na Tabela 06. Houve diferença estatisticamente significativa apenas para o sódio ($p= 0,034$) com redução de mEq/mol. Apesar das reduções na média da diferença para selênio e ferro não foi constatada diferença significativa.

Tabela 6. Comparação dos níveis séricos de eletrólitos das participantes nos períodos T0 e T90, Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022

Parâmetro	Média da diferença	IC95%		p
		Inferior	Superior	
SodioT0	-2,0	-3,8	-0,2	0,034
SodioT90				
PoT0	-0,3	-0,7	0,1	0,172
PoT90				
MagT0	0,0	-0,1	0,1	1,000
MagT90				
FosT0	-0,1	-0,5	0,3	0,583
FosT90				

CalT0	-0,5	-1,7	0,6	0,328
CalT90				
SelT0	4,7	-4,9	14,4	0,293
SelT90				
ZincoT0	-11,5	-23,5	0,4	0,057
ZincoT90				
FerroT0	-20,7	-42,7	1,3	0,062
FerroT90				

Nota explicativa: DP= Desvio-padrão; IC95%= Intervalo de Confiança de 95%. IC95%= Intervalo de Confiança de 95%. Estimativa da média da diferença de cada par de comparação (T90 X T0) de cada indivíduo para o tipo lipídico avaliado. Teste de T de Student pareado.

5.4 Análise do escore de frequência alimentar

A Tabela 07 apresenta o escore de frequência de consumo de alimentos ao longo dos períodos analisados do estudo. Em relação ao Escore I relativo aos alimentos processados, o escore mínimo e máximo em T0 foi de 0,06 e 0,48, respectivamente e em T90 foi de 0,01 e 0,36, respectivamente. Houve redução no consumo com frequência reduzindo do T0 até o T90, passando de escore médio de $0,19 \pm 0,14$ para $0,13 \pm 0,12$, o que representou redução de 31,6% sendo que o menor escore observado foi em T30 com $0,11 \pm 0,08$ em que a redução foi de 42,1%.

O Escore II relativo aos alimentos ultra processados, o escore mínimo e máximo em T0 foi de 0,01 e 0,36, respectivamente e de T90 foi de 0,00 e 0,18, respectivamente.

Houve redução no consumo com frequência reduzindo do T0 até o T90, passando de escore médio de $0,14 \pm 0,09$ para $0,05 \pm 0,05$, o que representou redução de 64,3%.

O Escore III relativo aos alimentos in natura ou minimamente processados, o escore mínimo e máximo em T0 foi de 0,08 e 0,51, respectivamente e em T90 foi de 0,00 e 0,31, respectivamente. Houve redução no consumo com frequência reduzindo do T0 até o T90, passando de escore médio de $0,31 \pm 0,11$ para $0,19 \pm 0,10$, o que representou redução de 38,7%.

Tabela 7. Análise descritiva dos escores de frequência alimentar ao longo dos períodos (T0 a T90) entre as participantes, Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022

Tempo/Escore	Média	DP	Min	Max
Escore I				
T0	0,19	0,14	0,06	0,48
T30	0,11	0,08	0,03	0,25
T60	0,14	0,13	0,01	0,35
T90	0,13	0,12	0,01	0,36

Escore II				
T0	0,14	0,09	0,01	0,36
T30	0,06	0,05	0,02	0,16
T60	0,07	0,05	0,01	0,15
T90	0,05	0,05	0	0,18
Escore III				
T0	0,31	0,11	0,08	0,51
T30	0,23	0,1	0,11	0,43
T60	0,21	0,06	0,13	0,3
T90	0,19	0,1	0	0,31

Nota explicativa: Escore I: Grupo I - produtos alimentícios processados; Escore II: Grupo II - produtos alimentícios ultra processados; Escore III: Grupo III - alimentos in natura ou minimamente processados.

A Tabela 08 apresenta comparação dos escores de frequência alimentar conforme o tempo de avaliação. Houve significância estatística de redução da frequência de consumo no Escore II na comparação T0 e T30 ($p=0,039$), T0 e T90 ($p=0,014$), T30 e T90 ($p=0,042$) e no Escore III somente na comparação T0 e T90 ($p=0,040$).

Tabela 8. Comparação dos escores de frequência alimentar ao longo dos períodos (T0 a T90) entre as participantes, Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022

Comparação	Escore I				Escore II				Escore III			
	Diferença	IC 95%		p-valor	Diferença	IC 95%		p-valor	Diferença	IC 95%		P
	média	Limite inferior	Limite superior		média	Limite inferior	Limite superior		média	Lim. inferior	Lim superior	
T30 x T0*	-0,08	-0,22	0,06	0,417	-0,08	-0,16	0,00	0,039	-0,08	-0,2	0,03	0,247
T60 x T0*	-0,05	-0,19	0,1	0,829	-0,07	-0,15	0,00	0,073	-0,1	-0,21	0,02	0,113
T60 x T30*	0,04	-0,11	0,18	0,896	0,01	-0,07	0,08	0,992	-0,02	-0,13	0,1	0,974
T90 x T0*	-0,06	-0,20	0,08	0,692	-0,09	-0,17	-0,02	0,014	-0,12	-0,23	0	0,04
T90 x T30*	0,02	-0,12	0,17	0,968	-0,01	-0,09	0,06	0,975	-0,04	-0,15	0,08	0,81
T90 x T60*	-0,01	-0,16	0,13	0,995	-0,02	-0,1	0,06	0,896	-0,02	-0,14	0,1	0,966
T90 x T0**	-0,08	-0,21	0,05	0,293	-0,08	-0,15	-0,01	0,022	-0,08	-0,19	0,02	0,16
T90 x T30**	-0,05	-0,17	0,08	0,729	-0,07	-0,14	0,00	0,042	-0,04	-0,2	0,01	0,067
T90 x T60**	-0,06	-0,19	0,07	0,561	-0,09	-0,16	-0,02	0,007	-0,12	-0,22	-0,01	0,023

Nota explicativa: Escore I: Grupo I - produtos alimentícios processados; Escore II: Grupo II - produtos alimentícios ultra processados; Escore III: Grupo III - alimentos in natura ou minimamente processados. Teste de Tukey; ** Teste de Dunnett – T90 como referência de comparação; T0= Tempo inicial; T30= Tempo 30 dias; T60= Tempo 60 dias; T90= Tempo 90 dias; DP= desvio-padrão. IC95%= Intervalo de Confiança de 95%. *Estimativa da média da diferença de cada par de comparação (T90 X T0) de cada indivíduo para o tipo lipídico avaliado. Teste de T de Student pareado.

5.5 Análise do escore de frequência alimentar e ansiedade

Em relação aos escores de ansiedade e o tempo de avaliação apresentados na Tabela 09, não houve significância estatística. Foi possível verificar reduções entre os indivíduos avaliados principalmente para T30 comparado com T0 com média da diferença de 3,10. No entanto, ao se avaliar a ansiedade dos indivíduos a partir de 30 dias após o uso de sibutramina, observa-se aumento dos escores quando comparado T30 e T90.

Tabela 9. Comparação entre os escores de ansiedade (HMA-A) ao longo do tempo (T0 a T90) entre participantes Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022

Comparação	Média	DP	Mediana	Min	Max	Diferença média	IC95%		p
							Lim. Inf.	Lim. Sup.	
T30	13,9	11,5	6,2	8,0	28,0	-3,10	-11,08	4,88	0,724
T0	17,0	15,0	7,1	9,0	28,0				
T60	15,5	17,0	5,1	7,0	22,0	-1,50	-9,48	6,48	0,957
T0	17,0	15,0	7,1	9,0	28,0				
T60	15,5	17,0	5,1	7,0	22,0	1,60	-6,38	9,58	0,949
T30	13,9	11,5	6,2	8,0	28,0				
T90	16,3	15,5	7,7	4,0	27,0	-0,70	-8,68	7,28	0,995
T0	17,0	15,0	7,1	9,0	28,0				
T90	16,3	15,5	7,7	4,0	27,0	2,40	-5,58	10,38	0,849
T30	13,9	11,5	6,2	8,0	28,0				
T90	16,3	15,5	7,7	4,0	27,0	0,80	-7,18	8,78	0,993
T60	15,5	17,0	5,1	7,0	22,0				

Nota explicativa: HAM-A= Escala de Ansiedade de Hamilton. IC95%= Intervalo de Confiança de 95%. Estimativa da média da diferença de cada par de comparação (T90 X T0) de cada indivíduo para o tipo lipídico avaliado. Teste de T de Student pareado.

A Tabela 10 apresenta a correlação entre ansiedade e escore de frequência alimentar. Nessa análise, constatou-se correlação positiva significativa ($p < 0,001$) apenas para o escore do grupo II (alimentos ultra processados) para T30. Os demais escores de consumo e tempos de análise não se observou significância estatística.

Tabela 10. Correlação entre escore de ansiedade (HAM-A) e frequência alimentar entre as participantes ao longo dos períodos (T0 a T90), Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022

HAM-A	Escore I		Escore II		Escore III	
	r	p-valor	R	p-valor	R	p-valor
T0	-0,42	0,224	0,24	0,508	-0,30	0,402
T30	0,00	0,999	0,92	<0,001	0,18	0,622
T60	0,09	0,814	0,20	0,585	0,58	0,081
T90	-0,03	0,938	0,60	0,064	0,40	0,246

Nota explicativa: HAM-A= Escala de Ansiedade de Hamilton.

A Tabela 11 mostra a frequência de consumo dos grupos de alimento e a escala de ansiedade (HAM-A). Nos indivíduos classificados com ansiedade grave, foi observada diferença importante na frequência de consumo de alimentos do grupo I ($0,19 \pm 0,09$; $p=0,009$) e III ($0,33 \pm 0,09$; $p=0,036$) em T30.

Tabela 11. Análise bivariada entre escore ansiedade (HAM-A) e frequência alimentar ao longo dos períodos (T0 a T90) entre as participantes, Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022

Instrumento	Escore I			Escore II			Escore III		
	Média	DP	p-valor	Média	DP	p-valor	Média	DP	p-valor
HAM-A T0			0,636			0,779			0,088
Ansiedade	0,16	0,03		0,15	0,15		0,39	0,09	
Ansiedade grave	0,21	0,18		0,13	0,04		0,26	0,11	
HAM-A T30			0,009			0,545			0,036
Ansiedade	0,07	0,03		0,05	0,03		0,19	0,08	
Ansiedade grave	0,19	0,09		0,07	0,08		0,33	0,09	
HAM-A T60			0,091			0,465			0,673
Ansiedade	0,04	0,03		0,05	0,08		0,2	0,06	
Ansiedade grave	0,19	0,13		0,08	0,04		0,22	0,06	
HAM-A T90			0,137			0,179			0,695
Ansiedade	0,07	0,07		0,02	0,03		0,18	0,13	
Ansiedade grave	0,19	0,14		0,07	0,06		0,21	0,06	

Nota explicativa: HAM-A= Escala de Ansiedade de Hamilton.

5.6 Análise do escore de frequência alimentar e depressão HAM-D

A Tabela 12 apresenta os escores de depressão aferido na escala de Hamilton e o tempo de avaliação apresentados. Na análise, verificou-se redução significativa ($p=0,041$) dos escores entre os indivíduos avaliados principalmente para T30 comparado com T0 com média da diferença de 5,10. No entanto, ao se avaliar a ansiedade dos indivíduos a partir

de 30 dias após o uso de sibutramina, observa-se aumento significativo ($p= 0,015$) dos escores de 6,40 quando comparado T30 e T90.

Tabela 12. Comparação entre os escores de depressão (HAM-D) ao longo do tempo (T0 a T90) entre participantes Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022

Comparação	Média	DP	Mediana	Min	Max	Diferença média	IC95%		p-valor
							Lim. Inf.	Lim. Sup.	
T30	4,8	1,9	5,0	2,0	8,0	-5,10	-10,51	0,31	0,041
T0	9,9	5,5	8,5	3,0	20,0				
T60	6,4	2,9	6,0	2,0	11,0	-3,50	-8,91	1,91	0,318
T0	9,9	5,5	8,5	3,0	20,0				
T60	6,4	2,9	6,0	2,0	11,0	1,60	-3,81	7,01	0,856
T30	4,8	1,9	5,0	2,0	8,0				
T90	11,2	6,1	10,0	3,0	22,0	1,30	-4,11	6,71	0,916
T0	9,9	5,5	8,5	3,0	20,0				
T90	11,2	6,1	10,0	3,0	22,0	6,40	0,99	11,81	0,015
T30	4,8	1,9	5,0	2,0	8,0				
T90	11,2	6,1	10,0	3,0	22,0	4,80	-0,61	10,21	0,097
T60	6,4	2,9	6,0	2,0	11,0				

Nota explicativa: HAM-D= Escala de Depressão de Hamilton. T0= Tempo inicial; T30= Tempo 30 dias; T60= Tempo 60 dias; T90= Tempo 90 dias; DP= desvio-padrão. IC95%= Intervalo de Confiança de 95%. Estimativa da média da diferença de cada par de comparação (T90 X T0) de cada indivíduo para o tipo lipídico avaliado. Teste de T de Student pareado.

A Tabela 13 apresenta a correlação entre traços de depressão e escore de frequência alimentar. Nessa análise, não houve significância estatística. Em relação ao traço de depressão e escore de consumo de alimentos do Grupo I, houve maior correlação positiva em T30 e negativa em T0; no Grupo II correlação positiva em T90 e no Grupo III correlação positiva T60.

Tabela 13. Correlação entre escore de depressão (HAM-D) e frequência alimentar entre as participantes ao longo dos períodos (T0 a T90), Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022

HAM-D	Escore I		Escore II		Escore III	
	r	p-valor	R	p-valor	r	p-valor
T0	-0,254	0,51	0,122	0,755	-0,122	0,755
T30	0,33	0,386	0,028	0,943	0,152	0,697
T60	0,32	0,401	0,086	0,827	0,473	0,199
T90	-0,134	0,73	0,117	0,764	0,216	0,576

Nota explicativa: HAM-D = Escala de depressão de Hamilton.

Em relação ao escore de depressão na Tabela 14, não houve significância estatística. Na frequência do consumo de alimentos do grupo I, houve maiores escore de consumo para indivíduos sem depressão ou depressão leve em T0 e T90; para o grupo II os escores maiores para indivíduos com depressão moderada e grave em T0 e sem depressão ou depressão leve em T90. No grupo III, os escores maiores foram para os indivíduos sem depressão ou depressão leve tanto em T0 com em T90. Nessa tabela foram analisadas apenas dois tempos tendo em vista que todos indivíduos em T30 e T60 foram classificados apenas sem depressão ou depressão leve.

Tabela 14. Análise bivariada entre escore de depressão (HAM-D) e frequência alimentar entre as participantes, Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022

Instrumento	Escore I			Escore II			Escore III		
	Média	DP	P-valor	Média	DP	P-valor	Média	DP	P-valor
HMA-D (T0)			0,196			0,292			0,596
Sem depressão/Depressão Leve	0,33	0,10		0,17	0,10		0,15	0,11	
Depressão moderada/grave	0,21	0,18		0,30	0,26		0,10	0,05	
HMA-D (T90)			0,636			0,827			0,746
Sem depressão/Depressão Leve	0,22	0,07		0,15	0,11		0,56	0,06	
Depressão moderada/grave	0,19	0,06		0,13	0,13		0,43	0,02	

Nota explicativa: HAM-D= Escala de Depressão de Hamilton.

5.7 Análise de escore de frequência alimentar e traços de depressão – BDI

Em relação ao traço de depressão verificado pelo BDI e o tempo de avaliação apresentados na Tabela 15, não houve significância estatística. Foi possível verificar reduções entre os indivíduos avaliados principalmente para T60 comparado com T0 com média da diferença de 4,80. No entanto, ao se avaliar a ansiedade dos indivíduos a partir de 60 dias após o uso de sibutramina, observa-se aumento dos escores quando comparado T60 e T90 que registrou 2,40.

Tabela 15. Comparação entre os escores de depressão (BDI) ao longo do tempo (T0 a T90) entre participantes Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022

Comparação	Média	DP	Diferença média	IC95%		p-valor
				Lim. Inf.	Lim. Sup.	
T30 T0	8,7 11,0	7,0 7,3	-2,30	-9,39	4,79	0,818
T60 T0	6,2 11,0	4,3 7,3	-4,80	-11,89	2,29	0,280
T60 T30	6,2 8,7	4,3 7,0	-2,50	-9,59	4,59	0,779
T90 T0	8,6 11,0	4,2 7,3	-2,40	-9,49	4,69	0,799
T90 T30	8,6 8,7	4,2 7,0	-0,10	-7,19	6,99	1,000
T90 T60	8,6 6,2	4,2 4,3	2,40	-4,69	9,49	0,799

Nota explicativa: BDI= Inventário de Depressão de Beck. IC95%= Intervalo de Confiança de 95%. Estimativa da média da diferença de cada par de comparação (T90 X T0) de cada indivíduo para o tipo lipídico avaliado. Teste de T de Student pareado.

A Tabela 16 apresenta a correlação entre traço de depressão e escore de frequência alimentar. Não houve significância estatística. Em relação ao traço de depressão e escore de consumo de alimentos do Grupo I, houve maior correlação no T60; no Grupo II no T30 e no Grupo III em T0.

Tabela 16. Correlação entre escore de depressão (BDI) e frequência alimentar entre as participantes ao longo dos períodos (T0 a T90), Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022

BDI	Escore I		Escore II		Escore III	
	r	p-valor	R	p-valor	R	p-valor
T0	-0,23	0,53	-0,08	0,824	-0,54	0,108
T30	-0,3	0,397	0,44	0,201	-0,07	0,851
T60	-0,39	0,261	0,29	0,418	-0,09	0,812
T90	-0,23	0,518	0,49	0,15	-0,19	0,593

Nota explicativa: BDI= Inventário de Depressão de Beck. Escore I: Grupo I - produtos alimentícios processados; Escore II: Grupo II - produtos alimentícios ultra processados; Escore III: Grupo III - alimentos in natura ou minimamente processados.

Entre os indivíduos com traço de depressão apresentaram diferença significativa na frequência de consumo de alimentos do grupo I em T90 ($0,23 \pm 0,12$; $p=0,026$), conforme apresentado na Tabela 17.

Tabela 17. Análise bivariada entre escore de depressão (BDI) e frequência alimentar ao longo dos períodos (T0 a T90) entre as participantes, Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022

Instrumento	Escore I			Escore II			Escore III		
	Média	DP	p-valor	Média	DP	p-valor	Média	DP	p-valor
BDI T0			0,983			0,226			0,297
Sem depressão	0,19	0,11		0,18	0,11		0,35	0,10	
Com depressão	0,19	0,17		0,10	0,07		0,27	0,13	
BDI T30			0,940			0,099			0,499
Sem depressão	0,11	0,08		0,08	0,05		0,21	0,09	
Com depressão	0,10	0,10		0,03	0,01		0,26	0,12	
BDI T60			0,822			0,991			0,520
Sem depressão	0,15	0,14		0,07	0,05		0,22	0,06	
Com depressão	0,13	0,13		0,07	0,07		0,19	0,06	
BDI T90			0,026			0,106			0,286
Sem depressão	0,07	0,07		0,03	0,03		0,17	0,10	
Com depressão	0,23	0,12		0,08	0,07		0,24	0,08	

Nota explicativa: BDI= Inventário de Depressão de Beck. T0= Tempo inicial; T30= Tempo 30 dias; T60= Tempo 60 dias; T90= Tempo 90 dias; DP= desvio-padrão. Escore I: Grupo I - produtos alimentícios processados; Escore II: Grupo II - produtos alimentícios ultra processados; Escore III: Grupo III - alimentos in natura ou minimamente processados.

5.8 Análise da frequência alimentar e Padrão de Sono

O padrão do sono verificado pelo instrumento PSQI e o tempo de avaliação estão apresentados na Tabela 18. Não houve significância estatística. Foi possível verificar aumento dos escores entre os indivíduos avaliados principalmente para T60 comparado com T0 com média da diferença de 2,00. Ao se avaliar o escore dos indivíduos na comparação T60 e T90, verificou-se redução 1,20 na diferença da média.

Tabela 18. Comparação entre os escores de padrão de sono (PSQI) ao longo do tempo (T0 a T90) entre participantes Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022

Comparação	Média	DP	Diferença média	IC95%		p-valor
				Lim. Inf.	Lim. Sup.	
T30	7,80	5,09	0,80	-3,52	5,12	0,685

T0	7,00	3,40				
T60	7,80	5,09	2,00	-1,29	5,29	0,202
T0	5,80	2,70				
T60	7,80	5,09	0,80	-2,98	4,58	0,644
T30	7,00	3,97				
T90	7,00	3,40	1,20	-0,67	3,07	0,181
T0	5,80	2,70				
T90	7,00	3,40	0,00	-2,82	2,82	1,000
T30	7,00	3,97				
T90	5,80	2,70	-1,20	-3,41	1,01	0,250
T60	7,00	3,97				

Nota explicativa: IC95%= Intervalo de Confiança de 95%. *Estimativa da média da diferença de cada par de comparação (T90 X T0) de cada indivíduo para o tipo lipídico avaliado. Teste de T de Student pareado.

A Tabela 19 apresenta a correlação entre traço de depressão e escore de frequência alimentar. Não houve significância estatística. Em relação padrão do sono e escore de consumo de alimentos do Grupo I, houve maior correlação negativa em T0; no Grupo II maior correlação negativa em T0 e maior correlação negativa em T90 e no Grupo III em T0 houve maior correlação negativa em T60.

Tabela 19. Correlação entre padrão de sono (PSQI) e frequência alimentar entre as participantes, Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022

PSQI	Escore I		Escore II		Escore III	
	r	p-valor	r	p-valor	R	p-valor
T0	-0,49	0,150	-0,39	0,268	-0,40	0,254
T30	-0,36	0,301	0,37	0,288	0,05	0,885
T60	-0,46	0,176	0,28	0,433	-0,46	0,178
T90	-0,39	0,259	0,39	0,269	-0,29	0,412

Nota explicativa: PSQI = Índice de qualidade de sono de Pittsburgh.

Em relação ao padrão do sono apresentado na Tabela 20, houve significância estatística somente na frequência do consumo de alimentos do grupo III no período de T90 ($p=0,035$), sendo maior entre aqueles com qualidade ruim do sono ($0,29\pm 0,02$).

Tabela 20. Comparação entre os escores de ansiedade (PSQI) ao longo do tempo (T0 a T90) entre participantes Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022

Instrumento	Escore I	Escore II	Escore III
-------------	----------	-----------	------------

	Média	DP	p-valor	Média	DP	p-valor	Média	DP	p-valor
PSQI T0			0,222			0,764			0,548
Boa qualidade sono	0,22	0,11		0,17	0,14		0,37	0,12	
Ruim Qualidade de sono	0,3	0,26		0,13	0		0,28	0,08	
Distúrbio do sono	0,1	0,03		0,12	0,06		0,28	0,13	
PSQI T30			0,713			0,395			0,877
Boa qualidade sono	0,1	0,03		0,06	0,02		0,2	0,04	
Ruim Qualidade de sono	0,09	0,08		0,05	0,04		0,24	0,13	
Distúrbio do sono	0,15	0,14		0,1	0,08		0,23	0,08	
PSQI T60			0,501			0,897			0,323
Boa qualidade sono	0,1	0,09		0,06	0,05		0,18	0,08	
Ruim Qualidade de sono	0,16	0,15		0,07	0,06		0,23	0,05	
PSQI T90			0,428			0,376			0,035
Boa qualidade sono	0,07	0,1		0,02	0,02		0,19	0,03	
Ruim Qualidade de sono	0,2	0,14		0,08	0,09		0,29	0,02	
Distúrbio do sono	0,12	0,12		0,05	0,03		0,12	0,1	

Nota explicativa: PSQI = Índice de qualidade de sono de Pittsburgh. IC95%= Intervalo de Confiança de 95%. Estimativa da média da diferença de cada par de comparação (T90 X T0) de cada indivíduo para o tipo lipídico avaliado. Teste de T de Student pareado.

5.9 Análise da qualidade vida e frequência de consumo alimentar

Em relação à qualidade de vida dos indivíduos é verificado a frequência de consumo entre os domínios do SF36 nos períodos analisados na Tabela 21. Em T0, o domínio capacidade funcional apresentou maior média ($84,0 \pm 18,2$) e mediana de 92,5, variando entre 50 e 100 pontos enquanto o domínio estado geral de saúde apresentou a menor pontuação média ($52,9 \pm 21,9$) e mediana de 59,5 com variação de 5,0 e 72,0 pontos. Em T30, os aspectos sociais apresentaram maiores pontuações média ($86,3 \pm 21,6$) e mediana de 100,0, variando entre 37,5 e 100,0 pontos enquanto o domínio estado geral de saúde apresentou a menor pontuação média ($50,9 \pm 18,5$) e mediana de 49,5 com variação de 25,0 e 77,0 pontos. Em T60, o domínio capacidade funcional apresentou maiores pontuações média ($87,0 \pm 16,2$) e mediana de 92,5, variando entre 45,0 e 100,0 pontos enquanto o domínio estado geral de saúde apresentou a menor pontuação média ($58,6 \pm 18,4$) e mediana de 57,0 com variação de 35,0 e 97,0 pontos. No último período analisado (T90), o domínio capacidade funcional apresentou maiores pontuações média ($86,5 \pm 22,9$) e

mediana de 95,0, variando entre 25,0 e 100,0 pontos enquanto o domínio estado geral de saúde apresentou a menor pontuação média ($59,4 \pm 19,0$) e mediana de 59,5 com variação de 25,0 e 85,0 pontos.

Tabela 21. Análise descritiva dos domínios SF-36 ao longo dos períodos (T0 a T90) entre as participantes, Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022

Domínio	T0					T30				
	Média	Mediana	DP	Min	Máx	Média	Mediana	DP	Min	Máx
Capacidade Funcional	84	92,5	18,2	50	100	82	85	18,9	45	100
Aspectos físicos	72,5	100	41,6	0	100	82,5	100	29	25	100
Dor	62,2	68	25	20	90	68,2	73	20,6	30	90
Estado Geral de Saúde	52,9	59,5	21,9	5	72	50,9	49,5	18,5	25	77
Vitalidade	62,5	60	21,6	30	90	65	65	24,3	30	95
Aspectos sociais	78,8	75	18,7	50	100	86,3	100	21,6	37,5	100
Aspectos emocionais	60	83,5	46,6	0	100	80	100	35,8	0	100
Saúde Mental	67,6	70	18,6	28	92	73,2	74	15,3	36	92

Domínio	T60					T90				
	Média	Mediana	DP	Min	Máx	Média	Mediana	DP	Min	Máx
Capacidade Funcional	87	92,5	16,2	45	100	86,5	95	22,9	25	100
Aspectos físicos	77,5	100	32,2	25	100	65	75	39,4	0	100
Dor	59,5	62,5	28,8	20	100	61,6	61,5	23,3	30	90
Estado Geral de Saúde	58,6	57	18,4	35	97	59,4	59,5	19	25	85
Vitalidade	64,5	72,5	21,1	30	95	62	65	20	35	85
Aspectos sociais	66,3	68,8	28,3	25	100	66,3	68,8	27	25	100
Aspectos emocionais	73,3	100	37,9	0	100	63,2	66,7	36,8	0	100
Saúde Mental	76,8	78	7,3	68	84	73,2	78	9,1	56	80

Nota explicativa: T0= Tempo inicial; T30= Tempo 30 dias; T60= Tempo 60 dias; T90= Tempo 90 dias; DP= desvio-padrão.

A correlação dos escores de frequência de consumo alimentar e os domínios do SF36 estão apresentados na Tabela 22. Em T0, houve correlação negativa significativa no grupo I no domínio aspectos sociais ($r = -0,73$; $p = 0,020$) e, no grupo III, correlação positiva significativa para aspectos sociais ($r = 0,24$; $p < 0,001$), aspectos emocionais ($r = 0,72$; $p = 0,020$) e saúde mental ($r = 0,69$; $p = 0,030$). Em T30, correlação negativa significativa para o grupo I nos domínios capacidade funcional ($r = -0,67$; $p = 0,030$), aspectos físicos ($r = -0,74$; $p = 0,020$) e dor ($r = -0,94$; $p < 0,001$). Em T60, constatou-se, correlação negativa significativa no grupo I em capacidade funcional ($r = -0,67$; $p = 0,030$), vitalidade ($r = -0,77$; $p = 0,010$), aspectos sociais ($r = -0,77$; $p = 0,010$) e aspectos físicos ($r = -0,64$; $p = 0,048$) e no grupo III no

domínio dor ($r= 0,66$; $p= 0,040$). No último período analisado (T90), observou-se correlação negativa significativa no grupo II em aspectos funcionais ($r= -0,76$; $p=0,010$) e no grupo III para saúde mental ($r= -0,64$; $p=0,048$).

Tabela 22. Correlação entre qualidade de vida (SF-36) e frequência alimentar entre as participantes, Santa Terezinha de Itaipu, Paraná, Brasil, 2022

Domínio	T0						T30					
	Escore I		Escore II		Escore III		Escore I		Escore II		Escore III	
	r	p-valor	r	p-valor	r	p-valor	r	p-valor	r	p-valor	r	p-valor
Capacidade Funcional	0,14	0,69	-0,17	0,64	0,08	0,83	-0,67	0,03	-0,71	0,02	-0,33	0,35
Aspectos físicos	0,19	0,60	0,06	0,86	0,30	0,40	-0,74	0,02	-0,18	0,61	-0,01	0,97
Dor	-0,56	0,09	-0,38	0,27	-0,20	0,59	-0,94	0,00	-0,40	0,25	-0,23	0,53
Estado Geral de Saúde	0,00	1,00	0,20	0,57	0,38	0,27	-0,58	0,08	-0,22	0,54	-0,36	0,30
Vitalidade	-0,33	0,36	0,11	0,76	0,59	0,07	-0,63	0,05	-0,43	0,21	0,21	0,57
Aspectos sociais	-0,73	0,02	-0,13	0,73	0,24	0,00	-0,56	0,09	0,20	0,59	0,03	0,93
Aspectos emocionais	-0,04	0,90	0,37	0,30	0,72	0,02	-0,47	0,17	0,37	0,29	0,07	0,86
Saúde Mental	0,12	0,74	0,25	0,48	0,69	0,03	0,15	0,69	0,27	0,45	0,30	0,40
Domínio	T60						T90					
	Escore I		Escore II		Escore III		Escore I		Escore II		Escore III	
	r	p-valor	r	p-valor	r	p-valor	r	p-valor	r	p-valor	r	p-valor
Capacidade Funcional	-0,67	0,03	-0,24	0,51	0,09	0,80	-0,58	0,08	-0,76	0,01	-0,22	0,54
Aspectos físicos	-0,64	0,048	-0,08	0,84	-0,06	0,86	-0,62	0,05	-0,27	0,45	-0,25	0,49
Dor	-0,47	0,17	0,13	0,72	-0,66	0,04	-0,31	0,38	-0,39	0,27	0,11	0,75
Estado Geral de Saúde	-0,45	0,19	-0,26	0,47	0,30	0,40	-0,44	0,20	-0,57	0,08	0,01	0,98
Vitalidade	-0,77	0,01	-0,41	0,23	-0,17	0,63	-0,43	0,21	-0,26	0,47	0,05	0,89
Aspectos sociais	-0,77	0,01	-0,44	0,20	-0,29	0,41	-0,16	0,66	-0,18	0,62	0,47	0,17
Aspectos emocionais	0,06	0,88	-0,30	0,40	0,19	0,60	-0,37	0,30	-0,47	0,17	0,47	0,17
Saúde Mental	-0,44	0,20	-0,53	0,11	0,31	0,39	-0,49	0,15	-0,52	0,12	-0,64	0,048

Nota explicativa: T0= Tempo inicial; T30= Tempo 30 dias; T60= Tempo 60 dias; T90= Tempo 90 dias; DP= desvio-padrão. Escore I: Grupo I - produtos alimentícios processados; Escore II: Grupo II - produtos alimentícios ultra processados; Escore III: Grupo III - alimentos in natura ou minimamente processados.

