

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO  
ENSINO MÉDIO INTEGRADO AO ENSINO TÉCNICO EM ANÁLISES CLÍNICAS

Simone Freitas Nepomuceno Campos

USO DE SIBUTRAMINA PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE: a legislação é  
coerente com os efeitos do medicamento?

Rio de Janeiro

2012

Simone Freitas Nepomuceno Campos

USO DE SIBUTRAMINA PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE: a legislação é  
coerente com os efeitos do medicamento?

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Escola Politécnica de Saúde Joaquim  
Venâncio como requisito parcial para  
aprovação no curso técnico de nível médio em  
saúde com habilitação em Análises Clínicas.

Orientador: Daniel Santos Souza

Rio de Janeiro

2012

Simone Freitas Nepomuceno Campos

USO DE SIBUTRAMINA PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE: a legislação é  
coerente com os efeitos do medicamento?

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Escola Politécnica de Saúde Joaquim  
Venâncio como requisito parcial para  
aprovação no curso técnico de nível médio em  
saúde com habilitação em Análises Clínicas.

Aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

Mestre Daniel Santos Souza – EPSJV

---

---

Mestre Flávio Henrique Marcolino da Paixão - EPSJV

Ray Luiza Soares Salgado Müller – EPSJV

---

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Daniel Santos Souza por ter aceitado o meu convite para orientação, ter colaborado para este trabalho e por me auxiliar nos momentos mais desesperadores.

A todos os professores que, direta ou indiretamente, me mostraram o que é ser um bom profissional e o quanto os professores podem fazer a diferença na vida de seus alunos.

À minha família por compreender as minhas dificuldades e fazer tudo o que estava ao alcance para me ajudar na caminhada destes três anos de ensino médio.

A todos os amigos que, assim como eu, sofreram, cresceram e se descobriram durante o árduo processo que é a formação pessoal e profissional.

Em especial, às minhas amigas Andressa Ribeiro da Cunha e Carolina Tomari Cappeti Porto, com as quais tive o prazer de vivenciar as melhores experiências do meu ensino médio.

À Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio pela minha formação profissional em saúde.

Ao CNPq pelo apoio financeiro.

*“Saúde não significa apenas não estar doente,  
mas alcançar o estado de satisfação e  
plenitude consigo próprio e com a vida.”  
(Telma B. Tavares, Simone M. Nunes  
e Mariana de O. Santos)*

## RESUMO

A obesidade é uma doença caracterizada pelo acúmulo anormal ou excessivo de tecido adiposo no organismo que apresenta prejuízos à saúde do indivíduo. O tratamento contra obesidade pode ser realizado através de medidas não farmacológicas, intervenção cirúrgica ou uso auxiliar de medicamentos. O tratamento farmacológico é adotado quando as mudanças tanto nos hábitos alimentares quanto na vida sedentária não são eficazes para a perda de peso. As substâncias empregadas no tratamento farmacológico têm como objetivo inibir ou diminuir a acumulação de gordura no organismo. Dentre tais substâncias, destaca-se a sibutramina por ser, atualmente, um dos medicamentos mais indicados para o tratamento farmacológico da obesidade. A sibutramina (cloridrato de sibutramina monoidratado) é uma substância sacietógena que atua nas células neuronais do Sistema Nervoso Central (SNC), estimulando a saciedade através da inibição da recaptação da serotonina, da norepinefrina e, em menor escala, da dopamina. No momento, é o único medicamento anti-obesidade com ação psicoativa disponível no Brasil para o tratamento farmacológico da obesidade. O principal argumento para recomendar a retirada de medicamentos e fórmulas magistrais que contenham sibutramina é de que a substância em questão não foi eficaz para a redução de peso e para a redução de comorbidades associadas à obesidade. Apesar dos resultados de SCOUT e da sua repercussão na União Européia e nos Estados Unidos, com a suspensão da comercialização do medicamento, a legislação brasileira ainda aprova a utilização do medicamento para o tratamento farmacológico da obesidade.

Palavras-chave: obesidade, sibutramina, legislação.

**LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

Ilustração 1 Mapa da prevalência estimada da obesidade ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/ m}^2$ ), Homens, Idade 30+, 2010.....	16
Ilustração 2 Mapa da prevalência estimada da obesidade ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/ m}^2$ ), Mulheres, Idade 30+, 2010.....	16
Ilustração 3 Esquema representativo do mecanismo de ação dos fármacos anorexígenos com exceção do rimonabanto.....	28
Ilustração 4 Fórmula estrutural dos enantiômeros da sibutramina.....	30
Ilustração 5 Estrutura química do cloridrato de sibutramina monohidratado.....	31
Ilustração 6 Efeitos da sibutramina.....	33
Ilustração 7 Estrutura química dos metabólitos M1 e M2, respectivamente, do cloridrato de sibutramina monohidratado.....	33

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 Classificação de peso pelo IMC.....	20
Tabela 2 Tratamento farmacológico da obesidade.....	27
Tabela 3 Efeitos colaterais observados relacionados por órgão/sistema.....	35

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	11
1.1 APRESENTAÇÃO.....	11
1.2 OBJETIVOS.....	13
1.2.1 Objetivo geral.....	14
1.2.2 Objetivos específicos.....	14
1.3 JUSTIFICATIVA.....	14
<b>2 OBESIDADE</b> .....	15
2.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	15
2.2 DIAGNÓSTICO.....	18
2.2.1 Diagnóstico quantitativo.....	18
2.2.2 Diagnóstico qualitativo.....	20
2.3 TRATAMENTO.....	21
2.3.1 Tratamento não farmacológico.....	21
2.3.2 Tratamento cirúrgico.....	24
2.3.3 Tratamento farmacológico.....	25
<b>3 SIBUTRAMINA</b> .....	29
3.1 ASPECTOS GERAIS.....	29
3.2 ASPECTOS FÍSICO-QUÍMICOS.....	30
3.3 ASPECTOS TERAPÊUTICOS.....	30
3.3.1 Formulações Farmacêuticas.....	31
3.3.2 Posologia.....	32
3.3.3 Indicações e Efeitos.....	32
3.4 TOXICOLOGIA.....	33
3.4.1 Toxicocinética.....	34
3.4.2 Toxicodinâmica.....	35
3.4.3 Reações adversas.....	35

<b>4 EFEITOS DO USO DE SIBUTRAMINA X LEGISLAÇÃO.....</b>	<b>36</b>
4.1 SCOUT.....	35
4.3 LEGISLAÇÃO.....	36
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>39</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>40</b>
<b>7 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>41</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 APRESENTAÇÃO

A obesidade é uma doença caracterizada, segundo a WHO (World Health Organization – Organização Mundial de Saúde), pelo acúmulo anormal ou excessivo de tecido adiposo no organismo que apresenta prejuízos à saúde do indivíduo (WHO, 2012). Os gastos com a obesidade e com as complicações decorrentes desta são elevados. No Brasil, o custo anual é de cerca de R\$ 1,5 bilhão. Deste valor, o governo provém aproximadamente 600 milhões através do Sistema Único de Saúde (SUS), que representa 12% do orçamento gasto para tratar as doenças decorrentes da obesidade (MOREIRA E JÚNIOR, 2012).

A etiologia da obesidade ainda não é totalmente elucidada, uma vez que se trata de uma enfermidade multifatorial, que envolve fatores históricos, ecológicos, culturais, políticos, socioeconômicos, psicológicos e biológicos (WANDERLEY E FERREIRA, 2010).

Por gerar profunda alteração metabólica no organismo, a obesidade está associada a diversas comorbidades, como diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias neoplasias, osteoartrite e hipertensão arterial (MELO, 2011). A obesidade é considerada uma questão de saúde pública, se apresentando em grau epidêmico e como a principal desordem nutricional que acomete os países desenvolvidos e os subdesenvolvidos (PINHEIRO, FREITAS E CORSO, 2004).

A principal forma de diagnóstico é através do cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), dado pela divisão da massa corporal (quilogramas – kg) pela altura do indivíduo elevada ao quadrado (metros quadrados -  $m^2$ ), sendo considerado obeso o indivíduo com IMC igual ou superior a  $30 \text{ kg}/m^2$ . Apesar de ser um bom indicador, o uso isolado do IMC não permite especificar a distribuição de massa gordurosa corporal. Visto que esta informação é importante para determinar a predisposição do indivíduo obeso a determinadas comorbidades, torna-se necessário o uso de outras medidas para qualificar a obesidade. Alguns exemplos de métodos para verificar a distribuição de gordura no organismo são: relação cintura-quadril, circunferência da cintura e medição das pregas cutâneas (MOREIRA E JÚNIOR, 2012).

O tratamento contra obesidade pode ser realizado através de medidas não farmacológicas, intervenção cirúrgica ou uso auxiliar de medicamentos. A primeira é indicada quando a obesidade está relacionada à manutenção do balanço energético positivo através de hiperfagia associada ou não ao estilo de vida sedentário. Esta forma de tratamento baseia-se na reeducação alimentar associada à prática de atividades físicas, além de terapia cognitiva, que visa motivar e reestruturar o comportamento alimentar do paciente (PEREIRA,

FRANCISCHI E LANCHAJUNIOR, 2003). Esta forma de tratamento deve acompanhar todas as outras opções, pois impede que o paciente volte a acumular gordura.

O tratamento cirúrgico é indicado quando o paciente apresenta grau de obesidade mórbida ( $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ), devido ao elevado risco de vida associado. Nesta forma de tratamento, não há a remoção do tecido adiposo, visto que não é realizada com fins estéticos. Nesse caso, a perda de peso é um reflexo do tratamento, que geralmente é realizado a partir de dois vieses: intervenção cirúrgica e acompanhamento clínico subsequente (ZILBERSTEIN, NETO E RAMOS, 2002).

O tratamento farmacológico é adotado quando as mudanças tanto nos hábitos alimentares quanto na vida sedentária não são eficazes para a perda de peso (RADOMINSKI ET AL, 2010). As substâncias empregadas no tratamento farmacológico têm como objetivo inibir ou diminuir a acumulação de gordura no organismo. Os principais medicamentos usados podem ser classificados de acordo com o seu mecanismo de ação. São eles: os inibidores de apetite ou estimulantes da saciedade, os que reduzem a absorção de gordura pelo intestino e os que elevam o gasto energético (HALPERN & MANCINI, 2002).

Dentre tais substâncias, destaca-se a sibutramina por ser, atualmente, um dos medicamentos mais indicados para o tratamento farmacológico da obesidade. A sibutramina (cloridrato de sibutramina monoidratado) é uma substância sacietógena que atua nas células neuronais do Sistema Nervoso Central (SNC), estimulando a saciedade através da inibição da recaptação da serotonina, da norepinefrina e, em menor escala, da dopamina. O tratamento contínuo com sibutramina ameniza a redução adaptativa no gasto de energia de repouso, contribuindo para o aumento da taxa metabólica e, conseqüentemente, para a perda de peso (RADOMINSKI ET AL, 2010).

A sibutramina, após administração, é metabolizada em uma amina secundária (metabólito 1) e uma amina primária (metabólito 2), que possuem meias-vidas suficientemente prolongadas para permitir administração em dose única diária. A sibutramina e seus metabólitos inibem a recaptação de norepinefrina e de serotonina em nível das terminações nervosas, diferenciando-se de outros agentes antiobesidade por não levarem a aumento da liberação desses neurotransmissores. Outra diferença importante é a ausência de efeito aditivo, não ocasionando, portanto, dependência. Pelo efeito b-adrenérgico, a sibutramina possui ação no hipotálamo lateral e periformical, levando a diminuição da fome e, em nível periférico, levando a aumento da termogênese por ativação do sistema nervoso simpático. A inibição da recaptação da serotonina leva a aumento da transmissão serotoninérgica, promovendo o aumento da saciedade (HALPERN E MANCINI, 1999).

