

Obesidade e Sobrepeso: Tratamento Farmacológico

*Autoria: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
Sociedade Brasileira de Clínica Médica
Sociedade Brasileira de Medicina da Família e Comunidade
Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral
Associação Brasileira de Nutrologia*

Elaboração Final: 24 de novembro de 2010

Participantes: Radominski RB, Benchimol AK, Halpern A, Mattos AG, Gelonese B, Cercato C, Cozer C, Sepulcre DN, Repetto G, Suplicy HL, Salles JEN, Lima JG, Araújo LMB, Mancini MC, Carra MK, Coutinho W, Soriano EA, Ribas Filho D, Stein AT, Almeida, EA, Andrada NC, Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foram revisados artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed) e outras fontes de pesquisa, como busca manual, sem limite de tempo. A estratégia de busca utilizada baseou-se em perguntas estruturadas na forma P.I.C.O. (das iniciais “Paciente”, “Intervenção”, “Controle”, “*Outcome*”). Foram utilizados como descritores (MESH TERMS): overweight, obesity, obesity, abdominal, obesity/prevention&control*, obesity/drug therapy, weight gain, body weight, body mass index, waist circumference, risk factors, weight loss, weight loss/drug effects, anti-obesity drugs, appetite depressants, amphetamines, amphetamines/therapeutic use*, amphetamines/adverse effects, fenproporex, anfepramone, diethylpropion, diethylpropion/therapeutic use*, diethylpropion/adverse effects, sibutramine, cyclobutanes, cyclobutanes/therapeutic use*, cyclobutanes/adverse effects, orlistat, orlistat/therapeutic use* orlistat/adverse effects, safety-based drug withdrawals*

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS:

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

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 19.

INTRODUÇÃO

O problema do excesso de peso e da obesidade tem alcançado proporções epidêmicas no mundo todo. A Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009, realizada em parceria entre o IBGE e o Ministério da Saúde, analisando dados de 188 mil pessoas brasileiras em todas as idades, mostrou que a obesidade e o excesso de peso têm aumentado rapidamente nos últimos anos, em todas as faixas etárias. Neste levantamento, 50% dos homens e 48% das mulheres se encontram com excesso de peso, sendo que 12,5% dos homens e 16,9% das mulheres apresentam obesidade^{1(D)}.

É bem estabelecida a relação da obesidade com as complicações para a saúde. A lista de complicações é longa, destacando-se, o diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2), as dislipidemias, a apneia do sono, as doenças cardiovasculares e a alta mortalidade. Quanto maior o excesso de peso, maior é a gravidade da doença^{2(A)}. O risco associado com adiposidade é maior quando a mudança do peso ocorre no início da idade adulta quando comparado ao ganho de peso mais tardio, levando a um olhar especial para a epidemia de obesidade em crianças e adultos jovens^{3(B)}.

Inúmeros estudos também já demonstraram que a obesidade abdominal está mais relacionada ao risco de doenças graves e também à maior mortalidade do que a obesidade glúteo-femoral, independentemente da gordura corporal total^{4(A)}.

O índice de Massa Corporal (IMC) é o indicador epidemiológico para o diagnóstico do sobrepeso e da obesidade. Os pontos de corte para adultos são identificados com base na associação entre IMC e doenças crônicas ou mortalidade^{3(B)}. Os menores riscos de morte foram encontrados em homens com IMC de 25,3 kg/m² e em mulheres com IMC de 24,3kg/m² ^{5(D)}. A classificação adaptada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), apresentada na tabela 1, baseia-se em padrões internacionais desenvolvidos para pessoas adultas descendentes de europeus^{5(D)}. Não existem estudos de coorte nacional para definir os limites para a população brasileira.

A aferição da circunferência abdominal, feita no ponto médio entre o rebordo costal inferior e a crista ilíaca, é o método

antropométrico que reflete de forma indireta o conteúdo de gordura visceral. Entretanto, os valores de cintura abdominal que determinam o risco cardiometabólico variam, dependendo da população estudada. As primeiras recomendações norte-americanas estabeleceram os valores de 102 cm para homens e 88 cm para mulheres, como pontos de corte^{5(D)}. Em outras populações, níveis menores – 94 cm para homens e 80 cm para mulheres – têm sido considerados mais apropriados^{6(D)}. Na população brasileira, estudo indica que estes níveis são bons preditores de risco para doenças metabólicas, principalmente hipertensão arterial. A prevalência de hipertensão arterial é de 23% nos indivíduos com IMC entre 25 e 29,9 kg/m², aumenta para 67,1% quando o IMC ultrapassa 40 kg/m² ($p < 0,05$)^{7(B)}. A combinação da medida da circunferência abdominal com o IMC oferece uma boa alternativa para a determinação de riscos e ajuda a diminuir as limitações de cada uma das avaliações isoladas (tabela 2)^{8(A)}^{9(B)}.

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

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

É considerada boa resposta terapêutica:

- A perda de 1% de peso por mês, nos primeiros 3 meses, atingindo pelo menos a redução de 5% do peso corporal em 3 a 6 meses;
- A melhora dos fatores de risco presentes no início do tratamento;
- A manutenção sustentada desta perda de peso, com variação igual ou menor a 3% do peso atingido durante o tratamento.

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

Nos casos em que a resposta ao tratamento é satisfatória, a manutenção da terapêutica medicamentosa por longo tempo deve ser considerada. No entanto, se as metas mencionadas não forem atingidas, ou se o paciente começar a recuperar o peso perdido, na vigência da medicação, orienta-se a substituição da medicação. O aumento das doses acima das máximas recomendadas agrava os efeitos adversos dos fármacos, sem beneficiar o paciente.

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

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

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

1. QUANDO O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO ESTÁ INDICADO?

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

Uma intervenção terapêutica para perda de peso é eficaz quando há redução maior ou igual a 1% do peso corporal por mês, atingindo pelo menos 5% em 3 a 6 meses^{8,9}(D). A literatura respalda que a diminuição de 5% a 10% de peso reduz de forma significativa os fatores de risco para diabetes e doenças cardiovasculares (DCV) ⁷(B) ^{7,12-14}(D).

O tratamento da obesidade fundamenta-se nas intervenções para modificação do estilo de vida, na orientação dietoterápica, no aumento da atividade física e em mudanças comportamentais¹³⁻¹⁵(D). No entanto, o percentual de pacientes que não obtêm resultados satisfatórios com medidas conservadoras é alto.

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

RECOMENDAÇÃO

O uso de medicamentos no tratamento da obesidade e sobrepeso está indicado quando¹¹(D):

Houver falha do tratamento não farmacológico, em pacientes:

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

Tabela 1- Classificação de Peso pelo IMC (B)

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

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

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

MEDICAMENTOS ANTI OBESIDADE

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

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

ANFEPRAMONA

1. O MEDICAMENTO É EFICAZ NO TRATAMENTO DA OBESIDADE E DO SOBREPESO?

A anfepramona (dietilpropiona) é o mais antigo agente catecolaminérgico aprovado e comercializado no Brasil para o tratamento da obesidade¹⁵(D). Age no sistema nervoso central (SNC) aumentando a liberação de noradrenalina dentro da fenda sináptica dos neurônios hipotalâmicos, estimulando os receptores noradrenérgicos e inibindo a fome.

Uma meta-análise publicada em 2005, avaliando o uso de anfepramona no tratamento para perda de peso, identificou 13 estudos, com duração de 6 a 52 semanas, (com preponderância de estudos com menos de 20 semanas), publicados entre 1965-1983. A diferença média de perda de peso dos pacientes tratados com anfepramona em relação ao grupo placebo foi de 3 kg (IC95% -1,6 a 11,5 kg)¹⁶(A). Um dos estudos randomizado duplo-cego, com duração de 6 meses, demonstrou que o grupo que utilizou 75mg diários de anfepramona perdeu 11,6kg e o grupo placebo, 2,5 kg¹⁷(A).