6 DISCUSSÃO

De acordo com os escores vistos através da análise do perfil lipídico, verificou-se que a terapia medicamentosa não influenciou significativamente em seus níveis plasmáticos. A nova classificação laboratorial das dislipidemias determina valores referenciais e os alvos terapêuticos de acordo com o risco cardiovascular individual e com o estado alimentar. Em jejum, considera-se: colesterol total é < 190 , HDL-colesterol > 40 , triglicerídeos < 150 , como “desejável”. Para o LDL-colesterol valores < 130 categoriza-se como risco “baixo”, < 100 “intermediário”, < 70 “alto”, < 50 “muito alto”. Para o colesterol Não HDL valores < 160 categoriza-se como risco “baixo”, < 130 “intermediário”, < 100 “alto” e < 80 “muito alto” (FALUDI *et al.*, 2017).

Ao considerar os valores de referência, observou-se que, embora que a sibutramina não tenha provocado grandes feitos nos lipídeos plasmáticos, a população estudada, teve médias iniciais (T0) que os enquadraram na categoria de “normalidade”. Em T90, no entanto, constatou-se que; colesterol total, triglicerídeos, LDL- colesterol e colesterol não HDL, tiveram um discreto aumento. O VLDL- colesterol apresentou pequena redução e HDL- colesterol não sofreu alterações. Avaliação comparativa utilizando o “critério dos percentis”, demonstrou em T90, aumento discreto das frações lipídicas nos percentis 25 e 75, com ressalva ao VLDL-colesterol e o HDL-colesterol com breves reduções.

Apesar dos resultados levantados, a literatura elucida que a atuação da sibutramina na perda de peso, pode conferir atividades antiaterogênicas através da melhora de parâmetros metabólicos, destacando-se a dislipidemia e marcadores de inflamação (TAHAMI *et al.*, 2015; SCHEEN, 2010). Um comparativo realizado através de uma pesquisa, visou analisar possíveis diferenças entre uso isolado de sibutramina (10 mg) versus uso associado de sibutramina mais hipolipemiantes. A comparação entre os dois grupos não mostrou quaisquer diferenças significativas nos níveis lipídicos, sugerindo que a terapia com sibutramina tem efeito positivo significativo no perfil lipídico, mesmo em pacientes que iniciaram o uso de estatinas antes do início do tratamento com sibutramina (SVACINA *et al.*, 2007).

Com a mesma dosagem da medicação utilizada nesta pesquisa (10 mg/dia), porém em um período maior, de 6 meses, análise envolvendo 40 mulheres obesas com síndrome do ovário policístico, comparou parâmetros metabólicos entre voluntárias que usaram a sibutramina e outras que usaram etinilestradiol oral mais acetato de ciproterona. A sibutramina se destacou pela redução do peso corporal e RCQ, melhora da sensibilidade a

insulina. Por outro lado, os níveis de HDL-colesterol permaneceram estáveis, corroborando, neste quesito, com os resultados desta pesquisa (TZIOMALOS; KRASSAS; TZOTZAS, 2009). Outro achado, foi visto em estudo randomizado e duplo-cego, onde avaliou a utilidade da sibutramina na manutenção da perda de peso substancial ao longo de 2 anos. Oito centros europeus recrutaram 605 pacientes obesos para um período de 6 meses de perda de peso com 10 mg/dia sibutramina ou 20 mg/dia se ocorresse reganho de peso e, um programa individualizado de déficit de 600 kcal/dia com base na medida metabólica de repouso. O desfecho final, demonstrou que tanto a terapia medicamentosa quanto a dieta hipocalórica proporcionaram diminuições substanciais ao longo dos primeiros 6 meses em relação aos triglicerídeos, VLDL-colesterol, no entanto, essas mudanças foram mantidas apenas no grupo sibutramina. As concentrações de colesterol HDL aumentaram substancialmente no segundo ano: os aumentos de 20,7% (sibutramina) e 11,7% (placebo, $p < 0,001$) (JAMES *et al.*, 2000) (BOGDAŃSKI E MUSIALIK, 2012).

Importante investigação: “Sibutramine Cardiovascular OUTcomes (SCOUT)”, avaliou o perfil lipídico em um total de 10.742 pacientes obesos e com sobrepeso e com risco aumentado de eventos cardiovasculares. Todos receberam orientação sobre dieta e exercícios mais 10 mg de sibutramina uma vez ao dia durante o período de 6 anos. Após quatro semanas, os pacientes apresentaram reduções médias no colesterol LDL (0,19 mmol/L), colesterol HDL (0,019 mmol/L), colesterol VLDL (0,08 mmol/L), colesterol total (0,31 mmol/L) e triglicerídeos (0,24 mmol/L) ($p < 0,0001$ para cada). A análise de regressão multivariada mostrou que diminuições semelhantes peso corporal afetaram diferentemente as alterações lipídicas de acordo com o estado do diabetes. Uma diminuição de 1 kg/m² no IMC em pacientes com diabetes tipo 2 foi associada a -0,09 mmol/L no colesterol LDL e 0,01 mmol/L no colesterol HDL ($p = 0,0001$), mas alterações maiores de -0,16 mmol/L LDL-C e -0,03 mmol/L em HDL-C ($p < 0,0001$ para ambos) em pacientes sem diabetes tipo 2 (WEEKE *et al.*, 2010).

Resultados comuns a este estudo foram vistos em investigação que acompanhou oitenta e seis pacientes hipertensos obesos centrais ao qual foram colocados em dieta hipocalórica e terapia placebo por 4 semanas. Eles foram então randomizados para receber sibutramina (10 mg) ou placebo por 24 semanas. Todos os parâmetros foram verificados em tempo inicial e final. Logo, foram observadas reduções nos escores da maioria todos os parâmetros. Porém, nenhuma mudança clinicamente significativa no perfil lipídico para ambos os grupos (FARIA *et al.*, 2005).

Compondo um estudo de 24 mulheres obesas, autores constataram que, uma ingestão de 15 mg de sibutramina, por 12 semanas, é capaz de melhorar os índices de colesterol total (p 00,013), LDL-colesterol (p 00,034) e triglicerídeos (p 0 0,044), onde um valor p menos de 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Compuseram o estudo, 24 mulheres obesas (SULIBURSKA *et al.*, 2012).

6.1 Níveis séricos de vitaminas e uso de sibutramina

A análise feita sobre os níveis séricos de vitamina A mostrou que não houve alteração em seus níveis após o uso da sibutramina. A média observada (0,5 mg/L) se manteve equiparada aos valores de referência utilizadas pelo laboratório de análises clínicas, sendo: 0,32 a 0,78 mg/L. A classificação do nível de retinol sérico utilizada é embasada nos pontos de corte propostos pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 1996): normal: ($> 30,0 \mu\text{g/dL}$ ou $\geq 1,05 \mu\text{mol/L}$), aceitável (20,0 a 29,9 ou 0,70 a 1,04 $\mu\text{mol/L}$), baixo (10,0 a 19,9 ou 0,35 a 0,69 $\mu\text{mol/L}$) e deficiente ($< 10,0$ ou $< 0,35 \mu\text{mol/L}$).

Na literatura são escassas as análises relacionando a inadequação no metabolismo de micronutrientes com fármacos emagrecedores, especialmente com a sibutramina. Entre os agentes antiobesidade mais utilizados, destacam-se a sibutramina e o orlistat. A diferença entre eles se dá pelo mecanismo de ação, onde a sibutramina atua no aumento da saciedade e diminuição da ingestão calórica e o Orlistat inibe a hidrólise dos triglicerídeos da dieta em 30%, diminuindo proporcionalmente a absorção de gordura (COUTINHO, 2009).

Pesquisas relacionam o consumo do medicamento orlistat, aos baixos níveis de vitaminas lipossolúveis. As vitaminas A, D, E e K foram analisadas em um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado, que comparou a eficácia das medicações; sibutramina (10 mg/dia) e orlistat (360 mg/dia) em 109 pessoas obesas, durante 12 meses. Embora os seus níveis plasmáticos não tenham sido divulgados, o autor concluiu que as alterações vitamínicas foram pequenas e todos os valores médios, permaneceram dentro dos intervalos de referência (DEROSA *et al*, 2005). Filippatos *et al*, (2008) compartilham da mesma ideia, apontando que o uso prolongado da droga não impactaria nos níveis de vitamina A.

Ademais, a relação entre alto IMC e baixas concentrações de vitamina A tem sido apontado como fator de risco para o aumento da obesidade (GOMES; PASSOS; MORAIS, 2021). O papel das vitaminas antioxidantes e carotenoides é considerado fator-chave no

tratamento e prevenção da obesidade e distúrbios associados à obesidade (GUERENDIAIN *et al.*, 2015).

Estudo realizado entre 1.222 indivíduos obesos, investigou a associação entre o consumo alimentar inadequado de micronutrientes e indicadores de obesidade geral e abdominal. O resultado da pesquisa mostrou que para a maioria dos micronutrientes investigados, inclusive a vitamina A, apresentavam os escores de consumo aquém dos valores recomendados, com prevalências elevadas de inadequação para toda a amostra (CEMBRANEL *et al.*, 2017). Pesquisa transversal realizada entre 411 adolescentes, de faixa etária ente 12 a 19 anos e de ambos os sexos, analisou o consumo alimentar, dados antropométricos e níveis vitamina A, α -tocoferol e 25-hidroxivitamina D. Ao fim da pesquisa, pode-se observar relação positiva entre deficiência de vitamina A e obesidade abdominal. Essa relação, pode se dar pela baixa ingestão alimentar, mas também pela maior deposição no tecido adiposo, que, por serem solúveis em gorduras, se depositam nos adipócitos e, assim, diminuem a biodisponibilidade em indivíduos com excesso de adiposidade (PAES-SILVA *et al.*, 2018).

Em relação aos resultados observados para os níveis séricos de vitamina B1 e ácido fólico, após 90 dias em terapia medicamentosa, muito pouco se alterou: B1 teve uma queda de 0,9 $\mu\text{g/L}$ e ácido fólico 0,08 ng/mL. As médias observadas indicaram normalidade quando comparadas aos valores de referência sendo para B1: 28 a 85 $\mu\text{g/L}$. Não há considerações na literatura da oscilação nos níveis de vitamina B1, após o uso de drogas inibidoras de apetite. No entanto, é possível que pessoas obesas com consumo excessivo de carboidratos simples, tenha suas necessidades aumentadas, desta vitamina. Fato este, conhecido como desnutrição de alto teor calórico (LONSDALE, 2006). Estudo utilizou para valor de referência da vitamina B1, 20 ng/ml de B1 sérico, se enquadrando no padrão de normalidade (IWASE *et al.*, 2006). Corroborando com os valores referenciais usado neste estudo, índices de 28 a 85 $\mu\text{g/L}$ são considerados “normais” (DIAGNOSTICOS DO BRASIL, 2020).

Outro ponto importante que se destaca é o fato de tecido adiposo em excesso levar a alterações na homeostase corporal além da deficiência de vitaminas que pode agravar o estado patológico. A dieta hipercalórica e hiperglicídica consumida entre obesos, pode resultar em deficiências de vitamina B1 uma vez que esta vitamina é crucial para o metabolismo da glicose e a ingestão de carboidratos simples aumentará as necessidades de tiamina (ESHAK; ARAFA, 2018).

Na análise feita para avaliação dos níveis de vitamina B12, foi observado a partir das médias, queda de 48,3 pg/mL em T90. Dentre as vitaminas analisadas, esta foi a que demonstrou queda mais acentuada. Apesar disso, os valores médios vistos em T0: 298,4 pg/mL e em T90: 250,1 pg/mL, conferem normalidade se comparadas aos valores de referência utilizados pelo laboratório responsável pela análise (180 pg/mL a 914 pg/mL). Apesar dos achados supracitados, a literatura traz valores referenciais diversos, utilizados para detectar normalidade ou deficiência de vitaminas. À exemplo disso, alguns autores consideram como “baixo nível de vitamina B12”, uma concentração inferior a 200 pg/ml (PANIS *et al.*, 2005). Para outros, um nível <100 pg/ml, é conceituado como extremamente baixo (STABLER, 2013). Considerações semelhantes, são referidas em pesquisa que consideram “normais”, níveis superiores a 200 pg/ml e “deficiência” níveis séricos inferiores a 200 pg/mL (YUCE *et al.*, 2014). No entanto, há que se considerar que escores inferiores a 400 pg/mL já podem refletir uma possível preocupação (REENAN, 2006).

Embora os efeitos da sibutramina sejam evidentes com relação a queda no consumo alimentar, nenhum estudo associou, diretamente, o uso da medicação a inadequação nos níveis de vitamina B12. Há relatos sobre a deficiência de vitamina B12 no tratamento com metformina, mas poucos estudos avaliaram o risco com o uso a longo prazo. Esta medicação é usada para tratamento de diabetes tipo 2 e pré-diabetes em pacientes obesos (ARODA *et al.*, 2016; SIQUEIRA E FRIGERI, 2018). Um total de 1.111 voluntários participaram de uma investigação sobre a deficiência de vitamina B12 em pacientes com diabetes tipo 2 usando metformina. Níveis sanguíneos abaixo de 300 pg/mL, foram considerados deficientes. Assim, a deficiência foi detectada em 22% dos pacientes e administração da metformina em ≥ 1500 mg/d pode ser um fator importante relacionado à deficiência de vitamina B12 (KIM *et al.*, 2019).

Maiores esclarecimentos em literatura, podem ser vistos entre as variáveis “vitamina B12 e obesidade”, indicando a relação entre baixos índices de vitamina B12 entre pessoas obesas. A vitamina B12 é um micronutriente identificado como um fator de risco modificável associado à progressão de distúrbios metabólicos, pois atua como uma coenzima essencial envolvida na síntese de DNA e na produção de energia celular. Sua deficiência subclínica tem sido associada a níveis mais elevados de homocisteína; isso pode ter consequências importantes na progressão de doenças crônicas, por induzir estresse oxidativo e inflamação e, portanto, risco aumentado de obesidade (SURENDRAN *et al.*, 2019). Na deficiência grave de vitamina B12 pode-se causar acúmulo de ácido metilmalônico e síntese de ácidos

graxos de cadeia ímpar. A suplementação com B12 parece reduzir esses metabólitos alterado o equilíbrio dos substratos que entram nas mitocôndrias (GREEN *et al.*, 2016).

Investigação avaliou a ingestão de micronutrientes em 311 mulheres com sobrepeso ou obesas com quatro dietas populares por 8 semanas. O desfecho final, constatou que 25% das mulheres tiveram baixa de ingestão de vitamina B12 e, que uma redução moderada, mas não extrema, de carboidratos (particularmente através de uma redução de carboidratos refinados), repercutiu de forma menos agressiva da ingestão insuficiente de nutrientes (GARDNER *et al.*, 2010).

Pesquisa que avaliou as associações transversais das concentrações séricas de vitamina B12 com a obesidade com 9.075 adultos, constatou que as concentrações séricas de vitamina B12 foram menores entre adultos obesos em comparação com adultos não obesos. Indivíduos com os níveis séricos de vitamina B12 mais altos eram menos propensos a serem obesos e, essas associações foram independentes de fatores demográficos, socioeconômicos, estilo de vida, uso de medicamentos que poderiam afetar os níveis séricos de vitamina B12, uso de suplementos alimentares e tempo de jejum (SUNet *et al.*, 2019).

Estudo caso-controle avaliou a relação entre resistência à insulina e obesidade, parâmetros bioquímicos relacionados, dados de análise corporal em 120 voluntários. Por fim, verificou-se relação positiva entre obesidade e resistência à insulina, com a proporção 60/56,9%. Para os demais marcadores bioquímicos, não houve correlações. A vitamina B12 fez as médias, entre indivíduos com e sem resistência à insulina entre 377.8 pg/mL e 360.1 pg/mL, respectivamente. Intervalo de referência utilizado, para vitamina B12 foi de 191-663 pg/mL (KAYACAN *et al.*, 2018).

Em relação ao ácido fólico, observou-se que os níveis séricos não sofreram alterações significativas, após o tratamento com sibutramina. Os valores não indicaram deficiência quando confrontados aos valores de referência laboratorial (4,0 a 24,8 ng/mL) e também, a outros valores vistos em estudos. Pesquisa que dosou ácido fólico sérico, considerou índices de 4,2 a 19,9 ng/mL como “normais” (ALMEIDA *et al.*, 2012). Em outro estudo, que se avaliou as concentrações plasmáticas de ácido fólico entre idosos, considerou pontos de corte como: <3 ng/mL (deficiência); ≥ 3-17 ng/mL (normal); ≥ 18 ng/mL (excesso) (TASSINO; CAMPOS; GUERRA, 2009).

Níveis normais de ácido fólico foram verificados nesta pesquisa e, portanto, não demonstrou relação positiva com as variáveis peso e medicação. Não há na literatura, estudos incluindo alterações nas concentrações séricas de ácido fólico com o uso de

sibutramina. Apesar disso, a metformina é citada em estudo como possível interferente na utilização do folato (NASSER *et al.*, 2005). Embora alguns estudos mostrem que a metformina possa reduzir o peso corporal, sua utilização não foi oficialmente aprovada como medicamento para perda de peso porque seu efeito em diferentes populações permanece inconsistente (PU *et al.*, 2020).

Ademais, pesquisas verificaram que em mulheres obesas o risco é maior de status inadequado de folato. Mesmo com ingestão de folato semelhante a indivíduos não obesos, o folato sérico foi 22% menor em indivíduos obesos e 12% menor naqueles com sobrepeso quando comparado a mulheres com peso normal. O excesso de ácido fólico na dieta exacerba o ganho de massa gorda, inflamação do tecido adiposo e intolerância sistêmica à glicose em ratos alimentados com dieta hiperlipídica (VALDÉS *et al.*, 2016).

Neste estudo, o uso de sibutramina não influenciou nos níveis séricos de vitamina B6. Os níveis séricos desta vitamina, se encontram normais, levando em consideração os valores referenciais do laboratório (2,8 a 74,6 µg/L). No entanto, outros pontos de corte são mencionados em estudos. Pesquisa que analisou os níveis plasmáticos de vitamina B6 em pacientes pós-bariátricos postulou como deficiência de vitamina B6, um nível sérico < 20 nmol/L (TYNES; HEPPEL; TIMPER, 2021). Um valor similar ao supracitado, < 25 nmol/L, é mencionado em estudo como limite inferior da normalidade. Nesse estudo, os níveis de B6 entre mulheres foram avaliados seguindo dietas levemente hipocalóricas e realizando atividade física no período de 2 a 6 semanas. Como resultado, percebeu-se que ambos os grupos apresentaram redução na ingestão energética, peso corporal, IMC e massa gorda. Contudo, mulheres cujos níveis de B6 estavam aumentados, o percentual de massa livre de gordura foi maior (RODRIGUEZ *et al.*, 2008).

Conforme constado neste estudo, a vitamina D não sofreu alterações relacionadas ao uso da sibutramina. Os valores médios previstos nesta investigação, atribuem a população de estudo um status definido em laudo laboratorial como “grupo de risco”. A diretriz americana para avaliação, prevenção e tratamento da deficiência de vitamina D estabelece que o estoque corporal dessa vitamina seja mensurado através da dosagem sérica da 25-hidroxivitamina D com os seguintes pontos de corte: deficiência, quando menor ou igual a 20 ng/mL, insuficiência, quando entre 20 e 30 ng/mL e suficiência, quando maior que 30 ng/mL (JORGE *et al.*, 2018).

Não foram encontrados, estudos relacionando quedas nos níveis séricos de vitamina D ao uso da sibutramina. No entanto, outra forma de tratamento contra obesidade é a utilização do orlistat, e pode causar uma série de efeitos adversos e os mais comuns estão

relacionados ao sistema gastrointestinal, que incluem manchas oleosas, fezes líquidas, flatulência, dor abdominal e incontinência fecal. Por atuar no mecanismo de absorção de gorduras, o orlistat reduz a absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, E) sendo recomendado a esses pacientes a realização de suplementação (PORTO; PADILHA; SANTOS, 2021).

Ensaio randomizado controlado duplo-cego de tratamento com orlistat 120 mg três vezes ao dia ou placebo por 1 ano, investigou a influência da droga no metabolismo do cálcio, remodelação óssea, massa óssea, densidade óssea e composição corporal quando administrado para obesidade como adjuvante de uma dieta com restrição de energia e gordura. Conforme resultado, não houve diferenças significativas entre os grupos orlistat e placebo quanto a qualquer uma das variáveis de composição corporal em 1 ano.

O tratamento prolongado com orlistat induz uma má absorção de lipídios que aumenta a perda de peso dietética sem quaisquer efeitos deletérios significativos na composição corporal. A droga induz um aumento relativo no turnover ósseo em favor da reabsorção, possivelmente devido à má absorção de vitamina D e/ou cálcio. No entanto, nenhuma alteração na massa ou densidade óssea é observada após um ano de tratamento além das explicadas pela própria perda de peso (GOTFREDSEN; HENDEL; ANDERSEN, 2001).

A literatura tem apontado correlação negativa entre indicadores antropométricos e níveis séricos de vitamina D ativa. Estudo realizado com 50 indivíduos obesos (IMC >43) e 36 eutróficos (IMC 22) demonstrou que os obesos possuíam menores níveis de vitamina D sanguínea (25(OH) < 50nmol/L) em comparação aos eutróficos. (PERCEGONI E CASTRO, 2019). Apesar dos resultados citados na pesquisa acima, não há evidências científicas para provar que a deficiência de vitamina D predispõe à obesidade. A suplementação de vitamina D pode prevenir a obesidade, mas não leva à perda de peso em indivíduos obesos (ABBAS, 2017).

A não associação entre obesidade e vitamina D, pode ser vista em um estudo transversal que teve como objetivo, encontrar a relação entre deficiência da vitamina e marcadores de síndrome metabólica entre adultos com sobrepeso e obesidade. Colesterol total, colesterol de lipoproteína de alta densidade, triglicérides, glicose plasmática e vitamina D foram medidos. A concentração desta vitamina, quando inferior a 30 ng/ml foi considerada como deficiência e 30ng/ml e acima considerada como normal. Neste caso, não houve relação significativa entre deficiência de vitamina D e síndrome metabólica. Entre

os indicadores de síndrome metabólica, houve relação direta significativa entre o nível de vitamina D com pressão arterial sistólica e açúcar no sangue (KASEB *et al.*, 2017).

6.2 Níveis séricos de minerais e uso de sibutramina

Em relação ao sódio constatou-se que o tratamento com sibutramina não interferiu em seus níveis séricos. Os níveis de referência laboratorial (136 a 145 mEq/L), permitiu observar que antes do uso do fármaco, os níveis de sódio estavam próximos do limite inferior e, ao final do estudo, embora seja um aumento discreto, seus parâmetros indicaram normalidade. O mesmo valor de referência foi citado em estudo cujo objetivo foi descrever conceitos básicos da hiponatremia, considerando níveis normais quando os valores ficam entre 135 e 145 mEq/L (ROCHA, 2011). Mais um estudo citou valores semelhantes, indicando como bons valores séricos de sódio de 137 a 145 mEq/l (BRASILIA, 2010).

Resultados divergentes foram observados em relato de caso em que foi apontado diagnóstico de hiponatremia associado ao uso da sibutramina. O relato de caso foi de mulher obesa sem história prévia de hipertensão, diabetes ou outra doença metabólica com dieta hipocalórica e sibutramina (10 mg/d). Constatou-se aumento gradual dos níveis séricos de sódio o que ocasionava tonturas, cefaleias, náusea e vômitos. A hipótese era que a sibutramina estimulasse a secreção de hormônio antidiurético através de um aumento nos níveis de serotonina, norepinefrina e dopamina no cérebro, como outras drogas inibidoras de receptação (ESPOSITO *et al.*, 2008). Nesse sentido faz-se necessário maiores investigações para compreender os efeitos da sibutramina nos níveis séricos de sódio, além de verificar a existência de correlação entre esse mineral e obesidade.

Para os níveis séricos de potássio, não foram observadas mudanças sobre os níveis séricos após o tratamento com sibutramina. Sendo os valores de referência laboratoriais, utilizados com ponto de corte; 3,5 a 5,5 mEq/L, entende-se que as médias para este mineral se encontram em níveis normais. Outras classificações definem como hipopotassemia ou hipocalemia uma concentração de potássio sérico inferior a 3,5 mEq/L (1,4,5). Quando se encontra de 2,5 a 3,0 mEq/L, a hipopotassemia é classificada como moderada e abaixo de 2,5, como severa. Para outros, a hipopotassemia é definida como a concentração de potássio sérico menor que 3,5 mEq/L. Quando há déficit pequeno, o paciente pode estar assintomático ou apresentar sintomas leves. Porém, em situações de redução acentuada das concentrações séricas de potássio (abaixo de 3,0 mEq/L), podem ocorrer sintomas como contrações e paralisias musculares (VAVRUK *et al.*, 2012). Nenhuma relação foi

encontrada em literatura, sobre a associação entre níveis potássio e o uso de fármacos emagrecedores. Existem apenas casos de fitoterápicos (paus de canelas e suco de limão) usados como fins emagrecedores causando hipercalcemia (SEZGIN, 2020).

Uma relação a ser considerada é a associação entre obesidade e ingestão de potássio. Resultados de meta-análise e revisão sistemática indicaram que a alta ingestão de potássio entre indivíduos participantes categoria mais alta de ingestão de potássio tiveram menores chances de síndrome metabólica em comparação com aqueles na categoria mais baixa (CAI *et al.*, 2016). No entanto, evidências sugerem que a baixa concentração sérica de potássio ou a baixa ingestão de potássio na dieta podem resultar em muitos distúrbios metabólicos. Estudo em que avaliou a associação entre o nível sérico de potássio e o risco de síndrome metabólica apontou prevalência de 51,7% dessa síndrome entre os participantes com hipocalcemia e 37,7% naqueles com normocalcemia. Baixo nível de potássio sérico foi associado significativamente à prevalência de síndrome metabólica. Em consistência com estudo supracitado, pesquisa realizada com 16.637 participantes em que avaliou diferença na ingestão de potássio na alimentação conforme sexo. Foi observado maior prevalência de síndrome metabólicas entre as mulheres pelo fato de terem menor ingestão de potássio (2,71 g/dia) do que os homens (3,45 g/dia) (LEE *et al.*, 2013).

O magnésio se manteve nos mesmos níveis, de acordo com as médias, em T0 e 90. O valor de referência laboratorial enquadra como níveis normais, índices entre 1,9 a 2,5 mg/dL. Valores similares, são referidos em estudo tendo como valores séricos normais de Mg 1,7 a 2,3 mg/dL (HUNT E JOHNSON, 2006). E, ainda, outros autores, classificaram como baixos níveis de magnésio sérico quando o escore está < 1,8 mg/dL (SILVA *et al.*, 2021).

Estudo avaliou o efeito da sibutramina no estado mineral e parâmetros bioquímicos selecionados em mulheres obesas. Esse público recebeu 15 mg de sibutramina por 12 semanas e em 20 pacientes que receberam placebo. Após a sexta e décima segunda semanas de tratamento, foram medidos o peso corporal e a pressão arterial, o IMC foi calculado e amostras de sangue e da primeira urina da manhã foram coletadas. Dentre as variáveis pesquisadas, observou-se o aumento de magnésio no soro após a sexta e décima segunda semanas de tratamento com sibutramina (BOGDAŃSKI E MUSIALIK, 2012).

Este estudo transversal com 131 mulheres, com idade entre 20 e 50 anos, que foram divididas em dois grupos: grupos obesos (n=65) e controle (n=66), monitorou a ingestão de magnésio por 3 dias. Concentrações plasmáticas, eritrocitárias e urinárias de magnésio

foram realizadas. Foi observado na investigação, baixa excreção urinária e baixa ingestão no mineral. As concentrações médias de magnésio no plasma de mulheres obesas estavam adequadas em relação aos valores normais, não havendo diferença estatisticamente significativa quando comparado ao grupo controle. O estudo atribui a quantidade reduzida de magnésio encontrada nas dietas ingeridas por mulheres obesas provavelmente se deve à ingestão limitada de alimentos ricos em magnésio, como vegetais verde-escuros, grãos integrais, nozes e sementes. A redução da ingestão alimentar de magnésio pode ter contribuído para a redução da excreção urinária desse mineral em pacientes obesos, favorecendo a manutenção da concentração plasmática de magnésio dentro do intervalo normal (OLIVEIRA *et al.*, 2011).

Investigação realizada com 681 indivíduos saudáveis de 30 a 65 anos apontou que o status do peso corporal não está associado com baixos níveis séricos de magnésio, de acordo com. A ingestão dietética de magnésio, mas sem obesidade, sobrepeso e peso normal foram associados à hipomagnesemia (ROMERO *et al.*, 2016). Por outro lado, investigação realizada com 117 pacientes com sobrepeso e obesidade. Constatou que os níveis de magnésio foram 9% mais baixos em pessoas com síndrome metabólica. (EVANGELOPOULOS *et al.*, 2008).

O fósforo teve discreto aumento durante o período analisado, especialmente em T90, todavia os níveis séricos médios do mineral foram considerados normais. Essa representação é denominada, de acordo com os valores de referência laboratoriais (2,5 a 5,0 mg/dL). A concentração média em adultos é de 4 mg/dl (VEIRA, 2007), enquanto um nível sérico > 5 mg/dl, considera-se hiperfosfatemia (TOMEI *et al.*, 2013).

