

Tratamento medicamentoso atual

Current obesity drug treatment

Marcio C. Mancini¹, Alfredo Halpern²

RESUMO

O tratamento farmacológico da obesidade é uma área de bruscas mudanças, desenvolvimento de novos produtos e propostas de tratamento. A informação apresentada nesta revisão oferece uma visão dos agentes fisiológicos, da terapêutica corrente, bem como de medicamentos amplamente usados e que não mais estão disponíveis.

Descritores: Obesidade/fisiopatologia; Obesidade/quimioterapia; Dexfenfluramina; Fenfluramina; Sibutramina; Orlistat

ABSTRACT

Pharmacological treatment of obesity is an area of sudden changes, development of new drugs and treatment propositions. This article presents information on physiological agents that are currently being used as well as drugs that were widely used but are no more available.

Keywords: Obesity/physiopathology; Obesity/drug therapy; Dexfenfluramine; Fenfluramine; Sibutramine; Orlistat

INTRODUÇÃO

Por muito tempo o tratamento farmacológico da obesidade foi visto como uma opção terapêutica controversa e sujeita a inúmeras críticas. Isso deve-se a vários fatores, entre eles, erros no uso racional dos agentes disponíveis, generalização da prescrição de medicamentos, abusos na comercialização de cápsulas manipuladas, desvalorização da orientação do tratamento clássico (orientação dietética hipocalórica, aumento de atividade física programada ou não programada, técnicas de modificação comportamental). Esse tratamen-

to está sofrendo atualmente uma reavaliação, principalmente no que diz respeito ao conceito emergente de uso a longo prazo de medicações anti-obesidade como adjunto a outras terapias para perda de peso, ou, ainda mais importante, no sentido de ajudar a manter o peso corporal ao longo do tempo.

Não existe uma estratégia particular ou medicação que deva ser recomendada para uso rotineiro. O indivíduo obeso deve ser avaliado profundamente, em relação a erros em hábitos alimentares e de atividade física, presença de sintomas depressivos, presença de complicações ou doenças associadas à obesidade, possibilidade de desenvolvimento de efeitos colaterais. A escolha de um medicamento anti-obesidade deve basear-se também na experiência prévia do indivíduo (paciente), no uso anterior de medicamentos, muito embora a falência de um tratamento prévio não justifique a não utilização de um determinado agente posteriormente.

Em qualquer discussão sobre o uso racional de medicamentos anti-obesidade é importante entender alguns conceitos. 1) O tratamento farmacológico só se justifica em conjunção com orientação dietética e mudanças de estilo de vida. Os agentes farmacológicos somente ajudam a aumentar a aderência dos pacientes a mudanças nutricionais e comportamentais. 2) O tratamento farmacológico da obesidade não cura a obesidade – quando descontinuado, ocorre reganho de peso. Como qualquer outro tratamento em Medicina, os medicamentos não funcionam quando não são tomados, isto é, deve-se esperar recuperação do peso perdido quando os medicamentos são suspensos.

¹ Médico Assistente do Grupo de Obesidade e Síndrome Metabólica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP, São Paulo (SP), Brasil.

² Professor, Livre-Docente da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia; Chefe do Grupo de Obesidade e Doenças Metabólicas do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP), Brasil.

Autor Correspondente: Marcio C. Mancini - Rua Alves Guimarães 462/72 - CEP 05410-000 - São Paulo (SP), Brasil - Tel.: 11 3063-0063 - email: mmancini@usp.br

3) Medicacões anti-obesidade devem ser utilizadas sob supervisão médica contínua. 4) O tratamento e a escolha medicamentosa é moldada para cada paciente. Os riscos associados ao uso de uma droga devem ser avaliados em relação aos riscos da persistência da obesidade. 5) O tratamento deve ser mantido apenas quando considerado seguro e efetivo para o paciente em questão.

O tratamento farmacológico da obesidade está indicado quando o paciente tem um índice de massa corporal *(IMC) maior que 30 ou quando o indivíduo tem doenças associadas ao excesso de peso com IMC superior a 25 em situações nas quais o tratamento com dieta, exercício ou aumento de atividade física e modificações comportamentais provou ser infrutífero⁽¹⁾.

Agentes farmacológicos anti-obesidade não são recomendados para uso em crianças, uma vez que até o presente momento não há dados suficientes sobre seus efeitos nessa faixa etária.

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) 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⁽²⁾.

Obesidade é uma doença crônica e estigmatizada⁽³⁾. Neste contexto, a doença é definida da mesma forma que hipertensão e hipercolesterolemia são definidas como doenças⁽⁴⁾. Cada doença é um fator associado a risco aumentado de uma série de doenças alvo definidas. Para hipertensão, os alvos são insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral. Para hipercolesterolemia, são aterosclerose e doença arterial coronariana. Para obesidade, as doenças alvo são diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, certas formas de câncer, apnéia do sono e osteoartrite, entre outras.

Com o reconhecimento da obesidade como doença epidêmica que aflige globalmente a população⁽⁵⁾ emerge a necessidade de melhorar a qualidade e eficácia dos tratamentos disponíveis. O cerne do tratamento 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. Os tratamentos com agentes farmacológicos são considerados um adjunto a esta terapêutica básica.

É possível classificar os tratamentos farmacológi-

cos da obesidade existentes e promissores de acordo com o conhecimento atual de controle e regulação da adiposidade corporal. Um primeiro mecanismo envolve substâncias que reduzem a ingestão energética. Uma segunda estratégia seria desviar o metabolismo normal de substâncias ou macronutrientes. Uma terceira opção é aumentar o gasto energético, utilizando desta forma mais calorias (Tabela 1).

Tabela 1 - Classificação dos compostos fisiológicos e dos agentes farmacológicos capazes de alterar a homeostase energética

Agentes farmacológicos capazes de alterar a homeostase energética
1) Agentes pré-absortivos
a) Derivados β -fenetilamínicos e fenilpropranolamínicos
b) Inibidores seletivos da recaptacão de serotonina
2) Modificadores pós-absortivos do metabolismo de nutrientes
Análogos da lipstatina

CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DE TRATAMENTOS ANTI-OBESIDADE

Vários critérios foram⁽⁶⁻⁸⁾ propostos para avaliar resposta a tratamentos anti-obesidade, desde 1928⁽⁹⁾. Esses critérios, porém, apresentavam falhas uma vez que não individualizavam os pacientes em relação a sexo e grau de obesidade de modo que esperava-se uma perda de peso semelhante para mulheres com pequeno excesso ponderal e para homens muito corpulentos, por exemplo. Tentou-se definir critérios que relacionavam a quantidade de perda de peso com o peso inicial do indivíduo, como o Índice de Redução⁽¹⁰⁾, que foi usado durante alguns anos⁽¹¹⁻¹²⁾.

Atualmente, os critérios mais usados para avaliação da eficácia de tratamentos anti-obesidade são os do FDA norte-americano⁽¹³⁾ (Food and Drug Administration, Administração de Alimentos e Drogas) e do CPMP europeu⁽¹⁴⁾ (Committee of the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Comitê da Agência Européia para Avaliação de Produtos Medicinais). O FDA cita como critério uma perda de peso maior que 5% em relação ao placebo e que seja estatisticamente significativa, enquanto que o CPMP sugere uma perda maior que 10% em relação ao placebo. Além disso, as agências sugerem um período de teste tipo run-in, análise categorial dos resultados (pacientes que perderam mais que 5 ou 10% do peso inicial) e melhora das comorbidades que acompanham a obesidade. Estes e outros critérios secundários estão arrolados na Tabela 2. A diferença básica entre os critérios usados pelas agências norte-americana e européia é o vigor dado às recomendações ancilares, maior na agência européia, que inclui modificações comportamentais no aconselhamento inicial do paciente nos estudos a longo prazo, o que aumen-

ta a perda de peso do grupo placebo, dificultando a detecção de efeitos do princípio ativo. Se os pacientes estudados perdem peso rapidamente com um programa de modificações comportamentais ou uma dieta de muito baixas calorias, fica mais difícil observar efeitos adicionais de um medicamento anti-obesidade.

A história natural do peso corporal em pessoas com excesso de peso é um ganho de cerca de 0,25kg por ano⁽¹⁵⁾. Um objetivo muito bom com uma visão populacional do problema seria a simples prevenção de qualquer aumento adicional de peso. Já para indivíduos com obesidade, uma perda de peso de 5% mantida pode ser considerado um critério mínimo de sucesso. Uma perda mantida de 5 a 10% do peso inicial com ou sem melhora parcial de fatores de risco seria uma resposta razoável a boa, enquanto de perdas além de 15% com normalização dos fatores de risco e redução do peso corporal abaixo de 25kg/m² seriam excelentes e ideais, porém raramente atingíveis na prática clínica⁽¹⁶⁾.

Na maioria dos estudos, a perda máxima de peso é, em geral atingida, em 20-24 semanas. Em uma revisão de estudos clínicos, Bray e Greenway calcula-

ram que em 6, 12 e 18 semanas, a perda de peso correspondia, em média a 44%, 72% e 89% da perda de peso em 24 semanas⁽⁸⁾.

AGENTES FARMACOLÓGICOS MODULADORES DA HOMEOSTASE ENERGÉTICA

1. Agentes pré-absortivos

a) Derivados β -fenetilamínicos e fenilpropanolamínicos

Todos os medicamentos anorexiantes de ação central, exceto por mazindol, são derivados da β -fenetilamina. O esqueleto β -fenetilamínico é também a estrutura dos neurotransmissores dopamina, NE e epinefrina (monoaminas). Esses neurotransmissores são sintetizados a partir da tirosina em terminações nervosas, armazenado em grânulos e liberado na fenda sináptica para agir em receptores pós-gangliônicos. Após agir nesses receptores, as monoaminas podem ser inativadas pela catecolometiltransferase ou ser recaptadas pela terminação nervosa⁽¹⁷⁾.

Modificações químicas da estrutura química da anfetamina (a-metil- β -fenetilamina) levaram à síntese de uma gama de compostos, com ações e respostas farmacológicas variadas. Num pólo situam-se derivados β -fenetilamínicos que influenciam a neurotransmissão noradrenérgica e dopaminérgica (podendo agir estimulando a liberação e/ou bloqueando a recaptção), como dietilpropiona e fentermina, que estimulam a liberação de NE da terminação nervosa aumentando a quantidade de NE que interage com receptores pós-sinápticos. No pólo oposto encontram-se as substâncias que afetam a liberação e recaptção de serotonina, como a dexfenfluramina e seu isômero levógiro, a l-fenfluramina ou fenfluramina⁽¹⁸⁾. No meio, situa-se a sibutramina, que bloqueia a recaptção de NE e serotonina⁽¹⁹⁾.