Em 2009, foi publicado um estudo randomizado duplo-cego, controlado com placebo, realizado no Brasil, demonstrando que, após 6 meses de tratamento, o grupo que recebeu 100mg diários de anfepramona (50 mg 2x/d) perdeu 9,8% do peso corporal (dp 6,9%) e o grupo placebo reduziu 3,1% (dp 3,7%), diferença estatisticamente significativa e $p < 0,001$. A proporção de participantes que apresentou perda de peso superior a 5% foi 2,5 vezes maior no grupo que usou anfepramona do que no grupo placebo (67,6% versus 25,0%); e a proporção dos que atingiram perda de peso superior a 10% foi 16 vezes maior no grupo que usou anfepramona, em relação ao grupo placebo (51,3% e 3,1%, respectivamente)¹⁸(A). Houve redução dos níveis de triglicérides, insulina, glicose e elevação do colesterol-HDL (HDLc), nos indivíduos que perderam peso, em ambos os grupos.

Recomendação

A anfepramona é eficaz no tratamento da obesidade¹⁷(A) em conjunto com o aconselhamento nutricional e o incentivo à prática de atividade física. A perda de peso esteve associada à melhora dos fatores de risco cardiometabólicos e variou de 1,6 a 11,5 Kg em 6 meses¹⁷(A). Na população brasileira, a perda de peso foi de 9,8% do peso corporal¹⁹(D).

2. A ANFEPRAMONA É UM MEDICAMENTO SEGURO PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE E DO SOBREPESO?

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

não é bem documentada na literatura, variando de 1,5% até > 10%^{17,18}(A)¹⁹(D).

Existem relatos de aumentos da frequência cardíaca e da pressão arterial. Entretanto, no estudo que avaliou segurança cardiovascular, após 6 meses de tratamento houve redução das médias das pressões sistólica e diastólica, no grupo placebo e no grupo que utilizou a anfepramona (sem diferença entre eles), e também não foram observadas elevação das frequências cardíacas, alterações eletrocardiográficas ou ecocardiográficas, indicando que a medicação é segura em população saudável, do ponto de vista cardiovascular¹⁹(D). O uso da anfepramona em pacientes portadores de hipertensão arterial leve¹⁹(D) e em portadores de angina estável²⁰(B) não agravou a condição cardiovascular dos indivíduos estudados. Entretanto, ainda não existem ensaios clínicos randomizados que assegurem a segurança do uso do fármaco, em longo prazo, nos portadores de doença cardiovascular clinicamente estabelecida.

A estimulação do SNC causada pela anfepramona é bem menor do que a determinada pela anfetamina. As avaliações psiquiátricas de rotina e os escores obtidos nas escalas de aferição de ansiedade e depressão não foram diferentes entre os grupos que receberam anfepramona ou placebo¹⁹(D). Existem relatos de psicoses, alucinações e agitação, entretanto tais eventos são pouco frequentes e ocorrem principalmente em pacientes com alterações psíquicas pré-existentes²¹(B). Da mesma forma, dependências físicas e psicológicas podem ocorrer com o uso de anfepramona, porém também são raras. O desenvolvimento de dependência química parece estar associado com o grau de euforia e estimulação do SNC. O risco de dependência é maior

em pacientes com antecedentes de adição, abuso de álcool ou portadores de depressão grave ou distúrbios psiquiátricos²²(C).

Recomendação

Os efeitos adversos do fármaco são bem tolerados pela maioria dos pacientes. Pode ser indicado em adultos sem doenças cardiovasculares¹⁹(D) ou psiquiátricas associadas²²(C). A anfepramona é contraindicada em pacientes com hipertensão arterial não controlada e, não deve ser recomendada, a pacientes com história de doença cardiovascular, incluindo doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca congestiva e arritmias cardíacas²¹(B).

É contraindicada em pacientes com distúrbios psiquiátricos e antecedentes de adição, podendo nestes casos levar à dependência química²³(D).

Não existem estudos em gestantes ou lactantes.

3. QUAIS AS DOSES RECOMENDADAS E DOSE MÁXIMA (DIÁRIA) DO MEDICAMENTO?

Nos estudos avaliados, as doses terapêuticas diárias eficazes variaram de 50 a 100 mg de anfepramona²³(D).

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

Recomendação

No tratamento da obesidade e do sobrepeso, as doses recomendadas de anfepramona são de 50

a 100 mg diárias²³(D). Os comprimidos de 25 mg devem ser ingeridos uma hora antes das refeições e as preparações prolongadas, pela manhã.

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

4. PARA QUAL FAIXA ETÁRIA A MEDICAÇÃO PODE SER INDICADA?

Não há evidências científicas da segurança e eficácia do uso da anfepramona em indivíduos com menos de 18 anos de idade e mais de 60 anos. Existe apenas uma descrição de experiência nacional com o uso do medicamento em pacientes acima de 60 anos, mostrando boa tolerabilidade. O estudo avaliou pacientes com idade média de $65,2 \pm 4,5$ anos (idade máxima de 79,3 anos), com IMC médio de $38,5 \pm 4,3$ kg/m², onde 84,3% eram hipertensos, 70,6% eram portadores de dislipidemia e 45,1% diabéticos. O seguimento médio foi de $39,3 \pm 26,4$ meses. Dos pacientes que usaram anfepramona (17,6% dos casos) na dose de 100 ± 50 mg/d por $11,8 \pm 14,9$ meses, com tempo máximo da terapia em 3,1 anos houve perda de peso $0,84 \pm 4,69$ Kg, com 0,86 Kg, por ano. Com uso prolongado, estes pacientes apresentavam quadros de depressão e insônia²⁴(B).

Recomendação

A anfepramona deve ser utilizada em indivíduos maiores de 18 anos e abaixo de 60 anos²⁴(B).

FEMPROPOREX

1. O MEDICAMENTO É EFICAZ NO TRATAMENTO DA OBESIDADE E DO SOBREPESO?

O femproporex é um inibidor do apetite de ação catecolaminérgica, que atua no SNC,

sendo utilizado na terapêutica da obesidade desde a década de 70. Existem poucos estudos controlados publicados sobre o seu uso, com variações das doses utilizadas e dos critérios de avaliação da perda de peso²⁵(B)^{26,27}(C)²⁸⁻³¹(D). Dinato e cols²⁶(C) trataram 24 pacientes com 25 mg de femproporex, de ação prolongada, durante oito semanas e observaram perda de 5,1 % do peso em 4 semanas e de 7,3 % em 8 semanas. Chiorboli e Scazufca²⁷(C) estudaram 42 pacientes, tratados com femproporex de ação prolongada nas doses de 25-50 mg/dia por 60 dias. A média de perda de peso foi de 10%.

No estudo de Zaragoza e cols²⁵(B), publicado há 5 anos, e uns dos poucos controlado com placebo, 90 indivíduos jovens, obesos, com idade média de 33 anos e IMC médio de 35 kg/m², sem outras comorbidades foram divididos em 3 grupos: 30 pacientes obesos foram tratados com 20 mg de femproporex de ação prolongada, 30 pacientes tratados com femproporex na mesma dose associado a 6mg de diazepam e 30 pacientes receberam placebo, durante 6 meses. Após a retirada da medicação, todos os pacientes foram observados por mais 30 dias. A perda média de peso foi de 8,8% no primeiro grupo, de 12,2% do peso no segundo grupo, e de 5,3% no grupo que usou placebo. Todos os pacientes fizeram dieta hipocalórica e foram estimulados a aumentar a atividade física. Houve perda estatisticamente significativa de 5% do peso corporal em 63% dos pacientes em uso de femproporex e 86% dos pacientes em uso de femproporex associado com diazepam. Os efeitos adversos mais observados foram constipação intestinal, em 53% dos pacientes, e infecções das vias aéreas superiores, em 20% dos pacientes²⁵(B). Dois estudos referiram

melhora do perfil lipídico (redução dos níveis de colesterol e de triglicérides)^{25(B)}^{27(C)}, e, em um deles, também houve redução dos níveis de pressão arterial^{32(C)}.

No estudo nacional que avaliou pacientes com idade média de 65,2 anos, 23,5% dos casos usaram femproporex na dose de $45,6 \pm 12,1$ mg/d por $35,5 \pm 27,4$ meses, com tempo máximo da terapia em 7,1 anos, levando a perda de peso $1,41 \pm 3,52$ Kg, com média de 0,48 kg, por ano. Neste estudo, que avaliou todas as medicações para tratamento de obesidade descritas nesta diretriz, o menor valor de média de perda de peso por ano foi conseguido pelo femproporex. Com uso prolongado, nesta população observou-se ansiedade, insônia e flutter atrial^{24(B)}.

