

Atualização das Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da Obesidade e do Sobrepeso.

Posicionamento Oficial da ABESO/ SBEM - 2010

Este Posicionamento Oficial da ABESO-SBEM tem por finalidade proporcionar aos médicos generalistas e especialistas uma visão geral das opções terapêuticas atualmente disponíveis para o tratamento da obesidade e do sobrepeso, com atualização nas indicações, efeitos adversos e posologia, com base nas evidências científicas disponíveis. Obviamente, a escolha dos fármacos dependerá da experiência profissional de cada médico e das condições clínicas de cada paciente em particular.

Foram realizadas buscas ativas nas bases de dados primárias Medline, *Cochrane Controlled Trial Register* e Scielo, utilizando os seguintes termos descritivos (MESH TERMS): *overweight, obesity, weight loss, long-term weight loss, weight maintenance, anti-obesity drugs, sibutramine, orlistat, fenproporex, anfepramone, dietilpropion, guidelines, clinical trials*.

Foram adotados os graus de recomendação e força de evidência do Projeto Diretrizes AMB-CFM¹:

- A: Estudos experimentais e ou/observacionais de melhor consistência;
- B: Estudos experimentais e ou observacionais de menor consistência;
- C: Relato de casos;
- D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Participantes deste Posicionamento

Coordenadora: Rosana Bento Radominski (presidente da ABESO)

Márcio Mancini (Presidente do Departamento de Obesidade da SBEM), Alexander Koglin Benchimol, Alfredo Halpern, Amélio de Godoy-Mattos, Bruno Gelonese, Cíntia Cercato, Cláudia Cozer, Daniela Natrielli Sepulcre, Giuseppe Repetto, Henrique de Lacerda Suplicy, João Eduardo Nunes Salles, Josivan Gomes de Lima, Leila Maria Batista de Araújo, Marcio C. Mancini, Mario Kehdi Carra, Walmir Coutinho.

INTRODUÇÃO

O problema do excesso de peso e da obesidade tem alcançado proporções epidêmicas no mundo todo. A Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009, realizada em parceria entre o IBGE e o Ministério da Saúde, analisando dados de 188 mil pessoas brasileiras em todas as idades, mostrou que a obesidade e o excesso de peso têm aumentado rapidamente nos últimos anos, em todas as faixas etárias. Neste levantamento, 50% dos homens e 48% das mulheres se encontram com excesso de peso, sendo que 12,5% dos homens e 16,9% das mulheres apresentam obesidade².

É bem estabelecida a relação da obesidade com as complicações para a saúde. A lista de complicações é longa, destacando-se o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM tipo 2), as dislipidemias, a apneia do sono, as doenças cardiovasculares e a alta mortalidade. Quanto maior o excesso de peso, maior é a gravidade da doença³. Inúmeros estudos também já demonstraram que a obesidade abdominal está mais relacionada ao risco de doenças graves e também à maior mortalidade do que a obesidade glúteo-femoral, independentemente da gordura corporal total^{4,5}(A).

O índice de Massa Corporal (IMC) é o indicador epidemiológico para o diagnóstico do sobrepeso e da obesidade. Os pontos de corte para adultos são identificados com base na associação entre IMC e doenças crônicas ou mortalidade (A). A classificação adaptada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), apresentada na tabela 1, baseia-se em padrões internacionais desenvolvidos para pessoas adultas descendentes de europeus⁶. Não existem estudos de coorte nacional para definir os limites para a população brasileira.

A aferição da circunferência abdominal, feita no ponto médio entre o rebordo costal inferior e a crista ilíaca, é o método antropométrico que reflete de forma indireta o conteúdo de gordura visceral. Entretanto, os valores de cintura abdominal que determinam o risco cardiometabólico variam, dependendo da população estudada. As primeiras recomendações norte-americanas estabeleceram os valores de 102cm para homens e 88cm para mulheres, como pontos de corte⁵ (A). Em outras populações, níveis menores – 94cm para homens e 80cm para mulheres – têm sido considerados mais apropriados⁷. (A). Na população brasileira, alguns estudos indicam que estes níveis são bons preditores de risco para doenças metabólicas, principalmente hipertensão arterial⁸(C).

A combinação da medida da circunferência abdominal com o IMC oferece uma boa alternativa para a determinação de riscos e ajuda a diminuir as limitações de cada uma das avaliações isoladas (tabela 2)^{7,8,9,10}.

1. Quando o tratamento farmacológico está indicado?

O sucesso no tratamento da obesidade depende da magnitude da perda de peso e da redução dos fatores de risco presentes no início do tratamento.

Uma intervenção terapêutica para perda de peso é eficaz quando há redução maior ou igual a 1% do peso corporal por mês, atingindo pelo menos 5% em 3 a 6 meses^{11,12}. A literatura respalda que a diminuição de 5 a 10% de peso reduz de forma significativa os fatores de risco para diabetes e doenças cardiovasculares^{7,13,14,15}.

O tratamento da obesidade fundamenta-se nas intervenções para modificação do estilo de vida, na orientação dietoterápica, no aumento da atividade física e em mudanças comportamentais. No entanto, o percentual de pacientes que não obtêm resultados satisfatórios com medidas conservadoras é alto.

Tendo em vista que a obesidade e o sobrepeso cronicamente acarretam complicações e alta mortalidade, quando não há perda de peso com a adoção das medidas não farmacológicas, o uso de medicamentos deve ser considerado.

Recomendação: O uso de medicamentos no tratamento da obesidade e sobrepeso está indicado quando:

Houver falha do tratamento não farmacológico, em pacientes:

- com IMC igual ou superior a 30 kg/m²;
- com IMC igual ou superior a 25 kg/m² associado a outros fatores de risco, como a hipertensão arterial, DM tipo 2, hiperlipidemia, apneia do sono, osteoartrose, gota, entre outras;
- ou com circunferência abdominal maior ou igual a 102cm (homens) e 88cm (mulheres).

Grau de Recomendação A

Tabela 1 – Classificação de Peso pelo IMC (B)

Classificação	IMC(kg/m ²)	Risco de Comorbidades
Baixo peso		Baixo
Peso normal	18,5-24,9	Médio
Sobrepeso	≥25	—
Pré-obeso	25-29,9	Aumentado
Obeso I	30,0-34,9	Moderado
Obeso II	35,0-39,9	Grave
Obeso III	≥40	Muito grave

Tabela 2 – Combinação das medidas de circunferência abdominal e IMC para avaliar obesidade e risco para diabetes 2 e doença cardiovascular

Circunferência Abdominal (cm)			
Risco de complicações metabólicas	IMC(kg/m ²)	Homem: 94-102	102+
		Mulher: 80-88	88+
Baixo peso	<18,5	—	—
Peso saudável	18,5-24,9	—	Aumentado
Sobrepeso	25-29,9	Aumentado	Alto
Obesidade	≥30	Alto	Muito alto

MEDICAMENTOS ANTI-OBESIDADE

No Brasil, atualmente, há cinco medicamentos registrados para o tratamento da obesidade: anfepramona (dietilpropiona), femproporex, mazindol, sibutramina e orlistate.

Não fazem parte deste posicionamento as medicações que eventualmente são utilizadas para a perda de peso, mas que não são oficialmente aprovadas para o tratamento da obesidade. Portanto, a metformina, a fluoxetina, a sertralina, o topiramato, entre outros, não serão discutidos neste documento.