Estudos de ligação de derivados fenetilamínicos marcados com 3H demonstraram a presença de sítios de ligação de afinidade variável no hipotálamo e em outras regiões cerebrais⁽²⁰⁾. A afinidade de ligação dos vários derivados fenetilamínicos correlaciona-se com a sua potência anorética, mas não com a capacidade estimulatória. Os sítios de ligação dessas substâncias no hipotálamo é regulado pelo nível de glicose, através de ação nos canais iônicos, estimulando a bomba sódio-potássio ATPase⁽²¹⁾.

Todos os derivados β -fenetilamínicos demonstraram uma ação redutora da ingestão de alimento em estudos em animais, sendo esta ação o mecanismo primário de indução de perda de peso. Quando a alimentação é mantida constante e pareada com grupo controle, a perda de peso é a mesma no grupo que recebeu o princípio ativo e no grupo que não recebeu ou que recebeu placebo. Esse tipo de estudo foi um dos primeiros estudos realizados,

Tabela 2 - Critérios regulatórios de estabelecimento de eficácia de agentes farmacológicos anti-obesidade

	Critérios Segundo o FDA	Critérios Segundo o CPMP
* Estudos curtos		
Tipo de estudo	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, classificado por dose, identificador de mínima dose efetiva	Não especificado
Duração	3-6 meses	Não especificado
Inclusão	IMC > 30 kg/m ²	Não especificado
Aviso ancilar	Recomendações semelhantes em relação a dieta, exercício e comportamento	Uso de terapia não farmacológica efetiva
Objetivo primário	Perda de peso significativamente maior que placebo	Perda de peso correspondente a perda de gordura
Nº pacientes	Cerca de 200, de ambos os sexos e incluindo minorias étnicas	Não especificado
Tolerabilidade	Sim	Sim
Modo de ação	Sim	Sim
Farmacocinética	Sim	Sim
Estudos de toxicologia	Sim	Sim
Estudos de interação de drogas	Sim	Sim
* Estudos a longo prazo		
Tipo de estudo	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, avaliação de eficácia e segurança	Aberto ou duplo-cego randomizado de 12 meses, com avaliação de eficácia e segurança de 24 semanas
Duração	Ano 1: duplo-cego; ano 2: duplo-cego ou aberto	Pelo menos 1 ano
Inclusão	IMC > 30 kg/m ² ou IMC > 27 kg/m ²	MC >30 kg/m ² ou IMC >27 kg/m ² com comorbidades
Aviso ancilar	Dieta moderadamente restrita e exercício	Dieta para redução de peso, medidas comportamentais, exercício
Teste run-in	Identificação de respondedores a placebo, estratificação; 6 semanas	Sim
Avaliação	Peso, gordura corporal e distribuição de gordura	Peso, gordura corporal e distribuição de gordura
Objetivos primários	Perda de peso significativamente maior que placebo e 5% maior em 12 meses Nº significativamente maior atingindo >5% de perda de peso	Perda de peso significativamente maior que placebo em 12 meses e 10% abaixo do basal Nº significativamente maior atingindo >10 % de perda de peso
Objetivos secundários	Manutenção da perda de peso Alteração significativa da gordura corporal e da distribuição (passível de estratificação por distribuição de gordura, fatores de risco, gravidade, duração, idade) Melhora de fatores de risco cardiovascular Melhora do perfil metabólico Melhora da qualidade de vida	Manutenção de perda de peso Melhora dos parâmetros bioquímicos Redução do risco cardiovascular Diminuição da pressão arterial Diminuição de episódios de apnéia Perda gordural corporal e/ou gordura visceral Melhora da mobilidade articular Melhora da fertilidade masculina e feminina Melhora da qualidade de vida

com anfetamina em animais⁽²²⁾, mas também com fenfluramina em humanos em unidade metabólica⁽²³⁾. O efeito é relacionado à dose e ocorre rapidamente após a administração parenteral dessas substâncias.

O padrão de ingestão alimentar difere entre medicamentos ou substâncias com mecanismos de ação primariamente noradrenérgicos e serotoninérgicos. Enquanto a anfetamina atrasa o início da ingestão, a fenfluramina não o faz, mas sim antecipa o término da ingestão de alimento⁽²⁴⁾. Em animais, a administração de serotonina e de fenfluramina reduz principalmente a ingestão de gordura⁽²⁵⁾, enquanto que a injeção de NE no PVN afeta a ingestão de carboidratos e medicações noradrenérgicas pode ter efeitos seletivos sobre a escolha do macronutriente⁽²⁶⁾.

Geralmente, os medicamentos β -fenetilamínicos demonstram ação termogênica em estudos em animais. O mazindol (analisado neste texto junto com os medicamentos β -fenetilamínicos, embora não seja um derivado β -fenetilamínico) estimula o consumo de oxigênio (assim como a dietilpropiona) e aumenta a estimulação da NE na gordura marrom (assim como a anfetamina, a fenfluramina e a dexfenfluramina) em ratos⁽²⁷⁻²⁸⁾. A sibutramina, que bloqueia a recaptção de NE e de serotonina, reduz a ingestão alimentar e também estimula a termogênese em tecido adiposo marrom em animais de experimentação⁽²⁹⁾.

Tabela 3 - Farmacocinética de medicamentos anorexiantes disponíveis no Brasil e em outros países. *: medicamento não disponível no Brasil; **: medicamento registrado no Ministério da Saúde mas não produzido no Brasil (estão também registrados mas não são comercializados no Brasil o aminorex e o mefenorex); †: medicamento retirado do mercado no Brasil; ‡: apresentação em cápsulas de 5mg não disponível no Brasil

	Pico (horas)	t ½ (horas)	Receituário	Dose (mg/dia)
Fen-metrazina*	1-2	2-10	-	75
Benzofetamina*	1-2	6-12	-	25-150
Fendimetrazina**	1-2	2-10	-	70-210
Dietilpropiona	1-2	4-6	B	75-150
Mazindol	1-2	10	B	1-4
Femproporex	1-2	-	B	25-50
Fentemina**	4-8	19-24	-	15-37,5
Fenfluramina†	2-4	11-30	C	60-120
Dexfenfluramina†	1-8	17-20	C	30
Sibutramina	1-4	16-18	C	5-30‡
Fenilpropanolamina†	1-2	3-4	C	75
Efedrina†	1-2	3-6	C	75

a. Farmacocinética clínica. Os medicamentos anorexiantes noradrenérgicos são geralmente bem absorvidos no trato gastrointestinal atingindo nível de pico plasmático nas primeiras duas horas (Tabela 3). A sua remoção ocorre por metabolização ou conjugação hepática, que produz metabólitos ativos para algumas drogas (fenfluramina, dexfenfluramina, sibutramina)⁽³⁰⁾, mas que inativa outras (anfetamina, fentermina)⁽³¹⁾. A meia-vida é curta para a maioria desses medicamentos

e longa para a fenfluramina, a dexfenfluramina e os metabólitos da sibutramina (Tabela 3). Estudos indicam que o femproporex é metabolicamente dealquilado em anfetamina em animais⁽³²⁻³³⁾, e seu uso resulta em testes positivos para anfetamina em humanos⁽³⁴⁾. Apesar disso, os efeitos estimulatórios do sistema nervoso central são menos notórios na prática clínica do que com outros agentes como a dietilpropiona e o mazindol, muito embora a literatura médica seja muito escassa em relação a estudos clínicos controlados controlados com essa substância.

b. Estudos em humanos avaliando a ingestão alimentar. Vários medicamentos anorexiantes possuem estudos documentando ação redutora da ingestão em humanos⁽³⁵⁻³⁶⁾. É interessante que os efeitos sobre o apetite da d-anfetamina são atenuados pela ondansetrona, um antagonista do receptor serotoninérgico 5-HT₃, o que sugere que vias serotoninérgicas podem estar envolvidas também na resposta a medicamentos com ação noradrenérgica⁽³⁷⁾.

As medicações serotoninérgicas (fenfluramina e dexfenfluramina) diminuem a ingestão de carboidratos, muito embora os estudos tenham sido efetuados com alimentos que contêm carboidrato e gordura⁽³⁸⁾. Outros estudos demonstraram que a serotonina e a fenfluramina levavam a redução na ingestão de proteína e gordura e que a supressão de ingestão com a dexfenfluramina era mais eficaz que com a fenfluramina⁽³⁹⁾. A dexfenfluramina leva a diminuição do tamanho da refeição e redução importante no hábito de beliscar. Estudos em humanos demonstraram que a dexfenfluramina diminui de forma seletiva a ingestão de gordura⁽⁴⁰⁾.

A ritanserina, um antagonista do receptor serotoninérgico 5-HT_{2C}, anula a redução de ingestão alimentar provocada pela dexfenfluramina, assim como o aumento de prolactina e de temperatura⁽⁴¹⁾. A m-clorofenilpiperazina (mCPP), um agonista 5-HT_{1B/2C}, reduz a alimentação em humanos⁽⁴²⁾ e o sumatriptano, um agonista 5-HT_{1B/D} seletivo, reduziu a ingestão de alimentos (principalmente de gordura) e aumentou o GH plasmático em um estudo duplo-cego cruzado controlado com placebo⁽⁴³⁾. Portanto, os receptores serotoninérgicos 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C} e 5-HT_{2D} são candidatos para os efeitos anorexígenos da serotonina em humanos.

c. Efeitos cardiovasculares. A presença de efeitos cardiovasculares simpatomiméticos com o uso de substâncias β -fenetilamínicas é previsível, uma vez que a estrutura básica dessas substâncias é comum às monoaminas NE, adrenalina e dopamina. Após sua administração aguda (excetuando-se a fenfluramina e a dexfenfluramina), ocorre um pequeno efeito estimulatório sobre a frequência cardíaca e a pressão arterial⁽⁴⁴⁾. O tratamen-

to com sibutramina leva a uma pequena elevação proporcional à dose, de 3-5mmHg na pressão arterial diastólica e de 2 a 4 batimentos por minuto na frequência cardíaca⁽⁴⁵⁾. A perda de peso leva a redução da pressão arterial em boa parte dos pacientes e reduções clinicamente significativas e prolongadas da pressão arterial podem ser conseguidas, mesmo com perdas modestas de peso (por exemplo, redução de 5% do peso)⁽⁴⁶⁾. Os mecanismos dessa resposta hipotensora da perda de peso não estão completamente compreendidos, mas provavelmente envolvem queda do nível de insulina, seguida de redução da atividade do sistema nervoso simpático com resposta natriurética⁽⁴⁷⁾.

