



UnB

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE CEILÂNDIA

CURSO DE FARMÁCIA

LUCAS SILVA FERREIRA

RISCOS E BENEFÍCIOS DO USO DA SIBUTRAMINA EM PACIENTES OBESOS

BRASÍLIA

2023

LUCAS SILVA FERREIRA

RISCOS E BENEFÍCIOS DO USO DA SIBUTRAMINA EM PACIENTES OBESOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, na Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia.

Orientadora: Profa. Dra. Fabiane Hiratsuka
Veiga de Souza

BRASÍLIA

2023

LUCAS SILVA FERREIRA

RISCOS E BENEFÍCIOS DO USO DA SIBUTRAMINA EM PACIENTES OBESOS

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Fabiane Hiratsuka Veiga de Souza - FCE/UnB
(Orientadora)

Mestranda. Marta Oliveira de Araújo - FCE/UnB
(Examinadora)

Profa. Dra. Maria Hosana Conceição - FCE/UnB
(Examinadora)

Brasília, 22 de junho de 2023.

AGRADECIMENTOS

O desenvolvimento deste trabalho de conclusão de curso contou com a ajuda de diversas pessoas, dentre as quais agradeço:

A professora Fabiane minha orientadora, que durante 10 meses me acompanhou pontualmente, dando todo o auxílio necessário para a elaboração do projeto.

Aos professores do curso de Farmácia da FCE/UnB que através dos seus ensinamentos permitiram que eu pudesse hoje estar concluindo este trabalho.

A minha mãe e família, que me incentivaram a cada momento e não permitiram que eu desistisse.

Aos meus amigos, que me ajudaram muito durante essa jornada da graduação, e pretendo manter essas amizades.

Foram longos anos de ensinamentos que certamente vou levar como exemplo para minha vida.

EPÍGRAFE

*“O único homem que está isento de erros é
aquele que não arrisca acertar.”*

(Albert Einstein)

RESUMO

A prevalência da obesidade está aumentando em todo o mundo, no Brasil afeta mais de 20% da população, a obesidade está associada a morbidade significativa, doenças crônicas e tem implicações substanciais para a saúde do indivíduo. A modificação do estilo de vida continua sendo o elemento-chave do tratamento para a perda de peso, mas os medicamentos podem ser introduzidos como adjuvantes para auxiliar e manter esse tratamento. A sibutramina é uma das opções de anorexígenos disponíveis para tratar a obesidade, provoca no paciente a sensação de saciedade e o controle da fome e age inibindo a recaptção de serotonina-norepinefrina semelhante a um antidepressivo. Apesar de apresentar resultados satisfatórios em pacientes obesos, a sibutramina causa muitos efeitos adversos como boca seca, constipação, insônia e tem sido associado ao aumento de eventos cardiovasculares e acidentes vasculares cerebrais, ressaltando-se o cuidado no seu uso. O objetivo desta revisão bibliográfica foi descrever os riscos e benefícios do uso da sibutramina em pacientes obesos. A metodologia utilizada foi a busca de dados em plataformas digitais, livros e sites oficiais. Utilizou-se dos descritores: obesidade, inibidor de apetite, sibutramina, anorexígenos, efeitos adversos, eficácia e segurança. O estudo evidenciou que o uso da sibutramina deve ser feito com cautela e com o auxílio do farmacêutico para evitar que aconteça o uso irracional do medicamento e provoque reações adversas ao paciente.

Palavras-chaves: Obesidade; Sibutramina; Efeitos adversos; Eficácia; Anorexígenos.

ABSTRACT

The prevalence of obesity is increasing worldwide, in Brazil it affects more than 20% of the population, obesity is associated with significant morbidity, chronic diseases and has substantial implications for the individual's health. Lifestyle modification remains the key element of weight loss treatment, but drugs can be introduced as adjuncts to support and maintain this treatment. Sibutramine is one of the anorectic options available to treat obesity, it causes a feeling of satiety and hunger control in the patient and acts by inhibiting the reuptake of serotonin-norepinephrine similar to an antidepressant. Despite presenting satisfactory results in obese patients, sibutramine manifests many adverse effects such as dry mouth, constipation, insomnia and has been associated with an increase in cardiovascular events and strokes, emphasizing care in its use. The aim of this literature review was to describe the risks and benefits of using sibutramine in obese patients. The methodology used was the search for data on digital platforms, books and official websites. Descriptors were used: obesity, appetite suppressant, sibutramine, anorectics, adverse effects, efficacy and safety. The study showed that the use of sibutramine should be done with caution and with the help of the pharmacist to prevent the irrational use of the drug and cause undesirable adverse effects to the patient.

Keywords: Obesity; Sibutramine; Adverse effects; Efficiency; Anorexigenics.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Dados do excesso de peso e obesidade no Brasil.....	11
Figura 2 - Estrutura molecular da sibutramina.....	21
Figura 3 - Atuação da sibutramina no cérebro.....	22
Figura 4 - Principais efeitos adversos da sibutramina	24
Figura 5 - Comparação da evolução do IMC nos grupos A e B	28
Figura 6 – Sibutramina antes de sua retirada nos Estados Unidos.....	30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DM	Diabetes Mellitus
FDA	Food and Drug Administration
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMAO	Inibidores da Monoamina Oxidase
IMC	Índice de Massa Corporal
IRSN	Inibidor de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
Scielo	Scientific Electronic Library Online
SCOUT	Sibutramine Cardiovascular Outcomes
SNC	Sistema Nervoso Central

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	OBJETIVOS	14
2.1	Objetivo geral.....	14
2.2	Objetivos específicos	14
3	METODOLOGIA	15
4	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
4.1	Obesidade	16
4.2	Uso de medicamentos emagrecedores	18
4.3	Sibutramina	21
4.3.1	Mecanismo de ação	21
4.3.2	Interações medicamentosas	23
4.4	Riscos e benefícios associados ao uso da sibutramina	23
4.4.1	Efeitos adversos.....	23
4.4.2	Eficácia e segurança da sibutramina	25
4.5	Restrições do uso da sibutramina.	29
4.6	Papel do farmacêutico.	31
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
	REFERÊNCIAS	34
	ANEXOS	36

1 INTRODUÇÃO

Pela definição da Organização Mundial da Saúde (OMS), obesidade é o excesso de gordura corporal, em quantidade que determine prejuízos à saúde. Uma pessoa é considerada obesa quando seu Índice de Massa Corporal (IMC) é maior ou igual a 30 kg/m² e a faixa de peso normal varia entre 18,5 e 24,9 kg/m². A obesidade é uma doença multifatorial, entre suas causas estão comportamentos como padrões alimentares, falta de sono ou atividade física e alguns medicamentos, bem como genética e histórico familiar. É uma condição crônica de saúde que aumenta o risco de doenças cardíacas e está ligada a muitos outros problemas de saúde, incluindo diabetes tipo 2 e câncer (GALLAGHER; LEROITH, 2015).

A obesidade é uma das principais causas de diabetes tipo (DM) 2. As pessoas afetadas pela obesidade são mais propensas a ter glicemia elevada devido à resistência periférica à insulina, hormônio que permite que a glicose entre nas células para ser usada como energia e manter a glicemia dentro dos níveis normais. A DM tipo 2 pode dobrar o risco de morte e levar a algumas complicações como: amputações, doença cardíaca, acidente vascular encefálico, retinopatia entre outros (GALLAGHER; LEROITH, 2015).

Além disso o peso corporal elevado está diretamente associado a vários fatores de risco cardiovasculares. À medida que o IMC aumenta, o mesmo acontece com a pressão arterial, lipoproteína de baixa densidade (LDL, ou colesterol “ruim”), triglicerídeos, glicemia e inflamação (FREITAS *et al.*, 2014).