Anfepramona

1. O medicamento é eficaz no tratamento da obesidade e do sobrepeso?

A anfepramona (dietilpropiona) é o mais antigo agente catecolaminérgico aprovado e comercializado no Brasil para o tratamento da obesidade¹⁶. Age no sistema

nervoso central (SNC) aumentando a liberação de noradrenalina dentro da fenda sináptica dos neurônios hipotalâmicos, estimulando os receptores noradrenérgicos e inibindo a fome.

Uma metanálise publicada em 2005, avaliando o uso de anfepramona no tratamento para perda de peso, identificou 13 estudos, com duração de 6 a 52 semanas, (com preponderância de estudos com menos de 20 semanas), publicados entre 1965-1983. A diferença média de perda de peso dos pacientes tratados com anfepramona em relação ao grupo placebo foi de 3 kg (IC – 1,6 a 11,5 kg)¹⁷. Um dos estudos duplo cego, com duração de 6 meses, demonstrou que o grupo que utilizou 75mg diários de anfepramona perdeu 11,6kg e o grupo placebo, 2,5kg¹⁸.

Em 2009, foi publicado um estudo duplo cego, randomizado, controlado com placebo, realizado no Brasil, demonstrando que, após 6 meses de tratamento, o grupo que recebeu 100mg diários de anfepramona (50mg 2x/d) perdeu 9,8 % do peso corporal e o grupo placebo reduziu 3,1%. A proporção de participantes que apresentou perda de peso superior a 5% foi 2,5 vezes maior no grupo que usou anfepramona do que no grupo placebo (67,6% versus 25,0%); e a proporção dos que atingiram perda de peso superior a 10% foi 16 vezes maior no grupo que usou anfepramona, em relação ao grupo placebo (51,3% e 3,1%, respectivamente)¹⁹. Houve redução dos níveis de triglicérides, insulina, glicose e elevação do colesterol-HDL (HDLc), nos indivíduos que perderam peso, em ambos os grupos.

Recomendação: A anfepramona é eficaz no tratamento da obesidade em conjunto com o aconselhamento nutricional e o incentivo à prática de atividade física. A perda de peso esteve associada à melhora dos fatores de risco cardiometabólicos **(A)**.

2. A anfepramona é um medicamento seguro para o tratamento da obesidade e do sobrepeso?

Os principais efeitos colaterais da anfepramona estão relacionados à ação noradrenérgica. Os mais frequentes são: secura na boca, insônia, cefaleia e obstipação intestinal; mais raramente, irritabilidade e euforia. Esses efeitos adversos geralmente são bem tolerados e se atenuam com a continuidade do tratamento. A frequência dos efeitos adversos não é bem documentada na literatura, variando

de 1,5% até > 10%^{17,18,19}.

Existem relatos de aumentos da frequência cardíaca e da pressão arterial. Entretanto, no estudo que avaliou segurança cardiovascular, após 6 meses de tratamento houve redução das médias das pressões sistólica e diastólica, no grupo placebo e no grupo que utilizou a anfepramona (sem diferença entre eles), e também não foram observadas elevação das frequências cardíacas, alterações eletrocardiográficas ou ecocardiográficas, indicando que a medicação é segura em população saudável, do ponto de vista cardiovascular¹⁹. O uso da anfepramona em pacientes portadores de hipertensão arterial leve²⁰ e em portadores de angina estável²¹ não agravou a condição cardiovascular dos indivíduos estudados. Entretanto, ainda não existem trabalhos de alta qualidade que assegurem a segurança do uso do fármaco, em longo prazo, nos portadores de doença cardiovascular clinicamente estabelecida.

A estimulação do SNC causada pela anfepramona é bem menor do que a determinada pela anfetamina. No estudo de Cercato e cols, as avaliações psiquiátricas de rotina e os escores obtidos nas escalas de aferição de ansiedade e depressão não foram diferentes entre os grupos que receberam anfepramona ou placebo¹⁹. Existem relatos de psicoses, alucinações e agitação, entretanto tais eventos são pouco frequentes e ocorrem principalmente em pacientes com alterações psíquicas pré-existentes²². Da mesma forma, dependências físicas e psicológicas podem ocorrer com o uso de anfepramona, porém também são raras. O desenvolvimento de dependência química parece estar associado com o grau de euforia e estimulação do SNC. O risco de dependência é maior em pacientes com antecedentes de adição, abuso de álcool ou portadores de depressão grave ou distúrbios psiquiátricos²³.

Recomendação: Os efeitos adversos do fármaco são bem tolerados pela maioria dos pacientes. Pode ser indicado em adultos sem doenças cardiovasculares ou psiquiátricas associadas **(B)**.

A anfepramona é contraindicada em pacientes com hipertensão arterial não controlada e não deve ser recomendada a pacientes com história de doença cardiovascular, incluindo doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca congestiva e arritmias cardíacas **(B)**.

É contraindicada em pacientes com distúrbios psiquiátricos e antecedentes de adição, poden-

do nestes casos levar à dependência química **(B)**. Não existem estudos em gestantes ou lactantes.

3. Quais as doses recomendadas e dose máxima (diária) do medicamento?

Nos estudos avaliados, as doses terapêuticas diárias eficazes variaram de 50 a 100mg de anfepramona²⁴.

Existem dois tipos de preparações do fármaco: comprimidos com 25mg de cloridrato de anfepramona (com meia vida de 4 a 6 hs), comprimidos de 50mg e de 75mg de liberação prolongada (também há cápsula com 75mg).

Recomendação: No tratamento da obesidade e do sobrepeso, as doses recomendadas de anfepramona são de 50 a 100mg diárias **(A)**.

Os comprimidos de 25mg devem ser ingeridos uma hora antes das refeições e as preparações prolongadas, pela manhã.

Não existem evidências científicas que comprovem a eficácia e a segurança do uso da medicação em doses superiores a 100mg diários.

4. Para qual faixa etária a medicação pode ser indicada?

Não há evidências científicas da segurança e da eficácia do uso da anfepramona em indivíduos com menos de 18 anos de idade. Existe apenas uma descrição de experiência com o uso do medicamento em pacientes acima de 60 anos, mostrando boa tolerabilidade²⁵.

Recomendação: A anfepramona deve ser utilizada em indivíduos maiores de 18 anos e abaixo de 60 anos **(B)**.

Femproporex

1. O medicamento é eficaz no tratamento da obesidade e do sobrepeso?

O femproporex é um inibidor do apetite de ação catecolaminérgica, que atua no SNC, sendo utilizado na terapêutica da obesidade desde a década de 70. Existem poucos estudos controlados publicados sobre o seu uso, com variações das doses utilizadas e dos critérios de ava-

liação da perda de peso^{26,27,28,29,30,31,32}. Dinato e cols³⁰ trataram 24 pacientes com 25 mg de femproporex, de ação prolongada, durante oito semanas e observaram perda de 5,1 % do peso em 4 semanas e de 7,3 % em 8 semanas. Chiorboli e Scazufca³¹ estudaram 42 pacientes, tratados com femproporex de ação prolongada nas doses de 25-50 mg/dia por 60 dias. A média de perda de peso foi de 10%. No estudo de Zaragoza e cols³², o mais recentemente publicado, e uns dos poucos controlado com placebo, 90 indivíduos foram divididos em 3 grupos: 30 pacientes obesos foram tratados com 20mg de femproporex de ação prolongada, 30 pacientes tratados com femproporex na mesma dose associado a 6mg de diazepam e 30 pacientes receberam placebo, durante 6 meses. Após a retirada da medicação, todos os pacientes foram observados por mais 30 dias. A perda média de peso foi de 8,8% no primeiro grupo, de 12,2% do peso no segundo grupo, e de 5,3% no grupo que usou placebo. Todos os pacientes fizeram dieta hipocalórica e foram estimulados a aumentar a atividade física.