São escassos os estudos mencionando possíveis relações entre uso da sibutramina, ou outras medicações emagrecedoras, e níveis séricos e fósforo. Um estudo, apenas abordou esta temática e afirmou que os níveis de fósforo não sofrem oscilações no uso do fármaco orlistat, que é um inibidor potente e específico das lipases intestinais (FILIPPATOS *et al.*, 2008). A relação obesidade e fósforo foi observada em estudo transversal de base populacional com indivíduos entre 18 e 60 anos, de ambos os sexos. Na dieta habitual consumida pelos sujeitos do estudo, uma relação cálcio:fósforo acima da mediana de 0,57 reduziu o risco de obesidade central com base na relação cintura-estatura. As maiores razões cálcio e fósforo contribuíram para uma menor prevalência de obesidade central (PEREIRA *et al.*, 2013). Um estudo de revisão usando dados do NHANES de 2002-2012, examinou a ingestão de nutrientes, em excesso ou insuficiência, podem contribuir para o desenvolvimento da obesidade osteosarcopênica no envelhecimento (OWEN *et al.*, 2016).

Como resultado sugere-se que o fósforo é importante micronutriente para avaliação nutricional em obesos, considerando o uso de emagrecedores como sibutramina.

Estudo transversal recrutou 850 adultos com idade entre 20 e 59 anos para avaliação ingestão alimentar monitorada com três recordatórios de 24 horas. A análise identificou três principais padrões de nutrientes. No entanto, o terceiro padrão foi muito carregado com proteínas, carboidratos, potássio, magnésio, fósforo, cálcio, vitamina C e folato. E a constatação para estes voluntários é que há menor probabilidade de serem obesos (AMINI *et al.*, 2021).

Para o micronutriente cálcio, verificou-se discreto aumento em seus níveis séricos em T90. As médias avaliadas nos T0 e T90, permite constatar níveis séricos normais para o mineral. No entanto, antes do uso da sibutramina, os níveis médios ficaram próximo ao limite inferior. Valor de referência laboratorial: 8,6 a 10,3 mg/dL. Ponto de corte entre 8,4 e 10,2mg/dL, foram considerados em estudo, como status de normalidade (DUARTE *ET AL.*, 2002).

Uma análise feita sobre status do cálcio após o tratamento com sibutramina, constatou uma diminuição no nível do mineral (embora insignificante) e uma maior concentração de Mg no soro. Isso pode ser atribuído pela regulação de um sistema de feedback negativo e pela competição pela absorção intestinal e reabsorção renal. Cálcio e magnésio também competem por sítios de ligação à membrana dentro da célula (BOGDANSK E MUSIALIK, 2012).

Outra associação constatada é entre cálcio e obesidade. Estudos têm apontado que níveis séricos elevados de cálcio têm sido associados com aumento significativo de IMC principalmente em homens ao passo que nas mulheres esses níveis foram associados a um aumento para pressão arterial (SON *et al.*, 2019; ALRAYAH *et al.*, 2022). A hipótese dada é que o nível de cálcio sérico deva ser ajustado pelos níveis de albumina e, o nível sérico de cálcio estimula o aumento da pressão arterial ao interagir com outros eletrólitos, como magnésio, sódio e potássio no sangue, bem como hormônios reguladores de cálcio. Estudo transversal realizado em 534 voluntários ao investigar a relação entre o IMC e níveis séricos de cálcio constatou que pessoas com sobrepeso e obesas apresentaram níveis médios mais altos em relação aos indivíduos eutróficos. Em síntese este mecanismo ocorre, pois, em comparação com pessoas não obesas, as pessoas obesas normalmente têm altos níveis de paratormônio e baixos níveis basais de vitamina D. O influxo de cálcio em células como tecidos adiposos é aumentado por baixos níveis de vitamina D e paratormônio excessivo. O aumento do cálcio intracelular promove a atividade da ácido

graxo sintase e suprime a expressão da lipase hormônio-sensível, promovendo a lipogênese e suprimindo a lipólise.

Neste estudo, constatou-se que selênio teve queda importante em seus níveis séricos, após o uso da droga. Mesmo assim, os níveis apontados a partir da média, o enquadra em parâmetros normais, considerando valor de referência laboratorial: 46,0 a 143,0 $\mu\text{g/L}$. (SILVA *et al.*, 2020). Não há estudos relacionando irregularidades no metabolismo do selênio a partir do uso de fármacos anorexígenos. Sugere-se que a queda observada nos níveis de selênio pode estar relacionada ao baixo consumo de alimentos fontes desse micronutriente. Estudo no Brasil apontou que os teores mais elevados de selênio foram encontrados nos produtos de origem animal, sobretudo nos pescados, e nos produtos derivados do trigo e menores nos alimentos de origem vegetal foram, de modo geral, inferiores a 5,0 $\mu\text{g}/100\text{g}$ (FERREIRA *et al.*, 2002). Nesse sentido é importante a presença desses alimentos durante o uso de fármacos emagrecedores para garantir níveis recomendados de selênio.

Em paralelo, estudo prospectivo randomizado incluiu 37 indivíduos com sobrepeso/obesidade com idade entre 18 e 65 anos, que adotaram uma dieta levemente hipocalórica por 3 meses. Um grupo de intervenção recebeu 240 $\mu\text{g}/\text{dia}$ de L-selenometionina por 3 meses; um grupo controle recebeu um placebo. Parâmetros clínicos e bioquímicos, medidas de composição corporal e o Índice de Bem-Estar Geral Psicológico, foram testados no início e no final do tratamento. Ao contrário do grupo placebo, o grupo que recebeu selênio teve um aumento significativo na massa magra e muscular e uma diminuição significativa nos níveis de leptina após 3 meses de dieta (CAVEDON *et al.*, 2020).

O zinco, teve acréscimos em seus valores séricos após o uso do fármaco. A média em T0 foi de 78,9 $\mu\text{g}/\text{dL}$ e em T90; 90,5 $\mu\text{g}/\text{dL}$. Estes valores são considerados normais, comparados ao escores de referência laboratorial: 70,0 a 120,0 $\mu\text{g}/\text{dL}$. Diante disso, percebe-se que no início da pesquisa, os valores estavam próximos do limite inferior. As alterações de zinco vistas neste estudo, divergem dos achados de uma investigação em que, 24 voluntários utilizaram 15 mg de sibutramina durante 3 meses. Pela análise bioquímica, observou-se uma diminuição considerável na concentração de ferritina e zinco no soro. Além disso, essas mulheres frequentemente se queixavam da fragilidade de suas unhas e cabelos e de distúrbios do paladar, o que pode ter ocorrido devido a baixas concentrações de zinco em seus corpos. Os níveis de zinco diminuíram acentuadamente

no soro após 12 semanas, e uma ligeira diminuição também foi observada após 6 semanas de tratamento (BOGDAŃSKI E MUSIALIK, 2012).

Estudo transversal comparou os níveis de zinco em indivíduos com SM, dividido em grupos com três, quatro e cinco componentes da SM (n=12). O zinco da dieta foi avaliado por dois recordatórios de 24h. Não foram verificadas diferenças significativas do zinco no plasma entre os grupos com três, quatro e cinco componentes. No entanto, independentemente do número de componentes, apresentaram níveis de zinco no plasma dentro da normalidade associado a baixa ingestão de na dieta. Valores referencias para zinco plasmático utilizado no estudo: 70 a 110µg Zn/dL (PAIXAO *et al.*, 2018).

Em relação ao ferro sérico, constatou-se acréscimo ao final do tratamento, passando de 74,3 µg/dL T0 para 95,0 µg/dL no T90. Esses valores, predizem “normalidade” para os níveis do mineral com valores de referência utilizados no estudo; 50 a 212 µg/dL. Pesquisa sobre deficiências de ferro conduzido por Grotto (2010) definiu valores de referência normal entre 75 e 175 µg/dL (13 a 31 µmol/L) em homens adultos, e aproximadamente entre 65 e 165 µg/dL (12 a 29 µmol/L) nas mulheres. Para outros, a consideração sobre os valores séricos de ferro, para homens, é de 75 a 150 µg/dL e na mulher é um pouco mais baixo em virtude da perda mensal de sangue durante o período menstrual (60 a 140 µg/dL). Os distúrbios metabólicos relacionados à perda de ferro são mais significativos em pacientes do sexo feminino, por ele ser encontrado, naturalmente, em menor quantidade (NETO E VASCONCELOS, 2020).

A relação entre o uso da sibutramina e os níveis séricos de ferro permanece desconhecida, o que carece de investigações que possam abordar diretamente esse contexto. Estudo conduzido por BOGDAŃSKI E MUSIALIK (2012) investigou os níveis de ferritina em indivíduos em uso de 15 mg de sibutramina por 3 meses e observou quedas em seus escores, sendo as médias antes do fármaco: 91.12 µg/l, em 6 semanas: 78.15 µg/l e em 12 semanas: 65.51 µg/L. Resultados conflitantes com o presente estudo foi também abordado em outra pesquisa cuja premissa é de que há uma crescente prevalência de anemia entre indivíduos com excesso de peso e obesidade sendo relatada. Os valores elevados de IMC estavam associados com baixas concentrações de ferro sérico em mulheres, e que a saturação de transferrina era, significativamente, mais baixa no maior quartil de IMC, tanto em homens quanto em mulheres (BAGNI *et al.*, 2011).

6.3 Efeitos da sibutramina na frequência de consumo alimentar, níveis de ansiedade, depressão, padrão de sono e qualidade de vida

No presente estudo, observaram-se alterações importantes no consumo alimentar entre mulheres obesas, com faixa etária entre 21 e 64 anos em uso de sibutramina. O uso desse fármaco refletiu em mudanças nas escolhas alimentares e na frequência do consumo deles. A análise do consumo alimentar de alimentos processados e ultra processados desse público revelou ainda estar relacionada a questões que envolvem ansiedade, risco para depressão, qualidade de vida e padrão de sono.

Em relação aos alimentos processados, constatou-se redução na frequência do consumo desses alimentos em todos os tempos investigados, principalmente no T30. Estudo transversal que investigou o hábito alimentar de 450 mulheres provenientes de 20 UBS indicou que o “padrão denso de energia” foi o que mais representou o consumo alimentar da população estudada. Este tipo de padrão alimentar se caracteriza por compor alimentos de alta densidade energética e alto grau de processamento, como produtos de panificação, lanches *fast foods*, refrigerantes, bebidas alcoólicas e feijoada, similar ao encontrado na literatura (PAIVA *et al.*, 2021). Destaca-se, que o uso da sibutramina está associado a aumentos dos escores de saciedade e ausência de declínio no gasto energético de 24 horas, tornando-a eficiente na indução de perda ponderal (MOREIRA *et al.*, 2021). No entanto, nota-se que a chave para perda de peso é a mudança de comportamento através de escolhas mais saudáveis e prática de atividade física (FREITAS *et al.*, 2020). O efeito da medicação relacionado à queda no consumo de processados, conforme constatado no presente estudo, pode ser explicado pelo seu efeito no aumento da atividade cerebral em áreas relacionadas ao processamento emocional e de recompensa, processamento perceptivo e controle cognitivo semelhante aos mecanismos da pesquisa a seguir.

Outro achado foi que a frequência no consumo de alimentos ultra processados diminuiu ao longo dos 90 dias, frente uso da medicação, sendo essa queda representada pelo total de 64,3%. Investigações têm relacionado os maus hábitos de vida com consumo de alimentos ultra processados. Nesse sentido, a sibutramina apresenta efeito supressor do apetite que faz com que os indivíduos busquem menos os alimentos de baixo valor nutricional. Estudo de meta-análise envolvendo pesquisas nacionalmente representativas, apontou que o consumo médio desses alimentos, variou de 15,9, 19,5 e 21,5% na Colômbia, Taiwan e Brasil e 47,7, 56,8 e 57,5% no Canadá, Reino Unido e os EUA,

respectivamente (MARTINI *et al.*, 2021). Pesquisa realizada com uma amostra representativa da população brasileira detectou que, dentre os alimentos ultra processados de maior contribuição para o aporte total de energia, destacaram-se bolos, tortas e biscoitos doces (3,0% das calorias diárias), lanches do tipo fast food (2,9%), refrigerantes e refrescos (2,6%), pães de forma, de hambúrguer e de hot dog (2,4%) e guloseimas (2,2%). Apesar desses dados, ainda não foi estabelecido um limite máximo de participação no valor energético diário para os ultra processados, o que se recomenda é que o consumo seja o menor possível (PEREIRA *et al.*, 2021).

Cabe ressaltar que os resultados obtidos no estudo, através da intervenção medicamentosa, tiveram reflexo no questionário de frequência alimentar. Neste estudo, a dose prescrita de sibutramina foi de 10 mg ao dia por 90 dias em mulheres obesas livres de doenças associadas. Essa mesma dosagem foi utilizada em vários estudos clínicos com participantes hipertensos e resultou em redução peso corporal, IMC, circunferência da cintura e a relação cintura quadril, mais do que placebo (TZIOMALOS; KRASSAS; TZOTZAS, 2009).

Houve declínio na frequência do consumo alimentar dos alimentos in natura ou minimamente processados no período analisado de 38,7%. Esta modalidade de alimentos, quando comparada a frequência do consumo de alimentos processados e ultra processados foi a que menos demonstrou queda nos percentuais de ingestão. No entanto, mesmo diante desse menor percentual apresentado, o grupo dos alimentos in natura ou minimamente processados, tais como frutas, hortaliças, raízes e tubérculos, grãos, leguminosas e oleaginosas, se torna fundamental diante do desafio contemporâneo de promover a ingestão adequada de fibra alimentar (MEIRA *et al.*, 2021).

Investigação com funcionários públicos que envolveu mulheres, entre 45 e 54 anos, observou que com o aumento da idade houve uma redução do consumo de alimentos ultra processados e aumento do consumo de alimentos do grupo in natura. Além disso, ao se avaliar diferentes gerações, os participantes mais velhos formaram os seus hábitos alimentares em um período no qual o padrão alimentar moderno era menos acentuado e a cultura alimentar tradicional era mais preservada no país, enquanto os indivíduos mais novos foram mais expostos a esse novo padrão de alimentação rápida, prática e acessível (BERTI *et al.*, 2019).

Nas últimas duas décadas, houve uma tendência de queda no consumo de alimentos in natura e minimamente processados na ingestão calórica total de 44,0 para 38,9%. Esses percentuais corroboram os achados desta investigação, porém em um período de 90 dias.

Pesquisa nacional detectou que a mortalidade por doença cardiovascular atribuível a todos os alimentos nas regiões metropolitanas brasileiras aumentou de 13,7% em 1987/88 para 19,3% em 2008/09. Aproximadamente 5.340 mortes por doença cardiovascular não foram evitadas ou adiadas devido à diminuição do consumo de frutas e hortaliças e ao aumento do consumo de carnes processadas entre os indivíduos (REZENDE *et al.*, 2016). Por isso, ressalta-se que, apesar do uso da medicação para perda de peso ter causado efeitos diretos na queda do consumo alimentar, entre eles os in natura ou minimamente processados, houve impacto importante na qualidade dos alimentos consumidos.

Estudo de série temporal envolvendo dados do Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), entre 2006 e 2018, analisou a tendência temporal das características sociodemográficas e a prevalência das variáveis de consumo alimentar, sobrepeso e obesidade entre adultos da cidade de Belo Horizonte, Brasil. A pesquisa verificou nesse período que a prevalência de consumo recomendado de frutas e hortaliças aumentou (de 23,0% para 29,2%), enquanto a de consumo de carnes gordurosas e consumo regular de refrigerantes diminuiu (respectivamente, de 41,9% para 38,0%; de 35,3% para 15,2%). Paralelamente, a prevalência de sobrepeso e obesidade aumentou (respectivamente, de 38,5% para 53,3%; de 9,8% para 17,2%). O desfecho final concluiu que houve uma mudança importante no perfil sociodemográfico da população, havendo também mudanças favoráveis em relação os aspectos investigados do consumo alimentar, sem que estes sejam suficientes para impedir o aumento prevalência de sobrepeso e obesidade na população (SILVA; CALDERA; CLARO, 2021). Relacionado ao aumento no consumo de alimentos in natura, a investigação supracitada corroborou com os achados deste estudo, com exceção da redução vista no período final da investigação.

A associação entre transtornos mentais e obesidade em adultos é considerado grande problema de saúde pública. Meta-análise, incluindo 18 estudos longitudinais, avaliou sistematicamente essa associação, sugerindo uma relação bidirecional na qual a presença de uma aumenta o risco de desenvolver a outra (AVILA *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2019; MILANESCHI *et al.*, 2019).

Outra questão observado foi com relação ao risco de depressão entre as participantes do estudo. Dentre o indivíduos que apresentaram traços de depressão, frente aos resultados obtivos através do BDI, o tempo final no estudo (T90) demonstrou um decréscimo na frequência do consumo de alimentos processados. Investigações de conjuntura análoga, pesquisou sobre as dietas e estilos de vida de voluntários que não

sofriam de depressão descobriram que os participantes com alto consumo de gorduras trans (doces e fast food) tiveram um aumento de até 48% no risco de depressão quando comparados aos participantes que não consumiam essas gorduras (CORTES *et al.*, 2021).

Estudos mostram que a dieta está associada a sintomas depressivos ou depressão e a alta adesão ao aconselhamento dietético pode reduzir estes sintomas (LJUNGBERG; BONDZA; LETHIN, 2020). As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) faz parte do panorama mundial atual que é caracterizado por mudanças alimentares que envolvem a substituição de alimentos in natura e minimamente processados por alimentos industrializados prontos para o consumo (processados ou ultra processados), ricos em sódio e açúcar (MARTINS E FARIA, 2018). A insegurança alimentar contribui para a deficiência de nutrientes e ingestão inadequada de energia. Indivíduos instalados nessa condição tendem a consumir uma dieta rica em gorduras, açúcares refinados e sódio e pobre em frutas, hortaliças e fibras. Problemas psicológicos também ocorrem a partir de uma dieta com alta densidade energética e baixo teor de nutrientes que pode levar a excessos quando o alimento é prontamente disponível e causar efeitos metabólicos adversos e má gestão do peso (POURMOTABBED *et al.*, 2020).

Outro ponto importante é que o baixo acesso a alimentos saudáveis tem sido associado à maior frequência de sintomas de saúde mental atribuídos no que se refere à risco de depressão. Vale ressaltar ainda que esse quadro de insegurança alimentar e a baixa ingestão de frutas e vegetais permanecem como preditores significativos de depressão (WATTICK; HAGEDORN; OLFERT, 2018). Neste estudo, avaliação com uso do QFA permitiu averiguar um cenário de consumo alimentar dos últimos 365 dias além de ser contemplado por uma população de estudo com diagnóstico de obesidade no que se refere ao risco de depressão. Corroborando com isso, investigação realizada com indivíduos internados em um centro de psicologia e neurologia constatou que o consumo de nenhuma leguminosa, baixo consumo de frutas e vegetais e alto consumo de alimentos doces e açúcares refinados foram significativamente associados à depressão (GRASES *et al.*, 2019). Ademais, a depressão pode ser um fator que se relaciona isoladamente tanto com o consumo alimentar inadequado quanto com a obesidade (POURMOTABBED *et al.*, 2020).

Em relação à ansiedade, constatou-se que as mulheres com classificação de ansiedade grave tiveram redução significativa na frequência do consumo de alimentos os processados e minimamente processados. Houve diferença estatística apenas nos primeiros 30 dias de tratamento farmacológico, o que pode indicar que o efeito ansiolítico

reduz com o passar do tempo. Diferentes estudos têm sugerido que o consumo de alimentos palatáveis (ou seja, alimentos altamente calóricos contendo grandes quantidades de açúcares, outros carboidratos e/ou gorduras) representa uma estratégia para abrandar emoções negativas, como a ansiedade, que pode ser induzida por estressores (DÍAZ ; MEDINA; AGÜERO, 2021). Embora a causalidade reversa seja possível, uma vez que o desenvolvimento do estresse ocorra por consequência, isso pode levar à adoção de comportamentos de risco à saúde, como alimentação não saudável (CORTES *et al.*, 2021). Sabe-se, que indivíduos com transtorno mental têm um risco 2 a 3 vezes maior de obesidade, e o risco de doença mental em indivíduos com obesidade varia entre 30,0 e 70,0% (CORTES *et al.*, 2021).

O centro de recompensa do cérebro é um ator fundamental na alimentação induzida pelo estresse, pois a alimentação pode ser experimentada como uma compensação (MICHELS *et al.* 2019). O estresse tende a propiciar escolhas alimentares pouco saudáveis em relação a alimentos processados e ultra processados . (ZISER *et al.*, 2019). Em longo prazo, a ingestão alimentar não saudável contribui substancialmente para o ganho de peso no nível individual, aumentando assim a carga da obesidade no nível populacional (PANNS, 2018). Vulnerabilidades individuais podem existir dependendo de fatores psicológicos (ZISER *et al.*, 2019).

Em pesquisa transversal realizada com 1.270 funcionários de uma instituição privada no Brasil, verificou se o consumo de alimentos ultra processados estava associado à percepção de níveis de estresse. A maioria dos trabalhadores apresentou bons hábitos de vida e uma proporção importante (35,8%) dos participantes teve uma percepção negativa de saúde. Os que consumiam alimentos ultra processados em quantidade e diversidade, pelo menos uma vez por semana, apresentaram níveis de estresse percebido significativamente maiores em comparação aos que não consumiam nenhum, independentemente do tipo de alimento. Os classificados com alto estresse apresentaram chance 83% maior de maior consumo de alimentos ultra processados em comparação aos grupos de estresse moderado e baixo (CORTES *et al.*, 2021). A relação entre estresse, ansiedade e erro alimentar em situações relativas à vida profissional e particular apontou menor índice geral de qualidade da dieta, menor consumo de frutas e vegetais, maior ingestão de fast food e mais dificuldades para se alimentar de forma saudável (MICHELS *et al.*, 2019).

Mais resultados semelhantes foram encontrados em pesquisa realizada no Chile que avaliou a associação entre sintomas de ansiedade e/ou anedonia aos padrões de consumo

alimentar durante o período de quarentena da COVID-19. Os achados apontaram relações entre o consumo de frituras e o nível de ansiedade. Constatou-se que 23,9% dos participantes com ansiedade mínima, declararam nunca consumir frituras, enquanto com ansiedade severa, apenas 11,2% declararam nunca consumir frituras. Em contraste, 3,0% dos participantes com menor ansiedade consumiram 3 ou mais porções de frituras, enquanto 7,1% o fizeram no nível mais alto para ansiedade. Por fim, os resultados mostram que os níveis mais altos de ansiedade foram associados a mais consumo de alimentos, como frituras, doces e bebidas açucaradas (DÍAZ; MEDINA; AGÜERO, 2021).

Em estudo longitudinal prospectivo, randomizado avaliou o impacto do consumo de alimentos produzidos localmente ou vendidos em supermercados em fatores metabólicos e psicológicos em 159 indivíduos, durante 6 meses. Após esse período houve pontuações de índice HOMA significativamente mais baixas, além de reduções significativas níveis de glicemia de jejum, de tecido adiposo visceral, pressão arterial sistólica e escores BDI, sódio sérico e IMC (MIGLIARETTI *et al.*, 2019). Todos os escores reduzidos apoiam ainda mais a possível ligação entre o consumo de alimentos minimamente processados e o controle do humor.

Considerando a sibutramina um inibidor de apetite, atribui-se a queda no consumo, também, de alimentos minimamente processados. Em uma pesquisa, realizada com objetivo de avaliar a ingestão de energia por um período de 24 horas, descobriu-se que, o tratamento com sibutramina poderia reduzir significativamente a ingestão total de energia diária, em cerca de 310 kcal (quilocaloria) por dia (LEAN, 2001). No entanto, é necessário atentar-se ao consumo do perfil alimentar, uma vez que a nutrição subótima ode relacionar-se na patologia de distúrbios de saúde comportamental devido ao papel essencial dos nutrientes no sistema neuroendócrino (ETHERTON *et al.*, 2020).

Sabe-se que dietas ocidentais incluem uma alta proporção de alimentos processados e, estudos nessa área mostraram que os emulsificantes podem alterar a composição da microbiota intestinal, aumentar o potencial pró-inflamatório da microbiota intestinal e atenuar o comportamento semelhante à ansiedade. O sal é outro aditivo alimentar que tende a estar em alta concentração em alimentos processados e pode ser contribuinte à ansiedade. A alta salinidade fecal altera a composição microbiana do intestino, incluindo uma diminuição nas bactérias benéficas (BEAR *et al.*, 2020). Ensaio clínico que vem investigando a eficácia de intervenções dietéticas para tratar depressão, ansiedade e estresse relataram melhorias no humor e comportamento e mudanças benéficas em marcadores biológicos. As orientações foram pautadas em 6 meses com

prescrição para consumo diário de cápsulas de óleo de peixe, instruções sobre como preparar e cozinhar refeições seguindo o padrão de dieta mediterrânea, e alimentos adicionais, incluindo azeite extravirgem, legumes, frutas, atum e nozes mistas e, ao final do estudo mostraram uma melhora significativa nos para depressão e ansiedade (TAYLOR E HOLSCHER, 2018).

Efeitos predominantemente ansiolíticos foram observados após restrição calórica e jejum. A associação entre menor gravidade dos sintomas de ansiedade ou prevalência do transtorno e padrões de dieta “saudável”, nos diversos tipos de dieta, tem sido bastante investigada na literatura. (AUCOIN *et al.*, 2021). Investigação com 1.634 adultos avaliou a dieta Mediterrânea, a associação entre grupos de alimentos individuais, isoladamente e em combinação com depressão e ansiedade. Ao examinar os grupos de alimentos isoladamente, evidenciou-se que a maior ingestão de vegetais estava relacionada à menor gravidade da depressão, ansiedade e medo. O maior consumo de grãos não refinados foi significativamente relacionado à menor gravidade da depressão e ansiedade e menor chance de ter um distúrbio diagnosticado clinicamente em comparação com os controles e essas relações persistiram após o ajuste para outros grupos de alimentos.

Em relação à qualidade do sono, verificou-se que, em 90 dias do uso da sibutramina, a frequência no consumo de alimentos minimamente processados foi reduzida, em especial naqueles com qualidade ruim de sono. O distúrbio do sono é reconhecido como um fator comportamental que pode contribuir para a obesidade. A evidência para esta ligação vem de estudos epidemiológicos e experimentos mecanicistas baseados em laboratório, em que o sono curto e/ou a restrição do sono estão associados ao aumento da ingestão de alimentos. Vale frisar que a saúde do sono inclui a duração e a qualidade do deste. Tanto os que dormem pouco (≤ 6 h) quanto os que dormem muito (≥ 9 h) têm risco aumentado de mortalidade. Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças declararam “sono insuficiente” como um problema de saúde pública porque está associado a diabetes tipo 2, doenças cardíacas, obesidade e depressão (VIDAFAR; CAIN; SHECHTER, 2020; PENGPID E PELTZER, 2020; NOORWALI; HARDIE; JANET, 2019).

O tipo de alimentação e a frequência dos alimentos consumidos se relaciona à duração do sono e da qualidade do sono. O consumo de frutas e hortaliças melhoram duração e a qualidade do sono. Estudo realizado em vários países constatou diminuição linear na prevalência de sono curto com o aumento do consumo de frutas e verduras duas ou mais porções ao dia. Consumir duas porções de frutas e verduras ao dia foi associado a uma diminuição de 21,0% e sete ou mais porções de vegetais ao dia com 33,0% de

redução de chances para sono curto. O consumo de cinco porções de vegetais ao dia foi associado a uma diminuição de 21,0% e sete ou mais porções de vegetais ao dia, foi associado com uma redução de 34,0% nas chances para sono prolongado. Os achados sugeriram uma associação entre consumo inadequado de frutas, verduras e legumes e sono curto e uma associação inversa entre consumo de FV e má qualidade do sono e sono agitado (PENGPID E PELTZER, 2020).

Em particular, o aumento do estado de estresse está associado ao sono ruim e, a má qualidade do sono está associada a um aumento do consumo alimentar, maus hábitos alimentares e padrões alimentares mais irregulares. Pesquisa realizada na Coreia do Sul apontou que indivíduos com má qualidade do sono são mais propensos a ter sobrepeso e obesidade do que aqueles que tinham boa qualidade de sono. O risco de sobrepeso e obesidade aumentou naqueles com má qualidade de sono, mas não naqueles com boa qualidade de sono. No entanto, o risco de sobrepeso e obesidade não diferiu entre os indivíduos com mudanças nos bons hábitos alimentares, independentemente da qualidade do sono (DOO E WANG).

Estudo transversal aplicado a adolescentes de escolas públicas de João Pessoa-PB quanto a aspectos sono, turno de aula, estado nutricional antropométrico, comportamento sedentário e consumo alimentar. Com relação ao estado nutricional antropométrico dos adolescentes avaliados, 32,3% da amostra apresentava sobrepeso ou obesidade e o consumo de alimentos ultra processados correspondeu a 31,7% da ingestão calórica total. Quanto à relação entre a duração do sono e o excesso de alimentos ultra processados, quanto maior a duração do sono, menor o consumo de lanches, apenas com ajuste para a variável atividade física. Não houve associação com grupos “bebidas açucaradas” e “biscoitos” para nenhuma das faixas etárias analisadas (SANTOS; ALMEIDA; FERREIRA, 2021).

Os efeitos do sono irregular situam-se como fator de risco para sobrepeso e obesidade em crianças e adultos. Horas de sono constitui preditor relevante no escore de IMC. Indivíduos que dormem menos possuem risco aumentado de obesidade e sobrepeso com comportamentos alimentares disfuncionais, diminuição da atividade física e alterações metabólicas (Bonanno *et al.*, 2019).

Embora os achados acima, não tenham tido interferência medicamentosa, todos expuseram a ideia central, de que a alimentação e estado nutricional pode interferir na qualidade do sono, enfatizando a importância de manter bons padrões alimentares. A relação entre sibutramina e qualidade de sono parece favorável quando utilizada para perda

de peso em pessoas com apneia do sono. Em um estudo de coorte aberto e não controlado, em que sua utilização proporcionou de 10% de perda de peso, houve melhora do quadro de apneia do sono durante um período de 6 meses (AYLWIN E AL-ZAMAN, 2008). No entanto, autores referem a insônia como efeitos colateral da medicação para perda de peso (WASZKIEWICZ *et al.*, 2012). Segundo pesquisas, a retirada aguda da sibutramina pode

ter resultado em privação de sono manifestada como queixa de insônia. Está bem estabelecido que após a privação do sono há um período de sono rebote, muitas vezes resultando em aumento do sono profundo (sono de ondas lentas) (WIGLUSZ *et al.*, 2013).