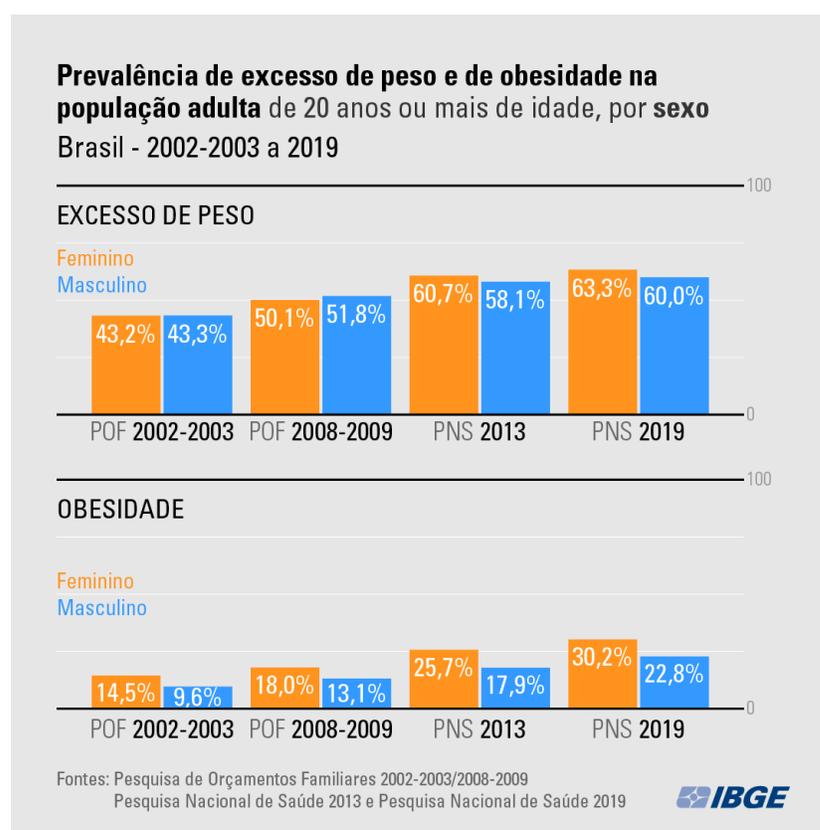
Em todo o mundo, a prevalência da obesidade aumentou notavelmente nas últimas quatro décadas e, se essa tendência continuar, a maioria da população adulta mundial estará acima do peso ou obesa até 2030. A interação de muitos fatores, incluindo genéticos, metabólicos, comportamentais e influências ambientais resultou nesta situação. O problema da obesidade é um dos principais contribuintes para a carga global de doenças crônicas e incapacidades, com sérias implicações sociais e psicológicas que afetam praticamente todas as idades e grupos socioeconômicos (WIKLUND, 2016).

Estima-se que cerca de 38,9 % da população mundial esteja com sobrepeso

ou obesidade, porém as taxas de obesidade podem diferir drasticamente de país para país (ENDALIFER; DIRESS, 2020). No Brasil, quase 60% dos adultos já têm sobrepeso, o que representa cerca de 96 milhões de indivíduos, e 1 em cada 4 tem obesidade, num total de mais de 41 milhões de pessoas, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde PNS/2020 (FERREIRA *et al.*, 2021).

A figura abaixo demonstra, em gráfico, a prevalência de excesso de peso e obesidade no Brasil. Nota-se que a quantidade de pessoas acometidas só aumenta comparado aos anos anteriores.

Figura 1 - Dados do excesso de peso e obesidade no Brasil



Fonte: IBGE (2019)

A boa notícia é que a obesidade pode ser tratada com hábitos saudáveis, como a prática de atividade física e alimentação balanceada. Entretanto, nem todos os pacientes obesos obtêm sucesso na tentativa de perder peso com esses métodos tradicionais, o que gera frustração nas pessoas acometidas com essa

doença crônica (KRENTZ; HOMPESCH, 2016).

Na busca pela perda de peso e resultados mais notáveis, muitos pacientes procuram opções farmacológicas, como os medicamentos anorexígenos, que são indicados para a perda de peso como, por exemplo, a sibutramina. No entanto, esses medicamentos podem causar alguns efeitos adversos, que nos leva ao questionamento se o seu uso é realmente vantajoso (MOREIRA *et al.*, 2021).

A sibutramina, foco deste trabalho, é um medicamento para o tratamento da obesidade. A sibutramina atua centralmente, inibindo a recaptação de serotonina e norepinefrina, aumentando a saciedade e, periféricamente elevando a taxa metabólica, a termogênese e o gasto energético, ao estimular receptores β 3-adrenérgicos. Essa atividade simpaticomimética causa um aumento na frequência cardíaca e na pressão arterial, o que pode aumentar o risco de desfechos cardiovasculares adversos em pacientes suscetíveis (CAMPOS *et al.*, 2014; MOREIRA *et al.*, 2021).

Além dos efeitos cardíacos mencionados, a sibutramina também pode causar xerostomia, cefaleia, insônia, astenia, obstipação e em alguns casos amnésia (FRANCO, 2014; MOREIRA *et al.*, 2021).

Estudos mostram que o uso da sibutramina, juntamente com dieta e atividade física, pode ser muito mais proveitoso para a perda de peso do que o tratamento medicamentoso isolado. Isso significa que quando usada de forma correta e aliada com outros métodos saudáveis a sibutramina pode trazer resultados satisfatórios (KAMIL *et al.*, 2017).

No Brasil, a prescrição e a comercialização da sibutramina são regidas pela Portaria nº 344/1998, legislação que trata sobre medicamentos sujeitos a controle especial, notificação de receita B2 (Decreto n.º 344/98). Isso significa que só pode ser vendida sob prescrição médica e com o termo de responsabilidade do prescritor assinado em três vias. Essas medidas só reforçam o risco que o medicamento pode desenvolver e como tudo deve ser esclarecido para o paciente antes da prescrição.

Este trabalho de revisão bibliográfica fundamenta-se em virtude do uso crescente de medicamentos anorexígenos como a sibutramina, dos debates

atuais entre os órgãos sanitários (ANVISA) e as classes médicas e farmacêuticas e do impacto que o tratamento com a sibutramina pode trazer para o paciente obeso.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Descrever os riscos e benefícios do uso da sibutramina em pacientes obesos.

2.2 Objetivos específicos

- Discorrer sobre como a sibutramina age no organismo e seu mecanismo de ação;
- Descrever sobre os benefícios e efeitos adversos da sibutramina na perda de peso;
- Pontuar suas restrições pela ANVISA e do seu uso controlado;
- Citar o papel do profissional farmacêutico no uso de medicamentos controlados como a sibutramina;

3 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura que se utilizou dos descritores: Obesidade, inibidor de apetite, sibutramina, anorexígenos, efeitos adversos, eficácia e segurança. Objetivou-se a descrever os riscos e benefícios do uso da sibutramina em pacientes obesos.

O estudo de revisão bibliográfica foi realizado com buscas nas seguintes bases de dados virtuais: Scielo - Scientific Electronic Library Online, National Library of Medicine National Institutes Health - PubMed, Google Scholar, artigos e dados publicados pelo Ministério da Saúde (MS), Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Selecionou-se artigos da língua portuguesa e estrangeira que estavam relacionadas ao tema e estivessem disponíveis de forma integral e gratuita. Foram encontrados 82 referências relacionados ao tema e utilizadas um total de 33 referências entre os anos de 2013 a 2022. Excluindo-se as bibliografias que não possuíam informações e dados relevantes e aqueles que se encontravam incompletos.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 Obesidade

A obesidade é uma condição médica, considerada uma doença, na qual o excesso de gordura corporal se acumula a tal ponto que pode afetar negativamente a saúde. As pessoas são classificadas como obesas quando seu índice de massa corporal (IMC) – o peso de uma pessoa dividido pelo quadrado de sua altura – é superior a 30 kg/m²; a faixa de 25 a 30 kg/m² é definida como sobrepeso (GALLAGHER; LEROITH, 2015).

É uma das principais causas de incapacidade e está correlacionada com várias doenças e condições, particularmente doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, apneia obstrutiva do sono, certos tipos de câncer e osteoartrite (ENDALIFER; DIRESS, 2020).

A obesidade tem causas individuais, socioeconômicas e ambientais. Algumas causas conhecidas são dieta, atividade física, urbanização, suscetibilidade genética, medicamentos, transtornos mentais, políticas econômicas, distúrbios endócrinos e exposição a produtos químicos desreguladores do sistema endócrino (FERREIRA *et al.*, 2021).

A obesidade aumenta o risco de uma pessoa desenvolver várias doenças metabólicas, doenças cardiovasculares, doença de Alzheimer, depressão e certos tipos de câncer. Dependendo do grau e da presença de distúrbios comórbidos, a obesidade está associada a uma expectativa de vida estimada de 2 a 20 anos menor quando comparado a indivíduos saudáveis. O IMC alto é um marcador de risco, mas não uma causa direta de doenças causadas por fatores dietéticos e de inatividade física (FREITAS *et al.*, 2014).