Dois estudos referiram melhora do perfil lipídico (redução dos níveis de colesterol e de triglicérides)^{31,32}, e, em um deles, também houve redução dos níveis de pressão arterial³².

Recomendação: O femproporex é eficaz no tratamento da obesidade e do sobrepeso, em conjunto com aconselhamento nutricional e incentivo à prática de atividade física. A perda de peso esteve associada à melhora dos fatores de risco cardiometabólicos (C).

2. O Femproporex é um medicamento seguro para o tratamento da obesidade?

Os efeitos colaterais mais frequentemente descritos foram: boca seca (38-52%), insônia (15-37%), irritabilidade (13-19%), euforia (11%) e taquicardia (19%-21%),^{29,31,32}. Estes efeitos parecem ser atenuados com a continuidade do tratamento. No estudo de Zaragoza e cols, os pacientes foram acompanhados por 30 dias após a retirada da medicação e não apresentaram crises de abstinência ou de dependência química³².

Há relatos de que, em situações especiais, o fármaco possa induzir à dependência química^{33,34,35,36}.

Existem poucos trabalhos do uso da medicação em pacientes com doença cardiovascular. O estudo de Warrembourg e cols²⁶ incluiu pacientes hipertensos, com an-

gina e com insuficiência ventilatória. O estudo de Luz²⁹ incluiu pacientes hipertensos em uso de diurético. Em ambos os estudos não houve relatos de piora da situação cardiovascular ou do problema pulmonar.

Recomendação: O femproporex tem efeitos colaterais que podem ser tolerados, podendo ser indicado em adultos sem doença cardiovascular ou doenças psiquiátricas associadas (B). É contraindicado em pacientes com distúrbios psiquiátricos e antecedentes de adição, podendo nestes casos levar à dependência química (B). É contraindicado para pacientes com hipertensão arterial não controlada, história de doença cardiovascular, incluindo doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral, arritmias cardíacas e insuficiência cardíaca congestiva (B). Não existem estudos em gestantes ou lactantes.

3. Quais as doses recomendadas e dose máxima (diária) do medicamento?

A maioria dos estudos mostra que a razão benefício/risco é positiva nas doses entre 25mg e 50mg³⁷.

A preparação existente é de ação prolongada, em cápsulas com 25mg de femproporex.

Recomendação: A dose recomendada é de 25mg, administrada durante a manhã (B). Se houver necessidade do aumento da dosagem, recomenda-se que a segunda cápsula não seja administrada após as 16hs (C).

Não existem evidências científicas que comprovem a eficácia e a segurança do uso da medicação em doses superiores a 50mg por dia.

4. Para qual faixa etária a medicação pode ser indicada?

Todos os estudos avaliados envolveram indivíduos adultos.

Não existem evidências científicas da eficácia ou da segurança do uso da medicação em menores de 18 anos e em idosos.

Recomendação: O uso de femproporex pode ser indicado em pacientes com idade entre 18 e 60 anos (B).

Mazindol

1. O Mazindol é eficaz no tratamento da obesidade e do sobrepeso?

O mazindol é um derivado tricíclico, não anfetamínico, que tem ação no SNC, bloqueando a recaptação de noradrenalina nas terminações pré-sinápticas. Foi aprovado como droga anorexígena em 1973.

Na revisão realizada por Bray e Greenway, em 1999, foram incluídos 13 estudos duplos cegos, com duração de no mínimo oito semanas, realizados entre 1972 e 1994. Em relação ao peso inicial, os indivíduos em uso do mazindol perderam de 2,2 a 10,7% a mais (IC 0,5 a 13,8Kg) do que o grupo placebo.³⁸

Inoue e cols trataram um pequeno número de obesos clinicamente severos durante 12 meses. Nas primeiras 12 semanas, os pacientes foram submetidos a uma dieta hipocalórica bem restrita e foram divididos em 2 grupos: um grupo usou 2mg de mazindol por dia e o outro grupo, placebo. Após este período, a dieta foi liberada, mas o tratamento medicamentoso foi mantido por mais 9 meses. O grupo que recebeu mazindol apresentou perda de peso significativamente maior que o grupo placebo e, após seguimento de 12 meses, a perda de peso foi mantida no grupo mazindol em 53% dos pacientes, versus 20% no grupo placebo.³⁹

Estudos com uso de mazindol por 12 meses demonstraram diminuição da pressão arterial sistólica, da glicemia, do colesterol total e dos triglicérides durante o tratamento^{38,39}. Em um estudo com mulheres em uso de mazindol após dieta com baixíssimas calorias, não houve alteração da pressão arterial ou da glicemia, porém houve melhora da sensibilidade à insulina⁴⁰.

Um ensaio clínico duplo cego avaliou pacientes diabéticos e obesos tratados por 12 semanas com a dose de 2mg de mazindol ao dia ou placebo, associados à dieta hipocalórica. Em trinta e sete pacientes que completaram o estudo, a perda média de peso foi de 13,5Kg (22,3%) no grupo que utilizou mazindol, a qual foi significativamente maior que a perda média do grupo placebo, 4,2kg (9,8%). Comparando os dois grupos, após 12 semanas, as reduções da glicemia e da insulina foram semelhantes. No grupo mazindol houve redução do colesterol total, dos triglicérides e da área sobre a curva da insulina, no teste de tolerância à glicose. Já no grupo placebo, apenas os níveis de triglicérides diminuíram significativamente⁴¹.

Recomendação: O mazindol é eficaz no tratamento da obesidade e do sobrepeso **(B)**. Há evidências da redução dos fatores de risco cardiometabólicos, provavelmente dependentes da perda de peso **(B)**.

2. O mazindol é um medicamento seguro para o tratamento da obesidade?

Os principais efeitos colaterais observados foram: boca seca (25%), constipação (22%), náuseas (10%), distúrbios do sono (9%) e tonturas (8%). Quadros de agitação são raros e o potencial de abuso é baixo^{39,42,43}. Há um relato de caso de hipertensão pulmonar após uso de mazindol por 10 semanas⁴⁴.

Não existem estudos de segurança cardiovascular com o medicamento.

Recomendação: O mazindol é um fármaco bem tolerado, não foram evidenciados efeitos colaterais graves nos pacientes tratados com o medicamento **(B)**.

Seu uso pode ser indicado em adultos sem doença cardiovascular ou doenças psiquiátricas associadas **(B)**.

Não existem estudos em gestantes ou lactantes.

3. Quais as doses recomendadas e dose máxima (diária) do medicamento?

Na maioria dos estudos foram utilizadas doses de 1 a 2mg ao dia, dois autores obtiveram melhores resultados com 3mg de mazindol ao dia^{38,39,40,41,45}

No mercado existem comprimidos com 1mg e 2mg de mazindol.

Recomendação: Para o tratamento da obesidade e do sobrepeso, recomenda-se doses de 1 a 3mg de mazindol ao dia. A medicação deve ser tomada uma hora antes das refeições **(B)**.

Não existem evidências científicas que comprovem a eficácia e a segurança do uso da medicação em doses superiores a 3mg por dia.

