



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**

FARMACOTERAPIA DA OBESIDADE: UMA REVISÃO DA LITERATURA

BÁRBARA BELMIRO LUCAS

**CUITÉ – PB
2019**

FARMACOTERAPIA DA OBESIDADE: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Fernando de Sousa Oliveira.

**CUITÉ – PB
2019**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE

L933f Lucas, Bárbara Belmiro.

Farmacoterapia da obesidade: uma revisão da literatura. /
Bárbara Belmiro Lucas. – Cuité: CES, 2019.

58 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro
de Educação e Saúde / UFCG, 2019.

Orientadora: Dr. Fernando de Sousa Oliveira.

1. Fármacos antiobesidade. 2. Anorexígenos. 3. Inibidores
do apetite. I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 613.2

Responsabilidade Rosana Amâncio Pereira – CRB 15 –
791

BÁRBARA BELMIRO LUCAS

FARMACOTERAPIA DA OBESIDADE: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 28 / 05 / 2019.

BANCA EXAMINADORA:

Fernando de Sousa Oliveira

Prof. Dr. Fernando de Sousa Oliveira (UFCG)
(Orientador)

Maria Emília da Silva Menezes

Prof.ª Dr.ª Maria Emília da Silva Menezes (UFCG)
(Examinadora)

Suplente: Prof.ª MSc. Ana Paula de Mendonça Falcone

Flávia Negromonte Souto Maior

Prof.ª Dr.ª Flávia Negromonte Souto Maior (UFCG)
(Examinadora)

Suplente: Prof.ª Dr.ª Glenda Agra

Dedico

A meus pais, **Maria das Graças Belmiro** e **Matias Lucas**, por toda luta pelo nosso sonho. A minha irmã, **Sabrina Belmiro** por ser exemplo de sabedoria e incentivo em minha vida. Aos meus avós, **Antônio Belmiro** e **Estelina Belmiro** (*in memoriam*) por todo amor dedicado a mim.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ser minha rocha e inspiração diária, por todas as vezes que me sustentou, quando eu pensei em desistir. Por permitir cada conquista durante esta caminhada, mesmo com muitas dificuldades, Deus esteve ao meu lado, em todos os momentos.

Aos meus pais, por tanto esforço e luta para que nosso sonho se realizasse. Por toda confiança depositada em mim e pelo discernimento instruído, para que pudesse me manter firme durante a caminhada.

A minha irmã Sabrina Belmiro, por todo o incentivo e dedicação, pelo cuidado, pelo amor direcionado a mim e por ser meu porto seguro, em todos os momentos da minha vida.

A minha família, por todo apoio e carinho, em especial a minha Tia Marileide Belmiro, por acreditar em mim e me impulsionar a lutar.

Ao meu orientador Prof. Dr. Fernando de Sousa Oliveira, por ter aceitado me orientar e sobretudo pela paciência, a quem devo eterna gratidão por todos os ensinamentos e por quem sinto um carinho imenso.

A minha banca examinadora, Prof.^a Dr.^a Maria Emília da Silva Menezes e Prof.^a Dr.^a Flávia Negromonte Souto Maior, por toda a contribuição ao longo da minha trajetória acadêmica, e pela colaboração para a construção deste trabalho.

Aos meus amigos, em especial Walter Ubiratan Pinheiro, por sempre estar ao meu lado diante das alegrias e tribulações que a vida me trouxe, e por sempre torcer por mim.

Ao meu namorado Fábio Barros, companheiro de vida em todos os momentos, pela paciência e por sempre me impulsionar aos melhores caminhos.

Aos meus colegas de graduação, pela caminhada e por dividir tantos momentos de dificuldades e alegrias.

Ao corpo docente do curso de Farmácia do CES, pela dedicação a nós estudantes, em nos preparar para sermos profissionais humanos e éticos, na promoção da saúde.

A todas as pessoas que contribuíram de forma direta e indiretamente para minha formação acadêmica, minha gratidão!

*“Não há nada como o sonho para criar o futuro.
Utopia hoje, carne e osso amanhã.”
(Victor Hugo)*

RESUMO

A obesidade é uma enfermidade disseminada pelo mundo inteiro, causando sérios prejuízos à saúde. Seus mecanismos causam alterações metabólicas consideráveis, além de doenças associadas ao sobrepeso, tornando-se um grave problema de saúde pública. Milhares de pessoas sofrem com o excesso de peso, desde alterações psicológicas, endócrinas, cardiovasculares e locomotoras, até o estado de morbidade. O tratamento da obesidade é uma alternativa para controlar as modificações corporais graves a partir da terapia não farmacológica e também da farmacológica. Os medicamentos têm sido grandes aliados no processo de emagrecimento, mas em conjunto com outras alternativas complementares, como exercícios físicos e modificações no comportamento alimentar. Os riscos eminentes na utilização de fármacos anorexígenos são uma grande barreira no controle da obesidade, sendo necessários estudos mais aprofundados acerca de seus efeitos para elucidação dos seus mecanismos. Diante da escassez de estudos sobre posologia, efeitos adversos e contraindicações, é necessária uma abordagem mais aprofundada sobre a eficácia desses fármacos e suas ações no organismo. Este trabalho buscou reunir estas informações por meio de uma revisão baseada em buscas detalhadas na literatura, com o intuito de esclarecer as principais ações dos anorexígenos no tratamento farmacológico da obesidade. O farmacêutico no tratamento da obesidade é de fundamental importância, sendo o profissional mais capacitado para oferecer informações sobre o uso dos fármacos anorexígenos e terapias farmacológicas associadas à obesidade, sobre os riscos existentes na terapia e sobre a efetividade do tratamento.

Palavras-chaves: Fármacos antiobesidade. Anorexígenos. Inibidores do apetite.

ABSTRACT

Obesity is a widespread disease throughout the world, causing serious damage to health. Its mechanisms cause considerable metabolic changes, in addition to diseases associated with overweight, becoming a serious public health problem. Thousands of people suffer from being overweight, from psychological, endocrine, cardiovascular and locomotor changes, to the state of morbidity. The treatment of obesity is an alternative to control the serious corporal modifications from the non-pharmacological and also the pharmacological therapy. Medications have been great allies in the process of weight loss, but in conjunction with other complementary alternatives, such as physical exercises and changes in eating behavior. The eminent risks of using anorexigenic drugs are a major barrier to obesity control, and further studies are needed to elucidate their mechanisms. Given the paucity of studies on posology, adverse effects and contraindications, a more in-depth approach to the efficacy of these drugs and their actions in the body is necessary. This work sought to gather this information through a review based on detailed searches in the literature, in order to clarify the main actions of anorectics in the pharmacological treatment of obesity. The pharmacist in the treatment of obesity is of fundamental importance, being the professional better able to offer information on the use of anorexigenic drugs and pharmacological therapies associated with obesity, on the risks in the therapy and on the effectiveness of the treatment.

Key words: Anti obesity drugs. Anorexigenics. Appetite supressants.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação internacional da obesidade segundo IMC e risco de patologias que divide obesidade em graus ou classes.....	21
---	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Fármacos liberados pela FDA	26
Quadro 2: Classificação farmacológica.	29

LISTA DE ABREVIATURAS

g – Grama

kg/m² – Quilograma por metro quadrado

mg – Miligrama

ng/mL – Nanograma por mililitro

LISTAS DE SIGLAS

ABESO – Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica
AMPc – 3'5' - adenosina monofosfato cíclico
ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVC – Acidente vascular cerebral
CATEME – Câmara Técnica de Medicamentos
CHMP – Comitê de Medicamentos para Uso Humano
CYP450 – Citocromo P450
DATASUS – Banco de Dados do Sistema Único de Saúde
EUA – Estados Unidos da América
FDA – *Food and Drug Administration*
GESEF – Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia
GFARM – Gerência de Farmacovigilância
GGMED – Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos
IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC – Índice de Massa Corporal
ISRS – Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
LDL – *Low density lipoproteins*
MAO – Monoaminoxidase
NE – Norepinefrina
NET – Transportador neuronal de norepinefrina
NUVIG – Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária
OMS – Organização Mundial de Saúde
OPAS – Organização Panamericana de Saúde
PIB – Produto Interno Bruto
POF – Pesquisa de Orçamentos Familiares
REM – *Rapid eye movement*
RDC – Resolução da Diretoria Colegiada
SCOUT – *Sibutramine Cardiovascular Outcomes*
SERT – Transportador de serotonina
SNC – Sistema Nervoso Central

SUS – Sistema Único de Saúde

SVS/MS – Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde

TDAH – Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade

VIGITEL – Vigilância de Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

VMAT – *Vesicular Monoamine Transporter*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo geral	17
2.2 Objetivos específicos	17
3 METODOLOGIA	18
3.1 Critérios de inclusão.....	19
3.2 Critérios de exclusão	19
4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	20
4.2 Epidemiologia.....	22
4.2 Tratamento.....	24
4.2.1 Tratamento farmacológico.....	24
4.3 Legislação.....	25
4.4 Classificação farmacológica	28
4.5 Fármacos catecolaminérgicos.....	29
4.5.1 Femproporex.....	29
4.5.2 Mecanismo de ação	30
4.5.3 Efeitos terapêuticos e efeitos indesejáveis.....	30
4.6 Anfepriamoa	31
4.6.1 Mecanismo de ação	31
4.6.2 Efeitos terapêuticos e efeitos indesejáveis.....	32
4.6.3 Posologia e contraindicações.....	33
4.7 Mazindol.....	33
4.7.1 Mecanismo de ação	33
4.7.2 Efeitos terapêuticos e efeitos indesejáveis.....	34
4.7.3 Posologia e contraindicações.....	34
4.8 Fármacos serotoninérgicos	35
4.8.1 Fluoxetina.....	35
4.8.2 Mecanismo de ação	36
4.8.3 Efeitos terapêuticos e efeitos indesejáveis.....	36
4.8.4 Posologia e contraindicações.....	37
4.9 Sertralina.....	37
4.9.1 Mecanismo de ação	37

4.9.2 Efeitos terapêuticos e efeitos indesejáveis.....	38
4.9.3 Posologia e contraindicações.....	38
4.10 Fármacos catecolaminérgicos e serotoninérgicos	39
4.10.1 Sibutramina	39
4.10.2 Mecanismo de ação	39
4.10.3 Efeitos terapêuticos e efeitos indesejáveis.....	40
4.10.4 Posologia e contraindicações.....	40
4.11 Fármacos termogênicos.....	41
4.11.1 Efedrina.....	41
4.11.2 Mecanismo de ação	41
4.11.3 Efeitos terapêuticos e efeitos indesejáveis.....	42
4.11.4 Posologia e contraindicações.....	42
4.12 Cafeína	43
4.12.1 Mecanismo de ação	43
4.12.2 Efeitos terapêuticos e efeitos indesejáveis.....	43
4.12.3 Posologia e contraindicações.....	44
4.13 Fármacos inibidores da absorção de gorduras.....	44
4.13.1 Orlistate.....	44
4.13.2 Mecanismo de ação	45
4.13.3 Efeitos terapêuticos e efeitos indesejáveis.....	45
4.13.4 Posologia e contraindicações.....	45
4.14 O uso dos fármacos antagonistas seletivos de CB-1	46
4.14.1 Rimonabanto.....	46
4.14.2 Mecanismo de ação	47
4.14.3 Efeitos terapêuticos e efeitos indesejáveis.....	47
4.14.4 Posologia e contraindicações.....	47
5 O PAPEL DO FARMACÊUTICO NO TRATAMENTO DA OBESIDADE	48
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	48
REFERÊNCIAS	50

1 INTRODUÇÃO

Mudanças no comportamento alimentar, sedentarismo, fatores genéticos têm contribuído para o aumento da prevalência da obesidade em nível mundial. Atualmente o excesso de peso é tido como um dos mais alarmantes problemas de saúde pública evidenciando também a carência de exercícios físicos e o sedentarismo por parte da população (FERREIRA; SZWARCOWALD; DAMACENA, 2019).