A dexfenfluramina e a fenfluramina levam a redução da pressão arterial em pacientes obesos normotensos⁽⁴⁸⁾, hipertensos⁽⁴⁹⁾, e mesmo em estudos a curto prazo envolvendo prevenção de perda de peso⁽⁵⁰⁾. Estudos usando mapeamento ambulatorial da pressão arterial demonstraram que esse efeito hipotensor intrínseco ocorria durante o dia, não modificando os níveis tensionais durante a noite. A dexfenfluramina causa redução da renina e da noradrenalina plasmáticas independentemente da perda ponderal.

d. Efeitos endócrinos e metabólicos. A perda de peso leva a correção de vários distúrbios endócrino-metabólicos associados com a obesidade. Isso ocorre mesmo com perda ponderal modesta⁽⁵¹⁾, mas a melhora se acentua com perdas maiores intencionais de peso corporal⁽⁵²⁾.

Alguns estudos demonstraram que a fenfluramina e a dexfenfluramina teriam uma ação hipoglicêmica independente da perda de peso⁽⁵³⁻⁵⁴⁾. Além disso, o tratamento com dexfenfluramina esteve associado com uma redução seletiva de gordura visceral que se correlacionava com a melhora da resistência à insulina e com a redução de gordura hepática. A dexfenfluramina promove aumento da renovação e da oxidação de ácidos graxos (turnover)⁽⁵⁵⁾.

A fenfluramina, mas principalmente a dexfenfluramina, são potentes estimuladores da secreção de prolactina e o aumento dos níveis de prolactina são atenuados pela naloxona (um antagonista opióide) em mulheres magras, porém não em mulheres obesas⁽⁵⁶⁾. O aumento observado é menor em pacientes com depressão endógena, um distúrbio obsessivo-compulsivo e distúrbio do pânico e a resposta melhora com o tratamento da depressão⁽⁵⁷⁾. Já a anfetamina não tem efeito sobre a secreção de prolactina. Além disso, o aumento de ACTH e cortisol observado após a administração de naloxona (maior em mulheres obesas que em não obesas) foi atenuado por tratamento por sete dias com dexfenfluramina⁽⁵⁸⁾. A resposta de ACTH e cortisol ao CRH não foi afetada por tratamento com dexfenfluramina. Entretanto, a resposta de GH ao

GHRH é aumentada com dexfenfluramina em pacientes com obesidade andróide e os níveis de insulina foram reduzidos (embora esta última resposta possa ter sido influenciada pela dieta)⁽⁵⁹⁾. Outros autores não observaram aumento da resposta de GH ao GHRH em mulheres obesas submetidas a tratamento com dexfenfluramina⁽⁶⁰⁾. O mazindol leva a redução da insulina e do GH durante teste oral de tolerância à glicose e promove elevação de T4, embora não altere FSH, LH, testosterona, renina, angiotensina II, taxa metabólica basal, reflexo aquileu e 17-cetosteróides⁽⁶¹⁾.

A perda de peso que ocorre com o uso de sibutramina e restrição calórica associa-se a melhora no controle metabólico de pacientes obesos com diabetes tipo 2⁽⁶²⁾.

e. Estudos em humanos avaliando o efeito termogênico. Como citado anteriormente, vários estudos em animais demonstram uma ação termogênica de vários derivados β -fenetilamínicos e do mazindol. Os estudos em humanos já não são tão claros e as diferenças nos resultados obtidos costumam ser atribuídas à heterogeneidade dos pacientes obesos estudados.

Enquanto alguns autores demonstraram um aumento da taxa metabólica de repouso em jejum e da resposta térmica à alimentação após administração de dexfenfluramina⁽⁶³⁾ ou mesmo que a queda esperada da taxa metabólica de repouso durante dieta de muito baixa caloria foi menor durante três meses de tratamento com dexfenfluramina em mulheres pós-menopausa⁽⁶⁴⁾, outros autores não encontraram diferenças no gasto energético de 24 horas após uma semana, três meses ou mesmo 13 meses de tratamento com dexfenfluramina ou placebo⁽⁶⁵⁾.

Os dados em humanos também são contraditórios em estudos com a sibutramina. Em um estudo, não houve diferença entre a medida da taxa metabólica basal e três horas após administração de sibutramina ou placebo, nem após tratamento com sibutramina por oito semanas⁽⁶⁶⁾. Porém, quando foi medido o gasto calórico durante cinco horas, houve um aumento da termogênese, tanto em jejum como após alimentação, nas últimas 3,5 horas da administração de sibutramina, efeito que não pode ser observado no primeiro estudo⁽⁶⁷⁾.

A fenilpropanolamina é um agonista adrenérgico α_1 , extensamente utilizado durante muitos anos nos Estados Unidos. A experiência com este agente no Brasil é mais limitada. Um único estudo que avaliou possível efeito termogênico da fenilpropanolamina não observou aumento do gasto energético⁽⁶⁸⁾, o que é concorde com um estudo cego realizado em nosso grupo, que avaliou 103 mulheres obesas submetidas a dieta hipocalórica e tratamento por 12 semanas com três tomadas por dia de cápsulas contendo placebo, ioimbina 8mg, T3 25 μ g, fenilpropanolamina 25mg ou associação de efedrina 25mg e aminofilina 100mg⁽⁶⁹⁾.

Somente os pacientes que receberam fenilpropanolamina tiveram uma redução ponderal significativamente superior ao grupo placebo, embora não tenha havido diferença quanto à medida da taxa metabólica de repouso medida por calorimetria indireta.

A efedrina, quimicamente, 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. Isso fez com que a efedrina demonstrasse potencial para tratamento da asma, e de fato, durante muitos anos, efedrina isoladamente ou a combinação de efedrina e teofilina foram tratamentos de primeira escolha para essa doença. A efedrina causa uma estimulação não seletiva do sistema nervoso simpático, atuando em receptores β -adrenérgicos (inclusive β_3), e gerando um aumento da termogênese⁽⁷⁰⁾.

A efedrina foi estudada em mulheres obesas, na dose de 60mg por dia por 12 semanas, acarretando um aumento na taxa metabólica basal; na dose de 150mg por dia por um mês levou a perda de peso⁽⁷¹⁾.

A associação de efedrina com metilxantinas (como cafeína, teofilina e aminofilina) ou aspirina promove um aumento da duração da atividade da noradrenalina. A atividade da noradrenalina é diminuída pela adenosina e pelas prostaglandinas, que por sua vez sofrem inibição pela cafeína e pela aspirina. A inibição da fosfodiesterase pela cafeína parece ser o efeito mais importante, uma vez que essa enzima é responsável pela metabolização do AMP cíclico, e sua inibição aumenta ainda mais a atividade da noradrenalina⁽⁷²⁻⁷³⁾.

Várias combinações de cafeína e efedrina foram analisadas em estudos duplo-cegos, concluindo-se que o maior sinergismo ocorria com a dosagem de 200mg de cafeína com 20mg de efedrina, administrados três vezes por dia⁽⁷⁴⁾.

Um estudo duplo-cego randomizado realizado em nosso grupo dois anos antes, utilizando três doses por dia da combinação de efedrina 22mg, cafeína 20mg e aminofilina (50mg) demonstrou uma perda ponderal significativamente maior no grupo de pacientes que recebeu a associação, muito embora não tenhamos, nesse estudo, avaliado o gasto energético basal dos pacientes por calorimetria⁽⁷⁵⁾. Em outro estudo mais recente, avaliamos 17 mulheres com IMC de 34,5kg.m⁻² e peso de 87,2kg que lograram uma perda ponderal de 5,6kg utilizando a associação de aminofilina 300mg e efedrina 75mg dividida em três tomadas diárias.

f. Estudos clínicos e relatos de casos em humanos. Há 25 anos, uma análise de mais de 200 estudos controlados duplo-cegos submetidos ao FDA para justificar novos registros de medicamentos redutores de apetite (incluindo tratamentos com anfetamina, fen-

metrazina, benzofetamina, fendimetrazina, fentermina, clorfentermina, clortermina, mazindol, fenfluramina e dietilpropiona) demonstrou que em 90% deles houve maior perda ponderal no grupo de pacientes recebendo medicação ativa, taxa de abandono de cerca de 24% ao fim do primeiro mês e de cerca de 48% ao final dos estudos, duração de tratamento de 3 a 8 semanas e perda de peso superior ao grupo placebo média de 0,23kg por semana (aproximadamente o dobro de perda de peso). Ao todo, foram analisados 4.543 pacientes que tomaram placebo contra 3.182 pacientes que tomaram substância ativa⁽⁸⁾.