O excesso de peso, especialmente a obesidade, diminui quase todos os aspectos da saúde, desde a função reprodutiva e respiratória até a memória e o humor. A obesidade aumenta o risco de várias doenças debilitantes e mortais. Ela faz isso por meio de uma variedade de caminhos, como por exemplo o estresse mecânico de carregar quilos extras e outros envolvendo mudanças complexas nos

hormônios e no metabolismo (FREITAS *et al.*, 2014; GALLAGHER; LEROITH, 2015).

A obesidade diminui a qualidade e a duração da vida e aumenta os custos de saúde individuais, nacionais e globais. O lado positivo é que a perda de peso pode reduzir alguns riscos relacionados à obesidade. Perder apenas 5 a 10 por cento do peso corporal oferece benefícios significativos para a saúde de pessoas obesas, mesmo que nunca atinjam seu peso “ideal” e mesmo que só comecem a perder peso em uma fase mais tardia da vida (ENDALIFER; DIRESS, 2020).

Muitas das causas de sobrepeso e obesidade são evitáveis e reversíveis. No entanto, nenhum país ainda conseguiu reverter o crescimento dessa epidemia. Embora outros fatores estejam envolvidos, a causa fundamental da obesidade é um desequilíbrio entre as calorias consumidas e as calorias gastas. Como as dietas globais mudaram nas últimas décadas, houve um aumento no consumo de alimentos ricos em energia, ricos em gordura e açúcares livres. Também houve uma diminuição na atividade física devido à natureza mutável de muitos tipos de trabalho, mais acesso ao transporte e aumento da urbanização (GADDE *et al.*, 2018).

A redução do risco de sobrepeso e obesidade inclui reduzir o número de calorias consumidas de gorduras e açúcares, aumentar a porção diária de frutas, verduras, legumes, grãos integrais e nozes e praticar atividade física regular (no mínimo 60 minutos por dia para crianças e 150 minutos por semana para adultos). Em bebês, estudos mostraram que a amamentação exclusiva desde o nascimento até os 6 meses de idade reduz o risco de o bebê ficar com sobrepeso ou obesidade (FREESE *et al.*, 2017; WIKLUND, 2016).

Pessoas obesas podem ter um risco maior de desenvolver problemas de saúde mental, em grande parte devido aos efeitos negativos do estigma e discriminação do peso. Vários estudos de pesquisa descobriram que o tamanho do corpo pode estar ligado a transtornos de humor e ansiedade. Isso significa que, quando se tem um tamanho corporal maior, é mais provável que tenha uma condição de saúde mental, como depressão ou ansiedade (PAYNE *et al.*, 2018).

A relação entre peso e saúde mental difere de pessoa para pessoa. Para

algumas pessoas, o sofrimento emocional pode levar a padrões alimentares irregulares. É natural que o corpo humano anseie pelo conforto da comida para lidar com o estresse. Isso também significa que, se alguém estiver em um ambiente constantemente estressante, o que é comum para pessoas com corpos maiores, isso pode resultar em ganho de peso (MELCA; FORTES, 2014).

A boa notícia é que mesmo uma perda de peso modesta pode melhorar ou prevenir os problemas de saúde associados à obesidade. Uma dieta mais saudável, aumento da atividade física e mudanças de comportamento podem ajudar na perda de peso. Medicamentos prescritos e procedimentos para perda de peso são opções adicionais para o tratamento da obesidade (KUSHNER, 2014).

4.2 Uso de medicamentos emagrecedores

Existe uma gama de medicamentos para o tratamento da obesidade. É essencial que os medicamentos sejam usados em conjunto com alimentação saudável, atividade física e modificação do comportamento, pois o uso de medicamentos sem essas mudanças geralmente é ineficaz (HASLAM, 2016; KAMIL *et al.*, 2017).

A decisão de iniciar a terapia medicamentosa em pessoas consideradas com sobrepeso deve ser tomada após consideração dos riscos e benefícios, e os objetivos da terapia medicamentosa devem ser claros. O objetivo de qualquer tratamento (incluindo o uso de medicamentos) para pessoas consideradas acima do peso é a redução de peso a longo prazo e a melhora da saúde geral (GADDE *et al.*, 2018; HASLAM, 2016).

Após mudanças no estilo de vida para continuar obtendo os efeitos positivos da perda de peso, pode ser benéfico iniciar o tratamento com medicamentos aprovados para perda de peso, especialmente no caso de falha em continuar perdendo peso ou quando o peso voltar a ocorrer. Essa intervenção também pode ser considerada concomitante ao início de um programa de perda de peso após discussão dos riscos e benefícios com os pacientes (JORDAN; HARMON, 2015).

A terapia medicamentosa pode ser considerada quando o paciente apresenta

um IMC maior ou igual 30 kg/m², ou um IMC de 27 a 29,9 kg/m² na presença de complicações relacionadas ao peso, em pacientes que falharam em atingir as metas de perda de peso (pelo menos 5 por cento do peso corporal total em 3 a 6 meses) após a implementação de uma intervenção abrangente no estilo de vida (KUSHNER, 2014).

É importante mencionar que o início da terapia medicamentosa deve ser sempre acompanhado da manutenção das mudanças comportamentais e de estilo de vida, pois, sem essa associação, os medicamentos costumam apresentar baixas taxas de sucesso (FREITAS *et al.*, 2014; GADDE *et al.*, 2018).

Os medicamentos aprovados para a obesidade geralmente promovem a perda de peso diminuindo o apetite e a fome, aumentando a saciedade e, finalmente, reduzindo a absorção ou ingestão calórica. Apesar disso, ainda é um desafio alcançar a manutenção do peso a longo prazo e superar a tendência fisiológica de recuperar o peso perdido anteriormente (KUSHNER, 2014).

Ao decidir iniciar a terapia farmacológica, é necessária uma abordagem individualizada, levando em consideração as comorbidades, preferências, cobertura de seguro e custos do paciente. Os agentes individuais são geralmente preferíveis à terapia combinada, porque o uso de medicamentos excessivos ou desnecessários aumenta o risco de efeitos adversos, interações medicamentosas prejudiciais e interações medicamentosas-doença, nas quais um medicamento prescrito para tratar uma condição piora outra ou causa uma nova (DELARA *et al.*, 2022). No entanto, diferentes medicamentos podem funcionar em combinação para otimizar a resposta, desde que o médico considere os perfis de segurança e interação (KRENTZ; HOMPESCH, 2016).

Os objetivos da terapia medicamentosa para obesidade devem ser realistas, pois estabelecer expectativas irrealistas pode levar à frustração e ao abandono do tratamento. O tratamento deve se concentrar na redução de peso a curto e longo prazo, evitar o ganho de peso, melhorar os parâmetros de saúde e controlar os efeitos indesejáveis (GADDE *et al.*, 2018; KUSHNER, 2014).

Os estudos clínicos de medicamentos para perda de peso tradicionalmente consideram uma perda de peso de 5 a 10% como resultado satisfatório, pois esse

percentual está associado à melhora clínica do perfil de risco metabólico. Os resultados secundários de perda de peso nesses estudos também analisam a proporção de indivíduos com 10% ou mais de perda de peso e alteração no peso desde o início (KRENTZ; HOMPESCH, 2016).

Após o início da terapia para perda de peso, é importante enfatizar que os medicamentos podem funcionar de maneira diferente em cada paciente, pois a resposta e os efeitos indesejáveis podem variar significativamente. Os pacientes também precisam estar informados que é comum atingir um platô após a perda de peso inicial e, muitas vezes, quando o tratamento medicamentoso é interrompido, pode-se esperar uma recuperação do peso (KRENTZ; HOMPESCH, 2016; KUSHNER, 2014).

Um dos principais alvos dos medicamentos emagrecedores é o sistema nervoso central (SNC), o papel do cérebro na regulação do apetite e no controle do peso corporal é bem conhecido. Assim, fármacos que atuem no SNC podem representar a terapia de obesidade mais promissora. Esses fármacos afetam os neurotransmissores com ações anorexígenas ou supressoras do apetite e têm como alvo três sistemas de receptores de monoaminas no hipotálamo, os sistemas noradrenérgico, dopaminérgico e serotoninérgico (HASLAM, 2016).

