

## A FARMACOTERAPIA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE

Raquel Cordeiro de Oliveira<sup>1,2</sup>, Flaviane Michelle Barão<sup>1,3</sup>  
 Etienne Ferreira<sup>1,4</sup>, Anna Flávia Martins Oliveira<sup>1,5</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Realizar um levantamento bibliográfico sobre os agentes farmacológicos usados no tratamento da obesidade mais estudados atualmente esclarecendo seus respectivos mecanismos de ação, além de verificar os efeitos positivos e negativos a curto e a longo prazo de cada um deles. **Revisão da Literatura:** O tratamento farmacológico da obesidade está indicado quando o paciente tem um IMC > 30Kg/m<sup>2</sup> ou quando o indivíduo tem doenças associadas ao excesso de peso com IMC > 25kg/m<sup>2</sup>, em situações na qual o tratamento com dieta, exercício ou aumento de atividade física e modificações comportamentais foram ineficazes. Os agentes farmacológicos estudados atualmente são anfetamina, dietilpropiona, efedrina, femproporex, fluoxetina, manzidol, orlistat, sertralina, sibutramina e rimonabanto. **Conclusão:** Os fármacos anti-obesidade devem ser indicados apenas quando a orientação nutricional associada à atividade física e à mudança de hábitos alimentares e comportamentais não obtiver êxito. Esses medicamentos são agentes farmacológicos seguros quando em mãos habilitadas e usados de forma criteriosa, respeitando suas indicações, interações e contra-indicações, pois o mau uso pode ser nocivo a saúde.

**Palavras-Chave:** Obesidade, Tratamento, Fármacos, Emagrecimento.

1- Programa de Pós-Graduação Lato-Sensu da Universidade Gama Filho – Obesidade e Emagrecimento

2- Nutricionista pela UFVJM; responsável pelo PNAE/merenda escolar em município de MG; responsável técnica de unidade de alimentação e nutrição em Sete Lagoas-MG

3- Nutricionista graduada pelo Centro Universitário do Sul de Minas – Unis-MG; Equipe de Promoção de Saúde do Plano de Saúde Minas Centermed em Contagem-MG

4- Nutricionista pelo Centro Universitário Newton Paiva; Especialista em Nutrição Clínica pelo GANEP; Nutricionista da Clínica Salutaris em Belo Horizonte MG

### ABSTRACT

The pharmacotherapy in the treatment of the obesity

**Objective:** To review literature concerning the pharmacological agents which are used to treat obesity, taking into consideration the most studied ones, with their action's mechanisms and also to identify the positive and negative effects in the short and long-term for each one. **Literature Review:** Pharmacological treatment of obesity is indicated when the patient has a BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> or if the person has a disease which is associated with overweight and presents a BMI > 25kg/m<sup>2</sup>, in situations in which treatment with diet, physical exercise or increased activity and behavioral manners changes were ineffective. Currently, pharmacological agents studied are: amphetamine, diethylpropion, ephedrine, fenproporex, fluoxetine, manzidol, orlistat, sertraline, sibutramine and rimonabant. **Conclusion:** The anti-obesity drugs should only be indicated when the nutritional guidance associated with physical activity, changing eating habits and behavior is unsuccessful. These drugs are reliable pharmacological agents when are used with criteria by experienced professionals, respecting its indications and interactions, although their misuse can be harmful to health.

**Key words:** Obesity, Treatment, Pharmaceuticals, Loss.

Endereço para correspondência:

raquelconut@yahoo.com.br

flavianebarao@yahoo.com.br

etiennenutric@yahoo.com.br

ann.oliveira@ig.com.br

5- Nutricionista pelo Centro Universitário Newton Paiva, Especialista em Nutrição Clínica pelo GANEP, Nutricionista da Secretaria Municipal de Saúde de Brumadinho-MG

## INTRODUÇÃO

É comum a existência de mitos e fantasias a respeito dos medicamentos. Para muitos indivíduos, tratamentos farmacológicos constituem a única solução para seus males, principalmente os que se apresentam como novidade. Particularmente no controle da obesidade, tomar uma pílula pode ser muito prático, mas não necessariamente eficaz, nem destituído de riscos (Mancini, Halpern, 2002).

Os pacientes também querem a “pílula mágica” que promove “emagrecimento fácil, sem esforço”, sem dar nenhuma importância a uma alimentação saudável e equilibrada, esquecendo-se que, como todo e qualquer medicamento, existem efeitos colaterais, muitas vezes perigosos, e contra-indicações. (Teixeira, 2003).

Não há nenhuma estratégia específica ou medicação pré-definida para ser recomendada. Os indivíduos obesos devem ser examinados com relação aos hábitos alimentares, sintomas de depressão, condições ou complicações associadas a obesidade e a possibilidade de desenvolver efeitos colaterais. Ao se escolher medicamentos anti-obesidade, devem ser avaliadas experiências prévias dos pacientes em terapias anteriores, embora o fracasso do tratamento anterior não implique em excluir o uso de um fármaco para um tratamento futuro. (Halpern e Mancini, 2006.)

Pelo descrito acima o objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento bibliográfico sobre os agentes farmacológicos usados no tratamento da obesidade mais estudados atualmente esclarecendo seus respectivos mecanismos de ação, além de verificar os efeitos positivos e negativos a curto e a longo prazo de cada um deles.

## CONCEITO DE OBESIDADE

A obesidade já é uma epidemia mundial independente das condições econômicas e sociais do indivíduo. Também é considerada uma doença crônica e multifatorial, caracterizada por distúrbio nutricional relacionado com o balanço energético positivo, que ocorre quando o valor calórico ingerido é superior ao gasto, quando há redução no gasto calórico total, ou quando esses dois fatores estão combinados. Caracteriza-se como acúmulo excessivo de

tecido adiposo no organismo que reflete no fenótipo do obeso (Bellaver e Colaboradores, 2001) (Pereira, Francischi e Lancha, 2003) (Vizcarra, 2000).

A obesidade que é a forma mais comum de má-nutrição, contribui para o surgimento de diversas co-morbidades, tais como: diabetes mellitus, resistência insulínica, doenças cardiovasculares, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemias, doenças da vesícula biliar, osteoporose, distúrbios reprodutivos em mulheres, alguns tipos de câncer, problemas respiratórios, entre outras (Ades e Kerbauy, 2002; Bellaver e Colaboradores, 2001; Feifenbaum e Colaboradores, 2005; Repetto, Rizzolli e Bonatto, 2003; Mancini e Halpern, 2002; Vizcarra, 2000; Zárate, Acevedo e Garcia, 2001).

## Epidemiologia

A prevalência do sobrepeso e da obesidade tem aumentado em taxas alarmantes, incluindo países desenvolvidos e subdesenvolvidos, o que se tornou mais notório dos anos 80 para 90 (WHO, 1997).

No Brasil, as mudanças demográficas, sócio-econômicas e epidemiológicas ao longo do tempo permitiram que ocorresse a denominada transição nos padrões nutricionais, com a diminuição progressiva da desnutrição e o aumento da obesidade (Pereira, Francischi e Lancha, 2003).