A obesidade causa grandes prejuízos clínicos, econômicos, psicológicos e sociais, quase sempre está ligada à comorbidades que dificultam ainda mais o estado de saúde do indivíduo portador, como doenças cardiovasculares, endócrinas, ortopédicas e psicológicas que podem vir a causar grandes danos (RENDEIRO et al., 2019).

Cerca de 98% dos casos de obesidade são relacionados à desequilíbrios ingestão x consumo energético, e apenas 2% estão ligados a fatores endógenos como o hipotireoidismo, distúrbios neuroendócrinos e ao uso de medicamentos como antidepressivos tricíclicos, glicocorticoides e fenotiazinas (RADAELLI; PEDROSO; MEDEIROS, 2016).

O tratamento da obesidade é fundamentado em medidas não farmacológicas e farmacológicas. Medidas não farmacológicas são evidenciadas em terapias comportamentais, mudança de hábitos alimentares, prática de exercícios físicos e intervenção do profissional nutricionista com a finalidade de diminuir o consumo calórico e lipídico. Em relação às medidas farmacológicas, são consideradas práticas adjuvantes ao tratamento da obesidade, sendo utilizadas a partir de falhas terapêuticas na alternativa não farmacológica, em decorrência de comorbidades associadas à obesidade ou em casos de obesidade tipo 2 e 3 (COSTA; DUARTE, 2017).

O tratamento farmacológico da obesidade é recomendado quando o IMC for maior que 30 kg/m² ou 25 kg/m² associado a comorbidades e que não obtiveram sucesso em tratamentos baseados em exercícios físicos, reeducação alimentar ou mudança comportamental (SANTOS; BELO, 2017).

A intervenção de uma equipe multiprofissional no tratamento da obesidade é fundamental para um tratamento efetivo e com maiores chances de êxito. Nutricionistas, psicólogos, psiquiatras, endocrinologistas, educadores físicos e os

farmacêuticos, em conjunto, são primordiais para o acompanhamento do indivíduo obeso em tratamento, afim de garantir ao paciente a eficácia no tratamento e conseqüentemente a melhoria da qualidade de vida.

A necessidade de revisar o assunto terapia farmacológica da obesidade é de extrema importância, visto que, as constantes alterações na legislação, os possíveis riscos de utilização, os benefícios oferecidos pela terapia medicamentosa demandam de contínuas atualizações, além disso, a literatura científica sobre os efeitos dos fármacos anorexígenos é encontrada de forma escassa, dificultando o esclarecimento sobre o tema.

Diante disso, faz-se necessário o estudo dos fármacos utilizados para o tratamento da obesidade, bem como informações sobre terapias convencionais ligadas ao emagrecimento, na tentativa de esclarecer os possíveis efeitos farmacológicos, os riscos, informações sobre posologia, indicação e contraindicações ligadas aos fármacos, com finalidade de promover o conhecimento de evidências científicas frente à atividade dos fármacos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Revisar na literatura científica a terapia farmacológica da obesidade.

2.2 Objetivos específicos

- Realizar uma revisão integrativa sobre os fármacos utilizados no tratamento da obesidade;
- Descrever as medidas não farmacológicas utilizadas na obesidade;
- Analisar os riscos e benefícios da farmacoterapia do paciente obeso;
- Abordar as comorbidades associadas ao excesso de peso;
- Discorrer sobre o papel do farmacêutico na terapia farmacológica contra a obesidade.

3 METODOLOGIA

Para a realização de uma revisão da literatura é fundamental que algumas questões sejam estabelecidas com a finalidade de direcionar a pesquisa a ser feita. Neste trabalho as seguintes questões foram utilizadas na busca: *O que é obesidade? Quais comorbidades são associadas a obesidade? Quais medicamentos são utilizados para o tratamento? Quais efeitos são causados por esses medicamentos?*

O presente trabalho refere-se a uma revisão integrativa da literatura, reunindo estudos com o objetivo de avaliar e contribuir para o esclarecimento de lacunas sobre o determinado tema, bem como garantir a síntese de informações esclarecedoras sobre o uso de medicamentos (IKEDA et al., 2019).

Uma revisão integrativa é uma abordagem metodológica que tem como objetivo reunir e sintetizar achados de pesquisas sobre um tema em questão, de forma abrangente e ordenada, colaborando para o aprofundamento do assunto específico (FERENHOF; FERNANDES, 2016).

Para a elaboração do presente trabalho, foi executada uma pesquisa extensa e detalhada em bases de dados eletrônicas, com a finalidade de obtenção de artigos científicos, periódicos, dissertações de mestrado e teses de doutorados que abordam de forma ampla a temática sugerida.

A pesquisa foi realizada nos meses de dezembro de 2018 a março de 2019, sendo elaborada com informações obtidas nas seguintes bases de dados eletrônicas: *Scielo*, Biblioteca virtual em saúde, LILACS e portal CAPES.

Na estratégia de busca foram utilizados os seguintes descritores: fármacos antiobesidade, anorexígenos, inibidores do apetite. Em inglês, os descritores utilizados foram: *anti obesity drugs, anorexigenics, e appetite suppressants* Foram utilizados também cruzamento de palavras como: anorexígenos e mecanismo de ação, fluoxetina e perda de peso e anfetamínico e efeitos adversos. 132 artigos foram encontrados, dos quais 82 foram utilizados a elaboração do presente trabalho, divididos entre 61 artigos em português, 18 em inglês e 3 em espanhol.

3.1 Critérios de inclusão

O material de busca foi baseado em artigos originais em português, inglês e espanhol, que disponibilizavam informações relevantes e de interesse do estudo.

Alguns critérios definidos foram:

- Artigos contendo estudos e/ou revisões com abordagens medicamentosas na obesidade;
- Artigos com título e/ou resumo que continham os descritores pesquisados;
- Artigos contendo fármacos em utilização no mercado na terapia antiobesidade.

O critério cronológico delimitado para as publicações foram de estudos dos últimos 10 anos (2009-2019), dando ênfase nos últimos 5 anos. Publicações mais antigas foram utilizadas devido seu grau de relevância e informações fundamentadas em estudos pioneiros.

3.2 Critérios de exclusão

Artigos e publicações que não expuseram ideias coniventes com o objetivo do trabalho e publicações fora do tempo delimitado nos critérios de inclusão.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 Definição e considerações iniciais

A obesidade é definida como o acúmulo excessivo de gordura corporal, que resulta em consequência do desequilíbrio entre energia adquirida e energia gasta. Diversos fatores contribuem para que haja esta desigualdade entre parâmetros energéticos como estilo de vida, sedentarismo, alta ingestão calórica, alterações endócrinas e também disposição hereditária. É descrita atualmente como um problema de saúde pública em nível mundial, enquadrando-se como epidemia (CONTELLI; FILHO, 2010; TAVARES; NUNES; SANTOS, 2010).

Uma grande preocupação sobre a obesidade são as comorbidades desenvolvidas em decorrência da doença, as chamadas doenças crônicas não transmissíveis, sendo elas: doenças cardiovasculares (doenças cardíacas e acidentes vasculares cerebrais), diabetes tipo II, distúrbios musculoesqueléticos e alguns tipos de cânceres (DE SOUZA, 2017).

Para que o paciente seja diagnosticado com obesidade, é necessário que haja uma avaliação criteriosa sobre seu estado clínico por um profissional habilitado na área. Deve-se investigar a possibilidade de obesidade ou sobrepeso, fazer uma investigação profunda sobre a susceptibilidade ao excesso de peso, bem como avaliação das medidas antropométricas do indivíduo, que consiste na relação peso x altura. Na necessidade de avaliação clínica, os indicadores massa corporal e distribuição de gordura corporal são de suma importância, destacando atenção na variância que pode ocorrer na presença de fatores étnicos e genéticos (ABESO, 2016).

Nesse contexto, utiliza-se medidas antropométricas para a avaliação nutricional do paciente onde é possível uma análise corporal detalhada, caracterizando um método fácil e não invasivo ao paciente, sendo elas: circunferência da coxa, circunferência do quadril, circunferência da cintura, circunferência da panturrilha, circunferência do braço, dobra cutânea tricipital, comprimento da perna, dobra cutânea bicipital, dobra cutânea subescapular, dobra cutânea suprailíaca, dobra cutânea da coxa, dobra cutânea peitoral e dobra cutânea abdominal. Já entre os indicadores antropométricos estão o índice de massa corporal (IMC), a circunferência muscular do braço, a área muscular do braço e a relação cintura/quadril (CORTEZ; MARTINS, 2015).

A distribuição da gordura corporal pode ser dividida em dois padrões, quando está concentrada na região central ou abdominal leva-se o nome de obesidade androide, ou seja, forma de maçã, quando essa concentração de gordura está na região inferior ou no quadril, é chamada de obesidade ginoide, ou forma de pera (CONTELLI; FILHO, 2010).

O IMC é definido a partir do cálculo da divisão do peso em kg pela altura em metros elevada ao quadrado (kg/m^2), sendo uma medida bastante utilizada, porém, não exata, tendo em vista a influência de fatores como sexo, etnia e idade. Esse índice pode variar de pessoa para pessoa, e não distingue massa gordurosa de massa magra, ponto crucial em idosos, que acabam sofrendo diminuição de peso e perda da massa magra com o passar dos anos (CORTEZ; MARTINS, 2015; FERREIRA et al., 2014).