Ao se analisar os escores para qualidade do sono, o período inicial da pesquisa, nomeado T0, onde ainda não havia o uso da medicação, praticamente se igualou aos escores encontrados em T90, mantendo a ideia de que a alimentação possa se relacionar a qualidade da alimentação e que a medicação manteve seu papel central na redução do apetite. A relação encontrada entre queda no consumo de alimentos minimamente processados e qualidade de sono ruim, ocorreu na última fase da pesquisa. Investigação estimou a frequência de problemas com o sono e os fatores associados, analisando dados da Pesquisa Nacional de Saúde, realizado em 2013 no Brasil. Entre as variáveis relatadas, mulheres em excesso de peso estavam no subgrupo e maior risco (GAJARDO *et al.*, 2020). Estudo que investigou hábitos de sono, ingestão alimentar e o estado nutricional entre profissionais de enfermagem, que trabalham no período noturno, observou comprometimento da frequência de refeições, preferências alimentares menos saudáveis e prejuízos no padrão de sono (COELHO *et al.*, 2014).

Neste estudo, na análise da qualidade vida, destacou-se o domínio “capacidade funcional com as maiores pontuações e o domínio estado geral com as menores pontuações nos tempos analisados. O domínio de aspectos sociais destacou-se somente 30 dias após uso da medicação. Nas variáveis mencionadas, a pontuação verificada oscilounos 90 dias após o uso da medicação o que representa uma piora no estado geral de saúde e melhora na capacidade funcional. Cabe ressaltar que a capacidade funcional exerce importante papel na habilidade de o indivíduo desempenhar atividades básicas, bem como banhar-se e vestir-se, e atividades instrumentais da vida diária, que são compreendidas como habilidade de viver independentemente dentro da comunidade, gerindo de maneira independente sua casa, suas finanças e suas medicações (Cardoso e Gonçalves (2016)). Já o “estado geral de saúde, representa o estado completo de bem-estar físico, mental e social, sendo que esta é a percepção que os próprios indivíduos possuem em relação a sua

doença e seus efeitos na própria vida incluindo a satisfação pessoal e emocional (MOURA *et al.*, 2019).

Os achados deste estudo mostraram diversas oscilações no escores, entre os tempos estudados. Investigação relacionando a “capacidade funcional” e obesidade, mostrou escores de melhoras a partir da perda de peso, entre indivíduos obesos e piora na qualidade de vida quando comparados com placebo. Obesos com comorbidades relacionada a dor crônica, indicou impacto negativo na capacidade funcional, mas não na qualidade de vida geral (Vitaloni *et al.*, 2014).

Estudo multicêntrico realizado entre 65 pacientes, 10 anos após cirurgia de gastrectomia vertical, revelou através da escala SF-36, que aqueles que tiveram mais de 50% de perda de excesso de peso, apresentaram pontuação mais alta em todas as categorias, do que quando comparados com aqueles que perderam menos de 50% de peso corporal. As diferenças foram significativas para capacidade funcional, bem como na questão de dor corporal, papel emocional e saúde mental (FELSENREICH *et al.*, 2019).

Outra investigação realizada entre 35 idosos obesos e não obesos com associação de osteoartrite teve por finalidade investigar a qualidade de vida através do SF-36, e ficou evidente que a osteoartrite associada à obesidade impactou negativamente a capacidade funcional. Entretanto, todos os outros domínios demonstraram escores baixos, sem diferença para obesos e não obesos (NET *et al.*, 2016).

Estudo transversal composto por 155 obesos traçou perfil funcional de qualidade de vida entre pessoas com obesidade mórbida, submetidos ao Programa de Controle e Cirurgia da Obesidade. Entre os instrumentos aplicados na pesquisa, especificamente para a SF36, os pacientes mostraram déficit em capacidade funcional e aspectos físicos com escores abaixo da média de 40 pontos. Estes resultados destoam dos achados deste estudo, que mostrou médias próxima de 100, apesar de grande variação, com valores 25 e 100, indicando déficit de capacidade funcional de alguns indivíduos (BATTISTI *et al.*, 2017).

Em relação à frequência de consumo de alimentos e os desfechos levantados através do escores da SF-36, para análise da qualidade de vida. No período sem tratamento farmacológico, mostrou que a integração em atividades sociais não interferiu no consumo de alimentos processados. Estas duas variáveis movem-se em direções opostas, correspondente a correlação negativa. Nesta mesma etapa do estudo, foi possível considerar correlação positiva significativa, entre o consumo de alimentos minimamente processados e aspectos sociais, emocionais e saúde mental, ou seja, à medida que o

consumo destes alimentos aumentou, cresceu também a qualidade de vida relacionado aos aspectos mencionados.

Após 30 dias de uso da medicação, houve correlação negativa entre o consumo de alimentos processados em três domínios da escala SF-36: capacidade funcional, aspectos físicos e dor. Essas correlações emergem no sentido de que, habilidades em desempenhar atividades básicas independentemente, condições físicas e dor não se relacionaram ao consumo de alimentos processados. No período seguinte de T60, houve correlação negativa entre o consumo de alimentos processados (e os domínios “capacidade funcional”, “vitalidade”, “aspectos sociais” e “físicos. Assim, presume-se que o consumo de alimentos processados, não interferiu nas atividades físicas, nos níveis de energia e fadiga ou atividades sociais. No que se refere ao consumo de alimentos minimamente processados, não se encontrou relação com o “domínio dor”, sendo esta, também, uma correlação negativa. Assim, o consumo deste grupo alimentar não causou nenhum tipo de desconforto causado pela dor.

No período final do estudo, o consumo de alimentos ultra processados não interferiu nos aspectos funcionais pois a correlação foi negativa. E ainda, o consumo de alimentos minimamente processados não produziu efeitos sobre a saúde mental (correlação negativa).

Para Mahdi e Farhangi (2020), vários fatores como dependência econômica, situações de vida e fatores de estilo de vida, como atividade física e hábitos alimentares podem afetar a qualidade de vida relacionada à saúde. A qualidade de vida é definida como a sensação de atendimento das necessidades dos indivíduos em relação às expectativas deles. Um dos fatores afetados pelo excesso de gordura corporal é a qualidade de vida, levando a prejuízos emocionais, físicos e funcionais (SILVA et al., 2020).

Produtos processados e ultra processados têm ganhado destaque de consumo, pela facilidade e pela diminuição de tempo de preparo desses alimentos. Ao avaliar o consumo de alimentos ultra processados e seu impacto na ingestão nutricional, de adolescentes e adultos, é possível averiguar correlação positiva entre alta no consumo de alimentos ultra processados e a ingestão de sódio, colesterol e gordura levam à necessidade de intervenções destinadas a reduzir o seu consumo (PINTO E COSTA 2021).

Na literatura, estudos têm associado o declínio da qualidade de vida com a frequência de aumentos de peso e obesidade, principalmente no quesito “aspectos físicos” também alguma perda de qualidade de vida relacionada à saúde mental (JAHROMI E RAHMANIAN, 2020). No entanto, os achados deste trabalho, demonstraram relação negativa entre qualidade de vida relacionada a saúde mental. Outros achados na literatura,

também desassociaram a correlação entre essas duas variáveis, exibindo correlação negativa entre as duas variáveis. Pesquisa foi realizada a fim de investigar a associação de fenótipos de obesidade e escalas de qualidade de vida e sua relação com parâmetros de massa gorda.

O estudo categorizou 104 indivíduos em 4 fenótipos de obesidade com base no IMC e no estado da síndrome metabólica. Entre os indivíduos obesos e metabolicamente não saudáveis verificou-se correlação negativa significativa entre IMC e componente físico. Outros resultados sugerem que pacientes obesos com síndrome metabólica têm melhor qualidade de vida nos aspectos mentais do que “obeso metabolicamente saudável” e “não obeso metabolicamente saudável”. Uma análise mais detalhada dentro dos grupos produziu uma correlação positiva e moderada a alta entre os parâmetros “massa magra” e as escalas de Qualidade de Vida em “obeso metabolicamente saudável” e “não obeso metabolicamente saudável”, enquanto uma correlação negativa e fraca a moderada foi observada em “obeso metabolicamente não saudável” e “não Obeso metabolicamente saudável” (MITU *et al.*, 2022).

Corroborando com isso, pesquisa com 10.133 participantes que descreveu uma relação diferenciada entre IMC e qualidade de vida, desafiando a ideia de que o primeiro fator era o principal desencadeador da redução da qualidade de vida relacionada a saúde. Constatou-se que os efeitos da obesidade na qualidade de vida não são uniformes para os subgrupos populacionais. Estudos anteriores indicaram que mulheres com obesidade apresentam maior comprometimento nos domínios físicos do que homens homólogos, e a associação entre IMC e qualidade de vida possui relação com a idade dos indivíduos (APPLE *et al.*, 2018). Uma relação inversa deve ser considerada, pois o componente físico do presente estudo correlacionou-se negativamente a obesidade, levando em consideração o consumo alimentar.

Todos os dados do presente estudo devem ser avaliados considerando-se suas limitações. Considerando o tipo de estudo empregado, série de casos, pode-se dizer que as conclusões se basearam em poucos casos, o que é característico desta metodologia. Por consequência, não há grupo controle para comparação, não quantifica a prevalência na população e a metodologia de diagnóstico não é padronizada. Apesar disso, podem levar à formulação de novas hipóteses. Geralmente, são a primeira fonte de evidências para novas terapias (cirúrgicas ou clínicas) e para detecção de efeitos adversos raros de medicamentos. Outro aspecto a ser considerado é que a medicação prescrita (sibutramina), está desde 2010 com sua produção encerrada nos Estados Unidos, e nos países europeus

houve a proibição da sua prescrição e venda. Nesta condição, há poucos estudos internacionais recentes envolvendo a medicação.

Conclui-se que a sibutramina é uma opção de fármaco a ser prescrita em situações em que o tratamento com dieta, atividade física e modificações comportamentais não são bem-sucedidos. Este estudo é o primeiro a investigar o consumo alimentar de grupos específicos paralelo ao uso da sibutramina e os efeitos no padrão de sono, ansiedade, depressão e qualidade de vida. Assim, constatou-se que há redução no consumo alimentar, para grupos alimentares potencialmente nocivos (processados e ultra processados), mas também de alimentos minimamente processados ou *in natura*, que são estão intimamente ligados a prevenção de doenças crônicas não transmissíveis. Diante do exposto, sugere-se que os indivíduos que iniciarem tratamento farmacológico com a sibutramina associe aconselhamento nutricional, a fim de otimizar a qualidade da rotina alimentar e prevenir possíveis comorbidades.

7 CONCLUSÕES

Embora estudos tenham citado a sibutramina, como fármaco de efeitos hipolipemiantes e aumento nos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL), neste estudo pode-se observar acréscimos para colesterol total, LDL- colesterol, triglicérides, colesterol não HDL. O VLDL-colesterol diminuiu de forma pouco significativa e o HDL- colesterol não sofreu nenhuma alteração.

A sibutramina, conhecida também por sua atuação anorexiantes, tem por consequência ação da inibição do apetite e, apesar disso, o metabolismo de micronutrientes foi pouco afetado. As vitaminas A, B1, vitamina D e ácido fólico tiveram alterações não significativas. A redução mais expressiva foi para vitamina B12, que aos 90 dias do uso da medicação diminuiu 48,3 pg/mL em seus níveis plasmáticos. Os micronutrientes; sódio, potássio, fósforo, cálcio não expressaram alterações importante. Magnésio permaneceu com os mesmos valores, selênio diminuiu 4,7 µg/L e, zinco e ferro, apresentaram aumentos mais significativos (11, 6 µg/dL, 20,7 µg/dL em T90).

Constatações importantes foram vistas acerca do consumo alimentar. O uso do fármaco refletiu em mudanças tanto nas escolhas alimentares quanto na frequência do consumo deles. Houve redução na frequência do consumo de alimentos processados principalmente no T30 e para os alimentos ultra processados, a redução foi ao longo dos 90 dias. A modalidade que menos demonstrou queda nos percentuais de ingestão foi para alimentos *in natura* ou minimamente processados.

Traços de depressão foram associados a uma queda no consumo de alimentos processados. Em relação à ansiedade, constatou-se que as mulheres com classificação de ansiedade grave tiveram redução significativa na frequência do consumo de alimentos os processados e minimamente processados. Sobre a qualidade do sono dos participantes, verificou-se que em 90 dias do uso da sibutramina, a frequência no consumo de alimentos minimamente processados foi reduzida, em especial naqueles com qualidade ruim de sono. Na qualidade de vida, a mudança do perfil alimentar, posterior ao uso do fármaco, não impactou sobre a mesma.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, M. A. Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, vol. 165, p. 369-381, Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.08.004>>. 2017.

ABDELMAKSOUD, A.; VOJVODIC, A.; AYHAN, E.; DÖNMEZDIL, S.; JOVICEVIC, T. V.; VOJVODIC, P.; LOTTI, T.; VESTITA, M. Depression, isotretinoin, and folic acid: A practical review. **Dermatologic Therapy**, vol. 32, no. 6, p. 1-5, Disponível em <<https://doi.org/10.1111/dth.13104>>. 2019.

ABE-MATSUMOTO, L. T.; SAMPAIO, G. R.; BASTOS, D. H. M. Vitamin and mineral supplements: Regulation, consumption, and health implications. **Cadernos de Saude Publica**, vol. 31, no. 7, p. 1371-1380, Disponível em <<https://doi.org/10.1590/0102-311X00177814>>. 2015.

ABESO. Uso da sibutramina no tratamento da obesidade refratária a medidas não farmacológicas em pacientes que não apresentem fatores de risco cardiovasculares. , p. 145>, 2019.

ADAMSKA-PATRUNO, E.; OSTROWSKA, L.; GOLONKO, A.; PIETRASZEWSKA, B.; GOSCIK, J.; KRETOWSKI, A.; GORSKA, M. Evaluation of energy expenditure and oxidation of energy substrates in adult males after intake of meals with varying fat and carbohydrate content. **Nutrients**, vol. 10, no. 5, Disponível em <<https://doi.org/10.3390/nu10050627>>. 2018.

ADAN, R. A. H.; VAN DER BEEK, E. M.; BUITELAAR, J. K.; CRYAN, J. F.; HEBEBRAND, J.; HIGGS, S.; SCHELLEKENS, H.; DICKSON, S. L. Nutritional psychiatry: Towards improving mental health by what you eat. **European Neuropsychopharmacology**, Disponível em <<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.10.011>>. 2019.

AFARI, N.; NOONAN, C.; GOLDBERG, J.; ROY-BYRNE, P.; SCHUR, E.; GOLNARI, G.; BUCHWALD, D. Depression and obesity: Do shared genes explain the relationship? **Depression and Anxiety**, vol. 27, no. 9, p. 799-806. Disponível em <<https://doi.org/10.1002/da.20704>>. 2010.

AL-TAHAMI, B. A. M.; ISMAIL, A. A. A. S.; BEE, Y. T. G.; AWANG, S. A.; RANI, W. R. S. W. A.; SANIP, Z.; RASOOL, A. H. G. The effects of anti-obesity intervention with orlistat and sibutramine on microvascular endothelial function. **Clinical Hemorheology and Microcirculation**, vol. 59, no. 4, p. 323-334, Disponível em <<https://doi.org/10.3233/CH-131765>>. 2015.

ALLOUBANI, A.; AKHU-ZAHEYA, L.; SAMARA, R.; ABDULHAFIZ, I.; SALEH, A.; ALTOWIJRI, A. Relationship between Vitamin D Deficiency, Diabetes, and Obesity. **Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews**, p. 1-15 Disponível em <Available at: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.02.021>>. 2019.

ALMEIDA, C. C.; BRENTANI, H. P.; FORLENZA, O. V.; DINIZ, B. S. Redução dos níveis

séricos de ácido fólico em pacientes com a doença de Alzheimer. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, vol. 39, no. 3, p. 90-93. Disponível em <<https://doi.org/10.1590/s0101-60832012000300004>>. 2012.

ALRAYAH, N. M. E.; MAKEEN, A. M.; SAEED, O. K.; MODAWE, G. Association of Body Mass Index with Serum Calcium Levels among Adult Sudanese , Gezira State. **Iraqi National Journal of Medicine**, vol. 4, no. 2, p. 204-210, 2022.

AMARE, A. T.; SCHUBERT, K. O.; KLINGLER-HOFFMANN, M.; COHEN-WOODS, S.; BAUNE, B. T. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: A systematic review of genome wide and candidate gene studies. **Translational Psychiatry**, vol. 7, no. 1, p. e1007-12, Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1038/tp.2016.261>>. 2017.

ANSELMO, C. de S.; MATIAS, B. F.; SARDELA, V. F.; RIBEIRO, A. F.; DA COSTA NUNES, I. K.; DE SOUSA, V. P.; PEREIRA, H. M. G. Development of a liquid chromatography Q Exactive high resolution mass spectrometry method by the Box-Behnken design for the investigation of sibutramine urinary metabolites. **Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, vol. 1125, p. 1-15. Disponível em <<https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2019.121726>>. 2019.

APOLZAN, J. W.; BRAY, G. A.; SMITH, S. R.; DE JONGE, L.; ROOD, J.; HAN, H.; REDMAN, L. M.; MARTIN, C. K. Effects of weight gain induced by controlled overfeeding on physical activity. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, vol. 307, no. 11, p. E1030-E1037. Disponível em <<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00386.2014>>. 2014.

APOVIAN, C. M. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. **The American journal of managed care**, vol. 22, no. 7, p. s176-s185, 2016.

APPLE, R.; SAMUELS, L. R.; FONNESBECK, C.; SCHLUNDT, D.; MULVANEY, S.; HARGREAVES, M.; CRENSHAW, D.; WALLSTON, K. A.; HEERMAN, W. J. Body mass index and health-related quality of life. **Obesity Science and Practice**, vol. 4, no. 5, p. 417-426, Disponível em <<https://doi.org/10.1002/osp4.292>>. 2018.

ARHIRE, L. I.; MIHALACHE, L.; COVASA, M. Irisin: A Hope in Understanding and Managing Obesity and Metabolic Syndrome. **Frontiers in Endocrinology**, vol. 10, no. August, p. 1-12. Disponível em <<https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00524>>. 2019.

ARODA, V. R.; EDELSTEIN, S. L.; GOLDBERG, R. B.; KNOWLER, W. C.; MARCOVINA, S. M.; ORCHARD, T. J.; BRAY, G. A.; SCHADE, D. S.; TEMPOROSA, M. G.; WHITE, N. H.; CRANDALL, J. P. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the diabetes prevention program outcomes study. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, vol. 101, no. 4, p. 1754-1761. Disponível em <<https://doi.org/10.1210/jc.2015-3754>>. 2016.

ASTRUP, A.; BÜGEL, S. Overfed but undernourished: recognizing nutritional inadequacies/deficiencies in patients with overweight or obesity. **International Journal of Obesity**, p. 1-14. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1038/s41366-018-0143-9>>. 2018.

AUCOIN, M.; LACHANCE, L.; NAIDOO, U.; REMY, D.; SHEKDAR, T.; SAYAR, N.;

CARDOZO, V.; RAWANA, T.; CHAN, I.; COOLEY, K. Diet and anxiety: A scoping review. **Nutrients**, vol. 13, no. 12, p. 1-24, Disponível em <<https://doi.org/10.3390/nu13124418>>. 2021.

AVILA, C.; HOLLOWAY, A. C.; HAHN, M. K.; MORRISON, K. M.; RESTIVO, M.; ANGLIN, R.; TAYLOR, V. H. An Overview of Links Between Obesity and Mental Health. **Current obesity reports**, vol. 4, no. 3, p. 303-310, Disponível em. <<https://doi.org/10.1007/s13679-015-0164-9>>. 2015.

AYLWIN, S.; AL-ZAMAN, Y. Emerging concepts in the medical and surgical treatment of obesity. **Frontiers of Hormone Research**, vol. 36, p. 229-259. Disponível em <<https://doi.org/10.1159/000115368>>. 2008.

AYTEKIN, N.; GODFRI, B.; CUNLIFFE, A. 'The hunger trap hypothesis': New horizons in understanding the control of food intake. **Medical Hypotheses**. Disponível em <<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109247>>. 2019.

BAGBY, R. M.; RYDER, A. G.; SCHULLER, D. R.; MARSHALL, M. B. The Hamilton Depression Rating Scale: Has the gold standard become a lead weight? **American Journal of Psychiatry**, vol. 161, no. 12, p. 2163-2177, Disponível em. <<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.12.2163>>. 2004.

BAGNI, U. V.; VEIGA, G. V. Anemia ferropriva e obesidade: novos olhares para antigos problemas. **Nutrire**, vol. 36, no. 1, p. 177-188, 2011.

BAILEY, R. L.; WEST, K. P.; BLACK, R. E. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. **Annals of Nutrition and Metabolism**, vol. 66, no. suppl 2, p. 22-33. Disponível em. <<https://doi.org/10.1159/000371618>>. 2015.

BATTISTI, L.; BARBOSA, A. D. M.; SILVA, K. H.; BATISTA, G. C. P.; FARIAS, L. A. V. de; AZEVEDO, G. S. de; CARNEIRO, A. P. S. Percepção da qualidade de vida e funcionalidade em obesos candidatos a cirurgia bariátrica: um estudo transversal. **Revista Brasileira de Qualidade de Vida**, vol. 9, no. 2, p. 125-140. Disponível em. <<https://doi.org/10.3895/rbqv.v9n2.5590>>. 2017.

BEAR, T. L. K.; DALZIEL, J. E.; COAD, J.; ROY, N. C.; BUTTS, C. A.; GOPAL, P. K. The role of the gut microbiota in dietary interventions for depression and anxiety. **Advances in Nutrition**, vol. 11, no. 4, p. 890-907. Disponível em. <<https://doi.org/10.1093/advances/nmaa016>>. 2020.

BERTI, T. L.; ROCHA, T. F. da; CURIONI, C. C.; JUNIOR, E. V.; BEZERRA, F. F.; CANELLA, D. S.; FAERSTEIN, E. Food consumption according to degree of processing and sociodemographic characteristics: Estudo pró-saúde, Brazil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, vol. 22, p. 1-14, Disponível em. <<https://doi.org/10.1590/1980-549720190046>>. 2019.

BETANCOURT-NÚÑEZ, A.; TORRES-CASTILLO, N.; MARTÍNEZ-LÓPEZ, E.; DE LOERA-RODRÍGUEZ, C. O.; DURÁN-BARAJAS, E.; MÁRQUEZ-SANDOVAL, F.; BERNAL-OROZCO, M. F.; GARAULET, M.; VIZMANOS, B. Emotional Eating and Dietary Patterns: Reflecting Food Choices in People with and without Abdominal Obesity. **Nutrients**, vol. 14,

no. 7, p. 1-19. Disponível em. <<https://doi.org/10.3390/nu14071371>>. 2022.

BLÜHER, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. **Nature Reviews Endocrinology**, vol. 15, no. 5, p. 288-298. Disponível em. <<https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>>. 2019.

BO, S.; FADDA, M.; CASTIGLIONE, A.; CICCONE, G.; DE FRANCESCO, A.; FEDELE, D.; GUGGINO, A.; PARASILITI CAPRINO, M.; FERRARA, S.; VEZIO BOGGIO, M.; MENGOZZI, G.; GHIGO, E.; MACCARIO, M.; BROGLIO, F. Is the timing of caloric intake associated with variation in diet-induced thermogenesis and in the metabolic pattern? A randomized cross-over study. **International Journal of Obesity**, vol. 39, no. 12, p. 1689-1695, Disponível em. <<https://doi.org/10.1038/ijo.2015.138>>. 2015.

BO, S.; FADDA, M.; FEDELE, D.; PELLEGRINI, M.; GHIGO, E.; PELLEGRINI, N. A critical review on the role of food and nutrition in the energy balance. **Nutrients**, vol. 12, no. 4, p. 1-27. Disponível em. <<https://doi.org/10.3390/nu12041161>>. 2020.

BONANNO, L.; METRO, D.; PAPA, M.; FINZI, G.; MAVIGLIA, A.; SOTTILE, F.; CORALLO, F.; MANASSERI, L. Assessment of sleep and obesity in adults and children: Observational study. **Medicine**, vol. 98, no. 46. Disponível em. <<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000017642>>. 2019.

BRAUN, K.; OECKL, J.; WESTERMEIER, J.; LI, Y.; KLINGENSPOR, M. Non-adrenergic control of lipolysis and thermogenesis in adipose tissues. **Journal of Experimental Biology**, vol. 121, p. 1-14 Disponível em. <<https://doi.org/10.1242/jeb.165381>>. 2018.

BRAY, G. A.; TARTAGLIA, L. A. Medicinal strategies in the treatment of obesity. **Nature**, vol. 404, p. 672-677, 2000.

BREMNER, J. D.; MOAZZAMI, K.; WITTBRODT, M. T.; NYE, J. A.; LIMA, B. B.; GILLESPIE, C. F.; RAPAPORT, M. H.; PEARCE, B. D.; SHAH, A. J.; VACCARINO, V. Diet, Stress and Mental Health. **Nutrients**, vol. 12, no. 8, p. 2428, 2020.

BUTLER, M. G. Magnesium supplement and the 15q11.2 BP1-BP2 microdeletion (burnside-butler) syndrome: A potential treatment? **International Journal of Molecular Sciences**, vol. 20, no. 2914. Disponível em. <<https://doi.org/10.3390/ijms20122914>>. 2019.

CAI, X.; LI, X.; FAN, W.; YU, W.; WANG, S.; LI, Z.; SCOTT, E. M.; LI, X. Potassium and obesity/metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of the epidemiological evidence. **Nutrients**, vol. 8, no. 4. Disponível em. <<https://doi.org/10.3390/nu8040183>> 2016.

ÇAKMAK, S.; ÖZBEK, H. T.; IŞIK, A. G.; TAŞDEMİR, A.; PEKTAŞ, S.; ÜNLÜGENÇ, H.; TAMAM, L.; DEMIRKOL, M. E. The relationship between somatic sense perception levels and comorbid psychiatric diseases in chronic pain patients. **Agri**, vol. 31, no. 4, p. 183-194. Disponível em. <<https://doi.org/10.14744/agri.2019.68725>>. 2019.

CAMILLERI, M. PERIPHERAL MECHANISMS IN APPETITE REGULATION. **Gastroenterology**, vol. 148, no. 6, p. 1219-1233. Disponível em. <<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.09.016.PERIPHERAL>>. 2015.

CAO, H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. **Journal of Endocrinology**, vol. 220, no. 2. Disponível em. <<https://doi.org/10.1530/JOE-13-0339>> 2014.

CARDOSO, F. P.; KRUGER GONÇALVES, A. Associação Entre Domínio De Capacidade Funcional (Sf-36), Medo De Cair E Histórico De Quedas Em Idosos Ativos. **Ciência em Movimento**, vol. 18, no. 36, p. 1-8, Jun. Disponível em. <<https://doi.org/10.15602/1983-9480/cm.v18n36p1-8>>. 2016.

CARNEIRO, I. P.; ELLIOTT, S. A.; SIERVO, M.; PADWAL, R.; BERTOLI, S.; BATTEZZATI, A.; PRADO, C. M. Is Obesity Associated with. **Advances in Nutrition**, vol. 7, p. 476-87. Disponível em. <<https://doi.org/10.3945/an.115.008755.findings>>. 2016.

CARVALHO E MARTINS, M. do C. de; SOUZA FILHO, M. D. de; MOURA, F. S.; RIBEIRO DE CARVALHO, J. de S.; MÜLLER, M. C.; NEVES, R. V.; MOUSINHO, P. C.; LIMA, I. P. Uso de drogas antiobesidade entre estudantes universitários. **Revista da Associação Médica Brasileira**, vol. 57, no. 5, p. 570-576. Disponível em. <<https://doi.org/10.1590/s0104-42302011000500017>>. 2011.

CASTANON, N.; LUHESHI, G.; LAYÉ, S. Role of neuroinflammation in the emotional and cognitive alterations displayed by animal models of obesity. **Frontiers in Neuroscience**, vol. 9, p. 1-14, 1JUL. Disponível em. <<https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00229>> 2015.

CAVEDON, E.; MANSO, J.; NEGRO, I.; CENSI, S.; SERRA, R.; Busetto, L.; VETTOR, R.; PLEBANI, M.; PEZZANI, R.; NACAMULLI, D.; MIAN, C. Selenium Supplementation, Body Mass Composition, and Leptin Levels in Patients with Obesity on a Balanced Mildly Hypocaloric Diet: A Pilot Study. **International Journal of Endocrinology**, vol. 2020, p. 1-6, May. Disponível em. <<https://doi.org/10.1155/2020/4802739>>. 2020.

CEMBRANEL, F.; D'ORSI, E.; WAGNER, K. J. P.; GIEHL, M. W. C.; MORENO, Y. M. F.; GONZÁLEZ-CHICA, D. A. Obesity and 25(OH)D Serum Concentration Are More Important than Vitamin D Intake for Changes in Nutritional Status Indicators: A Population-Based Longitudinal Study in a State Capital City in Southern Brazil. **Nutrients**, vol. 2366, no. 11. Disponível em. <<https://doi.org/10.3390/nu1102366>>. 2019.

CEMBRANEL, F.; HALLAL, A. L. C.; GONZÁLEZ-CHICA, D. A.; D'ORSI, E. Relação entre consumo alimentar de vitaminas e minerais, índice de massa corporal e circunferência da cintura: Um estudo de base populacional com adultos no Sul do Brasil. **Cadernos de Saude Publica**, vol. 33, no. 12, p. 1-17. Disponível em. <<https://doi.org/10.1590/0102-311X00136616>>. 2017.

CHAO, A. M.; WADDEN, T. A.; BERKOWITZ, R. I. Obesity in Adolescents with Psychiatric Disorders. **Current Psychiatry Reports**, vol. 21, no. 1, p. 3-22. Disponível em. <<https://doi.org/10.1007/s11920-019-0990-7.Obesity>>. 2020.

CHOI, A. J. S.; RYTER, S. W. Inflammasomes: Molecular regulation and implications for metabolic and cognitive diseases. **Molecules and Cells**, vol. 37, no. 6, p. 441-448. Disponível em. <<https://doi.org/10.14348/molcells.2014.0104>>. 2014.

COELHO, M. P.; PINTO, O. O.; MOTA, M. C.; CRISPIM, C. A. Nutritional damages and

disturbances in the sleep pattern of nursing workers. **Revista brasileira de enfermagem**, vol. 67, no. 5, p. 832-842. Disponível em. <<https://doi.org/10.1590/0034-7167.2014670523>>. 2014.