Recomendação

No ensaio clínico que avaliou a eficácia do uso de femproporex no tratamento da obesidade, demonstrou perda de peso estatisticamente significativo, em conjunto com o aconselhamento nutricional e incentivo à prática de atividade física^{25(B)}. Coorte nacional demonstrou que a menor taxa de perda de peso/ano foi conseguida com uso de femproporex em pacientes acima de 65 anos^{24(B)}. A perda de peso com femproporex está relacionada com melhora dos fatores de risco cardiometabólicos^{25(B)}^{27(C)}.

2. O FEMPROPOREX É UM MEDICAMENTO SEGURO PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE?

Os efeitos colaterais mais frequentemente descritos foram: boca seca (38-52%), insônia (15-37%), irritabilidade (13-19%), euforia (11%) e taquicardia (19%-21%)^{25(B)}^{27(C)}^{31(D)}. Estes efeitos parecem ser atenuados com a continuidade do tratamento.

Pacientes acompanhados por 30 dias após a retirada da medicação usada por 6 meses não apresentaram crises de abstinência ou de dependência química^{25(B)}. Porém, há relatos de que, em situações especiais, o fármaco possa induzir à dependência química^{32(C)}^{33(B)}^{34,35(D)}.

Ao avaliar tratamento de obesidade em pacientes acima de 65 anos, no grupo que usou femproporex apresentou um episódio de flutter atrial, tratado sem complicações clínicas^{24(B)}.

Existem poucos trabalhos do uso da medicação em pacientes com doença cardiovascular. O estudo de Warembourg e cols^{28(D)} incluiu pacientes hipertensos, com angina e com insuficiência ventricular. O estudo de Luz^{31(D)} incluiu pacientes hipertensos em uso de diurético. Em ambos os estudos não houve relatos de piora da situação cardiovascular ou do problema pulmonar. Deve-se evitar a associação, em fórmulas magistrais, de femproporex com diuréticos, para paciente de qualquer idade e independente de comorbidades.

Recomendação

O femproporex tem efeitos colaterais que podem ser tolerados, podendo ser indicado em adultos sem doença cardiovascular ou doenças psiquiátricas associadas^{25(B)}.

É contraindicado em pacientes com distúrbios psiquiátricos e antecedentes de adição, podendo nestes casos levar à dependência química^{25,33(B)}.

É contraindicado para pacientes com hipertensão arterial não controlada, história de doença cardiovascular, incluindo doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral, arritmias cardíacas e insuficiência cardíaca congestiva.

Não existem estudos em gestantes ou lactantes.

3. QUAIS AS DOSES RECOMENDADAS E DOSE MÁXIMA (DIÁRIA) DO MEDICAMENTO?

A maioria dos estudos mostra que a razão benefício/risco é positiva nas doses entre 25 mg e 50 mg³⁶(D).

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

Recomendação

A dose recomendada é de 25 mg, administrada durante a manhã³⁶(D). Se houver necessidade do aumento da dosagem, recomenda-se que a segunda cápsula não seja administrada após as 16 h. Não existem evidências científicas que comprovem a eficácia e a segurança do uso da medicação em doses superiores a 50 mg por dia.

4. PARA QUAL FAIXA ETÁRIA A MEDICAÇÃO PODE SER INDICADA?

Todos os estudos avaliados envolveram indivíduos adultos.

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

Recomendação

O uso de femproporex pode ser indicado em pacientes com idade entre 18 e 60 anos.

MAZINDOL

1. O MAZINDOL É EFICAZ NO TRATAMENTO DA OBESIDADE E DO SOBREPESO?

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

Na revisão narrativa realizada por Bray e Greenway, em 1999, foram incluídos 13 estudos duplos-cegos, com duração de no mínimo oito semanas, realizados entre 1972 e 1994. Em relação ao peso inicial, os indivíduos em uso do mazindol perderam de 2,2 a 10,7% a mais do que o grupo placebo com IC95% 0,5 a 13,8 kg³⁷(D).

Estudo multicêntrico aberto no Japão mostrou que o uso de mazindol por 14 semanas levou a perda de 4,6 Kg ou perda de 9,2% do peso corporal³⁸(B).

Um pequeno número de obesos clinicamente severos, com IMC de 35,3 +/- 3,6 kg/m² (29,2 - 41,0 kg/m²) foi tratado por 12 meses. Nas primeiras 12 semanas, os pacientes foram submetidos a uma dieta hipocalórica bem restrita e depois divididos em 2 grupos: um grupo usou 2 mg de mazindol por dia e o outro grupo, placebo. Após este período, a dieta foi liberada, mas o tratamento medicamentoso foi mantido por mais 9 meses. O grupo que recebeu mazindol apresentou perda de peso significativamente maior que o grupo placebo e, após seguimento de 12 meses, a perda de peso foi mantida no grupo mazindol em 53% dos pacientes, versus 20% no grupo placebo³⁹(C).

Pacientes diabéticos e obesos foram tratados por 12 semanas com a dose de 2 mg de mazindol ao dia ou placebo, associados à dieta hipocalórica. Dos pacientes que completaram o estudo, a perda média de peso foi de 13,5

Kg (22,3%) no grupo que utilizou mazindol, significativamente maior que a perda média do grupo placebo, 4,2kg (9,8%). Comparando os dois grupos, após 12 semanas, as reduções da glicemia e da insulina foram semelhantes. No grupo mazindol houve redução do colesterol total, dos triglicérides e da área sobre a curva da insulina, no teste de tolerância à glicose. Já no grupo placebo, apenas os níveis de triglicérides diminuíram significativamente⁴⁰(A).

Estudos com uso de mazindol por 12 meses demonstraram diminuição da pressão arterial sistólica, da glicemia, do colesterol total e dos triglicérides durante o tratamento³⁸(B)³⁹(C)⁴¹(D). Em um estudo com mulheres em uso de mazindol após dieta com baixíssimas calorias, não houve alteração da pressão arterial ou da glicemia, porém houve melhora da sensibilidade à insulina⁴²(B).

No estudo nacional que avaliou pacientes com idade média de 65,2 anos, 15,6% dos casos usaram mazindol na dose de $3,2 \pm 1,3$ mg/d por $7,4 \pm 10,6$ meses, com tempo máximo da terapia em 2,5 anos, levando a perda de peso $0,41 \pm 2,25$ kg, com média de 0,67 kg, por ano. Com uso prolongado, nesta população observou-se constipação intestinal e boca seca²⁴(B).

Recomendação

O mazindol é eficaz no tratamento da obesidade e do sobrepeso³⁸(B)⁴⁰(A). Há controvérsias sobre a redução dos fatores de risco cardiometabólicos, provavelmente dependentes da perda de peso, pois há trabalhos que demonstram estes benefícios³⁸(B)³⁹(C) e outros não encontraram redução dos fatores de risco cardiometabólicos, porém o tempo de avaliação foi apenas 12 semanas⁴⁰(A).

2. O MAZINDOL É UM MEDICAMENTO SEGURO PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE?

Os principais efeitos colaterais observados foram: boca seca (25%), constipação (22%), náuseas (10%), distúrbios do sono (9%) e tonturas (8%). Quadros de agitação é raro e o potencial de abuso é baixo^{38,42}(B)⁴¹(D). Há um relato de caso de hipertensão pulmonar após uso de mazindol por 10 semanas⁴³(C).

Não existem estudos de segurança cardiovascular com o medicamento.

Recomendação

O mazindol é um fármaco bem tolerado, não foram evidenciados efeitos colaterais graves nos pacientes tratados com o medicamento⁴²(B).

Seu uso pode ser indicado em adultos sem doença cardiovascular ou doenças psiquiátricas associadas.

Não existem estudos em gestantes ou lactantes.

3. QUAIS AS DOSES RECOMENDADAS E DOSE MÁXIMA (DIÁRIA) DO MEDICAMENTO?

Na maioria dos estudos foram utilizadas doses de 1 a 2 mg ao dia⁴⁰(A)³⁸(B), mas há autores que obtiveram melhores resultados com 3 mg de mazindol ao dia^{24,42,44}(B).

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

Recomendação

Para o tratamento da obesidade e do sobrepeso, recomenda-se doses de 1 a 3 mg de mazindol ao dia⁴²(B). A medicação deve ser tomada uma hora antes das refeições.