As propostas relacionadas à classificação de obesidade e sobrepeso recomendadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (tabela 1) seguem equiparadas as comorbidades apresentadas, sendo necessário que o IMC não seja utilizado como único parâmetro de avaliação, mas em conjunto com outras medidas de determinação de gordura corporal (ABESO, 2016).

Tabela 1: Classificação internacional da obesidade segundo IMC e risco de patologias que divide obesidade em graus ou classes.

IMC (kg/m^2)	Classificação	Obesidade grau/classe	Risco de doença
<18,5	Magro ou baixo peso	0	Normal ou elevado
18,5 – 24,9	Normal ou eutrófico	0	Normal
25 – 29,9	Sobrepeso ou pré-obeso	0	Pouco elevado
30 – 34,9	Obesidade	I	Elevado
30 – 39,9	Obesidade	II	Muito elevado
≥40,0	Obesidade grave	III	Muitíssimo elevado

Fonte: OMS, 2000.

Estima-se que em 2025, o número de pessoas acima do peso alcance a faixa de 2,5 bilhões, com IMC $>25\text{kg}/\text{m}^2$, número este que pode alcançar 700 milhões de obesos, com IMC $>30\text{kg}/\text{m}^2$, ainda incluindo a obesidade infantil que pode chegar a 75 milhões de indivíduos afetados (AOYAMA et al., 2018).

É importante ressaltar que a obesidade durante a infância é um forte requisito para a obesidade na vida adulta, aumentando consideravelmente o risco de doenças cardiovasculares, caso não tratada (PAIVA et al., 2018). Quanto a herança genética, forte predisposição para o desenvolvimento da obesidade, o risco aumenta substancialmente quando pelo menos um dos pais é obeso, sendo 9% na ausência de pais obesos, 50% quando um dos genitores é obeso e 80% quando os dois apresentam o quadro de obesidade (CHISSINI et al., 2015). Um fato curioso sobre a obesidade infantil e na adolescência é que a fórmula do IMC não é prontamente indicada para crianças e adolescentes, pela condição de pleno desenvolvimento destes grupos, o crescimento vem a ser um fator determinante por suas possíveis alterações morfológicas (WILHELM; DE LIMA; SCHIRMER, 2015). Na fase da adolescência, as transformações biopsicoemocionais acabam afetando quando o indivíduo apresenta quadro de obesidade, fator este que pode causar a discriminação social, e em consequência, a insatisfação com seu próprio corpo (CIACCIA et al., 2018).

4.2 EPIDEMIOLOGIA

Em nível mundial, 1,9 bilhão e 609 milhões de adultos apresentaram o quadro de obesidade e sobrepeso no ano de 2015, correspondendo a 39% da população, sendo a prevalência menor em mulheres no quesito sobrepeso do que em relação aos homens, com idades entre 20 e 44 anos. Já em idades entre 45 e 49 anos, há uma inversão desse seguimento, que pode ser em consideração a eventos biológicos como a menopausa. Em geral, a prevalência da obesidade em mulheres se mostrou bastante evidente em todas as faixas etárias, a partir dos 20 anos, atingindo seu ápice entre 50 e 65 anos e um ligeiro declínio a partir das idades seguintes (CHOOI; DING; MAGKOS, 2018).

Há uma prevalência maior de obesidade em países desenvolvidos, porém, quase dois terços da população obesa se encontra em países em desenvolvimento,

nesse segmento, os custos aumentaram consideravelmente nos países desenvolvidos em relação ao cuidado à saúde, em especial ao tratamento da diabetes tipo II, representando 20 a 30% de indivíduos com sobrepeso e 85% dos casos de diabéticos apresentavam obesidade (ZOBEL et al., 2016).

De acordo com a Organização Pan-americana de Saúde (OPAS), há um aumento considerável da obesidade e sobrepeso na América Latina e Caribe, com impacto maior no sexo feminino e uma forte tendência em crescimento principalmente nas crianças. Um número expressivo de 360 milhões de pessoas, cerca de 58% da população latino-americana e caribenha, apresentam peso acima da normalidade. Esse aumento compreende principalmente o sexo feminino, que em mais de 20 países da América Latina e Caribe apresenta taxa de obesidade 10% maior que a taxa dos homens (OMS, 2017).

No Brasil, de acordo com dados do sistema de Vigilância de Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), houve um crescimento de 26,3% em relação ao excesso de peso, número este que em 2006 representava 42,6% e em dez anos subiu para 53,8%. No mesmo sentido, a obesidade representa um aumento de 60% no mesmo período, passando de 11,8% para 18,9% em 2016, dados correspondentes para ambos os sexos. Os números também informam que a partir dos 25 anos a prevalência de obesidade duplica em dados que atingem 22,9% da população, com faixa etária entre 55 e 64 anos. Quanto à escolaridade, a obesidade se mostra mais expressiva entre indivíduos com menores taxas de escolaridade (BRASIL, 2016).

O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em parceria com o Ministério da Saúde realizou, entre 2008 e 2009, a Pesquisa de Orçamentos Familiares, onde dados de 188 mil pessoas, de todas as idades, foram analisados no Brasil. Constatou-se que o sobrepeso e a obesidade tiveram aumentos consideráveis em todas as faixas etárias, sendo 50% dos homens e 40% das mulheres com excesso de peso e 12,5% dos homens e 16,9% das mulheres com quadro de obesidade (IBGE, 2009).

Para Bahia e Araújo (2014), os altos custos em relação ao tratamento da obesidade, dentro do contexto público e privado, revelam-se um intenso paradigma para a sociedade, estes custos são representados por custos diretos (médicos e não médicos), custos indiretos (perda de produtividade) e custos intangíveis (qualidade de vida) que são avaliados a partir da utilização de recursos ambulatoriais e hospitalares.

No quesito SUS, estes dados são estudados a partir do DATASUS (Banco de Dados do Sistema Único de Saúde), que demonstra os valores destinados a prestadores, porém, não detalha como é feita a utilização dos recursos, medicamentos e materiais médicos, por exemplo. Durante o estudo, foi realizada a estimativa que o SUS gasta, todos os anos, uma média de 3,6 bilhões com doenças relacionadas ao sobrepeso e obesidade, sendo 2,4 bilhões com tratamento hospitalar, compreendendo cerca de 68%, e 1,2 bilhões com tratamentos ambulatoriais, em torno de 32%. As doenças cardiovasculares em decorrência da obesidade representaram 67% dos gastos, seguidas por tratamentos do câncer. Estes custos representaram, no ano de 2010, o equivalente a 0,09% do PIB nacional.

4.2 TRATAMENTO

A condição da obesidade necessita de intervenções por se tratar de uma doença crônica e de etiologia multifatorial, necessitando de acompanhamento profissional que inclui inúmeras abordagens, sendo elas, reeducação alimentar, prática de exercícios físicos, intervenção cirúrgica (em situações que envolvem obesidade grau III) e tratamento farmacológico (TAVARES; NUNES; SANTOS, 2010). O tratamento farmacológico da obesidade tem como finalidade a melhora da qualidade de vida dos pacientes com o objetivo da prevenção e tratamento das complicações no quadro de saúde que o peso em excesso vem a causar. A farmacoterapia antiobesidade tem indicação quando o paciente é obeso, e em caso de pacientes que estão em sobrepeso e apresentam comorbidades em função do excesso de peso, como hipertensão, diabetes tipo II ou dislipidemias, que não obtiveram resultados com dieta e prática de exercícios físicos em 2 a 3 meses, sendo a farmacoterapia a melhor opção para a melhora na qualidade de vida (TAMARGO, 2016). Esta indicação também se faz necessária quando o paciente apresenta um IMC $>30\text{kg/m}^2$ ou IMC $>25\text{kg/m}^2$ associado a outras enfermidades em decorrência ao excesso de peso (RADAELLI; PEDROSO; MEDEIROS, 2016).

4.2.1 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Inicialmente, é necessário que se faça uma análise completa de cada paciente frente ao tratamento a ser utilizado, com estudos detalhados sobre histórico alimentar,

histórico mórbido e análises laboratoriais com indicadores hematológicos, bioquímicos, hormonais e também estudos cardiológicos, psicológicos e metabólicos, permitindo assim uma avaliação criteriosa e individual de cada quadro e a indicação terapêutica integral com base em medidas nutricionais, de exercícios e modificações no estilo de vida, não sendo indicado o uso de fármacos de forma isolada. Vale salientar que a interrupção do tratamento farmacológico muitas vezes resulta na recuperação do peso perdido (OLIVEIRA et al., 2009).

Os fármacos antiobesidade são medicamentos utilizados com a finalidade de diminuir o apetite, inibir a absorção de gorduras ou aumentar o gasto energético e intensificar a termogênese, com ação em neurotransmissores (RADAELLI; PEDROSO MEDEIROS, 2016).

De acordo com o Consenso Latino Americano de Obesidade, a indicação da farmacoterapia é de interesse quando o indivíduo mesmo exposto a mudanças de estilo de vida não consegue atingir a perda de peso e quando as patologias em decorrência da obesidade possam oferecer risco à vida do paciente. Alguns critérios são delimitados a partir da indicação farmacoterapêutica como: a farmacoterapia não deve ser medida única de tratamento; deve ser auxiliar no tratamento de forma integral, visando a melhoria da qualidade de vida e não somente a perda de peso; deve ser prescrita e acompanhada por um profissional especialista e habilitado (CRUZ; SANTOS, 2013).

Deve-se total atenção a partir da escolha do tratamento farmacológico para a obesidade, visto que cada medicamento em sua composição farmacológica pode vir a causar muitos efeitos colaterais, em alguns casos arritmias cardíacas, dependência e sustos psicóticos, sendo utilizados conforme estudo criterioso do paciente a partir da análise do prescritor responsável (BORSATO et al., 2008). Um ponto crucial da terapia farmacológica contra obesidade é que pode se estabelecer uma perda gradativa de 5 a 10% do peso, contribuindo para a redução de possíveis doenças relacionadas ao excesso de peso (RADAELLI; PEDROSO; MEDEIROS, 2016).

4.3 LEGISLAÇÃO

Nos Estados Unidos, de acordo com a agência regulatória *Food and Drug Administration* (FDA) alguns fármacos são regulamentados na terapia antiobesidade, sendo dispostos no quadro 1:

Quadro 1: Fármacos liberados pela FDA.