CONDE, J.; SCOTECE, M.; GÓMEZ, R.; LÓPEZ, V.; GÓMEZ-REINO, J. J.; LAGO, F.; GUALILLO, O. Adipokines: Biofactors from white adipose tissue. A complex hub among inflammation, metabolism, and immunity. **BioFactors**, vol. 37, no. 6, p. 413-420. Disponível em. <<https://doi.org/10.1002/biof.185>>. 2011.

CORDEIRO, M. M.; BISCAIA, P. B.; BRUNOSKI, J.; RIBEIRO, R. A.; FRANCO, G. C. N.; SCOMPARIN, D. X. Vitamin D supplementation decreases visceral adiposity and normalizes leptinemia and circulating TNF- α levels in western diet-fed obese rats. **Life Sciences**, vol. 278. Abril. Disponível em. <<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119550>>. 2021.

CORTES, M. L.; LOUZADO, J. A.; OLIVEIRA, M. G.; BEZERRA, V. M.; MISTRO, S.; MEDEIROS, D. S.; SOARES, D. A.; SILVA, K. O.; KOCHERGIN, C. N.; DE CARVALHO, V. C. H. D. S.; AMORIM, W. W.; MENGUE, S. S. Unhealthy food and psychological stress: The association between ultra-processed food consumption and perceived stress in working-class young adults. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, vol. 18, no. 8, p. 1-10. Disponível em. <<https://doi.org/10.3390/ijerph18083863>>. 2021.

COUTINHO, W. The first decade of sibutramine and orlistat: a reappraisal of their expanding roles in the treatment of obesity and associated conditions. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, vol. 53, no. 2, p. 262-270. Disponível em. <<https://doi.org/10.1590/s0004-27302009000200018>>. 2009.

CRUZ, L. N.; FLECK, M. P. A.; OLIVEIRA, M. R.; CAMEY, S. A.; HOFFMANN, J. F.; BAGATTINI, A. M.; POLANCZYK, C. A. Health-related quality of life in Brazil: Normative data for the SF-36 in a general population sample in the south of the country | Qualidade de vida relacionada à saúde no Brasil: Dados normativos para o SF-36 em uma amostra da população geral do sul do . **Ciencia e Saude Coletiva**, vol. 18, no. 7, p. 1911-1922. Disponível em. <<https://doi.org/10.1590/S1413-81232013000700006>>. 2013.

CRYAN, J. F.; DINAN, T. G. Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. **Nature Reviews Neuroscience**, vol. 13, p. 701-712. Disponível em. <<http://dx.doi.org/10.1038/nrn3346>>. 2012.

CUNHA, K. A. Da; MAGALHÃES, E. I. D. S.; LOUREIRO, L. M. R.; SANT'ANA, L. F. D. R.; RIBEIRO, A. Q.; NOVAES, J. F. De. Calcium intake, serum vitamin D and obesity in children: Is there an association? **Revista Paulista de Pediatria**, vol. 33, no. 2, p. 222-229. Disponível em. <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpped.2015.03.001>>. 2015.

CUPA, N.; SCHULTE, D. M.; AHRENS, M.; SCHREIBER, S.; LAUDES, M. Vitamin B6 intoxication after inappropriate supplementation with micronutrients following bariatric surgery. **European Journal of Clinical Nutrition**, vol. 69, no. 7, p. 862-863. Disponível em. <<http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2015.83>>. 2015.

CURI, V. S.; VILAÇA, J.; HAAS, A. N.; FERNANDES, H. M. Effects of 16-weeks of Pilates on health perception and sleep quality among elderly women. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, vol. 74, no. June 2017, p. 118-122. Disponível em.

<<https://doi.org/10.1016/j.archger.2017.10.012>>. 2018.

CUTHBERTSON, D. J.; STEELE, T.; WILDING, J. P.; HALFORD, J. C.; HARROLD, J. A.; HAMER, M.; KARPE, F. What have human experimental overfeeding studies taught us about adipose tissue expansion and susceptibility to obesity and metabolic complications? **International Journal of Obesity**, vol. 41, no. 6, p. 853-865. Disponível em. <<http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2017.4>>. 2017.

DA SILVA, L. E. S.; CALDEIRA, T. C. M.; CLARO, R. M. Food consumption, overweight, obesity, and sociodemographic profile in a Brazilian capital: a time trend analysis between 2006 and 2018. **Revista de Nutricao**, vol. 34, p. 1-11. Disponível em. <<https://doi.org/10.1590/1678-9865202134e200159>>. 2021.

DANTZER, R.; O'CONNOR, J. C.; FREUND, G. G.; JOHNSON, R. W.; KELLEY, K. W. From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. **Nature Reviews Neuroscience**, vol. 9, no. 1, p. 46-56. Disponível em. <<https://doi.org/10.1038/nrn2297>>. 2008.

DARNTON-HILL, I. Public Health Aspects in the Prevention and Control of Vitamin Deficiencies. **Current Developments in Nutrition**, vol. 3, p. 1-14. Disponível em. <<https://doi.org/10.1093/CDN/NZZ075>>. 2019.

DE FREITAS, P. P.; DE MENEZES, M. C.; DOS SANTOS, L. C.; PIMENTA, A. M.; FERREIRA, A. V. M.; LOPES, A. C. S. The transtheoretical model is an effective weight management intervention: A randomized controlled trial. **BMC Public Health**, vol. 20, no. 1, p. 1-12. Disponível em. <<https://doi.org/10.1186/s12889-020-08796-1>>. 2020.

DEROSA, G.; CICERO, A. F. G.; MURDOLO, G.; PICCINNI, M. N.; FOGARI, E.; BERTONE, G.; CICCARELLI, L.; FOGARI, R. Efficacy and safety comparative evaluation of orlistat and sibutramine treatment in hypertensive obese patients. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, vol. 7, no. 1, p. 47-55. Disponível em. <<https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2004.00372.x>>. 2005.

DHANA, K.; KOOLHAAS, C. M.; VAN ROSSUM, E. F. C.; IKRAM, M. A.; HOFMAN, A.; KAVOUSHI, M.; FRANCO, O. H. Metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease in the elderly population. **PLoS ONE**, vol. 11, no. 4, p. 1-12. Disponível em. <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154273>>. 2016.

DIAS-NETO, M.; NUNES, F.; ALMEIDA, G.; RAMOS, J. F.; TEIXEIRA, J. F. Na Patologia Da Aorta Abdominal. , p. 48-53, 2018.

DIAS, S.; PAREDES, S.; RIBEIRO, L. Drugs Involved in Dyslipidemia and Obesity Treatment: Focus on Adipose Tissue. **International Journal of Endocrinology**, vol. 2018, p. 1-21. Disponível em. <<https://doi.org/10.1155/2018/2637418>>. 2018.

DIETRICH, M. O.; HORVATH, T. L. Limitations in anti-obesity drug development: The critical role of hunger-promoting neurons. **Nature Reviews Drug Discovery**, vol. 11, p. 675-691. Disponível em. <<http://dx.doi.org/10.1038/nrd3739>>. 2012.

DOGANGUN, B.; BOLAT, N.; RUSTAMOV, I.; KAYAALP, L. Sibutramine-induced psychotic

episode in an adolescent. **Journal of Psychosomatic Research**, vol. 65, p. 505-506. Disponível em. <<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.09.013>>. 2008.

DONNE, M. L. E.; METRO, D.; ALIBRANDI, A.; PAPA, M.; BENVENGA, S. Effects of three treatment modalities (diet, myoinositol or myoinositol associated with D-chiro-inositol) on clinical and body composition outcomes in women with polycystic ovary syndrome. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, vol. 23, p. 2293-2301. 2019.

DOO, M.; WANG, C. Associations among sleep quality, changes in eating habits, and overweight or obesity after studying abroad among international students in South Korea. **Nutrients**, vol. 12, no. 7, p. 1-10. Disponível em. <<https://doi.org/10.3390/nu12072020>>. 2020.

DOS-SANTOS, R. C.; REIS, L. C.; PERELLO, M.; FERGUSON, A. V.; MECAWI, A. S. The actions of ghrelin in the paraventricular nucleus: Energy balance and neuroendocrine implications. **Annals of the New York Academy of Sciences**, vol. 1455, no. 1, p. 81-97. Disponível em. <<https://doi.org/10.1111/nyas.14087>>. 2019.

DOS SANTOS, E. V. O.; DE ALMEIDA, A. T. C.; FERREIRA, F. E. L. de L. Sleep duration, overweight and consumption of ultra-processed foods among adolescents. **Ciencia eSaude Coletiva**, vol. 26, no. 12, p. 6129-6140. Disponível em. <<https://doi.org/10.1590/1413-812320212612.30862020>>. 2021.

DOWLATI, Y.; HERRMANN, N.; SWARDFAGER, W.; LIU, H.; SHAM, L.; REIM, E. K.; LANCTÔT, K. L. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. **Biological Psychiatry**, vol. 67, no. 5, p. 446-457. Disponível em. <<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>>. 2010.

DUARTE, P. S.; FUJIKAWA, G. Y.; ALDIGHERI, F. C.; BRANDÃO, C. M. A.; HAUACHE, O. M.; MARTINS, L. R. F.; ALONSO, G.; VIEIRA, J. G. H. Relação dos Níveis Séricos de Cálcio e Paratormônio Com a Positividade da Cintilografia das Paratiróides. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, vol. 46, no. 6, p. 654-660, 2002.

DUNICAN, K. C.; DESILETS, A. R.; MONTALBANO, J. K. Pharmacotherapeutic options for overweight adolescents. **Annals of Pharmacotherapy**, vol. 41, no. 9, p. 1445-1455. Disponível em. <<https://doi.org/10.1345/aph.1K022>>. 2007.

EBBELING, C. B.; FELDMAN, H. A.; KLEIN, G. L.; WONG, J. M. W.; BIELAK, L.; STELTZ, S. K.; LUOTO, P. K.; WOLFE, R. R.; WONG, W. W.; LUDWIG, D. S. Effects of a low carbohydrate diet on energy expenditure during weight loss maintenance: Randomized trial. **The BMJ**, vol. 363, p. 1-14. Disponível em. <<https://doi.org/10.1136/bmj.k4583>>. 2018.

EL-KAFOURY, B. M. A.; BAHGAT, N. M.; ABDEL-HADY, E. A.; SAMAD, A. A. A. El; SHAWKY, M. K.; MOHAMED, F. A. Impaired metabolic and hepatic functions following subcutaneous lipectomy in adult obese rats. **Experimental Physiology**, vol. 104, no. 11, p. 1661-1677. Disponível em. <<https://doi.org/10.1113/EP087670>>. 2019.

ENANI, E. N. D. A. E. N. I. Manual De Procedimentos De Coleta E Envio De Amostras. 2020.

ESHAK, E. S.; ARAFA, A. E. Thiamine deficiency and cardiovascular disorders. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, vol. 28, no. 10, p. 965-972. Disponível em. <<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.06.013>>. 2018.

ESPOSITO, P.; RAMPINO, T.; GREGORINI, M.; SOCCIO, G.; PIOTTI, G.; BEDINO, G.; BALENZANO, C. T.; ROSCINI, E.; COSMAI, L.; PORTALUPI, V.; LIBETTA, C.; DAL CANTON, A. Severe Symptomatic Hyponatremia During Sibutramine Therapy: A Case Report. **American Journal of Kidney Diseases**, vol. 52, no. 1, p. 137-139. Disponível em. <<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.02.361>>. 2008.

EVANGELOPOULOS, A. A.; VALLIANOU, N. G.; PANAGIOTAKOS, D. B.; GEORGIU, A.; ZACHARIAS, G. A.; ALEVRA, A. N.; ZALOKOSTA, G. J.; VOGIATZAKIS, E. D.; AVGERINOS, P. C. An inverse relationship between cumulating components of the metabolic syndrome and serum magnesium levels. **Nutrition Research**, vol. 28, no. 10, p. 659-663. Disponível em. <<https://doi.org/10.1016/j.nutres.2008.07.001>>. 2008.

EXLEY, M. A.; HAND, L.; O'SHEA, D.; LYNCH, L. Interplay between the immune system and adipose tissue in obesity. **Journal of Endocrinology**, vol. 223, no. 2, p. R41-R48. Disponível em. <<https://doi.org/10.1530/JOE-13-0516>>. 2014.

FALUDI, A. A.; IZAR, M. C. O.; SARAIVA, J. F. K.; BIANCO, H. T.; CHACRA, A. P. M. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, vol. 109, no. 2Supl.1, p. 1-76, 2017.

FARIA, A. N.; FILHO, F. F. R.; KOHLMANN, N. E.; FERREIRA, S. R. G.; ZANELLA, M. T. Effects of sibutramine on abdominal fat mass, insulin resistance and blood pressure in obese hypertensive patients. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, vol. 7, no. 3, p. 246-253. Disponível em. <<https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2005.00465.x>>. 2005.

FARIAS, G.; NETTO, B. D. M.; BETTINI, S. C.; DÂMASO, A. R.; DE FREITAS, A. C. T. Neuroendocrine regulation of energy balance: Implications on the development and surgical treatment of obesity. **Nutrition and Health**, vol. 23, no. 3, p. 131-146. Disponível em. <<https://doi.org/10.1177/0260106017719369>>. 2017.

FAULCONBRIDGE, L. F.; HAYES, M. R. Regulation of energy balance and body weight by the brain: A distributed system prone to disruption. **Psychiatric Clinics of North America**, vol. 34, no. 4, p. 733-74. Disponível em. <<https://doi.org/10.1016/j.psc.2011.08.008>>. 2011.

FELSENREICH, D. M.; PRAGER, G.; KEFURT, R.; EILENBERG, M.; JEDAMZIK, J.; BECKERHINN, P.; BICHLER, C.; SPERKER, C.; KREBS, M.; LANGER, F. B. Quality of life 10 years after sleeve gastrectomy: A multicenter study. **Obesity Facts**, vol. 12, no. 2, p. 157-166. Disponível em. <<https://doi.org/10.1159/000496296>>. 2019.

FERNANDES, A. C.; RIEGER, D. K.; PROENÇA, R. P. C. Perspective: Public Health Nutrition Policies Should Focus on Healthy Eating, Not on Calorie Counting, even to Decrease Obesity. **Advances in Nutrition**, vol. 10, no. 4, p. 549-556. Disponível em. <<https://doi.org/10.1093/advances/nmz025>>. 2019.

FERREIRA, A. P. de S.; SZWARCOWALD, C. L.; DAMACENA, G. N. Prevalência e fatores

associados da obesidade na população brasileira: estudo com dados aferidos da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Revista brasileira de epidemiologia = Brazilian journal of epidemiology**, vol. 22, p. e190024. Disponível em. <<https://doi.org/10.1590/1980-549720190024>>. 2019.

FERREIRA, K. S.; GOMES, J. C.; BELLATO, C. R.; JORDÃO, C. P. Concentrações de selênio em alimentos consumidos no Brasil. **Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health**, vol. 11, no. 3, p. 172-177. Disponível em. <<https://doi.org/10.1590/s1020-49892002000300006>>. 2002.

FILIPPATOS, T. D.; DERDEMEZIS, C. S.; GAZI, I. F.; NAKOU, E. S.; MIKHAILIDIS, D. P.; ELISAF, M. S. Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: A critical review. **Drug Safety**, vol. 31, no. 1, p. 53-65. Disponível em. <<https://doi.org/10.2165/00002018-200831010-00005>>. 2008.

FISBERG, M.; KOVALSKYS, I.; PREVIDELLI, A. N.; ZIMBERG, I. Z.; DEL'ARCO, A. P. W. T.; DE MORAES FERRARI, G. L. Brazilian study of nutrition and health (EBANS) - Brazilian data of ELANS: Methodological opportunities and challenges. **Revista da Associação Médica Brasileira**, vol. 65, no. 5, p. 669-677. Disponível em. <<https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.5.669>>. 2019.

FONSECA-ALANIZ, M.; TAKADA, J.; ALONSO-VALE, M. I. C.; BESSA LIMA, F. Tecido Adiposo e Regulação Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo**, vol. 50, no. 2, p. 216-29, 2006.

FORD, T. C.; DOWNEY, L. A.; SIMPSON, T.; MCPHEE, G.; OLIVER, C.; STOUGH, C. The effect of a high-dose vitamin b multivitamin supplement on the relationship between brain metabolism and blood biomarkers of oxidative stress: A randomized control trial. **Nutrients**, vol. 10, no. 12, p. 1-13. Disponível em. <<https://doi.org/10.3390/nu10121860>>. 2018.

FREIRE, M. Á.; FIGUEIREDO, V. L. M. de; GOMIDE, A.; JANSEN, K.; SILVA, R. A. da; MAGALHÃES, P. V. da S.; KAPCZINSKI, F. P. Escala hamilton: Estudo das características psicométricas em uma amostra do sul do Brasil. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, vol. 63, no. 4, p. 281-289. Disponível em. <<https://doi.org/10.1590/0047-2085000000036>>. 2014.

FU, P. K.; HSU, H. Y.; WANG, P. Y. Transient global amnesia after taking sibutramine: A case report. **Neurologist**, vol. 16, no. 2, p. 129-131. Disponível em. <<https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e3181c6bf1b>>. 2010.

FULTON, S.; DÉCARIE-SPAIN, L.; FIORAMONTI, X.; GUIARD, B.; NAKAJIMA, S. The menace of obesity to depression and anxiety prevalence. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, vol. 33, no. 1, p. 18-35. Disponível em. <<https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.10.005>>. 2022.

GAJARDO, Y. Z.; RAMOS, J. N.; MURARO, A. P.; MOREIRA, N. F.; FERREIRA, M. G.; RODRIGUES, P. R. M. Sleep-related problems and associated factors among the brazilian population: National health survey, 2013. **Ciencia e Saude Coletiva**, vol. 26, no. 2, p. 601-610. Disponível em. <<https://doi.org/10.1590/1413-81232021262.08412020>>. 2021.

GARCÍA, O. P.; LONG, K. Z.; ROSADO, J. L. Impact of micronutrient deficiencies on obesity.

Nutrition Reviews, vol. 67, no. 10, p. 559-572. Disponível em. <<https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2009.00228.x>>. 2009.

GARDNER, C. D.; KIM, S.; BERSAMIN, A.; DOPLER-NELSON, M.; OTTEN, J.; OELRICH, B.; CHERIN, R. Micronutrient quality of weight-loss diets that focus on macronutrients: Results from the A to Z study. **American Journal of Clinical Nutrition**, vol. 92, no. 2, p. 304-312. Disponível em. <<https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29468>>. 2010.

GHOSH, S.; SINHA, J. K.; KHANDELWAL, N.; CHAKRAVARTY, S.; KUMAR, A.; RAGHUNATH, M. Increased stress and altered expression of histone modifying enzymes in brain are associated with aberrant behaviour in vitamin B12 deficient female mice. **Nutritional Neuroscience**. Disponível em. <<https://doi.org/10.1080/1028415X.2018.1548676>>. 2018.

GIMBLE, J. M.; SUTTON, G. M.; BUNNELL, B. A.; PTITSYN, A. A.; FLOYD, Z. E. Prospective influences of circadian clocks in adipose tissue and metabolism. **Nature Reviews Endocrinology**, vol. 7, p. 98-107. Disponível em. <<http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2010.214>>. 2011.

GOMES-NETO, M.; ARAUJO, A. D.; JUNQUEIRA, I. D. A.; OLIVEIRA, D.; BRASILEIRO, A.; ARCANJO, F. L. Estudo comparativo da capacidade funcional e qualidade de vida entre idosos com osteoartrite de joelho obesos e não obesos. **Revista Brasileira de Reumatologia**, vol. 56, no. 2, p. 126-130, 2016. Disponível em. <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2015.05.004>>.

GOMES, C. de C.; PASSOS, T. S.; MORAIS, A. H. A. Vitamin a status improvement in obesity: Findings and perspectives using encapsulation techniques. **Nutrients**, vol. 13, no. 6, p. 1-16. Disponível em. <<https://doi.org/10.3390/nu13061921>>. 2021.

GOTFREDSEN, A.; WESTERGREN HENDEL, H.; ANDERSEN, T. Influence of orlistat on bone turnover and body composition. **International Journal of Obesity**, vol. 25, no. 8, p. 1154-1160. Disponível em. <<https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801639>>. 2001.

GRASES, G.; COLOM, M. A.; SANCHIS, P.; GRASES, F. Possible relation between consumption of different food groups and depression. **BMC Psychology**, vol. 7, no. 1, p. 1-6. Disponível em. <<https://doi.org/10.1186/s40359-019-0292-1>>. 2019.

GREEN, C. R.; WALLACEA, M.; DIVAKARUNI, A. S.; PHILLIPS, S. A.; MURPHYB, A. N.; CIARALDIC, T. P.; METALLO, C. M. Branched chain amino acid catabolism fuels adipocyte differentiation and lipogenesis. **Physiology & behavior**, vol. 12, no. 1, p. 15-21. Disponível em. <<https://doi.org/10.1038/nchembio.1961.Branched>>. 2016.

GROTTO, H. Z. W. Diagnóstico laboratorial da deficiência de ferro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, vol. 32, no. SUPPL. 2, p. 22-28. Disponível em. <<https://doi.org/10.1590/S1516-84842010005000046>>. 2010.

GUERENDIAN, M.; MAYNERIS-PERXACHS, J.; MONTES, R.; LÓPEZ-BELMONTE, G.; MARTÍN-MATILLAS, M.; CASTELLOTE, A. I.; MARTÍN-BAUTISTA, E.; MARTÍ, A.; MARTÍNEZ, J. A.; MORENO, L.; GARAGORRI, J. M.; WÄRNBERG, J.; CABALLERO, J.; MARCOS, A.; LÓPEZ-SABATER, M. C.; CAMPOY, C. Relation between plasma antioxidant

vitamin levels, adiposity and cardio-metabolic profile in adolescents: Effects of a multidisciplinary obesity programme. **Clinical Nutrition**, , p. 1-9. Nov. Disponível em. <<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.11.001>>. 2015.

GUERRERO-ROMERO, F.; FLORES-GARCÍA, A.; SALDAÑA-GUERRERO, S.; SIMENTAL-MENDÍA, L. E.; RODRÍGUEZ-MORÁN, M. Obesity and hypomagnesemia. **European Journal of Internal Medicine**, vol. 34, p. 29-33, Jun. Disponível em. <Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2016.06.015>>. 2016.

GUILLEMOT-LEGRIS, O.; MUCCIOLI, G. G. Obesity-Induced Neuroinflammation: Beyond the Hypothalamus. **Trends in Neurosciences**, vol. 40, no. 4, p. 237-253, Fev. Disponível em. <<https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.02.005>>. 2017.

GUO, D. H.; YAMAMOTO, M.; HERNANDEZ, C. M.; KHODADADI, H.; BABAN, B.; STRANAHAN, A. M. Visceral adipose NLRP3 impairs cognition in obesity via IL-1R1 on CX3CR1+ cells. **Journal of Clinical Investigation**, vol. 130, no. 4, p. 1961-19766. Disponível em. <<https://doi.org/10.1172/JCI126078>>. 2020.

HAGAN, S.; NISWENDER, K. D. Neuroendocrine Regulation of Food Intake. **Pediatric Blood & Cancer**, vol. 58, p. 149-153. Disponível em. <<https://doi.org/10.1002/pbc>>. 2012.

Haidari, F.; MOHAMMADSHAHI, M.; ZAREI, M.; HAGHIGHIZADEH, M. H.; MIRZAEI, F. The Effect of Pyridoxine Hydrochloride Supplementation on Leptin, Adiponectin, Glycemic Indices, and Anthropometric Indices in Obese and Overweight Women. **Clinical Nutrition Research**, vol. 10, no. 3, p. 230-242, 2021.

HAJISHAFIEE, M.; BITARAFAN, V.; FEINLE-BISSET, C. Gastrointestinal sensing of meal-related signals in humans, and dysregulations in eating-related disorders. **Nutrients**, vol. 11, no. 6. Disponível em. <<https://doi.org/10.3390/nu11061298>>. 2019.

HALL, K. D.; HEYMSFIELD, S. B.; KEMNITZ, J. W.; KLEIN, S.; SCHOELLER, D. A.; SPEAKMAN, J. R. Energy balance and its components: Implications for body weight regulation. **American Journal of Clinical Nutrition**, vol. 95, no. 4, p. 989-994. Disponível em. <<https://doi.org/10.3945/ajcn.112.036350>>. 2012.

HALPERN, B.; MANCINI, M. C.; HALPERN, A. Brown adipose tissue: What have we learned since its recent identification in human adults. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, vol. 58, no. 9, p. 889-899. Disponível em. <<https://doi.org/10.1590/0004-2730000003492>>. 2014.

HAYNES, A.; KERSBERGEN, I.; SUTIN, A.; DALY, M.; ROBINSON, E. A systematic review of the relationship between weight status perceptions and weight loss attempts, strategies, behaviours and outcomes. **Obesity Reviews**, vol. 19, p. 347-363. Disponível em. <<https://doi.org/10.1111/obr.12634>>. 2018.

HEISLER, L. K.; LAM, D. D. An appetite for life: brain regulation of hunger and satiety. **Current Opinion in Pharmacology**, vol. 37, p. 100-106. Disponível em. <<http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2017.09.002>>. 2017.

HERMSDORFF, H. H. M.; VOLP, A. C. P.; BRESSAN, J. O perfil de macronutrientes

influencia a termogênese induzida pela dieta e a ingestão calórica. **Archivos Latinoamericanos de Nutricion**, vol. 57, no. 1, p. 33-42, 2007.

HEWAGALAMULAGE, S. D.; LEE, T. K.; CLARKE, I. J.; HENRY, B. A. Stress, cortisol, and obesity: a role for cortisol responsiveness in identifying individuals prone to obesity. **Domestic Animal Endocrinology**, vol. 56, p. S112-S120. Disponível em. <<http://dx.doi.org/10.1016/j.domaniend.2016.03.004>>. 2016.

HILDEBRAND, S.; STÜMER, J.; PFEIFER, A. PVAT and its relation to brown, beige, and white adipose tissue in development and function. **Frontiers in Physiology**, vol. 9, no. 70, Fev. Disponível em. <<https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00070>>. 2018.

HOCHBERG, Z. An Evolutionary Perspective on the Obesity Epidemic. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, vol. 29, no. 12, p. 819-826. Disponível em. <<https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.09.002>>. 2018.

HOLT, E. M.; STEFFEN, L. M.; MORAN, A.; BASU, S.; STEINBERGER, J.; ROSS, J. A.; HONG, C.-P.; SINAICO, A. R. Fruit and vegetable consumption and its relation to markers of inflammation and oxidative stress in adolescents. **Journal of the American Dietetic Association**, vol. 109, no. 3, p. 414-421. Disponível em. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>>. 2009.

HONGXIA, L.; YUXIAO, T.; ZHILEI, S.; YAN, S.; YICUI, Q.; JIAMIN, S.; XIN, X.; JIANXIN, Y.; FENGFENG, M.; HUI, S. Zinc inhibited LPS-induced inflammatory responses by upregulating A20 expression in microglia BV2 cells. **Journal of Affective Disorders**, vol. 249, p. 136-142, Fev. Disponível em. <<https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.02.041>>. 2019.

HUNT, C. D.; JOHNSON, L. A. K. Calcium requirements: New estimations for men and women by cross-sectional statistical analyses of calcium balance data from metabolic studies. **American Journal of Clinical Nutrition**, vol. 86, no. 4, p. 1054-1063. Disponível em. <<https://doi.org/10.1093/ajcn/86.4.1054>>. 2007.

HUYNH, M. K. Q.; KINYUA, A. W.; YANG, D. J.; KIM, K. W. Hypothalamic AMPK as a Regulator of Energy Homeostasis. **Neural Plasticity**, vol. 2016, p. 1-12, Jul. Disponível em. <<https://doi.org/10.1155/2016/2754078>>. 2016.

IIMURA, Y.; KUROKAWA, T.; ANDOH, S.; KANEMOTO, Y.; KAWAMATA, T.; YAZAWA, K.; SATO, A.; YOKOYAMA, K.; IMAI, Y.; TSURITA, G.; AHIKO, Y.; AIKOU, S.; SHIDA, D.; NOJIMA, M.; TOJO, A.; SUGIURA, M.; KURODA, S. Association between thiamine decrease and neuropsychiatric symptoms in gastrointestinal and hematological cancer patients receiving chemotherapy. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, vol. 141, Jul. Disponível em. <<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111929>>. 2021.

IWASE, K.; HIGAKI, J.; YOON, H. E.; MIKATA, S.; MIYAZAKI, M.; KAMIKE, W. Reduced thiamine (vitamin B1) levels following gastrectomy for gastric cancer. **Gastric Cancer**, vol. 5, no. 2, p. 77-82. Disponível em. <<https://doi.org/10.1007/s101200200013>>. 2022.

JAHROMI, A. S.; RAHMANIAN, K. Relation of health-related quality of life with abnormal weight: A cross-sectional study prior to the weight reduction intervention. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, vol. 9, no. 9, p. 4662-4666. Disponível em.

<<http://www.jfmpc.com/article.asp?issn=2249-4863;year=2017;volume=6;issue=1;spage=169;epage=170;aui=Faizi>>. 2020

JAMES, W. P. T.; CATERSON, I. D.; COUTINHO, W.; FINER, N.; GAAL, L. F. Van; MAGGIONI, A. P.; TORP-PEDERSEN, C.; SHARMA, A. M.; SHEPHERD, G. M.; RODE, R. A.; RENZ, C. L. Effect of Sibutramine on Cardiovascular Outcomes in Overweight and Obese Subjects. **New England Journal of Medicine**, vol. 363, no. 10, p. 905-917, 2010.

JORGE, A. J. L.; CORDEIRO, J. R.; LUIZA, M.; ROSA, G.; BRAGA, D.; BIANCHI, C. Deficiência da Vitamina D e Doenças Cardiovasculares. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, vol. 31, no. 4, p. 422-432, 2018.

KARDAŞ, F.; YÜCEL, A. D.; KENDIRCI, M.; KURTOĞLU, S.; HATIPOĞLU, N.; AKIN, L.; GÜL, Ü.; GÖKAY, S.; ÜSTKOYUNCU, P. S. Evaluation of micronutrient levels in children and adolescents with obesity and their correlation with the components of metabolic syndrome. **Turkish Journal of Pediatrics**, vol. 63, no. 1, p. 48-58. Disponível em. <<https://doi.org/10.24953/turkjped.2021.01.006>>. 2021.

KASEB, F.; HAGHIGHYFARD, K.; SALAMI, M. S.; GHADIRI-ANARI, A. Relationship between vitamin D deficiency and markers of metabolic syndrome among overweight and obese adults. **Acta Medica Iranica**, vol. 55, no. 6, p. 399-403, 2017.