4. Para qual faixa etária a medicação pode ser indicada?

A maioria dos estudos avaliou adultos entre 18 e 60

anos, e há um estudo em adolescentes maiores de 11 anos, com boa segurança e tolerabilidade.^{39,45}

Recomendação:

O mazindol deve ser indicado para indivíduos adultos de 18 a 60 anos **(B)**. A eficácia e a segurança em adolescentes e idosos ainda não estão bem estabelecidas.

Sibutramina

1. O medicamento é eficaz no tratamento da obesidade e do sobrepeso?

A sibutramina é um inibidor da recaptação da serotonina e da noreadrenalina nas terminações nervosas do SNC, e esta ação tem efeitos anorexígenos e sacietógenos. A diferença média na perda de peso em estudos clínicos de 8 a 12 semanas, 16 a 24 semanas e 44 a 54 semanas com sibutramina foi de -2,8 kg; -6,0 kg; e -4,5kg, em relação aos grupos placebo. Em estudos de 44 a 54 semanas, a proporção de participantes que atingem perda de peso de 5% é cerca de o dobro com sibutramina em relação a placebo (respectivamente, 34% versus 19%) e a proporção dos que atingem perda de peso de 10% é cerca de o triplo com sibutramina em relação ao placebo (respectivamente, 31% versus 12%)⁴⁶.

A sibutramina é eficaz em melhorar parâmetros da síndrome metabólica, como glicemia de jejum, triglicérides e HDLc^{47,48}. Os pacientes diabéticos também se beneficiam com o uso da medicação. Um estudo clínico de alta qualidade, com um ano de duração, documentou reduções nos níveis de glicemia de jejum, hemoglobina glicada, triglicérides e um pequeno aumento no HDLc em participantes que receberam sibutramina, quando comparados aos participantes que receberam placebo⁴⁹. Uma metanálise, com 8 estudos randomizados em 1093 indivíduos obesos com DM tipo 2, demonstrou que o uso da sibutramina, quando comparada ao placebo, favoreceu a redução do peso, da circunferência abdominal, da hemoglobina glicada e dos níveis de glicemia e melhorou o perfil lipídico⁵⁰.

Recomendação: A sibutramina é eficaz no tratamento da obesidade, do sobrepeso e dos componentes da síndrome metabólica, em conjunto com aconselhamento nutricional e incentivo à prática de atividade física **(A)**.

2. É um medicamento seguro para o tratamento da obesidade e do sobrepeso?

Em estudos controlados, 84% dos pacientes tratados com sibutramina relataram algum efeito colateral, comparativamente com 71% dos pacientes recebendo placebo. Os efeitos colaterais mais comuns são: boca seca, obstipação, cefaleia e insônia, que ocorrem em 10 a 20% dos casos.^{51,52} Sintomas como irritabilidade, ansiedade, náuseas e taquicardia são menos frequentes. Não há evidências de que a sibutramina cause anormalidades valvulares ou hipertensão pulmonar.

O uso da sibutramina promove variações médias de -1,6 a +5,6 mmHg na pressão arterial. As diferenças médias na pressão arterial sistólica e diastólica, usando dados de estudos clínicos de alta qualidade documentados em metanálise, foram, respectivamente, de -0,2 e +1,6 mmHg em um estudo de 8 a 12 semanas; -1,6 a +5,6 e -0,8 a +1,7 mmHg em estudos de 16 a 24 semanas e +4,6 e +2,8 mmHg em um estudo de um ano em diabéticos tipo 2 tomando metformina^{46,48,53,54,55}. Em pacientes hipertensos, aumentos discretos da frequência cardíaca (4 a 5 batimentos por minuto) foram observados⁵².

O estudo SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular Morbidity/Mortality Outcomes in Overweight or Obese Subjects at Risk of a Cardiovascular Event*) incluiu cerca de 10.000 pacientes com sobrepeso ou obesidade, com 55 anos a 69 anos de idade ou mais, história de doença cardiovascular (sem evento agudo recente) ou diabetes tipo 2, mais um fator de risco cardiovascular adicional. Os pacientes foram designados, aleatoriamente, para receber placebo ou sibutramina, além dos cuidados não farmacológicos. Eventos cardiovasculares ocorreram em 11,4% dos pacientes em uso de sibutramina e em 10% dos pacientes usando placebo. O aumento do risco de eventos cardiovasculares ocorreu apenas nos pacientes com história de doença cardiovascular e não ocorreu nos pacientes diabéticos tipo 2 sem história de doença cardiovascular⁵⁶.

Inventário de Pesquisa de Adição, com doses de 20 e 30 mg de sibutramina comparadas com doses de 20 e 30mg de dexanfetamina e placebo, em voluntários usuários eventuais de drogas, demonstrou que a sibutramina não apresentou diferença em relação ao placebo, enquanto que a dexanfetamina apresentou efeitos estimulantes e euforizantes estatisticamente diferentes do placebo⁵⁷. Estudo de psicofarmacologia demonstrou que a sibutramina, mesmo administrada em doses de 2 a 5 vezes maior que a dose terapêutica, é desprovida de potencial

de abuso e dependência⁵⁸.

Não existem estudos em gestantes ou lactantes.

Recomendação: A sibutramina é uma medicação bem tolerada, indicada para o tratamento da obesidade e do sobrepeso quando associado a comorbidades da obesidade ou aumento da circunferência abdominal **(A)**.

Em pacientes hipertensos, sua administração deve ser acompanhada com controles constantes dos níveis pressóricos e da frequência cardíaca **(A)**.

Recomendação: A sibutramina é contraindicada em pacientes com história de doença cardiovascular, incluindo doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório, arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial periférica ou hipertensão não controlada (acima de 145/90 mmHg) **(A)**.

Não há evidências de contraindicação da sibutramina para diabéticos tipo 2 sem quadro clínico de doença coronariana **(A)**.

A sibutramina é desprovida de potencial de abuso e dependência **(B)**.

3. Quais as doses recomendadas e dose máxima (diária) do medicamento?

As doses habituais da sibutramina são de 10mg e de 15mg ao dia e estão amplamente documentadas⁴⁶.

Em um estudo multicêntrico, 1047 pacientes foram randomizados para receber placebo ou 1, 5, 10, 15, 20 ou 30mg de sibutramina diariamente, durante 6 meses. A perda de peso foi proporcional à dose recebida, sendo de 1% no grupo placebo e de 9,5% no grupo que recebeu 30mg. Cabe ressaltar que os eventos adversos também foram dose-dependentes⁴⁷.

Existem quatro estudos clínicos que utilizaram a dosagem de 20mg de sibutramina versus placebo^{48,59,60,61} e um estudo clínico de alta qualidade, de dois anos de duração, avaliando a perda de peso e manutenção da perda de peso com doses de 10 a 20mg de sibutramina, versus placebo⁶².

A sibutramina está disponível em cápsulas de 10mg e de 15mg.

Recomendação: A sibutramina pode ser usada

em doses de 10 ou 15mg por dia, pela manhã **(A)**. E, na dose máxima de 20mg por dia, em casos selecionados **(B)**.

Não existem evidências científicas que comprovem a segurança do uso de doses diárias acima de 20mg de sibutramina.

4. Qual é a faixa etária em que a medicação pode ser utilizada?

Todos os estudos discutidos acima, que demonstraram a eficácia e a segurança da medicação, foram feitos em adultos com até 69 anos.