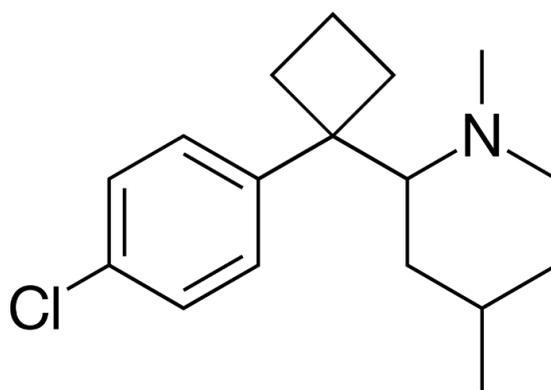
A sibutramina é indicada para o tratamento da obesidade, incluindo perda de peso e manutenção da perda de peso, e deve ser usada em conjunto com uma dieta hipocalórica. É recomendada para pacientes obesos com IMC inicial superior a 30 kg/m² ou superior a 27 kg/m² na presença de outros fatores de risco (por exemplo, hipertensão, diabetes, hiperlipidemia) (CAMPOS *et al.*, 2014; MERIDIA ABBOTT, 2018).

A dose inicial recomendada de sibutramina é de 10 mg administrados uma vez ao dia com ou sem alimentos. Se houver perda de peso insuficiente após quatro semanas, a dose pode ser titulada para 15 mg administrados uma vez ao dia. A dose de 5 mg deve ser reservada para uso em pacientes que não toleram a de 10 mg (MERIDIA ABBOTT, 2018).

4.3 Sibutramina

A sibutramina é um medicamento anorexígeno que aumenta principalmente a saciedade por meio da inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina. É um medicamento bem documentado para uso prolongado para redução de peso. A sibutramina foi inicialmente desenvolvida como um antidepressivo, caracterizado por um rápido início de alterações de neurotransmissores em tecido cerebral animal e plasma humano. Devido ao efeito colateral inesperado de perda de peso, o fármaco foi reposicionado como um anorexígeno (CAMPOS *et al.*, 2014; MERIDIA ABBOTT, 2018).

Figura 2 - Estrutura molecular da sibutramina

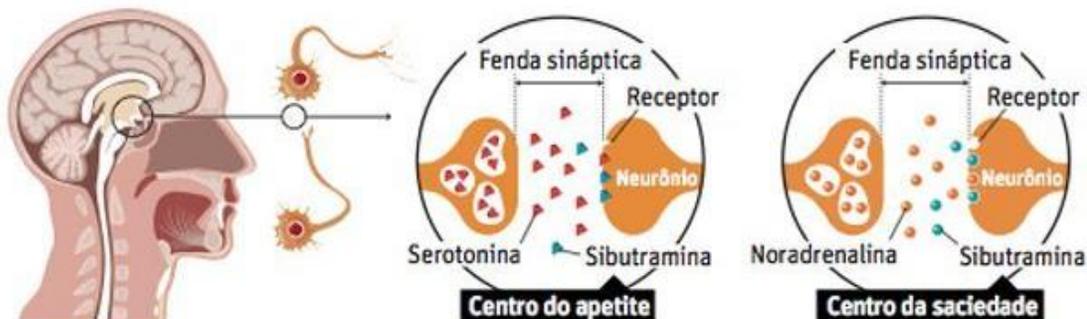


Fonte: ChemSpider.

4.3.1 Mecanismo de ação

A sibutramina é um inibidor da recaptação de serotonina-norepinefrina (IRSN) que, em humanos, reduz a recaptação de norepinefrina (em ~73%), serotonina (em ~54%) e dopamina (em ~16%), aumentando assim os níveis dessas substâncias nas fendas sinápticas e ajudando a aumentar a saciedade. Acredita-se que a ação serotoninérgica, em particular, influencie o apetite. Agentes anorexígenos mais antigos, como anfetamina e fenfluramina, forçam a liberação desses neurotransmissores em vez de afetar sua recaptação (HASLAM, 2016).

Figura 3 - Atuação da sibutramina no cérebro.



Fonte: IMS Health Brasil e Anvisa, 2014.

O mecanismo de ação da sibutramina é semelhante ao dos antidepressivos tricíclicos e demonstrou efeitos antidepressivos em modelos animais de depressão. Foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA em novembro de 1997 para o tratamento da obesidade (BLOCK et al., 2014). No Brasil é o medicamento emagrecedor com registro válido mais antigo. Foi registrado em março de 1998 (ANVISA, 2022).

A sibutramina é bem absorvida pelo trato gastrointestinal, mas sofre considerável metabolismo de primeira passagem, o que reduz sua biodisponibilidade, a biodisponibilidade absoluta não é conhecida, mas pelo menos 77% de uma dose oral única é absorvida. Atinge seu nível plasmático máximo após 1 hora e também tem meia-vida de 1 hora. É metabolizada pela isoenzima CYP3A4 do citocromo P450 em duas aminas primárias e secundárias farmacologicamente ativas (denominadas metabólitos ativos 1 e 2) com meias-vidas de 14 e 16 horas, respectivamente. As concentrações plasmáticas máximas dos metabólitos ativos 1 e 2 são atingidas após três a quatro horas (MERIDIA ABBOTT, 2018).

4.3.2 Interações medicamentosas

A sibutramina tem várias interações clinicamente significativas. O uso concomitante de sibutramina e inibidores da monoamina oxidase (IMAOs, como a clorgilina) não é indicado, pois pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica, uma reação adversa medicamentosa rara, mas grave. A sibutramina não deve ser tomada dentro de duas semanas após a interrupção ou início de um IMAO (KAMIL *et al.*, 2017).

Fazer uso concomitante de sibutramina e certos medicamentos usados no tratamento de enxaquecas, como ergolinas e triptanos, bem como opioides, também pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica, assim como o uso de mais de um inibidor de recaptção de serotonina ao mesmo tempo. O uso concomitante de sibutramina e medicamentos que inibem a CYP3A4, como cetoconazol e eritromicina, pode aumentar os níveis plasmáticos de sibutramina. A sibutramina não afeta a eficácia da contracepção hormonal (MERIDIA ABBOTT, 2018).

4.4 Riscos e benefícios associados ao uso da sibutramina

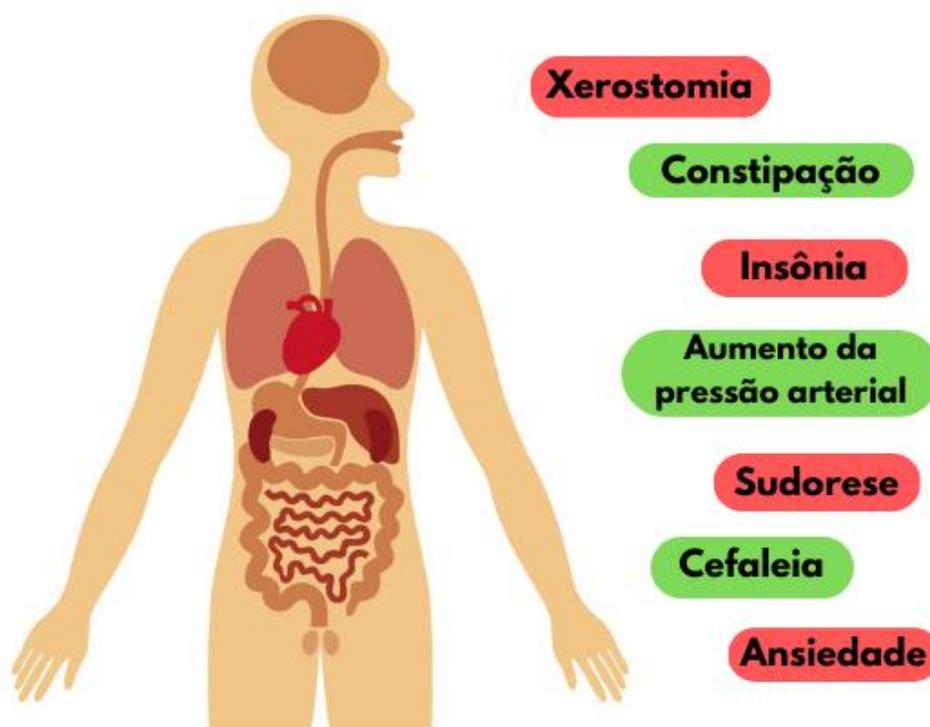
4.4.1 Efeitos adversos

A sibutramina é um medicamento anorexígeno que age através da inibição da recaptção de serotonina e noradrenalina, seus efeitos adversos estão intimamente ligados ao aumento dessas monoaminas. Embora seja quimicamente relacionado à anfetamina, não é um anorexígeno clássico: seus efeitos estimulantes são significativamente menores e a interrupção do tratamento não resulta em síndrome de abstinência (FRANCO, 2014).