KAYACAN, A. G.; SOGUT, M. U.; SÜRMELE, N.; YILMAZ, E. Evaluation of the of Insulin Resistance Effects on Obesity and Related Parameters. **International Journal of Health Services Research and Policy**, vol. 3, no. 2, p. 46-52. Disponível em. <<https://doi.org/10.23884/ijhsrp.2018.3.2.01>>. 2018.

KELLY, K. B.; KENNELLY, J. P.; ORDONEZ, M.; NELSON, R.; LEONARD, K.; STABLER, S.; GOMEZ-MUÑOZ, A.; FIELD, C. J.; JACOBS, R. L. Excess folic acid increases lipid storage, weight gain, and adipose tissue inflammation in high fat diet-fed rats. **Nutrients**, vol. 8, no. 10. Disponível em. <<https://doi.org/10.3390/nu8100594>>. 2016.

KENNEDY, D. O. B vitamins and the brain: Mechanisms, dose and efficacy—A review. **Nutrients**, vol. 8, no. 2. Disponível em. <<https://doi.org/10.3390/nu8020068>>. 2016.

KIECOLT-GLASER, J. K.; DERRY, H. M.; FAGUNDES, C. P. Inflammation: Depression Fans the Flames and Feasts on the Heat. **American Journal of Psychiatry**, vol. 172, no. 11, p. 1075-1091. Disponível em. <<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15020152.Inflammation>>. 2015.

KIM, M.; BASHARAT, A.; SANTOSH, R.; MEHDI, S. F.; RAZVI, Z.; YOO, S. K.; LOWELL, B.; KUMAR, A.; BRIMA, W.; DANOFF, A.; DANKNER, R.; BERGMAN, M.; PAVLOV, V. A.; YANG, H.; ROTH, J. Reuniting overnutrition and undernutrition, macronutrients, and micronutrients. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, vol. 35, no. 1, p. 1-25. Disponível em. <<https://doi.org/10.1002/dmrr.3072>>. 2019.

KORKMAZ, H.; KORKMAZ, S.; ÇAKAR, M. Suicide risk in chronic heart failure patients and its association with depression, hopelessness and self esteem. **Journal of Clinical Neuroscience**, vol. 68, p. 51-54, Jul. Disponível em. <<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.07.062>>. 2019.

KRIS-ETHERTON, P. M.; PETERSEN, K. S.; HIBBELN, J. R.; HURLEY, D.; KOLICK, V.; PEOPLES, S.; RODRIGUEZ, N.; WOODWARD-LOPEZ, G. Nutrition and behavioral health disorders: Depression and anxiety. **Nutrition Reviews**, vol. 79, no. 3, p. 247-260. Disponível em. <<https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa025>>. 2020.

KUANG, H.; WEI, C. H.; WANG, T.; EASTEP, J.; LI, Y.; CHEN, G. Vitamin A status affects weight gain and hepatic glucose metabolism in rats fed a high-fat diet. **Biochemistry and Cell Biology**, vol. 97, no. 5, p. 545-553. Disponível em. <<https://doi.org/10.1139/bcb-2018-0284>>. 2019.

KULICZKOWSKA-PLAKSEJ, J.; MILEWICZ, A.; JAKUBOWSKA, J. Neuroendocrine control of metabolism. **Gynecological Endocrinology**, vol. 28, no. SUPPL.1, p. 27-32. Disponível em. <<https://doi.org/10.3109/09513590.2012.651930>>. 2012.

KUMAR, N. Nutritional Neuropathies. **Neurologic Clinics**, vol. 25, no. 1, p. 209-255. Disponível em. <<https://doi.org/10.1016/j.ncl.2006.11.001>>. 2007.

KUMMER, A.; CARDOSO, F.; TEIXEIRA, A. L. Generalized anxiety disorder and the Hamilton Anxiety Rating Scale in Parkinson's disease. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, vol. 68, no. 4, p. 495-501. Disponível em. <<https://doi.org/10.1590/S0004-282X2010000400005>>. 2010.

LAM, Y. Y.; RAVUSSIN, E. Analysis of energy metabolism in humans: A review of methodologies. **Molecular Metabolism**, vol. 5, no. 11, p. 1057-1071, Set. Disponível em. <<http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2016.09.005>>. 2016.

LANDAETA-DÍAZ, L.; GONZÁLEZ-MEDINA, G.; AGÜERO, S. D. Anxiety, anhedonia and food consumption during the COVID-19 quarantine in Chile. **Appetite**, vol. 164, p. 1-8, 2021.

LARSON, C. J. Translational pharmacology and physiology of brown adipose tissue in human disease and treatment. **Handbook of Experimental Pharmacology**. Disponível em. <https://doi.org/10.1007/164_2018_184>. 2018.

LEAN, M. E. J. How does sibutramine work? **International Journal of Obesity**, vol. 25, no. 4, p. S8-S11. Disponível em. <<https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801931>>. 2001.

LEÃO, A. L. M.; DOS SANTOS, L. C. Consumo de micronutrientes e excesso de peso: existe relação? **Revista brasileira de epidemiologia**, vol. 15, no. 1, p. 85-95, 2012.

LEE, H. A.; LEE, D. Y.; LEE, H. J.; HAN, H. S.; KIM, I. Enrichment of (pro)renin receptor promoter with activating histone codes in the kidneys of spontaneously hypertensive rats. **JRAAS - Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, vol. 13, no. 1, p. 11-18. Disponível em. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21803797>>. 2012.

LESSAN, N.; ALI, T. Energy metabolism and intermittent fasting: The ramadan perspective. **Nutrients**, vol. 11, no. 5. Disponível em. <<https://doi.org/10.3390/nu11051192>>. 2019.

LI, Y. W.; LANGDON, S.; PIESCHL, R.; STRONG, T.; WRIGHT, R. N.; ROHRBACH, K.; LELAS, S.; LODGE, N. J. Monoamine reuptake site occupancy of sibutramine: Relationship

to antidepressant-like and thermogenic effects in rats. **European Journal of Pharmacology**, vol. 737, p. 47-56, Mar. Disponível em. <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.03.024>>. 2014.

LIMA, K. V. G. de; COSTA, M. J. de C.; GONÇALVES, M. da C. R.; SOUSA, B. S. de. Deficiências de micronutrientes no pré-operatório de cirurgia bariátrica. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, vol. 26, no. suppl 1, p. 63-66. Disponível em. <<https://doi.org/10.1590/s0102-67202013000600014>>. 2013.

LIMA, J. P.; JUNGES FILHO, L. F.; PONTES, D. F.; MADURO, I. P. de N. N. Detecção da deficiência de tiamina por registro alimentar, dosagem de lactato e gasometria arterial em amostras populacionais na Cidade de Manaus – Amazonas. **Research, Society and Development**, vol. 10, no. 10. Disponível em. <<https://doi.org/10.33448/rsd-v10i10.18579>>. 2021.

LINS, L.; CARVALHO, F. M. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. **SAGE Open Medicine**, vol. 4. Disponível em. <<https://doi.org/10.1177/2050312116671725>>. 2016.

LJUNGBERG, T.; BONDZA, E.; LETHIN, C. Evidence of the importance of dietary habits regarding depressive symptoms and depression. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, vol. 17, no. 5, p. 1-18. Disponível em. <<https://doi.org/10.3390/ijerph17051616>>. 2020.

ŁOJKO, D.; RYBAKOWSKI, J. K. Atypical depression: Current perspectives. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, vol. 13, p. 2447-2456. Disponível em. <<https://doi.org/10.2147/NDT.S147317>>. 2017.

LOLADZE, I. Hidden shift of the ionome of plants exposed to elevated CO₂ depletes minerals at the base of human nutrition. **eLife**, vol. 3, p. 1-29. Disponível em. <<https://doi.org/10.7554/eLife.02245>>. 2014.

LONSDALE, D. A review of the biochemistry, metabolism and clinical benefits of thiamin(e) and its derivatives. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, vol. 3, no. 1, p. 49-59. Disponível em. <<https://doi.org/10.1093/ecam/nek009>>. 2006.

LOPRESTI, A. L.; DRUMMOND, P. D. Obesity and psychiatric disorders: Commonalities in dysregulated biological pathways and their implications for treatment. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, vol. 45, p. 92-99, Maio. Disponível em. <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpb.2013.05.005>>. 2013.

ŁOPUSZAŃSKA, U.; SKÓRZYŃSKA-DZIDUSZKO, K.; PRENDECKA, M.; MAKARASTUDZIŃSKA, M. Overweight, obesity and cognitive functions disorders in group of people suffering from mental illness. **Psychiatria Polska**, vol. 50, no. 2, p. 393-406. Disponível em. <<https://doi.org/10.12740/pp/59031>>. 2016.

LUO, L.; LIU, M. Adipose tissue in control of metabolism. **Journal of Endocrinology**, vol. 231, no. 3, p. R77-R99, Dez. Disponível em. <<https://doi.org/10.1530/JOE-16-0211.Adipose>>. 2016.

MACÍAS-TOMEI, C.; PALACIOS, C.; ELIZONDO, M. M.; CARÍAS, D.; NOGUERA, D.; PÉREZ, J. F. C. Valores de referencia de calcio, vitamina D, fósforo, magnesio y flúor para la población venezolana. **Archivos Latinoamericanos de Nutricion**, vol. 63, no. 4, p. 362-378, 2013.

MAEDA, S. S.; BORBA, V. Z. C.; CAMARGO, M. B. R.; SILVA, D. M. W.; BORGES, J. L. C.; BANDEIRA, F.; LAZARETTI-CASTRO, M. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, vol. 58, no. 5, p. 411-433. Disponível em. <<https://doi.org/10.1590/0004-2730000003388>>. 2014.

MAGUIRE, D.; TALWAR, D.; SHIELS, P. G.; MCMILLAN, D. The role of thiamine dependent enzymes in obesity and obesity related chronic disease states: A systematic review. **Clinical Nutrition ESPEN**, vol. 25, p. 8-17, Fev. Disponível em. <<https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.02.007>>. 2018.

MANNA, P.; JAIN, S. K. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, vol. 13, no. 10, p. 423-444. Disponível em. <<https://doi.org/10.1089/met.2015.0095>>. 2015.

MARIN-ALEJANDRE, B. A.; ABETE, I.; CANTERO, I.; RIEZU-BOJ, J. I.; MILAGRO, F. I.; MONREAL, J. I.; ELORZ, M.; HERRERO, J. I.; BENITO-BOILLOS, A.; QUIROGA, J.; MARTINEZ-ECHEVERRIA, A.; URIZ-OTANO, J. I.; HUARTE-MUNIESA, M. P.; TUR, J. A.; MARTÍNEZ, J. A.; ZULET, M. A. Association between sleep disturbances and liver status in obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease: A comparison with healthy controls. **Nutrients**, vol. 11, no. 2, p. 1-16. Disponível em. <<https://doi.org/10.3390/nu11020322>>. 2019.

MARTINI, D.; GODOS, J.; BONACCIO, M.; VITAGLIONE, P.; GROSSO, G. Ultra-processed foods and nutritional dietary profile: A meta-analysis of nationally representative samples. **Nutrients**, vol. 13, no. 10, p. 1-16. Disponível em. <<https://doi.org/10.3390/nu13103390>>. 2021.

MARTINS, L. B.; MONTEZE, N. M.; CALARGE, C.; FERREIRA, A. V. M.; TEIXEIRA, A. L. Pathways linking obesity to neuropsychiatric disorders. **Nutrition**, vol. 66, p. 16-21, Mar. Disponível em. <<https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.03.017>>. 2019.

MARTINS, P. de F. A.; FARIA, L. R. C. Alimentos ultraprocesados: uma questão de saúde pública. **Comunicação em Ciências da Saúde**, vol. 29, no. 1, p. 14-17. Disponível em. <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102015000100227&lng=en&tlng=en>. 2018.

MARX, W.; LANE, M.; HOCKEY, M.; ASLAM, H.; BERK, M.; WALDER, K.; BORSINI, A.; FIRTH, J.; PARIANTE, C. M.; BERDING, K.; CRYAN, J. F.; CLARKE, G.; CRAIG, J. M.; SU, K. P.; MISCHOULON, D.; GOMEZ-PINILLA, F.; FOSTER, J. A.; CANI, P. D.; THURET, S.; ... JACKA, F. N. Diet and depression: exploring the biological mechanisms of action. **Molecular Psychiatry**, p.1-17, Nov. Disponível em. <<http://dx.doi.org/10.1038/s41380-020-00925-x>>. 2020.

MEDEIROS, R. de C. N.; MORAES, J. O.; RODRIGUES, S. D. C.; PEREIRA, L. M.; AGUIAR, H. Q. da S.; DE CORDOVA, C. A. S.; YIM JÚNIOR, A.; DE CORDOVA, F. M. Thiamine Deficiency Modulates p38MAPK and Heme Oxygenase-1 in Mouse Brain: Association with Early Tissue and Behavioral Changes. **Neurochemical Research**, vol. 45, no. 4, p. 940-955. Disponível em. <<https://doi.org/10.1007/s11064-020-02975-7>>. 2020.

MEIRA, R. de C. F.; CAPITANI, C. D.; FILHO, A. D. A. B.; BARROS, M. B. D. A.; ASSUMPÇÃO, D. de. Contribuição dos diferentes alimentos segundo a classificação Nova para a ingestão de fibras alimentares em adolescentes. **Ciencia e Saude Coletiva**, vol. 26, no. 8, p. 3147-3160. Disponível em. <<https://doi.org/10.1590/1413-81232021268.09592020>>. 2021.

MICHELS, N.; MAN, T.; VINCK, B.; VERBEYST, L. Dietary changes and its psychosocial moderators during the university examination period. **European Journal of Nutrition**, p. p. 273-286. Disponível em. <<http://dx.doi.org/10.1007/s00394-019-01906-9>>. 2019.

MIGLIARETTI, G.; AME, C.; CIULLO, S.; FONTANA, E.; STURA, I.; NANO, E.; LAINO, F.; ISOARDO, G. Metabolic and psychological effects of short-term increased consumption of less-processed foods in daily diets: A Pilot Study. **Diabetes and Metabolism**, p. 1-4, Jul. Disponível em. <<https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.07.002>>. 2019.

MILANESCHI, Y.; SIMMONS, W. K.; VAN ROSSUM, E. F. C.; PENNINX, B. W. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. **Molecular Psychiatry**, vol. 24, no. 1, p. 18-33, 2019. Disponível em. <<https://doi.org/10.1038/s41380-018-0017-5>>. 2019.

MILANO, W.; AMBROSIO, P.; CARIZZONE, F.; DE BIASIO, V.; DI MUNZIO, W.; FOIA, M. G.; CAPASSO, A. Depression and Obesity: Analysis of Common Biomarkers. **Diseases**, vol. 8, no. 2. Disponível em. <<https://doi.org/10.3390/diseases8020023>>. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolos Clínicos E Diretrizes Terapêuticas. **Série A. Normas e Manuais Técnicos**, vol. 2, p. 181-202, 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Relatório para Sociedade - Sibutramina para o Tratamento dos Pacientes Com Obesidade. 2020.

MITU, I.; PREDÁ, C.; DIMITRIU, C. D.; MITU, O.; COSTACHE, I. I.; CIOCOIU, M. Metabolic Phenotypes—The Game Changer in Quality of Life of Obese Patients? **Healthcare (Switzerland)**, vol. 10, no. 4, p. 1-12. Disponível em. <<https://doi.org/10.3390/healthcare10040617>>. 2022.

MOORE, K.; HUGHES, C. F.; HOEY, L.; WARD, M.; CUNNINGHAM, C.; MOLLOY, A. M.; STRAIN, J. J.; MCCARROLL, K.; CASEY, M. C.; TRACEY, F.; LAIRD, E.; O'KANE, M.; MCNULTY, H. B-vitamins in Relation to Depression in Older Adults Over 60 Years of Age: The Trinity Ulster Department of Agriculture (TUDA) Cohort Study. **Journal of the American Medical Directors Association**, p. 1-7. Disponível em. <<https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.11.031>>. 2019.

MOREIRA, E. F.; ALMEIDA, I. M.; BARROS, N. B. de; LUGTENBURG, C. A. B. Quais os riscos-benefícios da sibutramina no tratamento da obesidade/ What are the risk-benefits of sibutramine in the treatment of obesity. **Brazilian Journal of Development**, vol. 7, no. 4, p.

42993-43009. Disponível em. <<https://doi.org/10.34117/bjdv7n4-659>>. 2021.

MOREIRA, F.; ARMINDO, ; ALVES, A. Utilização De Anfetaminas Como Anorexígenos Relacionas À Obesidade. **Revista Científica da FHO|UNIARARAS**, vol. 2, p. 84-91. Disponível em. <<http://www.uniatararas.br/revistacientifica>>. 2015.

MORENO-MENDEZ, E.; QUINTERO-FABIAN, S.; FERNANDEZ-MEJIA, C.; LAZO-DE-LA-VEGA-MONROY, M. L. Early-life programming of adipose tissue. **Nutrition Research Reviews**, vol. 33, no. 2, p. 244-259. Disponível em. <<https://doi.org/10.1017/S0954422420000037>>. 2020.

MOURA, R. J.; SILVA, G. da; SILVA, V. C.; PIACENTE, F. J. Aplicação do questionário SF-36 para análise da qualidade de vida no trabalho: um estudo de caso para uma empresa situada na região de Campinas/SP. **Research, Society and Development**, vol. 9, no. 1, p. 1-14. Disponível em. <<https://doi.org/10.33448/rsd-v9i1.1580>>. 2019.

MRAZ, M.; HALUZIK, M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. **Journal of Endocrinology**, vol. 222, no. 3, p. 113-127, 2014. <<https://doi.org/10.1530/JOE-14-0283>>.

MÜLLER, T. D.; CLEMMENSEN, C.; FINAN, B.; DIMARCHI, R. D.; TSCHÖP, M. H. Anti-obesity therapy: From rainbow pills to polyagonists. **Pharmacological Reviews**, vol. 70, p. 712-746. Disponível em. <<https://doi.org/10.1124/pr.117.014803>>. 2018.

NASSER, C.; NOBRE, C.; MESQUITA, S.; RUIZ, J. G.; CARLOS, H. R.; PROUVOT, L.; YACUBIAN, E. M. T. Semana da Conscientização Sobre a Importância do Ácido Fólico. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, vol. 11, no. 4, p. 199-203, 2005.

NATHAN, P. J.; O'NEILL, B. V.; NAPOLITANO, A.; BULLMORE, E. T. Neuropsychiatric Adverse Effects of Centrally Acting Antiobesity Drugs. **CNS Neuroscience and Therapeutics**, vol. 17, p. 490-505. Disponível em. <<https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00172.x>>. 2011.

NETO, F. A. R. S.; VASCONCELOS, J. F. O Ferro E Seu Metabolismo: Principais Aspectos Sobre Suas Propriedades. **XIX SEPA - Seminário Estudantil de Produção Acadêmica, UNIFACS**, p. 23, 2020.

NOORWALI, E.; HARDIE, L.; CADE, J. Bridging the Reciprocal Gap between Sleep and Fruit and Vegetable Consumption: A Review of the Evidence, Potential Mechanisms, Implications, and Directions for Future Work. **Nutrients**, vol. 11, no. 6, p.1-45, 2019. Disponível em. <<https://doi.org/10.3390/nu11061382>>. 2019.

OGRODNIK, M.; ZHU, Y.; LANGHI, L. G. P.; TCHKONIA, T.; KRÜGER, P.; FIELDER, E.; VICTORELLI, S.; RUSWHANDI, R. A.; GIORGADZE, N.; PIRTSKHALAVA, T.; PODGORNI, O.; ENIKOLOPOV, G.; JOHNSON, K. O.; XU, M.; INMAN, C.; PALMER, A. K.; SCHAFFER, M.; WEIGL, M.; IKENO, Y.; ... JURK, D. Obesity-Induced Cellular Senescence Drives Anxiety and Impairs Neurogenesis. **Cell Metabolism**, vol. 29, p. 1061-1077. Disponível em. <<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.12.008>>. 2019.

OH, K. S.; KIM, E. Y.; YOON, M.; LEE, C. M. Swim training improves leptin receptor deficiency-induced obesity and lipid disorder by activating uncoupling proteins. **Experimental and Molecular Medicine**, vol. 39, no. 3, p. 385-394. Disponível em. <<https://doi.org/10.1038/emm.2007.43>>. 2007.

OLIVEIRA, A. R. S. de; CRUZ, K. J. C.; MORAIS, J. B. S.; SEVERO, J. S.; FREITAS, T. E. C. de; VERAS, A. L.; ROMERO, A. B. da R.; COLLI, C.; NOGUEIRA, N. do N.; TORRES-LEAL, F. L.; MARREIRO, D. do N. Magnesium Status and Its Relationship with C-Reactive Protein in Obese Women. **Biological Trace Element Research**, vol. 168, no. 2, p. 296-302. Disponível em. <<https://doi.org/10.1007/s12011-015-0358-8>>. 2015.

OWEN, J. K.; JENNIFER, C. G.; YOUJIN, K.; JASMINKA, Z. I. Micronutrient intake in Etiology, Prevention and Treatment of Osteosarcopenic Obesity. **Curent Aging Science**, vol. 9, no. 4, p. 260-278, 2016.

PAANS, N. P. G.; BOT, M.; BROUWER, I. A.; VISSER, M.; ROCA, M.; KOHLS, E.; WATKINS, E.; PENNINX, B. W. J. H. The association between depression and eating styles in four European countries: The MoodFOOD prevention study. **Journal of Psychosomatic Research**, vol. 108, no. December 2017, p. 85-92, Mar. Disponível em. <<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2018.03.003>>. 2018.

PAES-SILVA, R. P.; GADELHA, P. C. F. P.; LEMOS, M. da C. C. de; CASTRO, C. M. M. B. de; ARRUDA, I. K. G. de; DINIZ, A. da S. Adiposity, inflammation and fat-soluble vitamins in adolescents. **Jornal de Pediatria (Versão em Português)**, vol. 95, no. 5, p. 575-583. Disponível em. <<https://doi.org/10.1016/j.jpdp.2018.05.011>>. 2019.

PAIVA, Y. L. M.; CACAU, L. T.; SAMPAIO, H. A. de C.; ADRIANO, L. S.; CARIOCA, A. A. F.; ARRUDA, S. P. M.; SABRY, S. D. Appetite emocional em situações negativas e padrão alimentar de mulheres adultas. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, vol. 34, p. 1-11. Disponível em. <<https://doi.org/10.5020/18061230.2021.10829>>. 2021.

PAIXÃO SILVA, E.; FREITAS, E. P. S.; SILVA, I. L. C.; CARVALHO, G. M.; DA SILVA SOARES, J.; LIMA, J. G.; DE FÁTIMA CAMPOS PEDROSA, L.; SENA-EVANGELISTA, K. C. M. Zinc status assessment considering different combinations of components in metabolic syndrome. **Nutricion Clinica y Dietetica Hospitalaria**, vol. 38, no. 4, p. 189-195. Disponível em. <<https://doi.org/10.12873/384karine>>. 2018.

PANIZ, C.; GROTTTO, D.; SCHMITT, G. C.; VALENTINI, J.; SCHOTT, K. L.; POMBLUM, V. J.; GARCIA, S. C. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, vol. 41, no. 5, p. 323-334. Disponível em. <<https://doi.org/10.1590/s1676-24442005000500007>>. 2005.

PARANÁ, S. de S. **LINHA DE CUIDADO ÀS PESSOAS COM SOBREPESO E OBESIDADE ADULTO**. 1ª. Curitiba: SESA, 2022.

PARANHOS, M. E.; ARGIMON, I. I. de L.; WERLANG, B. S. G. Propriedades psicométricas do Inventário de Depressão de BECK-II (BDI-II) em adolescentes. **Avaliação Psicológica**, vol. 9, no. 3, p. 383-392, 2010.

PASSOS, C. M. dos; MAIA, E. G.; LEVY, R. B.; MARTINS, A. P. B.; CLARO, R. M.

Association between the price of ultra-processed foods and obesity in Brazil. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, vol. 30, no. 4, p. 589-598. Disponível em. <<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.12.011>>. 2020.

PENGPID, S.; PELTZER, K. Fruit and vegetable consumption is protective from short sleep and poor sleep quality among university students from 28 countries. **Nature and Science of Sleep**, vol. 12, p. 627-633. Disponível em. <<https://doi.org/10.2147/NSS.S263922>>. 2020.

PERCEGONI, N.; CASTRO, J. Ma. de A. Vitamina D, sobrepeso e obesidade-Uma revisão. **Hu Revista**, vol. 40, no. 3 e 4, p. 209-219. Disponível em. <<http://docs.bvsalud.org/biblioref/2016/09/1847/2456-13564-1-pb.pdf>>. 2014.

PEREIRA, D. de C.; LIMA, R. P. atríci. A.; DE LIMA, R. T. eixeir.; GONÇALVES, M. da C. R.; DE MORAIS, L. C. lébi. S. L. im.; FRANCESCHINI, S. do C. C. astr.; FILIZOLA, R. G.; DE MORAES, R. M. arco.; ASCIUTTI, L. S. oni. R.; COSTA, M. J. os. de C. Association between obesity and calcium:phosphorus ratio in the habitual diets of adults in a city of Northeastern Brazil: an epidemiological study. **Nutrition journal**, vol. 12, p. 1-11. Disponível em. <<https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-90>>. 2013

PEREIRA, M. G.; DE ASSUMPÇÃO, D.; DE AZEVEDO BARROS, M. B.; ZANGIROLANI, L. T. O. Consumption of ultra-processed foods and associated factors in adults: Evidence from the 2008-2009 campinas health survey. **Ciencia e Saude Coletiva**, vol. 26, p. 3815-3824. Disponível em. <<https://doi.org/10.1590/1413-81232021269.2.31062019>>. 2021.

PINTO, J. R. R.; COSTA, F. N. Consumo de produtos processados e ultraprocessados e o seu impacto na saúde dos adultos. **Research, Society and Development**, vol. 10, no. 14. 1-12. Disponível em. <<https://doi.org/10.33448/rsd-v10i14.22222>>. 2021.

POLANKA, B. M.; VRANY, E. A.; PATEL, J.; STEWART, J. C. Depressive disorder subtypes as predictors of incident obesity in US adults: Moderation by race/ethnicity. **American Journal of Epidemiology**, vol. 185, no. 9, p. 734-742. Disponível em. <<https://doi.org/10.1093/aje/kwx030>>. 2017.

PORTO, G. B. de C.; PADILHA, H. S. C. V.; SANTOS, G. B. Riscos causados pelo uso indiscriminado de medicamentos para emagrecer. **Research, Society and Development**, vol. 10, no. 10. Disponível em. <<https://doi.org/10.33448/rsd-v10i10.19147>>. 2021.

POURMOTABBED, A.; MORADI, S.; BABAEI, A.; GHAVAMI, A.; MOHAMMADI, H.; JALILI, C.; SYMONDS, M. E.; MIRAGHAJANI, M. Food insecurity and mental health: A systematic review and meta-analysis. **Public Health Nutrition**, vol. 23, no. 10, p. 1778-1790. Disponível em. <<https://doi.org/10.1017/S136898001900435X>>. 2020.

POUTEAU, E.; KABIR-AHMADI, M.; NOAH, L.; MAZUR, A.; DYE, L.; HELLHAMMER, J.; PICKERING, G.; DUBRAY, C. Superiority of combined magnesium (MG) and vitamin B6 (VITB6) supplementation over magnesium alone on severe stress in adults with low magnesemia: A randomised, single blind trial. **PLoS ONE**, vol. 13, no. 12, p. 1-17, Jun. Disponível em. <<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.2017>>.

PRINZ, P.; STENGEL, A. Control of food intake by gastrointestinal peptides: Mechanisms

of action and possible modulation in the treatment of obesity. **Journal of Neurogastroenterology and Motility**, vol. 23, no. 2, p. 180-196. Disponível em. <<https://doi.org/10.5056/jnm16194>>. 2017.

PU, R.; SHI, D.; GAN, T.; REN, X.; BA, Y.; HUO, Y.; BAI, Y.; ZHENG, T.; CHENG, N. Effects of metformin in obesity treatment in different populations: a meta-analysis. **Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism**, vol. 11, p. 1-12. Disponível em. <<https://doi.org/10.1177/https>>. 2020.

PUSSWALD, G.; WIESBAUER, P.; PIRKER, W.; NOVAK, K.; FOKI, T.; LEHRNER, J. Depression, quality of life, activities of daily living, and subjective memory after deep brain stimulation in Parkinson disease—A reliable change index analysis. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, vol. 34, no. 11, p. 1698-1705. Disponível em. <<https://doi.org/10.1002/gps.5184>>. 2019.

QIU, W.; GOBINATH, A. R.; WEN, Y.; AUSTIN, J.; GALEA, L. A. M. Folic acid, but not folate, regulates different stages of neurogenesis in the ventral hippocampus of adult female rats. **Journal of Neuroendocrinology**, vol. 31, p. 1-17, Ago. Disponível em. <<https://doi.org/10.1111/jne.12787>>. 2019.

RAKA, F.; FARR, S.; KELLY, J.; STOIANOV, A.; ADELI, K. Metabolic control via nutrient-sensing mechanisms: Role of taste receptors and the gut-brain neuroendocrine axis. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, vol. 317, no. 4, p. E559 - E572, Jul. Disponível em. <<https://doi.org/10.1152/AJPENDO.00036.2019>>. 2019.

REENAN, J. Virtual Mentor Clinical Pearl Clinical manifestations of vitamin B-12 deficiency. **Ethics Journal of the American Medical Association**, vol. 8, no. 6, p. 392-396, 2006.

REZENDE, L. F. M. de; AZEREDO, C. M.; CANELLA, D. S.; LUIZ, O. D. C.; LEVY, R. B.; ELUF-NETO, J. Coronary heart disease mortality, cardiovascular disease mortality and all-cause mortality attributable to dietary intake over 20 years in Brazil. **International Journal of Cardiology**, vol. 217, p. 64-68, Maio. Disponível em. <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.176>> 2016.

RIVERA, M.; LOCKE, A. E.; CORRE, T.; CZAMARA, D.; WOLF, C.; CHING-LOPEZ, A.; MILANESCHI, Y.; KLOIBER, S.; COHEN-WOODS, S.; RUCKER, J.; AITCHISON, K. J.; BERGMANN, S.; BOOMSMA, D. I.; CRADDOCK, N.; GILL, M.; HOLSBOER, F.; HOTTENGA, J. J.; KORSZUN, A.; KUTALIK, Z.; ... MCGUFFIN, P. Interaction between the FTO gene, body mass index and depression: Meta-analysis of 13701 individuals. **British Journal of Psychiatry**, vol. 211, no. 2, p. 70-76. Disponível em. <<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.183475>>. 2017.