Um estudo, com duração de um ano, com doses de 5 a 15mg de sibutramina por dia e terapia cognitivo-comportamental, controlado por placebo, foi conduzido em cerca de 500 adolescentes, com idades entre 12 e 16 anos. O tratamento com sibutramina foi superior ao placebo, nas variações de IMC, peso, circunferência abdominal, níveis de triglicerídeos, insulina e HDLc.⁶³ No Brasil, outro estudo, com 6 meses de duração, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, em 60 adolescentes obesos, com idade entre 14 e 17 anos, demonstrou que os indivíduos que usaram 10mg de sibutramina por dia, perderam 10.3 ± 6.6 kg, enquanto o grupo placebo, 2.4 ± 2.5 kg. Nenhum paciente abandonou o estudo por efeitos colaterais, não foram observadas diferenças nos níveis pressóricos, na frequência cardíaca ou nos parâmetros ecocardiográficos entre os grupos⁶⁴. Um estudo aberto, com uso de sibutramina em 14 pacientes adolescentes com hipopituitarismo, demonstrou perda de pelo menos 5% do peso, em quase todos os pacientes, e de mais que 10% do peso, em 60%⁶⁵. Nos adolescentes que respondem ao tratamento com sibutramina, os efeitos cardiovasculares são mínimos e muito bem tolerados⁶⁶. Uma metanálise documentou seis estudos em adolescentes com sibutramina (incluindo dois dos acima descritos, ref. 58 e 59)⁶⁷. Em todos os estudos publicados, o IMC dos participantes estava acima de 95% no início do tratamento, e a idade mínima, para participação, variou de 12 a 14 anos. Com doses de 5 a 15mg de sibutramina, houve reduções do peso e do IMC em relação ao uso do placebo ou aos valores anteriores ao tratamento. Os efeitos colaterais foram leves e, em apenas um estudo, foi observada tendência de elevações da pressão arterial e da frequência cardíaca⁶⁷.

Recomendação: A sibutramina está indicada para adultos até 69 anos de idade **(A)**. A sibutramina

tramina pode ser uma opção terapêutica nos casos de obesidade resistente ao tratamento não farmacológico, a partir dos 12 anos de idade, na ausência de hipertensão não controlada ou distúrbios psiquiátricos **(A)**.

Orlistate

1. O medicamento é eficaz no tratamento da obesidade e sobrepeso?

O orlistate tem ação intestinal, age inibindo lípases pancreáticas, reduzindo em 30% a absorção das gorduras ingeridas, que são eliminadas com a excreção fecal. Menos do que 1% do medicamento é absorvido e não há ação em SNC.

Em metanálise publicada em 2007, o orlistate reduziu o peso corporal em -2,9kg (IC - 2,5kg a 3,2kg em 15 estudos) ou 2,9% (IC - 2,5% a 3,4% em 13 estudos) mais que o placebo e aumentou o número de participantes que obtiveram uma perda de peso maior que 5 ou 10% do peso inicial em 21% (IC - 18% a 24% em 14 estudos) e 12% (IC - 9 a 14%, em 13 estudos) respectivamente⁶⁸. De acordo com esta publicação, comparado com placebo, o orlistate reduziu circunferência abdominal, IMC, pressões arteriais sistólica e diastólica, glicemia de jejum, hemoglobina glicada, colesterol total e colesterol LDL (LDLc) em pacientes com DM tipo 2. Em indivíduos não diabéticos, houve redução da glicemia de jejum em quatro de seis estudos.

No estudo XENDOS (*Xenical in prevention of diabetes in obese subjects study*)⁶⁹, com duração de 4 anos e mais de 3000 pacientes, o grupo tratado com orlistate, em relação ao grupo placebo, obteve redução significativa do peso no primeiro ano (10,6 kg vs. 6,2 kg) e após quatro anos (5,8kg vs. 3,0kg). Analisando os resultados dos pacientes que permaneceram no estudo (52% do grupo orlistate e 34% do grupo placebo), os resultados são ainda mais expressivos. A redução de peso no primeiro ano, no grupo que usou orlistate foi de 11,4 kg e do grupo placebo, 7,5kg. Em 4 anos a diferença foi de, 6,9 kg vs 4,1kg. Além disso, nos pacientes que usaram a droga ativa em relação ao placebo houve reduções maiores dos níveis de colesterol total (8,8% vs 1,3%), LDLc (11,4% vs. 1,6%) e dos valores de circunferência abdominal (9,6% vs. 7,0%). O desfecho primário do estu-

do era a avaliação do risco da evolução para DM tipo 2. Após 4 anos, a incidência cumulativa de DM tipo 2 foi de 9% no grupo placebo e de 6,2% no grupo com orlistate, correspondendo a redução de risco de 37,3%. Se considerarmos somente os pacientes que tinham intolerância à glicose, com o orlistate associado a mudanças no estilo de vida, a incidência cumulativa de DM2 após 4 anos foi de 8,3% no grupo orlistate, versus 14,2% no grupo placebo, correspondendo a 52% de diminuição de risco.

Em uma avaliação *pós-marketing*, com 15.549 pacientes (XXL) em uso de orlistate durante 7 meses, a média da perda de peso foi de 10,7kg e a diminuição do IMC foi de 3,76kg/m².⁷⁰ Destes pacientes, 87% obtiveram uma redução maior que 5% do peso inicial e 50% perderam mais do que 10% do peso inicial. Houve redução nas circunferências abdominal e do quadril (-7,0% e -5,1%, respectivamente). Além disso, houve melhora importante das comorbidades. A redução no LDLc e o aumento no HDLc levaram a uma diminuição de 15,4% na razão LDL/HDL. A pressão arterial sistólica reduziu 8,7mmHg; a diastólica, 5,1mmHg; e a glicemia, 7,5%. Nos pacientes dislipidêmicos houve redução do colesterol total (14%), do LDLc (14%) e dos triglicérides (18%) e aumento do HDLc (13%).

Recomendação: O orlistate, associado ao aconselhamento nutricional e à prática de atividade física, é eficaz no tratamento da obesidade, do sobrepeso e da síndrome metabólica **(A)**.

2. É um medicamento seguro para o tratamento da obesidade e do sobrepeso?

O Estudo XENDOS analisou a segurança do orlistate⁶⁹. A incidência de eventos adversos sistêmicos foi semelhante entre os grupos placebo e orlistate. O percentual de desistência do estudo por evento adverso foi de 4% no grupo placebo e de 8% no grupo orlistate. No segundo grupo, houve maior incidência de eventos colaterais relacionados ao trato gastrointestinal (variando de 15 a 30%), sendo a maioria de leve a moderada intensidade. Os sintomas mais comuns foram fezes amolecidas, presença de óleo nas fezes, urgência fecal, incontinência fecal, flatulência e, menos frequentemente, dores abdominais e retais. Estes sintomas ocorrem mais no início do tratamento, são reduzidos com a continuidade do mesmo e também com a redução da quantidade de gordu-

ra ingerida. Com relação a vitaminas lipossolúveis, não houve redução abaixo dos valores recomendados, apesar de ter havido diferença significativa entre os grupos.

Na metanálise descrita previamente os efeitos adversos sistêmicos não foram mencionados⁶⁸.

Por ser uma droga pouco absorvida pelo TGI, o orlistate apresenta algumas interações farmacológicas, entre elas, com amiodarona, varfarina e ciclosporina.