Para Monteiro citado por Wannmacher (2004) há um quadro complexo do aumento da obesidade no Brasil nos últimos 20 anos. Houve aumento na prevalência do excesso de peso mais em homens do que em mulheres, mais nas áreas rurais do que urbanas e nas classes mais pobres. Todavia há uma tendência à redução da obesidade em mulheres das classes mais elevadas das regiões urbanas.

Em resposta ao aumento da obesidade na população em geral (WHO, 2003), tratamentos farmacológicos vêm se tornando cada vez mais comuns. (Li e colaboradores citado por Peixoto e colaboradores, 2008).

O relatório divulgado pela Junta Internacional de Fiscalização de Entorpecentes (JIFE), órgão subordinado à Organização das Nações Unidas (ONU), aponta os riscos do crescimento de consumo de medicamentos anorexígenos no Brasil para

fins de emagrecimento (Melo citado por Carneiro, Guerra e Acurcio, 2008). Segundo esse relatório, houve um aumento de 500% no consumo de anorexígenos no Brasil desde 1998.

Vários fatores têm contribuído para uma situação crítica em relação aos tratamentos farmacológicos da obesidade, entre eles, falhas de racionalidade no uso das substâncias disponíveis, abuso na prescrição e comercialização dos produtos, não-seguimento de outros tratamentos disponíveis e banalização do uso desses psicotrópicos. (Carneiro, Guerra e Acurcio, 2008).

### **Etiologia**

A ocorrência da obesidade reflete a interação entre fatores dietéticos e ambientais com uma predisposição genética (Rosado e Monteiro, 2002).

A idade também é um fator que contribui para o aumento da prevalência da obesidade. Com o aumento da idade ocorre um acúmulo de lipídeos na zona central do corpo, estando associada com o decréscimo da taxa metabólica basal (TMB), da termogênese induzida pela dieta (TID), além disso, ocorre uma redução na atividade física, e uma menor propensão à oxidação de lipídeos e carboidratos dietéticos (Rosado e Monteiro, 2002).

O gênero também é determinante para obesidade, já que indivíduos do gênero feminino naturalmente já possuem menor quantidade de massa metabolicamente ativa, ou músculos, menor número de receptores lipolíticos ( $\beta 2$  adrenérgico) e maior número de receptores lipogênicos ( $\alpha 2$  adrenérgico) no tecido adiposo do que indivíduos do gênero masculino (Rosado e Monteiro, 2002).

Um certo número de desordens endócrinas também podem conduzir à obesidade, como por exemplo o hipotireoidismo e problemas no hipotálamo (Rosado e Monteiro, 2002).

Problemas psicológicos também estão associados ao ganho de peso, como estresse, ansiedade e depressão, influenciando principalmente o comportamento alimentar (Francischi e Colaboradores, 2000).

A inatividade física; alterações neuroendócrinas; medicamentos como glicocorticóides, antidepressivos tricíclicos - particularmente amitriptilina - lítio, fenotiazinas,

ciproeptadina, medroxiprogesterona; cirurgia hipotalâmica; fatores genéticos associados às alterações cromossômicas e mutações gênicas também entram como fatores causais da obesidade (Coutinho, 1998; Wannmacher, 2004).

### **PRINCÍPIOS GERAIS NA TERAPÊUTICA DA OBESIDADE**

Com o reconhecimento da obesidade como doença epidêmica que aflige globalmente a população (WHO, 1998) emerge a necessidade de melhorar a qualidade e eficácia dos tratamentos disponíveis. O cerne do tratamento clássico atual da obesidade baseia-se em terapias comportamentais dirigidas no sentido de modificação das atividades e hábitos relacionados à alimentação, exercício para aumentar o gasto calórico e orientações nutricionais para diminuir o consumo de calorias e, particularmente, de gordura (Mancini e Halpern, 2002). Por último vem a cirurgia bariátrica reservada a um grupo especial de pacientes com  $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$  que não obtiveram resultados positivos com as formas terapêuticas anteriores. Os tratamentos com agentes farmacológicos são considerados um adjunto a esta terapêutica básica (Mancini e Halpern, 2002; Vizcarra, 2000).

### **TRATAMENTO FARMACOLÓGICO**

Em primeiro lugar, cada paciente deve ser analisado e estudado exaustivamente antes de iniciar um esquema de tratamento, o que significa conhecer detalhadamente sua história clínica, antecedentes patológicos e história alimentar somado ao estudo laboratorial que contenham parâmetros bioquímicos, hematológicos, hormonais, cardiológicos, metabólicos e psicológicos. Isto permitirá ter um diagnóstico exato de cada paciente com o objetivo de preparar um plano terapêutico integral e individual, baseado na intervenção nutricional, exercícios e modificações de conduta que acompanham o tratamento farmacológico, caso seja necessário. O uso de fármacos como única terapêutica para obesidade não está justificado, pois a princípio não existe uma droga que supra efetivamente o apetite ou estimule energeticamente o centro cerebral da saciedade (Zárate, Acevedo e Garcia, 2001),

desta forma os agentes farmacológicos têm um papel apenas secundário no tratamento, principalmente por causa do rigoroso controle pelas repartições fiscalizadoras estaduais e federais como a ANVISA (Brody e colaboradores, 1997). Além do mais, quando se interrompe o uso prolongado de grande parte desses fármacos, pode haver o aparecimento de períodos de fadiga, depressão mental, além de outras adversidades (Juscelino e colaboradores, 2004).

Agentes farmacológicos anti-obesidade não são recomendados para uso em crianças (Mancini e Halpern, 2002). Alguns especialistas acreditam que esses medicamentos podem causar problemas de atenção, de aprendizado e de comportamento, mas até o presente momento não há dados suficientes sobre seus efeitos nessa faixa etária.

O balanço entre potenciais benefícios e riscos deve ser considerado antes da iniciação de medicamentos com o objetivo de diminuir apetite e peso, ainda mais porque há falta de evidência sobre eficácia e segurança de longo prazo (Wannmacher, 2004). Deve-se levar em consideração alguns aspectos importantes como: 1) quando usar medicamentos; 2) tipos de medicamentos; 3) tempo de utilização; 4) objetivo terapêutico e 5) condições inerentes à cardiologia (Halpern e Mancini, 2006)

Além disso, o tratamento farmacológico da obesidade está indicado quando o paciente tem um IMC maior que 30kg/m<sup>2</sup> ou quando o indivíduo tem doenças

associadas ao excesso de peso com IMC superior a 25kg/m<sup>2</sup> em situações na qual o tratamento com dieta, exercício ou aumento de atividade física e modificações comportamentais foram ineficazes (Coutinho, 1998; Santos, Timerman e Spósito, 2002; Vizcarra, 2000; WHO, 1998; Zárata, Acevedo e Garcia, 2001).

As anfetaminas, pioneiros estimulantes de alto potencial de ação central, foram por muito tempo empregadas de forma inapropriada, além de terem sido usadas de abusiva no tratamento de obesidade. (Brody e Colaboradores, 1997).