Tabela 4 - Estudos com medicamentos β -fenetilamínicos; SA = substância ativa; t = tempo de estudo; sem = semanas; N = número de pacientes no estudo; P = placebo; PC = prega cutânea; TEF = efeito térmico do alimento; VLCD = dieta de muito baixo valor calórico; NS = não significativo; SS = estatisticamente significativo

Substância ativa	Ref.	Δ t sem	N P/AS	Dose mg/dia	Δ peso (P)	Δ peso (SA)	Comentários
Dietilpropiona	76	11	46/51	75	+0,3%	-5,1%	Adolescentes
	77	12	25/27	75	-6,3%	-9,4%	Mulheres
	78	13	53/53	75	+4,8%	+0,7%	Gestantes
	79	12	25/25	75	-5,0%	-8,3%	Mulheres
	80	12	19/22	75	-2,1%	-5,5%	Run-in
	81	12	40/40	75	-4,4%	-8,0%	Apoio comportamental
	82	52	16/16	75	-13,3%	-11,0%	Medicação intermitente
	83	24	10/10	75	-2,8%	-12,3%	
	84	12	20/40	2	-4,1%	-5,8%	Δ peso NS; Δ PC SS
Mazindol	85	12	15/15	3	-3,3%	-11,3%	versus anfetamina
	86	12	58/58	2	-7,0%	-10,9%	Adolescentes 11-18 a.
	87	12	33/32	2	-3,0%	-7,7%	versus anfetamina
	88	12	20/20	2	-2,2%	-8,0%	Adolescentes 12-18 a.
	89	12	20/20	1	-3,0%	-5,1%	Diabéticos
	90	12	20/40	2	-0,5%	-2,7%	Δ peso SS p < 0,01
	91	12	25/25	2	-2,1%	-8,1%	Δ peso SS p < 0,001
	92	12	30/30	2	-7,7%	-10,3%	
	93	12	207/207	2	-5,5%	-8,9%	Δ peso SS p < 0,001
	94	12	24/22	2	-5,2%	-15,9%	Diabéticos
Fentemina	95	12	18/18	1,5	-4,6%	-13,8%	Δ peso SS p < 0,01
	96	14	29/30	30	-2,0%	-8,7%	
	97	24	15/15	30	-9,2%	-12,6%	Osteoartrose
Fenfluramina	98	36	36/36	30	-7,6%	-20,5%	Intermitente vs. Contínuo
	99	12	30/30	80	+0,2%	-4,6%	
Dexfenfluramina	100	12	22/22	60	0	-3,5%	Dislipidêmicos
	101	12	24/26	30	-1,7%	-6,5%	
	102	12	69/64	60	-4,0%	-9,6%	
	103	12	16/17	30	-3,0%	-5,8%	Esquizofrênicos
	104	12	14/16	30	-1,3%	-6,3%	Hipertensos limítrofes
	105	12	24/25	30	-0,7%	-3,9%	Diabéticos/agentes orais
	106	12	15/15	30	-0,4%	-4,9%	Medido TEF
	107	12	20/20	30	-0,4%	-3,9%	Diabéticos/sulfonilurêias
	108	12	14/15	30	-0,5%	-2,6%	Dislipidemia
	109	12	15/11	30	-13,5%	-16,5%	VLCD
	110	12	42/42	30	-0,3%	-4,4%	
	111	24	30/30	30	-1,8%	-6,9%	
	111	24	30/30	30	-4,9%	-10,4%	1000-1200 kcal por dia
	112	26	22/23	30	-2,7%	-5,3%	Manutenção de peso
113	52	418/404	30	-7,3%	-10,0%	Estudo INDEX	
Sibutramina	114	52	39/36	30	-7,3%	-9,6%	
	115	52	20/20	30	-2,9%	-6,3%	Diabéticos
	125	12	56/47	5	-1,7%	-2,9%	Multicêntrico
		12	59/49	10		-6,0%	
		12	62/52	15		-5,5%	
	126	24	149/95	5	-1,2%	-3,9%	Multicêntrico fase III
		24	151/107	10		-6,1%	
		24	150/99	15		-7,4%	
		24	152/98	20		-8,8%	
		24	146/96	30		-9,4%	
	127	52	161/80	10	-2,5%	-7,1%	
	127	52	161/80	10	-2,5%	-7,1%	
	52	161/93	15		-7,9%		
	52	181/48	10	+0,2%	-6,4%		
	128	104	352/115	10-20	-4,9 kg	-8,9 kg	Estudo STORM

A excelente revisão de Bray e Greenway⁽⁸⁾ apresenta uma análise detalhada de alguns desses estudos. Apresentamos na Tabela 4, 41 estudos duplo-cegos com pelo menos dez semanas de duração, com derivados fenetilamínicos ou tricíclicos (dietilpropiona,⁽⁷⁶⁻⁸³⁾ mazindol⁽⁸⁴⁻⁹⁵⁾, fentermina⁽⁹⁶⁻⁹⁸⁾, fenfluramina⁽⁹⁹⁻¹⁰⁰⁾, dexfenfluramina⁽¹⁰¹⁻¹¹⁵⁾). Essas medicações cumprem os critérios atualmente usados para aprovação de medicamentos anti-obesidade⁽¹³⁻¹⁴⁾ exceto em relação à fenfluramina e à dexfenfluramina. Esses dois medicamentos foram retirados do mercado mundial em 1997, devido à documentação de inúmeros casos de lesões valvares com a associação de fentermina e fenfluramina (mas não com a fentermina isoladamente)⁽¹¹⁶⁻¹¹⁷⁾, semelhantes às lesões que ocorrem na síndrome carcinóide. Um estudo com ecocardiografia realizado em 76 mulheres obesas tratadas com dexfenfluramina por mais que seis meses no Ambulatório de Obesidade do Hospital das Clínicas da FMUSP mostrou uma prevalência de lesões valvares de 49%; das 37 mulheres que apresentavam alterações ecocardiográficas, 10 puderam ser reavaliadas após seis meses de suspensão da medicação, havendo regressão das lesões valvares em 5 delas⁽¹¹⁸⁾. Um estudo prospectivo com 1072 participantes, porém, não encontrou risco maior de doença valvar em pacientes que utilizaram dexfenfluramina de liberação lenta por menos que três meses⁽¹¹⁹⁾. Um estudo caso-controle com 95 pacientes com hipertensão pulmonar e 355 controles pareados demonstrou que o uso de fenfluramina apresentou associação com hipertensão pulmonar (Odds Ratio 6,3; 3,0 a 13,2), sendo o maior em pacientes que usaram fenfluramina em um período inferior a 12 meses (or 10,1; 3,4 a 29,9) ou por um período de mais que três meses (or 23,1; 6,9 a 77,7)⁽¹²⁰⁾.

Dietilpropiona, fenproporex e mazindol fazem parte de medicações que podem ser usadas em pacientes que não possuem condições de utilizar orlistat e/ou sibutramina, naqueles não responsivos a esse tratamento, ou naqueles onde esses medicamentos estão contraindicados, segundo o Consenso Latino-Americano de Obesidade, revisado⁽¹²¹⁾. Existe apenas um caso de hipertensão pulmonar, recentemente relatado em um paciente que utilizou mazindol por 10 semanas, 12 meses após a interrupção do medicamento⁽¹²²⁾. Há relatos de caso isolados de hipertensão pulmonar⁽¹²³⁾ e psicose⁽¹²⁴⁾ envolvendo dietilpropiona.

A sibutramina, embora também seja um derivado fenetilamínico, apresenta um perfil bastante diferente e uma tolerabilidade muito melhor. Na Tabela 4 estão arrolados os estudos com mais de dez semanas de duração com sibutramina, com até dois anos de

duração⁽¹²⁵⁻¹²⁸⁾. Os efeitos adversos mais comuns foram cefaléia, boca seca, constipação, insônia, rinite e faringite que ocorreram em 10-30% dos pacientes em uso de sibutramina. Nas doses de 5-20mg por dia, a elevação média da pressão arterial diastólica e sistólica foi 1-3mmHg e da frequência cardíaca foi 4-5 batimentos por minuto⁽¹²⁹⁾. 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⁽¹³⁰⁾.

No Brasil, a fenilpropranolamina exigia receituário controlado em duas vias. Nos Estados Unidos, porém, era medicação vendida livre de receituário médico, sendo utilizada em escala bastante superior ao nosso país. Um recente estudo tipo caso-controle (em homens e mulheres com idade de 18 a 49 anos) documentou que, a fenilpropranolamina, quando usada como medicamento para obesidade (em contraste ao seu uso como anti-gripal) aumentou o risco de acidente cérebro-vascular hemorrágico nos primeiros três dias de uso (or ajustado 15,9, p = 0,013)⁽¹³¹⁾. A fenilpropranolamina foi retirada do mercado americano e brasileiro em 2001.

b) Inibidores seletivos da recaptação da serotonina

Embora tanto a fluoxetina como a sertralina sejam inibidores seletivos da recaptação de serotonina, elas não possuem estrutura química semelhante. A fluoxetina é um derivado oxitri-fluorfenil da fenilpropranolamina e a sertralina é um derivado naftilamínico. A fluoxetina e a sertralina são inibidores seletivos da recaptação de serotonina no terminal pré-sináptico, com indicação para tratamento de depressão e bulimia nervosa, mas sem indicação formal de uso no tratamento da obesidade. Tanto fluoxetina como sertralina reduzem a ingestão alimentar experimentalmente em animais⁽¹³²⁾. Em experimentos clínicos para aprovação desses medicamentos como anti-depressivos, foi observada perda de peso. Com a sertralina, que parece diferenciar-se por uma maior ação da droga em receptores muscarínicos, a perda de peso era de 0,45-0,91kg em estudos de acompanhamento que duravam 8-16 semanas.

a. Estudos em humanos avaliando a ingestão alimentar. Durante experimentos clínicos que avaliaram a ingestão alimentar, foi observado efeito desses medicamentos sobre a quantidade de alimento ingerido pelos pacientes⁽¹³³⁾.

b. Efeitos endócrinos e metabólicos. Um estudo em diabéticos mostrou que pacientes tratados com fluo-

xetina perdiam mais peso e reduziam seus requerimentos de insulina⁽¹³⁴⁾.

c. Estudos clínicos em humanos. O principal problema com a fluoxetina como agente anti-obesidade é a recuperação de peso observada em estudos a longo prazo⁽¹³⁵⁻¹³⁷⁾. Em geral, após os primeiros seis meses de tratamento, o peso gradualmente se eleva, a despeito da continuação de uso da medicação. Um estudo avaliando perda de peso com sertralina não mostrou diferenças em relação ao grupo placebo⁽¹³⁸⁾, mas em outro estudo, a sertralina aumentou a perda de peso de pacientes submetidos a tratamento cognitivo-comportamental⁽¹³⁹⁾. Os estudos duplo-cegos com pelo menos dez semanas de duração com fluoxetina são apresentados na Tabela 5⁽¹⁴⁰⁻¹⁴²⁾.

Tabela 5 - Estudos com fluoxetina; SA = substância ativa; t = tempo de estudo; sem = semanas; n = número de pacientes no estudo; P = placebo; BED = binge eating disorder; RM = ressonância magnética

Substância ativa	Ref.	Δ t sem	N P/AS	Dose mg/dia	ΔPeso (P)	ΔPeso (SA)	Comentários
Fluoxetina	136	12	19/23	60	-8,3 kg	-7,3 kg	Cruzado
	141	12	20/18	60	-2,4 kg	-5,9 kg	RM de gordura visceral
	134	24	24/24	60	-0,8 kg	-4,2 kg	Diabéticos tipo 2
	142	24	11/13	60	0	-3,9 kg	Diabéticos >60 anos
	135	52	22/23	60	+ 0,6 kg	-17 kg	Compulsivos (BED)
	137	52	22/23	60	-4,6 kg	-8,2 kg	
	133	52	228/230	60	-2,1 kg	-1,7 kg	Multicêntrico

A utilização de fluoxetina no tratamento de obesidade esteve mais associada a sintomas gastrintestinais, distúrbios do sono, diminuição de libido, sudorese, tremor, amnésia e sede⁽¹⁴³⁾.