Fármaco	Classe Farmacológica	Nome comercial
Orlistat	Inibidor da lipase gastrointestinal Antiobesidade Redutor de gordura	Xenical ®
Lorcaserina	Anorexígeno Antiobesidade	Belviq ®
Fentermina/Topiramato	Derivado anfetamínico/ anticonvulsivante	Qsymia ®
Bupropiona/Naltrexona	Antidepressivo heterocíclico de 2 ^a geração/Antagonista opioide	Contrave ®
Liraglutida	Agonista do receptor peptídeo – 1 semelhante ao glucagon (GLP-1)	Saxenda ®

Fonte: Adaptado pela autora de dados extraídos de Jones; Bloom, 2015.

Embora seja um mercado potencialmente lucrativo em tratamentos farmacológicos eficazes da obesidade, apenas um agente (Orlistate) foi aprovado no fim da década de 2000 pelos EUA, o que não refletiu na dificuldade de produção de fármacos mas na preocupação da segurança do uso de tais substâncias que só vieram à tona posteriormente a inserção no mercado (JONES; BLOOM, 2015).

A avaliação da sibutramina foi realizada através do estudo multicêntrico *Sibutramine Cardiovascular Outcomes* (SCOUT), que buscou avaliar pacientes com idade superior a 55 anos portadores de doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2 e teve como conclusão o aumento de risco relativo de eventos cardiovasculares em 16 % dos indivíduos que utilizavam a sibutramina, diante disso, no ano de 2010 houve a suspensão do fármaco na Europa como também a suspensão da produção da sibutramina nos Estados Unidos. No Brasil, sua comercialização e produção são autorizadas, porém, com maior cautela e segurança (FRANCO; COMINATO; DAMIANI, 2014).

Sobre a legislação na União Europeia, a partir do relatório SCOUT, em janeiro de 2010 foi determinada a suspensão do uso da sibutramina na Europa em recomendação feita pelo Comitê dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP). Em uma nova análise de dados, o SCOUT indicou que o uso da sibutramina diminuiu significativamente o risco de problemas cardiovasculares e mortalidade em indivíduos que perderam peso, e que o aumento de doenças cardiovasculares ocorreu em pacientes que não perderam peso mas continuaram com o uso do fármaco apenas para cumprir o tratamento recomendado. Recentemente, outras preocupações se deram em torno do uso da sibutramina com estudos e relatos sobre distúrbios neuropsiquiátricos desenvolvidos em indivíduos que fazem uso do fármaco (HASLAM, 2016). Dos fármacos liberados na terapia antiobesidade na Europa estão apenas o Orlistat, Bupropiona/Naltrexona e Liraglutida (YUMUK et al., 2015).

No Brasil são comercializados os anorexígenos anfepramona, femproporex e mazindol. Já no ano 1998, a sibutramina recebeu seu registro se enquadrando em medicamentos sujeitos a controle especial, conforme a Portaria nº 344/98 – SVS/MS de 12 de maio de 1998, definindo as listas de substâncias: A1 e A2 correspondentes a entorpecentes, A3, B1 e B2 sendo psicotrópicos, C1 outras substâncias sujeitas a controle especial, C2 retinoicas para uso sistêmico e C3 para imunossupressoras (BRASIL, 2011).

Uma grande polêmica sobre a regulação dos anorexígenos se deu pela publicação da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº. 52/2011 que proibiu a comercialização e uso das substâncias anfepramona, femproporex e mazindol, seguindo agências regulatórias dos Estados Unidos e da Europa e alguns debates realizados no Congresso Brasileiro. Esta publicação baseou-se na retirada do mercado dessas substâncias em países desenvolvidos, em razão do risco/benefício contribuir para diversos efeitos adversos durante o uso (SETA; OLIVEIRA; PEPE, 2017). Em conjunto com a Câmara Técnica de Medicamentos (CATEME), a Anvisa determinou que seriam responsáveis pela apresentação de argumentos técnico-científicos com relação à segurança e eficácia dos anorexígenos no Brasil, a Gerência de Farmacovigilância (GFARM/NUVIG/Anvisa) e a Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia (GESEF/GGMED/Anvisa), apresentando dados em uma audiência pública realizada em 23 de fevereiro de 2011 com objetivo de justificar a

inviabilidade da comercialização dos medicamentos anorexígenos não apresentarem segurança em seu uso (BRASIL, 2011).

No ano de 2009 foram registradas 37 notificações de ocorrências de aumento da pressão arterial e arritmias cardíacas que ocasionalmente poderia estar ligadas ao uso do anorexígeno sibutramina, mesmo com orientação da Anvisa. Em março de 2010 e outubro de 2011 por meio da RDC nº. 13 e 52 novas medidas foram adotadas para controle de prescrição e dispensação de medicamentos à base de sibutramina. Em 2010 houve a transferência da substância da lista C1 para a lista B2 com base na portaria 344/98 do Ministério da Saúde. Em 2011 é feita a proibição da comercialização de alguns inibidores de apetite e também a adoção do termo de responsabilidade do prescritor para a prescrição da sibutramina. Em 2014, por meio de um decreto legislativo, o plenário do Senado aprova um projeto que suspende a resolução da Anvisa que proibia a comercialização de anorexígenos a base de anfetamina, com ampla votação, o mesmo projeto já havia sido aprovado pela Câmara dos Deputados em abril do mesmo ano (CAMPOS et al., 2018).

Em setembro de 2014, foi publicada a RDC nº. 50/2014, invalidando a RDC nº. 52/2011, que dispõe sobre as medidas de controle de comercialização, prescrição e dispensação de medicamentos contendo as substâncias anfepramona, femproporex, mazindol e sibutramina, seus sais e isômeros, aprovando o regulamento técnico porém, o registro de medicamentos contendo essas substâncias só será concedido mediante apresentação de informações que confirmem a segurança e eficácia (BRASIL, 2014).

No ano de 2017, por meio do projeto de lei 2431/2011 de autoria do deputado Felipe Bornier (PROS-RJ), é aprovado na câmara dos deputados a autorização para a produção, comercialização e o consumo, sob prescrição médica, os anorexígenos sibutramina, anfepramona, femproporex e mazindol, sob sanção no dia 23 de junho de 2017 pelo presidente da república em exercício Deputado Rodrigo Maia, transformando-se na lei federal 13.454 (BRASIL, 2017).

4.4 CLASSIFICAÇÃO FARMACOLÓGICA

A terapia farmacológica da obesidade consiste em uma prevenção secundária na progressão da doença, sendo necessária de forma concomitante uma modificação

nos hábitos de vida, a fim de evitar complicações e a possível recuperação do peso. Vale salientar que não há medida farmacológica a longo prazo que não necessite de mudança do estilo de vida e a terapia não deve ser utilizada em casos de ausências de medidas não farmacológicas (ABESO, 2016).

Entre as classes farmacológicas dos anorexígenos, destacam-se as seguintes conforme o quadro 2:

Quadro 2: Classificação farmacológica.

Modo de ação	Agente farmacológico
Catecolaminérgicos	Femproporex, anfepramona, mazindol
Serotoninérgicos	Fluoxetina, sertralina
Catecolaminérgicos + Serotoninérgicos	Sibutramina
Termogênicos	Efedrina, metilxantinas (cafeína, teofilina, aminofilina)
Inibidor da absorção de gorduras	Orlistate
Antagonista seletivo de CB-1 (sistema endocanabinoide)	Rimonabanto

Fonte: OLIVEIRA et al., 2009.

4.5 FÁRMACOS CATECOLAMINÉRGICOS

Os fármacos catecolaminérgicos possuem propriedades simpaticomiméticas e estimulantes, e agem em torno das três catecolaminas (noradrenalina, adrenalina e dopamina), inibindo ou estimulando a liberação de um ou mais desses neurotransmissores. Tais medicamentos reduzem o apetite e diminuem a ingestão de alimentos (OLIVEIRA et al., 2009).

4.5.1 Femproporex

Este fármaco foi criado para auxiliar no tratamento da obesidade moderada a grave, seus efeitos se parecem com a dextroanfetamina pelo fato do femproporex ter sido sintetizado a partir de modificações químicas envolvidas na dextroanfetamina, a fim de chegar ao efeito anorexígeno e não estimulante, chegando a crer que no início o fármaco estaria livre dos efeitos estimulantes que as anfetaminas causam (COSTA; DUARTE, 2017). Os medicamentos noradrenérgicos apresentam vários mecanismos, uma explicação sobre a inibição do apetite é o aumento ou manutenção do transporte

de leptina, um hormônio que regula o controle sobre o apetite, com a maior concentração de leptina no cérebro ocorre a diminuição do apetite (BRASIL, 2011). É convertido em anfetamina in vivo rapidamente e sua detecção na urina pode ser feita em até 60 horas após a ingestão, as anfetaminas são positivas em um teste de triagem na urina com concentrações a partir de 1,0 ng/mL, uma dose diária pequena de 10 mg do femproporex acarreta uma detecção de anfetamina em um prazo de 3 horas a partir da ingestão, chegando a níveis urinários máximos superiores a 4,0 ng/mL (GONÇALVES et al., 2013).

4.5.2 Mecanismo de ação

Classificado como agente dopaminérgico de ação indireta, o femproporex na fenda pré-sináptica age estimulando ou inibindo a receptação neuronal de noradrenalina e dopamina. É identificado como um anorexígeno de estimulação central atuando nas vesículas pré-sinápticas, aumentando a liberação de neurotransmissores com inibição da receptação de dopamina no centro de alimentação, no hipotálamo lateral (BRASIL, 2011). Como resultado final, uma concentração maior de dopamina ocorre na fenda sináptica, a dopamina interage com D1 e D2 iniciando uma série de eventos modificando a atividade neural e o comportamento de expressão (TEODORAK et al., 2015).

4.5.3 Efeitos terapêuticos e efeitos indesejáveis

A ação anorexígena se dá pela ação no centro de controle hipotalâmico, em mecanismo catecolaminérgico, causando aumento na liberação de catecolaminas nos terminais neurais e/ou inibição na recaptação. Como resultado, seu efeito psicoestimulante suprime o apetite reduzindo de forma voluntária a ingesta de alimentos e reduzindo a atividade do trato gastrointestinal (MARCON et al., 2016).

Como efeitos centrais, causam estimulação locomotora, estado de excitabilidade, euforia, comportamento estereotipado e anorexia, em doses moderadas induzem a sensação de bem estar, aumento na concentração e interlocução e aperfeiçoamento psicomotor (KONFLANZ; SILVA; DALLANGNOL, 2014).