Um medicamento útil para tratamento da obesidade deve possuir as seguintes características:

- 1) Demonstrar efeito em reduzir o peso corporal e levar a melhora das doenças dependentes do excesso de peso;
  - 2) Aumentar o efeito da saciedade que o próprio alimento produz;
  - 3) Aumentar termogênese;
  - 4) Seu efeito final deve atingir o tecido adiposo e não água ou músculo;
  - 5) Ter efeitos colaterais toleráveis e/ou transitórios a curto e a longo prazo;
  - 6) Não ter propriedades de adição (necessidade pessoal de aumentar a dosagem);
  - 7) Apresentar eficácia e segurança mantidas a longo prazo;
  - 8) Possuir mecanismo de ação conhecido;
  - 9) Idealmente ter um custo razoável
- Coutinho, 1998; Guy-Grand citado por Mancini e Halpern, 2002; Vizcarra, 2000.

**Quadro 1:** Classificação dos agentes farmacológicos quanto ao modo de ação

| MODO DE AÇÃO   | AGENTE FARMACOLÓGICO   |
|--|--|
| CATECOLAMINÉRGICO                                      | Anfetamina, femproporex, dietilpropiona (anfepramona), mazindol. |
| SEROTONINÉRGICO  | Fluoxetina, sertralina.  |
| SEROTONINÉRGICO + CATECOLAMINÉRGICO                    | Sibutramina  |
| MODO DE AÇÃO   | AGENTE FARMACOLÓGICO   |
| TERMOGÊNICO  | Efedrina, metilxantinas (cafeína, teofilina, aminofilina).       |
| INIBIDOR DE ABSORÇÃO DE GORDURAS                       | Orlistat   |
| ANTAGONISTA SELETIVO DE CB-1 (sistema endocanabinóide) | Rimonabanto  |

Adaptado de Behar, 2002.

**Tabela 1:** Os agentes farmacológicos estudados atualmente

|                |             |
|----------------|-------------|
| Anfetamina     | Fluoxetina  |
| Dietilpropiona | Mazindol    |
| Efedrina       | Orlistat    |
| Femproporex    | Sertralina  |
| Rimonabanto    | Sibutramina |

**PERFIL DOS PRINCIPAIS MEDICAMENTOS DE ACORDO COM SEUS MECANISMOS DE AÇÃO**

**A) Catecolaminérgicos**

Este grupo de fármacos possui propriedades simpaticomiméticas e

estimulantes. Os fármacos catecolaminérgicos agem em torno das 3 catecolaminas – noradrenalina, adrenalina e dopamina – inibindo a recaptção e/ou estimulando a liberação de um ou mais de um desses neurotransmissores. Estes medicamentos têm demonstrado reduzir o apetite e diminuir a ingestão de alimentos, pelo qual se considera uma opção para que os pacientes obesos se adaptem mais facilmente a dietas de baixas calorias e perdem peso (Vizcarra, 2000).

- Mecanismo de ação: Diminuição da ingestão alimentar por mecanismo noradrenérgicos (inibição da recaptção e/ou aumento da liberação de noradrenalina).

**Quadro 2:** Relação entre tipo de fármaco, dose permitida e efeitos colaterais

| Fármaco                      | Dose diária permitida (mg) | Efeitos colaterais   |
|------------------------------|----------------------------|--|
| Anfetamina                   | 40-150                     | Agitação, irritabilidade, insônia, boca seca, tontura, palpitações, diminuição da libido |
| Femproporex                  | 25-50                      | Idem anfetamina (intensidade menor)  |
| Dietilpropiona (Anfepramona) | 75-150                     | Boca seca, insônia, taquicardia e ansiedade.   |

Adaptado de Mancini, Halpern, 2002.

A anfetamina e seus derivados produzem estímulos do SNC inibindo a recaptção e aumentando a liberação de noradrenalina, mas também elevam a pressão arterial, produzem efeito de tolerância, provocando dependência, e não devem ser usados por pacientes hipertensos (Halpern e Colaboradores, 2002; McMahon e Colaboradores, 2000).

O mecanismo de ação anorexígena é desconhecido e não se sabe se trata somente de suspensão da fome ou se estão envolvidos outros efeitos sobre o SNC ou metabólicas. A anfetamina e seus metabólitos podem atravessar a barreira hematoencefálica (Mancini, Halpern, 2002) e, quando é indicada, é somente para os casos de peso excessivo, obesidade exógena e deve estar associado a uma dieta adequada (restrição calórica) por um período curto (somente algumas semanas).

Segundo Musshoff, (2000) existem dois grupos de agentes que aumentam as concentrações sanguíneas e potencializam a ação das anfetaminas. São eles: (1) agentes alcalinizantes gastrintestinais como o bicarbonato de sódio que aumentam a

absorção das anfetaminas e (2) agentes alcalinizantes urinários como acetazolamina e algumas tiazidas que aumentam a concentração das espécies não ionizadas da molécula de anfetamina.

A anfetamina deve ser administrada com precauções em pacientes com doenças cardiovasculares, com doenças psiquiátricas, em epiléticos, hipertensos graves não controlados e não deve ser utilizada em gestantes (Halpern e Colaboradores, 2002 citado por Santos, Timerman e Spósito, 2002) (Juscelino e Colaboradores, 2004).

O femproporex é biotransformado em anfetamina no organismo de animais e de humanos (Musshoff, 2000), portanto é um derivado anfetamínico. Tanto a própria droga quanto seus metabólitos agem diretamente sobre os centros hipotalâmicos inibidores do apetite (Halpern e Colaboradores, 2002 citado por Santos, Timerman e Spósito, 2002).

O femproporex, da mesma forma que o mazindol e a dietilpropiona, faz parte das medicações que podem ser usadas em pacientes que não possuem condições de utilizar o orlistat e/ou sibutramina, naqueles não responsivos a esse tratamento, ou

naqueles em que esses medicamentos estão contra-indicados, segundo o II Consenso Latino-americano de Obesidade, revisado (Coutinho, 1998).

O femproporex é contra indicado em pacientes com hipertensão grave não controlada, insuficiência cardíaca ou coronariana graves, doença psiquiátrica e glaucoma (Halpern e Colaboradores, 2002 citado por Santos, Timerman e Spósito, 2002). Já a dietilpropiona, derivada da  $\beta$ -fenetilamina, é uma droga simpaticomimética anorexígena, também conhecida por anfepramona. Similar a anfetamina (Mattei e Carlini, 1996), atua no SNC, influenciando na neurotransmissão noradrenérgica e dopaminérgica podendo agir estimulando a liberação e/ou recaptção de noradrenalina na terminação nervosa aumentando a quantidade desse neurotransmissor que interage com os

receptores pós-sinápticos (Mancini, Halpern, 2002) (Samanin e Garattini, 1993). É uma das drogas mais utilizadas no tratamento da obesidade no Brasil (Planeta e DeLucia, 1998) e sua ação tem um efeito psicoestimulante, suprimindo o apetite por reduzir voluntariamente a ingestão de alimentos.

Possui inúmeros efeitos colaterais tais como arritmias, taquicardias, aumento da pressão arterial, palpitações, vômitos, diarreias, desconforto abdominal, boca seca, convulsões, episódios psicóticos em doses terapêuticas, visão fosca, irritabilidade, impotência, perda de pêlos, mialgia, dependência psicológica, depressão, dentre outros (Little e Romans, 1993).