Os efeitos sobre a saciedade são através de ações nos receptores adrenérgicos  $\alpha$ -1 e  $\beta$ -1, e nos receptores de serotonina 5-HT<sub>2c</sub> e 5-HT<sub>2a</sub>. Os principais efeitos colaterais conseqüentes do uso de sibutramina listados na literatura são: boca seca, insônia, fadiga, enxaqueca, taquicardia e hipertensão. Os dois últimos são os que mais suscitam discussões a respeito da relação custo-benefício apresentada pelo medicamento (KANG E PARK, 2012).

Em 1999, foram realizados pela European Medicines Agency (EMA) os primeiros estudos sobre a sibutramina e seus possíveis efeitos adversos; no período, os benefícios oferecidos pela substância para o tratamento da obesidade foram considerados maiores que seus riscos. No entanto, em 2002 foi solicitada à empresa Abbot Laboratories, fabricante do Reductil (Sibutramina), a realização de um estudo a respeito da segurança do uso de sibutramina em pacientes com fatores de riscos cardiovasculares (EMA, 2010).

O estudo denominado SCOUT<sup>1</sup> (Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial) teve duração de 6 anos e utilizou cerca de 10.000 pacientes. Os resultados do estudo indicaram que a sibutramina está associada ao aumento do risco de eventos cardiovasculares. Tais resultados foram suficientes para a EMA optar pela suspensão da comercialização do medicamento em toda a União Européia no ano de 2010 (EMA, 2010).

A partir do mesmo estudo, a Food and Drug Administration EUA (FDA) decidiu, em janeiro de 2010, incorporar novas contra-indicações na bula do medicamento, de forma a informar que pacientes com histórico de doença cardiovascular não devem usar sibutramina. Mais tarde, em outubro do mesmo ano, a FDA suspendeu a comercialização de Meridia (Sibutramina) nos Estados Unidos. A Abbott Laboratories voluntariamente retirou o medicamento do mercado (FDA, 2010).

No Brasil, os resultados do SCOUT implicaram na decisão da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de contra-indicar o uso de sibutramina para pacientes com histórico de doença cardíaca e cerebrovascular; e que apresentem diabetes mellitus tipo 2 associada a obesidade ou sobrepeso e mais um fator de risco para desenvolver doenças cardiovasculares (ANVISA, 2010). Em outubro de 2011, a ANVISA estabeleceu a restrição de descontinuar o tratamento com sibutramina caso o paciente não apresente resultados após 4 semanas de uso do medicamento (ANVISA, 2011).

## 1.2 OBJETIVOS

### 1.2.1 Objetivo Geral

---

<sup>1</sup> O SCOUT (Ensaio sobre Resultados Cardiovasculares da Sibutramina) foi um ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo, realizado com 9.800 pessoas, a partir da comparação entre o risco de eventos cardiovasculares apresentado por pacientes tratados com Sibutramina e por pacientes tratados com placebo.

- Avaliar se a legislação brasileira atual é coerente com os efeitos do uso de sibutramina no tratamento da obesidade.

### 1.2.2 Objetivos Específicos

- Estudar a obesidade como questão de saúde pública e suas formas de tratamento.
- Abordar a atuação da sibutramina no sistema nervoso central e nos receptores adrenérgicos.
- Discutir os resultados do ensaio clínico SCOUT e sua repercussão.

## 1.3 JUSTIFICATIVA

A obesidade é uma doença crônica que confere ao indivíduo diminuição da qualidade de vida. Estima-se que na América Latina cerca de 200 mil pessoas morrem por ano devido a doenças associadas ao excesso de peso (SOUZA ET AL, 2003).

O estudo SCOUT afirma que o uso de sibutramina, ao invés de auxiliar da redução das comorbidades decorrentes da obesidade, aumenta o risco de doenças cardiovasculares em pacientes obesos.

Desta forma, um estudo que aborde o mecanismo de ação da sibutramina e a legislação atual a respeito do seu uso contribui para a discussão sobre a proibição do uso do medicamento.

## 2 OBESIDADE

### 2.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Atualmente a obesidade tem sido considerada a principal desordem nutricional mundial, acometendo tanto os países desenvolvidos como os em desenvolvimento (PINHEIRO, FREITAS E CORSO, 2004). A prevalência mundial de sobrepeso e obesidade está crescendo em um ritmo alarmante, bem como em crianças e adultos de ambos os sexos (CARDOSO ET AL, 2009).

De acordo com os dados da World Health Organization (WHO), em 2008, cerca de 1,4 bilhões de adultos com mais de 20 anos de idade apresentavam sobrepeso. Dentre estes, aproximadamente 200 milhões de homens e 300 milhões de mulheres eram obesos. Em 2010, mais de 40 milhões de crianças com idade inferior a 5 anos estavam acima do peso. Pouco menos de 35 milhões das crianças obesas do mundo se encontram nos países desenvolvidos e aproximadamente 8 milhões nos países em desenvolvimento (WHO, 2012).

Nos países do continente americano, a obesidade sofreu considerável aumento, tanto nos países desenvolvidos como nos que estão em desenvolvimento. Podem ser tomados como exemplos os países Estados Unidos da América (EUA) e Brasil. Nos EUA, entre os anos 1960 e 1962 a taxa de prevalência de obesidade era de 10,4% para homens e 15,1% para mulheres com  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$  e idade entre 20 e 74 anos. Entre os anos 1988 e 1994, 19,9% dos homens e 24,9% das mulheres no país apresentavam algum grau de obesidade. No Brasil, 3,1% dos homens e 9,2% das mulheres com idade entre 25 e 64 anos compunham a população obesa do país em 1975. Em 1989, cerca de 6% dos homens e 13% das mulheres brasileiros eram obesos (WHO, 1998).

Na Europa, a obesidade é relativamente comum, principalmente em mulheres dos países do Sul do continente. Em 1995, a prevalência da obesidade era de 10% a 20% em homens e de 10% a 25% em mulheres. Foi registrado um aumento de 10% a 40% da obesidade na maioria dos países, apesar de haver variabilidade dentro dos países e entre os países (WHO, 1998).

Na região do Pacífico Ocidental, que compreende a Austrália, a China, o Japão e a Samoa, também é possível observar o aumento da prevalência da obesidade. A China e o Japão, em comparação com outros países desenvolvidos, apresentam as menores taxas de prevalência mundial, levando em consideração a singularidade do critério de avaliação de obesidade em asiáticos (WHO, 1998).

Nos continentes africano e asiático a obesidade ainda é relativamente incomum, sendo que a prevalência da obesidade concentra-se, principalmente, nas regiões urbanas em relação às regiões rurais. No entanto, a prevalência da obesidade nos centros economicamente avançados destes continentes pode ser tão alta quanto nos países desenvolvidos (WHO, 1998).

Os dados mais recentes da WHO indicam um grande aumento na prevalência da obesidade em todo o mundo. Mapas datados de 2010 indicam que a prevalência entre homens e mulheres difere, sendo este último, geralmente, superior ao primeiro. Ver Ilustrações 1 e 2.

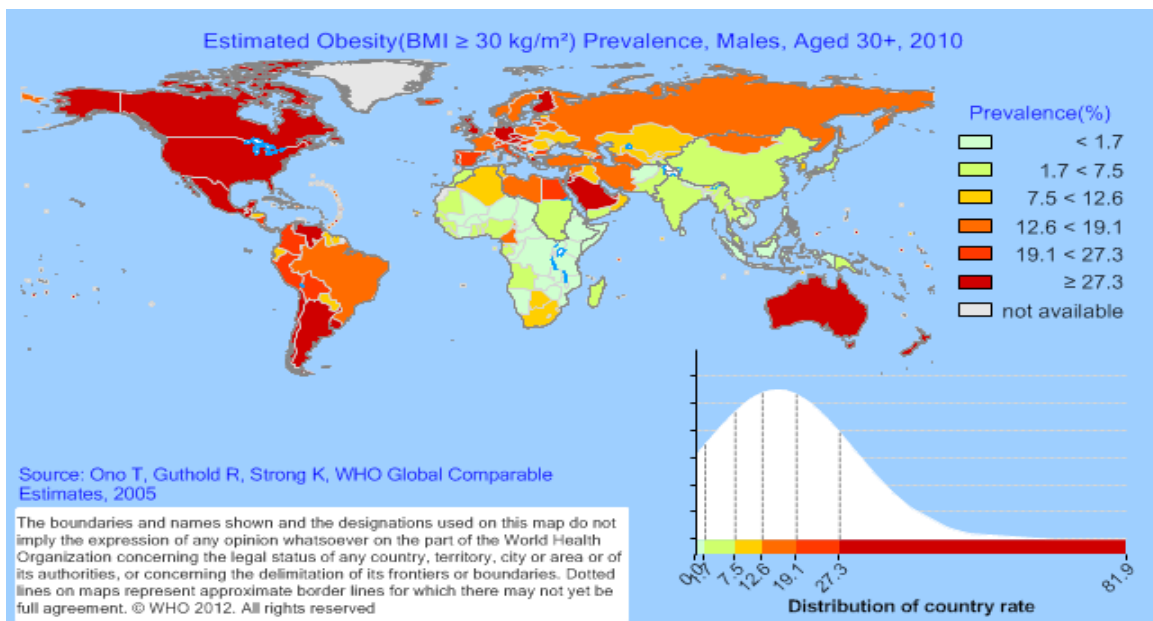


Ilustração 1 – Mapa da prevalência estimada da obesidade (IMC  $\geq$  30 kg/ m<sup>2</sup>), Homens, Idade 30+, 2010. Fonte: WHO, 2010.

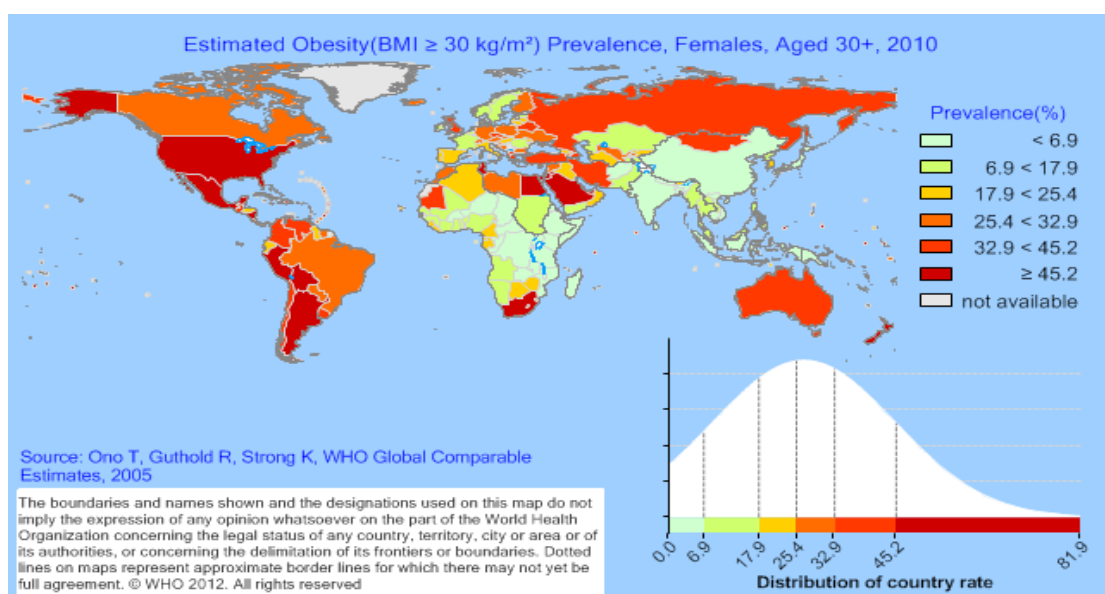


Ilustração 2 – Mapa da prevalência estimada da obesidade (IMC  $\geq$  30 kg/ m<sup>2</sup>), Mulheres, Idade 30+, 2010. Fonte: WHO, 2010.