No entanto, pode produzir alguns efeitos adversos, como: aumento da pressão arterial, frequência cardíaca, xerostomia, rubor, sudorese, cefaleia, insônia, náusea e depressão, dentre outros (MOREIRA *et al.*, 2021).

Em alguns pacientes, a sibutramina aumenta a pressão arterial, a frequência cardíaca ou ambas, devido aos seus efeitos simpatomiméticos. A sibutramina não é indicada para pacientes com histórico de doença cardiovascular; caso contrário, o tratamento é recomendado por não mais de 1 a 2 anos em pacientes que atingem uma perda de peso de 5% (WILDING; JACOB, 2021).

Figura 4 - Principais efeitos adversos da sibutramina



Fonte: Autoria própria, 2023.

O estudo *Sibutramine Cardiovascular Outcomes* (SCOUT) avaliou os efeitos a longo prazo do tratamento com sibutramina combinado com dieta e exercício nas taxas de eventos cardiovasculares e morte cardiovascular entre indivíduos com alto risco cardiovascular. Ao contrário da maioria dos estudos sobre obesidade, que incluem pacientes com idades entre 18 e 65 anos, o SCOUT foi projetado para avaliar pacientes de alto risco e, portanto, incluiu pacientes com 55 anos ou mais (HAYES *et al.*, 2015; PHILIP *et al.*, 2010).

O estudo (SCOUT) foi concebido para avaliar prospectivamente a relação

eficácia/segurança da sibutramina em uma população de alto risco. Os resultados de eficácia/segurança do primeiro período aberto de 6 semanas de tratamento com sibutramina 10 mg/dia foram tranquilizadores em 10.742 indivíduos com sobrepeso/obesidade de alto risco (97% tinham doença cardiovascular, 88% hipertensão e 84% diabetes tipo 2) (PHILIP *et al.*, 2010).

Apesar da perda de peso satisfatória que foi alcançada nos indivíduos do estudo, os resultados finais do (SCOUT) relatados mostraram que o tratamento de longo prazo (5 anos) com sibutramina (10-15 mg/dia) expôs indivíduos com doença cardiovascular pré-existente a um risco significativamente aumentado de infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral não fatal, mas não morte cardiovascular ou mortalidade por todas as causas. Portanto ainda persiste a preocupação com o perfil de segurança da sibutramina em relação ao desfecho cardiovascular e o fármaco não deve ser prescrito em pacientes com sobrepeso/obesos com alto perfil de risco cardiovascular (HAYES *et al.*, 2015; PHILIP *et al.*, 2010).

Está cada vez mais claro que os pacientes com doenças cardiovasculares se beneficiam do controle de peso e, ainda assim, perder peso é um desafio para a maioria dos indivíduos. Embora os possíveis efeitos adicionais da sibutramina sugiram um papel mais amplo para o fármaco, os médicos têm uma responsabilidade esmagadora de “primeiro não causar danos”. O *Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial* (SCOUT) foi projetado para determinar o impacto da perda de peso com sibutramina nos desfechos cardiovasculares em um grande grupo de indivíduos com sobrepeso e obesos com alto risco de doença cardiovascular (PHILIP *et al.*, 2010).

4.4.2 Eficácia e segurança da sibutramina

Apesar dos seus efeitos adversos e os riscos para quem tem problemas cardiovasculares, o tratamento com sibutramina por um ano pode reduzir o peso em cerca de 4,5 kg, em média. Além disso, pode melhorar o perfil bioquímico adverso associado à obesidade, como glicose plasmática, insulina, triglicerídeos,

colesterol total, colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) (FRANCO, 2014).

Também foi associada à redução da circunferência da cintura, que é um bom preditor de doenças cardiovasculares. Em pacientes com obesidade e diabetes tipo 2, reduz o nível de hemoglobina glicada. No entanto, há uma recuperação no peso corporal após a interrupção da sibutramina (KAMIL *et al.*, 2017).

Em um estudo realizado em 2018 na Rússia, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da terapia de longo prazo com sibutramina na prática clínica de rotina, foram acompanhados 98.774 pacientes (82,3% mulheres, 17,7% homens) com idade média dos pacientes de 39 a 10 anos, peso corporal médio de 99,1 a 14,28 kg e IMC médio de 35,7 kg/m². Com duração de tratamento variando entre 3, 6 e 12 meses. Verificou-se que a redução do IMC se correlacionou com a duração do tratamento: 3,4 a 1,53 kg/ m² após 3 meses de terapia, 5,4 a 2,22 kg/m² após 6 meses e 7,2 a 3,07 kg/ m² após 12 meses (DEDOV *et al.*, 2018).

A redução do peso corporal após 3, 6 e 12 meses de tratamento foi de 9,5%, 15,1% e 19,7%, respectivamente. A perda de peso corporal associada ao tratamento com sibutramina foi acompanhada por uma ligeira diminuição da pressão arterial e não levou a aumentos significativos da frequência cardíaca (DEDOV *et al.*, 2018). Mais informações do estudo estão representadas na Tabela 1 abaixo, que mostra detalhadamente os resultados da pesquisa.

Tabela 1 - Resultados da terapia com sibutramina em pacientes divididos por categoria de IMC.

Duração do tratamento	IMC 25–29,9 kg/m ²	IMC 30–34,9 kg/m ²	IMC 35–39,9 kg/m ²	IMC > 40 kg/m ²
3 meses				
Perda de peso corporal, kg	7.13 ± 3.10	8.54 ± 3.39	9.97 ± 4.2	11.94 ± 5.72
Alteração do peso, %	8.75 ± 3.79	9.32 ± 3.60	9.72 ± 3.95	10.05 ± 4.5
Alteração do IMC, kg/m ²	2.51 ± 1.09	3.05 ± 1.19	3.61 ± 1.48	4.37 ± 2.06
6 meses				
Perda de peso corporal, kg	10.71 ± 4.21	13.35 ± 4.87	15.97 ± 6.07	19.03 ± 7.88
Alteração do peso, %	13.07 ± 4.99	14.56 ± 5.13	15.56 ± 5.67	16.02 ± 6.34
Alteração do IMC, kg/m ²	3.75 ± 1.45	4.77 ± 1.71	5.78 ± 2.13	6.96 ± 2.82
12 meses				
Perda de peso corporal, kg	12.93 ± 5.05	16.84 ± 6.05	21.10 ± 7.96	26.13 ± 10.9
Alteração do peso, %	15.7 ± 5.9	18.26 ± 6.29	20.46 ± 7.38	21.90 ± 8.85
Alteração do IMC, kg/m ²	4.5 ± 1.71	6.0 ± 2.11	7.61 ± 2.80	9.52 ± 3.89

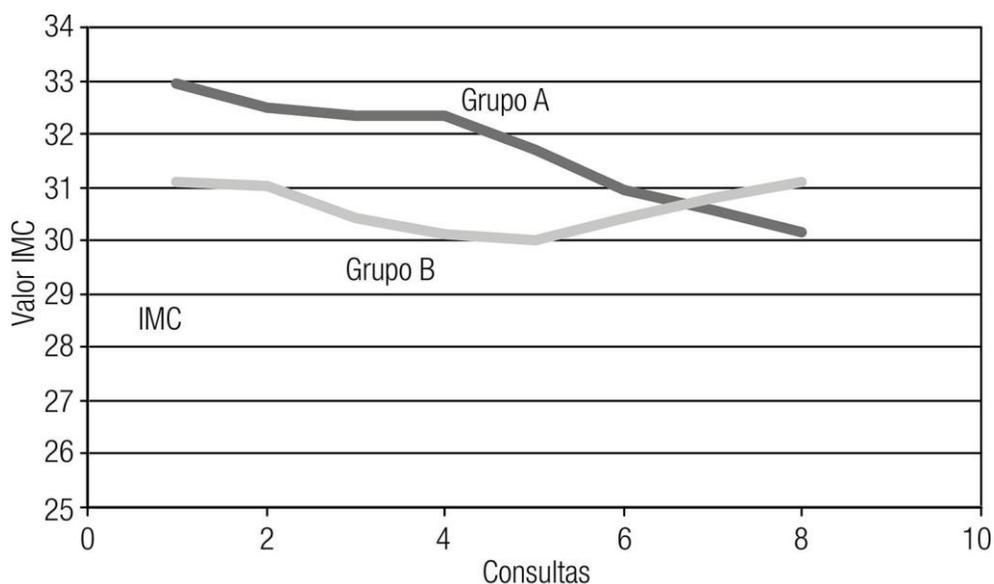
Fonte: DEDOV *et al.*, 2018.