- Mecanismo de ação: Diminuição da ingestão alimentar por mecanismo noradrenérgico e dopaminérgico.

**Quadro 3:** Relação entre tipo de fármaco, dose permitida e efeitos colaterais

| Fármaco  | Dose diária permitida (mg) | Efeitos colaterais                          | Observações  |
|----------|----------------------------|---|--|
| Mazindol | 1-4                        | Semelhante à anfetamina, sensação de pânico | Não é derivado da fenetilamina como os quatro anteriores |

(P.R. Vade-mécum, 2008).

O mazindol é um agente que tem discreta ação noradrenérgica e dopaminérgica (Zárate, Acevedo, Garcia, 2001) inibindo a recaptção da noradrenalina e dopamina com ação hipotalâmica e no sistema límbico (Halpern e Colaboradores, 2002 citado por Santos e Colaboradores, 2002) não sendo um derivado da  $\beta$ -fenetilamina (Mancini e Halpern, 2002).

Os testes realizados com mazindol por via oral comprovaram que este, além de agir sobre os neurotransmissores noradrenalina e dopamina retardando a sua recaptção, ele também leva à redução da insulina e do hormônio de crescimento e promove elevação do hormônio tireoidiano T4 embora não altere FSH, LH, testosterona, renina, angiotensina II e taxa metabólica basal (TMB). (Mancini e Halpern, 2002).

Vários estudos demonstram uma ação termogênica do mazindol e de vários derivados  $\beta$ -fenetilamínicos (Stock, 1997). Os anorexígenos catecolaminérgicos também têm ação termogênica e são medicamentos que ainda podem ser utilizados, quando não há bons resultados com a sibutramina ou devido

a condições econômicas, pois possuem menor preço. Devem ser administrados com muito cuidado em pacientes cardíacos, pois atuam estimulando as vias catecolaminérgicas (Halpern e colaboradores, 2002 citado por Santos, Timerman e Spósito, 2002).

Seus efeitos colaterais em doses terapêuticas podem ser constipação, boca seca, taquicardia, irritabilidade, dentre outros (Behar, 2002).

Existe apenas 1 caso de hipertensão pulmonar, relatado em um paciente, 12 meses após interrupção do tratamento que utilizou mazindol por 10 semanas (Hagiwara e Colaboradores, 2000), sendo contra-indicado para casos de hipertensão grave não cardíaca ou coronariana graves, doenças psiquiátricas e glaucoma (Halpern e Colaboradores, 2002 citado por Santos, Timerman e Spósito, 2002).

## **B) Serotoninérgicos**

De uma forma geral, esse grupo de fármacos age tanto na inibição da recaptção quanto na estimulação da liberação do neurotransmissor serotonina, com isso agem antecipando o término da ingestão de

alimentos principalmente de carboidratos, contudo eles não são registrados como fármacos com função anorética, mas promovem esse efeito devido a ação secundária do neurotransmissor.

- Mecanismo de ação: Inibição da recaptação e/ou estimulação da secreção de serotonina (5-HT).

**Quadro 4:** Relação entre tipo de fármaco, dose permitida e efeitos colaterais

| Fármaco    | Dose diária permitida (mg) | Efeitos colaterais   | Observações  |
|------------|----------------------------|--|--|
| Fluoxetina | 20-60                      | Cefaléia, ansiedade, insônia ou sonolência e diminuição da libido. | Apesar de não ser regulamentado como medicamento anti-obesidade pode ser útil em alguns tipos de pacientes obesos como os comedores compulsivos, na bulimia nervosa e obesos deprimidos. |
| Sertralina | 50-150                     | Idem   | Idem   |

(P.R. Vade-mécum,2008).

Os serotoninérgicos em geral têm um efeito inibitório na ingestão de carboidratos e de maneira menos intensa na ingestão de lipídios (Behar, 2002).

A fluoxetina e a sertralina são utilizadas no tratamento da depressão (Behar, 2002) e bulimia nervosa e tem-se visto que além disso, eles são capazes de reduzir significativamente o comportamento de compulsão alimentar (Arone citado por Mancini e Halpern, 2002). Ambas produzem redução no peso em algumas pessoas e também são conhecidos como inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRS) (Brody e colaboradores, 1997).

A fluoxetina é um inibidor da recaptação de serotonina e pode promover uma perda média de 0,5kg de peso por semana, porém, segundo Behar (2002) o seu efeito anorexígeno tem uma curta duração e tende a desaparecer por volta dos 6 meses de uso do medicamento. Tem a vantagem de promover uma melhora no controle da glicemia, mas seus efeitos colaterais são: cefaléia, náusea, diarreia, sonolência ou insônia, nervosismo, aumento da sudorese e calafrios (Vizcarra, 2000).

A sertralina é usada como um fármaco adjuvante no tratamento da obesidade e utilizada no tratamento antidepressivo coadjuvante. É derivada da naftilamina com

ação seletiva no bloqueio da recaptação de serotonina a nível central. Comporta-se como inibidor específico a nível da terminação nervosa pré-sináptica. Representa a terceira geração de antidepressivos, mas potencializam a transmissão serotoninérgica nos receptores pós-sinápticos. Por ter esta ação serotoninérgica, acaba favorecendo a perda de peso (Halpern, Mancini, 2006).

Porém as drogas como a fluoxetina e sertralina não foram comprovadas que realmente ajudam no tratamento da obesidade. O reganho de peso costuma ocorrer após seis meses do início do tratamento. Essas drogas, contudo, podem auxiliar nas comorbidades, como o transtorno da compulsão alimentar periódica (Vizcarra, 2000).

### C) Serotoninérgico e catecolaminérgico

Este tipo de agente farmacológico age tanto na serotonina quanto nas catecolaminas, especialmente noradrenalina. É um grupo que associa ação serotoninérgica e catecolaminérgica cujas funções gerais já foram mencionadas anteriormente (Stock, 1997).

- Mecanismo de ação: Inibição da recaptação de serotonina e de noradrenalina. Ação a nível central e periférico levando a diminuição da ingestão alimentar e aumentando o gasto calórico (Stock, 1997).

**Quadro 5:** Relação entre tipo de fármaco, dose permitida e efeitos colaterais (Vade-mécum, 2008)

| Fármaco     | Dose diária permitida (mg) | Efeitos colaterais   |
|-------------|----------------------------|--|
| Sibutramina | 10-20                      | Boca seca, cefaléia, insônia, rinites, constipação intestinal, sudorese excessiva, eventualmente há aumento da PA. |

A sibutramina foi lançada no mercado em 1988 como antidepressivo (Vasques, Martins e Azevedo, 2004), mas foi aprovada para tratamento da obesidade pela FDA em 1997. É um elemento que pertence ao grupo  $\beta$ -fenetilamínico. É um potente inibidor da recaptação de noradrenalina, dopamina e serotonina no sistema nervoso central, fazendo com que essas substâncias fiquem disponíveis por mais tempo estimulando os neurônios e promovendo aumento da saciedade, podendo ser úteis quando se objetiva a redução de peso (McMahon e colaboradores, 2000). Provoca uma inibição leve de dopamina (Vizcarra, 2000).