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

4. PARA QUAL FAIXA ETÁRIA A MEDICAÇÃO PODE SER INDICADA?

As maiorias dos estudos avaliaram adultos entre 18 e 60 anos, e há um estudo em adolescentes maiores de 11 anos, com boa segurança e tolerabilidade^{38,44}(B).

Recomendação

O mazindol deve ser indicado para indivíduos adultos de 18 a 60 anos⁴²(B). A eficácia e a segurança em adolescentes e idosos ainda não estão bem estabelecidas.

SIBUTRAMINA

1. O MEDICAMENTO É EFICAZ NO TRATAMENTO DA OBESIDADE E DO SOBREPESO?

A sibutramina é um inibidor da recaptção da serotonina e da noreadrenalina nas terminações nervosas do SNC, e esta ação tem efeitos sacietógenos e anorexígenos respectivamente. A diferença média na perda significativa de peso em estudos clínicos com sibutramina por 8 a 12 semanas, 16 a 24 semanas e 44 a 54 semanas foi de -2,8 kg -6,0 kg; e -4,5 kg respectivamente, em relação aos grupos placebo. Em estudos de 44 a 54 semanas, a proporção de participantes que atingem perda de peso de 5% é o dobro com sibutramina em relação a placebo (respectivamente, 34% versus 19%) e a proporção dos que atingem perda de peso de 10% é o triplo com sibutramina em relação ao placebo (respectivamente, 31% versus 12%)⁴⁵(A).

A sibutramina é eficaz em melhorar parâmetros da síndrome metabólica, como glicemia de

jejum, triglicérides e HDLc^{46,47}(B). Enquanto que as outras medicações já estudadas têm, na maioria dos trabalhos, estudos somente em obesos, a sibutramina foi estudada tanto em obesos quanto em obesos com comorbidades.

Os pacientes diabéticos também se beneficiam com o uso da medicação. Um estudo clínico randomizado com um ano de duração, documentou reduções nos níveis de glicemia de jejum, hemoglobina glicada, triglicérides e um pequeno aumento no HDLc em participantes diabéticos tipo 2 em uso de metformina que receberam sibutramina em duas doses: 15 mg/d ou 20 mg/d, quando comparados aos participantes que receberam placebo. Em 12 meses houve perda significativa de 5,5 Kg (+/- 0,6 Kgs) com o uso de 15 mg e de 8,0 Kg (+/- 0,9 Kg) com 20 mg de sibutramina ao dia, alcançando perda de 10% do peso corporal em 14% e 27% dos indivíduos com as respectivas doses descritas⁴⁸(A). Uma meta-análise, com 8 estudos randomizados em 1.093 indivíduos obesos com DM tipo 2, com vários tratamentos, inclusive insulina, demonstrou que o uso da sibutramina, em várias dosagens, quando comparada ao placebo, favoreceu a redução do peso, da circunferência abdominal, da hemoglobina glicada e dos níveis de glicemia e melhorou o perfil lipídico⁴⁹(A).

No estudo nacional que avaliou pacientes com idade média de 65,2 anos, 56,9% dos casos usaram sibutramina na dose de 11,3 ± 2,2 mg/d por 12,4 ± 11,9 meses, com tempo máximo da terapia em 3,9 anos, levando a perda de peso 2,46 ± 0,20 Kg, com média de 2,38 kg por ano. Com uso prolongado, nesta população observou-se insônia e equimoses²⁴(B).

Recomendação

A sibutramina é eficaz no tratamento da obesidade, do sobrepeso⁴⁶(A) e dos componentes da síndrome metabólica, desde que haja perda de peso⁵⁰(D), e deve ser utilizada em conjunto com aconselhamento nutricional e incentivo à prática de atividade física.

2. É UM MEDICAMENTO SEGURO PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE E DO SOBREPESO?

Em estudos controlados, 84% dos pacientes tratados com sibutramina relataram algum efeito colateral, comparativamente com 71% dos pacientes recebendo placebo. Os efeitos colaterais mais comuns são: boca seca, obstipação, cefaleia e insônia, que ocorrem em 10 a 20% dos casos⁵⁰(D)⁵¹(A). Sintomas como irritabilidade, ansiedade, náuseas e taquicardia são menos frequentes⁵⁰(D). Não há evidências de que a sibutramina cause anormalidades valvulares ou hipertensão pulmonar. Ainda há controvérsias no uso da sibutramina em relação às modificações da pressão arterial, pois promove variações médias de -1,6 a +5,6 mmHg na pressão, o que significa pequenas diminuições até aumentos pressoriais. As diferenças médias na pressão arterial sistólica e diastólica, usando dados de estudos clínicos randomizado documentados em meta-análise, foram, respectivamente, de -0,2 e +1,6 mmHg em um estudo de 8 a 12 semanas; -1,6 a +5,6 e -0,8 a +1,7 mmHg em estudos de 16 a 24 semanas e +4,6 e +2,8 mmHg em um estudo de um ano em diabéticos tipo 2 tomando metformina^{46,52-54}(A)⁴⁸(B). Em pacientes hipertensos, aumentos discretos da frequência cardíaca (4 a 5 batimentos por minuto) foram observados, além de aumento estatisticamente significativo da pressão diastólica em 3,2 mm (IC 95% 1,4-4,9 mm)⁵²(A). Com a mesma intenção de responder esta dúvida, outra

revisão sistemática avaliando a PA sistêmica de acordo com a dose utilizada de sibutramina, tempo de tratamento e o IMC dos pacientes, descreve que as alterações encontradas não foram significativas⁵⁵(A).

O estudo SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Morbidity/Mortality Outcomes in Overweight or Obese Subjects at Risk of a Cardiovascular Event) incluiu mais de 10.000 pacientes com sobrepeso ou obesidade, com idade média de 63 anos (55-69 anos), com IMC médio de 33,7 kg/m² nos homens e 35,7 kg/m² nas mulheres, seguidos por 3,4 anos (2,1 – 4,7 anos), divididos em três grupos, de acordo com história de doença cardiovascular, sem evento agudo recente (DCV); diabetes tipo 2 (DM2) e diabetes tipo 2 já com fator de risco cardiovascular adicional (DM2 com DCV). Os pacientes foram alocados, aleatoriamente, para receber placebo ou sibutramina, além dos cuidados não farmacológicos habituais. Eventos cardiovasculares (IAM não fatal, AVC não fatal, reversão de parada cardiorespiratória e morte cardiovascular) ocorreram em 11,4% dos pacientes em uso de sibutramina e em 10% dos pacientes usando placebo, com HR= 1,16 (IC95% 1,03 – 1,31, com p=0,02), o que significa aumento estatisticamente significativo do risco de eventos cardiovasculares em 16%, porém esta avaliação foi feita dos vários desfechos conjuntamente e na população como um todo. Não houve aumento estatisticamente significativo de morte cardiovascular nem de morte de qualquer causa em nenhum dos três grupos individualmente. No grupo DCV houve morte cardiovascular com HR=0,83 (IC 95% 0,47-1,46, com p=0,51) e morte de qualquer causa com HR=0,97 (IC 95% 0,66-1,41, com p=0,87). No grupo DM2 houve morte cardiovascular com HR=0,94 (IC 95% 0,61-

1,46, com $p=0,80$) e morte de qualquer causa com $HR=1,06$ (IC 95% 1,76-1,49, com $p=0,73$). No grupo DM2 com DCV houve morte cardiovascular com $HR=1,03$ (IC 95% 0,82-1,28, com $p=0,83$) e morte de qualquer causa com $HR=1,05$ (IC 95% 0,90-1,24, com $p=0,54$)⁵⁶(A).

Na avaliação da população geral (DCV, DM2 e DM2 com DVC) houve aumento de risco estatisticamente significativo de IAM não fatal em 28 % dos pacientes, com $HR=1,28$ (IC 95% 1,04 – 1,57, com $p=0,02$) e aumento de risco de AVC não fatal em 36%, com $HR=1,36$ (IC 95% 10,4 – 1,77, com $p=0,03$). Na população portadora somente de DCV ou DM2 nenhum risco foi estatisticamente significativo, porém nos pacientes DM2 com DCV observou-se aumento estatisticamente de risco de AVC não fatal em 45%, com $HR=1,45$ (IC 95% 1,05-2,00, com $p=0,02$). O trabalho definiu perda de peso durante o período de randomização de 2,6 Kg e no seguimento, a média de perda de peso foi de 1,7 kg⁵⁶(A).