Pode-se concluir com base nestes mapas que na maioria dos países desenvolvidos, o valor da prevalência de obesidade em homens e mulheres é aproximado. Este fato pode ser observado em países como EUA (aproximadamente 50% em homens e 54,8% em mulheres), Inglaterra (cerca de 32% em homens e 34% em mulheres) e Alemanha (em torno de 31,3% em homens e 30,9% em mulheres). No entanto, nos países subdesenvolvidos a diferença entre a prevalência em homens e mulheres é gritante. Em países como Brasil, Peru e Mongólia a ocorrência em mulheres é praticamente o dobro da relatada em homens (WHO, 2010).

Na população brasileira, pode ser observado um aumento crescente na prevalência de sobrepeso e obesidade. Segundo Batista Filho e Rissin (2003, p. 184), entre os anos 1975 e 1996, a prevalência de obesidade praticamente triplicou entre homens e mulheres com idade superior a 20 anos da região Nordeste e homens do Sudeste. No caso das mulheres desta última região, a ocorrência do problema sofreu um aumento de 112% entre os anos 1974 e 1996, apesar da evolução progressiva da doença ter sofrido um declínio entre 1989 e 1996.

Ainda de acordo com esses autores, as diferenciações geográficas indicam diferenciações sociais na ocorrência da obesidade no Brasil. Inicialmente, as regiões mais ricas apresentavam maior prevalência de sobrepeso e obesidade, sendo o grau de aquisição econômica o fator diferencial entre o Nordeste e Sudeste do país. No entanto, se configura uma nova tendência: o aumento da ocorrência da obesidade na população de renda mais baixa entre os anos 1989 e 1996, enquanto diminuiu o comportamento ascendente da doença em mulheres adultas com renda mais elevadas.

Conforme os dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) de 2002-2003 estima-se que cerca de 40% dos indivíduos adultos se encontra com excesso de peso, e que 8,9% dos homens adultos e 13,1% das mulheres adultas são obesos. Nos homens, as maiores prevalências da obesidade são observadas nas áreas urbanas das regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul. Nas mulheres, a ocorrência mais elevada de obesidade é encontrada nos estratos de baixa renda situados, principalmente, nas áreas rurais do país (IBGE, 2004).

Os estudos sobre o comportamento da obesidade no Brasil contribuem para a desconstrução do poder explicativo das abordagens que vinculam a doença à renda econômica elevada. Os fatores econômicos, assim como os aspectos culturais e simbólicos possuem papel fundamental para a compreensão da obesidade e de sua complexa etiologia (FERREIRA & MAGALHÃES, 2005).

Assim como estes fatores, a modernidade e, por conseguinte, as alterações no estilo de vida que trouxe, possuem papel fundamental para a crescente emergência da obesidade no mundo. Tais modificações no estilo de vida implicam em profundas mudanças nos padrões de

morbimortalidade e de nutrição e consumo que, por sua vez, se relacionam com o perfil de saúde das populações. Os processos de transição epidemiológica, nutricional e demográfica determinam as mudanças citadas acima.

As modificações no perfil epidemiológico são caracterizadas pela redução de doenças infecciosas e parasitárias e aumento crescente das doenças crônico-degenerativas como principais causas de óbitos. Trata-se de um processo que determina mudanças na estrutura populacional, a partir das modificações no modo de adoecer e de morrer (PINHEIRO; FREITAS & CORSO, 2004).

As alterações dos padrões de morbimortalidade e fecundidade ocorridas na transição epidemiológica foram acompanhadas por significativas mudanças no estado nutricional e na dieta da população (SICHERI ET AL, 1997). A transição nutricional caracteriza-se pelas modificações nos padrões de nutrição e consumo, que implicam na diminuição da prevalência de doenças relacionadas ao subdesenvolvimento e elevação das doenças associadas à modernidade (WANDERLEY & FERREIRA, 2010).

Para os autores Batista Filho e Rissin, a transição nutricional pode ser entendida como um processo que ocorre em quatro etapas. A primeira é a fase do desaparecimento da desnutrição edematosa, com elevada mortalidade, geralmente no seguimento de uma grave doença infecciosa. A segunda é caracterizada pelo desaparecimento do marasmo nutricional, dito como a perda, principalmente, dos tecidos adiposo e muscular, habitualmente associado a doenças infecciosas de longa duração. A terceira etapa configura-se pelo aparecimento do sobrepeso e da obesidade em escala populacional. Por fim, a última etapa é o momento onde ocorre a correção do déficit estatural, só podendo ser avaliado de acordo com o seu seguimento e, conseqüentemente, suas tendências seculares.

Durante o processo de transição nutricional, houve a crescente incorporação de alimentos ricos em lipídeos, principalmente de origem animal, açúcares e alimentos refinados, em substituição do consumo de carboidratos complexos e fibras (TRAEBERT ET AL, 2004). Todo tipo de gênero alimentício tornou-se acessível, principalmente o alimento industrializado. O processo de industrialização dos alimentos tem sido apontado como um fator determinante para o aumento da ingestão energética observada na maioria das populações do Ocidente (MENDONÇA E ANJOS, 2004).

No que diz respeito à população brasileira, os dados das POF nos anos de 1988 e 1996 apontam para a tendência de incorporação de carnes, açúcar, refrigerantes, leite e seus derivados e de declínio na aquisição de leguminosas, hortaliças e frutas.

A redução da prática de atividade física e adesão do modo de vida sedentário se relacionam com a ascensão da prevalência da obesidade na medida em que ocorrem alterações no campo do trabalho, do lazer e da vida contemporânea. Nas últimas décadas, a mecanização do trabalho e o aumento da participação da população no setor terciário – que envolve o oferecimento de serviços comerciais, pessoais ou comunitários –, permitem inferir que a maioria da população está alocada em ocupações que requerem menor gasto energético (WANDERLEY E FERREIRA, 2010). As atividades de lazer passam por uma mudança gradativa de atividades com acentuado dispêndio energético, como práticas esportivas, para longas horas diante da televisão ou computador. O crescente uso de instrumentos elétricos confere redução do gasto energético na realização de determinadas atividades domésticas, antes feitas manualmente (MENDONÇA E ANJOS, 2004).

Apesar de ser um importante fator para o aumento da prevalência da obesidade, a modernização não pode ser encarada como a principal responsável pelo atual número de pessoas obesas. A obesidade é determinada tanto por fatores ambientais quanto genéticos e biológicos, que agem em conjunto para a determinação clínica da doença. Logo, para compreender a etiologia complexa da obesidade não se pode aceitar a comum explicação que se utiliza do aumento da ingestão energética e da adesão ao modo de vida sedentário. É necessária uma pesquisa detalhada sobre o modo de vida do indivíduo, sobre sua herança genética e sobre as doenças e problemas psicológicos que o acometem.

## 2.2 DIAGNÓSTICO

A obesidade não é de difícil reconhecimento, no entanto, a avaliação de um indivíduo obeso deve consistir na verificação do grau de obesidade e na averiguação etiológica e das doenças associadas à obesidade. Atualmente, sabe-se que assim como o excesso de gordura, a distribuição do tecido adiposo no organismo contribui para o comprometimento da saúde e da qualidade de vida do indivíduo. Desta forma, podem ser utilizadas duas formas de diagnóstico distintas, uma avaliação quantitativa, com o objetivo de estimar a quantidade de tecido adiposo, e uma avaliação qualitativa, no que diz respeito à distribuição da gordura corporal (MANCINI E MELO, 2009).

### 2.2.1. Diagnóstico quantitativo

A determinação de um peso ideal para um indivíduo considerando apenas idade, estatura e sexo, é inadequada, uma vez que há grande variação entre a estatura média das populações adultas do mundo. No entanto, foram estabelecidos métodos de quantificar o tecido adiposo, atualmente, o mais utilizado é o Índice de Massa Corporal (IMC) (MOREIRA E JÚNIOR, 2012).

O IMC é calculado através da divisão da massa corporal em quilogramas (kg) pela altura do indivíduo elevada ao quadrado dada em metros quadrados (m<sup>2</sup>). A classificação, apresentada na Tabela 1, baseia-se em padrões internacionais para descendentes de europeus adultos (ABESO, 2009).

Tabela 1 – Classificação de peso pelo IMC

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

Fonte: ABESO, 2009.

No caso de crianças e adolescentes, o IMC também varia com a idade, além do peso e da altura, sendo errado submeter a avaliação aos mesmo parâmetros adotados para adultos. Para eles, são utilizadas tabelas de percentil de IMC diferentes para cada sexo, nas quais o percentil é identificado a partir do IMC e da idade. O percentil 85 indica sobrepeso e o percentil 95 indica obesidade (MANCINI E MELO, 2009).

O IMC é um bom indicador, no entanto, seu uso isolado não permite especificar a quantidade de gordura no organismo. Suas principais limitações são:

– não diferenciar massa magra de massa gordurosa, o que pode impedir a distinção entre os indivíduos saudáveis de baixa estatura e os indivíduos com desnutrição energética proteica (ANJOS, 1992).

– não refletir a distribuição de gordura corporal, que é importante na avaliação do sobrepeso e da obesidade, uma vez que a gordura visceral (intra-abdominal) é um fator de risco potencial para determinadas doenças, por exemplo, doenças metabólicas e cardiovasculares. Outro problema é indivíduos com o mesmo IMC podem apresentar diferentes níveis de gordura visceral, independente da gordura corporal total (ABESO, 2009).

– estabelecer os mesmos graus de gordura para as diversas populações, não considerando as diferentes proporções corporais. Desta forma, os parâmetros assumidos para um grupo populacional pode não servir para outro (ANJOS, 1992).

Apesar de suas limitações, a facilidade de mensuração e a grande disponibilidade de dados de massa e estatura, garantem ao IMC a condição de diagnóstico mais prático e utilizado.

### 2.2.2. Diagnóstico qualitativo

A distribuição da massa gordura varia entre os indivíduos obesos, sendo importante para avaliar a predisposição a determinadas comorbidades. O excesso de gordura pode estar mais concentrado na região abdominal, o que caracteriza obesidade tipo androide, central ou visceral, ou na região dos quadris, o que define obesidade ginoide, periférica ou subcutânea (MANICINI E MELO, 2009). Para Martins e Marinho, a deposição de gordura na região abdominal é mais fator de risco cardiovascular e de diabetes do que a obesidade generalizada.

Atualmente, existem diversas formas de avaliar a distribuição da massa gordurosa corporal. São elas:

– Medição das pregas cutâneas: baseia-se na relação entre a gordura interna, a gordura subcutânea e a densidade corporal. A utilização deste método se deve à rapidez, ao baixo custo e à facilidade de aquisição das medidas. Porém, a confiabilidade é afetada pela habilidade do avaliador, tipo de compasso utilizado, diferença da quantidade de gordura no tecido adiposo e nível de hidratação da pele (MACHADO, 2007).

– Impedância bioelétrica de frequência única: é uma técnica de fácil realização que permite avaliar com precisão tanto a quantidade de massa adiposa quanto de massa magra. São aceitos como valores normais: <25% de tecido adiposo para homens <33% de tecido adiposo para mulheres. Esta técnica tem ficado cada vez mais frequente devido ao desenvolvimento de aparelhos menores e de baixo custo, pode ser utilizada no diagnóstico e na evolução do tratamento (MANICINI E MELO, 2009).

– Ultrassonografia: Avalia a espessura do tecido adiposo, assim como tecidos mais profundos por todo o organismo. É considerado um bom método para quantificar o tecido adiposo intra-abdominal, além de ser uma técnica com menos dispendiosa que a tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética (ABESO, 2009).

– Tomografia computadorizada: método de imagem considerado confiável para verificar a quantidade de tecido adiposo subcutâneo e o intra-abdominal.

– Relação entre as circunferências da cintura e do quadril (RCQ): este indicador é obtido a partir da divisão entre circunferência da cintura, medida no ponto onde se localiza o perímetro de maior extensão entre os quadris e as nádegas, e a circunferência da cintura, aferida no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, com o paciente em expiração. A RCQ tem como valores inadequados  $>0,8$  para mulheres e  $>0,9$  para homens (MARTINS E MARINHO, 2003).