Após o uso por 40 milhões de pessoas, o FDA pronunciou um alerta sobre uma eventual relação de insuficiência hepática aguda severa e orlistate. Foram constatados 12 casos de lesão hepática em pacientes em uso de orlistate 120mg e 1 caso em uso de orlistate 60mg. Não foi estabelecida relação causal com a medicação e o alerta foi feito para um maior cuidado de médicos e pacientes com os sinais e sintomas referentes a essa patologia⁷¹.

Não existem estudos em gestantes ou lactantes.

Recomendação: O orlistate é um medicamento seguro para o tratamento da obesidade, sobrepeso e SM. A medicação não deve ser utilizada em pacientes com síndrome de má absorção crônica, colestase, ou em pacientes em uso de amiodarona, varfarina ou ciclosporina **(A)**.

3. Quais as doses recomendadas e dose máxima (diária) do medicamento?

Van Gaal et al⁷² conduziu um estudo duplo cego, com 676 pacientes, com duração de 24 semanas, para avaliar a dose ótima do orlistate (*Orlistat Dose-Ranging Study Group*), no qual foram avaliados placebo, doses de 30, 60, 120 e 240mg de orlistate, 3 vezes ao dia. A média de perda de peso, após 6 meses, foi maior no grupo tratado com 120mg de orlistate (9,8%) comparada a 6,5% do grupo placebo, 8,5%, 8,8% e 9,3% nos grupos tratados com 30mg, 60mg e 240mg de orlistate, respectivamente. A porcentagem de pacientes que perdeu mais que 10% do peso inicial foi de 19% no grupo placebo, seguido de 28% nos grupos 30mg e 60mg, 37% no grupo 120mg e 38% no grupo 240mg. Os efeitos adversos, principalmente os gastrointestinais, associados ao uso de orlistate, foram de leve a moderada intensidade. Doses maiores que 120mg, 3 vezes ao dia, não aumentaram a eficácia da droga e produziram aumento progressivo dos efeitos adversos.

O orlistate é utilizado no mundo todo, desde o final da década de 90, nas doses de 120mg, 3 vezes ao dia, nas

principais refeições. Estudos clínicos em indivíduos com sobrepeso e obesos indicam que doses de 60mg de orlistate, 3 vezes ao dia, nas principais refeições, promovem uma perda de peso de aproximadamente 85% da dose de 120mg^{73,74,75}. Em 2006 o FDA aprovou nos Estados Unidos o uso de orlistate 60mg 3 vezes ao dia, sem a necessidade de prescrição médica. Esta dosagem de orlistate também foi aprovada na Europa.

Recomendação: O orlistate deve ser utilizado 3 vezes ao dia, antes ou até uma hora após as principais refeições, em cápsulas de 120mg **(A)** e de 60mg **(A)**.

Indivíduos que ingerem pouca gordura no café da manhã podem utilizar o orlistate apenas no almoço e no jantar **(C)**.

4. Qual é a faixa etária em que a medicação pode ser utilizada?

A maioria dos estudos com o uso de orlistate que avaliaram a eficácia e segurança do medicamento foram feitos com indivíduos adultos.

Chanoine et al⁷⁶ realizaram um estudo duplo cego, randomizado, placebo controlado, com 539 indivíduos obesos na faixa etária de 12 a 16 anos. No final de um ano, o grupo tratado com orlistate diminuiu o IMC em 0,55kg/m² e o grupo placebo aumentou o IMC em 0,31kg/m². Não houve diferença entre os dois grupos no desenvolvimento puberal e, apesar de ter havido uma redução significativa da massa gorda no DEXA (-2,53kg vs. -0,6kg; p<0,03), não houve alteração da massa magra e da massa óssea nesses pacientes. Foram dosadas vitaminas lipossolúveis (A, D e E) e não houve diferença significativa entre os grupos. Cabe ressaltar que os pacientes tomaram suplementos multivitamínicos durante o estudo.

Outros estudos também mostraram a boa eficácia e tolerabilidade do uso da medicação em adolescentes⁷⁷.

Em diversos países do mundo, como EUA, China, Cuba e países da União Europeia este fármaco é liberado para crianças e adolescentes acima de 12 anos⁷⁸.

Recomendação: O orlistate pode ser utilizado a partir dos 12 anos **(A)**. Também é recomendado que, durante o tratamento em adolescentes, o monitoramento da vit. D seja feito^{62,77}.

ASSOCIAÇÃO DE MEDICAÇÕES

Pode haver combinação do uso de duas ou mais drogas antiobesidade?

O orlistate, sendo um medicamento que não tem ação central, pode ser associado às demais drogas antiobesidade.

A combinação de sibutramina com orlistate é utilizada por 14% dos especialistas nos Estados Unidos⁷⁹. Dois estudos abertos compararam a perda de peso com sibutramina, orlistate e associação dos dois fármacos. Concluíram que, em relação à redução de peso, a combinação de sibutramina com orlistate foi mais efetiva do que a monoterapia com orlistate, mas não foi superior ao uso da sibutramina isoladamente^{80,81}. Outro estudo aberto, usando a combinação de sibutramina e orlistate mais aconselhamento nutricional, em 446 pacientes em nosso meio, documentou uma perda de peso, em 6 e 12 meses, de 9,9% e 13,4% para mulheres e de 8,7% e 12,3% para homens, resultados considerados superiores, quando comparados com os encontrados nos estudos clínicos realizados com as medicações isoladamente⁸².

Não há estudos avaliando a associação do mazindol com outros medicamentos antiobesidade. Também não há estudos sobre associação do uso de sibutramina com derivados anfetamínicos, nem dos derivados anfetamínicos entre si.

Recomendação: O orlistate pode ser utilizado em associação com a sibutramina **(C)** e possivelmente também pode ser associado ao femproporex e à anfepramona **(D)**.

Qualquer associação entre medicações antiobesidade com ação central está contraindicada, sendo esta prática vedada pelo Conselho Federal de Medicina⁸³.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A obesidade é uma doença crônica. O tratamento medicamentoso não cura a obesidade, mas pode controlar a doença e diminuir as comorbidades.

É considerada boa resposta terapêutica:

- a perda de 1% de peso por mês, nos primeiros 3 meses, atingindo pelo menos a redução de 5% do peso corporal em 3 a 6 meses;

- a melhora dos fatores de risco presentes no início do tratamento;
- a manutenção sustentada desta perda de peso, com variação igual ou menor a 3 % do peso atingido durante o tratamento⁸⁴.

As expectativas do médico e do paciente devem ser realistas. Na maioria das intervenções (não cirúrgicas) que visam emagrecimento, a perda máxima de peso ocorre aproximadamente aos seis meses de tratamento e, após este período, o efeito terapêutico é avaliado pela manutenção do peso perdido. Se o paciente em tratamento medicamentoso, após a perda de peso máxima, mantém o peso perdido na vigência da medicação, a descontinuação do fármaco poderá conduzir à recuperação do peso perdido.

Nos casos em que a resposta ao tratamento é satisfatória, a manutenção da terapêutica medicamentosa por longo tempo deve ser considerada.

No entanto, se as metas mencionadas não forem atingidas, ou se o paciente começar a recuperar o peso perdido, na vigência da medicação, orienta-se a substituição da medicação. O aumento das doses acima das máximas recomendadas agrava os efeitos adversos dos fármacos, sem beneficiar o paciente.

Não existe droga 100% eficaz, nem totalmente segura. Os tempos máximos de estudos com medicamentos foram de 5 anos com a sibutramina e de 4 anos com orlistate. Os medicamentos catecolaminérgicos estão no mercado há 40 anos e foram lançados no mercado em uma época na qual períodos de avaliação tão longos não eram exigidos. Na prática clínica, entretanto, têm se mostrados seguros e eficazes, quando bem indicados.