Inventário de Pesquisa de Adição, com doses de 20 e 30 mg de sibutramina comparadas com doses de 20 e 30 mg de dexanfetamina e placebo, em voluntários usuáries eventuais de drogas, demonstrou que a sibutramina não apresentou diferença em relação ao placebo, enquanto que a dexanfetamina apresentou efeitos estimulantes e euforizantes estatisticamente diferentes do placebo⁵⁷(A). Estudo de psicofarmacologia demonstrou que a sibutramina, mesmo administrada em doses de 2 a 5 vezes maior que a dose terapêutica, é desprovida de potencial de abuso e dependência⁵⁸(B). Não existem estudos em gestantes ou lactantes.

Recomendação

A sibutramina é uma medicação bem tolerada, indicada para o tratamento da obesidade e do sobrepeso quando associado à comorbidades da obesidade ou aumento da circunferência abdominal^{46,52-55}(A).

Em pacientes hipertensos, sua administração deve ser acompanhada com controles constantes dos níveis pressóricos e da frequência cardíaca^{52,54,56}(A). A sibutramina é desprovida de potencial de abuso e dependência⁵⁹(B).

A sibutramina é contraindicada em pacientes com história de doença cardiovascular, incluindo doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório, arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial periférica ou hipertensão não controlada (acima de 145/90 mmHg), pois leva aumento de IAM não fatal e AVC não fatal⁵⁷(A). Não há evidências de contraindicação da sibutramina para diabéticos tipo 2 sem quadro clínico de doença coronariana e/ou diabético tipo 2 sem doença cardiovascular⁵⁷(A).

3. QUAIS AS DOSES RECOMENDADAS E DOSE MÁXIMA (DIÁRIA) DO MEDICAMENTO?

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

Em um estudo multicêntrico, 1.047 pacientes foram randomizados para receber placebo ou 1, 5, 10, 15, 20 ou 30 mg de sibutramina diariamente, durante 6 meses. A perda de peso foi proporcional à dose recebida, sendo de 1% no grupo placebo e de 9,5% no grupo que recebeu 30mg. Cabe ressaltar que os eventos adversos também foram dose-dependentes⁴⁷(B).

Existem quatro estudos clínicos que utilizaram a dosagem de 20 mg de sibutramina versus placebo⁴⁸(B)⁵⁹⁻⁶¹(A) e um estudo clínico de alta qualidade, de dois anos de duração, avaliando a perda de peso e manutenção da perda de peso com doses de 10 a 20 mg de sibutramina, versus placebo, em população com IMC de 30-45 kg/m²⁶²(A), diferentemente da população habitualmente estudada, que tem IMC >27 kg/m². A sibutramina está disponível em cápsulas de 10 mg e de 15 mg.

Recomendação

A sibutramina pode ser usada em doses de 10 ou 15mg por dia, pela manhã⁶⁰(A) e, na dose máxima de 20 mg por dia, em casos selecionados⁶³(A).

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

4. QUAL É A FAIXA ETÁRIA EM QUE A MEDICAÇÃO PODE SER UTILIZADA?

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

Um estudo, com duração de um ano, com doses de 5 a 15 mg de sibutramina por dia e terapia cognitivo-comportamental, controlado por placebo, foi conduzido em cerca de 500 adolescentes, com idades entre 12 e 16 anos. O tratamento com sibutramina foi superior ao placebo, nas variações de IMC, peso, circunferência abdominal, níveis de triglicérides, insulina e HDLc. Houve diminuição do IMC em -2,9 Kg/m² e peso corporal em -8,4 Kg, porém também foi estatisticamente significativo o aumento

da frequência cardíaca. Em um ano, a taxa de abandono nos dois grupos foi elevada⁶³(A). No Brasil, outro estudo, com 6 meses de duração, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, em 60 adolescentes obesos, com idade entre 14 e 17 anos, demonstrou que os indivíduos que usaram 10 mg de sibutramina por dia, perderam 10.3 ± 6.6 kg, enquanto o grupo placebo, 2,4 ± 2,5 kg. Nenhum paciente abandonou o estudo por efeitos colaterais, não foram observadas diferenças nos níveis pressóricos, na frequência cardíaca ou nos parâmetros ecocardiográficos entre os grupos⁶⁴(A). Um estudo aberto, com uso de sibutramina em 14 pacientes adolescentes com hipopituitarismo, demonstrou perda de pelo menos 5% do peso, em quase todos os pacientes, e de mais que 10% do peso, em 60%⁶⁵(B). Nos adolescentes que respondem ao tratamento com sibutramina, os efeitos cardiovasculares são mínimos e muito bem tolerados⁶⁶(A). Uma revisão narrativa compilou seis estudos em adolescentes com sibutramina, dos quais 4 ensaios clínicos randomizados duplo-cegos controlados (2 incluídos, nas refs. acima citadas 64 e 65)⁶⁷(D). Em todos os estudos publicados, o IMC dos participantes estava acima de 95% no início do tratamento, e a idade mínima, para participação, variou de 12 a 18 anos. Com doses de 5 a 15mg de sibutramina, houve reduções do peso e do IMC em relação ao uso do placebo ou aos valores anteriores ao tratamento⁶⁸(D). Os efeitos colaterais foram leves e, em apenas um estudo, foi observada tendência de elevações da pressão arterial e da frequência cardíaca⁶⁴(A).

A sibutramina está indicada para adultos até 69 anos de idade⁴⁶(A), exceto para as populações com contraindicação já descritas na recomendação acima. A sibutramina associada à terapia comportamental e orientação nutricional pode

ser uma opção terapêutica nos casos a partir dos 12 anos de idade, na ausência de hipertensão não controlada ou distúrbios psiquiátricos⁶⁷(D).

ORLISTATE

1. O MEDICAMENTO É EFICAZ NO TRATAMENTO DA OBESIDADE E SOBREPESO?

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

Em meta-análise publicada em 2007, o orlistate reduziu o peso corporal em -2,9 kg (IC95% 2,5 kg- 3,2 kg em 15 estudos) ou 2,9% (IC95% 2,5% -3,4% em 13 estudos) mais que o placebo e aumentou o número de participantes que obtiveram uma perda de peso maior que 5% ou 10% do peso inicial em 21% (IC - 18% a 24% em 14 estudos) e 12% (IC95% 9-14%, em 13 estudos) respectivamente⁶⁸(A). De acordo com esta publicação, comparado com placebo, o orlistate reduziu circunferência abdominal, IMC, pressões arteriais sistólica e diastólica, glicemia de jejum, hemoglobina glicada, colesterol total e colesterol LDL (LDLc) em pacientes com DM tipo 2, sem alteração no HDL e nos triglicérides. Em indivíduos não diabéticos, houve redução da glicemia de jejum em quatro de seis estudos⁶⁹(A).

No estudo XENDOS (Xenical in prevention of diabetes in obese subjects study), com duração de 4 anos e mais de 3000 pacientes, o grupo tratado com orlistate 120 mg 3 vezes por dia, em relação ao grupo placebo, obteve redução significativa do peso no primeiro ano (10,6 kg vs 6,2 kg) e após quatro anos (5,8 kg vs

3,0 kg). Analisando os resultados dos pacientes que permaneceram no estudo (52% do grupo orlistate e 34% do grupo placebo), os resultados são ainda mais expressivos. A redução de peso no primeiro ano, no grupo que usou orlistate foi de 11,4 kg e do grupo placebo, 7,5 kg. Em 4 anos a diferença foi de, 6,9 kg vs 4,1 kg. Além disso, nos pacientes que usaram a droga ativa em relação ao placebo houve reduções maiores dos níveis de colesterol total (8,8% vs 1,3%), LDLc (11.4% vs 1,6%) e dos valores de circunferência abdominal (9,6% vs 7,0%). O desfecho primário do estudo era a avaliação do risco da evolução para DM tipo 2. Após 4 anos, a incidência cumulativa de DM tipo 2 foi de 9% no grupo placebo e de 6,2% no grupo com orlistate, correspondendo a redução de risco de 37,3%. Se considerarmos somente os pacientes que tinham intolerância à glicose, com o orlistate associado a mudanças no estilo de vida, a incidência cumulativa de DM2 após 4 anos foi de 8,3% no grupo orlistate, versus 14,2% no grupo placebo, correspondendo a 52% de diminuição de risco⁶⁹(A).