– Medida da circunferência da cintura (CC): o método consiste na medição da circunferência abdominal, aferida na mesma região utilizada para a RCQ. A CC tem sido apontada como melhor meio de aferir a obesidade visceral quando comparada a RCQ, por ter melhor reprodutibilidade, sendo considerados como limites normais  $<90$  cm para homens e  $<80$  cm para mulheres (SARNI ET AL, 2009).

Dentre os métodos que podem ser utilizados no diagnóstico qualitativo da obesidade, os dois últimos são os mais usualmente realizados. No que se refere à obesidade centralizada, o estudo de Martins e Marinho corrobora a hipótese de que os dois indicadores contêm informações distintas sobre as doenças relacionadas à obesidade. A CC seria um melhor indicador da massa gordurosa visceral e, desta forma, relaciona-se com as doenças cardiovasculares ateroscleróticas. Porém, a RCQ estaria mais associada à resistência à insulina, por conter a medida da região glútea com múltiplos tecidos musculares, principais responsáveis pela regulação da sensibilidade à insulina sistêmica.

### 2.3 TRATAMENTO

O tratamento para obesidade é complexo e envolve diferentes esferas, visando amenizar o excesso de peso e as comorbidades associadas. Atualmente, estão disponíveis diversas opções de tratamento para a obesidade. A escolha do tratamento adequado para cada paciente deve ter como bases a gravidade da doença e a presença de complicações associadas (ABESO, 2009). O paciente deve compreender que a perda de peso não deve ser encarada

apenas como uma questão estética. A perda de peso relaciona-se com a redução da morbimortalidade associada à obesidade (NONINO-BORGES, BORGES E SANTOS, 2006).

Independente do tratamento adotado – dietético, medicamentoso ou cirúrgico –, a mudança no estilo de vida, incluindo reeducação alimentar e a prática de exercícios físicos, são fundamentais para o sucesso tratamento, uma vez que ajudam a prevenir o reganho de peso (MANCINI E MELO, 2009).

### 2.3.1. Tratamento não farmacológico

Os pilares do tratamento não farmacológico são a reeducação alimentar e a prática de atividade física, geralmente indicados quando a etiologia da obesidade envolve hiperfagia/dieta hiperlipídica associadas ou não ao estilo de vida sedentário. A alimentação excessiva propicia a manutenção do balanço energético positivo, que ocorre quando o valor calórico ingerido é superior ao gasto, contribuindo para o aumento dos estoques de energia e peso corporal. No caso da dieta hiperlipídica, o aumento da ingestão de gorduras induzirá ao acúmulo de massa adiposa corporal, uma vez que a eficiência com que o lipídio ingerido é estocado como gordura corporal é de 96% (PEREIRA, FRANCICHI E LANCHAJUNIOR, 2003).

A reeducação alimentar visa uma alimentação saudável e balanceada, a fim de reduzir a ingestão calórica e, conseqüentemente, o ganho de peso. O paciente deve ser incentivado a consumir alimentos ricos em fibras e carboidratos, que são menos propensos a depositar-se como tecido adiposo quando comparados a alimentos gordurosos (MANCINI E MELO, 2009).

O planejamento dietético precisa determinar regras que possibilitem que o paciente alcance e mantenha o peso adequado. É necessário o estabelecimento de novos hábitos na escolha de alimentos e de comportamentos alimentares, além de adequar o gasto energético e diminuir a ingestão calórica. A dieta a ser adotada deve resultar na perda de peso a partir da máxima redução da massa gordurosa e de mínima perda da massa magra, e deve ser incorporada a médio e longo prazo. Por estes motivos, as dietas que restringem algum tipo de macronutriente, como as hipocalóricas, não são as mais indicadas para o tratamento da obesidade (FRANCISCHI ET AL, 2000).

Ainda é desconhecida a estrutura ideal de dieta para perda e manutenção de peso. No entanto as dietas ajustadas às necessidades de cada idade e sexo, com quantidades adequadas de proteínas (10-15%), carboidratos (55-75% calorias totais), gorduras (15-30% calorias),

vitaminas, minerais e fibras (> 25g/dia), se mostraram efetivas a médio e longo prazo para perda de peso, bom funcionamento do organismo e melhorias na saúde do indivíduo. Já as dietas distribuídas em várias refeições ao dia demonstraram menores oscilações nos níveis séricos de insulina, resultando na diminuição da sensação de fome, diminuindo a resistência dos pacientes à dieta. Apesar de gerar a perda de peso, todas as dietas acabam por causar a perda de massa magra, mesmo que discreta (NONINO-BORGES, BORGES E SANTOS, 2006).

As principais dietas listadas da literatura são:

- Dieta balanceada hipocalórica: de 1.000 a 1.200 kcal para mulheres e de 1.200 a 1.400 kcal para homens. É caracterizada pela distribuição de 20% a 30% de gorduras, 55% a 60% de carboidratos e 15% a 20% de proteínas;

- Dieta pobre em carboidratos: restringe a menos de 20% a quantidade de carboidratos no consumo diário. Há o aumento da proporção de gorduras e proteínas, ocasionando cetogênese e uma perda de peso mais acelerada, assim como uma maior perda de água corporal;

- Dieta do mediterrâneo: Grande quantidade de frutas, vegetais, nozes, grãos integrais e óleo de oliva. Estudos apontam boa perda de peso, queda da pressão arterial, melhora do quadro de comorbidades e queda de marcadores de inflamação;

- Dieta DASH: Visa a redução de sal em 2.400mg ao dia e orienta consumo maior de laticínios que a dieta do mediterrâneo, também apresenta bons resultados para as comorbidades (FRANKE E SUPLICY, 2007).

A atividade física deve ser realizada não apenas como forma de tratamento, mas também na prevenção da obesidade. É recomendável que o paciente abandone o estilo de vida sedentário inclusive nas práticas diárias, adotando hábitos como o de subir de escada e não utilizar automóvel em trajetos curtos. Os exercícios aeróbicos, que despendem mais energia, devem ser prescritos para auxiliar a perda de massa gordurosa, enquanto os exercícios de resistência, que aumentam a massa muscular, diminuem a redução da massa magra durante o período de emagrecimento (MANCINI E MELO, 2009).

A escolha do melhor exercício deve ser orientada pelas limitações e pela empatia do paciente, facilitando sua adesão ao tratamento. A orientação básica de atividade física para saúde é a realização de 30 a 60 minutos de atividades moderadas pelo menos 5 dias na semana. Já para o objetivo de perda e manutenção de peso, como nos casos de sobrepeso e obesidade, o tempo passa a ser de 60 a 90 minutos diários de atividades moderadas associadas às de intensidade elevada (MATSUDO E MATSUDO, 2006).

Bem como as modificações alimentares e a prática de exercícios físicos, a terapia cognitiva-comportamental é fundamental para o sucesso do tratamento em determinados pacientes. Além de trabalhar a motivação do paciente para o tratamento, a terapia cognitiva tem o objetivo de organizar as esferas comportamentais relacionadas ao autocontrole no processo alimentar e todo o desconforto psicológico a cerca do excesso de peso. A avaliação e correção dos pensamentos que contribuem tanto para a etiologia quanto para a manutenção da obesidade, são procedimentos indispensáveis para a modificação comportamental. (VASQUES, MARTINS E AZEVEDO, 2004).

### 2.3.2. Tratamento cirúrgico

A cirurgia, neste caso, não se trata de um procedimento cosmético e, portanto, não envolve a remoção do tecido adiposo. A perda de peso, apesar de essencial para o tratamento contra as comorbidades, é apenas a mensuração numérica do processo (FERRAZ ET AL, 2003).

De acordo com as normas da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica, o tratamento cirúrgico para obesidade deve ser indicado quando o paciente:

- apresentar IMC maior ou igual a  $40 \text{ kg/m}^2$  e insucesso nas demais modalidades de tratamento clínico, realizadas de maneira séria e correta continuamente, durante um período mínimo de dois anos; ou
- apresentar IMC entre 35 e  $39,9 \text{ kg/m}^2$  e ser portador de doenças crônicas desencadeadas ou agravadas pela obesidade (PUGLIA, 2004).

Os métodos cirúrgicos devem levar a perda comprovada e duradoura de peso. Podem ser divididos em: procedimentos que limitam a capacidade gástrica, procedimentos que interferem na absorção intestinal e procedimentos mistos, sendo este último uma combinação de ambas as técnicas (ZEVE, NOVAIS E JÚNIOR, 2012).

As operações restritivas baseiam-se na criação de uma pequena cavidade gástrica, que induz a saciedade em menor tempo. Essas operações incluem gastroplastias e bandas gástricas. Do ponto de vista técnico, são procedimentos de fácil realização por não envolver anastomoses<sup>2</sup> e desvios intestinais. No entanto, requerem a cooperação do paciente, pois a diminuição da capacidade gástrica não impede a ingestão hipercalórica. As principais vantagens apresentadas são: dilatação da bolsa gástrica, estenose<sup>3</sup> e erosões desenvolvidas

<sup>2</sup> Chama-se anastomose o processo cirúrgico que promove a ligação de vasos sanguíneos, órgãos etc.

<sup>3</sup> Estenose pode ser caracterizada como uma contração anormal de vasos sanguíneos, órgãos e outros tubos vasculares.

pelo uso de materiais protéticos ao redor da bolsa gástrica. Apesar de proporcionar menor morbimortalidade, os procedimentos restritivos são os que apresentam menor perda de peso quando comparados aos métodos mistos (GONÇALVES, 2010).

No que se referem aos procedimentos que promovem a má absorção intestinal, os métodos envolvem anastomose jejunoileal ou jejunocolônica, alterando o comprimento do intestino com o objetivo de provocar a má absorção. Essas técnicas induzem a perda de peso sem a necessidade de mudanças dos hábitos alimentares. No entanto, são frequentes os casos pós-operação de distúrbios nutricionais como anemia e carência proteica, vitamínica e mineral, que exigem acompanhamento da função hepática (JÚNIOR ET AL, 2008).

As técnicas mistas baseiam-se tanto em procedimentos restritivos quanto disabsortivos. O elemento restritivo do método pode ser através do grampeamento ou da retirada parcial da cavidade gástrica, enquanto o elemento disabsortivo é dado pela anastomose gastrojejunal. Apesar da eficiência comprovada para perda e manutenção do peso, a operação induz diversos efeitos colaterais como a má absorção de ferro, cálcio, vitamina B12 e de vitaminas lipossolúveis (ZILBERSTEIN, NETO E RAMOS, 2002).

### 2.3.3 Tratamento farmacológico

O uso de medicamentos no tratamento da obesidade deve sempre visar auxiliar o processo de mudança de estilo de vida e facilitar a adaptação às mudanças dietéticas. Assim, a farmacoterapia deve servir apenas como auxílio ao tratamento dietético e não como estrutura fundamental do tratamento da obesidade. Os medicamentos que podem ser utilizados no processo de perda de peso são distribuídos em: noradrenérgicos, inibidores da recaptação de serotonina, noradrenérgico e serotoninérgico, e inibidores da absorção intestinal de lipídeos (NONINO-BORGES, BORGES E SANTOS, 2006). Ver Tabela 2:

Tabela 2 – Tratamento farmacológico da obesidade

<b>Classe</b>	<b>Medicamento</b>
Noradrenérgicos	Femproporex, Anfepramona (dietilpropiona) e Mazindol
Inibidores da recaptação de serotonina	Fluoxetina e Sertralina
Continua	
Noradrenérgico e serotoninérgico	Sibutramina

## Inibidor da absorção intestinal de lipídeos

## Orlistat

Fonte: FRANKE & SUPLICY, 2012.