Não há evidências científicas da eficácia e segurança do uso de formulações magistrais para o tratamento da obesidade e sobrepeso.

A razão benefício/risco é ampliada quando o tratamento medicamentoso da obesidade é feito por médicos habilitados e com vasto conhecimento sobre a doença e sobre os fármacos disponíveis.

RECOMENDAÇÕES FINAIS

A sibutramina e o orlistate são considerados medicamentos de primeira linha para o tratamento crônico da obesidade e do sobrepeso (A).

Quando houver contraindicações para o uso das medicações acima, ou ausência de resposta aos mesmos, os medicamentos catecolaminérgicos podem ser usados para o tratamento da obesidade e do sobrepeso, desde que observados todos os pontos críticos já analisados (C).

Recomenda-se que sejam utilizados os medicamentos industrializados disponíveis no mercado (A).

Recomenda-se, fortemente, que o tratamento farmacológico da obesidade e do sobrepeso, em qualquer faixa

etária, seja feito por médicos com experiência no manejo da doença e com conhecimento dos mecanismos e efeitos adversos dos medicamentos (A).

E finalmente, para sucesso no tratamento da obesidade e do sobrepeso, independente do medicamento escolhido, é obrigatório a manutenção das medidas não farmacológicas, com a orientação dietoterápica, incentivo à prática de atividade física e às mudanças no estilo de vida.

Referências Bibliográficas

1. Projeto Diretrizes AMB-CFM – www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/texto_introdutorio.pdf
2. Pesquisa do Orçamento Familiar – IBGE, 2008-2009 – www.ibge.gov.br
3. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodrigues C, Heath Jr CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1097-105.
4. Jeffreys M, McCarron P, Gunnell D, McEwen J, Smith GD. Body mass index in early and mid-adulthood, and subsequent mortality: a historical cohort study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27:1391-7.
5. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008; 359:2105,20.
6. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization, 2000.p256:WHO Obesity Technical Report Series, n.284
7. Alberti KGMM, ZimmetP, Shaw J Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation *Diabet. Med.* 2006;23, 469–80 .
8. Carneiro G, Faria AN, Ribeiro Filho FF, Guimaraes A, Lerario D, Ferreira SR ET AL. Influence of body fat distribution on the prevalence of arterial hypertension and other cardiovascular risk factors in obese patients. *Rev Assoc Med Bras* 2003; 49:306-11.
9. Molarius A, Seidell JC, Sans S, Tuomilehto J, Kuulasmaa K. Varying sensitivity of waist action levels to identify subjects with overweight or obesity in 19 populations of the WHO MONICA Project. *J Clin Epidemiol* 1999; 52:1213-24.
10. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA* 1998; 280:1843-8.
11. NIH. National Heart Lung and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. The Evidence Reports. *Obes Res* 1998; 6: 53S.
12. Bray G Drug therapy of obesity. Official reprint from upToDate® , www.uptodate.com © 2010 UptoDate®
13. Blackburn G. Effect of degree of weight loss on health benefits. *Obes Res* 1995; 3 211s– 6s.
14. de Leiva A. What are the benefits of moderate weight loss? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106: 10–13.
15. Klein S. Outcome success in obesity. *Obes Res* 2001; 9: 354S–358S.
16. Colman E. Anorectics on trial: a half century of federal regulation of prescription appetite suppressants. *Ann Intern Med.* 2005;143:380-5.
17. Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, Hilton L, Suttrop M, Solomon V, Shekelle PG, Morton SC. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med.* 2005 ;142:532-46.
18. Mckay RH. Long-term use of diethylpropion in obesity. *Curr Med Res Opin* 1973; 1:489-93.
19. Cercato C, Roizenblatt VA, Leança CC, Segal A, Lopes Filho AP, Mancini MC, Halpern A. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. *Int J Obes (Lond).* 2009;33:857-65.
20. Seedat YK, Reddy J. Diethylpropion hydrochloride (Tenuate Dospan) in combination with hypotensive agents in the treatment of obesity associated with hypertension. *Curr Ther Res Clin Exp.* 1974;16:398-413.
21. Russek HI. Control of obesity in patients with angina pectoris: a double-blind study with diethylpropion hydrochloride. *Am J Med Sci.* 1966;251:461-4.
22. Cohen S. Diethylpropion (tenuate): an infrequently abused anorectic. *Psychosomatics.* 1977;18:28-33.
23. Cohen PA. Imported fenproporex-based diet pills from Brazil: a report of two cases. *J Gen Intern Med.* 2009;24(3):430-3.
24. Bray GA. Drug treatment of obesity. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 1999 ;13(1):131-48
25. Horie NC, Cercato C, Mancini MC, Halpern A. Long-term pharmacotherapy for obesity in elderly patients: a retrospective evaluation of medical records from a specialized obesity outpatient clinic. *Drugs Aging.* 2010;27:497-506.
26. Warembourg JL, Jaillard J. Expérimentation clinique du fenproporex dans le traitement des obésités. A propos de 40 observations. *Lille Médical* 196813 (supl 3): 273- 6..
27. Campos F. Tratamiento de la obesidad con un nuevo fármaco lipolítico y anorexígeno: el fenproporex. *Lab Roussel Amor Gil, Madrid,* 1970.
28. Mortes JN. Contribución al estudio de um nuevo fármaco lipolítico anorexígeno: El fenproporex. *Folia Clinica Internacional* 1973.;23: 134-51.
29. Luz P. Resultados terapêuticos do femproporex no obeso ambulatorial. *A Folha Médica* 1974;68: 351-4.
30. Dinato MC, Fraige Filho F, Medeiros Neto G. Aspectos metabólicos do tratamento da obesidade com anorexígeno de ação prolongada. *A Folha Médica* 1975;71 : 155-9.
31. Chiorboli E, Scazufca AV. Emprego clínico de nova forma farmacêutica no tratamento da hiperorexia na obesidade exógena. *A Folha Médica* 1975;71 , 425-30
32. Zaragoza RM, López ML, Villaneuva SL, Ortiz RA, Villanueva GL. Efficacy and safety of slow-release fenproporex for the treatment of obesity. *Rev Mex Cardiol.* 2005;16:146–54.
33. Pélisser-Alicot AL, Piercecchi-Marti M, Bartoli C, et al. Abusive prescription of psychostimulants: a study of two cases. *J Forensic Sci.* 2006; 51:407–10.
34. Cody JT, Valtier S, Stillman S. Amphetamine and fenproporex levels following multidose administration of fenproporex. *J Anal Toxicol.* 1999;23:187–94.
35. Carlini EL, Nappo SA. The pharmacovigilance of psychoactive medications in Brazil. *Rev Bras Psiquiatr.* 2003;25:200–5.