Outro estudo, realizado no Brasil, teve como objetivo avaliar o efeito da sibutramina na perda de peso de adolescentes obesos. Foram avaliados 63 adolescentes obesos, de ambos os sexos, com idades entre 10 e 18 anos. O estudo foi duplo-cego controlado por placebo tipo *cross-over* com duração de 13 meses. Os pacientes foram randomizados e iniciaram o estudo com o uso do placebo ou da sibutramina por 6 meses, depois passaram por um período de 30 dias sem receber medicação nem placebo e, nos seis meses seguintes, receberam sibutramina ou placebo inversamente ao que tinham iniciado o estudo (FRANCO, 2014).

O resultado do estudo demonstrou que a porcentagem de pacientes que perderam 10% do peso inicial no placebo foi de 46% e, no grupo sibutramina, foi

de 75%. Quando usaram o placebo, o peso em média se elevou em 1,61 kg, e o IMC reduziu em média 0,24 kg/m², enquanto com o uso da sibutramina o peso reduziu em média 4,47 kg e o IMC reduziu em média 2,38 kg/m² (FRANCO, 2014). O gráfico abaixo mostra um comparativo da evolução do IMC nos grupos A e B evidenciando a perda de peso e a eficácia da sibutramina.

Figura 5 - Comparação da evolução do IMC nos grupos A e B



IMC: índice de massa corporal; CONS: consulta; Grupo A: início com placebo, após *washout* recebeu sibutramina; Grupo B: início com sibutramina, após *washout* recebeu placebo.

Fonte: FRANCO, 2014.

Conclui-se que a sibutramina induziu significativamente mais perda de peso em adolescentes obesos em comparação ao placebo, sem efeitos colaterais significativos. A curva de evolução ponderal foi diferente de acordo com o momento em que a sibutramina foi introduzida. Esse achado indica que o melhor momento de introdução da sibutramina é quando a adesão começa a falhar e quando as mudanças dietético-comportamentais não são mantidas a longo prazo (FRANCO, 2014).

A sibutramina reduz a ingestão de alimentos e o peso corporal mais do que o placebo e tem efeitos benéficos sobre o perfil lipídico, controle glicêmico e

marcadores inflamatórios em estudos de até um ano (PAVLIK *et al.*, 2013). O fármaco pode ser benéfico em pacientes obesos com distúrbios metabólicos nos casos em que a falta de saciedade ou lanches frequentes são um obstáculo e limitam a redução de peso (KAMIL *et al.*, 2017; KUSHNER, 2014).

Até que evidências mais conclusivas sobre a eficácia e segurança da sibutramina estejam disponíveis, as medidas de estilo de vida, como prática de atividade física e alimentação saudável, devem continuar sendo o principal meio para o tratamento da obesidade (WILDING; JACOB, 2021).

4.5 Restrições do uso da sibutramina

A sibutramina suprime o apetite e auxilia na perda de peso, mas por outro lado, aumenta a frequência cardíaca e a pressão arterial, esses efeitos resultaram em sua proibição em alguns países. No estudo *Sibutramine Cardiovascular Outcomes* (SCOUT), um aumento nos principais eventos cardiovasculares adversos levou sua retirada na Europa e nos Estados Unidos (BLOCK *et al.*, 2014).

A sibutramina foi amplamente utilizada após sua aprovação pelo FDA em 1997. Entretanto em janeiro de 2010, um relatório preliminar do (SCOUT), que mostrou que a sibutramina estava associada a um risco aumentado de eventos cardiovasculares graves e não fatais, como infarto do miocárdio ou derrame em comparação com o placebo, levou à recomendação de suspender o uso de Sibutramina pelo Comitê de Medicamentos (CHMP) para o uso humano (HAYES *et al.*, 2015; PHILIP *et al.*, 2010).

A sibutramina foi posteriormente retirada do mercado europeu. O FDA nos Estados Unidos solicitou que os profissionais de saúde fossem notificados de que a sibutramina não deveria ser usada em pacientes com doenças cardiovasculares conhecidas (BLOCK *et al.*, 2014).

Os resultados completos do estudo (SCOUT) foram publicados em setembro de 2010. O tratamento de sibutramina a longo prazo demonstrou aumentar o risco de infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral não fatal, mas não

de morte cardiovascular ou morte por qualquer causa, em pacientes com sobrepeso ou obesidade com doenças cardiovasculares preexistentes. O FDA decidiu então que o medicamento poderia representar riscos cardiovasculares desnecessários para os pacientes e, portanto, a sibutramina foi retirada do mercado americano em 8 de outubro de 2010 (BLOCK *et al.*, 2014; PHILIP *et al.*, 2010).

Figura 6 – Sibutramina antes de sua retirada nos Estados Unidos.



Fonte: The New York Times, 2010.

No Brasil, a sibutramina ainda está disponível para o tratamento da obesidade. Apesar dos efeitos adversos, a Anvisa entendeu que seu benefício era maior que seu risco, desde que usada adequadamente com a orientação médica. Porém, foram criadas medidas para manter o controle da sibutramina, como a troca da lista "C1" (substâncias sujeitas a controle especial) para a lista "B2" (substâncias psicotrópicas anorexígenas), assim exigindo uma receita especial para prescrição de cor azul e validade de 30 dias (anexo B) (RDC N13, 2010).

Também se estabeleceu uma dose diária mínima de 15 mg por dia, visando o uso racional do medicamento (RAPKIEWICZ; GROBE, 2015) e a necessidade de apresentar o "Termo de responsabilidade do prescritor para uso de

medicamento contendo a substância sibutramina” (anexo A) assinado pelo paciente certificando que o mesmo está ciente dos riscos apresentados pelo o medicamento. O termo de responsabilidade deve estar assinado em três vias; uma deve ser arquivada no prontuário do paciente, outra fica na farmácia e por último uma via fica mantida com o paciente (RDC N52, 2011). Todas essas medidas evidenciam o cuidado com o tratamento da sibutramina.

4.6 Papel do farmacêutico

Todas as pessoas que tomam medicamentos correm o risco de problemas reais ou potenciais de terapia medicamentosa. Esses problemas são uma fonte significativa de morbidade e mortalidade quando não são detectados e resolvidos e geram enormes custos em todo o sistema de saúde. Como profissionais habilitados em terapia medicamentosa, os farmacêuticos fornecem serviços de gerenciamento de terapia medicamentosa construídos em torno de uma parceria entre o farmacêutico, o paciente (ou seu cuidador), médicos e outros membros da equipe de saúde do paciente (JORDAN; HARMON, 2015).

Os objetivos desses serviços são identificar e resolver problemas reais ou potenciais de terapia medicamentosa para os pacientes e promover o uso seguro e eficaz de medicamentos e permitir que os pacientes alcancem resultados terapêuticos positivos e direcionados (SOTERIO; MARLISE, 2016).

A obesidade é atualmente uma pandemia mundial. O aumento da obesidade pode ser atribuído a múltiplos fatores, principalmente estilos de vida modernos, que permitem fácil acesso a alimentos pouco saudáveis e baratos, estilo de vida sedentário e fatores ambientais que limitam o acesso a dieta saudável e controle de exercícios (ENDALIFER; DIRESS, 2020).

A gestão eficaz da pandemia de obesidade requer a promoção e a aceitação fundamental de hábitos de vida saudáveis, que por sua vez dependem da disponibilidade de recursos, como opções de alimentos nutritivos a preços acessíveis e acesso a locais que promovam o exercício (FERREIRA *et al.*, 2021).

Como os farmacêuticos comunitários geralmente são facilmente acessíveis

aos pacientes em toda a comunidade (ou seja, sem necessidade de agendamento), eles podem contribuir como uma fonte alternativa de aconselhamento sobre estilo de vida e perda de peso. Os farmacêuticos demonstram sucesso no gerenciamento do estado e tratamento da doença, geralmente em doenças mórbidas, como diabetes, hiperlipidemia e hipercolesterolemia (BARROS; SILVA; LEITE, 2020).

Além disso, os farmacêuticos recebem uma educação abrangente que cobre a etiologia do estado da doença, fatores de risco, prevenção, manejo e tratamento, o que lhes dá uma base sólida para fornecer aconselhamento sobre gerenciamento de estilo de vida e adesão de práticas saudáveis para a saúde (ALMUKDAD *et al.*, 2021).