Os anorexígenos noradrenérgicos ou catecolaminérgicos têm como mecanismo de ação a redução do apetite através da inibição da recaptação de norepinefrina no hipotálamo. No Brasil, estão disponíveis a anfepramona, o femproporex e o mazindol, este último apesar de não apresentar a cadeia fenetilamínica, será colocado no mesmo grupo por compartilhar do mecanismo de ação e dos efeitos adversos. Os catecolaminérgicos, exceto o mazindol, são derivados da  $\beta$ -fenilalanina, que é um precursor da anfetamina. Os efeitos adversos principais são: boca seca, insônia, taquicardia e ansiedade. (HALPERN & MANCINI, 1999).

Os anorexígenos afetam o funcionamento das monoaminas (norepinefrina, serotonina e dopamina) no hipotálamo, desta forma, influenciam na quantidade de alimento consumido, no nível de fome após a alimentação e a frequência do ato de se alimentar. As monoaminas neurotransmissoras são estocadas em grânulos, que liberam seus conteúdos no interior de espaços interneurais pré e pós-sinápticos. Apenas uma pequena porção das monoaminas liberada se liga aos receptores pós-sinápticos. A maioria é recaptada para os terminais neurais pré-sinápticos, onde é degradada ou reembalada para liberações futuras, com o uso de anorexígenos esta recaptação é inibida (DUALIB ET AL, 2008). Ver Ilustração 3:

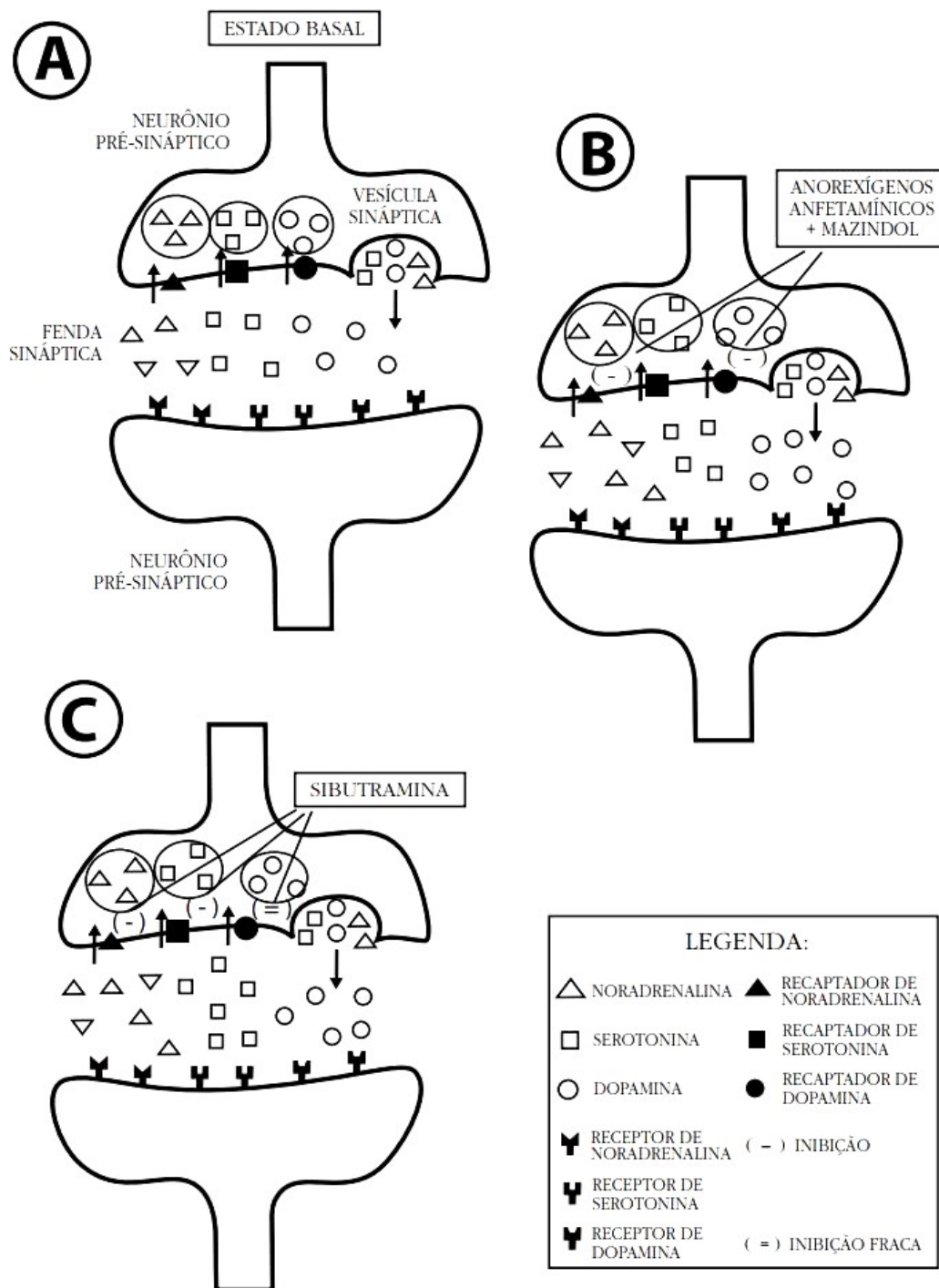


Ilustração 3 - Esquema representativo do mecanismo de ação dos fármacos anorexígenos com exceção do rimonabanto. A) Estado basal da transmissão sináptica. B) Mecanismo de ação dos fármacos derivados da  $\beta$ -feniletilamina – anfepramona, fentermina e femproporex – e mazindol. C) Mecanismo de ação da sibutramina. Para fins didáticos, os neurotransmissores foram representados sofrendo exocitose na mesma vesícula, mas é sabido que tais neurotransmissores são estocados e liberados na fenda sináptica separadamente. Fonte: NEGREIROS ET AL, 2011.

Os inibidores da recaptação de serotonina diferem dos anorexígenos clássicos por não inibirem a fome, mas promoverem a saciedade. Diminuem a ingestão de gordura e

carboidratos, além de serem desprovidos do potencial de abuso. Os representantes deste grupo são os agentes anorexiantes fenfluramina e dexfenfluramina, e os agentes antidepressivos fluoxetina e sertralina (FRANKE E SUPLICY, 2007).

No grupo dos medicamentos com mecanismo de ação misto – noradrenérgico e serotoninérgico – a sibutramina é o principal representante. A sibutramina é uma droga inibidora da recaptação de norepinefrina e de serotonina, o que induz a diminuição do consumo alimentar e aumenta a termogênese. Em diversos ensaios clínicos, a sibutramina promoveu perda significativa de peso, além da redução da concentração de colesterol total, LDL- colesterol, triglicérides e hemoglobina glicada de pacientes obesos diabéticos ou não. Os principais efeitos colaterais são nervosismo, insônia, rinite, constipação, boca seca, cefaléia e aumento moderado de batimentos cardíacos e pressão arterial (FORTES ET AL, 2006).

O orlistat difere completamente do mecanismo de ação dos outros medicamentos, por ser um inibidor das lipases intestinais ao invés de ter ação no sistema nervoso. O orlistat é uma substância produzida pela bactéria *Streptomyces toxytrici*, capaz de inibir lipases que agem no tubo gastrointestinal. Essas lipases clivam os triglicérides em ácidos graxos livres e monoglicérides que são, então, absorvidos pelo intestino delgado. A inibição da ação dessas enzimas provoca uma menor absorção da gordura a nível intestinal, reduzindo a absorção para um terço dos lipídeos ingeridos. Os efeitos secundários são intrínsecos ao próprio mecanismo de ação: a má absorção de gordura leva a eliminação desta nas fezes, resultando em fezes amolecidas e gordurosas, além de gotículas oleosas nas evacuações (HALPERN & MANCINI, 1999).

### 3 SIBUTRAMINA

#### 3.1 ASPECTOS GERAIS

O cloridrato de sibutramina foi sintetizado na década de 80 pela indústria Abbott e desenvolvido inicialmente como antidepressivo, no entanto, não apresentou resultados eficazes no tratamento da depressão em estudos controlados com placebo. Contudo, nesses estudos já foi evidenciada sua capacidade de levar a perda de peso, direcionando, assim, o uso do medicamento para o tratamento contra a obesidade (HALPERN E MANCINI, 1999).

Após 1997, a utilização do cloridrato de sibutramina foi aprovada pelo FDA para a redução de peso. No momento, é o único medicamento anti-obesidade com ação psicoativa disponível no Brasil para o tratamento farmacológico da obesidade. Os medicamentos anfepramona, femproporex e mazindol tiveram seus registros invalidados em outubro de 2011, após trinta anos no mercado brasileiro. Enquanto a sibutramina, que recebeu seu registro em março de 1998, continua sendo comercializada, apesar das restrições impostas pela ANVISA (BUCARETCHI, GALVÃO E LANARO, 2012).

#### 3.2 ASPECTOS FÍSICO-QUÍMICOS

A sibutramina é uma amina terciária pertencente à classe dos derivados de cicloalquilaminas, obtida a partir da mistura racêmica<sup>4</sup> dos enantiômeros<sup>5</sup> (ver Ilustração 4) de N-(1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-3-metilbutl)-N, N-dimetilamina. A estrutura básica de sibutramina é a ciclobutanometenamina (MALUF ET AL, 2010). Ver Ilustração 5.

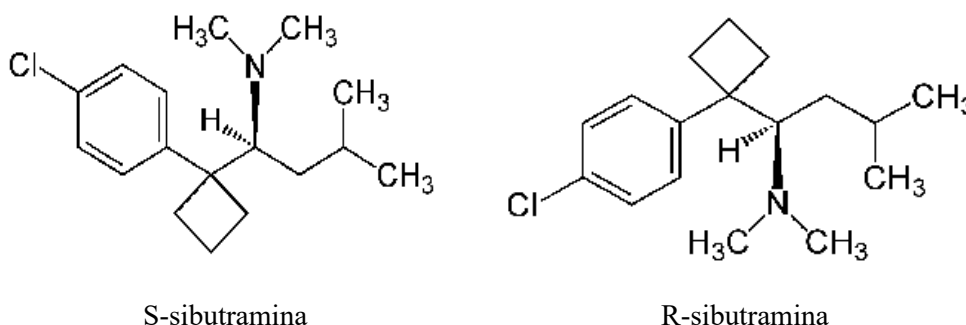


Ilustração 4 – Fórmula estrutural dos enantiômeros da sibutramina.

Fonte: SUYENAGA, 2012.

<sup>4</sup> Mistura racêmica pode ser definida como a mistura de quantidades equimolares de dois enantiômeros que não possui atividade óptica, pois o efeito de um enantiômero anula o do outro. Fonte: PAIVA, 2006.

<sup>5</sup> Enantiômeros são estereoisômeros que não são superponíveis entre si, a imagem de um é a imagem especular do outro. Fonte: PAIVA, 2006.

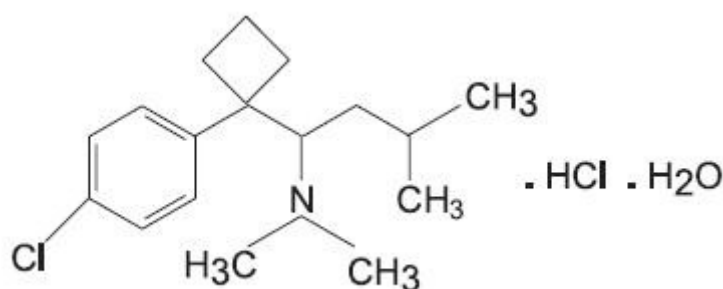


Ilustração 5 – Estrutura química do cloridrato de sibutramina monohidratado.  
 Fonte: MALUF ET AL, 2010.