Em uma avaliação *pós-marketing*, com 15.549 pacientes obesos na média há 13,7 anos e com IMC médio de 34,7 Kg/m², (XXL) (Xenical eXtra Large study) em uso de orlistate durante 7 meses, a média da perda de peso foi de 10,7kg e a diminuição do IMC foi de 3,76 kg/m². Destes pacientes, 87% obtiveram uma redução maior que 5% do peso inicial e 50% perderam mais do que 10% do peso inicial. Houve redução nas circunferências abdominal e do quadril (-7,0% e -5,1%, respectivamente). Além disso, houve melhora importante das comorbidades. A redução no LDLc e o aumento no HDLc levaram a uma diminuição de 15,4% na razão LDL/HDL. A pressão arterial sistólica reduziu 8,7mmHg; a diastólica, 5,1 mmHg; e

a glicemia, 7,5%. Nos pacientes dislipidêmicos houve redução do colesterol total (14%), do LDLc (14%) e dos triglicérides (18%) e aumento do HDLc (13%)^{70(B)}.

No estudo nacional que avaliou pacientes com idade média de 65,2 anos, 21,6% dos casos usaram orlistat na dose de $330,0 \pm 55,6$ mg/d por $8,7 \pm 5,0$ meses, com tempo máximo da terapia em 1,4 anos, levando a perda de peso $3,30 \pm 5,86$ Kg, com média de 4,58 kg por ano e com perda máxima de peso de 12,8 Kg. Neste estudo, que avaliou todas as medicações para tratamento de obesidade descritas nesta diretriz, o maior valor de média de perda de peso por ano foi conseguido pelo orlistat^{24(B)}.

Recomendação

O orlistate^{70(B)}, associado ao aconselhamento nutricional e à prática de atividade física é eficaz no tratamento da obesidade, do sobrepeso e da síndrome metabólica.

2. É UM MEDICAMENTO SEGURO PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE E DO SOBREPESO?

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

do mesmo e também com a redução da quantidade de gordura ingerida. Com relação a vitaminas lipossolúveis, não houve redução abaixo dos valores recomendados, apesar de ter havido diferença significativa entre os grupos^{70(B)}.

Na meta-análise descrita previamente os efeitos adversos sistêmicos não foram mencionados^{69(A)}.

Por ser uma droga pouco absorvida pelo TGI, o orlistate apresenta poucas interações farmacológicas, mas pode interferir com a absorção de drogas lipofílicas, entre elas amiodarona, varfarina, ciclosporina, lamotrigina e anticonvulsivantes^{71-73(C)}.

Após 40 milhões de usuários, o FDA pronunciou um alerta sobre uma eventual relação de insuficiência hepática aguda severa e orlistate. Foram constatados 12 casos de lesão hepática em pacientes em uso de orlistate 120mg 3 vezes ao dia e 1 caso em uso de orlistate 60mg 3 vezes ao dia. Não foi estabelecida relação causal com a medicação e o alerta foi feito para um maior cuidado de médicos e pacientes com os sinais e sintomas referentes a essa patologia^{74(D)}.

Não existem estudos em gestantes ou lactantes.

Recomendação

O orlistate é um medicamento seguro para o tratamento da obesidade, sobrepeso^{69(A)} e síndrome metabólica (SM)^{70(B)}. A medicação não deve ser utilizada em pacientes com síndrome de má absorção crônica, colestase, ou em pacientes em uso de amiodarona, varfarina ou ciclosporina^{71-73(C)}.

3. QUAIS AS DOSES RECOMENDADAS E DOSE MÁXIMA (DIÁRIA) DO MEDICAMENTO?

Van Gaal et al⁷⁵(A) conduziu um estudo duplo cego, com 676 pacientes, com duração de 24 semanas, para avaliar a dose ótima do orlistate (Orlistat Dose-Ranging Study Group), no qual foram avaliados placebo, doses de 30, 60, 120 e 240 mg de orlistate, 3 vezes ao dia. A média de perda de peso, após 6 meses, foi maior no grupo tratado com 120 mg de orlistate (9,8%) comparada a 6,5% do grupo placebo, 8,5%, 8,8% e 9,3% nos grupos tratados com 30 mg, 60 mg e 240 mg de orlistate, respectivamente. A porcentagem de pacientes que perdeu mais que 10% do peso inicial foi de 19% no grupo placebo, seguido de 28% nos grupos 30 mg e 60 mg, 37% no grupo 120 mg e 38% no grupo 240 mg. Os efeitos adversos, principalmente os gastrointestinais, associados ao uso de orlistate foram de leve a moderada intensidade. Doses maiores que 120 mg, 3 vezes ao dia, não aumentaram a eficácia da droga e produziram aumento progressivo dos efeitos adversos.

O orlistate é utilizado no mundo todo, desde o final da década de 90, nas doses de 120 mg, 3 vezes ao dia, nas principais refeições. Estudos clínicos em indivíduos com sobrepeso e obesos indicam que doses de 60mg de orlistate, 3 vezes ao dia, nas principais refeições, promovem uma perda de peso de aproximadamente 85% da dose de 120 mg⁷⁶⁻⁷⁸(A).

Recomendação

O orlistate deve ser utilizado 3 vezes ao dia, antes ou até uma hora após as principais refeições, em cápsulas de 120 mg⁷⁶(A) e de 60 mg⁷⁹(A). Indivíduos que ingerem pouca gordura no café da manhã podem utilizar o orlistate apenas no almoço e no jantar.

4. QUAL É A FAIXA ETÁRIA EM QUE A MEDICAÇÃO PODE SER UTILIZADA?

A maioria dos estudos com o uso de orlistate que avaliaram a eficácia e segurança do medicamento foram feitos com indivíduos adultos. Um estudo com 539 indivíduos obesos na faixa etária de 12 a 16 anos avaliou a associação de Orlistate com terapia comportamental e dieta hipocalórica com restrição de 30% de gorduras. No final de um ano, o grupo tratado com orlistate diminuiu o IMC em 0,55kg/m² e o grupo placebo aumentou o IMC em 0,31kg/m². Não houve diferença entre os dois grupos no desenvolvimento puberal e, apesar de ter havido uma redução significativa da massa gorda no DEXA (-2,53kg vs -0,6kg;p<0,03), não houve alteração da massa magra e da massa óssea nesses pacientes. Foram dosadas vitaminas lipossolúveis (A, D e E) e não houve diferença significativa entre os grupos. Cabe ressaltar que os pacientes tomaram suplementos multivitamínicos durante o estudo⁷⁹(A).

Outros estudos também mostraram a boa eficácia e tolerabilidade do uso da medicação em adolescentes⁸⁰(B). Em diversos países do mundo, como EUA, China, Cuba e países da união européia este fármaco é liberado para crianças e adolescentes acima de 12 anos⁸¹(D).

Recomendação

O orlistate pode ser utilizado a partir dos 12 anos⁸¹(D). Também é recomendado que, durante o tratamento em adolescentes, o monitoramento da vitamina D seja feito⁸⁰(B).

ASSOCIAÇÃO DE MEDICAÇÕES

1. PODE HAVER COMBINAÇÃO DO USO DE DUAS OU MAIS DROGAS ANTI-OBESIDADE?

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

A combinação de sibutramina com orlistate é utilizada por 14% dos especialistas nos Estados Unidos⁸²(D). Dois estudos abertos compararam a perda de peso com sibutramina, orlistate e associação dos dois fármacos. Concluíram que, em relação à redução de peso, a combinação de sibutramina com orlistate foi mais efetiva do que a monoterapia com orlistate, mas não foi superior ao uso da sibutramina isoladamente⁸³(B)⁸⁴(D). Outro estudo aberto, usando a combinação de sibutramina (10-20 mg/d) e orlistate (120 mg 3 vezes ao dia) mais aconselhamento nutricional, em 446 pacientes em nosso meio, documentou uma perda de peso, em 6 e 12 meses, de 9,9% e 13,4% para mulheres e de 8,7% e 12,3% para homens, resultados considerados superiores, quando comparados com os encontrados nos estudos clínicos realizados com as medicações isoladamente⁸⁵(B).

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

Recomendação

O orlistate pode ser utilizado em associação com a sibutramina⁸⁶(D) e possivelmente também pode ser associado ao femporex e à anfepramona.