Entre os efeitos indesejáveis causados pelo uso do femproporex há relatos de ansiedade, insônia, alucinações, tremores, confusão mental e agitação. Pode ocasionar também sintomas de depressão, náuseas, cefaleia, disforia e fadiga (ESPOSTI, 2017). Pode originar efeitos cardiovasculares severos como aumento da pressão sanguínea e redução da frequência cardíaca, arritmias e taquicardia. Alguns fatores como ambiente, dose e usuário podem influenciar também em casos de agressividade, respostas defensivas e sentimentos de fuga (MARCON et al., 2016). Hipertensão pulmonar, alteração de libido, calafrios, vertigens, palidez e xerostomia também são relatados como efeitos indesejáveis (COSTA; DUARTE, 2017).

4.5.4 Posologia e contraindicações

Conforme o art. 3º da RDC nº 50/2014, a dose diária recomendada (DDC) sobre a prescrição do femproporex é de 50,0 mg/dia (BRASIL, 2014). As doses podem variar entre 25-50 mg, com a posologia de 1 a 2 vezes ao dia (NEGRÃO et al., 2005).

O femproporex tem contraindicação em pacientes que apresentam hipertensão na forma grave e descontrolada, insuficiência cardíaca e histórico de doenças cardiovasculares, glaucoma e doenças psiquiátricas (OLIVEIRA et al., 2009).

4.6 Anfepramona

Originalmente, a anfepramona teve seu desenvolvimento voltado no tratamento da narcolepsia e em contradição, no tratamento de crianças com quadro de hipercinesia. Contudo, em função do seu efeito colateral de diminuir o apetite, passou a ter seu uso voltado como fármaco anorexígeno. A anfepramona (dietilpropiona) é um derivado da β -fenetilamina atuando no sistema nervoso central por meio de diversos mecanismos de ação (NACCARATO; LAGO, 2014).

4.6.1 Mecanismo de ação

A anfepramona tem vários mecanismos de ação que inclui diversos receptores como a adrenalina, serotonina, dopamina e noradrenalina. Sua obtenção se dá pelo aumento dos níveis sinápticos das monoaminas, aumentando sua liberação,

resultando na inibição na MAO (monoaminoxidase), favorecendo a síntese do neurotransmissor. Há também a inibição da recaptação de serotonina, em intensidade menor, em função da retirada do neurotransmissor de seu transportador pré sináptico típico (PEREIRA; DE SOUZA, 2017).

Tem sua atuação na fenda sináptica agindo na inibição da recaptação de noradrenalina e intensificando sua atuação com receptores pós sinápticos nos centros de alimentação e saciedade do hipotálamo, conseqüentemente, age diminuindo a fome (NACCARATO; LAGO, 2014). Os efeitos do aumento da atividade noradrenérgica causados pela anfepramona não se efetiva de forma seletiva, vindo a resultar em efeitos adrenérgicos a níveis centrais e periféricos (RADAELLI; PEDROSO; MEDEIROS, 2016).

4.6.2 Efeitos terapêuticos e efeitos indesejáveis

Em testes realizados em animais e também humanos foi atribuído ao uso da anfepramona o aumento do gasto energético, aumento na termogênese e aumento na atividade locomotora (GALAMBA, 2017). Possui efeito psicoestimulante na supressão do apetite, reduzindo a vontade de ingerir alimentos (OLIVEIRA et al., 2009). A eficácia da anfepramona é tida como rápida (cerca de 20 semanas), mas em função da tolerância adquirida não se obtêm respostas em longo prazo. Evidências de dependência psíquica são relatadas, mas sem ocorrências de síndrome de abstinência, porém, relatos indicam que cerca de 5% dos usuários evoluem para a dependência de forma completa (NACCARATO; LAGO, 2014).

Devido seu potencial de abuso alguns efeitos indesejáveis são evidenciados como insônia, arritmias cardíacas, náuseas, hipertensão arterial, dor abdominal, xerostomia, euforia, vômitos e diminuição da libido (COSTA; DUARTE, 2017). O uso da anfepramona também pode causar reações adversas graves como hipertensão pulmonar primária, agranulocitose, isquemia cerebral e acidente vascular cerebral. Quadros de psicose podem surgir posteriormente a suspensão do uso do fármaco, em função de desequilíbrios no sistema dopaminérgico, como também quadros depressivos (BRASIL, 2011).

4.6.3 Posologia e contraindicações

De acordo com a RDC nº 50/2014, a dose diária recomendada para a anfepramona é de 120 mg/dia (BRASIL, 2014). O fármaco atinge seu pico plasmático em 2 horas após a ingestão, sendo recomendado sua administração 1 hora antes das refeições para retardo da fome e evitar hipoglicemia no usuário (BORSATO et al., 2008). As doses podem variar entre 40-120 mg/dia, com ingestão do fármaco 1 a 2 vezes ao dia (NEGRÃO et al., 2005).

Pacientes com idade inferior a 40 anos devem ficar atentos sobre alguns fatores como histórico de doenças cardiovasculares, tabagismo, dislipidemias e uso de substâncias simpatomiméticas, sendo lícitas ou ilícitas. Há estudos de casos na literatura sobre a relação do uso da anfepramona e o risco de infarto agudo do miocárdio. A ação simpatomimética do fármaco pode causar vasoconstrição coronariana, espasmos vasculares e induzir a um infarto isquêmico (GUEDES, 2011; NACCARATO; LAGO, 2014;).

4.7 Mazindol

Denominado como um composto tricíclico, o mazindol é mais um fármaco derivado anfetamínico utilizado no tratamento da obesidade. Recentemente, seu uso foi relatado para transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e narcolepsia, porém, ainda em fase de testes (KOEDA, 2017).

Sua ação anorexígena se dá por mecanismos catecolaminérgicos e é tido como eficaz no tratamento para perda de peso. O fármaco é o único aprovado no Japão para o uso contra a obesidade e seu consumo já atingiu níveis altos em vários países. É amplamente utilizado no quadro de obesidade em associação com dietas hipocalóricas (GONÇALVES et al., 2014).

4.7.1 Mecanismo de ação

O mecanismo de ação se dá pelo bloqueio da recaptação da serotonina e norepinefrina, além da inibição da dopamina. Essa ação acarreta o bloqueio da produção da secreção gástrica, favorecendo a diminuição

do apetite. Supõe-se que a ação do mazindol hipotalâmica provoque a anulação da vontade de ingerir alimentos, diminuindo a absorção de glicose e intensificando a atividade locomotora (GONÇALVES et al., 2014; COSTA; DUARTE, 2017).

4.7.2 Efeitos terapêuticos e efeitos indesejáveis

Estudos evidenciam a ação do mazindol sobre os neurotransmissores noradrenérgicos e dopaminérgicos inibindo a recaptação e também reduzindo a produção de insulina e do hormônio do crescimento. Outra ação relatada é o aumento da tetraiodotironina (hormônio tireoidiano), mas sem alteração do hormônio folículo-estimulante, angiotensina II, testosterona, taxa metabólica basal, renina e hormônio luteinizante (OLIVEIRA et al., 2009).

Entre os efeitos indesejáveis mais comuns causados pelo uso do mazindol estão: constipação, boca seca, irritabilidade, insônia, vertigem, sudorese, náusea, cefaleia e fraqueza. Pode causar distúrbios psíquicos, irritabilidade, efeitos cardiovasculares, impotência sexual e disúria, em função da ação simpatomimética indireta do fármaco (BRASIL, 2011).

4.7.3 Posologia e contraindicações

Segundo a RDC nº 50/2014, a dose diária recomendada para a utilização do mazindol é de 3 mg/dia (BRASIL 2014). A posologia indicada é de 1 a 3 mg, que pode ser administrada em 1 a 2 vezes ao dia (NEGRÃO et al., 2005).

O mazindol é contraindicado em pacientes com histórico de uso abusivo de medicamentos, doenças cardiovasculares, glaucoma, hipersensibilidade ao fármaco e pacientes com histórico de estado de euforia. Há risco de crises de hipertensão em pacientes que fizeram o uso de inibidores da MAO por 14 dias antes do início do tratamento com o mazindol, não sendo recomendada a utilização concomitante desses fármacos. Os riscos relacionados ao uso do mazindol superam os benefícios, tornando-se uma terapia inviável em longo prazo e não atendendo aos requisitos mínimos de eficácia e segurança (BRASIL, 2011).

4.8 FÁRMACOS SEROTONINÉRGICOS

De acordo com as variedades de análises farmacológicas que permitem o controle do peso corporal, a serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT) é conhecida pela ação como moduladora da ingestão de alimentos. A modulação dos fármacos serotoninérgicos oferecem provas concretas sobre vários mecanismos terapêuticos, com ação em várias enfermidades como dependência de substâncias, esquizofrenia e obesidade. Neste sentido, a atividade em receptores serotoninérgicos se faz pontual na ação anorexígena e de saciedade. O uso de fármacos pertencentes a classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) que tem sua atividade efetuada através do transportador de serotonina (SERT) evidencia o desempenho no controle do peso corporal e também na regulação do metabolismo da glicose (GARCIA-CÁRCELES et al., 2017; VERSTEEG et al., 2017).

4.8.1 Fluoxetina

A fluoxetina é caracterizada como um inibidor seletivo da recaptação de serotonina nos terminais pré-sinápticos, indicada no tratamento da depressão, transtorno obsessivo-compulsivo e bulimia nervosa, porém, seu uso no tratamento da obesidade não se efetiva de maneira formal, mas sim *off label*, a partir de estudos clínicos nos quais pacientes reduziram o peso durante a utilização do fármaco (SUPLICY, 2014; MACHADO, 2018). O termo *off label* está relacionado à utilização de um determinado medicamento com a finalidade diferente da qual é indicada, ou também com variação na dose e via de administração (TANEMURA et al., 2019).

A ação da fluoxetina no centro hipotalâmico induz a redução do apetite, menor ingestão calórica e em consequência resulta na diminuição do peso nos primeiros 6 a 12 meses de tratamento, porém, o peso perdido após o cessar do uso do fármaco geralmente é restabelecido (CALDEIRA, 2014; SANTOS; BELO, 2017).

4.8.2 Mecanismo de ação

A ação da fluoxetina se dá pela inibição potente e seletiva da recaptação de serotonina, potencializando a neurotransmissão serotoninérgica. Seu metabólito é caracterizado como ativo farmacologicamente e com ação prolongada (LOPES, 2015). A atividade desse fármaco, de forma geral, tanto age na inibição como também na recaptação da serotonina, retardando o apetite (OLIVEIRA et al., 2009). Estudos de Da Silva e colaboradores (2019) em ratos, sugeriram que a administração de fluoxetina demonstrou eficácia causando hipofagia, indução da saciedade por mais tempo e conseqüentemente a redução na alimentação.