36. United Nations International Narcotics Control Board. Report of the International Narcotics Control Board for 2007 (E/INCB/2007/1). Available at: <http://www.incb.org/incb/annual-report-2007.html>. Accessed November 17, 2008.
37. Halpern A; Mancini M. Treatment of obesity. An update on anti-obesity medications. *Obesity Review* 4: 25-42, 2003
38. Bray GA, Greenway, FL. Current and Potential Drugs for Treatment of Obesity. *Endocrine Reviews* 1999; 20:805-75.
39. Inoue S; Egawa M, et al. Clinical and basic aspects of an anorexiant, mazindol, as an anti-obesity agent in Japan. *Am J Nutr* 1992; 55 : 199-202.
40. Nishikawa T, Lisuka T, et al. Effect of mazindol on body weight and insulin sensitivity in severely obese patients after a very-low-calorie diet therapy. *Endocr J* 1996 dec 43 (6): 671-7.
41. Slama G, Selmi A, Hauteclouverture M, Tchobroutsky G. Double blind clinical trial of mazindol on weight loss blood glucose, plasma insulin and serum lipids in overweight diabetic patients. *Diabete Metab* 1978, sep;43): 193-9.
42. Inoue, S. Clinical studies with mazindol. *Obes Res* 1995 , suppl4: 549-552.
43. Stahl, KA; Imperiale, TF. An Overview of the Efficacy and Safety of Fenfluramine and Mazindol in the Treatment of Obesity. *Arch Fam Med* 1993 out 2 (10): 1033-8.
44. Hagiwara M, Tsuchida A, Hyakkoku M, et al. Delayed onset of pulmonary hypertension associated with an appetite suppressant, mazindol: a case report. *Jpn Circ* 2000;64:218-21.
45. Sharma RK, Collip, PJ, et al. Clinical evaluation of the anorexic activity and safety of 42-548 in children. *Clin Pediatr* 1973, 12: 145-9.
46. Arterburn DE, Crane PK, Veenstra DL. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2004;164:994-1003.
47. Bray, GA, Blackburn, GL, Ferguson, JM, et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* 1999; 7:189.
48. Fujioka K, Seaton TB, Rowe E, et al. Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2000;2:175-87.
49. McNulty SJ, Ur E, Williams G. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. *Diabetes Care* 2003;26:125-31.
50. Vettor, R, Serra, R, Fabris, R, et al. Effect of sibutramine on weight management and metabolic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of clinical studies. *Diabetes Care* 2005; 28:942.
51. Nisoli E, Carruba MO. An assessment of the safety and efficacy of sibutramine, an anti-obesity drug with a novel mechanism of action. *Obes Rev* 2000;1:127-39.
52. Siebenhofer A, Horvath K, Jettler K, Berg-hold A, Stich AK, Matyas E, Pignitter N, Siering U. Long-term effects of weight-reducing drugs in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3:CD007654.
53. Hazenberg BP. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of sibutramine in obese hypertensive patients. *Cardiology*. 2000;94:152-158.
54. Zannad F, Gille B, Grentzinger A, et al. Effects of sibutramine on ventricular dimensions and heart valves in obese patients during weight reduction. *Am Heart J*. 2002;144:508-15.
55. Serrano-Rios M, Melchionda N, Moreno-Carretero E. Role of sibutramine in the treatment of obese type 2 diabetic patients receiving sulphonylurea therapy. *Diabet Med*. 2002;19:119-24.
56. James WPT, Caterson ID, Coutinho W, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med*. 2010;363:905-17.
57. Cole JO, Kaiser PE, deHaan H. Sibutramine hydrochloride: evaluation of abuse potential. *Obes Res* 1993 ;1(Suppl2) :118S.
58. Schuh LM, Schuster CR, Hopper JA, et al. Abuse liability assessment of sibutramine, a novel weight control agent. *Psychopharmacology* 2000;147:339-46.
59. Dujovne CA, Zavoral JH, Rowe E, Mendel CM. Effects of sibutramine on body weight and serum lipids: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in 322 overweight and obese patients with dyslipidemia. *Am Heart J* 2001;142:489-97.
60. Sramek JJ, Leibowitz MT, Weinstein SP, et al. Efficacy and safety of sibutramine for weight loss in obese patients with hypertension well controlled by β -adrenergic blocking agents: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *J Hum Hypertens*. 2002;16:13-19.
61. Weintraub M, Rubio A, Golik A, Byrne L, Scheinbaum ML. Sibutramine in weight control: a dose-ranging, efficacy study. *Clin Pharmacol Ther*. 1991;50:330-337.
62. James WPT, Astrup A, Finer N, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. *Lancet*. 2000;356:2119-25.
63. Berkowitz RI, Wadden TA, Tershakovec AM, et al. Behavior therapy and sibutramine for the treatment of adolescent obesity: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 2003; 289:1805-12.
64. Godoy-Matos AF, Carraro L, Vieira A, et al. Treatment of obese adolescents with sibutramine: a randomized, double-blind, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1460-5.
65. Mersebach H, Klose M, Svendsen OL, et al. Combined dietary and pharmacological weight management in obese hypopituitary patients. *Obes Res*. 2004;12:1835-43.
66. Daniels SR, Long B, Crow S et al. Cardiovascular Effects of Sibutramine in the Treatment of Obese Adolescents: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Pediatrics* 2007; 120:147-57.
67. Rogovik AL, Chanoine J-P, Goldman RD. Pharmacotherapy and weight-loss supplements for treatment of pediatric obesity. *Drugs* 2010; 70 (3): 335-46.
68. Rucker D. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ*. 2007 ; 335(7631): 1194-9.
69. Torgerson JS. Xenical in the prevention of

- Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diab. Care.* 2004 ; 27: 155-161.
70. Wirth A. Reduction of body weight and comorbidities by orlistat: The XXL – Primary Health Care Trial. *Diab.Obes.Metab* 2005; 7: 21-7.
 71. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Post-marketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213038.htm>.
 72. Van Gaal L. Efficacy and tolerability of orlistat in the treatment of obesity: a 6-month dose-ranging study. Orlistat Dose-Ranging Study Group. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54:125-32.
 73. Rossner S. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. *Obes Res* 2000;8:49-61.
 74. Hauptman J. Orlistat in the long-term treatment of obesity in the primary care setting. *Arch Fam Med* 2000;9:160-7.
 75. Anderson J W. Low-dose orlistat effects on body weight of mildly to moderately overweight individuals: a 16 week, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Pharmac.* 2006;40:1717-23.
 76. Chanoine JP. Effect of Orlistat on Weight and Body Composition in Obese Adolescents: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005; 293(23): 2873-2883
 77. Bogarin et al. Efficacy, safety and tolerability of orlistat, a lipase inhibitor, in the treatment of adolescent weight excess. *Therapy* 2009; 6: 23-30.
 78. August GP, Caprio S, Fennoy I et al. Prevention and Treatment of Pediatric Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Based on Expert Opinion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008, 93:4576-99 .
 79. Bray, G.A. Is new hope on the horizon for obesity? *Lancet* 2008, 372, 1859–60.
 80. Kaya A, Aydin N, Topsever P, et al. Efficacy of sibutramine, orlistat and combination therapy on short-term weight management in obese patients. *Biomed Pharmacother.* 2004, 58, 582–7.
 81. Sari R, Balci MK, Cakir M, et al. Comparison of efficacy of sibutramine or orlistat versus their combination in obese women. *Endocr Res.* 2004, 30, 159–67.
 82. Halpern A, Pepe RB, Monegaglia AP, et al. Efficacy and tolerability of the association of sibutramine and orlistat for 6 months in overweight and obese patients. *J Obes.* 2010, doi:10.1155/2010/602537.
 83. Resolução do Conselho Federal de Medicina Nº. 1477/97: http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/1997/1477_1997.htm (acessada em 22/08/2010).
 84. Stevens J, Truesdale KP, McClain JE, Cai J. The definition of weight maintenance. *Int J Obes,* 2006; 30: 391-99.