

Diferentes Terapias no Tratamento da Obesidade em Pacientes Hipertensos

Estelamaris Tronco Monego, Maria do Rosário Godim Peixoto, Paulo César B. Veiga Jardim, Ana Luiza Lima Sousa, Vera Lúcia N. Braga, Milton Ferlin Moura

Goiânia, GO

Objetivo - Avaliar a eficácia e tolerabilidade de diferentes medicamentos, associados à dieta, no controle de hipertensos obesos.

Métodos - Estudo clínico randomizado, avaliando 39 pacientes obesos (índice de massa corpórea (IMC) > 30kg/m²) que, após 45 dias de dieta, foram aleatoriamente distribuídos em grupos e recebendo, de forma duplo cega: grupo 1 - dieta hipocalórica + placebo; grupo 2 - dieta hipocalórica + dexfenfluramina (30mg/dia); grupo 3 - dieta hipocalórica + spirulina/fucus/gelatina, tendo sido seguidos por 12 semanas, usando medicação, e mais 24 semanas, após interrupção da mesma. Foram avaliados: peso, IMC, pressão arterial e efeitos colaterais.

Resultados - Completaram o estudo 27 pacientes. Os grupos 1 e 3 tiveram mínimas alterações nos parâmetros avaliados. O grupo 2 obteve nítida perda de peso (-3,8kg, com significância estatística) e houve também queda no IMC sem provocar mudança na classificação ponderal. A pressão arterial sistólica sofreu maiores quedas no grupo 2 (-9,6%). Reavaliação após a interrupção da medicação mostrou manutenção dos benefícios apenas no grupo 2. Não observamos efeitos colaterais.

Conclusão - Em hipertensos obesos, quando a dieta hipocalórica isolada não for suficiente para o controle do peso, pode ser útil o uso da dexfenfluramina, uma vez que o medicamento facilita a perda ponderal, não provocando efeitos colaterais indesejáveis e não interferindo desfavoravelmente no tratamento da hipertensão arterial.

Palavras-chave: obesidade, tratamento, hipertensão

Different Therapies in the Treatment of Obesity in Hypertensive Patients

Purpose - To evaluate the efficacy and tolerability of different therapies associated with diet in the treatment of hypertensive obese patients.

Methods - In a clinical study we randomly evaluated 39 hypertensive obese patients (body mass index (BMI) $\geq 30\text{kg/m}^2$). After 45 days of diet the patients were again randomly distributed in 3 groups and received in double blind way: group 1 - hypocaloric diet + placebo; group 2 - hypocaloric diet + dexfenfluramine; group 3 - hypocaloric diet + spirulina+fucus+gelatine. We followed their progress during 12 weeks under medication and further 24 weeks without. We evaluated the groups comparing: weight, BMI, blood pressure and side-effects.

Results - Twenty seven patients completed the observation. In those patients from groups 1 and 3 no changes in any of parameters were observed. In group 2 we observed a clear loss of weight (-3.8Kg) and a fall in BMI. Blood Pressure changes were only observed in group 2 (-9.6%). The only patients to maintain weight loss after the termination of use of medicines were those from group 2. We did not observe any side-effects.

Conclusion - In hypertensive obese patients, when isolated diet is not enough to control weight loss, dexfenfluramine could be useful in association with a controlled diet. The drug assists in weight loss, does not promote side-effects and does not interfere in the treatment of blood pressure.

Key-words: obesity, treatment, hypertension

Arq Bras Cardiol, volume 66 (nº6), 343-347, 1996

A obesidade é uma condição definida pela presença de quantidades excessivas de tecido adiposo e peso acima de 20% do ideal, segundo padrão de referência, não se conhe-

cendo o ponto de corte capaz de detectar aumento de risco para a saúde¹.

Segundo dados da Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição/IBGE, cerca de 32% de adultos brasileiros apresentam algum grau de excesso de peso, sendo 24,6% com sobrepeso e 8,3% apresentando obesidade. Tanto o sobrepeso quanto a obesidade afetam proporcionalmente mais mulheres (38%) do que homens (27%). O problema é grave em todas as faixas de renda e em todas as regiões, sendo que a situação é mais crítica na região sul do país².