4.8.3 Efeitos terapêuticos e efeitos indesejáveis

A fluoxetina tem ação dose-dependente na inibição de isoenzimas do citocromo P450 (CYP450), fazendo com que a administração do fármaco seja mais favorável ao aumento das concentrações do mesmo em níveis plasmáticos e a possibilidade de efeitos colaterais. Possui absorção de forma rápida, a influência de metabolismo de primeira passagem é menor em relação a outros ISRS. A ligação a proteínas plasmáticas é do tipo forte e pode interferir no metabolismo de outros fármacos, pela ação no CYP450. É descrita como um pró fármaco que, após sofrer metabolização, dá origem ao metabólito norfluoxetina, responsável por seus efeitos farmacológicos. A fluoxetina tem sido útil no tratamento da depressão em obesos e comorbidades relacionadas, como por exemplo a apneia do sono, uma vez que o fármaco tem efetividade na redução do sono REM em ocorrência da apneia obstrutiva (MANCINI; HALPERN, 2006; LOPES, 2015; KINOSHITA et al., 2018).

Na literatura são relatados como efeitos indesejáveis em relação ao uso da fluoxetina algumas reações como convulsões, risco aumentado de quedas, sangramento gastrointestinal e distúrbios em relação ao controle da diabetes (DENNIS et al., 2019). Sintomas como distúrbios do sono, redução da libido, amnésia, xerostomia e sudorese também são descritos (MANCINI; HALPERN, 2006). Cefaleia, dificuldade na coordenação motora e tremores também estão relacionados ao uso da fluoxetina (LOPES, 2015).

4.8.4 Posologia e contraindicações

De acordo com dados da Sociedade Brasileira de Diabetes (2016), a dose usual recomendada da fluoxetina é de 20 a 60 mg/dia.

A fluoxetina é contraindicada na gravidez, lactação e hipersensibilidade ao fármaco (DA FONSECA PRIETSCH, 2015). Pacientes com risco de suicídio devem ser monitorados durante o tratamento com o fármaco, pelo risco de exacerbação dos sintomas. Indivíduos diabéticos devem utilizar a fluoxetina com cautela, uma vez que o medicamento pode alterar o controle glicêmico. Em associação com inibidores da monoaminoxidase, pode causar síndrome neuroléptica maligna (RODRIGUEZ; FAJARDO, 2018).

4.9 Sertralina

A sertralina é um fármaco pertencente também ao grupo dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, indicada no tratamento da depressão, possui efeitos antidepressivos e ansiolíticos. Sua utilização também é recomendada em enfermidades como transtorno do pânico, transtorno disfórico pré-menstrual, transtorno obsessivo-compulsivo e fobia social (SANTOS; SILVA; MODESTO, 2019). Sua biotransformação se dá pela ação das enzimas do CYP450, principalmente a CYP2D6 e CYP2C9 (COUTO; CHRISTOFF, 2017). Apresenta meia-vida de 26 horas e farmacocinética linear, ou seja, sua concentração é proporcional à dose administrada (MOURA, 2014; LOPES, 2015). Seu uso, assim como a fluoxetina, não é indicado para o tratamento da obesidade, sendo utilizado como *off label* e sua eficácia não é mantida em longo prazo no emagrecimento, sendo restrito ao tratamento da depressão e em casos de bulimia nervosa (OLIVEIRA et al., 2009).

4.9.1 Mecanismo de ação

A sertralina possui mecanismo de ação semelhante à fluoxetina, agindo na inibição da recaptação de serotonina, aumentando a concentração do neurotransmissor na fenda sináptica para então atuar em receptores pós-sinápticos

excitatórios (COUTO; CHRISTOFF, 2017). O fármaco chega a atingir 98% de ligação à proteínas plasmáticas e é metabolizado no fígado em desmetilsertralina (MOURA, 2014; CUOMO et al., 2018). Sua ação seletiva a nível central na recaptação de serotonina, faz com que o caracterize como um inibidor específico a nível da terminação nervosa pré-sináptica, potencializando a transmissão serotoninérgica, favorecendo a perda de peso (OLIVEIRA et al., 2009).

4.9.2 Efeitos terapêuticos e efeitos indesejáveis

Em comparação com outros inibidores da recaptação de serotonina, a sertralina possui menos efeitos cardiovasculares e sedativos, em decorrência da sua baixa afinidade com receptores histaminérgicos, colinérgicos e noradrenérgicos (MANDRIOLI; MERCOLINI; RAGGI, 2013). A resposta clínica ao tratamento se dá em 3 a 4 semanas, sendo necessárias alterações neuronais para obtenção da resposta clínica (VON WERNE BAES; JURUENA, 2017).

Entre os efeitos indesejáveis descritos na literatura estão: sudorese, inquietação, ansiedade, náuseas, dor epigástrica, vômitos, diarreia, diminuição do apetite, diminuição da libido, insônia, tonturas e tremores (VON WERNE BAES; JURUENA, 2017). As células do trato gastrointestinal utilizam mais serotonina do que outros órgãos, acarretando maiores efeitos adversos nessa região (LOPES, 2015).

4.9.3 Posologia e contraindicações

A dose diária recomendada do uso da sertralina é de 50 a 200 mg, porém, há relatos de pacientes que apresentaram irritabilidade quando submetidos a esta posologia (MOURA, 2014).

As contraindicações são semelhantes às da fluoxetina, sendo a sertralina contraindicada na gravidez, lactação e hipersensibilidade ao fármaco. É necessário o monitoramento do paciente com risco de suicídio durante o tratamento, como também cautela no uso do fármaco em pacientes diabéticos pelo risco de alteração do controle glicêmico (RODRIGUEZ; FAJARDO, 2018).

4.10 FÁRMACOS CATECOLAMINÉRGICOS E SEROTONINÉRGICOS

Os fármacos caracterizados como catecolaminérgicos e serotoninérgicos, tem ação tanto na serotonina quanto nas catecolaminas, em especial a noradrenalina. Dentro desse grupo pode-se destacar a sibutramina, fármaco de grande destaque no tratamento da obesidade (OLIVEIRA et al., 2009).

4.10.1 Sibutramina

Primeiro fármaco desenvolvido para o tratamento da obesidade, a sibutramina inicialmente foi direcionada como antidepressivo, porém, após testes, foi possível comprovar a atividade anorexígena (COSTA; DUARTE, 2017). É caracterizada como uma amina terciária e foi o primeiro agente farmacológico destinado ao tratamento para perda de peso, atuando na inibição da recaptção da serotonina e noradrenalina nos centros hipotalâmicos diminuindo a ingestão de alimentos e em alguns indivíduos pode aumentar a termogênese (DUTRA; BALDANÇA; FRITZEN, 2013). Alguns estudos consideram também que a sibutramina também pode melhorar o perfil lipídico dos pacientes e em conjunto com a diminuição do peso ocasionada pelo uso do medicamento, pode ser uma grande aliada no combate a comorbidades associadas à obesidade (CAMPOS et al., 2018).

4.10.2 Mecanismo de ação

O fármaco bloqueia a ação dos receptores pré-sinápticos de noradrenalina e de 5-HT nos centros de alimentação e saciedade hipotalâmicos, o que ocasiona a diminuição da fome em decorrência da potencialização dos efeitos anorexígenos desses neurotransmissores no SNC (NACCARATO; LAGO, 2014). Seu efeito farmacológico se dá pela ação dos seus metabólitos amino secundário (M1) e primário (M2) que atuam na recaptção de noradrenalina, serotonina e dopamina. O composto original, a sibutramina, é um inibidor com bastante potência na recaptção de serotonina e o M1 e M2 em ação no tecido cerebral humano inibem também a

recaptação de dopamina, porém, com um efeito 3 vezes menor comparado a recaptação de serotonina ou noradrenalina (DUTRA; SOUZA; PEIXOTO, 2015).

4.10.3 Efeitos terapêuticos e efeitos indesejáveis

O diferencial na sibutramina se dá pela ação sacietógena, ocasionando a diminuição da ingestão alimentar, pelo aumento da saciedade, aumento do gasto energético e aumento da termogênese, resultando em perda de peso nos usuários do medicamento, como também na diminuição nas taxas de colesterol total, LDL, triglicerídeos e hemoglobina glicosilada (SILVA; MAGALINI; SANTOS, 2018). Os indivíduos que fazem uso do fármaco conseguem uma perda média de peso em torno de 10kg. Essa perda começa a ser aparente em torno de seis meses após o início do tratamento (OLIVEIRA et al., 2009).

Os efeitos indesejáveis mais comuns são: xerostomia, hipertensão, constipação, taquicardia, fadiga, dor de cabeça, anorexia e insônia (DUTRA; BALDANÇA; FRITZEN, 2013). A sibutramina pode aumentar o risco de complicações cardiovasculares em pacientes que possuem risco ou histórico, como por exemplo infarto no miocárdio (SILVA; MAGALINI; SANTOS, 2018). Alguns sintomas psíquicos são relatados na literatura associados ao uso da sibutramina como delírios, depressão, atraso psicomotor acentuado, distúrbios do comportamento e paranoia (VARGAS et al., 2018).

4.10.4 Posologia e contraindicações

A dose inicial recomendada no tratamento com sibutramina é de 10mg/dia, em casos de que a perda de peso seja alcançada com essa posologia em quatro semanas, a dose geralmente é aumentada para 15mg/dia (DUTRA; BALDANÇA; FRITZEN, 2013).

O risco cardiovascular se torna um fator preocupante diante da utilização da sibutramina. Estudos demonstram que uma dose de 10 a 15 mg/dia do fármaco pode aumentar a pressão arterial em 2 a 4 mmHg, como também o aumento entre 4 a 6 batimentos por minuto, em relação a frequência cardíaca. É recomendado que indivíduos hipertensos tenham cautela com o uso do fármaco, monitorando a pressão

arterial a cada duas semanas, durante os primeiros seis meses, quatro semanas nos três meses seguintes e três meses ao final do tratamento. É contraindicada em pacientes que possuem doença arterial coronariana ou periférica, acidente vascular cerebral e hipertensão arterial descontrolada. Não é indicada para indivíduos que possuem doenças relacionadas ao sistema nervoso central (LIMA et al., 2018).

4.11 FÁRMACOS TERMOGÊNICOS

A termogênese é um mecanismo em que ocorre a conversão de calorias em energia térmica para o equilíbrio do organismo. A obesidade é resultado também de defeitos em relação a termogênese e regulação, em razão disso, algumas substâncias são utilizadas para auxiliar esse processo com ação estimulante (STOHS; BADMAEV, 2016). A ação farmacológica no sistema nervoso simpático, importante na regulação do consumo e gasto energético, ocorre através da estimulação de subtipos de receptores beta-adrenérgicos 1, 2 e 3, onde o beta 3 é o mediador do efeito farmacológico durante o tratamento crônico, em função da baixa regulação dos receptores beta 1 e beta 2 (ESPINOZA, 2018).