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina não são, portanto, agentes anti-obesidade eficientes, embora seja indubitável o fato de que podem ser úteis em pacientes obesos depressivos ou com outras comorbidades onde esses anti-depressivos sejam tratamentos mais apropriados, como por exemplo em pacientes com apnéia do sono, pelo fato da fluoxetina levar a uma redução da fase REM, onde ocorre a maior parte dos episódios de apnéia obstrutiva.

2. Modificadores pós-absortivos do metabolismo de nutrientes

Análogos da lipstatina

A lipstatina é um composto produzido por um fungo, o *Streptomyces toxytricini*. O orlistat é um análogo mais estável e parcialmente hidrolizado da lipstatina (tetra-hidrolipstatina).

a. Farmacocinética clínica. O orlistat é um potente inibidor de lipases gastrintestinais (GI). As lipases catalisam a remoção hidrolítica dos ácidos graxos dos triglicérides, produzindo ácidos graxos livres e monoglicérides. O orlistat liga-se de maneira irreversível no sítio ativo da lipase através de ligação covalente.

Cerca de um terço dos triglicérides ingeridos permanecem não digeridos e não são absorvidos pelo intestino delgado, atravessando o trato GI e sendo eliminados nas fezes. O orlistat não possui atividade sistêmica, sendo desprezível a absorção pelo trato GI em doses de até 800mg e irrelevante do ponto de vista farmacológico a atividade inibidora de lipase (de 1000 a 2500 vezes menor que a do orlistat)⁽¹⁴⁴⁾.

b. Estudos em humanos avaliando a ingestão alimentar. O orlistat não possui efeito sobre circuitos neurais reguladores do apetite. Porém, o efeito farmacológico do orlistat (evidenciado pela quantidade de gordura nas fezes) estimula a adesão a longo prazo a um consumo de alimentos com menor teor de gordura⁽¹⁴⁵⁾.

c. Efeitos cardiovasculares. A perda de peso que ocorre com orlistat está associada a reduções significativas da pressão arterial sistólica e diastólica (-4,9 vs. -2,4mmHg e -3,7 vs. -1,8mmHg, respectivamente, vs. placebo, $p < 0,05$)⁽¹⁴⁶⁾. Uma meta-análise de cinco estudos demonstrou que pacientes com hipertensão sistólica isolada (PA sistólica >140mmHg) apresentam reduções maiores (-10,9 vs. -5,1mmHg, $p < 0,05$)⁽¹⁴⁷⁾.

d. Efeitos endócrinos e metabólicos. Como citamos anteriormente, a perda de peso leva a correção de vários distúrbios associados com a obesidade. Isso ocorre mesmo com perda ponderal modesta, mas a melhora se acentua com perdas maiores intencionais de peso corporal.

O uso de orlistat em combinação com restrição calórico-gordurosa, associa-se a reduções significativas em pacientes obesos sem diabetes, da insulinemia (-5,05% vs. +19,1%, vs. placebo, $p = 0,001$) e da glicemia (-0,92% vs. +2,33%, $p < 0,05$)⁽¹⁴⁸⁾. Um estudo de um ano em diabéticos controlados com sulfoniluréias proporcionou redução significativa da glicemia, do nível de hemoglobina glicosilada e do número de pacientes que lograram interromper o tratamento com agentes hipoglicemiantes orais⁽¹⁴⁹⁾, dados que foram confirmados por um estudo multicêntrico latino-americano de seis meses de duração do qual participamos⁽¹⁵⁰⁾. Em nosso estudo, o uso de orlistat associou-se a maior perda de peso e a melhora significativa dos níveis de glicemia de jejum ($p = 0,036$), pós-prandial ($p = 0,05$) e de hemoglobina glicosilada ($p = 0,04$). Além desses parâmetros, observamos benefícios no perfil lipídico, com reduções de colesterol total ($p = 0,0001$), da fração LDL do colesterol ($p = 0,002$) e redução da circunferência abdominal ($p < 0,05$)⁽¹⁵⁰⁾.

e. Estudos clínicos em humanos. Os primeiros estudos clínicos com orlistat, tiveram duração de 12 semanas e foram realizados com várias dosagens, de 10mg, administradas três vezes por dia até 120mg 3 vezes por dia⁽¹⁵¹⁻¹⁵²⁾.

Um outro estudo, desta vez com seis meses de duração, foi realizado com doses de 30, 60, 120 e 240mg três

Tabela 6 - Estudos com orlistat; SA = substância ativa; t = tempo de estudo; sem = semanas; n = número de pacientes no estudo; P = placebo; NA = não disponível; DTG = diminuição da tolerância à glicose; NS = não significativo; SS = estatisticamente significativo

Substância ativa	Ref.	Δ t sem	N P/SA	Dose mg/dia	Δ peso (P)	Δ peso (SA)	Comentários	
Orlistat	151	12	19/20	150	-2,1 kg	-4,3 kg	Primeiro estudo clínico	
	152	12	39/37	30	-3,2 kg	-3,6 kg	Estudo de várias doses	
			39/45	180	-3,2 kg	-3,9 kg		
			39/47	360	-3,2 kg	-4,8 kg		Δ peso SS p<0,01
	153	24	136/134	90	-6,5%	-8,5%	NS; estudo várias doses	
			136/135	120	-6,5%	-8,8%		Δ peso SS p<0,002
			136/136	360	-6,5%	-9,8%		Δ peso SS p<0,002
			136/135	720	-6,5%	-9,3%		Δ peso SS p<0,002
	154	52	23/23	360	-2,6%	-8,4%	Δ peso SS p<0,001	
	155	52	113/115	360	-5,4%	-8,5%		
	156	52	186/190	360	-4,6%	-5,9%	Risco coronariano	
	148	104	343/345	360	-6,1%	-10,2%	Δ peso no final do 1º ano	
	146	104	223/657	360	-4,5%	-7,6%	Δ peso SS p<0,001	
	157	104	265/266	180	-4,1 kg	-7,1 kg	Δ peso no final do 1º ano	
			265/264	360	-4,1 kg	-7,9 kg		
160	104	243/242	180	-6,6%	-8,6%	Δ peso no final do 1º ano		
		243/244	360	-6,6%	-9,7%			
158	104	316/359	360	-3,8 kg	-6,7 kg	Progressão para DTG		
159	104	36/36	360	-8,6 kg	-13,1 kg			
149	52	159/162	360	-4,3%	-6,2%	Diabéticos SS p<0,001		
150	24	174/164	360	-3,0%	-4,7%	Diabéticos SS p<0,001		

vezes por dia⁽¹⁵³⁾. Houve diferença significativa a partir da dose de 60mg (dose total diária de 180mg), sendo atingido um platô na dose de 120mg (dose total diária de 360mg). Não houve perda maior de peso com doses maiores. A Tabela 6 apresenta os estudos clínicos com pelo menos dez semanas de duração realizados com orlistat^(146,148-160) incluindo vários estudos de longa duração e em pacientes diabéticos^(150,151). Em todos os estudos analisados, não existem diferenças na frequência de efeitos adversos não GI entre os grupos orlistat e placebo. Os efeitos GI são relacionados ao mecanismo de ação do orlistat (fezes oleosas, aumento do número de evacuações, flatulência com ou sem eliminação de gordura, urgência fecal) e em geral são de curta duração e ocorrem em frequência muito menor após as primeiras semanas de tratamento. Esse fenômeno parece estar relacionado ao aumento da adesão a longo prazo a um consumo de alimentos com menor teor de gordura.

NOVAS PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO COM OS ATUAIS AGENTES FARMACOLÓGICOS

1. Associações de dois agentes farmacológicos

Embora não existam estudos randomizados com a associação de sibutramina e orlistat, na prática clínica

Tabela 7 - Avaliação de pacientes de clínica privada utilizando a associação de sibutramina e orlistat por até 6 meses

Avaliação	n	Peso médio(kg)	Peso perdido (kg)	Peso perdido (%)
Inicial	214	108,2		
3 meses	100	99,6	-10,5(+1,3 a -32,9)	-8,0% (+1,5% a -24%)
6 meses	36	92,1	-15,5 (-0,4 a -39,6)	-14,9% (-0,4 a -26,6%)

ela tem sido utilizada no tratamento de pacientes obesos, uma vez que o sítio de ação desses medicamentos é diferente. Os autores analisaram a eficácia e tolerabilidade de sibutramina e orlistat nas doses habitualmente usadas em 214 pacientes (121 mulheres e 93 homens) que utilizaram esta associação por até seis meses. As características dos pacientes na avaliação inicial, após 3 meses e após 6 meses são mostradas na Tabela 7. A associação de sibutramina e orlistat no tratamento da obesidade nitidamente, neste estudo, promoveu uma redução de peso bem maior que a relatada em estudos clínicos randomizados e a tolerabilidade da associação foi muito razoável⁽¹⁶¹⁾.

2. Uso de agentes farmacológicos no tratamento da obesidade infantil

A abordagem clínica atual da obesidade infantil envolve basicamente terapias cognitivo-comportamentais dirigidas a mudanças de padrões alimentares e de atividade física.

É muito provável que o aumento do conhecimento sobre a fisiopatologia da obesidade leve ao desenvolvimento de medicações apropriadas tanto para adultos como para crianças, derivadas possivelmente de substâncias que regulam a fisiologia da economia metabólica. Não obstante os agentes farmacológicos atuais na sua totalidade não estejam aprovados para tratamento da obesidade na infância, o orlistat já foi aprovado para uso em adolescentes. Existem estudos clínicos em andamento na avaliação de sibutramina em pacientes pediátricos. Esses estudos são necessários, uma vez que não se pode assumir que riscos e benefícios do uso desses agentes são os mesmos em adultos e em crianças⁽¹⁶²⁾.

*IMC ou índice de massa corporal é calculado dividindo-se o peso (em kg) pela altura (em m) elevada ao quadrado e é expresso em unidades de kg/m².