Faculdades de Medicina, Enfermagem e Nutrição da Universidade Federal de Goiás, Goiânia

Correspondência: Paulo César B. Veiga Jardim - Rua 115-F, nº 135 - Setor Sul - 74085-300 - Goiânia, GO

Recebido para publicação em 27/11/95

Aceito em 6/3/96

A obesidade é reconhecida como fator de risco independente para a doença coronariana, morte súbita e insuficiência cardíaca, além de ter relação com o aumento da pressão arterial (PA). Esta associação termina multiplicando os riscos de danos cardiovasculares, merecendo assim atenção especial³⁻⁵.

No Brasil, mais de 15% dos indivíduos adultos podem ser rotulados como hipertensos, com uma parcela que seguramente pode ser classificada como de pacientes obesos. Há muito se sabe que a prevalência de hipertensão é várias vezes maior em indivíduos obesos, principalmente aqueles que apresentam um excesso de peso após os 25 anos de idade e têm uma distribuição de gordura do tipo central³⁻⁶.

Ainda não são claros os mecanismos envolvendo hipertensão arterial (HA) e obesidade, mas, aventa-se a hipótese que à hipertensão do obeso associa-se a hiperinsulinemia^{1,5,6}.

Sendo a obesidade uma doença de origem multicausal, o enfoque para corrigi-la deve ser multidisciplinar. Para o seu tratamento são comumente empregados a dietoterapia, o exercício físico, a modificação no comportamento alimentar, a psicoterapia e, eventualmente, drogas anorexígenas. Mesmo com variadas opções terapêuticas, o sucesso na perda de peso, freqüentemente, é difícil de ser alcançado e/ou mantido.

O objetivo deste estudo foi medir a eficácia do uso de medicamentos associados à dieta hipocalórica, em hipertensos obesos, cujo tratamento dietoterápico exclusivo não mostrou resultados satisfatórios, optando pelo uso da dexfenfluramina, por não apresentar contra-indicação, e pelo medicamento fitoterápico, pela freqüência com que tem sido prescrito em nosso meio.

Métodos

Foram selecionados seqüencialmente 36 pacientes obesos, de ambos os sexos, matriculados na Liga de Hipertensão Arterial (LHA), serviço multiprofissional das Faculdades de Medicina e de Enfermagem e Nutrição e do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, tendo como ponto de corte o índice de massa corpórea (IMC) preconizado pelo Ministério da Saúde ($\geq 30\text{kg/m}^2$, para os sexos feminino e masculino)².

Eram todos portadores de HA leve a moderada (estágio 1 e 2 - V Joint) e faziam uso de hipotensores (diuréticos, betabloqueadores, antagonistas dos canais de cálcio,

inibidores da enzima conversora ou simpaticolíticos) de maneira aleatória. Apesar da finalidade primária do trabalho não ser avaliar a PA, tivemos a preocupação de, após a inclusão dos pacientes no estudo, não promover modificações nos tipos de medicamentos nem em suas doses utilizadas.

Foram excluídos, através de avaliação clínica e laboratorial, nefropatas, hepatopatas, diabéticos descompensados, hipertensos graves não controlados e aqueles sob uso de medicação que provocasse interação com os utilizados neste estudo.

Todos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão e concordaram em participar do estudo foram admitidos para seguimento e receberam, durante 6 semanas, cápsulas de placebo associado à dieta hipossódica e hipocalórica. A dieta foi calculada individualmente, considerando-se o grau de obesidade, hábito alimentar, atividade física e condições econômicas do paciente. Para o cálculo das necessidades nutricionais utilizou-se a FAO/85⁸ e a quantidade de sal preconizada foi de no máximo 5g/dia⁹.

Concluído este período, os pacientes foram aleatoriamente distribuídos em 3 grupos: grupo 1 - placebo (amido de milho em cápsulas) em duas tomadas diárias, associado à dieta hipocalórica e hipossódica; grupo 2 - dexfenfluramina (cápsulas de 15mg) em duas tomadas diárias, associada à dieta hipocalórica e hipossódica; grupo 3 - fitoterápico (cápsulas contendo spirulina-320mg + fucus-500mg + gelatina-500mg) em duas tomadas diárias, associado à dieta hipossódica e hipocalórica.

O estudo foi duplo cego, sendo o controle da medicação empregada feito por profissionais de enfermagem da equipe da LHA.