Segundo Halpern e Colaboradores citado por Santos, Timerman e Spósito (2002); (Vizcarra, 2000); (Zárate, Acevedo e Garcia, 2001), a sibutramina auxilia na redução do peso promovendo um aumento moderado sobre o centro da saciedade no cérebro, agindo também sobre a compulsão alimentar e como inibidora da sensação de fome. Estudos recentes, ainda controversos, atribuem a sibutramina um aumento da taxa metabólica de repouso (aumentaria o gasto calórico em situações de repouso) que pode chegar até 30% (Castillo e colaboradores) por isso que reduzem os depósitos de gordura, não afeta a massa magra, melhora o metabolismo dos carboidratos e lipídios. Para Vizcarra (2000) existe ainda a possibilidade de que outros mecanismos, ainda desconhecidos, sejam responsáveis pela perda de peso em pacientes usuários desse medicamento. A perda de peso mediada pela sibutramina, alcança seu máximo em torno do sexto mês de tratamento, estabilizando após este período. Consegue-se uma perda média de peso, nos pacientes tratados com esse fármaco, em torno de 10 kg (Castillo e Colaboradores).

Nos estudos de Mancini e Halpern (2002) e de McMahon e Colaboradores (2000), um dos efeitos adversos da sibutramina é uma pequena elevação proporcional à dose, de 3-5 mmHg na pressão arterial (PA) diastólica e de 2-4 bpm na frequência cardíaca (FC). No estudo realizado por Luque e Ray (1999) nas doses 5-20 mg/dia, por exemplo, a elevação média da PA diastólica e sistólica foi 1-3 mmHg e da FC foi 4-5 bpm e McMahon e colaboradores (2000) verificaram que em pacientes com hipertensão controlada, o número de pacientes que

tiveram elevação clinicamente importante da pressão arterial (> 10mmHg) em três visitas sucessivas foi comparável nos grupos sibutramina e placebo, embora hipertensão tenha sido o efeito adverso que mais comumente causou desistências no estudo. A perda de peso por ela induzida, no entanto, leva em geral a uma diminuição dos níveis pressóricos (Halpern e Colaboradores, citado por Santos, Timerman e Spósito, 2002) e pode provocar também insônia, irritabilidade, impaciência anormal e excitação (Vizcarra, 2000). Deve-se ter uma atenção especial ao uso em indivíduos cuja ação de maior disponibilidade de neurotransmissores deve ser evitada, como os portadores de transtorno afetivo bipolar (Vasquez, Martins e Azevedo, 2004).

Todavia, a sibutramina, independente da perda de peso, tem sido associada a uma melhora no controle metabólico de pacientes obesos com Diabetes Mellitus tipo II (Finer e Colaboradores, 2000; Fujioka e Colaboradores, 2000), diminuição do nível de insulina plasmática; aumento de HDL plasmático; redução de LDL e triglicérides plasmáticos. É uma medicação cujos estudos clínicos evidenciam bom perfil de segurança e seus efeitos colaterais são em geral discretos. Porém, ainda não se sabe exatamente quais são os benefícios e malefícios proporcionados pela sibutramina pelo fato desse fármaco ser recente (Halpern e Colaboradores citado por Santos, Timerman e Spósito, 2002).

Segundo Stock, (1997) alguns efeitos colaterais da sibutramina são amnésia, insônia, vertigem, nervosismo, ansiedade, depressão, parestesia, sonolência, estimulação do sistema nervoso central, labilidade emocional dentre outros.

A Vigilância Sanitária alerta que poucos trabalhos foram realizados até o momento procurando verificar os efeitos da sibutramina como desencadeadora de transtornos psiquiátricos em indivíduos saudáveis ou como fator de agravamento desses transtornos em pacientes já diagnosticados como portadores de distúrbios psiquiátricos; os inibidores da recaptação de serotonina podem constituir uma alternativa com poucos efeitos secundários, porém, em relação à atuação sobre receptores de noradrenalina, estudos mais dirigidos são necessários para podermos utilizar a sibutramina com segurança (Stock, 1997).



#### D) Termogênicos

Os fármacos classificados como termogênicos promovem um aumento notável no gasto energético de repouso fazendo com que o indivíduo gaste mais calorias ao longo do dia, proporcionando um balanço energético

negativo (ingestão menor que gasto energético corporal) (Mancini e Halpern, 2002)

- Mecanismo de ação: Agonista adrenérgico. Estimulação da liberação de noradrenalina (Mancini e Halpern, 2002).

**Quadro 6:** Relação entre tipo de fármaco, dose permitida e efeitos colaterais

| Fármaco  | Dose diária permitida (mg) | Efeitos colaterais  |
|----------|----------------------------|---|
| Efedrina | 75                         | Sudorese excessiva, taquicardia, Aumento eventual da pressão arterial |

Adaptado de Mancini, Halpern, 2002

A efedrina pertence ao grupo das fenilpropanolaminas e estimula a liberação de noradrenalina. Algumas modificações em sua estrutura acarretam um aumento de sua ação periférica ao mesmo tempo em que reduzem a ação central sobre receptores adrenérgicos. A efedrina causa uma estimulação não seletiva do sistema nervoso simpático, atuando em receptores  $\beta$ -adrenérgicos gerando um aumento da termogênese (Liu e colaboradores, 1995).

Os compostos a base de efedrina como a fenilpropanolamina são

simpaticomiméticos e promovem taquicardia e elevação da pressão arterial. Essas reações os tornam perigosos (Zárate, Acevedo e Garcia, 2001). Por esse motivo então, o uso desses compostos deve ser evitado e desestimulado pelo risco de causarem AVC (acidente vascular cerebral) hemorrágico (Halpern e Colaboradores, 2002 citado por Santos, Timerman e Spósito, 2002).

- Mecanismo de ação: Aumento da ação da noradrenalina em terminações nervosas potencializando o efeito da efedrina

**Quadro 7:** Relação entre tipo de fármaco, dose permitida e efeitos colaterais

| Fármaco     | Dose diária permitida (mg) | Efeitos colaterais    |
|-------------|----------------------------|-----------------------|
| Cafeína     | 100-300                    | Gastrite, taquicardia |
| Aminofilina | 300-450                    | Gastrite, taquicardia |

(P.R. Vade-mécum, 2008).

A cafeína e aminofilina não são consideradas agentes para tratamento da obesidade. Porém muitas vezes vêm associadas a outros fármacos potencializando o efeito destes. Estudos realizados com cafeína revelaram perda de peso pouco significativa e risco de elevação da pressão arterial e dos batimentos cardíacos (Mancini, 2001).

#### E) Inibidor de absorção de gorduras

- Mecanismo de ação: Inibição da lipase pancreática. Inativação da ação enzimática necessária para absorver triglicerídeos. Sua ação acontece no lúmen intestinal, sendo pouco absorvido.