O cloridrato de sibutramina monohidratado é uma substância de amina terciária, possuindo, desta forma, características alcalinas. O pKa estimado para sibutramina é de 9,6. Sua fórmula molecular é  $C_{17}H_{26}ClN.HCl.H_2O$  (MARTINS, 2008). A substância possui as seguintes características físico-químicas: pó branco cristalino leitoso, massa molecular de 334,35 g/mol, ponto de fusão de 191-192°C, solúvel em água: 2,9 mg/mL a pH 5,2 e também em metanol (MALUF, 2008).

### 3.3 ASPECTOS TERAPÊUTICOS

#### 3.3.1 Formulações farmacêuticas

A primeira forma farmacêutica do cloridrato de sibutramina foi desenvolvida pela Abbott sob a denominação Meridia®, comercializada na Europa, Estados Unidos e em outros países, antes da suspensão da venda (MARTINS, 2008).

Este fármaco encontra-se no mercado brasileiro na forma de medicamento de referência, similar, genérico e manipulado, podendo ser adquirido também no mercado informal (LISBOA ET AL, 2009). Pode ser encontrado com os nomes comerciais Reductil® (Abbott), Plenty® (Medley) e Cloridrato de sibutramina monohidratado (Medley), além dos que estão em lançamento e os que são formulados pelas farmácias magistrais. As principais formas farmacêuticas são apresentadas em caixas contendo 10 a 30 cápsulas de 10 a 15mg (DIEFENBACH ET AL, 2008).

#### 3.3.2 Posologia

A dose inicial recomendada é de uma cápsula de 10mg ao dia, podendo aumentar para 15mg de acordo com a resposta do paciente. Em caso de esquecimento de uma dose, a cápsula deve ser ingerida em outro horário do dia, sem prejuízos ao tratamento. A perda de peso deve ser observada em até 4 semanas de uso, do contrário, a medicação deve ser suspensa. A sibutramina deve ser administrada durante o período máximo de 2 anos, visto que não existem estudos clínicos comprobatórios de sua eficácia após esse período (DUALIB ET AL, 2008).

### 3.3.3 Indicações e efeitos

O uso de sibutramina é indicado para o tratamento da obesidade, geralmente, em pacientes com IMC superior a  $30\text{kg}/\text{m}^2$ . Pode ser prescrita também para indivíduos com IMC entre 27 e 30 que apresentem algum fator de risco como hipertensão, diabetes ou dislipidemia (DIEFENBACH, 2007).

A sibutramina é indicada para adultos até 69 anos de idade, pelo fato de não haver estudos clínicos sobre a atuação da substância em idosos. Em associação à terapia comportamental e orientação nutricional, a sibutramina pode ser uma opção farmacêutica a partir dos 12 anos de idade, na ausência de distúrbios psiquiátricos e hipertensão não-controlada (RADOMINSKI et al, 2010).

A perda ponderal, obtida através da redução do consumo alimentar, induzida pela sibutramina é acompanhada por alterações benéficas no diz respeito às comorbidades que acompanham a obesidade. Foram observados redução dos níveis lipídicos e controle da glicemia em doentes com dislipidemia e diabetes mellitus tipo 2, respectivamente. Na diabetes mellitus tipo 2 a perda de peso esteve associada a uma redução de 0,65 e hemoglobina glicolisada e em obesos com dislipidemias houve um aumento de 12-22% de HDL-colesterol e uma redução média de 9-21% de triglicérides (FERREIRA E GOMES, 2009). Em diversos estudos clínicos, a sibutramina induziu perda significativa de peso, da concentração de triglicérides, LDL-colesterol, do colesterol total e hemoglobina glicada em pacientes obesos diabéticos ou não (FORTES ET AL, 2006). (Ver Ilustração 6).



Ilustração 6 – Efeitos da sibutramina.  
Fonte: FORTES ET AL, 2006.

### 3.4 TOXICOLOGIA

#### 3.4.1 Toxicocinética

A sibutramina é absorvida rapidamente e eficientemente pelo trato gastrointestinal. Em nível hepático, sofre pré-eliminação sistêmica e biotransformação através das isoenzimas do sistema citocromo P450, principalmente pela isoenzima CYP<sub>3A4</sub>, responsável pela reação de desmetilação (SUCAR, SOUGEY E NETO, 2002).

A partir da perda do radical metil, são formados seus principais metabólitos ativos, M1 (mono-desmetil), que é uma amina secundária, e M2 (di-desmetil), uma amina primária (ver Ilustração 7). Posteriormente, os metabólitos M1 e M2 sofrem hidroxilação e conjugação glicurônica, originando os metabólitos inativos M3, M4, M5 e M6, sendo estes excretados principalmente pela via urinária (SUYENAGA, 2012).

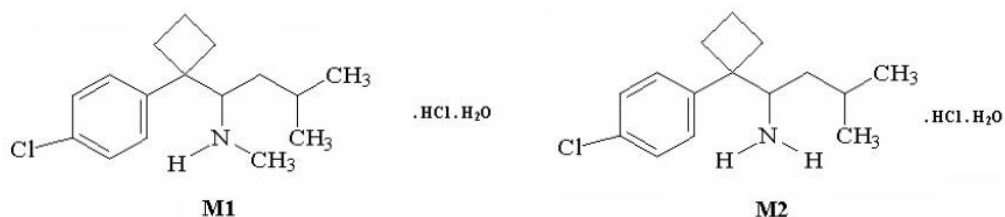


Ilustração 7 - Estrutura química dos metabólitos M1 e M2, respectivamente, do cloridrato de sibutramina monohidratado.

Fonte: DIEFENBACH, 2007.

A sibutramina, assim como seus metabólitos, é amplamente distribuída nos tecidos, liga-se às proteínas plasmáticas com facilidade e é eliminada, principalmente pelas vias hepática e renal. Os metabólitos alcançam concentração plasmática máxima em cerca de 3 horas, o estado de equilíbrio é alcançado em quatro dias. A capacidade de ligação às proteínas plasmáticas é de 97% para a sibutramina e de 94% para os seus metabólitos M1 e M2. A sibutramina possui meia-vida de 1,1 hora, enquanto a de seus metabólitos M1 e M2 é de 14 e 16 horas, respectivamente, o que permite que o medicamento seja administrado apenas uma vez ao dia (DIEFENBACH, 2007). Quando ingerida em conjunto com alimentos, o tempo para atingir o pico de concentração plasmática é aumentado em três horas e as concentrações plasmáticas dos metabólitos são reduzidas em 30% (MARTINS, 2008).

#### 3.4.2 Toxicodinâmica

O cloridrato de sibutramina monohidratado tem seu mecanismo de ação efetuado através de duas vias principais: o aumento da saciedade e elevação do gasto energético. Exerce suas ações farmacêuticas por meio dos seus metabólitos ativos – M1 e M2 – através do bloqueio da recaptação de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), norepinefrina e, em menor escala, de dopamina. (SOUZA E RAU, 2012). Um estudo que utilizou amostras plasmáticas de voluntários tratados com sibutramina apontou inibição significativa tanto da recaptação de noradrenalina (73%) quanto da recaptação de serotonina (54%), o mesmo não foi observado na inibição da recaptação da dopamina (16%) (ABBOTT, 2006).

A serotonina é um neurotransmissor produzido a partir do aminoácido triptofano, que atua como estimulador da musculatura lisa, vasoconstritor, regulador do sono, do apetite e do humor. A sibutramina, ao inibir a recaptação de serotonina, aumenta sua concentração, tendo como efeito a diminuição da ansiedade e aumento da saciedade. A norepinefrina é um hormônio precursor da adrenalina liberado pela glândula supra-renal. Tem como principais efeitos: a elevação do metabolismo, da pressão arterial e da frequência cardíaca. Ao evitar a recaptação da norepinefrina, a sibutramina potencializa seus efeitos, aumentando o gasto energético (DIEFENBACH, 2007).

Destaca-se dos outros medicamentos anti-obesidade por inibir a recaptação ligando-se fracamente aos receptores destes neurotransmissores e não por provocar o aumento da liberação. Isto ocorre apenas se o medicamento for utilizado nas doses recomendadas de 10mg a 15mg, uma vez ao dia. Doses além da indicação médica podem provocar aumento na

liberação e na inibição da recaptção da serotonina, norepinefrina e dopamina, o que pode culminar no aumento da pressão arterial (SUCAR, SOUGEY E NETO, 2002).

O efeito sacietógeno envolve ações centrais nos receptores adrenérgicos  $\alpha$ -1 e  $\beta$ -1, receptores de serotonina 5-HT<sub>2a</sub> e 5-HT<sub>2c</sub>. O tratamento prolongado com sibutramina minimiza a redução adaptativa do gasto energético de repouso, acarretando no aumento metabólico para perda de peso (SOUZA E RAU, 2012). A ligação com os receptores  $\alpha$ -1 é importante para a ativação da proteína G da fosfolipase C, que ocasiona queima importante de gordura nas células (SUYENAGA, 2012).

### 3.4.3 Reações adversas

Os principais efeitos adversos comumente relatados são: cefaléia, boca seca, perda de apetite, constipação, taquicardia e sudorese (NONINO-BORGES, BORGES E SANTOS, 2006). Outros efeitos secundários relatados são: insônia, vertigem, nervosismo, ansiedade, depressão, rubor, calor, sintomas semelhantes a resfriados, edema, dismenorréia, dispnéia e estimulação do sistema nervoso central (SNC). O uso da sibutramina pode reduzir ou inibir o fluxo salivar, podendo propiciar o desenvolvimento de cáries dentárias, candidíase bucal, doença periodontal e desconforto (MARTINS, 2008). Ver tabela 3.

Tabela 3 – Efeitos colaterais observados relacionados por órgão/sistema

<b>Sistema</b>	<b>Freqüência</b>	<b>Efeitos indesejáveis</b>
Sistema cardiovascular	Comuns	Taquicardia, palpitações, aumento da pressão arterial/hipertensão, vasodilatação (ondas de calor)
Sistema gastrintestinal	Muito comuns	Constipação
	Comuns	Náuseas, piora da hemorróida
Sistema nervoso central	Muito comuns	Boca seca, insônia
	Comuns	Delírios, parestesia, cefaléia, ansiedade
Pele	Comuns	Sudorese
Funções sensoriais	Comuns	Alterações do paladar

Fonte: ABBOTT, 2006.

## 4 EFEITOS DO USO DE SIBUTRAMINA X LEGISLAÇÃO

### 4.1 SCOUT

A sibutramina tem sido o assunto de diversos estudos clínicos que visam abordar a eficácia do medicamento para a perda de peso, os efeitos adversos ou ambos. Alguns destes estudos foram determinantes para o cenário atual das normas para venda e uso dos medicamentos utilizados no tratamento farmacológico da obesidade. Este é o caso do ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo intitulado SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial – Ensaio sobre os resultados cardiovasculares com a sibutramina) (SCHEEN, 2011).

O SCOUT foi um ensaio clínico realizado pela indústria Abbott a pedido da EMA (European Medicines Agency – Agência Europeia de Medicamentos), para avaliar a segurança do uso de sibutramina. O estudo com início em janeiro de 2003 e fim em março de 2009, examinou a segurança cardiovascular e a eficácia do uso de sibutramina, utilizando 10.744 indivíduos de 55 anos ou mais. Os indivíduos escolhidos tinham histórico de doença cardiovascular (definida como a doença da artéria coronária, acidente vascular cerebral ou doença arterial periférica), diabetes mellitus tipo 2 e outro tipo de fator de risco cardiovascular (hipertensão, dislipidemia, tabagismo atual, ou nefropatia diabética). Um total de 9.804 indivíduos completou o estudo, destes, 4.906 receberam sibutramina e 4.898 receberam placebo, ambos os grupos apresentavam características demográficas e outras semelhantes (TORP-PEDERSEN et al, 2007).