ROBEA, M. A.; LUCA, A. C.; CIOBICA, A. Relationship between vitamin deficiencies and co-occurring symptoms in autism spectrum disorder. **Medicina (Lithuania)**, vol. 56, no. 5. Disponível em. <<https://doi.org/10.3390/medicina56050245>>. 2020.

ROCHA, P. N. Hiponatremia: conceitos básicos e abordagem prática. **Brazilian Journal of Nephrology**, vol. 33, no. 2, p. 248-260, 2011.

RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ, E.; LÓPEZ-SOBALER, A. M.; NAVARRO, A. R.; BERMEJO,

L. M.; ORTEGA, R. M.; ANDRÉS, P. Vitamin B6 status improves in overweight/obese women following a hypocaloric diet rich in breakfast cereals, and may help in maintaining fat-free mass. **International Journal of Obesity**, vol. 32, p. 1552-1558. Disponível em. <<https://doi.org/10.1038/ijo.2008.131>>. 2008.

ROLIZOLA, P. M. D.; FREIRIA, C. N.; DA SILVA, G. M.; DE BRITO, T. R. P.; BORIM, F. S. A.; CORONA, L. P. Vitamin D insufficiency and factors associated: a study with older adults people from primary health care network. **Ciencia e Saude Coletiva**, vol. 27, no. 2, p. 653-663. Disponível em. <<https://doi.org/10.1590/1413-81232022272.37532020>>. 2022.

ROMIEU, I.; DOSSUS, L.; BARQUERA, S.; BLOTTIÈRE, H. M.; FRANKS, P. W.; GUNTER, M.; HWALLA, N.; HURSTING, S. D.; LEITZMANN, M.; MARGETTS, B.; NISHIDA, C.; POTISCHMAN, N.; SEIDELL, J.; STEPIEN, M.; WANG, Y.; WESTERTERP, K.; WINICHAGOON, P.; WISEMAN, M.; WILLETT, W. C. Energy balance and obesity: what are the main drivers? **Cancer Causes and Control**, vol. 28, no. 3, p. 247-258, 2017. Disponível em. <<https://doi.org/10.1007/s10552-017-0869-z>>. 2017.

ROSA, G.; MELLO, D. B.; FORTES, M. S. R.; DANTAS, E. H. M. Tecido adiposo, hormônios metabólicos e exercício físico. **Revista Andaluza de Medicina del Deporte**, vol. 6, no. 2, p. 78-84. Disponível em. <<https://doi.org/10.17104/9783406773006-322>>. 2013.

RUIZ-OJEDA, F. J.; MÉNDEZ-GUTIÉRREZ, A.; AGUILERA, C. M.; PLAZA-DÍAZ, J. Extracellular matrix remodeling of adipose tissue in obesity and metabolic diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, vol. 20, no. 19, p. 199-207. Disponível em. <<https://doi.org/10.3390/ijms20194888>>. 2019.

RUTTERS, F.; LA FLEUR, S.; LEMMENS, S.; BORN, J.; MARTENS, M.; ADAM, T. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, Obesity, and Chronic Stress Exposure: Foods and HPA Axis. **Current Obesity Reports**, vol. 1, no. 4, p. 199-207. Disponível em. <<https://doi.org/10.1007/s13679-012-0024-9>>. 2012.

SACHDEO, B. L. Y.; YU, L.; GIUNTA, G. M.; BELLO, N. T. Binge-like eating is not influenced by the murine model of OPRM1 A118G polymorphism. **Frontiers in Psychology**, vol. 10, p. 1-11. Disponível em. <<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00246>>. 2019.

SALA, P. C.; TORRINHAS, R. S.; GIANNELLA-NETO, D.; WAITZBERG, D. L. Relationship between gut hormones and glucose homeostasis after bariatric surgery. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, vol. 6, no. 87, p. 1-12. Disponível em. <<https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.09.008>>. 2014.

SAN-CRISTOBAL, R.; NAVAS-CARRETERO, S.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. Á.; ORDOVAS, J. M.; MARTÍNEZ, J. A. Contribution of macronutrients to obesity: implications for precision nutrition. **Nature Reviews Endocrinology**, vol. 16, no. 6, p. 305-320. Disponível em. <<https://doi.org/10.1038/s41574-020-0346-8>>. 2020.

SCHEEN, A. J. Sibutramine: review of its cardiovascular risk-benefit profile. **American Journal of Cardiovascular Drugs**, vol. 10, no. 5, p. 321-334, 2010.

SELEM, S. S. de C.; DE CARVALHO, A. M.; VERLY-JUNIOR, E.; CARLOS, J. V.;

TEIXEIRA, J. A.; MARCHIONI, D. M. L.; FISBERG, R. M. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire for adults of São Paulo, Brazil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, vol. 17, no. 4, p. 852-859. Disponível em. <<https://doi.org/10.1590/1809-4503201400040005>>. 2014.

SEZGIN, Y. The approach to phytotherapy applications: A case report of hyperkalemia. **Acta Endocrinologica**, vol. 16, no. 1, p. 95-96. Disponível em. <<https://doi.org/10.4183/aeb.2020.95>> 2020.

SHAFER, A. B. Meta-analysis of the Factor Structures of Four Depression Questionnaires: Beck, CES-D, Hamilton, and Zung. **Journal of Clinical Psychology**, vol. 62, no. 1, p. 123-146. Disponível em. <<https://doi.org/10.1002/jclp>>. 2006.

SHAPIRA, B.; GOLDSTEIN, L.; RESHEF, A.; POPERNO, A. A rare case of psychomotor disturbances linked to the use of an adulterated dietary supplement containing sibutramine. **Clinical Neuropharmacology**, vol. 39, no. 3, p. 154-156. Disponível em. <<https://doi.org/10.1097/WNF.000000000000141>>. 2016.

SILVA, L. E. sá da; CALDEIRA, T. C. M.; CLARO, R. M. Food consumption, overweight, obesity, and sociodemographic profile in a Brazilian capital: a time trend analysis between 2006 and 2018. **Revista de Nutricao**, vol. 34, p. 1-11. Disponível em. <<https://doi.org/10.1590/1678-9865202134e200159>> 2021.

SILVA, M. G. da; MARQUES, V. A.; ALVES, A. G. P.; DA SILVA, C. S.; SILVA, N. P.; VIEIRA, C. A. Correlação da antropometria, capacidade funcional e força de preensão manual com a qualidade de vida de servidores públicos do Estado de Goiás. **Praxia - Revista on-line de Educação Física da UEG**, vol. 2, p. 1-14. Disponível em. <<https://doi.org/10.46878/praxia.v2i0.10631>>. 2020.

SILVA, N. dos S. B.; CASTRO, C. F. B. O papel das adipocitocinas leptina e adiponectina no desenvolvimento da obesidade. **Revista Brasileira de Educação e Saúde (REBES)**, vol. 9, no. 3, p. 70-76, 2019. .

SILVA, P. M. C.; CABRAL JUNIOR, C. R.; VASCONCELOS, S. M. L. Ingestão do cálcio na obesidade de mulheres atendidas pelo Sistema Único de Saúde. **Revista de Nutricao**, vol. 23, no. 3, p. 357-367. Disponível em. <<https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000300004>>. 2010.

SILVERTHORN, D. **Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada**. Porto Alegre: ArtMed, 2016.

SINGHAL, G.; JAEHNE, E. J.; CORRIGAN, F.; TOBEN, C.; BAUNE, B. T. Inflammasomes in neuroinflammation and changes in brain function: A focused review. **Frontiers in Neuroscience**, vol. 8, no. SEP, p. 1-22. Disponível em. <<https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00315>>. 2014.

SLATER, B.; PHILIPPI, S. T.; MARCHIONI, D. M. L.; FISBERG, R. M. Validação de Questionários de Frequência Alimentar - QFA: considerações metodológicas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, vol. 6, no. 3, p. 200-208. Disponível em. <<https://doi.org/10.1590/s1415-790x2003000300003>>. 2003.

SON, S.; KIM, J.; EUN, Y.; KIM, S. Research on the Association between Serum Calcium and Elevated Blood Pressure, Overweight, and Obesity in Koreans. **Korean Journal of Family Practice**, vol. 9, no. 1, p. 108-113, 2019.

SPEED, M. S.; JEFSEN, O. H.; BØRGLUM, A. D.; SPEED, D.; ØSTERGAARD, S. D. Investigating the association between body fat and depression via Mendelian randomization. **Translational Psychiatry**, vol. 9, no. 1, 2019. Disponível em. <<http://dx.doi.org/10.1038/s41398-019-0516-4>>. 2019.

STABLER, S. P. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. **The New England journal of medicine**, vol. 368, no. 2, p. 149-60. Disponível em. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23301732>>. 2013.

STANHOPE, K. L.; GORAN, M. I.; BOSY-WESTPHAL, A.; KING, J. C.; SCHMIDT, L. A.; SCHWARZ, J.-M.; STICE, E.; SYLVETSKY, A. C.; TURNBAUGH, P. J.; BRAY, G. A.; GARDNER, C. D.; HAVEL, P. J.; MALIK, V.; MASON, A. E.; RAVUSSIN, E.; ROSENBAUM, M.; WELSH, J. A.; ALLISTER-PRICE, C.; SIGALA, D. M.; ... KRAUSS, and R. M. Pathways and mechanisms linking dietary components to cardiometabolic disease: thinking beyond calories. **Obesity Reviews**, vol. 19, no. 9, p. 1205-1235. Disponível em. <<https://doi.org/10.1111/obr.12699>>. 2018.

STENKULA, K. G.; ERLANSON-ALBERTSSON, C. Adipose cell size: Importance in health and disease. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, vol. 315, no. 2, p. R284-R295. Disponível em. <<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00257.2017>>. 2018.

SULIBURSKA, J.; BOGDANSKI, P.; SZULINSKA, M.; PUPEK-MUSIALIK, D. Short-term effects of sibutramine on mineral status and selected biochemical parameters in obese women. **Biological Trace Element Research**, vol. 149, no. 2, p. 163-170. Disponível em. <<https://doi.org/10.1007/s12011-012-9425-6>>. 2012.

SUN, Y.; SUN, M.; LIU, B.; DU, Y.; RONG, S.; XU, G.; SNETSELAAR, L. G.; BAO, W. Inverse association between serum vitamin B12 concentration and obesity among adults in the United States. **Frontiers in Endocrinology**, vol. 10, p. 4-10, Jun. Disponível em. <<https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00414>>. 2019.

SURENDRAN, S.; ALSULAMI, S.; LANKESHWARA, R.; JAYAWARDENA, R.; WETTHASINGHE, K.; SARKAR, S.; ELLAHI, B.; LOVEGROVE, J. A.; ANTHONY, D. J.; VIMALESWARAN, K. S. A genetic approach to examine the relationship between vitamin B12 status and metabolic traits in a South Asian population. **International Journal of Diabetes in Developing Countries**, vol. 40, no. 1, p. 21-31. Disponível em. <<https://doi.org/10.1007/s13410-019-00749-8>>. 2020.

SVAČINA, Š.; OWEN, K.; HENDL, J.; MATOULEK, M.; BRYCHTA, T. Comparison of Lipid Lowering Effect of Sibutramine in Patients Treated or not Treated with Statins - 3 month Follow-up. **Prague Medical Report**, vol. 108, no. 4, p. 333-338, 2007.

TASSINO, M.; CAMPOS, T. F.; GUERRA, R. O. Homocysteine (Hcy) and cognitive performance in a population sample of elderly Brazilians. **Archives of Gerontology and**

Geriatrics, vol. 48, no. 2, p. 142-145. Disponível em. <<https://doi.org/10.1016/j.archger.2007.12.002>>. 2009.

TAYLOR, A. M.; HOLSCHER, H. D. A review of dietary and microbial connections to depression, anxiety, and stress. **Nutritional Neuroscience**, vol. 23, no. 3, p. 237-250. Disponível em. <<https://doi.org/10.1080/1028415X.2018.1493808>>. 2020.

THOMAS-VALDÉS, S.; TOSTES, M. das G. V.; ANUNCIACÃO, P. C.; DA SILVA, B. P.; SANT'ANA, H. M. P. Association between vitamin deficiency and metabolic disorders related to obesity. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, vol. 57, no. 15, p. 3332-3343. Disponível em. <<https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1117413>>. 2017.

TOKAREK, J.; GADZINOWSKA, J.; MŁYNARSKA, E.; FRANCZYK, B.; RYSZ, J. What is the role of gut microbiota in obesity prevalence? A few words about gut microbiota and its association with obesity and related diseases. **Microorganisms**, vol. 10, no. 1, p. 1-17. Disponível em. <<https://doi.org/10.3390/microorganisms10010052>>. 2022.

TOMIYAMA, A. J. Stress and Obesity. **Annual Review of Psychology**, vol. 70, p. 5.1-5.16. Disponível em. <<https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010418-102936>>. 2019.

TOOSI, F.; RAHIMI, C.; SAJJADI, S. Psychometric Properties of Beck Depression Inventory-II for High School Children in Shiraz City, Iran. **International Journal of School Health**, vol. 4, no. 3, p. 1-6, Maio. Disponível em. <<https://doi.org/10.5812/intjsh.41069>>. 2017.

TREMBLAY, A.; BELLISLE, F. Nutrients, satiety, and control of energy intake. **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism**, vol. 40, no. 10, p. 971-979. Disponível em. <<https://doi.org/10.1139/apnm-2014-0549>>. 2015.

TYNES, M.; HEPBRICH, M.; TIMPER, K. Regular intake of energy drinks and multivitamin supplements is associated with elevated plasma vitamin B6 levels in post-bariatric patients. **Scientific Reports**, vol. 11, no. 1, 2021. Disponível em. <<https://doi.org/10.1038/s41598-021-97205-7>>. 2021.

TZIOMALOS, K.; KRASSAS, G. E.; TZOTZAS, T. The use of sibutramine in the management of obesity and related disorders: An update. **Vascular Health and Risk Management**, vol. 5, p. 441-452,. Disponível em. <<https://doi.org/10.2147/vhrm.s4027>>. 2009.

VAJDI, M.; FARHANGI, M. A. A systematic review of the association between dietary patterns and health-related quality of life. **Health and Quality of Life Outcomes**, vol. 18, no. 337, p. 1-15. Disponível em. <<https://doi.org/10.1186/s12955-020-01581-z>>. 2020.

VAN DER KLAUW, A. A. Neuropeptides in obesity and metabolic disease. **Clinical Chemistry**, vol. 64, no. 1, p. 173-182. Disponível em. <<https://doi.org/10.1373/clinchem.2017.281568>>. 2018.

VAVRUK, A. M.; MARTINS, C.; NASCIMENTO, M. M.; HAYASHI, S. Y.; RIELLA, M. C. [Association between hypokalemia, malnutrition and mortality in peritoneal dialysis patients]. **Jornal brasileiro de Nefrologia**, vol. 34, no. 4, p. 349-354, Ago. Disponível em.

<<https://doi.org/10.5935/0101-2800.20120024>>. 2012.

VIDAFAR, P.; CAIN, S. W.; SHECHTER, A. Relationship between Sleep and Hedonic Appetite in Shift Workers. **Nutrients**, vol. 12, no. 9, p. 1-9, 2020.

VIEIRA, J. G. H. Laboratory diagnosis and follow-up in osteometabolic diseases. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, vol. 43, no. 2, p. 75-82, 2007.

VILLANUEVA, J. E.; LIVELO, C.; TRUJILLO, A. S.; CHANDRAN, S.; WOODWORTH, B.; ANDRADE, L.; LE, H. D.; MANOR, U.; PANDA, S.; MELKANI, G. C. Time-restricted feeding restores muscle function in Drosophila models of obesity and circadian-rhythm disruption. **Nature Communications**, vol. 10, no. 1, p. 1-17. Disponível em. <<http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-10563-9>>. 2019.

VITALONI, M.; BOTTO-VAN BEMDEN, A.; SCIORTINO CONTRERAS, R. M.; SCOTTON, D.; BIBAS, M.; QUINTERO, M.; MONFORT, J.; CARNÉ, X.; DE ABAJO, F.; OSWALD, E.; CABOT, M. R.; MATUCCI, M.; DU SOUICH, P.; MÖLLER, I.; EAKIN, G.; VERGES, J. Global management of patients with knee osteoarthritis begins with quality of life assessment: A systematic review. **BMC Musculoskeletal Disorders**, vol. 20, no. 1, p. 1-12. Disponível em. <<https://doi.org/10.1186/s12891-019-2895-3>>. 2019.

WANG, B.; CHENG, K. K. Y. Hypothalamic AMPK as a mediator of hormonal regulation of energy balance. **International Journal of Molecular Sciences**, vol. 19, no. 11, 2018. Disponível em. <<https://doi.org/10.3390/ijms19113552>>. 2018.

WASZKIEWICZ, N.; ZALEWSKA-SZAJDA, B.; SZAJDA, S. D.; SIMONIENKO, K.; ZALEWSKA, A.; SZULC, A.; ŁADNY, J. R.; ZWIERZ, K. Sibutramine-induced mania as the first manifestation of bipolar disorder. **BMC Psychiatry**, vol. 12, no. 1, p. 2-5. Disponível em. <<https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-43>>. 2012.

WATERSON, M. J.; HORVATH, T. L. Neuronal Regulation of Energy Homeostasis: Beyond the Hypothalamus and Feeding. **Cell Metabolism**, vol. 22, no. 6, p. 962-970, 2015. Disponível em. <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2015.09.026>>. 2015.

WATTICK, R. A.; HAGEDORN, R. L.; OLFERT, M. D. Relationship between diet and mental health in a young adult appalachian college population. **Nutrients**, vol. 10, no. 8, p. 1-9. Disponível em. <<https://doi.org/10.3390/nu10080957>>. 2018.

WEEKE, P.; ANDERSSON, C.; FOSBØL, E. L.; BRENDORP, B.; KØBER, L.; SHARMA, A. M.; FINER, N.; JAMES, P. T.; CATERSON, I. D.; RODE, R. A.; TORP-PEDERSEN, C. The weight lowering effect of sibutramine and its impact on serum lipids in cardiovascular high risk patients with and without type 2 diabetes mellitus - an analysis from the SCOUT lead-in period. **BMC Endocrine Disorders**, vol. 10, p. 1-9. Disponível em. <<https://doi.org/10.1186/1472-6823-10-3>>. 2010.

WEN, S.; WANG, C.; GONG, M.; ZHOU, L. An overview of energy and metabolic regulation. **Science China Life Sciences**, vol. 62, no. 6, p. 771-790. Disponível em. <<https://doi.org/10.1007/s11427-018-9371-4>>. 2019.

WESTERTERP-PLANTENGA, M. S. Effects of energy density of daily food intake on long-

term energy intake. **Physiology and Behavior**, vol. 81, no. 5, p. 765-771, Abr. Disponível em. <<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.04.030>>. 2004.

WESTERTERP, K. R. Control of energy expenditure in humans. **European Journal of Clinical Nutrition**, vol. 71, no. 3, p. 340-344. Disponível em. <<https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.237>>. 2017.

WIGLUSZ, M. S.; CUBAŁA, W. J.; NOWAK, P.; JAKUSZKOWIAK-WOJTEN, K.; LANDOWSKI, J.; KRYSTA, K. Sibutramine-associated psychotic symptoms and zolpidem-induced complex behaviours: Implications for patient safety. **Psychiatria Danubina**, vol. 25, no. SUPPL.2, p. 143-145, 2013 .

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Indicators for assessing Vitamin A Deficiency and their application in monitoring and evaluating. **World Health Organization**, vol. 96, no. 10, p. 1-66, 1996.

WORLD OBESITY FEDERATION. World Obesity. 2019. **World Obesity Federation**. Available at: <https://data.worldobesity.org/country/brazil-27/>. Accessed on: 29 Sep. 2022.

XU, R.; CHEN, C.; ZHOU, Y.; ZHANG, X.; WAN, Y. Fingernail selenium levels in relation to the risk of obesity in Chinese children. **Medicine (United States)**, vol. 97, no. 9, p. 1-5, 2018. Disponível em. <<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000010027>>. 2018.

YANAGI, S.; SATO, T.; KANGAWA, K.; NAKAZATO, M. The Homeostatic Force of Ghrelin. **Cell Metabolism**, vol. 27, no. 4, p. 786-804. Disponível em. <<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.02.008>>. 2018.

YAU, Y. H. C.; POTENZA, M. N. Stress and eating behaviors. **Minerva Endocrinologica**, vol. 38, no. 3, p. 255-267, 2013.

YOUNG, L. M.; PIPINGAS, A.; WHITE, D. J.; GAUCI, S.; SCHOLEY, A. A systematic review and meta-analysis of B vitamin supplementation on depressive symptoms, anxiety, and stress: Effects on healthy and 'at-risk' individuals. **Nutrients**, vol. 11, 2019, p. 1-19. Disponível em. <<https://doi.org/10.3390/nu11092232>>. 2019.

YÜCE, S.; CÜRE, M. C.; CÜRE, E.; KIZTANIR, S.; BASTÜRK, A. Evaluation of Mean Platelet Volume Before and After Cobalamin Treatment in Patients with Vitamin B12 Deficiency. **Cukurova Medical Journal**, vol. 39, no. 2, p. 329-335, 2014.

ZHANG, J. The bidirectional relationship between body weight and depression across gender: A simultaneous equation approach. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, vol. 18, no. 14. Disponível em. <<https://doi.org/10.3390/ijerph18147673>>. 2021.

ZHONG, Q. Y.; GELAYE, B.; SÁNCHEZ, S. E.; WILLIAMS, M. A. Psychometric Properties of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) in a Cohort of Peruvian Pregnant Women. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, vol. 11, no. 8, p. 869-877. Disponível em. <<https://doi.org/10.5664/jcsm.4936>>. 2015

ZISER, K.; FINKLENBURG, C.; BEHRENS, S. C.; GIEL, K. E.; BECKER, S.; SKODA, E.

M.; TEUFEL, M.; MACK, I.; ZIPFEL, S.; JUNNE, F. Perceived Stress Mediates the Relationship of Body Image and Depressive Symptoms in Individuals With Obesity. **Frontiers in Psychiatry**, vol. 10, p. 1-7, Nov. Disponivel em. <<https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00852>>. 2019.

APÊNDICES

Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(Para Maiores de 18 anos)

Título do Projeto: **ANÁLISE DOS EFEITOS DA SIBUTRAMINA SOBRE PADRÃO DE SONO, QUALIDADE DE VIDA, ANSIEDADE, SINTOMAS DEPRESSIVOS E CONCENTRAÇÕES DE MICRONUTRIENTES ENTRE PACIENTES OBESOS.**

Pesquisador: Gislâine Verônica da Silva

Pesquisador colaborador: Dr. Thiago Luis de Andrade Barbosa

Coorientador: Prof. Dr. Francisney P. Nascimento

Instituição: Universidade Federal da Integração Latino-Americana

Esclarecimentos

Este é um convite para você participar da pesquisa: **Análise dos efeitos da sibutramina sobre padrão de sono, qualidade de vida, ansiedade, sintomas depressivos e concentrações de micronutrientes entre pacientes obesos**, que tem como pesquisador responsável Gislâine Verônica da Silva.

Esta pesquisa pretende avaliar o efeito do fármaco sibutramina sobre padrão de sono, qualidade de vida, ansiedade e sintomas depressivos, além do seu efeito sobre micronutrientes específicos.

O motivo que nos leva a fazer este estudo é para que haja a possibilidade de se analisar os efeitos da sibutramina sobre alguns micronutrientes importantes à saúde mental, mais especificamente: depressão. Para tanto, sendo a obesidade uma doença crônica que está associada ao desenvolvimento de um grande número de distúrbios, inclusive a depressão, esta investigação permitirá verificar os efeitos do uso do fármaco, sobre alguns nutrientes metabolicamente relevantes como: magnésio, zinco, selênio, ácido fólico, sódio,

potássio, cálcio, fósforo, ferro, vitaminas A, D, B12 (cobalamina), B6 (piridoxina), B1 (tiamina) e sua relação com depressão, além, de dosagem do perfil lipídico.

Caso decida participar, a análise laboratorial dos itens supracitados será feita por coleta de material biológico e, este serviço será oferecido sem nenhum custo, com horário e dia a confirmar, de preferência na Unidade de Saúde mais próxima de sua residência. A extração de sangue se dará por punção venosa, com frequência máxima de duas vezes durante toda a pesquisa. A coleta das amostras de sangue será realizada preferencialmente em jejum, seguindo as técnicas adequadas de coleta, armazenamento e descarte. São elas:

- verificação da cabine da coleta quanto à higienização para iniciar as coletas; Identificação dos tubos frente ao paciente; Informar sobre o procedimento; Higienizar as mãos; Calçar as luvas; Abrir a seringa na frente do paciente; Posicionar o braço do mesmo, inclinándolo para baixo na altura do ombro; Escolher a veia a ser puncionada; Fazer a Antissepsia; Garrotear o braço do paciente; Retirar a proteção da agulha hipodérmica; Fazer a punção numa angulação oblíqua de 30º, com o bisel da agulha voltado para cima; Aspirar devagar o volume necessário de acordo com a quantidade de sangue requerida na etiqueta dos tubos a serem utilizados (respeitar ao máximo a exigência da proporção sangue/aditivo); Retirar a agulha da veia do paciente; Exercer pressão no local, em geral de 1 a 2 minutos, evitando assim a formação de hematomas e sangramentos. Se o paciente estiver em condições de fazê-lo, oriente-o para que faça a pressão até que o orifício da punção pare de sangrar; Descartar a agulha imediatamente após sua remoção do braço do paciente, em recipiente adequado, sem a utilização das mãos (de acordo com a normatização nacional – não desconectar a agulha - não reencapar); Abrir a tampa do 1º tubo, deixar que o sangue esorra pela sua parede devagar para evitar hemólise; Fechar o tubo e homogeneizar caso necessário. Ao final, descartar a seringa em descartador apropriado para materiais contaminantes; Fazer curativo oclusivo no local da punção; Orientar o paciente para que não dobre o braço, não carregue peso ou bolsa a tiracolo no mesmo lado da punção por no mínimo 1 hora, e não mantenha manga dobrada, que pode funcionar como torniquete; Verificar se há alguma pendência, dando orientações adicionais ao paciente, se for necessário; Certificar-se das condições gerais do paciente perguntando se está em condições de se locomover sozinho, entregar o comprovante de coleta com a provável data do resultado e liberá-lo.

- quanto ao armazenamento, colocar as amostras em local adequado ou encaminhá-las imediatamente para processamento em casos indicados (como materiais que necessitem ser mantidos em gelo, por exemplo) de acordo com o procedimento operacional do laboratório.

- com relação ao descarte, assegurar o descarte da amostra de acordo com o Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde (PGRSS) aprovado pelos órgãos competentes e realizado de acordo com as normas vigentes.

As demais análises serão feitas através questionários validados, sendo estimado para cada entrevista o tempo de aproximadamente uma (1) hora. Esta tarefa será executada por profissionais da psicologia e nutrição, em ambiente adequado e reservado garantindo a privacidade necessária.

Os questionários que contemplam a pesquisa são:

- escala de avaliação de depressão de Hamilton (HAM-D): identifica a gravidade dos sintomas depressivos;
- escala de classificação de ansiedade de Hamilton (HAM-A): determina o nível de ansiedade e distribuição de sintomas e mede as mudanças na intensidade dos sintomas;
- inventário de Beck (IBD): determina o risco de depressão e mede o nível e a gravidade dos sintomas depressivos;
- Questionário de qualidade de vida (SF36): avalia a qualidade de vida relacionada à saúde;
- índice de qualidade de sono de Pittsburgh (PSQI-BR): avalia a qualidade do sono durante um período de um mês;
- questionário de frequência alimentar (QFA): permite a avaliação do consumo de alimentos e nutrientes.

Durante a realização da pesquisa poderão acontecer eventuais desconfortos e riscos. Apontamento dos riscos que podem ocorrer durante as entrevistas e revisão de prontuários:

- constrangimentos, exposições, perda de sigilo, revitimizar e perder o autocontrole e a integridade ao revelar pensamentos e sentimentos nunca revelados; discriminação e estigmatização a partir do conteúdo revelado; divulgação de dados confidenciais (registrados no TCLE), dispender de tempo ao responder ao questionário/entrevista e ainda a possível perda de materiais.

Durante a punção venosa para coleta de material biológico:

- ferimento ocasionado pelo procedimento; mal estar; uso da amostra para novas pesquisas sem a autorização do sujeito; censura a partir da divulgação dos resultados; invasão de privacidade; divulgação de dados confidenciais e descarte inadequado do material.

Vale lembrar que medidas, providências e cautelas, deverão ser adotadas a fim de minimizar/evitar os riscos elucidados. São estes:

- garantir o acesso aos resultados individuais da pesquisa; minimizar desconfortos garantindo local reservado e liberdade para não responder questões constrangedoras; estar atento aos sinais verbais e não verbais de desconforto; limitar o acesso aos prontuários apenas pelo tempo, quantidade e qualidade das informações específicas para a pesquisa; garantir a não violação e a integridade dos documentos (danos físicos, cópias, rasuras); assegurar a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem, garantindo a não utilização das informações; garantir que o estudo será suspenso imediatamente ao perceber algum risco ou dano à saúde do sujeito participante da pesquisa, conseqüente à mesma; garantir que sempre serão respeitados os valores culturais, sociais, morais, religiosos e éticos, bem como os hábitos e costumes; assegurar a inexistência de conflito de interesses entre o pesquisador e os sujeitos da pesquisa; assumir o compromisso de comunicar às autoridades sanitárias os resultados da pesquisa, sempre que os mesmos puderem contribuir para a melhoria das condições de saúde da coletividade, preservando, porém, a imagem e assegurando que os sujeitos da pesquisa não sejam estigmatizados ou percam a autoestima. Além disso, garantir que o material biológico e os dados obtidos na pesquisa serão utilizados exclusivamente para a finalidade prevista, conforme acordado no TCLE, bem como, assegurar o descarte da amostra de acordo com o Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde (PGRSS) aprovado pelos órgãos competentes e realizado de acordo com as normas vigentes.

Os resultados desta investigação poderão acrescentar não somente às linhas de pesquisa que averiguam efeitos adversos diferenciados da sibutramina, mas também, sua relação com queda de micronutrientes que se relacionam com a depressão, aliado a condições metabólicas e nutricionais. Além disso, permitirá uma percepção dos aspectos nutricionais da dieta, através da análise dos questionários aplicados, auxiliando no melhor planejamento de ações de saúde (promoção, prevenção e tratamento). É importante

lembrar que se houver algum problema relacionado com a pesquisa, você terá direito à assistência gratuita que será prestada unidades de saúde, bem como a Unidade de Pronto Atendimento (UPA) ou acionamento do Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU). Estes estarão à disposição, caso algum efeito adverso provocado pela medicação prescrita, traga desconfortos, incluindo alteração da pressão arterial entre outros.