**Quadro 8:** Relação entre tipo de fármaco, dose permitida e efeitos colaterais.

| Fármaco                          | Dose diária permitida (mg)                                      | Efeitos colaterais   |
|----------------------------------|---|--|
| Orlistat (tetra-hidrolipstatina) | 120mg máximo 3 vezes/dia juntamente com as principais refeições | Provoca esteatorréia. Se a ingestão de gordura é exagerada pode provocar diarreias e incontinência fecal. Pode interferir na absorção de vitaminas lipossolúveis |

(P.R. Vade-mécum, 2008).

O orlistat é um modificador pós-absortivo do metabolismo dos lipídios. Ele é

análogo da lipstatina ou tetra-hidrolipstatina (composto produzido por um fungo, o

*Streptomyces toxytricini*). Porém ele é mais estável e parcialmente hidrolisado (Mancini e Halpern, 2002).

O orlistat é um potente inibidor das lipases gastrintestinais (GI) ou pancreáticas (Vasques, Martins e Azevedo, 2004). Ele reduz a absorção de lipídios em até 30% (Brody e Colaboradores, 1997; Carmo, 2001; Feigenbaum e Colaboradores, 2005; Zárate, Acevedo e Garcia, 2001). As lipases catalisam a remoção hidrolítica dos ácidos graxos dos triglicerídeos, produzindo ácidos graxos livres e monoglicerídeos. O orlistat liga-se através de ligação covalente, de maneira irreversível ao sítio ativo da lipase. Cerca de um terço dos triglicerídeos ingeridos permanecem não digeridos, desta forma então, eles não são absorvidos pelo intestino delgado. Eles atravessam todo o trato gastrointestinal, sendo eliminados nas fezes. O orlistat não possui ação sobre o sistema nervoso central. Sua absorção pelo trato gastrointestinal é desprezível em doses de até 800mg (Zhi e colaboradores, 1995).

O orlistat não possui efeito sobre circuitos neuronais reguladores do apetite, pois ele não é absorvido. Porém, o efeito farmacológico do orlistat (evidenciado pela quantidade de gordura nas fezes) estimula a adesão de um consumo de alimentos com menor teor de gordura pelos pacientes (Aronne citado por Mancini e Halpern, 2002).

A perda de peso que ocorre com orlistat está associada a reduções significativas da pressão arterial sistólica e diastólica (Davidson e Colaboradores, 1999). E combinado com restrição de calorias e gorduras, está associado à reduções significativas da insulinemia e da glicemia em pacientes obesos não diabéticos (Sjöstrom e Colaboradores, 1998).

Um estudo realizado por Halpern e Colaboradores citado por Mancini e Halpern, 2002, mostrou que o uso de orlistat resultou em melhora significativa dos níveis de glicemia de jejum, pós-prandial e de hemoglobina glicada. Além desses parâmetros, foram observados também reduções de colesterol total, da fração LDL e redução da circunferência abdominal (Halpern e Colaboradores, 2002 citado por Santos, Timerman e Spósito, 2002; Vizcarra, 2000).

Alguns efeitos negativos porém estão relacionados ao mecanismo de ação do orlistat como por exemplo: fezes oleosas,

aumento do número de evacuações, flatulência com ou sem eliminação de gordura, urgência fecal, dor abdominal leve e diminuição da absorção de vitaminas lipossolúveis (A, E, D e K) (Vizcarra, 2000).

O orlistat é uma boa e segura opção em pacientes com cardiopatia, já que não tem efeito sistêmico (Mancini e Halpern, 2002).

Por outro lado, o orlistat não pode ser a única solução para pacientes obesos, que possuam hábitos alimentares irregulares (ex: paciente com compulsão alimentar) (Vasquez, Martins e Azevedo, 2004). Estes por vezes necessitam da adição de outros fármacos (Halpern e Colaboradores, 2002 citado por Santos, Timerman e Spósito, 2002).

Para pacientes obesos que sofrem de síndrome de má-absorção crônica, colestatases e/ou doenças pancreáticas, o uso de orlistat como tratamento da obesidade é contraindicado (Feigenbaum e Colaboradores, 2005).

#### **F) Antagonista do receptor CB-1:**

- Mecanismo de ação: Age no sistema endocanabinóide inibindo a ação do receptor CB-1:

F.1) O sistema endocanabinóide (ECB) é um importante modulador da ingestão de energia graças à regulação que exerce sobre a expressão ou ação de vários mediadores anorexígenos ou obesígenos em várias áreas do hipotálamo (Francischetti citado por Bertuol e Budel, 2008).

Segundo Cota e colaboradores citado por Godoy-Matos e colaboradores, 2006, estes e outros dados sugerem que o sistema ECB atua na ingestão alimentar de duas maneiras no SNC: 1) via sistema mesolímbico, reforçando e incentivando a procura por alimentos com capacidade de proporcionar mais prazer, e 2) via hipotálamo, agindo "sob demanda" para induzir o apetite, modulando ou regulando substâncias orexígenas ou anorexígenas quando de uma restrição alimentar. Além disso, as suas ações se estendem à periferia, através do eixo enteral-SNC (Cani e colaboradores citado por Godoy-Matos e colaboradores, 2006). Talvez mais importante, sua atividade no tecido adiposo, controlando a lipogênese, aparenta ser fundamental para o controle do peso e das alterações metabólicas conseqüentes, como

será discutido adiante (Jbilo e Colaboradores citado por Godoy-Matos e Colaboradores, 2006).

O sistema endocanabinóide tem participação efetiva na modulação da lipogênese. Isso se substancia pelo achado de receptores CB1 no tecido adiposo branco que, quando estimulados, aumentam a expressão da lipase lipoprotéica e diminuem a da adiponectina (Rinaldi-Carmona e Colaboradores citado por Bertuol, Budel, 2008).

Os receptores CB1 são entre os GPCRs (do inglês – *Gprotein-coupled membrane receptor*), os mais abundantes até agora identificados no sistema nervoso central, embora estejam também presentes no sistema nervoso periférico (Di Marzo e Colaboradores, citado por Bertuol, Budel, 2008). Os canabinóides endógenos exercem, através de seus receptores, importantes ações sobre o sistema nervoso central, que incluem a regulação da função cognitiva e das emoções em circuitos neuronais do córtex, hipocampo e amígdala e no reforço dos efeitos de substâncias que levam à dependência química no sistema mesolímbico incluindo a cocaína, a heroína, a anfetamina e o álcool (Francischetti e Colaboradores citado por Bertuol e Budel, 2008). Também modula propriedades de recompensa de comida agindo nas áreas mesolímbicas específicas do cérebro (Pagotto e Colaboradores citado por Bertuol e Budel, 2008). Nos dias atuais, a anandamida (N-araquidonoil etanolamina) e o 2-araquidonoil glicerol (2-AG) são, entre os canabinóides endógenos, os mais exaustivamente estudados. Ambos os endocanabinóides são agonistas dos receptores CB1 e CB2 (Devane e

Colaboradores citado por Bertuol, Budel, 2008).