Após a alocação em um dos grupos de intervenção, os pacientes foram acompanhados por 12 semanas, com consultas a cada 4 semanas na nutrição e enfermagem e duas consultas médicas (consulta 1- semana 0 e consulta 4- semana +12). (quadro I). Cabia ao enfermeiro fazer a distribuição dos pacientes nos grupos, orientar o uso do medicamento e pesquisar efeitos colaterais. Nas consultas médicas realizava-se a avaliação do estado clínico e bioquímico do paciente. A nutricionista fazia o controle do peso, prescrição e elaboração de dieta hipocalórica e hipossódica. Toda a equipe era responsável por medir a PA e orientar sobre as medidas não farmacológicas para o controle da hipertensão e da obesidade.

Ao final das 12 semanas foram retiradas as drogas (placebo, dexfenfluramina ou fitoterápico) e os pacientes

Quadro I - Esquema do Estudo

Semana-6	Semana 0	Semana+4	Semana+8	Semana+12	Semana+36
Inclusão	Consulta1	Consulta2	Consulta3	Consulta4	Consulta 5
CN	CN	CN	CN	CN	CN
CM	CM			CM	
CE	CE	CE	CE	CE	CE
Placebo	droga	c/droga	c/droga	suspensa droga	s/droga
Lab				Lab	

CM- consulta médica; CN- consulta de nutrição; CE- consulta de enfermagem; Lab- laboratório

permaneceram sob controle na rotina do serviço, sem qualquer atenção especial. Após 24 semanas, a partir do final do período de intervenção, foram reavaliados quanto aos índices anteriormente analisados.

Foram realizadas duas avaliações bioquímicas (semana -6 e semana +12): colesterol total, triglicerídeos, ácido úrico, glicemia, sódio e potássio.

A avaliação do sucesso da terapêutica empregada foi feita através da evolução ponderal medida pela diferença do IMC e de peso entre as consultas 1 e 4 (após as 12 semanas de intervenção); enquanto a avaliação da aderência ao tratamento para perda de peso foi verificada pela diferença de IMC e peso entre a consulta 4, ao final das 12 semanas e a consulta 5, na semana 36. O peso e altura foram obtidos de acordo com o descrito em Jelliffe e a classificação do IMC feita de acordo com Bray^{1,7}.

Para a tomada da PA seguiram-se as recomendações da OMS, com o paciente sentado, utilizando-se o braço direito, com manguito apropriado. As medidas foram efetuadas após 2min de repouso sendo repetidas após 2min de intervalo. Foram adotadas para efeito de análise os valores obtidos na última medida¹⁰.

Os dados foram analisados em termos de médias e desvios padrão e submetidos a tratamento estatístico pelo teste de Tukey.

Resultados

Dos 36 pacientes do estudo, nove abandonaram o tratamento: dois do grupo 1, um do grupo 2 e seis do grupo 3. Para efeito das análises foram considerados os 27 pacientes que concluíram o estudo (oito no grupo 1; 11 no grupo 2 e oito no grupo 3), sendo três homens e 24 mulheres, com idades entre 30 e 69 (média 53,3) anos. Os grupos tiveram formação homogênea quanto a idade, sexo e peso inicial.

Na análise das diferenças entre as médias dos IMC inicial, final e tardio (tab. I) encontramos pequenas diferenças na comparação intragrupos, a maior ocorrendo no grupo 2, com redução de 1,4kg/m². Porém, na análise estatística pelo teste de Tukey, não houve redução com significância estatística.

Quando comparamos as médias de alterações dos pesos absolutos entre as consultas 1 (inicial) e 4 (final) (tab. II), verificamos que o grupo 1 perdeu - 1,6kg; o grupo 2 - 3,1kg e o grupo 3 - 1,2kg. Assim, durante o período de intervenção medicamentosa, o grupo 2 foi o que apresentou maior perda de peso em números absolutos. A análise pelo teste de Tukey mostrou diferença estatisticamente significativa para o grupo 2 (p<0,05), e não significativa para os grupos 1 e 3 (p=NS).

Já a avaliação tardia na semana 36 - consulta 5 (24 semanas após a interrupção da droga) mostrou que o grupo 1 teve um aumento médio de peso, tendendo a retornar ao valor inicial; o grupo 2 teve uma redução adicional de 0,7kg e o grupo 3 voltou ao peso inicial.