Durante todo o período da pesquisa você poderá tirar suas dúvidas ligando para (45) 99952-2335 ou (45) 3541-1149.

Você tem o direito de se recusar a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem nenhum prejuízo para você.

Os dados que você irá nos fornecer serão confidenciais e divulgados apenas em congressos ou publicações científicas, sempre de forma anônima, não havendo divulgação de nenhum dado que possa lhe identificar. Esses dados serão guardados pelo pesquisador responsável por essa pesquisa em local seguro e por um período de 5 anos.

Qualquer dúvida sobre a ética dessa pesquisa você deverá ligar para o Comitê de Ética em Pesquisa – instituição que avalia a ética das pesquisas antes que elas comecem e fornece proteção aos participantes das mesmas – da UDC - Centro Universitário Dinâmica das Cataratas (45) 3523-6900. Você ainda pode ir pessoalmente à sede do CEP, no endereço: R. Castelo Branco, 440 - Centro, Foz do Iguaçu - PR, 85852-010.

Este documento foi impresso em duas vias. Uma ficará com você e a outra com o pesquisador responsável: Gislaine Verônica da Silva.

Consentimento Livre e Esclarecido

Após ter sido esclarecido sobre os objetivos, importância e o modo como os dados serão coletados nessa pesquisa, além de conhecer os riscos, desconfortos e benefícios que ela trará para mim e ter ficado ciente de todos os meus direitos, concordo em participarda pesquisa: Análise dos efeitos da sibutramina sobre padrão de sono, qualidade de vida, ansiedade, sintomas depressivos e concentrações de micronutrientes entre pacientes obesos,e autorizo a divulgação das informações por mim fornecidas em congressos e/ou publicações científicas desde que nenhum dado possa me identificar.

Santa Terezinha de Itaipu- PR (data): _____, _____, _____

Assinatura do participante da pesquisa*Declaração do pesquisador responsável*

Como pesquisador responsável pelo estudo, declaro que assumo a inteira responsabilidade de cumprir fielmente os procedimentos metodologicamente e direitos que foram esclarecidos e assegurados ao participante desse estudo, assim como manter sigilo e confidencialidade sobre a identidade do mesmo.

Declaro ainda estar ciente que na inobservância do compromisso ora assumido estarei infringindo as normas e diretrizes propostas pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde – CNS, que regulamenta as pesquisas envolvendo o ser humano.

Santa Terezinha de Itaipu - PR, (data): _____, _____, _____

Assinatura do pesquisador responsável

ANEXOS

Anexo A – Escala de Hamilton (HAM-D)

1	<p>HUMOR DEPRIMIDO</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Ausente 1. Sentimentos relatados apenas ao ser perguntado 2. Sentimentos relatados espontaneamente, com palavras 3. Comunica os sentimentos com expressão facial, postura, voz e tendência a chorar 4. Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não verbal do paciente 	ESCORE
2	<p>SENTIMENTOS DE CULPA</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Ausentes 1. Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros 2. Idéias de culpa ou ruminância sobre erros passados ou más ações 3. A doença atual é um castigo. Delírio de culpa 4. Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras 	
3	<p>SUICÍDIO</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Ausente 1. Sente que a vida não vale a pena 2. Desejaria estar morto; pensa na possibilidade de sua morte 3. Idéias ou gestos suicidas 4. Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria) 	
4	<p>INSÔNIA INICIAL</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Sem dificuldade 1. Tem alguma dificuldade ocasional, isto é, mais de meia hora 2. Queixa de dificuldade para conciliar todas as noites 	
5	<p>INSÔNIA INTERMEDIÁRIA</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Sem dificuldade 1. Queixa-se de inquietude e perturbação durante a noite 2. Acorda à noite; qualquer saída da cama (exceto para urinar) 	
6	<p>INSÔNIA TARDIA</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Sem dificuldade 1. Acorda de madrugada, mas volta a dormir 2. Incapaz de voltar a conciliar o sono ao deixar a cama 	

7	<p>TRABALHOS E ATIVIDADES</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Sem dificuldade 1. Pensamento/sentimento de incapacidade, fadiga, fraqueza relacionada às atividades; trabalho ou passatempos 2. Perda de interesse por atividades (passatempos, trabalho) - quer diretamente relatada pelo paciente, ou indiretamente, por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa se esforçar para o trabalho ou atividades). 3. Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda da produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente passa menos de 3h em atividades externas (passatempos ou trabalho hospitalar) 4. Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar de outras atividades além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem auxílio 	
8	<p>RETARDO</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Pensamento e fala normais 	
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leve retardo durante a entrevista 2. Retardo óbvio à entrevista 3. Estupor completo 	
9	<p>AGITAÇÃO</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Nenhuma 1. Brinca com as mãos ou com os cabelos, etc 2. Troça as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios 	
10	<p>ANSIEDADE PSÍQUICA</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Sem ansiedade 1. Tensão e irritabilidade subjetivas 2. Preocupação com trivialidades 3. Atitude apreensiva aparente no rosto ou fala 4. Medos expressos sem serem inquiridos 	
11	<p>ANSIEDADE SOMÁTICA (sintomas fisiológicos de ansiedade: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructações; palpitações, cefaléia, hiperventilação, suspiros, sudorese, frequência urinária)</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Ausente 1. Leve 2. Moderada 3. Grave 4. Incapacitante 	
12	<p>SINTOMAS SOMÁTICOS GASTROINTESTINAIS</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Nenhum 1. Perda do apetite, mas alimenta-se voluntariamente; sensações de peso no abdome 2. Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos 	
13	<p>SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Nenhum 1. Peso nos membros, costas ou cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgia. Perda de energia e cansaço 2. Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2 	

14	SINTOMAS GENITAIS (perda da libido, sintomas menstruais) <ul style="list-style-type: none"> 0. Ausentes 1. Leves distúrbios menstruais 2. Intensos 	
15	HIPOCONDRIA <ul style="list-style-type: none"> 0. Ausente 1. Auto-observação aumentada (com relação ao corpo) 2. Preocupação com a saúde 3. Queixas frequentes, pedidos de ajuda, etc 4. Idéias delirantes hipocondríacas 	
16	PERDA DE PESO (Marcar A ou B; A-pela história; B-pela avaliação semanal do psiquiatra responsável) <ul style="list-style-type: none"> A. <ul style="list-style-type: none"> 0. Sem perda de peso 1. Provável perda de peso da doença atual 2. Perda de peso definida B. <ul style="list-style-type: none"> 0. Menos de 0,5kg de perda por semana 1. Mais de 0,5kg de perda por semana 2. Mais de 1kg de perda por semana 	
17	CONSCIÊNCIA DA DOENÇA <ul style="list-style-type: none"> 0. Reconhece que está deprimido doente 1. Reconhece a doença mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, necessidade de repouso 2. Nega estar doente 	
18	VARIAÇÃO DIURNA (se há variação dos sintomas pela manhã ou à noite; caso não haja variação, marcar 0) <ul style="list-style-type: none"> 0. Ausentes 1. Leve 2. Grave 	
19	DESPERSONALIZAÇÃO E DESREALIZAÇÃO (Idéias niilistas, sensações de irrealidade) <ul style="list-style-type: none"> 0. Ausentes 1. Leves 2. Moderadas 3. Graves 4. Incapacitantes 	
20	SINTOMAS PARANOIDES <ul style="list-style-type: none"> 0. Nenhum 1. Desconfiança 2. Idéias de referência 3. Delírio de referência e perseguição 	
21	SINTOMAS OBSESSIVOS E COMPULSIVOS <ul style="list-style-type: none"> 0. Nenhum 1. Leves 2. Graves 	

ESCORE TOTAL = PONTOS

Anexo B – Escala de Hamilton (HAM-A)

ESCALA DE AVALIAÇÃO DE ANSIEDADE DE HAMILTON

Protocolo Nº. _____ Iniciais do paciente: _____ Data: ____/____/____

Instruções: Esta lista de verificação é para auxiliar o clínico ou psiquiatra na avaliação de cada paciente de acordo com o seu grau de ansiedade e condição patológica. Preencha com o grau apropriado, na casela correspondente ao lado de cada item, na coluna à direita.

GRAUS: Nenhum = 0; Leve = 1; Médio = 2; Forte = 3; Máximo = 4

Nº	ITEM	COMPORTAMENTO	GRAU
1	Humor Ansioso	Preocupações, previsão do pior, antecipação temerosa, irritabilidade, etc.	
2	Tensão	Sensações de tensão, fadiga, reação de sobressalto, comove-se facilmente, tremores, incapacidade para relaxar e agitação.	
3	Medos	De escuro, de estranhos, de ficar sozinho, de animais, de trânsito, de multidões, etc. (avaliar qualquer um por intensidade e frequência de exposição).	
4	Insônia	Dificuldade em adormecer, sono interrompido, insatisfeito e fadiga ao despertar, sonhos penosos, pesadelos, terrores noturnos, etc.	
5	Intelectual (cognitivo)	Dificuldade de concentração, falhas de memória, etc.	
6	Humor Deprimido	Perda de interesse, falta de prazer nos passatempos, depressão, despertar precoce, oscilação do humor, etc.	
7	Somatizações Motoras	Dores musculares, rigidez muscular, contrações espásticas, contrações involuntárias, ranger de dentes, voz insegura, etc.	
8	Somatizações Sensoriais	Ondas de frio ou calor, sensações de fraqueza, visão turva, sensação de picadas, formigamento, câimbras, dormências, sensações auditivas de tinidos, zumbidos, etc.	
9	Sintomas Cardiovasculares	Taquicardia, palpitações, dores torácicas, sensação de desmaio, sensação de extrasístoles, latejamento dos vasos sanguíneos, vertigens, batimentos irregulares, etc.	
10	Sintomas Respiratórios	Sensações de opressão ou constricção no tórax, sensações de sufocamento ou asfixia, suspiros, dispnéia, etc.	
11	Sintomas Gastrointestinais	Deglutição difícil, aerofagia, dispepsia, dores abdominais, ardência ou azia, dor pré ou pós-prandial, sensações de plenitude ou de vazio gástrico, náuseas, vômitos, diarreia ou constipação, pirose, meteorismo, náusea, vômitos, etc.	
12	Sintomas Geniturinários	Polaciúria, urgência da micção, amenorréia, menorrágia, frigidez, ereção incompleta, ejaculação precoce, impotência, diminuição da libido, etc.	
13	Sintomas Autonômicos	Boca seca, rubor, palidez, tendência a sudorese, mãos molhadas, inquietação, tensão, dor de cabeça, pêlos eriçados, tonteiras, etc.	
14	Comportamento na Entrevista	Tenso, pouco à vontade, inquieto, a andar a esmo, agitação das mãos (tremores, remexer, cacoetes) franzir a testa e face tensa, engolir seco, arrotos, dilatação pupilar, sudação, respiração suspirosa, palidez facial, pupilas dilatadas, etc.	
		ESCORE TOTAL:	

ESCALA DE AVALIAÇÃO DE ANSIEDADE DE HAMILTON

Observação: Conforme se pode constatar, esta *Escala de Ansiedade de Hamilton* (1959) compreende 14 itens distribuídos em dois grupos, sendo o primeiro grupo, com 7 itens, relacionado a sintomas de humor ansioso e o segundo grupo, também com 7 itens, relacionado a sintomas físicos de ansiedade – o que possibilita obter escores parciais, ou seja, separadamente para cada grupo de itens. O escore total é obtido pela soma dos valores (graus) atribuídos em todos os 14 itens da escala, cujo resultado varia de 0 a 56. Esta escala deve ser aplicada pelo profissional.

Anexo C – Inventário de depressão de Beck (BDI)

Nome: _____ Idade: _____ Data: ____ / ____ / ____.

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve **melhor** a maneira que você tem se sentido na **última semana, incluindo hoje**. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. **Tome cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer sua escolha.**

1	0 Não me sinto triste 1 Eu me sinto triste 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar	7	0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo 1 Estou decepcionado comigo mesmo 2 Estou enojado de mim 3 Eu me odeio
2	0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro 2 Acho que nada tenho a esperar 3 Acho o futuro sem esperanças e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar	8	0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros 1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece
3	0 Não me sinto um fracasso 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum 2 Quando olho pra trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso	9	0 Não tenho quaisquer idéias de me matar 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria 2 Gostaria de me matar 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade
4	0 Tenho tanto prazer em tudo como antes 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes 2 Não encontro um prazer real em mais nada 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo	10	0 Não choro mais que o habitual 1 Choro mais agora do que costumava 2 Agora, choro o tempo todo 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o quera
5	0 Não me sinto especialmente culpado 1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo 3 Eu me sinto sempre culpado	11	0 Não sou mais irritado agora do que já fui 1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava 2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo 3 Não me irrito mais com coisas que costumavam me irritar
6	0 Não acho que esteja sendo punido 1 Acho que posso ser punido 2 Creio que vou ser punido 3 Acho que estou sendo punido	12	0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar 2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas 3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas
13	0 Tomo decisões tão bem quanto antes 1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava 2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes 3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões	18	0 O meu apetite não está pior do que o habitual 1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser 2 Meu apetite é muito pior agora 3 Absolutamente não tenho mais

			apetite
14	<p>0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes</p> <p>1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo</p> <p>2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo</p> <p>3 Acredito que pareço feio</p>	19	<p>0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente</p> <p>1 Perdi mais do que 2 quilos e meio</p> <p>2 Perdi mais do que 5 quilos</p> <p>3 Perdi mais do que 7 quilos</p> <p>Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim Não</p>
15	<p>0 Posso trabalhar tão bem quanto antes</p> <p>1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa</p> <p>2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa</p> <p>3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho</p>	20	<p>0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual</p> <p>1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação</p> <p>2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa</p> <p>3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa</p>
16	<p>0 Consigo dormir tão bem como o habitual</p> <p>1 Não durmo tão bem como costumava</p> <p>2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir</p> <p>3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir</p>	21	<p>0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo</p> <p>1 Estou menos interessado por sexo do que costumava</p> <p>2 Estou muito menos interessado por sexo agora</p> <p>3 Perdi completamente o interesse por sexo</p>
17	<p>0 Não fico mais cansado do que o habitual</p> <p>1 Fico cansado mais facilmente do que costumava</p> <p>2 Fico cansado em fazer qualquer coisa</p> <p>3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa</p>		

Anexo D – Versão brasileira do questionário de qualidade de vida -SF-36

1. Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2. Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir várioslances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
--	-----	-----

a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6. Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7. Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8. Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do	Nunca
--	------------	------------------------	------------------------	-----------------------	----------------------	-------

					tempo	
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11. O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecerum pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

Anexo E – Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI-BR)

Nome: _____

Idade: _____

Data: _____

INSTRUÇÕES:

As seguintes perguntas são relativas aos seus hábitos usuais de sono durante o **último mês somente**. Suas respostas devem indicar a lembrança mais exata da **maioria** dos dias e noites no último mês. Por favor, responda a todas as perguntas.

1. Durante o último mês, quando você geralmente foi para a cama à noite? Hora usual de deitar _____
2. Durante o último mês, quanto tempo (em minutos) você geralmente levou para dormir à noite? Número de minutos _____
3. Durante o último mês, quando você geralmente levantou de manhã? Hora usual de levantar _____
4. Durante o último mês, quantas horas de sono você teve por noite? (Este pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama). Horas de sono por noite _____

Para cada uma das questões restantes, marque a **melhor (uma)** resposta. Por favor, responda a todas as questões.

5. Durante o último mês, com que frequência você **teve dificuldade de dormir** porque você...

a) não conseguiu adormecer em até 30 minutos:

- () nenhuma no último mês
- () menos de 1 vez/semana
- () 1 ou 2 vezes/semana
- () 3 ou mais vezes/semana

b) acordou no meio da noite ou de manhã cedo:

- nenhuma no último mês
- menos de 1 vez/semana
- 1 ou 2 vezes/semana
- 3 ou mais vezes/semana

c) precisou levantar para ir ao banheiro:

- nenhuma no último mês
- menos de 1 vez/semana
- 1 ou 2 vezes/semana
- 3 ou mais vezes/semana

d) não conseguiu respirar confortavelmente:

- nenhuma no último mês
- menos de 1 vez/semana
- 1 ou 2 vezes/semana
- 3 ou mais vezes/semana

e) tossiu ou roncou forte:

- nenhuma no último mês
- menos de 1 vez/semana
- 1 ou 2 vezes/semana
- 3 ou mais vezes/semana

f) sentiu muito frio:

- nenhuma no último mês
- menos de 1 vez/semana
- 1 ou 2 vezes/semana
- 3 ou mais vezes/semana

g) sentiu muito calor:

- nenhuma no último mês
- menos de 1 vez/semana
- 1 ou 2 vezes/semana

3 ou mais vezes/semana

h) teve sonhos ruins:

nenhuma no último mês

menos de 1 vez/semana

1 ou 2 vezes/semana

3 ou mais vezes/semana

i) teve dor:

nenhuma no último mês

menos de 1 vez/semana

1 ou 2 vezes/semana

3 ou mais vezes/semana

j) outra(s) razão(ões), por favor descreva:

k) Com que frequência, durante o último mês, você teve dificuldade para dormir devido a essa razão?

nenhuma no último mês

menos de 1 vez/semana

1 ou 2 vezes/semana

3 ou mais vezes/semana

l) durante o último mês, como você classificaria a qualidade do seu sono de uma maneira geral?

muito boa

boa

ruim

muito ruim

m) durante o último mês, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou “por conta própria”) para lhe ajudar adormir?

- nenhuma no último mês
- menos de 1 vez/semana
- 1 ou 2 vezes/semana
- 3 ou mais vezes/semana

n) No último mês, com que frequência você teve dificuldade de ficar acordado enquanto dirigia, comia ou participava de uma atividade social (festa, reunião de amigos, trabalho, estudo)?

- nenhuma no último mês
- menos de 1 vez/semana
- 1 ou 2 vezes/semana
- 3 ou mais vezes/semana

O) Durante o último mês, quão problemático foi para você manter o entusiasmo (ânimo) para fazer as coisas (suas atividades habituais)?

- nenhuma dificuldade
- um problema muito leve
- um problema razoável
- um problema muito grande

P) Você tem um(a) parceiro [esposo(a)] ou colega de quarto? Não__

- parceiro ou colega, mas em outro quarto
- parceiro no mesmo quarto, mas não na mesma cama
- parceiro na mesma cama

Q) Se você tem um parceiro ou colega de quarto, pergunte a ele/ela com que frequência no último mês você teve...

1) ronco forte:

- nenhuma no último mês
- menos de 1 vez/semana
- 1 ou 2 vezes/semana

3 ou mais vezes/semana

2) longas paradas na respiração enquanto dormia:

nenhuma no último mês

menos de 1 vez/semana

1 ou 2 vezes/semana

3 ou mais vezes/semana

3) contrações ou puxões nas pernas enquanto você dormia:

nenhuma no último mês

menos de 1 vez/semana

1 ou 2 vezes/semana

3 ou mais vezes/semana

4) episódios de desorientação ou confusão durante o sono:

nenhuma no último mês

menos de 1 vez/semana

1 ou 2 vezes/semana

3 ou mais vezes/semana

R) outras alterações (inquietações) enquanto você dorme; por favor, descreva:

nenhuma no último mês

menos de 1 vez/semana

1 ou 2 vezes/semana

3 ou mais vezes/semana

Anexo F – Questionário de Frequência Alimentar (QFA)

SOPAS E MASSAS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO
Sopas (de legumes, canja, creme, etc)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 concha média (150g)	P M G E O O O O
Salgados fritos (pastel, coxinha, rissólis, bolinho)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 unidade grande (80g)	P M G E O O O O
Salgados assados (esfiha, bauruzinho, torta)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	2 unidades ou 2 pedaços médios (140g)	P M G E O O O O
Macarrão com molho sem carne	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 prato raso (200g)	P M G E O O O O
Macarrão com molho com carne, lasanha, nhoque	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 escumadeira ou 1 pedaço pequeno (110g)	P M G E O O O O
Pizza, panqueca	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	2 fatias pequenas ou 2 unidades (180g)	P M G E O O O O
Polenta cozida ou frita	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	2 colheres de sopa ou 2 fatias pequenas (70g)	P M G E O O O O

CARNES E PEIXES	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO
Carne de boi (bife, cozida, assada), miúdos, vísceras	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 bife médio ou 2 pedaços (100g)	P M G E O O O O
Carne de porco (lombo, bisteca)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 fatia média (100g)	P M G E O O O O
Carne seca, carne de sol, bacon	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	2 pedaços pequenos (40g)	P M G E O O O O
Linguiça	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 gomo médio (60g)	P M G E O O O O
Embutidos (presunto, mortadela, salsicha)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	2 fatias médias (30g)	P M G E O O O O
Frango (cozido, frito, grelhado, assado)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 pedaço ou 1 filé pequeno (60g)	P M G E O O O O
Hambúrguer, nuggets, almôndega	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 unidade média (60g)	P M G E O O O O
Peixe (cozido, frito, assado) e frutos do mar	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 filé pequeno ou 1 posta pequena (100g)	P M G E O O O O

LEITE E DERIVADOS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO
Leite - tipo: () integral () desnatado () semi-desnatado	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1/2 copo requeijão (125ml)	P M G E O O O O
Iogurte - tipo: () natural () com frutas	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 unidade pequena (140g)	P M G E O O O O

LEITE E DERIVADOS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO
Queijo mussarela, prato, parmesão, provolone	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 1/2 fatias grossas (30g)	P M G E O O O O
Queijo minas, ricota	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 fatia média (30g)	P M G E O O O O

LEGUMINOSAS E OVOS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO
Ovo (cozido, frito)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 unidade (50g)	P M G E O O O O
Feijão (carioca, roxo preto, verde)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 concha média (86g)	P M G E O O O O
Lentilha, ervilha seca, grão de bico, soja	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 colher de servir (35g)	P M G E O O O O
Feijoada, feijão tropeiro	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 concha média (210g)	P M G E O O O O

ARROZ E TUBÉRCULOS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO
Arroz branco ou integral cozido com óleo e temperos	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	2 escumadeiras médias (120g)	P M G E O O O O
Batata frita ou mandioca frita	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	2 colheres de servir cheias (100g)	P M G E O O O O
Batata, mandioca, inhame (cozida ou assada), purê	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 escumadeira cheia (90g)	P M G E O O O O
Salada de maionese com legumes	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	3 colheres de sopa (90g)	P M G E O O O O
Farinha de mandioca, farofa, cuscuz, aveia, tapioca	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	3 colheres de sopa (40g)	P M G E O O O O

VERDURAS E LEGUMES	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO
Alface	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	3 folhas médias (30g)	P M G E O O O O
Tomate	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	3 fatias médias (40g)	P M G E O O O O
Cenoura	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 colher de sopa (25g)	P M G E O O O O
Outros legumes (abobrinha, berinjela, chuchu, pepino)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 colher de sopa cheia (30g)	P M G E O O O O
Outras verduras cruas (acelga, rúcula, agrião)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 prato de sobremesa (38g)	P M G E O O O O

VERDURAS E LEGUMES	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO
Outras verduras cozidas (acelga, espinafre, escarola, couve)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 colher de servir (30g)	P M G E O O O O
Brócolis, couve-flor, repolho	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 ramo ou 2 colheres de sopa (30g)	P M G E O O O O

MOLHOS E TEMPEROS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO
Óleo, azeite ou vinagrete para tempero de salada	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 fio (5ml)	P M G E O O O O
Maionese, molho para salada, patê, chantilly	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 colher de chá (4g)	P M G E O O O O
Sal para tempero de salada	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 pitada (0,35g)	P M G E O O O O
Condimentos	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 pitada (0,35g)	P M G E O O O O

FRUTAS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO
Laranja, mexerica, abacaxi	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 unidade média ou 1 fatia grande (180g)	P M G E O O O O
Banana	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 unidade média (86g)	P M G E O O O O
Maçã, pêra	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 unidade média (110g)	P M G E O O O O
Melão, melancia	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 fatia média (150g)	P M G E O O O O
Mamão	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 fatia média ou ½ unidade média (160g)	P M G E O O O O
Goiaba	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 unidade grande (225g)	P M G E O O O O
Abacate	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	2 colheres de sopa cheias (90g)	P M G E O O O O

BEBIDAS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO
Suco natural	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1/2 copo americano (80ml)	P M G E O O O O
Suco industrializado	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	1 copo de requeijão (240ml)	P M G E O O O O
Café ou chá sem açúcar	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O O O O O O O O O O O	D S M A O O O O	2 xícaras de café	P M G E O O O O

BEBIDAS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO
Café ou chá com açúcar	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	(90ml)	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	2 xícaras de café (90ml)	P M G E
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
Refrigerante () comum () diet/light	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 copo de requeijão (240ml)	P M G E
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>		<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
Cerveja	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	2 latas (700ml)	P M G E
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>		<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>

PÃES E BISCOITOS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO
Pão francês, pão de forma, integral, pão doce, torrada	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 unidade ou 2 fatias (50g)	P M G E
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>		<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
Biscoito sem recheio (doce, salgado)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	4 unidades (24g)	P M G E
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>		<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
Biscoito recheado, waffer, amanteigado	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	3 unidades (41g)	P M G E
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>		<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
Bolo (simples, recheado)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 fatia média (60g)	P M G E
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>		<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
Manteiga ou margarina passada no pão () comum () light	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	3 pontas de faca (15g)	P M G E
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>		<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
Sanduíche (cachorro-quente, hambúrguer)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	2 unidades simples (220g)	P M G E
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>		<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>

DOCES E SOBREMESAS	QUANTAS VEZES VOCÊ COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO
Chocolate, bombom, brigadeiro	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 barra pequena (25g)	P M G E
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>		<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
Achocolatado em pó (adicionado ao leite)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	2 colheres de sopa (25g)	P M G E
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>		<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
Sobremesas, doces, tortas e pudins	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1 pedaço ou 1 fatia média (60g)	P M G E
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>		<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
Açúcar, mel, geléia	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	1/2 colher de sopa (6g)	P M G E
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>		<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>

5 . Por favor, liste qualquer outro alimento ou preparação importante que você costuma comer ou beber pelo menos UMA VEZ POR SEMANA que não foram citados aqui (por exemplo: leite-de-coco, outros tipos de carnes, receitas caseiras, creme de leite, leite condensado, gelatina e outros doces etc.).

ALIMENTO	FREQUÊNCIA POR SEMANA	QUANTIDADE CONSUMIDA

6 . Quando você come carne bovina ou suína, você costuma comer a gordura visível?

(1) nunca ou raramente (2) algumas vezes (3) sempre (9) não sabe

7 . Quando você come frango ou peru, você costuma comer a pele?

(1) nunca ou raramente (2) algumas vezes (3) sempre (9) não sabe

Hora do Término da entrevista _____

Anexo G – Parecer consubstanciado do CEP



CENTRO UNIVERSITÁRIO
DINÂMICA DAS CATARATAS -
UDC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DOS EFEITOS DA SIBUTRAMINA SOBRE PADRÃO DE SONO, QUALIDADE DE VIDA, ANSIEDADE, SINTOMAS DEPRESSIVOS E CONCENTRAÇÕES DE MICRONUTRIENTES ENTRE PACIENTES OBESOS

Pesquisador: Gisáine Verônica da Silva

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 27753119.9.0000.8527

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DA INTEGRAÇÃO LATINO-AMERICANA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.074.835

Apresentação do Projeto:

Reapresentação

Objetivo da Pesquisa:

Reapresentação

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Reapresentação

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Reapresentação

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Reapresentação

Recomendações:

Reapresentação

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências e inadequações apontadas no parecer consubstanciado, foram plenamente atendidas. Assim sendo este projeto está aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Avenida Paraná 5661 Vila A

Bairro: JARDIM DAS LARANJEIRAS

CEP: 85.808-030

UF: PR

Município: FOZ DO IGUAÇU

Telefone: (45)3028-3232

E-mail: cepudc@udc.edu.br



**CENTRO UNIVERSITÁRIO
DINÂMICA DAS CATARATAS -
UDC**



Continuação do Parecer: 3.974.836

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1482386.pdf	18/03/2020 00:50:06		Aceito
Outros	anuencia_andres.pdf	18/03/2020 00:45:56	Gislaine Verônica da Silva	Aceito
Outros	anuencia_sirlei.pdf	18/03/2020 00:44:56	Gislaine Verônica da Silva	Aceito
Outros	anuencia_lilian.pdf	18/03/2020 00:44:39	Gislaine Verônica da Silva	Aceito
Outros	anuencia_nutricionista.pdf	18/03/2020 00:44:15	Gislaine Verônica da Silva	Aceito
Outros	anuencia_camila.pdf	18/03/2020 00:43:55	Gislaine Verônica da Silva	Aceito
Outros	anuencia_unidades.pdf	18/03/2020 00:43:28	Gislaine Verônica da Silva	Aceito
Outros	carta_resposta.docx	18/03/2020 00:43:08	Gislaine Verônica da Silva	Aceito
Outros	reponsavel_campo_estudo.pdf	18/03/2020 00:42:47	Gislaine Verônica da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.docx	18/03/2020 00:41:48	Gislaine Verônica da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_brochura.docx	18/03/2020 00:41:32	Gislaine Verônica da Silva	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	18/03/2020 00:40:56	Gislaine Verônica da Silva	Aceito
Folha de Rosto	fr.pdf	21/02/2020 12:07:56	Gislaine Verônica da Silva	Aceito
Outros	dados_arquivo.pdf	02/12/2019 14:20:25	Gislaine Verônica da Silva	Aceito
Outros	declaracao_mestrado.pdf	02/12/2019 14:17:39	Gislaine Verônica da Silva	Aceito
Orçamento	O.docx	02/12/2019 14:14:44	Gislaine Verônica da Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Avenida Paraná 5681 Vila A.

Bairro: JARDIM DAS LARANJEIRAS

CEP: 85.888-030

UF: PR

Município: FOZ DO IGUAÇU

Telefone: (41) 3028-3232

E-mail: cepudo@udc.edu.br



CENTRO UNIVERSITÁRIO
DINÂMICA DAS CATARATAS -
UDC



Continuação do Parecer: 3.974.835

FOZ DO IGUAÇU, 16 de Abril de 2020

Assinado por:
CARLOS HENRIQUE SCHNEIDER
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Paraná 5001 Via A.

Bairro: JARDIM DAS LARANJEIRAS

CEP: 85868-030

UF: PR

Município: FOZ DO IGUAÇU

Telefone: (45)3020-3232

E-mail: cepudc@udc.edu.br