## F.2) Rimonabanto:

Segundo Bertuol e Budel (2008) os efeitos persistentes sobre a redução de peso pelo bloqueador CB1, contrastando com a diminuição transitória do consumo de alimentos, sugerem que outros mecanismos além da ingestão calórica contribuiriam para os efeitos duradouros do rimonabanto. O Rimonabanto está indicado como adjuvante à dieta e aos exercícios físicos para o tratamento de pacientes obesos (índice de massa corpórea – IMC maior ou igual a 30kg/m<sup>2</sup>) ou pacientes com sobrepeso (IMC maior do que 27kg/m<sup>2</sup>) com fatores de risco associados, como diabetes tipo II e dislipidemia (Acomplia citado por Bertuol, Budel, 2008). O Rimonabanto age, bloqueando, de maneira seletiva, os receptores CB1 presentes no cérebro e órgãos periféricos, diminuindo a hiperativação do sistema endocanabonoide (Van Gaak e Colaboradores citado por Bertuol, Budel, 2008).

Os efeitos colaterais mais comuns, que levaram a descontinuação do tratamento em aproximadamente 15% dos pacientes, foram náuseas, alteração de humor como distúrbios depressivos, irritabilidade, ansiedade, vertigens. É contra indicado em pacientes com depressão maior ou que utilizem antidepressivos, pois há um risco de incidência ou piora no risco de sintomas suicidas ou outros distúrbios psiquiátricos, com o uso do medicamento (Halpern e Mancini citado por Bertuol, Budel, 2008).

**Quadro 9:** Relação entre tipo de fármaco, dose permitida e efeitos colaterais

| Fármaco     | Dose diária permitida (mg) | Efeitos colaterais   |
|-------------|----------------------------|--|
| Rimonabanto | 20mg                       | Náuseas, alteração de humor como distúrbios depressivos, irritabilidade, ansiedade e vertigens |

(P.R. Vade-mécum, 2008).

Segundo Bertuol e Budel (2008) em 24 de outubro de 2008, sua venda foi suspensa, temporariamente, em todo o mundo e, a partir de 28 de outubro de 2008, a Sanofi-Aventis decidiu retirar do mercado o medicamento Acomplia (rimonabanto). A decisão da Sanofi-Aventis baseou-se na percepção, em estudos

científicos recentes, de que os sintomas adversos de depressão, ansiedade, distúrbios do sono e agressividade ocorreram em frequência bem maior do que nos primeiros estudos (Bertuol e Budel, 2008).

No Brasil, em 3 de novembro de 2008, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária

(Anvisa) suspendeu a manipulação da substância Rimonabanto, substância ativa do medicamento Acomplia®, fabricado pela Sanofi-Aventis (RE 4.087/2008). (Bertuol, Budel, 2008).

## CONCLUSÃO

Os fármacos anti-obesidade devem ser indicados apenas quando a orientação nutricional associada à atividade física e à mudança de hábitos alimentares e comportamentais não obtiver êxito. Esses medicamentos são agentes farmacológicos seguros quando em mãos habilitadas e usados de forma criteriosa, respeitando suas indicações, interações e contra-indicações, pois o mau uso pode ser nocivo a saúde.

## REFERÊNCIAS

- 1- Ades, L.; Kerbauy, R.R. Obesidade: realidades e indagações. *Psicologia. USP. São Paulo.* Vol. 13. Núm. 1. 2002. p. 197-216.
- 2- Behar, R. Anorexígenos: indicaciones e interacciones. *Revista Chilena de Neuropsiquiatria.* Vol. 40, Núm. 2. 2002. p. 21-36.
- 3- Bellaver, L.H.; Vital, M.A.; Arruda, A.M.; Bellaver, C. Efeitos da dietilpropiona, energia da dieta e sexo sobre o ganho de peso corporal, peso dos órgãos e deposição de tecidos em ratos. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia.* São Paulo. Vol. 45, Núm. 2. 2001. p. 167-172.
- 4- Bertuol, B.; Budel, J.M. Rimonabanto: uma nova opção para tratamento da obesidade. *Infarma. Brasília.* Vol. 20. Núm. 11/12. 2008. p. 12-17.
- 5- Brody, T.M.; Lerner, J.; Minneman, K.P.; Neu, H.C. *Farmacologia humana: da molecular à clínica.* 2. ed. Rio de Janeiro. 1997. p.245.
- 6- Carmo, I. Obesidade: a epidemia global. *Revista Faculdade Medicina de Lisboa.* Lisboa. Vol. 6. Suplemento 1. 2001. p.39-46.
- 7- Carneiro, M.F.G; Guerra Júnior, A.A.; Acurcio, F.A. Prescrição, dispensação e regulação do consumo de psicotrópicos anorexígenos em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Caderno de Saúde Pública.* Rio de Janeiro. Vol. 24. Núm. 8. 2008. p. 1763-1772.
- 8- Castillo, A.T.; A.; Gallardo, M.G.; García, G.G.; Moreno, M.A.; Martín,V.; Javier, F. *Manual de obesidad para farmacêuticos: dietética y farmacología.* España. 182 p.
- 9- Coutinho, W.F. Consenso Latino-Americano de Obesidade. *Federação Latino-Americana de Sociedades de Obesidade.* 1998. 117p.
- 10- Davidson, M.H; Hauptman, J.; DiGirolamo, M; Foreyt, J.P.; Halsted, C.H.; Heber, D.; Heimburger, D.C.; Lucas, C.P.; Robbins, D.C.; Chung, J.; Heymsfield, S.B. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. *Journal of American Medical Association.* Vol. 281. 1999. p. 235-242.
- 11- Feigenbaum, A.; Pasternak, S.; Zusk, E.; Sarid, M.; Vinker, S. Influence of intense multidisciplinary follow-up and orlistat on weight reduction in a primary care setting. *Biomedcentral Family Practice.* Vol. 6. 2005.
- 12- Finer, N.; Bloom, S.R.; Frost, G.S.; Banks, L.M.; Griffiths, J. Sibutramine is effective for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* Vol. 2. 2000. p. 105-112.
- 13- Francischi, R.P.P.; Pereira, L.O.; Freitas, R.C. S.; Klopfer, M.; Santos, R.C.; Vieira, P.; Lancha Júnior, A.H. Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. *Revista de Nutrição.* Campinas,São Paulo. Vol.13. Núm.1. 2000. p.17-28.
- 14- Fujioka, K.; Seaton, T.B.; Rowe, E.; Jelinek, C.A.; Raskin, P.;Lebovitz, H.E.; Weinstein S.P.; Sibutramine/ Diabetes Clinical Study Group: weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obesity and Metabolism.* Vol. 2. 2000. p. 175- 187.
- 15- Godoy-Matos, A.F.; Guedes, E.P.; Souza, L.L.; Valério, C.M. O sistema endocanabinóide: Novo paradigma no tratamento da síndrome metabólica. *Arquivos*

Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. Vol. 50. Núm. 2. 2006. p. 390-399.

16- Hagiwara, M.; Tsuchida, A.; Hyakkoku, M.; e colaboradores. Delayed onset of pulmonary hypertension associated with an appetite suppressant, mazindol: a case report. Japanese Circulation Journal. Vol. 64. 2000. p. 218-221.