REFERÊNCIAS

1. WHO Consultation on Obesity. Preventing and Managing the Global Epidemic. Geneva: World Health Organization; 1998.
2. Guy-Grand B. Long-term pharmacotherapy in the management of obesity. In: Björntorp P, Rössner S, editors. From Theory to Practice: Obesity in Europe: 88. London: John Libbey; 1989.p. 311-8.
3. Gortmaker SL, Must A, Perrin JM, Sobol AM, Dietz WH. Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood. N Engl J Med. 1993;329(14):1008-12.
4. Bray GA. Obesity: a time bomb to be refused. Lancet. 1998;352(9123):160-1.
5. Prentice AM, Jebb AS. Obesity in Britain: gluttony or sloth? BMJ. 1995;311(7002):437-9.
6. Bray GA. Historical framework for the development of ideas about obesity. In: Bray GA, Bouchard C, James WP, editors. Handbook of Obesity. New York: Marcel Dekker, Inc; 1998.p. 1-29.

7. Feinstein AR. The Measurement of success in weight reduction: an analysis of the methods and a new index. *J Chronic Dis.* 1959;10:439-56.
8. Bray GA, Greenway FL. Current and potential drugs for treatment of obesity. *Endocr Rev.* 1999;20(6):805-75.
9. Bauman L. Obesity: recent reports in the literature and results of treatment. *JAMA.* 1928;90:22-24.
10. Feinstein AR. The treatment of obesity: an analysis of methods, results and factors which influence success. *J Chronic Dis.* 1960;11:349-93.
11. Atkinson RL, Greenway FL, Bray GA, Dahms WT, Molitch M, Hamilton K et al. Treatment of obesity: comparison of physician and nonphysician therapists using placebo and anorectic drugs in a double blind trial. *Int J Obes.* 1977;1(2):113-20.
12. Dahms WT, Molitch ME, Bray GA, Greenway FL, Atkinson RL, Hamilton K. Treatment of obesity: cost-benefit assessment of behavioral therapy, placebo and two anorectic drugs. *Am J Clin Nutr.* 1978;31(5):774-8.
13. Food and Drug Administration. Guidance for the clinical evaluation of weight control drugs. Rockville: Food and Drug Administration;1996.
14. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Clinical investigation of drugs used in weight control. Londn:The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products;1997.
15. Williamson DF. Dietary intake and physical activity as "predictors" of weight gain in observational, prospective studies. *Nutr Rev.* 1996;54(4 Pt 2):S101-9.
16. Rossner S. Factors determining the long-term outcome of obesity treatment. In: Björntorp P, Brodoff BN, editors. *Obesity.* New York: J.B. Lippincott;1992.p.712-9.
17. Samanin R, Garattini S. Neurochemical mechanism of action of anorectic drugs. *Pharmacol Toxicol.* 1993; 73(2):63-8.
18. Garattini S. Biological actions of drugs affecting serotonin and eating. *Obes Res.* 1995; 3 Supl 4:463S-470.
19. Heal DJ, Frankland AT, Gosden J, Hutchins LJ, Prow MR, Luscombe GP, Buckett WR. A comparison of the effects of sibutramine hydrochloride, bupropion and methamphetamine on dopaminergic function: evidence that dopamine is not a pharmacological target for sibutramine. *Psychopharmacology(Berl).* 1992;107(2-3):303-9.
20. Paul SM, Hulihan-Giblin B, Skolnick P. (+)-Amphetamine binding to rat hypothalamus: relation to anorexic potency of phenethylamines. *Science.* 1982;218(4571):487-90.
21. Angel I, Hauger RL, Luu MD, Giblin B, Skolnick P, Paul SM. Glucostatic regulation of (+)-[3H]amphetamine binding in the hypothalamus: correlation with Na⁺/K⁺-ATPase activity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1985;82(18):6320-4.
22. Harris SC, Ivy AC, Searle LM. The mechanism of amphetamine-induced loss of weight. *JAMA.* 1947;134:1468-75.
23. Petrie JC, Bewsher PD, Mowat JA, Stowers JM. Metabolic effects of fenfluramine: a double-blind study. *Postgrad Med J.* 1975;51 Supl 1:139-44.
24. Blundell JE, Hill AJ. Serotonergic drug potentiates the satiating capacity of food—action of [scap]d-fenfluramine in obese subjects. *Ann NY Acad Sci.* 1989; 575:493-5.
25. Smith BK, York DA, Bray GA. Activation of hypothalamic serotonin receptors reduced intake of dietary fat and protein but not carbohydrate. *Am J Physiol.* 1999; 277(3 Pt 2):R802-11.
26. Foltin RW, Kelly TH, Fischman MW. Effect of amphetamine on human macronutrient intake. *Physiol Behav.* 1995;58(5):899-907.
27. Lang SS, Danforth Jr E, Lien EL. Anorectic drugs which stimulate thermogenesis. *Life Sci.* 1983;33(13):1269-75.
28. Lupien JR, Bray GA. Effect of mazindol, d-amphetamine and diethylpropion on purine nucleotide binding to brown adipose tissue. *Pharmacol Biochem Behav.* 1986; 25(4):733-8.
29. Stock MJ. Sibutramine: a review of the pharmacology of a novel anti-obesity agent. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997;21(Supl1):S25-9.
30. Cheymol G, Weissenburger J, Poirier JM, Gellee C. The pharmacokinetics of dexfenfluramine in obese and non-obese subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 1995;39(6):684-7.
31. Hinsvark ON, Truant AP, Jenden DJ, Steinborn JA. The oral bioavailability and pharmacokinetics of soluble and resin-bound forms of amphetamine and phentermine in man. *J Pharmacokinetic Biopharm.* 1973;1:319-28.
32. Coutts RT, Nazarali AJ, Baker GB, Pasutto FM. Metabolism and disposition of N-(2-cyanoethyl) amphetamine (fenproporex) and amphetamine: study in the rat brain. *Can J Physiol Pharmacol.* 1986; 64(6):724-8.
33. Mattei R, Carlini EA. A comparative study of the anorectic and behavioral effects of fenproporex on male and female rats. *Braz J Med Biol Res.* 1996; 29(8):1025-30.
34. Musshoff E. Illegal or legitimate use? Precursor compounds to amphetamine and methamphetamine. *Drug Metab Rev.* 2000;32(1):15-44.
35. Silverstone T, Goodall E. Serotonergic mechanisms in human feeding: the pharmacological evidence. *Appetite.* 1986;7 Supl:85-97. Review.
36. Silverstone JT, Turner P, Humpherson PL. Direct measurement of the anorectic activity of diethylpropion (Tenuate Dospan). *J Clin Pharmacol J New Drugs.* 1968;8(3):172-9.
37. Silverstone PH, Oldman D, Johnson B, Cowen PJ. Ondansetron, a 5-HT₃ receptor antagonist, partially attenuates the effects of amphetamine: a pilot study in healthy volunteers. *Int Clin Psychopharmacol.* 1992;7(1):37-43.
38. Wurtman JJ. Carbohydrate craving. Relationship between carbohydrate intake and disorders of mood. *Drugs.* 1990;39(Supl 2):49-52. Review.
39. Goodall E, Feeney S, McGuirk J, Silverstone T. A comparison of the effects of d- and l-fenfluramine and d-amphetamine on energy and macronutrient intake in human subjects. *Psychopharmacology (Berl).* 1992;106(2):221-7.
40. Lafreniere F, Lambert J, Rasio E, Serri O. Effects of dexfenfluramine treatment on body weight and postprandial thermogenesis in obese subjects. A double-blind placebo-controlled study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1993;17(1):25-30.
41. Goodall EM, Cowen PJ, Franklin M, Silverstone T. Ritanserin attenuates anorectic, endocrine and thermic responses to d-fenfluramine in human volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 1993;112(4):461-6.
42. Cowen PJ, Sargent PA, Williams C, Goodall EM, Orlikov AB. Hypophagic, endocrine and subjective responses to m-chlorophenylpiperazine in healthy men and women. *Hum Psychopharmacol.* 1995;10(4):385-91.
43. Boeles S, Williams C, Campling GM, Goodall EM, Cowen PJ. Sumatriptan decreases food intake and increases plasma growth hormone in healthy women. *Psychopharmacology (Berl).* 1997;129(2):179-82.
44. Tuck ML, Sowers J, Dornfeld L, Kledzik G, Maxwell M. The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity, and plasma aldosterone levels in obese patients. *N Engl J Med.* 1981;304(16):930-3.
45. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, Greenway FL, Jain AK, Mendel CM et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res.* 1999 Mar;7(2):189-98.
46. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D, Milas NC, Mattfeldt-Beman M, Belden L, Bragg C, Millstone M, Raczynski J, Brewer A, Singh B, Cohen J; Trials for the Hypertension Prevention Research Group. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med.* 2001;134(1):1-11.
47. Mikhail N, Golub MS, Tuck ML. Obesity and hypertension. *Prog Cardiovasc Dis.* 1999;42(1):39-58.
48. Noble RE. A six-month study of the effects of dexfenfluramine on partially successful dieters. *Curr Ther Res.* 1990;47:612-19.
49. Kolanowski J, Younis LT, Vanbutsele R, Detry JM. Effect of dexfenfluramine treatment on body weight, blood pressure and noradrenergic activity in obese hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992;42(6):599-606.
50. Flechtner-Mors M, Ditschuneit HH, Yip I, Adler G. Blood pressure and plasma norepinephrine responses to dexfenfluramine in obese postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(4):611-5.

51. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight-loss. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1992;16(6):397-415.
52. Sjostrom CD, Lissner L, Wedel H, Sjostrom L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS Intervention Study. *Obes Res.* 1999;7(5):477-84.
53. Turtle JR, Burgess JA. Hypoglycemic action of fenfluramine in diabetes mellitus. *Diabetes.* 1973;22(11):858-67.
54. Andersen PH, Richelsen B, Bak J, Schmitz O, Sorensen NS, Lavielle R, Pedersen O. Influence of short-term dexfenfluramine therapy on glucose and lipid metabolism in obese non-diabetic patients. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1993;128(3):251-8.
55. Marks SJ, Moore NR, Clark ML, Strauss BJ, Hockaday TD. Reduction of visceral adipose tissue and improvement of metabolic indices: effect of dexfenfluramine in NIDDM. *Obes Res.* 1996;4(1):1-7.
56. Feeney S, Goodall E, Silverstone T. The prolactin response to d- and l-fenfluramine and to d-amphetamine in human subjects. *Int Clin Psychopharmacol.* 1993;8(1):49-54.
57. Shapira B, Cohen J, Newman ME, Lerer B. Prolactin response to fenfluramine and placebo challenge following maintenance pharmacotherapy withdrawal in remitted depressed patients. *Biol Psychiatry.* 1993;33(7):531-5.
58. Boushaki FZ, Rasio E, Serri O. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in abdominal obesity: effects of dexfenfluramine. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;46(4):461-6.
59. Medeiros-Neto G, Lima N, Perozim L, Pedrinola F, Wajchenberg BL. The effect of hypocaloric diet with and without d-fenfluramine treatment on growth hormone release after growth hormone-releasing factor stimulation in patients with android obesity. *Metabolism.* 1994; 43(8):969-73.
60. Kars ME, Pijl H, Cohen AF, Frolich M, Schoemaker HC, Brandenburg HC, Meinders AE. Specific stimulation of brain serotonin mediated neurotransmission by dexfenfluramine does not restore growth hormone responsiveness in obese women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;44(5):541-6.
61. Jonderko K, Kucio C. Extra-anorectic actions of mazindol. *Isr J Med Sci.* 1989;25(1):20-4.
62. Fujioka K, Seaton TB, Rowe E, Jelinek CA, Raskin P, Lebovitz HE, Weinstein SP; 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 Obes Metab.* 2000;2(3):175-87.
63. Scalfi L, D'Arrigo E, Carandente V, Coltorti A, Contaldo F. The acute effect of fexfenfluramine on resting metabolic rate and postprandial thermogenesis in obese subjects: a double-blind placebo-controlled study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1993; 17(2):91-6.
64. Van Gaal LF, Vansant GA, Steijaert MC, De Leeuw IH. Effects of dexfenfluramine on resting metabolic rate and thermogenesis in premenopausal obese women during therapeutic weight reduction. *Metabolism.* 1995;44(2 Supl 2):42-5.
65. Breum L, Astrup A, Andersen T, Lammert O, Nielsen E, Garby L, Quaade F. The effect of long-term dexfenfluramine treatment on 24-hour energy expenditure in man. A double-blind placebo controlled study. *Int J Obes.* 1990;14(7):613-21
66. Seagle HM, Bessesen DH, Hill JO. Effects of sibutramine on resting metabolic rate and weight loss in overweight women. *Obes Res.* 1998;6(2):115-21.
67. Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, MacDonald IA, Astrup A. Thermogenic effects of sibutramine in humans. *Am J Clin Nutr.* 1998;68(6):1180-6.
68. Alger S, Larson K, Boyce VL, Seagle H, Fontvieille AM, Ferraro RT, Rising R, Ravussin E. Effect of phenylpropanolamine on energy expenditure and weight loss in overweight women. *Am J Clin Nutr.* 1993;57(2):120-6.
69. Rascovski A, Millner TH, Batalha L, Reis C, Mancini MC, Halpern A. Eficácia e tolerabilidade das substâncias calorigênicas: ioimbina, triodotironina, aminofilina combinada a efedrina e fenilpropanolamina no tratamento da obesidade a curto prazo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2000; 44(1):95-102.
70. Liu YL, Toubro S, Astrup A, Stock MJ. Contribution of beta 3-adrenoceptor activation to ephedrine-induced thermogenesis in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995;19(9):678-85.
71. Pasquali R, Cesari MP, Melchionda N, Stefanini C, Raitano A, Labo G. Does ephedrine promote weight loss in low-energy-adapted obese women? *Int J Obes.* 1987;11(2):163-8
72. Halpern A, Mancini MC. Tratamento farmacológico da obesidade – Drogas termogênicas. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 1996;40:224-7.
73. Dulloo AG, Seydoux J, Girardier L. Potentiation of the thermogenic antiobesity effects of ephedrine by dietary methylxantines: adenosine antagonism or phosphodiesterase inhibition. *Metabolism.* 1992;41(11):1233-41.
74. Astrup A, Toubro S, Cannon S, Hein P, Madsen J. Thermogenic synergism between ephedrine and caffeine in healthy volunteers: a double-blind, placebo-controlled study. *Metabolism.* 1991;40(3):323-9.
75. Mancini MC, Marsiaj HI, Hakoyama MM, Quantal IA, Correa NC, Halpern A. Ephedrine, caffeine and aminophylline preparation: a alternative in the treatment of obesity[abstract]. *Int J Obes.* 1990;14(Supl. 2):141.
76. Andelman MB, Jones C, Nathan S. Treatment of obesity in underprivileged adolescents. Comparison of diethylpropion hydrochloride with placebo in a double-blind study. *Clin Pediatr (Phila).* 1967;6(6):327-30
77. Bolding OT. Diethylpropion hydrochloride: an effective appetite suppressant. *Curr Ther Res Clin Exp.* 1974 Jan;16(1):40-8
78. Boileau PA. Control of weight-gain during pregnancy: use of diethylpropion hydrochloride. *Appl Ther.* 1968;10(11):763-5.
79. Bolding OT. A double-blind evaluation of Tenuate dospan in overweight patients from a private gynecologic practice. *J Med Assoc State Ala.* 1968 Sep;38(3):209-12.
80. McQuarrie HG. Clinical assessment of the use of an anorectic drug in a total weight reduction program. *Curr Ther Res Clin Exp.* 1975;17(5):437-43.
81. Abramson R, Garg M, Cioffari A, Rotman PA. An evaluation of behavioral techniques reinforced with an anorectic drug in a double-blind weight loss study. *J Clin Psychiatry.* 1980;41(7):234-7.
82. Silverstone Jt, Solomon T. The long-term management of obesity in general practice. *Br J Clin Pract.* 1965;19:395-8.
83. McKay RH. Long-term use of diethylpropion in obesity. *Curr Med Res Opin.* 1973;1(8):489-93.
84. Hadler AJ. Mazindol, a new non-amphetamine anorexigenic agent. *J Clin Pharmacol New Drugs.* 1972;12(11):453-8.
85. Kornhaber A. Obesity-depression: clinical evaluation with a new anorexigenic agent. *Psychosomatics.* 1973;14(3):162-7.
86. Sharma RK, Collipp PJ, Rezvani I, Strimas J, Maddaih VT, Rezvani E. Clinical evaluation of the anorexic activity and safety of 42-548 in children. *Clin Pediatr (Phila).* 1973;12(3):145-9.
87. Vernace BJ. Controlled comparative investigators of mazindol, d-amphetamine and placebo. *Obes Bariatric Med.* 1974;3:124-7.
88. Bauta HP. Evaluation of a new anorexic agent in adolescence. *Conn Med.* 1974;38(9):460-3.
89. Crommelin RM. Nonamphetamine, anorectic medication for obese diabetic patients: controlled and open investigations of mazindol. *Clin Med.* 1974; 81:20-4.
90. Elmaleh MK, Miller J. Controlled clinical of a new anorectic. *Pa Med.* 1974;77(9):46-50.
91. Heber KR. Double-blind trial of mazindol in overweight patients. *Med J Aust.* 1975(14):566-7.
92. Sedgwick JP. Mazindol in the treatment of obesity. *Practitioner.* 1975;214(1281):418-20.
93. Maclay WP, Wallace MG. A multi-center general practice trial of mazindol in the treatment of obesity. *Practitioner.* 1977;218(1305):431-4.
94. Slama G, Selmi A, Hauteconvure M, Tchobroutsky G. Double-blind clinical