Qualquer associação entre medicações antiobesidade com ação central está contraindicada, sendo esta prática vedada pelo Conselho Federal de Medicina⁸⁶(D).

Recomendações finais

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

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

Recomenda-se, que sejam utilizados os medicamentos industrializados disponíveis no mercado.

Recomenda-se, fortemente, que o tratamento farmacológico da obesidade e do sobrepeso, em qualquer faixa etária, seja feito por médicos com experiência no manejo da doença e com conhecimento dos mecanismos e efeitos adversos dos medicamentos.

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

CONFLITO DE INTERESSE

Benchimol AK: Recebeu honorários por apresentação em conferência ou palestra patrocinado pelas empresas Abbott, Abbott Nutrition, Libbs, MSD, Novo Nordisk, Sanofi-Aventos e Torrent; Recebeu financiamento para realização de pesquisa patrocinado pela Abbott e Sanofi-Aventis; Recebeu honorários para consultoria patrocinado pela Abbott, Abbott Nutrition, MSD e Novo Nordisk.

Halpern A: Recebeu honorários por apresentação em conferência ou palestra patrocinado pelas empresas Abbott, Glenmark, Medley, Roche e UCI; recebeu honorários para consultoria patrocinado pelas empresas Glenmark e Roche. Gelonese B: Recebeu reembolso por comparecimento a congressos e simpósios patrocinado pelas empresas Roche, Germed, Novartis, Merck Sharp & Dohme e GSK; recebeu honorários por apresentação em palestras patrocinado pelas empresas Roche, Germed, Novartis, Merck Sharp & Dohme, Lilly e GSK; Recebeu financiamento para a realização de pesquisa patrocinado pelas empresas Johnson & Johnson, Germed, Merck Sharp & Dohme, Eli Lilly, Sanofi Aventis e GSK; Recebeu honorários por trabalhos de consultoria científica patrocinado pelas empresas Germed, Merck Sharp & Dohme e GSK. Salles JEN: Recebeu reembolso por comparecimento a simpósio patrocinado pela empresa Germed; re-

cebeu honorários por apresentação de conferência ou palestra patrocinado pela empresa Germed; Recebeu financiamento para pesquisa patrocinado pela Germed; Recebeu honorários para consultoria patrocinado pela empresa Germed. Lima JG: Recebeu honorários por apresentação de conferência ou palestra patrocinado pela empresa Novartis e MSD. Mancini MC: Recebeu honorários por apresentação em conferência ou palestra patrocinado pelas empresas Glenmark e Germed; recebeu financiamento por realização de pesquisa patrocinado pela empresa Merck Sharp & Dohme; recebeu honorários para consultoria patrocinado pelas empresas Glenmark e Germed. Radominski RB: Recebeu reembolso por participação em Simpósio patrocinado pela empresa Germed; recebeu honorários por realização de pesquisa patrocinado pela empresa Germed; recebeu honorários por participação de atividade de ensino.

REFERÊNCIAS

1. Pesquisa do Orçamento Familiar – IBGE, 2008-2009 – www.IBGE.gov.br
2. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodrigues C, Heath Jr CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999;341:1097-105.
3. Jeffreys M, McCarron P, Gunnell D, McEwen J, Smith GD. Body mass index in early and mid-adulthood, and subsequent mortality: a historical cohort study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1391-7.
4. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008;359:2105,20.
5. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization, 2000.p256.WHO Obesity Technical Report Series, n.284
6. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation *Diabet Med* 2006;23:469-80.
7. Carneiro G, Faria AN, Ribeiro Filho FF, Guimaraes A, Lerario D, Ferreira SR, et al. Influence of body fat distribution on the prevalence of arterial hypertension and other cardiovascular risk factors in obese patients. *Rev Assoc Med Bras* 2003; 49:306-11.
8. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA* 1998;280:1843-8.
9. Molarius A, Seidell JC, Sans S, Tuomilehto J, Kuulasmaa K. Varying sensitivity of waist action levels to identify subjects with overweight or obesity in 19 populations of the WHO MONICA Project. *J Clin Epidemiol* 1999;52:1213-24.
10. NIH. National Heart Lung and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. The Evidence Reports. *Obes Res* 1998;6:53S.
11. Bray G Drug therapy of obesity. Official reprint from upToDate® , www.uptodate.com © 2010 UptoDate®
12. Blackburn G. Effect of degree of weight loss on health benefits. *Obes Res* 1995; 3 211s– 6s.
13. de Leiva A. What are the benefits of moderate weight loss? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998;106:10–13.
14. Klein S. Outcome success in obesity. *Obes Res* 2001;9: 354S–358S.
15. Colman E. Anorectics on trial: a half century of federal regulation of prescription appetite suppressants.*Ann Intern Med* 2005;143:380-5.
16. Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, et al. Meta-

- analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005;142:532-46.
17. McKay RH. Long-term use of diethylpropion in obesity. *Curr Med Res Opin* 1973;1:489-93.
 18. Cercato C, Roizenblatt VA, Leança CC, Segal A, Lopes Filho AP, Mancini MC, et al. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:857-65.
 19. Seedat YK, Reddy J. Diethylpropion hydrochloride (Tenuate Dospan) in combination with hypotensive agents in the treatment of obesity associated with hypertension. *Curr Ther Res Clin Exp* 1974;16:398-413.
 20. Russek HI. Control of obesity in patients with angina pectoris: a double-blind study with diethylpropion hydrochloride. *Am J Med Sci* 1966;251:461-4.
 21. Cohen S. Diethylpropion (tenuate): an infrequently abused anorectic. *Psychosomatics* 1977;18:28-33.
 22. Cohen PA. Imported fenproporex-based diet pills from Brazil: a report of two cases. *J Gen Intern Med* 2009;24:430-3.
 23. Bray GA. Drug treatment of obesity. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999;13:131-48
 24. Horie NC, Cercato C, Mancini MC, Halpern A. Long-term pharmacotherapy for obesity in elderly patients: a retrospective evaluation of medical records from a specialized obesity outpatient clinic. *Drugs Aging* 2010;27:497-506.
 25. Zaragoza RM, López ML, Villaneuva SL, Ortiz RA, Villanueva GL. Efficacy and safety of slow-release fenproporex for the treatment of obesity. *Rev Mex Cardiol* 2005;16:146-54.
 26. Dinato MC, Fraige Filho F, Medeiros Neto G. Aspectos metabólicos do tratamento da obesidade com anorexígeno de ação prolongada. *A Folha Médica* 1975;71:155-9.
 27. Chiorboli E, Scazufca AV. Emprego clínico de nova forma farmacêutica no tratamento da hiperorexia na obesidade exógena. *A Folha Médica* 1975;71:425-30.
 28. Warembourg JI, Jaillard J. Expérimentation clinique Du fenproporex dans Le traitement dès obesités. A propos de 40 observations. *Lille Médical* 1968;13 (supl 3): 273- 6.
 29. Campos F. Tratamiento de la obesidade con un nuevo fármaco lipolítico y anorexígeno: el fenpropórex. *Lab Roussel Amor Gil, Madrid*, 1970.
 30. Mortes JN. Contribucion al estudio de um nuevo fármaco lipolítico anorexígeno: El fenpropórex. *Folia Clinica Internacional* 1973;23:134-51.
 31. Luz P. Resultados terapêuticos do fenproporex no obeso ambulatorial. *A Folha Médica* 1974;68:351-4.