4.11.1 Efedrina

A efedrina é um composto pertencente ao grupo das fenilpropanolaminas e sua ação se dá pela estimulação da liberação de noradrenalina. Modificações em sua estrutura causam um aumento na sua estimulação periférica e também diminuem sua ação central em receptores adrenérgicos, acarretando em uma estimulação não seletiva do sistema nervoso simpático, com ação nesses receptores, ocasionando a termogênese (OLIVEIRA et al., 2009).

4.11.2 Mecanismo de ação

Substâncias termogênicas como a efedrina apresentam diversos mecanismos de ação que se resumem a um efeito, a liberação de norepinefrina e epinefrina, com ação direta em receptores adrenérgicos. Por meio do efeito indireto, a norepinefrina e a epinefrina agem em receptores beta adrenérgicos, beta-1 e beta-2, afim de

promover efeitos cardiovasculares e interagindo com receptores beta-3-adrenérgicos para favorecer a termogênese (STOHS; BADMAEV, 2016). Em associação com metilxantinas (como a cafeína), pode aumentar a duração da atividade da norepinefrina (MANCINI; HALPERN, 2006).

4.11.3 Efeitos terapêuticos e efeitos indesejáveis

A efedrina possui a capacidade de aumentar o gasto energético e promover a perda de peso, auxiliando a liberação neuronal simpática de norepinefrina e epinefrina, com efeitos excitatórios no sistema cardiovascular (STOHS; BADMAEV, 2016).

Alguns possíveis efeitos indesejáveis atribuídos ao uso da efedrina no tratamento da obesidade são efeitos no sistema cardiovascular e sistema nervoso central. Pode causar também dores de cabeça, insônia, ansiedade, tonturas, sudorese, xerostomia, sede e tremores (OLIVEIRA; FILHO; MELO, 2017).

4.11.4 Posologia e contraindicações

A dose diária recomendada da efedrina é de 75 mg/dia. Mancini e Halpern (2006) descrevem um estudo em que pacientes obesas foram submetidas a doses diárias de 60 mg de efedrina durante 12 semanas, o que resultou em aumento da taxa metabólica, porém em taxas mais altas de 150 mg/dia por 30 dias resultou em perda de peso significativa neste grupo.

Por ser um composto simpatomimético, pode promover taquicardia e alterações na pressão arterial, tornando-se um fármaco que exige cautela no uso. Em razão disso, a efedrina deve ser evitada e não é recomendada a pacientes com risco de acidente vascular cerebral, pois seu uso pode acarretar este tipo de enfermidade na forma hemorrágica (OLIVEIRA et al., 2009).

4.12 Cafeína

Composto do tipo alcaloide, a cafeína pertence ao grupo das metilxantinas. É considerada uma das substâncias mais consumidas, estando presentes em diversos alimentos como o café, chocolate, chá, guaraná e erva mate (GOMES et al., 2014). Seu uso no tratamento da obesidade se dá pelo fato do composto aumentar a lipólise após a ingestão, porém, alguns estudos evidenciam que o efeito termogênico e lipolítico da cafeína é mais efetivo em indivíduos que não apresentam obesidade do que em indivíduos obesos (RADAELLI; PEDROSO; MEDEIROS, 2016).

4.12.1 Mecanismo de ação

Um dos mecanismos de ação da cafeína se dá pela ligação e inibição dos receptores da adenosina A1 e A2, onde a inibição de A1 favorece a ativação da adenilato ciclase, ocasionando o aumento do 3'5' monofosfato de adenosina (AMPC) e da atividade da proteína quinase A, resultando na estimulação do sistema nervoso central (STOHS; BADMAEV, 2016). Ocorre também a estimulação da liberação de epinefrina pela cafeína, que atua como antagonista dos adenina-receptores nos adipócitos, aumentando os níveis intracelulares do AMPC, ativando a lipase, favorecendo a lipólise e liberação de ácidos graxos livres na circulação (RADAELLI; PEDROSO; MEDEIROS, 2016).

4.12.2 Efeitos terapêuticos e efeitos indesejáveis

A cafeína sendo um composto lipossolúvel, é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal e metabolizada no fígado pelo citocromo P450, resultando em três metabólitos: paraxantina, teofilina e teobromina (RADAELLI; PEDROSO; MEDEIROS, 2016; SILVESTRE; GIANONI; PEREIRA, 2018). À sua utilização, também são atribuídos alguns feitos como: melhora do comportamento cognitivo, melhora do humor, diminuição do cansaço e aumento do estado de alerta (SILVESTRE; GIANONI; PEREIRA, 2018).

Os principais efeitos indesejáveis relatados são: insônia, agitação, sudorese, náuseas e irritabilidade (OLIVEIRA; FILHO; MELO, 2017). Quadros de euforia,

ansiedade e desconforto gastrointestinal, depressão e irritação da mucosa gástrica também são descritos na literatura (GOMES et al., 2014).

4.12.3 Posologia e contraindicações

A dose recomendada para a cafeína é de 100 a 300 mg ao dia. Essa dosagem é considerada segura e sem efeitos indesejáveis graves (OLIVEIRA et al., 2009; STOHS; BADMAEV, 2016).

Pacientes com hipertensão arterial devem ter cautela no uso da cafeína, pelo risco de elevação da pressão, como também indivíduos com arritmias cardíacas, em função de possível elevação nos batimentos cardíacos (OLIVEIRA et al., 2009). Suplementos à base de cafeína não devem ser consumidos por gestantes, crianças e idosos (CASAGRANDA; VICENZI, 2016).

4.13 FÁRMACOS INIBIDORES DA ABSORÇÃO DE GORDURAS

Dentro desse grupo destaca-se o Orlistate, um inibidor de lipases gástricas e pancreáticas que atua no lúmen intestinal (COSTA; DUARTE, 2017). Sua atividade se dá pela inibição da lipase pancreática, enzima responsável pela quebra de triglicerídeos no intestino, que em decorrência da inibição permite que os triglicerídeos sejam excretados sem serem digeridos previamente (SOUZA et al., 2017).

4.13.1 Orlistate

O orlistate foi criado a partir de uma substância, a lipstatina, presentes em fungos (*Streptomyces toxytricini*), em 1999 pela Hoffmann-LaRoche com indicação terapêutica para a obesidade mórbida, sendo um análogo da tetra-hidrolipstatina, atuando como inibidor de lipases gastrintestinais por ligação covalente em sítios ativos das lipases. É o único fármaco da classe aprovado para o emagrecimento, com ação em até 30% na hidrólise de triglicerídeos, reduzindo significativamente a absorção de gorduras (RADAELLI; PEDROSO; MEDEIROS, 2016).

4.13.2 Mecanismo de ação

Sua ação ocorre em lipases gastrintestinais e pancreáticas, funcionando como um potente inibidor. As lipases são catalizadoras das remoções hidrolíticas em ácidos graxos dos triglicerídeos, resultando em ácidos graxos livres e monoglicerídeos. O orlistate se liga através de uma ligação covalente, irreversível aos sítios ativos das lipases, permitindo que um terço dos triglicerídeos sejam excretados sem sofrer digestão, não sendo submetidos a absorção no intestino delgado e sendo eliminados nas fezes (OLIVEIRA et al., 2009).

4.13.3 Efeitos terapêuticos e efeitos indesejáveis

O uso do orlistate é relacionado a perda de peso por meio de reduções expressivas na pressão arterial sistólica e diastólica. A utilização do fármaco em combinação com restrições calóricas-gordurosas demonstra perda de peso em indivíduos obesos não diabéticos, reduções insulínêmicas e reduções da glicemia. Sem efeito a nível central, se torna uma escolha considerável em pacientes com distúrbios psíquicos e que fazem uso de medicamentos antidepressivos (SOUZA et al., 2017). Por não possuir efeitos em circuitos neuronais reguladores do apetite, menos de 1% do fármaco é absorvido. Seu efeito farmacológico é demonstrado através da quantidade de gordura expelida nas fezes, estimulando ao usuário um menor consumo de alimentos ricos em gorduras (OLIVEIRA et al., 2009).

Entre os efeitos indesejáveis causado pelo uso do medicamento destacam-se esteatorreia (fezes oleosas), aumento de evacuações, flatulências, urgência fecal, dor abdominal e diminuição na absorção de vitaminas, em destaque as lipossolúveis (A, D, E, K) (OLIVEIRA et al., 2009).

4.13.4 Posologia e contraindicações

A posologia recomendada para o orlistate é de 120 mg/dia, justamente com as refeições (RADAELLI; PEDROSO; MEDEIROS, 2016).

O orlistate é contraindicado para pacientes que possuem insuficiência hepática, síndrome da má-absorção crônica, colestases e doenças pancreáticas

(OLIVEIRA et al., 2009). Usuário de orlistate devem ter monitoramento profissional caso estejam fazendo o uso concomitante de ciclosporinas, anticoagulantes orais, levotiroxina, antiepiléticos e amiodarona, em razão do orlistate interferir nos níveis plasmáticos desses fármacos, sendo recomendado um maior espaço de tempo entre as tomadas (RADAELLI; PEDRODO; MEDEIROS, 2016).

4.14 O USO DOS FÁRMACOS ANTAGONISTAS SELETIVOS DE CB-1

Em função da descoberta de receptores canabinoides específicos foi permitido a introdução de antagonistas seletivos, relacionando-o com o receptor CB-1. Essa descoberta permitiu que estudos mais detalhados relacionassem a atividade do receptor CB-1 como fundamental no controle do apetite, metabolismo periférico e na regulação do peso (VIEIRA, 2015).

O sistema endocanabinoide é um modulador de grande importância na ingestão energética, em decorrência da regulação exercida na ação de mediadores anorexígenos em diversas áreas do hipotálamo. Sua atividade executada no tecido adiposo controla a lipogênese, sendo importante no controle do peso corporal e regulação das alterações metabólicas, uma vez que, receptores CB-1 são encontrados em tecido adiposo branco e sob efeito de estimulação aumentam a expressão da lipase lipoproteica e reduzem a da adiponectina (OLIVEIRA et al., 2009).

4.14.1 Rimonabanto

O rimonabanto é um fármaco que foi desenvolvido pela Sanofi-Aventis e aprovado pela Agência Europeia de Avaliação de Produtos Medicinais em junho de 2006. Classifica-se como um 1,5-diaril derivado pirazol, representando o protótipo antagonista seletivo CB-1. Possui efeitos benéficos em relação ao tratamento da obesidade, tabagismo e síndrome metabólica. Apesar dos efeitos benéficos em relação ao uso do rimonabanto na obesidade, a ANVISA suspendeu a venda e a manipulação do fármaco no Brasil em 2006, por meio da publicação da RDC nº. 2.784, de 25 de agosto de 2006, sendo liberada no ano seguinte pela publicação da RDC nº. 1.574, de 05 de junho de 2007. Em decisão final, a ANVISA interrompeu de

forma definitiva a venda e manipulação do rimonabanto no Brasil (VILLA; PERASSOLO; SUYENAGA, 2015).