Na comparação geral entre as consultas 1 (inicial) e 5 (tardia) verificamos uma perda de peso de 0,8kg, 3,8kg e

IMC	Grupos		
	1	2	3
IMC inicial (kg/m ²) ^a	32,8±1,9	35,0±4,3	33,0±2,4
IMC final (kg/m ²) ^b	32,2±2,2	33,8±4,2	32,6±2,1
IMC tardio (kg/m ²) ^c	32,6±2,4	33,6±3,2	33,0±3,5

IMC- índice de massa corpórea; a- IMC na consulta 1, semana 0 (ingresso no projeto); b- IMC na consulta 4, semana +12 (quando da retirada da droga); c- IMC na consulta 5, semana +36 (24 semanas após a retirada da droga); p=NS

0,2kg, para os grupos 1, 2 e 3, respectivamente, e a análise estatística mostrou novamente diferença para o grupo 2 (p<0,05), e não para os grupos 1 e 3 (p=NS).

Com relação à PA, observou-se, na semana +12, que o grupo 2 foi o que apresentou a maior redução nos valores pressóricos (tab. III), embora as comparações pelo teste de Tukey não tenham mostrado significância estatística. Ao compararmos estes dados com os das tabelas I e II, observamos que o grupo 2 apresentou as maiores reduções de peso ao final das 12 semanas de acompanhamento.

Os valores séricos de glicose, ácido úrico, colesterol, triglicerídeos, sódio e potássio não apresentaram variações significativas durante o decorrer do estudo.

Nenhum dos pacientes referiu efeitos colaterais ao tratamento para redução de peso. A principal causa para os abandonos ocorridos foi a dificuldade quanto ao seguimento da dieta hipocalórica. Apenas 20% dos pacientes realizavam atividade física (caminhada) regularmente, sem diferenciação entre os grupos.

Peso (kg)	Grupos		
	1	2	3
Peso inicial ^a	82,8±5,1	87,5±9,5	83,3±11,4
Peso final ^b	81,2±5,3	84,4±10,0	82,1±10,3
Peso tardio ^c	82,0±5,5	83,7±9,4	83,1±12,3

a- peso consulta 1, semana 0 (ingresso no projeto); b- peso consulta 4, semana +12 (quando da retirada da droga); c- peso consulta 5, semana +36 (24 semanas após a retirada da droga); p<0,05 grupo 2; p=NS grupos 1 e 3

PA (mmHg)	Grupos		
	1	2	3
PAS inicial ^a	146,2±27,0	157,3±35,0	151,6±16,7
PAS final ^b	147,9±17,4	142,2±24,8	148,6±16,0
PAD inicial ^a	90,6±19,3	94,3±18,6	93,2±11,9
PAD final ^b	91,4± 6,6	89,2±12,9	92,3±13,9

PA- pressão arterial em mmHg; PAS- pressão sistólica; PAD- pressão diastólica; a- consulta 1, semana 0 (início do tratamento); b- consulta 4, semana +12 (quando da retirada da droga)

Os três grupos usaram drogas hipotensoras de maneira equivalente, não havendo diferenças entre os grupos quanto às drogas utilizadas. O medicamento anti-hipertensivo mais utilizado entre os pacientes foi a hidroclorotiazida (86%), sendo que em 62% dos pacientes estava associada a uma outra droga (betabloqueadores, antagonistas dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina, ou simpatolíticos). No decorrer do estudo não houve modificações em relação a doses ou medicamentos administrados.

Discussão

Para a avaliação da eficácia do uso de medicamento anorexígeno associado à dieta, optamos por drogas que, segundo a literatura, não exercessem efeito negativo no controle da pressão sangüínea, pois nossos pacientes apresentavam HA associada à obesidade.

Os medicamentos selecionados foram a dexfenfluramina e substâncias fitoterápicas. A dexfenfluramina é composta pela fenfluramina que possui ação anorética atuante sobre o sistema serotoninérgico, ao contrário das anfetaminas que têm efeito simpaticomimético, o que a torna droga anorexígena de escolha no tratamento de obesos hipertensos. Apesar das fenfluraminas serem aminas e terem semelhança química com as anfetaminas, possuem diferentes características neuroquímicas e farmacológicas¹¹⁻¹³.