Os resultados foram:

- perda de peso: associada a dieta e ao exercício físico, a sibutramina provocou uma perda de peso média de 5% a 8%, em comparação com 2% a 4% observado no grupo de placebo somente. Assim como outros inibidores de apetite, a perda de peso se mostrou mais acentuada durante as primeiras semanas de uso de sibutramina e os pacientes recuperaram cerca da metade do peso perdido quando o tratamento com a droga foi prorrogado até dois anos. Além disso, o peso adicional perdido através da sibutramina não foi mantido após a descontinuação do tratamento;

- pressão arterial: houve redução média na pressão arterial em comparação à inicial, diminuição de 4,7mmHg na sistólica e 1,7mmHg na diastólica. No entanto, esteve mais elevada no grupo tratado com sibutramina do que no grupo tratado com placebo, com diferença média de -0,3 a 1,2 mmHg na sistólica e de 0,6 a 1,4 mmHg na diastólica;

- taxa de pulso: também foi mais elevada no grupo tratado com sibutramina, com diferenças médias entre os grupos – sibutramina e placebo – que vão de 2,2 a 3,7 batimentos por minuto;

- risco de evento cardiovascular (infarto do miocárdio não fatal, ressuscitação, acidente vascular cerebral após a parada cardíaca ou morte cardiovascular): o risco de eventos cardiovasculares deste tipo foi de 11,4% para o grupo da sibutramina, já para o grupo do placebo foi de 10%. As taxas de infarto do miocárdio não fatal e de acidente vascular cerebral foram, respectivamente, 4,1% e 2,6% no grupo da sibutramina e 3,2% e 1,9% no grupo do placebo. As taxas de risco de morte cardiovascular e de morte por qualquer causa não foram aumentados (JAMES ET AL, 2010).

#### 4.2 LEGISLAÇÃO

A sibutramina foi inicialmente revista pela EMA (European Medicines Agency – Agência Europeia de medicamentos) em 1999 e em 2002, com o objetivo de avaliar questões relativas à sua segurança e, em especial, os efeitos colaterais cardiovasculares (aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca). Nessas ocasiões, a conclusão chegada foi a de que os benefícios da sibutramina eram superiores às suas reações adversas. Apesar dos resultados, em 2002 o Comitê de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) solicitou ao fabricante do Reductil®, a empresa Abbott Laboratories, um estudo sobre os efeitos da sibutramina em pacientes obesos com fatores de risco cardiovascular, denominado SCOUT (EMA, 2010).

Em outubro de 2009, a Agência foi informada pelo Comitê de Monitorização de Segurança dos Dados do SCOUT sobre os resultados preliminares que indicaram que a sibutramina está relacionada a mais problemas cardiovasculares que o placebo. Com base nessas informações, em novembro de 2009, o CHMP reconheceu que o SCOUT demonstrou que a sibutramina confere um risco maior de eventos cardiovasculares graves (AVC ou infarto do miocárdio) para pacientes com doença cardiovascular conhecida. Considerou também que o risco apresentado pela sibutramina aplica-se aos pacientes apenas obesos, uma vez que o excesso de peso aumenta a predisposição a doenças cardiovasculares. Em agosto de 2010, a Agência emitiu um comunicado suspendendo a comercialização do medicamento em toda a União Europeia (EMA, 2010).

Nos Estados Unidos, a FDA (Food and Drug Administration – Administração de Alimentos e Medicamentos) solicitou a Abbott Laboratories que retirasse o medicamento Meridia® do mercado norte-americano, devido aos resultados do estudo SCOUT. Ainda

emitiu um comunicado aos pacientes e profissionais de saúde de forma a descontinuar o tratamento com sibutramina (FDA, 2010).

Algumas das informações para os pacientes foram:

- parar de usar Meridia e discutir com o seu médico formas alternativas para perda e controle do peso;

- descartar Meridia não utilizado fora do seu recipiente original e misturá-lo com alguma substância indesejável, de modo que a substância se torne menos atraentes para crianças, animais de estimação ou pessoas que possam vasculhar o seu lixo;

- relatar imediatamente ao seu médico se sentir dores no peito, palpitação do coração, aumento da frequência cardíaca, tonturas ou vertigens (FDA, 2010).

As principais recomendações aos profissionais de saúde foram:

- parar de prescrever e dispensar o tratamento com Meridia aos seus pacientes;

- informar os pacientes sobre os riscos relacionados com Meridia;

- relatar quaisquer efeitos colaterais com Meridia à FDA (FDA, 2010).

No Brasil, a repercussão dos resultados do SCOUT foi diferente de como foi nos países europeus e nos Estados Unidos. Em 2010, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), com base na análise dos resultados do estudo clínico SCOUT, tomou a medida de contra-indicar o uso de medicamentos contendo sibutramina para pacientes com perfil igual ou semelhante aos indivíduos utilizados no estudo (ANVISA, 2010).

A Anvisa informou que desde 2005 até o ano de 2011, o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária recebeu 37 notificações de reações adversas graves com o uso de sibutramina. Destas, 14 eram suspeitas reações adversas no sistema cardiovascular descritas em bula. No entanto, a ausência de informações que comprovem ou não a existência de doença cardiovascular subjacente nos pacientes que sofreram as reações notificadas não permite afirmar que o uso de sibutramina seja a única causa das notificações (ANVISA 2010).

Em outubro de 2011, a Agência decidiu pela retirada dos medicamentos inibidores do apetite do tipo anfetamínico dos mercados brasileiros, mantendo apenas o registro da sibutramina para o tratamento farmacológico da obesidade, porém, com a imposição de novas restrições. De acordo com o diretor-presidente Dirceu Baubano, o perfil de segurança da sibutramina é conhecido e identificado o suficiente para identificar quais os pacientes que podem ter algum ganho com o uso do fármaco (ANVISA, 2011).

As novas restrições foram:

- descontinuar o tratamento com sibutramina, caso não seja observada perda de peso durante um período de 4 semanas;

- medicamentos ou fórmulas que contenham sibutramina não poderão ser receitados com doses diárias acima de 15mg/dia;

- a prescrição do medicamento deve ser acompanhada do Termo de Responsabilidade do Prescritor, a ser preenchido em três vias, uma via deve ser arquivada no prontuário do paciente, uma via deve ser arquivada na farmácia ou drogaria dispensadora e outra deve permanecer com o paciente (ANVISA, 2011).

## DISCUSSÃO

Os resultados do ensaio clínico SCOUT apontaram que o uso de sibutramina aumentou significativamente (16%) o risco de infarto do miocárdio não-fatal e acidente vascular cerebral, apesar de não ter detectado quaisquer mudanças na incidência de óbitos por doenças cardiovasculares ou morte por qualquer causa.

Além disso, a eficácia do uso da sibutramina na redução de peso também é comprometida. Apesar da associação com exercício físico e dieta, a porcentagem de peso perdido é relativamente inferior ao esperado em um tratamento com duração de cerca de 5 anos.

Os efeitos secundários da sibutramina apresentados pelo estudo causaram um grande impacto ao tratamento farmacológico da obesidade, pois todas as formas de tratamento anti-obesidade visam, principalmente, reduzir a morbidade e mortalidade relacionadas com o excesso de peso.

Os resultados do estudo corroboram a opinião de que a sibutramina se configura como um risco a mais para os pacientes obesos com doenças cardiovasculares ou não. É evidente que a sibutramina representa um risco maior para indivíduos obesos com comorbidades pré-existentes. No entanto, a substância também apresenta um risco aumentado para os pacientes obesos assintomáticos e sem doenças cardiovasculares diagnosticadas, pois o excesso de peso já predispõe a sujeição a estas doenças.

Segundo Mancini e Halpern (2002, p.2), um medicamento útil para o tratamento da obesidade deve:

- 1) demonstrar efeito em reduzir o peso corporal e levar a melhora das doenças dependentes do excesso de peso;
- 2) ter efeitos colaterais toleráveis e/ou transitórios;
- 3) não ter propriedades de adição;
- 4) apresentar eficácia e segurança mantidas a longo prazo;
- 5) possuir mecanismo de ação conhecido;
- 6) idealmente ter um custo razoável.

O principal argumento para recomendar a retirada de medicamentos e fórmulas magistrais que contenham sibutramina é de que a substância em questão não foi eficaz para a redução de peso e para a redução de comorbidades associadas à obesidade.

Apesar dos resultados de SCOUT e da sua repercussão na União Européia e nos Estados Unidos, com a suspensão da comercialização do medicamento, a legislação brasileira ainda aprova a utilização do medicamento para o tratamento farmacológico da obesidade.

## CONCLUSÃO (OU CONSIDERAÇÕES FINAIS)

A obesidade é uma doença crônica associada a diversas outras comorbidades e à diminuição da qualidade de vida, que acomete cerca de 40 bilhões de indivíduos adultos no mundo inteiro. Portanto, é imprescindível que sejam criadas e implantadas políticas públicas eficientes para conter o crescimento alarmante da obesidade. Alguns exemplos são: investir na reeducação nos hábitos alimentares e na estimular a prática de atividades físicas, além de informar a população por meio de propagandas e programas que esclareça as causas, conseqüências e tratamento da obesidade. É importante ressaltar que a obesidade não é de responsabilidade apenas individual, mas também é de responsabilidade governamental.

Apesar do diagnóstico relativamente simples, o tratamento da obesidade envolve diversas medidas para reduzir o peso e, conseqüentemente, a morbidade e mortalidade. No caso da farmacoterapia, o peso perdido durante o tratamento é quase sempre readquirido com a descontinuação do tratamento (PAUMGARTTEN, 2011). Desta forma, os pacientes obesos devem fazer uso de medicamento durante anos ou até pelo resto de suas vidas.

Em 2011, a Anvisa suspendeu o registro da maioria dos medicamentos inibidores do apetite do tipo anfetamínico – femproporex, mazindol e anfepramona – (ANVISA, 2011), o que tornou a sibutramina o único medicamento inibidor do apetite disponível no Brasil para o tratamento farmacológico anti-obesidade.

Os mais recentes estudos a respeito da segurança do uso de sibutramina corroboram a informação de que o medicamento é um risco a mais para os pacientes obesos com doenças cardiovasculares ou não. Desta forma, a legislação brasileira atual que permite a venda e administração da substância torna-se questionável, pois, uma vez que o fármaco não apresenta eficácia comprovada, seus efeitos adversos são inaceitáveis.

## REFERÊNCIAS

ABESO - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. **Diretrizes brasileiras de obesidade 2009/2010**. 3.ed. - Itapevi: AC Farmacêutica, 2009.

ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA. **Reductil®: cloridrato de sibutramina monoidratado**. Disponível em: [www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM%5B25274-1-0%5D.PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM%5B25274-1-0%5D.PDF). Acesso em 5 jan. 2013. Bula.

ANJOS, L. A. Índice de massa corporal (massa corporal.estatura-2) como indicador do estado nutricional de adultos: revisão da literatura. v. 26, n. 6. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo: dez. 1992.

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Alerta SNVS: Novas contra-indicações de uso da sibutramina. **Gfarm**. 2010. n. 1. Disponível em: <http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/bbM>>. Acesso em: 20 jun. 2012.

**NÃO SEI COMO REFERENCIAR (BUCARETCHI, GALVÃO E LANARO, 2012), ESTOU MANDANDO O LINK DO TEXTO:**  
[http://www.criminal.caop.mp.pr.gov.br/arquivos/File/ExecucaoPenal/CONED/Clippings\\_e\\_Boletins/BOLETIMn46.pdf](http://www.criminal.caop.mp.pr.gov.br/arquivos/File/ExecucaoPenal/CONED/Clippings_e_Boletins/BOLETIMn46.pdf)

BATISTA FILHO, M.; RISSIN, A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. **Caderno de Saúde Pública**. v. 19. suplemento 1. Rio de Janeiro: 2003.

CARDOSO, L. O. et al. Fatores socioeconômicos, demográficos, ambientais e comportamentais associados ao excesso de peso em adolescentes: uma revisão sistemática da literatura. **Rev. Bras. de Epidemiol.** v. 12, n. 3. São Paulo: set. 2009.

DIEFENBACH, I. C. F. **Sibutramina**: validação da metodologia e avaliação biofarmacocinética. 2007. 90 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)- Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria, 2007.