O farmacêutico monitora a adesão do paciente e a resposta à terapia medicamentosa por meio de acompanhamentos regulares. Estes permitem a avaliação do progresso e apoio e detecção precoce de efeitos adversos, uso indevido ou abuso de drogas. No caso do uso de medicamentos emagrecedores, como a sibutramina, além de incentivar hábitos saudáveis o farmacêutico juntamente com o médico deve informar para o paciente sobre os riscos e benefícios da farmacoterapia, assim o paciente fica ciente do tratamento e pode monitorar seu avanço na perda de peso (JORDAN; HARMON, 2015; SOTERIO; MARLISE, 2016).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nas últimas décadas verificou-se que a obesidade está afetando cada vez mais pessoas, esses indivíduos buscam de forma incessante soluções e meios para emagrecer. A mídia e a sociedade atual induzem a procura por um corpo mais estético e alinhado aos padrões de beleza. Dessa forma, a busca por alternativas mais rápidas e "fáceis" de se obter esse objetivo cresce nessa população em específico, principalmente através de medicamentos anorexígenos. O interesse em realizar esse estudo surgiu mediante a esses fatores e, teve como objetivo mostrar os riscos e benefícios do uso desses medicamentos, em especial a sibutramina.

Estudos provam que a sibutramina realmente é eficaz na perda de peso em pacientes obesos e podem trazer resultados expressivos e notáveis, porém existem alguns eventos adversos que devem ser monitorados e levados em conta. Os problemas relacionados ao uso da sibutramina vão desde aumento da pressão arterial, frequência cardíaca, xerostomia, rubor, sudorese, cefaleia, insônia, náusea, depressão até problemas mais sérios como parada cardíaca e acidente vascular encefálico em pacientes suscetíveis a doenças cardiovasculares.

Dessa forma, é possível notar que o uso da sibutramina como medicamento emagrecedor pode impactar diretamente a vida do indivíduo obeso que opta por esse meio de tratamento farmacológico. Portanto, antes da prescrição e uso da sibutramina o paciente deve ser informado dos seus benefícios, riscos e ser instruído pelo médico e a equipe multiprofissional como farmacêutico, nutricionista, psicólogo, educador físico dentre outros, sobre a maneira mais adequada do seu uso.

Além disso, propor a prática de exercícios acompanhada de reeducação alimentar é muito importante, de forma a diminuir o uso excessivo e sem necessidade dos medicamentos anorexígenos, prevenindo riscos à saúde dos pacientes. Portanto, a participação do farmacêutico no tratamento farmacológico da obesidade assegura ao paciente menos riscos na utilização dos fármacos, além de informação sobre os efeitos terapêuticos, como também as reações que esses fármacos podem causar.

REFERÊNCIAS

- ALMUKDAD, S. *et al.* Exploring the role of community pharmacists in obesity and weight management in Qatar: A mixed-methods study. **Risk Management and Healthcare Policy**, v. 14, p. 2771–2787, 2021.
- BARROS, D. S. L.; SILVA, D. L. M.; LEITE, S. N. SERVIÇOS FARMACÊUTICOS CLÍNICOS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE DO BRASIL. **Trabalho, Educação e Saúde**, v. 18, n. 1, 2020.
- BLOCK, J. P. *et al.* Time series analyses of the effect of FDA communications on use of prescription weight loss medications. **Obesity**, v. 22, n. 3, p. 943–949, 2014.
- CAMPOS, L. S. *et al.* ESTUDO DOS EFEITOS DA SIBUTRAMINA. **Revista UNINGÁ Review**, v. 20, n. 3, p. 50–53, 2014.
- DEDOV, I. I. *et al.* Body Weight Reduction Associated with the Sibutramine Treatment: Overall Results of the PRIMAVERA Primary Health Care Trial. **Obesity Facts**, v. 11, n. 4, p. 335–343, 1 set. 2018.
- DELARA, M. *et al.* Prevalence and factors associated with polypharmacy: a systematic review and Meta-analysis. **BMC Geriatrics**, v. 22, n. 1, 1 dez. 2022.
- ENDALIFER, M. L.; DIRESS, G. **Epidemiology, Predisposing Factors, Biomarkers, and Prevention Mechanism of Obesity: A Systematic Review**. **Journal of Obesity** Hindawi Limited, , 2020.
- FERREIRA, A. P. DE S. *et al.* Increasing trends in obesity prevalence from 2013 to 2019 and associated factors in Brazil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 24, 2021.
- FRANCO, R. R. O efeito da sibutramina na perda de peso de adolescentes obesos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 58, n. 3, p. 243–250, 2014.
- FREESE, J. *et al.* The sedentary (r)evolution: Have we lost our metabolic flexibility? **F1000Research**, v. 6, 2017.
- FREITAS, P. *et al.* A obesidade como fator de risco para a hipertensão. **Rev Bras Hipertens**, v. 21, n. 2, p. 68–74, 21 abr. 2014.
- GADDE, K. M. *et al.* Obesity Pathophysiology and Management. **Journal of The American College of Cardiology**, v. 71, n. 1, 2018.
- GALLAGHER, E. J.; LEROITH, D. Obesity and diabetes: the increased risk of cancer and cancer-related mortality. **Physiol Rev**, v. 95, p. 727–748, 2015.
- HASLAM, D. Weight management in obesity - Past and present. **International Journal of Clinical Practice**, v. 70, n. 3, p. 206–217, 1 mar. 2016.
- HAYES, J. F. *et al.* The effect of sibutramine prescribing in routine clinical practice on cardiovascular outcomes: A cohort study in the United Kingdom. **International Journal of Obesity**, v. 39, n. 9, p. 1359–1364, 10 set. 2015.
- JORDAN, M.; HARMON, J. Pharmacist interventions for obesity: improving treatment adherence and patient outcomes. **Integrated Pharmacy Research and Practice**, p. 79, jul. 2015.

- KAMIL, S. *et al.* Influence of sibutramine in addition to diet and exercise on the relationship between weight loss and blood glucose changes. **European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy**, v. 3, n. 3, p. 134–139, 1 jul. 2017.
- KRENTZ, A. J.; HOMPESCH, M. Evolution of pharmacological obesity treatments: focus on adverse side-effect profiles. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 18, n. 6, p. 558–570, 1 jun. 2016.
- KUSHNER, R. F. Weight Loss Strategies for Treatment of Obesity. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 56, n. 4, p. 465–472, 2014.
- MELCA, I. A.; FORTES, S. Obesidade e transtornos mentais: construindo um cuidado efetivo. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 13, n. 1, 17 mar. 2014.
- MERIDIA ABBOTT. **Meridia - Sibutramine hydrochloride monohydrate**. KNOLL LLCNorth ChicagoAbbott Laboratories, , 2018.
- MOREIRA, E. F. *et al.* Quais os riscos-benefícios da sibutramina no tratamento da obesidade/ What are the risk-benefits of sibutramine in the treatment of obesity. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 4, p. 42993–43009, 29 abr. 2021.
- PAVLIK, V. *et al.* The role of sibutramine in weight reduction. **Bratislava Medical Journal**, v. 114, n. 3, p. 155–157, 2013.
- PAYNE, M. E. *et al.* Quality of Life and Mental Health in Older Adults with Obesity and Frailty: Associations with a Weight Loss Intervention. **The journal of nutrition, health & aging**, v. 22, n. 10, p. 1259–1265, 2018.
- Portaria nº344 de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**. Brasília, 31 de dez. de 1998.
- PHILIP, W. *et al.* Effect of Sibutramine on Cardiovascular Outcomes in Overweight and Obese Subjects. **N Engl J Med**, v. 363, n. 10, p. 905–922, 2010.
- RAPKIEWICZ, J. C.; GROBE, R. **Centro de Informação sobre Medicamentos CRF-PR**. , 2015.
- RDC N13. **RESOLUÇÃO-RDC Nº 13, DE 26 DE MARÇO DE 2010**. Brasil: [s.n.].
- RDC N52. **RESOLUÇÃO - RDC Nº 52, DE 6 DE OUTUBRO DE 2011**. Brasil: [s.n.].
- SOTERIO, K. A.; MARLISE, P. A. A AUTOMEDICAÇÃO NO BRASIL E A IMPORTÂNCIA DO FARMACÊUTICO NA ORIENTAÇÃO DO USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS DE VENDA LIVRE: UMA REVISÃO. **Faculdade de Farmácia PUCRS**, 2016.
- WIKLUND, P. **The role of physical activity and exercise in obesity and weight management: Time for critical appraisal**. **Journal of Sport and Health Science**Elsevier B.V., , 1 jun. 2016.
- WILDING, J. P. H.; JACOB, S. **Cardiovascular outcome trials in obesity: A review**. **Obesity Reviews** Blackwell Publishing Ltd, , 1 jan. 2021.