A dexfenfluramina tem efeito direto na tolerância à glicose diminuindo a resistência à insulina, apresentando habilidade para potencializar medicação anti-hipertensiva. Trabalhos relatam que a dexfenfluramina tem efeito hipotensivo independente do peso em indivíduos obesos, hipertensos ou não. A perda de peso também tem sido relacionada à diminuição da pressão sangüínea^{12,14,15}.

Em revisão de estudos sobre a avaliação da eficácia e segurança do uso da dexfenfluramina, verificou-se que a média de perda de peso variou de 2,6kg a 10,2kg e para o grupo placebo de 6,6 a um ganho de 1,3kg, não havendo diferença por sexo, o que coincide com nossos resultados^{12,14-16}.

As substâncias fitoterápicas utilizadas foram a spirulina, fucus e gelatina, tendo a primeira uma ação supressora do apetite devido à presença relativamente alta da fenilalanina, que atua sobre o centro do apetite, e quando ingerida com o estômago vazio produz sensação de plenitude gástrica e saciedade. Já o fucus têm a capacidade de absorver água, aumentando o volume do bolo alimentar, o que estimula o peristaltismo intestinal e diminui a quantidade de nutrientes absorvidos e a gelatina, pelo teor de aminoácidos, age sobre o centro do apetite, estimulando a saciedade¹³.

O fucus pelo seu teor de iodo estimula a tireóide regularizando a produção do hormônio tireotrofina e acelerando o metabolismo de glicose e ácidos graxos, sendo utilizado como auxiliar no tratamento da obesidade. Estes produtos apresentam baixa toxicidade e boa aceitabilidade pelo organismo^{16,17}.

Em nosso estudo observamos que houve queda do

IMC nos indivíduos do grupo 2, quando analisados os valores iniciais e finais (-1,2kg/m²) e esta queda manteve-se mesmo após 24 semanas sem intervenção (-1,4kg/m²). Nos grupos 1 e 3 a redução do IMC foi muito discreta (-0,6 e -0,4kg/m², respectivamente) e não se manteve após 24 semanas, havendo retorno aos valores iniciais. Esta variação não foi, no entanto, significativa do ponto de vista estatístico.

Quando analisamos o valor absoluto do peso, verificamos que o grupo 2 apresentou uma redução ponderal de 3,1kg e esta foi estatisticamente significativa quando comparada ao grupo 1 e grupo 3. Estes não apresentaram diferenças entre si, havendo em ambos pequena diminuição ponderal (-1,6kg e -1,2kg, respectivamente). É interessante notar também que 24 semanas após a intervenção, quando todos estavam sob os cuidados habituais, sem uso de qualquer medicamento, no grupo da dexfenfluramina houve pequena perda adicional de peso, ao passo que nos dois outros grupos houve ganho ponderal com volta aos valores iniciais.

Apesar de não ser nosso objetivo primário a análise da PA, observamos maior redução das pressões sistólica e diastólica no grupo em que a perda de peso foi maior, como aliás definido na literatura. Vale ressaltar que durante todo o período de observação não houve modificações nos medicamentos hipotensores nem nas doses utilizadas.

Outro aspecto significativo foi o fato de que entre os pacientes que abandonaram o estudo, nenhum o fez pela presença de efeitos adversos, mas pela dificuldade em seguir a orientação dietética. Observe-se ainda que o maior abandono ocorreu no grupo 3, seguido do grupo 1 e, finalmente, do grupo 2, podendo este fato estar relacionado a efetividade do efeito anorético pretendido.

A LHA da UFG tem tido uma preocupação especial com a redução de peso dos pacientes hipertensos considerados obesos. Esta tarefa nem sempre é coroada de êxito devida a fatores familiares, quanto à ordem econômica, desajustes emocionais e falta de motivação para empreender certo sacrifício pessoal em prol da recuperação da saúde.

Os hábitos alimentares constituem um aspecto importante do comportamento humano e sua mudança é um processo lento e difícil. A perda de peso e sua manutenção alcançam melhores resultados quando, juntamente com a dieta, desenvolve-se um programa de educação visando mudanças não só do comportamento alimentar, mas também com o estímulo à adoção do hábito saudável da prática de atividade física regular. Estas mudanças uma vez atingidas, diminuem também os fatores de risco associados à obesidade^{16,18}.