32. Pélisser-Alicot AL, Piercecchi-Marti M, Bartoli C, Kuhlmann E, Coiffait PE, Sanvoisin A, et al. Abusive prescription of psychostimulants: a study of two cases. *J Forensic Sci* 2006;51:407-10.
33. Carlini EL, Nappo SA. The pharmacovigilance of psychoactive medications in Brazil. *Rev Bras Psiquiatr* 2003;25:200-5.
34. Cody JT, Valtier S, Stillman S. Amphetamine and fenproporex levels following multidose administration of fenproporex. *J Anal Toxicol* 1999;23:187-94.
35. United Nations International Narcotics Control Board. Report of the International Narcotics Control Board for 2007 (E/INCB/2007/1). Available at: <http://www.incb.org/incb/annual-report-2007.html>. Accessed November 17, 2008.
36. Halpern A, Mancini M. Treatment of obesity: an update on anti-obesity medications. *Obes Rev* 2003;4:25-42.
37. Bray GA, Greenway FL. Current and potential drugs for treatment of obesity. *Endocrine Reviews* 1999;20:805-75.
38. Inoue S, Egawa M, Satoh S, Saito M, Suzuki H, Kumahara Y, et al. Clinical and basic aspects of an anorexiant, mazindol, as an antiobesity agent in Japan. *Am J Nutr* 1992;55:199S-202S.
39. Nishikawa T, Iizuka T, Omura M, Kuramoto N, Miki T, Ito H, et al. Effect of mazindol on body weight and insulin sensitivity in severely obese patients after a very-low-calorie diet therapy. *Endocr J* 1996;43:671-7.
40. Slama G, Selmi A, Haute Couverture 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;43:193-9.
41. Inoue S. Clinical studies with mazindol. *Obes Res* 1995;3 Suppl 4:549S-552S.
42. Stahl KA, Imperiale TF. An Overview of the Efficacy and safety of fenfluramine and mazindol in the treatment of obesity. *Arch Farm Med* 1993;2:1033-8.
43. 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* 2000;64:218-21.
44. Sharma RK, Collipp PJ, Rezvani I, Strimas J, Maddaiah VT, Rezvani E, et al. Clinical evaluation of the anorexic activity and safety of 42-548 in children. *Clin Pediatr* 1973;12:145-9.
45. Arterburn DE, Crane PK, Veenstra DL. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. *Arch Intern Med* 2004;164:994-1003.
46. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, Greenway FL, Jain AK, Mendel CM, et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* 1999;7:189-98.

47. Fujioka K, Seaton TB, Rowe E, Jelinek CA, Raskin P, Lebovitz HE, et al. Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2000;2:175-87.
48. McNulty SJ, Ur E, Williams G. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. *Diabetes Care* 2003;26:125-31.
49. Vettor R, Serra R, Fabris R, Pagano C, Federspil G, et al. Effect of sibutramine on weight management and metabolic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of clinical studies. *Diabetes Care* 2005;28:942-9.
50. Nisoli E, Carruba MO. An assessment of the safety and efficacy of sibutramine, an anti-obesity drug with a novel mechanism of action. *Obes Rev* 2000;1:127-39.
51. Siebenhofer A, Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Stich AK, Matyas E, et al. Long-term effects of weight-reducing drugs in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD007654.
52. Hazenberg BP. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of sibutramine in obese hypertensive patients. *Cardiology* 2000;94:152-8.
53. Zannad F, Gille B, Grentzinger A, Bruntz JF, Hammadi M, Boivin JM, et al. Effects of sibutramine on ventricular dimensions and heart valves in obese patients during weight reduction. *Am Heart J* 2002;144:508-15.
54. Serrano-Rios M, Melchionda N, Moreno-Carretero E. Role of sibutramine in the treatment of obese type 2 diabetic patients receiving sulphonylurea therapy. *Diabet Med* 2002;19:119-24.
55. de Lemos HP Jr, Atallah AN, de Lemos AL. Can sibutramine alter systemic blood pressure in obese patients? Systematic review and meta-analysis. *Sao Paulo Med J* 2008;126:342-6.
56. James WPT, Caterson ID, Coutinho W, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010;363:905-17.
57. Cole JO, Kaiser PE, deHaan H. Sibutramine hydrochloride: evaluation of abuse potential. *Obes Res* 1993;1(Suppl2):118S.
58. Schuh LM, Schuster CR, Hopper JA, Mendel CM. Abuse liability assessment of sibutramine, a novel weight control agent. *Psychopharmacology* 2000;147:339-46.
59. Dujovne CA, Zavoral JH, Rowe E, Mendel CM. Effects of sibutramine on body weight and serum lipids: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in 322 overweight and obese patients with dyslipidemia. *Am Heart J* 2001;142:489-97.
60. Sramek JJ, Leibowitz MT, Weinstein SP, Rowe ED, Mendel CM, Levy B, et al. Efficacy and safety of sibutramine for weight loss in obese patients with hypertension well controlled by β -adrenergic blocking agents: a placebo-controlled, double-blind, randomised trial. *J Hum Hypertens* 2002;16:13-19.

61. Weintraub M, Rubio A, Golik A, Byrne L, Scheinbaum ML. Sibutramine in weight control: a dose-ranging, efficacy study. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50:330-7.
62. James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rössner S, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. *Lancet* 2000;356:2119-25.
63. Berkowitz RI, Fujioka K, Daniels SR, Hoppin AG, Owen S, Perry AC, et al. Effects of sibutramine treatment in obese adolescents: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:81-90
64. Godoy-Matos A, Carraro L, Vieira A, Oliveira J, Guedes EP, Mattos L, et al. Treatment of obese adolescents with sibutramine: a randomized, double-blind, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1460-5.
65. Mersebach H, Klose M, Svendsen OL, Astrup A, Feldt-Rasmussen U. Combined dietary and pharmacological weight management in obese hypopituitary patients. *Obes Res* 2004;12:1835-43.
66. Daniels SR, Long B, Crow S, Styne D, Sothern M, Vargas-Rodriguez I, et al. Cardiovascular Effects of Sibutramine in the Treatment of Obese Adolescents: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Pediatrics* 2007;120:147-57.
67. Rogovik AL, Chanoine J-P, Goldman RD. Pharmacotherapy and weight-loss supplements for treatment of pediatric obesity. *Drugs* 2010;70:335-46.
68. Rucker D. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007;335:1194-9.
69. Torgerson JS. XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diab Care* 2004;27:155-61.
70. Wirth A. Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL – Primary Health Care Trial. *Diab.Obes.Metab* 2005;7:21-7.
71. MacWalter RS, Fraser HW, Armstrong KM. Orlistat enhances warfarin effect. *Ann Pharmather*, 2003;375:510-12.
72. Evans S, Michael R, Wells H, Maclean D, Gordon I, Taylor J, et al. Drug interaction in a renal transplant patient: cyclosporine-Neoral and orlistat. *Am J Kidney Disease* 2003;41:493-6.
73. Bigham S, Mcguigan C, McDonald BK. Reduced Absorption of Lipophilic Antiepileptic Medication When Used Concomitantly with Anti-Obesity Drug Orlistat. *Epilepsia* 2006;47:2207.
74. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213038.htm>
75. Van Gaal L. Efficacy and tolerability of orlistat in the treatment of obesity: a 6-month dose-ranging study. Orlistat Dose-Ranging Study Group. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:125-32.

76. Rossner S. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. *Obes Res* 2000;8:49-61.
77. Hauptman J. Orlistat in the long-term treatment of obesity in the primary care setting. *Arch Fam Med* 2000;9:160-7.
78. Anderson JW. Low-dose orlistat effects on body weight of mildly to moderately overweight individuals: a 16 week, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Pharmac* 2006;40:1717-23.
79. Chanoine JP. Effect of Orlistat on Weight and Body Composition in Obese Adolescents: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005;293:2873-83.
80. Bogarin et al. Efficacy, safety and tolerability of orlistat, a lipase inhibitor, in the treatment of adolescent weight excess. *Therapy* 2009;6:23-30.
81. August GP, Caprio S, Fennoy I et al. Prevention and Treatment of Pediatric Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Based on Expert Opinion. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4576-99.
82. Bray GA. Is new hope on the horizon for obesity? *Lancet* 2008;372:1859-60.
83. Sari R, Balci MK, Cakir M, Altunbas H, Karayalcin U. Comparison of efficacy of sibutramine or orlistat versus their combination in obese women. *Endocr Res* 2004;30:159-67.
84. Kaya A, Aydin N, Topsever P, Filiz M, Oztürk A, Dağar A, et al. Efficacy of sibutramine, orlistat and combination therapy on short-term weight management in obese patients. *Biomed Pharmacother* 2004;58:582-7.
85. Halpern A, Pepe RB, Monegaglia AP, Beyruti M, de Melo ME, Mancini MC, et al. Efficacy and tolerability of the association of sibutramine and orlistat for 6 months in overweight and obese patients. *J Obes* 2010;2010. pii: 602537. Epub 2010 Feb 7.
86. Resolução do Conselho Federal de Medicina N°. 1477/97: http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/1997/1477_1997.htm (acessada em 22/08/2010).