17- Halpern, A.; Mancini, M.C. Tratamento Medicamentoso Atual. Einstein. Suplemento 1. 2006. p. 53-65.

18- Halpern, A.; Mancini, M.C. Tratamento Farmacológico da Obesidade. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. Vol. 46. Núm. 5. 2002. p. 497-503.

19- Halpern, Z.S.C.; Monegaglia, A.P.; Oliva, A.B.G.; Beyruti, M.; Rodrigues, M.D.B.; Mancini, M.C. Experiência de 2 anos com sibutramina e orlistat no tratamento da obesidade. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. Vol. 45. 2001. Suplemento 1 .p. 351.

20- Horwitz, R.I.; Brass, L.M.; Kernan, W.N.; Viscoli, C.M. Phenylpropanolamine and risk of hemorrhagic stroke: final report of the hemorrhagic stroke project. 2000.

21- Juscelino, T.A.; Moreira, D.R.; Lima, D.C.; José Luiz Campos, J.L.; Mario Filho, L.; Alcântara, R.M. A Importância Biológica da Quiralidade em Fármacos. Faculdade de Farmácia do Planalto Central, Ciências Farmacêuticas. Vol. 1. 2004. p. 1-10.

22- Leonhardt, M.; Hrupka, B.; Langhans, W. New approaches in the pharmacological treatment of obesity. European Journal of Nutrition. Vol. 38. 1999. p. 1- 13.

23- Little, J.D.; Romans, S.E. Psychosis following readministration of diethylpropion: a possible role for kindling? International Clinical Psychopharmacology. Vol. 8. 1993. p. 67-70.

24- Liu, Y.L.; Toubro, S.; Astrup, A.; Stock, M.J.; Contribution of beta3-adrenoceptor activation to ephedrine-induced thermogenesis in humans. International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders. Vol. 19. 1995. p. 678-685.

25- Luque, C.A.; Ray, J.A. Sibutramine: a serotonin-norepinephrine reuptake-inhibitor for the treatment of obesity. Annals of Pharmacotherapy. Vol. 33. 1999. p. 968-978.

26- Mancini, M.C. Obstáculos diagnósticos e desafios terapêuticos no paciente obeso. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. São Paulo. Vol. 45. Num. 6. 2001. p. 584-608.

27- Mancini, M.C.; Halpern, A. Tratamento Farmacológico da Obesidade. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. São Paulo. Vol. 46. Núm.5. 2002. p 497 -513.

28- Mancini, M.C.; Halpern, A. Tratamento Farmacológico da Obesidade. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. São Paulo. Vol. 46. Núm. 5. 2002. p. 497-512.

29- Mattei, R.; Carlini, E. A. A comparative study of the anorectic and behavioral effects of fenproporex on male and female rats. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. São Paulo. Vol. 29. 1996. p. 1025-1030.

30- McMahon, F.G.; Fujioka, K.; Singh, B.N.; Mendel, C.M.; Rowe, E.; Rolston, K.; Johnson, F.; Mooradian, A.D. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: a 1-year, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. Archives of Internal Medicine. Vol. 160. 2000. p. 2185- 2191.

31- Monteiro, C.A. Da desnutrição para a obesidade: a transição nutricional no Brasil. São Paulo: Hucitec, 1995. p. 248-255.

32- Musshoff, E. Illegal or legitimate use? Precursor compounds to amphetamine and methamphetamine. Drug Metabolism Reviews. Vol. 32. 2000. p. 15- 44.

33- Peixoto, H.G.E.; Vasconcelos, I.A.L.; Sampaio, A.C.M.; Ito, M.K. Antidepressivos e alterações no peso corporal. Revista de Nutrição. Campinas. Vol. 21. Núm. 3. 2008. p. 341-348.

34- Pereira, L.O.; Francischi, R.P.; Lancha Júnior, A. Obesidade: hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. São Paulo. Vol. 47, Num. 2. 2003. p.111-127.

35- Planeta, C.S.; DeLucia, R. Involvement of dopamine receptors in diethylpropion-induced conditioning place preference. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. Vol. 31. 1998. p. 561- 564.

36- Repetto, G.; Rizzolli, J.; Bonatto, C. Prevalência, riscos e soluções na obesidade e sobrepeso. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. São Paulo, São Paulo, Vol. 47. Núm. 6. 2003. p. 633-635.

37- Rosado, E.L.; Monteiro, J.B.R. Composición corporal y metabolismo energético como factores que predisponen a la obesidad. *Nutrición clínica*. Vol. 22, Núm. 4. 2002. p. 9-18.

38- Samanin, R.; Garattini, S. Neurochemical mechanism of action of anorectic drugs. *Pharmacology and Toxicology*. Vol. 73. 1993. p. 63-68.

39- Santos, R.D.; Timerman, S.; Spósito, A.C. Diretrizes para Cardiologistas sobre Excesso de Peso e Doença Cardiovascular dos Departamentos de Aterosclerose, Cardiologia Clínica e FUNCOR da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. Vol. 78. Suplemento 1. 2002. p. 01-13.

40- Sjöström, L.; Rissanen, A.; Andersen, T.; Boldrin, A.M.; Golay, H.K.; Krempf, M. Randomized placebo-controlled trial of Orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet*. Vol. 352. 1998. p. 167- 172.

41- Stock, M.J. Sibutramine: a review of the pharmacology of a novel anti-obesity agent. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorder*. Vol. 21. Supl. 1. 1997. p. 25-29.

42- Teixeira, L. Riscos da associação de Marapuama com anorexígenos em fórmulas para emagrecer. *Arquivos Brasileiros de*

*Endocrinologia e Metabologia*. São Paulo. Vol. 47. Núm.5. 2003. p.632.

43- Vasquez, F.; Martins, F.C.; Azevedo, A.P.. Aspectos psiquiátricos do tratamento da obesidade. *Revista Psiquiatria Clínica*. Vol.31, Núm.4. 2004. p. 195-198.

44- Vizcarra, R.J.P. Farmacoterapia actual de la obesidad y tendencias futuras: salud del adulto y del anciano: control de sobrepeso y obesidad. *Medicina Interna do México*. Vol. 16, Núm. 5. 2000. p. 270-276.

45- Wannmacher, L. Obesidade: evidências e fantasias: uso racional de medicamentos. *Temas selecionados*. Brasília, Vol. 1. Num. 3. fev. 2004.

46- WHO. Consultation on Obesity: preventing and managing the global epidemic. *World Health Organization*, Geneva, 1998.

47- WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. *Geneva*, 1997.

48- Zárate, A.; Acevedo, L.B.; Garcia, R.P.S. La obesidad: conceptos actuales sobre fisiopatogenia e tratamiento. *Revista Facultad de Medicina*. UNAM, Vol. 44, Núm. 2. 2001.

49- Zhi, J.; Melia, A.T.; Eggers, H.; H Eggers, Joly, R.; Patel, I. H. Review of limited systemic absorption of orlistat, a lipase inhibitor, in healthy human volunteers. *Journal of Clinical Pharmacology*. Vol. 35. 1995. p. 1103- 1108.

Recebido para publicação em 23/10/2009  
 Aceito em 28/11/2009