DIEFENBACH, I. C. F. et al. Desenvolvimento e Validação de Metodologia Analítica para o Doseamento de Sibutramina em Cápsulas. **Latin American Journal of Pharmacy**. n. 27. v. 4. p. 612-617. Santa Maria, 2008.

DUALIB P. M. et al. Como diagnosticar e tratar obesidade. **Revista Brasileira de Medicina**. v. 65. n. 12. p. 26-31. Moreira Jr, 2008.

EMA – EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Perguntas e respostas relativas à suspensão dos medicamentos que contêm sibutramina**. ago. 2010. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/Referrals\\_document/Sibutramine\\_107/WC500094238.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/Referrals_document/Sibutramine_107/WC500094238.pdf). Acesso em: 20 jun. 2012.

FDA – U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **FDA Drug Safety Communication: FDA Recommends Against the Continued Use of Meridia (sibutramine)**. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm228746.htm>. Acesso em: 20 jun. 2012.

FERRAZ, E. M. et al. Tratamento cirúrgico da obesidade mórbida. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**. v. 30. n. 2. p. 98-105. mar./abr. 2003.

FERREIRA, L.; GOMES, E. Estudo sobre a eficácia do uso de inibidores da recaptação de norepinefrina e serotonina no tratamento da obesidade (Sibutramina®). **Revista Saúde e Pesquisa**. v. 2, n. 3. p. 363-369. set./dez. 2009.

FERREIRA, V. A.; MAGALHÃES, R. Obesidade e pobreza: o aparente paradoxo. Um estudo com mulheres da Favela da Rocinha, Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**. v. 21. n. 6. p. 1792-1800. Rio de Janeiro, 2005.

FORTES, R. C. et al. Orlistat e sibutramina: bons coadjuvantes para perda e manutenção de peso?. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**. v. 21. n. 3. p. 244-251. 2006.

FRANCISCHI, R. P. P. et al. Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. **Revista de Nutrição**. v.13, n.1, p. 17-28. Campinas: 2000.

FRANKE, A. L.; SUPPLY, H. Como diagnosticar e tratar síndrome metabólica. **Revista Brasileira de Medicina**. v. 64. n. 12. p. 160-168. Moreira Jr, 2007.

GONÇALVES, C. G. **Alterações metabólicas, hormonais e morfométricas após derivação gástrica em Y de Roux**: estudo experimental em ratos. 2010. 108 f. Tese (Doutorado em Clínica Cirúrgica)-Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2010.

HALPERN, A.; MANCINI, M. C. Endocrinologia: obesidade. **Revista Jovem Médico**. ano 4. n. 1. abr. 1999.

\_\_\_\_\_. Tratamento farmacológico da obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. v. 46. n. 5. São Paulo: 2002.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa de orçamentos familiares 2002-2003**: primeiros resultados: Brasil e grandes regiões. 276 p. Rio de Janeiro: IBGE, 2004.

JAMES, W. P. T. et al. Effect of Sibutramine on Cardiovascular Outcomes in Overweight and Obese Subjects. **The New England Journal of Medicine**. v. 363. n. 10. 2010.

JÚNIOR, A. B. G.; SANTO, M. A.; TAKEDA, F. R.; MARSON, A. G. Tratamento da obesidade: técnicas invasivas. **Revista Brasileira de Medicina**. v. 65. n. 10. 2008.

KANG, Jun Goo; PARK, Cheol-Young. Anti-obesity drugs: A review about their effects and safety. **Diabetes & Metabolism Journal** [online]. v. 36. n. 1. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3283822/?tool=pubmed>>. Acesso em: 30 mar. 2012.

LISBOA, E. S. et al. Análise comparativa de cápsulas de sibutramina adquirida no mercado formal e informal. **Latin American Journal of Pharmacy**. v. 28. n. 6. p. 932-935. 2009.

MACHADO, A. F. Dobras cutâneas: localização e procedimentos. **Revista de Desporto e Saúde**. v. 4. n. 2. p. 41-45. 2007.

MALUF, D. F. **Desenvolvimento e validação de métodos analíticos para determinação de sibutramina em forma farmacêutica e estudo de dissolução *in vitro***. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)-Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2008.

MALUF, D. F. et al. Determinação de sibutramina em formas farmacêuticas através de espectroscopia no infravermelho com refletância difusa e métodos de calibração multivariada. **Química Nova**. v. 33. n. 3. p. 649-652. 2010.

MANCINI, M. C.; MELO, M. E. Como diagnosticar e tratar obesidade. **Revista Brasileira de Medicina**. v. 66. n. 12. p. 100-108. 2009.

MARTINS, L. F. S. **Controle de qualidade do cloridrato de sibutramina matéria-prima e cápsulas em farmácias magistrais e avaliação preliminar de estabilidade**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)-Universidade Federal do rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2008.

MARTINS, S. P.; MARINHO, S. P. O potencial diagnóstico dos indicadores da obesidade centralizada. **Revista de Saúde Pública**. v. 37. n. 6. p. 760-767. São Paulo: 2003.

MATSUDO, V. K. R.; MATSUDO, S. M. M. Atividade física no tratamento da obesidade. **Revista Albert Einstein**. v. 4. supl. 1. p. 29-43. São Paulo: 2006.

MELO, Maria Edna de. **Doenças Desencadeadas ou Agravadas pela Obesidade**. 2011. Disponível em: <<http://www.abeso.org.br/pdf/Artigo%20-%20Obesidade%20e%20Doencas%20associadas%20maio%202011.pdf>>. Acesso em: 9 mar. 2012.

MENDONÇA, C. P.; ANJOS, L. A. Aspectos das práticas alimentares e da atividade física como determinantes do crescimento do sobrepeso/obesidade no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**. v. 20. n. 3. p. 698-709. 2004.

MOREIRA, A. P. A.; NASCIMENTO, E. B. J. Anorexígenos: controle rígido ou proibição de seu uso?. n. 5. **Pós em Revista**. Belo Horizonte: 2012. Disponível em: <[http://blog.newtonpaiva.br/seer\\_3/index.php/RevistaPos/article/viewFile/251/240](http://blog.newtonpaiva.br/seer_3/index.php/RevistaPos/article/viewFile/251/240)>. Acesso em: 17 jun. 2012.

MOURA, C. A. **ANVISA mantém registro de sibutramina e cancela anfetamínicos**. Imprensa/ANVISA. Brasil: 2011. Disponível em: <<http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/hJ>>. Acesso em: 20 jun. 2012.

NONINO-BORGES, C. B.; BORGES, R. M.; SANTOS, J. E. Tratamento clínico da obesidade. **Revista de Medicina**. v. 39. n. 2. p. 246-252. Ribeirão Preto: 2006.

PAIVA, A. P. O fenômeno da quiralidade – bases de estereoquímica. **Revista de Química**. 2006. Disponível em: <[http://www.spq.pt/boletim/docs/boletimSPQ\\_103\\_056\\_09.pdf](http://www.spq.pt/boletim/docs/boletimSPQ_103_056_09.pdf)>. Acesso em: 6 jan. 2013.

- PAUMGARTTEN, F. J. R. **A retirada dos inibidores de apetite do mercado**. 2011. Disponível em: <<http://www1.folha.uol.com.br/fsp/opiniaofz2602201107.htm>>. Acesso em: 8. jan. 2013.
- PEREIRA, L. O.; FRANCISCHI, R. P.; LANCHÁ JÚNIOR, A. H. Obesidade: hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabolismo**. v. 47. n. 2. p. 111-127. São Paulo, 2003.
- PINHEIRO, A. R. O.; FREITAS, S. F. T.; CORSO, A. C. T. Uma abordagem epidemiológica da obesidade. **Revista de Nutrição**. v. 17. n. 4. p. 523-533. Campinas, 2004.
- PUGLIA, C. R. Indicações para o tratamento operatório da obesidade mórbida. **Revista da Associação Médica Brasileira**. v. 50, n. 2. São Paulo, 2004.
- RADOMINSKI, R. B. et al. **Atualização das Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da Obesidade e do Sobrepeso**. Brasil, 2010. Disponível em: <<http://www.abeso.org.br/pdf/diretrizes2010.pdf>>. Acesso em: 19 jun. 2012.
- SARNI, R. S. et al. Relação da cintura abdominal com a condição nutricional, perfil lipídico e pressão arterial em pré-escolares de baixo estrato socioeconômico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 87. n. 2. ago. 2006.
- SCHEEN, A. J. Sibutramine on Cardiovascular Outcome. **Diabetes Care**. Disponível em: <[http://care.diabetesjournals.org/content/34/Supplement\\_2/S114.extract](http://care.diabetesjournals.org/content/34/Supplement_2/S114.extract)>. Acesso em: 6 jan. 2013.
- SICHERI, R., et al. Variações temporais do estado nutricional e do consumo alimentar no Brasil. **PHYSIS : Revista Saúde Coletiva**. v. 7. n. 2. p. 31-50. 1997.
- SOUZA, L. J. et al. Prevalência de obesidade e fatores de risco cardiovascular em Campos, Rio de Janeiro. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. v. 47. n. 6. 2003 .
- SOUZA, F. J. Z. N.; RAU, C. **O uso da sibutramina em pacientes obesos e seu efeito sobre a pressão arterial**. Paraná, 2012. Disponível em: <<http://www.cpgls.ucg.br/7mostra/Artigos/SAUDE%20E%20BIOLOGICAS/O%20USO%20DA%20SIBUTRAMINA%20EM%20PACIENTES%20OBESOS%20E%20SEU%20EFEITO%20SOBRE%20A%20PRESS%3%83O%20ARTERIAL.pdf>>. Acesso em: 6 jan. 2013.
- SUCAR, D. D.; SOUGEY, E. B.; NETO, J. B. Surto psicótico pela possível interação medicamentosa de sibutramina com finasterida. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. v. 24. n. 1. p. 30-33. 2003.
- SUYENAGA, E. S. Sibutramina sob a óptica da química medicinal. **Revista Eletrônica de Farmácia**. 2012. Disponível em: <<http://www.revistas.ufg.br/index.php/REF/article/view/15096>>. Acesso em: 5 jan. 2013.

TORP-PEDERSEN C. et al. Cardiovascular responses to weight management and sibutramine in high-risk subjects: an analysis from the SCOUT trial. **European Heart Journal**. v. 28. n. 23. p. 2915-2923. jun. 2007.

TRAEBERT, J. et al. Transição alimentar: problema comum à obesidade e à cárie dentária. **Revista de Nutrição**. v. 17, n. 2. p. 247-253. Campinas, 2004.

VASQUES, F.; MARTINS, F. C.; AZEVEDO, A. P. Aspectos psiquiátricos do tratamento da obesidade. **Revista Psiquiatria Clínica**. v. 31. n. 4. p. 195-198. 2004.

WANDERLEY, E. N.; FERREIRA, V. A. Obesidade: uma perspectiva plural. **Ciência & Saúde Coletiva**. v. 15. n. 1. p. 185-194. 2010.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity**. Geneva: WHO; 1998.

\_\_\_\_\_. **Health topics: Obesity**. Disponível: <<http://www.who.int/topics/obesity/en/>>. Acesso em: 12 jun. 2012.

\_\_\_\_\_. **WHO Global Infobase**. Disponível: <<https://apps.who.int/infobase/Comparisons.aspx>>. Acesso: 12 jun. 2010.

ZEVE, J. L. M.; NOVAIS, P. O.; JÚNIOR, N. O. Técnicas em cirurgia bariátrica: uma revisão da literatura. **Revista Ciência & Saúde**. v. 5. n. 2. p. 132-140. Porto Alegre: 2012.

ZILBERSTEIN, B.; NETO, M. G.; RAMOS, A. C. O papel da cirurgia no tratamento da obesidade. **Revista Brasileira de Medicina**. v. 59. n. 4. p. 258-264. São Paulo, 2002.