- trial of mazindol on weight loss blood glucose, plasma insulin and serum lipids in overweight diabetic patients. *Diabete Metab.* 1978;4(3):193-9.
95. Yoshida T, Sakane N, Umekawa T, Yoshioka K, Kondo M, Wakabayashi Y. Usefulness of mazindol in combined diet therapy consisting of a low-calorie diet and Optifast in severely obese women. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1994;14(4):125-32.
 96. Langlois KJ, Forbes JA, Bell GW, Grant Jr GF. A double-blind clinical evaluation of the safety and efficacy of phentermine hydrochloride (Fastin) in the treatment of exogenous obesity. *Curr Ther Res.* 1974;16(4):289-296.
 97. Williams RA, Foulsgam BM. Weight reduction in osteoarthritis using phentermine. *Practitioner.* 1981;225(1352):231-2.
 98. Munro JF, MacCuish AC, Wilson EM, Duncan LJP. Comparison of continuous and intermittent anorectic therapy in obesity. *Br Med J.* 1968; 1(5588):352-4.
 99. Munro JF, Seaton DA, Duncan LJ. Treatment of refractory obesity with fenfluramine. *Br Med J.* 1966;2(514):624-5.
 100. Brun LD, Biemann P, Gagne C, Moorjani S, Nadeau A, Lupien PJ. Effects of fenfluramine in hypertriglyceridemic obese subjects. *Int J Obes.* 1988;12(5):423-31.
 101. Finer N, Craddock D, Lavielle R, Keen H. Prolonged weight loss with dexfenfluramine in the treatment of obese patients. *Diabete Metab.* 1987;13(6):598-602.
 102. Enzi G, Crepaldi G, Inelmen EM, Bruni R, Baggio B. Efficacy and safety of dexfenfluramine in obese patients: a multicenter study. *Clin Neuropharmacol.* 1988; 11(Supl):S173-8.
 103. Goodall E, Oxtoby C, Richards R, Watkinson G, Brown D, Silverstone T. A clinical trial of the efficacy and acceptability of D-fenfluramine in the treatment of neuroleptic-induced obesity. *Br J Psychiatry.* 1988;153:208-13.
 104. Willey KA, Molyneux LM, Overland JE, Yue DK. The effects of dexfenfluramine on blood glucose control in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med.* 1992;9(4):341-3.
 105. Kolanowski J, Younis LT, Vanbutsele R, Detry JM. Effect of dexfenfluramine treatment on body weight, blood pressure and noradrenergic activity in obese hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992;42(6):599-605.
 106. Lafreniere F, Lambert J, Rasio E, Serri O. Effects of dexfenfluramine treatment on body weight and postprandial thermogenesis in obese subjects. A double-blind placebo-controlled study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1993;17(1):25-30.
 107. Stewart GO, Stein GR, Davis T, Findlater P. Dexfenfluramine in type II diabetes: effect on weight and diabetes control. *Med J Aust.* 1993;158(3):167-9.
 108. Bremer JM, Scott RS, Lintott CJ. Dexfenfluramine reduces cardiovascular risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1994;18(4):199-205.
 109. Swinburn BA, Carmichael HE, Wilson MR. Dexfenfluramine as an adjunct to a reduced-fat, ad libitum diet: effects on body composition, nutrient intake and cardiovascular risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1996;20(11):1033-40.
 110. Noble RE. A six-month study of the effects of dexfenfluramine on partially successful dieters. *Curr Ther Res.* 1990;47:612-9.
 111. O'Connor HT, Richman RM, Steinbeck KS, Caterson ID. Dexfenfluramine treatment of obesity: a double blind trial with post trial follow up. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995;19(3):181-9.
 112. Finer N. Body weight evolution during dexfenfluramine treatment after initial weight control. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1992;16 Supl 3:S25-9.
 113. Guy-Grand B, Apfelbaum M, Crepaldi G, Gries A, Lefebvre P, Turner P. International trial of long-term dexfenfluramine in obesity. *Lancet.* 1989;2(8672):1142-5.
 114. Mathus-Vliegen EM, van de Voorde K, Kok AM, Res AM. Dexfenfluramine in the treatment of severe obesity: a placebo-controlled investigation of the effects on weight loss, cardiovascular risk factors, food intake and eating behaviour. *J Intern Med.* 1992;232(2):119-27.
 115. Tauber-Lessen E, Damsbo P, Henriksen JE, Palmvig B, Beck-Nielsen H. Improvement of glycemic control and weight loss in type 2 (non-insulin dependent) diabetics after one year of dexfenfluramine treatment. *Diabetologia.* 1990;33(Supl):A124.
 116. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, Schaff HV. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med.* 1997 Aug 28;337(9):581-8. Erratum in: *N Engl J Med* 1997;337(24):1783.
 117. Graham DJ, Green L. Further cases of valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med.* 1997;337(9):635.
 118. Leite CC, Mancini MC, Medeiros CCJ, Sbrano JCN, Grinberg M, Halpern A. Echocardiographic evaluation of 70 patients using dexfenfluramine[abstract]. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998;22(Supl.3):S227.
 119. Weissman NJ, Tighe JF Jr, Gottdiener JS, Gwynne JT. An assessment of heart-valve abnormalities in obese patients taking dexfenfluramine, sustained-release dexfenfluramine, or placebo. Sustained-Release Dexfenfluramine Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339(11):725-32.
 120. Abenheim L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med.* 1996;335(9):609-16.
 121. Coutinho W. Consenso Latino-americano de obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 1999;43(1):21-60.
 122. Hagiwara M, Tsuchida A, Hyakkoku M, Nishizato K, Asai T, Nozawa Y, et al. Delayed onset of pulmonary hypertension associated with an appetite suppressant, mazindol: a case report. *Jpn Circ J.* 2000;64(3):218-21.
 123. Thomas SH, Butt AY, Corris PA, Egan JJ, Higenbottam TW, Madden BP, Waller PC. Appetite suppressants and primary pulmonary hypertension in the United Kingdom. *Br Heart J.* 1995;74(6):660-3.
 124. Little JD, Romans SE. Psychosis following readministration of diethyl propion: a possible role for kindling? *Int Clin Psychopharmacol.* 1993;8(1):67-70
 125. Hanotin C, Thomas F, Jones SP, Leutenegger E, Drouin P. Efficacy and tolerability of sibutramine in obese patients: a dose-ranging study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998;22(1):32-8.
 126. Jones SP, Smith IG, Kelly G, Gray JA. Long-term weight loss with sibutramine [abstract]. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995;19(Supl 2):40.
 127. Apfelbaum M, Vague P, Ziegler O, Hanotin C, Thomas F, Leutenegger E. Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet: a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine. *Am J Med.* 1999;106(2):179-84.
 128. James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rossner S, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Lancet.* 2000;356(9248):2119-25.
 129. Luque CA, Rey JA. Sibutramine: a serotonin-norepinephrine reuptake-inhibitor for the treatment of obesity. *Ann Pharmacother.* 1999;33(9):968-78. Review.
 130. McMahon FG, Fujioka K, Singh BN, Mendel CM, Rowe E, Rolston K, et al. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: a 1-year, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arch Intern Med.* 2000;160(14):2185-91.
 131. Horwitz RI, Brass LM, Kernan WN, Viscoli CM. Phenylpropanolamine and risk of hemorrhagic stroke: final report of the hemorrhagic stroke project [text on the Internet]; [cited 2001 Mar 2]. Available form: http://fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3647b1_tab19.doc
 132. Nielsen JA, Chapin DS, Johnson JL Jr, Torgersen LK. Sertraline, a serotonin-uptake inhibitor, reduces food intake and body weight in lean rats and genetically obese mice. *Am J Clin Nutr.* 1992;55(1 Supl):185S-189S.
 133. McGuirk J, Silverstone T. The effect of the 5-HT re-uptake inhibitor fluoxetine on food intake and body weight in healthy male subjects. *Int J Obes.* 1990;14(4):361-72.
 134. Gray DS, Fujioka K, Devine W, Bray GA. A randomized double-blind clinical trial of fluoxetine in obese diabetics. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1992;16(Supl 4):S67-S72.

135. Marcus MD, Wing RR, Ewing L, Kern E, McDermott M, Gooding W. A double-blind, placebo-controlled trial of fluoxetine plus behavior modification in the treatment of obese binge-eaters and non-binge-eaters. *Am J Psychiatry*. 1990;147(7):876-81.
136. Darga LL, Carroll-Michals L, Botsford SJ, Lucas CP. Fluoxetine's effect on weight loss in obese subjects. *Am J Clin Nutr*. 1991;54(2):321-5.
137. Goldstein DJ, Rampey AH Jr, Enas GG, Potvin JH, Fludzinski LA, Levine LR. Fluoxetine: a randomized clinical trial in the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1994;18(3):129-35.
138. Wadden TA, Bartlett SJ, Foster GD, Greenstein RA, Wingate BJ, Stunkard AJ, Letizia KA. Sertraline and relapse prevention training following treatment by very-low-calorie diet: a controlled clinical trial. *Obes Res*. 1995;3(6):549-57.
139. Ricca V, Mannucci E, Di Bernardo M, Rizzello SM, Cabras PL, Rotella CM. Sertraline enhances the effects of cognitive-behavioral treatment on weight reduction of obese patients. *J Endocrinol Invest*. 1996;19(11):727-33.
140. Fernandez-Soto ML, Gonzalez-Jimenez A, Barredo-Acedo F, Luna del Castillo JD, Escobar-Jimenez F. Comparison of fluoxetine and placebo in the treatment of obesity. *Ann Nutr Metab*. 1995;39(3):159-63.
141. Visser M, Seidell JC, Koppeschaar HP, Smits P. The effect of fluoxetine on body weight, body composition and visceral fat accumulation. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993;17(5):247-53.
142. Connolly VM, Gallagher A, Kesson CM. A study of fluoxetine in obese elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetic Med*. 1995;12(5):416-8.
143. Arterburn D, Noel PH. Extracts from "Clinical Evidence". *Obesity*. *BMJ*. 2001;322(7299):1406-9.
144. Zhi J, Melia AT, Eggers H, Joly R, Patel IH. Review of limited systemic absorption of orlistat, a lipase inhibitor, in healthy human volunteers. *J Clin Pharmacol*. 1995;35(11):1103-8. Review.
145. Aronne LJ. Modern medical management of obesity: the role of pharmaceutical intervention. *J Am Diet Assoc*. 1998;98(10 Supl 2):S23-6. Review.
146. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;281(3):235-42. Erratum in: *JAMA* 1999;281(13):1174.
147. Zavoral JH. Treatment with orlistat reduces cardiovascular risk in obese patients. *J Hypertens*. 1998;16(12 Pt 2):2013-7.
148. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP, Krempf M. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet*. 1998;352(9123):167-72.
149. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, Kelley D, McGill J, Taylor T, Weiss SR, Crockett SE, Kaplan RA, Comstock J, Lucas CP, Lodewick PA, Canovatchel W, Chung J, Hauptman J. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care*. 1998;21(8):1288-94.
150. Halpern A, Mancini MC, Suplicy H, Zanella MT, Repetto G, Gross J, Jadzinsky M, Barranco J, Aschner P, Ramirez L, Matos AG. Latin-American trial of orlistat for weight loss and improvement in glycaemic profile in obese diabetic patients. *Diabetes Obes Metab*. 2003;5(3):180-8.
151. Drent ML, van der Veen EA. Lipase inhibition: a novel concept in the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993;17(4):241-4.
152. Drent ML, Larsson I, William-Olsson T, Quaade F, Czubyko F, von Bergmann K, Strobel W, Sjostrom L, van der Veen EA. Orlistat (Ro 18-0647), a lipase inhibitor, in the treatment of human obesity: a multiple dose study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995;19(4):221-6.
153. Van Gaal LF, Broom JI, Enzi G, Toplak H. Efficacy and tolerability of orlistat in the treatment of obesity: a 6-month dose-ranging study. Orlistat Dose-Ranging Study Group. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54(2):125-32.
154. James WP, Avenell A, Broom J, Whitehead J. A one-year trial to assess the value of orlistat in the management of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21 Supl 3:S24-30.
155. Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN, Collins H, Segal KR. Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings. *Arch Fam Med*. 2000;9(2):160-7.
156. Rössner S, Sjöström L, Noack R, Meinders AE, Nosedá G. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. *Obes Res*. 2000;8(1):49-61.
157. Finer N, James WP, Kopelman PG, Lean ME, Williams G. One-year treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(3):306-13.
158. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, Lucas CP, Boldrin MN, Rissanen A, Wilding JP, Sjostrom L. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med*. 2000;160(9):1321-6.
159. Lindgarde F. The effect of orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients: the Swedish Multimorbidity Study. *J Intern Med*. 2000;248(3):245-54.
160. Karhunen L, Franssila-Kallunki A, Rissanen P, Valve R, Kolehmainen M, Rissanen A, Uusitupa M. Effect of orlistat treatment on body composition and resting energy expenditure during a two-year weight-reduction programme in obese Finns. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(12):1567-72.
161. Halpern ZSC, Monegaglia AP, Oliva ABG, Beyruti M, Rodrigues MDB, Mancini MC, Halpern A. Experiência de 2 anos com sibutramina e orlistat no tratamento da obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2001;45(Supl 1):S351.
162. Daniels S. Pharmacological treatment of obesity in paediatric patients. *Paediatr Drugs*. 2001;3(6):405-10.