ANEXOS

Anexo A – Termo de responsabilidade para o uso da sibutramina.

TERMO DE RESPONSABILIDADE DO PRESCRITOR PARA USO DO MEDICAMENTO CONTENDO A SUBSTÂNCIA SIBUTRAMINA

Eu, Dr.(a) _____, registrado no Conselho Regional de Medicina do Estado sob o número _____, sou o responsável pelo tratamento e acompanhamento do(a) paciente _____, do sexo _____, com idade de _____ anos completos, com diagnóstico de _____, para quem estou indicando o medicamento à base de SIBUTRAMINA.

Informe ao paciente que:

- O medicamento contendo a substância sibutramina:
 - Foi submetido a um estudo realizado após a aprovação do produto, com 10.744 (dez mil, setecentos e quarenta e quatro) pacientes com sobrepeso ou obesos, com 55 (cinquenta e cinco) anos de idade ou mais, com alto risco cardiovascular, tratados com sibutramina e observou-se um aumento de 16% (dezesseis por cento) no risco de infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, parada cardíaca ou morte cardiovascular comparados com os pacientes que não usaram o medicamento; e
 - portanto, a utilização do medicamento está restrita às indicações e eficácia descritas no item 2, e respeitando-se rigorosamente as contraindicações descritas no item 3 e as precauções descritas no item 4.
- As indicações e eficácia dos medicamentos contendo sibutramina estão sujeitas às seguintes restrições:
 - A eficácia do tratamento da obesidade deve ser medida pela perda de peso de pelo menos de 5% (cinco por cento) a 10% (dez por cento) do peso corporal inicial acompanhado da diminuição de parâmetros metabólicos considerados fatores de risco da obesidade; e
 - o medicamento deve ser utilizado como terapia adjuvante, como parte de um programa de gerenciamento de peso para pacientes obesos com índice de massa corpórea (IMC) > ou = a 30 kg/m² (maior ou igual a trinta quilogramas por metro quadrado), num prazo máximo de 2 (dois) anos, devendo ser acompanhado por um programa de reeducação alimentar e atividade física compatível com as condições do usuário.
- O uso da sibutramina está contra-indicado em pacientes:
 - Com índice de massa corpórea (IMC) menor que 30 kg/m² (trinta quilogramas por metro quadrado);
 - com histórico de diabetes mellitus tipo 2 com pelo menos outro fator de risco (i.e., hipertensão controlada por medicação, dislipidemia, prática atual de tabagismo, nefropatia diabética com evidência de microalbuminúria);
 - com histórico de doença arterial coronariana (angina, história de infarto do miocárdio), insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia, doença arterial obstrutiva periférica, arritmia ou doença cerebrovascular (acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório);
 - hipertensão controlada inadequadamente, > 145/90 mmHg (maior que cento e quarenta e cinco por noventa milímetros de mercúrio);
 - com idade acima de 65 (sessenta e cinco) anos, crianças e adolescentes;
 - com histórico ou presença de transtornos alimentares, como bulimia e anorexia; ou
 - em uso de outros medicamentos de ação central para redução de peso ou tratamento de transtornos psiquiátricos.
- As precauções com o uso dos medicamentos à base de sibutramina exigem que:
 - Ocorra a descontinuidade do tratamento em pacientes que não responderem à perda de peso após 4 (quatro) semanas de tratamento com dose diária máxima de 15 mg/dia (quinze miligramas por dia), considerando-se que esta perda deve ser de, pelo menos, 2 kg (dois quilogramas), durante estas 4 (quatro) primeiras semanas; e
 - haja a monitorização da pressão arterial e da frequência cardíaca durante todo o tratamento, pois o uso da sibutramina tem como efeito colateral o aumento, de forma relevante, da pressão arterial e da frequência cardíaca, o que pode determinar a descontinuidade do tratamento.
- O uso da sibutramina no Brasil está em período de monitoramento do seu perfil de segurança, conforme RDC/ANVISA Nº 52 - OUTUBRO/2011.
- O paciente deve informar ao médico prescritor toda e qualquer intercorrência clínica durante o uso do medicamento.
- É responsabilidade de o médico prescritor notificar ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, por meio do sistema NOTIVISA, as suspeitas de eventos adversos de que tome conhecimento.
- Para viabilizar e facilitar o contato, disponibilizo ao paciente os seguintes telefones, e-mail, fax, ou outro sistema de contato:

Assinatura e carimbo do (a) médico (a): _____ C.R.M.: _____ Data: ___/___/___

A ser preenchido pelo(a) paciente:

Eu, _____, Carteira de Identidade Nº _____, Órgão Expedidor _____, residente na rua _____, Cidade _____, Estado _____, telefone (___) _____, recebi pessoalmente as informações sobre o tratamento que vou fazer. Entendo que este remédio é só meu e que não devo passá-lo para ninguém.

Assinatura: _____ Data: ___/___/___

A ser preenchido pela Farmácia de manipulação no caso de o medicamento ter sido prescrito com indicação de ser manipulado:

Eu, Dr.(a) _____, registrado(a) no Conselho Regional de Farmácia do Estado sob o número _____, sendo o responsável técnico da Farmácia _____, situada no endereço _____, sou responsável pelo aviamento e dispensação do medicamento contendo sibutramina para o paciente _____.

Informe ao paciente que:

- Deve informar à farmácia responsável pela manipulação do medicamento relatos de eventos adversos durante o uso do medicamento; e
- é responsabilidade do responsável técnico da Farmácia notificar ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, por meio do sistema NOTIVISA, as suspeitas de eventos adversos de que tome conhecimento.
- Para viabilizar e facilitar o contato, disponibilizo ao paciente os seguintes telefones, e-mail, fax, ou outro sistema de contato:

Assinatura e carimbo do (a) farmacêutico (a): _____ C.R.F.: _____ Data: ___/___/___

Assinatura do (a) paciente: _____ Data: ___/___/___

3 vias: 1ª paciente, 2ª - médico, 3ª - farmácia ou drogaria

Anexo B - Notificação de Receita B2 (Azul)

<p>NOTIFICAÇÃO DE RECEITA</p> <p>UF NÚMERO</p> <p>SP 01.000.000 B2</p> <p><<SÉRIE BI>></p> <p>_____ de _____ de _____</p> <p style="text-align: center;">PACIENTE</p> <hr/> <p style="text-align: center;">MEDICAMENTO</p>	<p>NOTIFICAÇÃO DE RECEITA</p> <p>UF NÚMERO</p> <p>SP 01.000.000 B2</p> <p><<SÉRIE BI>></p> <p>_____ de _____ de _____</p> <p>Paciente: _____</p> <p>Endereço: _____</p> <p>Assinatura do Emitente _____</p>	<p style="text-align: center;">IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE</p> <p style="text-align: center;">Papelaria Médica CRM-SP: 123.456</p> <p style="font-size: small;">Rua Dr. ABCD, 1234 - Centro - São Paulo SP - 00001-123 Telefone: (11) 2222-3333 - E-mail: contato@papelariamedica.com.br www.papelariamedica.com.br</p>	<p>Medicamento ou Substância</p> <hr/> <p>Quantidade e Forma Farmacêutica</p> <hr/> <p>Dose por Unidade Posológica</p> <hr/> <p>Posologia</p> <hr/>
<p style="text-align: center;">IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR</p> <p>Nome: _____</p> <p>Endereço: _____</p> <p>Telefone: _____</p> <p>Identidade N°: _____ Órgão Emissor: _____</p>		<p style="text-align: center;">CARIMBO DO FORNECEDOR</p> <p>Nome do Vendedor _____ / _____</p> <p style="text-align: right;">Data _____ / _____ / _____</p>	
<p>Papelaria Médica - R. Sussurana, 275 - Ipiranga - São Paulo - SP - CNPJ 21.207.615/0001-63 - Telefone: (11) 3473-5625 4 Tft 50x1 via de 01.000.000 à 01.000.000 - Série BI - Aut. 000090 1/1 - 2017</p>			