A perda de peso pelo uso isolado de dieta de baixa caloria tende a ser muito modesta. Nesta perspectiva e, tendo o fato de que os níveis econômico e cultural são limitantes do acesso a alimentos menos calóricos, torna-se bastante difícil a adesão à dieta prescrita.

Em nosso estudo, não houve vantagem com o uso de medicamento fitoterápico e nem qualquer resultado com o placebo.

A combinação da dexfenfluramina com a dieta ofere-

ceu uma alternativa àqueles com dificuldade para aderir a orientação dietoterápica de maneira isolada. O uso deste artifício terapêutico, apesar de temporário e limitado pelo custo econômico, pode propiciar a oportunidade de uma ação educativa mais prolongada sobre um indivíduo, agora mais motivado por ter atingido seu objetivo de perda de peso a curto prazo.

Assim, a educação continuada no sentido da manutenção de uma dieta adequada associada à atividade física regular e, eventualmente, acompanhamento psicoterápico,

poderá trazer ao indivíduo a manutenção de seu equilíbrio ponderal com um controle mais efetivo de sua PA e demais fatores de risco cardiovascular.

Agradecimentos

À Pharmacia Artesanal e Farmogral pela manipulação e fornecimento dos medicamentos utilizados. Ao Prof Joaquim Tomé de Souza pela análise estatística.

Referências

1. Bray GA - Obesidade: conceitos básicos e aplicações clínicas. In: Clin Med Am Norte. Interlivros, 1989; vol 1: 189-216.
2. INAN - Ministério da Saúde. Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição. Condições nutricionais da população brasileira: Adultos e idosos. Brasília, 1991; 60p.
3. Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Consenso Brasileiro para o Tratamento da Hipertensão Arterial. Arq Bras Cardiol 1994; 4: 333-47.
4. Kannel WB, Brand N, Skinner JJ et al - The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension: The Framingham study. Ann Inter Med 1957; 67: 48-59.
5. Gerber LN et al - Body fat and its distribution to casual and ambulatory blood pressure. Hypertension 1990; 15: 508-13.
6. McKeigue PM, Shah B, Marmot MG - Relation of central obesity and insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in South Asians. Lancet 1991; 337: 337-82.
7. Jelliffe DB - Evaluacion del estado nutricional de la comunidad. (Série Monografias, 53). Genebra: OMS/OPS, 1968: 1-291.
8. FAO (WHO). Necessidades de Energia y proteínas. Genebra, (Série de Informes Técnicos, 724) 1985; 1-220.
9. Ministério da Saúde Centro de Documentação. Normas técnicas para o programa nacional de educação e controle da hipertensão arterial 1988; 1-89.
10. Ministério da Saúde. Departamento de Programas de Saúde. Coordenação de Doenças Cardiovasculares - Controle da Hipertensão Arterial: uma proposta de integração ensino-serviço. Rio de Janeiro: CDCV/NUTES, 1993; 201.
11. Skinwatanakul K - Mechanism of action of anorexiants agents - Amphetamines and other drugs. Medicographia, 1988; 10: 22-3.
12. Ollat H - Fenfluramine and complicated obesity. Medicographia, 1986; 8: 25-6.
13. Conceição M - As plantas medicinais no ano 2000. Brasília: Tao Liv. Editora Ltda, 1980: 1-25.
14. Finer N, Finer S, Naoumova RP - Drug therapy after very-low-calorie diets. Am J Clin Nutr 1992; 56: 1955-1985.
15. Atkinson RL, Fuches A, Pastors JG - Combination of very-low-calorie diet and behavior modification in the treatment of obesity. Am J Clin Nutr 1992; 56: 1995-2025.
16. Anderson JW, Brinkman VL, Hamilton CC - Weight loss and 2-y follow-up for morbidly obese patients treated with intensive very-low-calorie diet and an education program. Am J Clin Nutr 1992; 56: 2445-65.
17. Pharmacia Artesanal. Anorexígenos. Boletim Informativo, 1994; 1: 1-4.
18. Xavier F, Sunyer P - The role of very-low-calorie diets in obesity. Am J Clin Nutr 1992; 56: 2405-35.