4.14.2 Mecanismo de ação

A ação do rimonabanto se deve ao bloqueio, de forma seletiva, dos receptores CB-1 no cérebro e órgãos periféricos como fígado e o tecido adiposo intra-abdominal, reduzindo a hiperativação do sistema endocanabinoide (OLIVEIRA et al., 2009). Em razão desse mecanismo, o rimonabanto diminui a ativação aumentada do sistema endocanabinoide endógeno, a nível central e periférico, reduzindo o comportamento alimentar, na regulação da secreção hormonal dos adipócitos, consequentemente aumentando a saciedade e acarretando a perda de peso (NEGREIROS et al., 2011).

4.14.3 Efeitos terapêuticos e efeitos indesejáveis

Os efeitos causados pelo uso do rimonabanto são destacados em alterações metabólicas como diminuição de sintomas relacionados à síndrome metabólica, redução na doença cardiovascular associada a fatores de risco, diminuição da glicemia em jejum, diminuição da proteína C-reativa e redução na adiponectina. Também é descrita a melhora nos níveis de triglicerídeos e HDL-C (VILLA; PERASSOLO; SUYENAGA, 2015).

Os efeitos indesejáveis reportados ao uso do rimonabanto são: irritabilidade, tensão, náuseas, tonturas, nervosismo, agitação, dores de cabeça, insônia, diarreia e pesadelos. São descritos também efeitos indesejáveis gastrintestinais, uma vez que o rimonabanto pode afetar o controle da motilidade intestinal (VILLA; PERASSOLO; SUYENAGA, 2015).

4.14.4 Posologia e contraindicações

A dose diária recomendada para o rimonabanto no tratamento da obesidade é de 20 mg/dia (VILLA; PERASSOLO; SUYENAGA, 2015).

O rimonabanto possui contraindicação para pacientes que possuem depressão ou fazem uso de antidepressivos, pelo fato de ocasionar piora no quadro

depressivo, como também risco de suicídio e distúrbios psíquicos (OLIVEIRA et al., 2009).

5 O PAPEL DO FARMACÊUTICO NO TRATAMENTO DA OBESIDADE

O farmacêutico na atualidade tem destacado seu papel no cuidado à saúde e atenção ao paciente, sendo o profissional mais capacitado acerca dos medicamentos e suas informações, contribuindo para eficácia no tratamento e na minimização de erros durante o uso dos fármacos. Na terapia da obesidade, auxilia em equipe multiprofissionais, na melhor efetividade do tratamento, na dispensação e controle dos fármacos, na prevenção de reações adversas a medicamentos e na segurança e eficácia, afim de promover a promoção e recuperação da saúde. Sua função não deve ser somente garantir ao paciente a perda de peso, mas também proporcionar a melhoria da qualidade de vida do usuário (RADAELLI; PEDROSO; MEDEIROS, 2016).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, a obesidade tem se destacado como um dos maiores problemas globais em saúde, com perspectivas de números epidemiológicos altos da patologia, sendo uma grande preocupação à nível de qualidade de vida das pessoas. Diversas formas de tratamento para promoção do emagrecimento são encontradas, desde dietas “milagrosas” a terapias medicamentosas de risco, com finalidade de perda de peso. Os fármacos antiobesidade fazem parte de uma terapia complexa, sendo que muitas vezes o risco que podem expor ao paciente torna-se alto na viabilização do tratamento. Alguns fármacos tem sua ação em conjunto, favorecendo a perda de peso corporal e atuando em possíveis comorbidades interligadas ao excesso de peso. É considerável que a efetividade da maioria dos fármacos antiobesidade demonstra resultados, porém, a terapia medicamentosa não deve utilizada de forma isolada, sendo necessárias mudanças no estilo de vida como reeducação alimentar e a prática de exercícios físicos. Dessa forma, a participação do farmacêutico de maneira efetiva no acompanhamento farmacoterapêutico da obesidade assegura ao paciente menos riscos na utilização dos fármacos, frente à carência de informações sobre seus efeitos terapêuticos como também às possíveis reações que os fármacos possam vir a causar.

REFERÊNCIAS

AOYAMA, E. A.; MACEDO, W. L. R.; FREITAS, M. M.; SOUSA, J. G.; LEMOS, L. R. Genética e meio ambiente como principais fatores de risco para a obesidade/Genetics and the environment as major risk factors for obesity. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 1, n. 2, p. 477-484, 2018.

Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica Diretrizes brasileiras de obesidade 2016 / ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. – 4.ed. - São Paulo, SP. BAHIA, L.; ARAÚJO, D. V. Impacto econômico da obesidade no Brasil. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 13, n. 1, 2014.

BORSATO, D. M.; ZANETTI, C. C.; BORDINI, F.; KALEGARI, M.; ZANIN, S. M. W.; MIGUEL, M. D. O papel do farmacêutico na orientação da obesidade. **Visão Acadêmica**, v. 9, n. 1, 2008.

BRASIL. (2011). **Avaliação de eficácia e segurança dos medicamentos inibidores do apetite**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/2782895/Nota+t%C3%A9cnica+anorex%C3%ADgenos/16367d39-f947-40fe-a89f-65a51b465792> Acesso em 21 fev. 2019.

BRASIL. Resolução RDC nº 50 de 25 de setembro de 2014. Dispõe sobre as medidas de controle de comercialização, prescrição e dispensação de medicamentos que contenham as substâncias anfepramona, femproporex, mazindol e sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília**, 26 set. 2014. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/reprdc0050_25_09_2014.pdf/d04dec76-4dbb-4d04-a721-50bd191a1a9b?version=1.0 Acesso em 21 fev. 2019.

BRASIL. (2016). **Hábitos dos brasileiros impactam no crescimento da obesidade e aumenta prevalência de diabetes e hipertensão**. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/abril/17/Vigitel.pdf>. Acesso em 13 fev. 2019.

BRASIL. Congresso. Câmara dos Deputados. Câmara aprova autorização para produção e comércio de remédios para emagrecer. Brasília, 20 jun. 2017. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/camaranoticias/noticias/SAUDE/536583-CAMARA-APROVA-AUTORIZACAO-PARA-PRODUCAO-E-COMERCIO-DE-REMEDIOS-PARA-EMAGRECER.html> Acesso em 21 fev. 2019.

CALDEIRA, S. D. Terapêutica farmacológica para controlo da obesidade. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Monte de Caparica – Almada, Portugal. Dissertação de mestrado. 2014. 91 p.

CAMPOS, L. S.; OLIVEIRA, L. A.; SILVA, P. K. P.; PAIVA, A. M. R. Estudo dos efeitos da sibutramina. **Revista Uningá Review**, v. 20, n. 3, 2018.

CASAGRANDA, M.; VICENZI, K. Adequação da rotulagem de suplementos de cafeína para atletas em relação à legislação brasileira. **Revista Brasileira de Nutrição Esportiva**, v. 10, n. 60, p. 666-672, 2016.

CHISSINI, R. B. C.; OLIVEIRA, C. L.; GIANNINI, D. T.; KUSCHNIR, M. C. C. Obesidade na infância e adolescência: associação da inflamação e resistência à insulina com alterações metabólicas. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 14, n. 3, 2015.

CHOOI, Y. C.; DING, C.; MAGKOS, F. The epidemiology of obesity. **Metabolism**, p-06, 2018.

CIACCIA, M. C. C.; VIEIRA, A. M.; OLIVEIRA, H. N.; BONFIM, A. M. S.; SALATA, N. S.; ROSENBERGER, J.; DUIM, E. L.; RULLO, V. E. V. A alta prevalência de obesidade em adolescentes de escolas da rede municipal de Santos e fatores associados. **RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 12, n. 72, p. 486-494, 2018.

COSTA, A. M. J.; DUARTE, S. F. P. Principais Medicamentos Utilizados no tratamento da Obesidade e Vias de Ação: Uma Revisão Sistemática. **Id on Line REVISTA DE PSICOLOGIA**, v. 11, n. 35, p. 199-209, 2017.

CONTELLI, S. C.; FILHO, M. A. N. Obesidade. **Revista Uningá Review**, v. 3, n. 1, p. 1-1, 2017.

CORTEZ, A. C. L.; MARTINS, M. C. C. Indicadores antropométricos do estado nutricional em idosos: uma revisão sistemática. **Journal of Health Sciences**, v. 14, n. 4, 2015.

COUTO, C. A.; CHRISTOFF, A. O. Acompanhamento farmacoterapêutico em idosos de um de longa permanência em Curitiba-PR. **Cadernos da Escola de Saúde**, v. 2, n. 8, 2017.

CRUZ, A. C. S.; SANTOS, E. N. Avaliação do consumo de medicamentos para emagrecer em farmácias, no município de Ceres–Goiás, Brasil. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 11, n. 1, p. 402-409, 2013.

CUOMO, A.; MAINA, G.; NEAL, S. N.; MONTIS, G.; ROSSO, G.; SCHEGGI, S. Using sertraline in postpartum and breastfeeding: balancing risks and benefits. **Expert opinion on drug safety**, v. 17, n. 7, p. 719-725, 2018.

DA FONSECA PRIETSCH, R. Estudo da prescrição de antidepressivo fluoxetina no tratamento para a depressão na cidade de Pelotas. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 12, n. 2, p. 52-71, 2015.

DA SILVA, A. I.; BRAZ, G. R. F.; SILVA, S. C. A.; PEDROZA, A. A. S.; LIMA-JÚNIOR, N. C.; SILVA, T. L. A.; LAGRANHA, C. J. Body composition, biochemical, behavioral and molecular alterations in overfed rats after chronic exposure to SSRI. **Behavioural brain research**, v. 356, p. 62-70, 2019.

DENNIS, M.; MEAD, G.; FORBES, J.; GRAHAN, C.; HACKETT, M.; HANKEY, G. J.; INNES, K.; SANDERCOCK, P. Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. **The Lancet**, v. 393, n. 10168, p. 265-274, 2019.

DE SOUZA, E. B. Transição nutricional no Brasil: análise dos principais fatores. **Cadernos UniFOA**, v. 5, n. 13, p. 49-53, 2017.

DUTRA, R. L.; BALDANÇA, C. S.; FRITZEN, M. Perfil de venda da sibutramina. **Revista Eletrônica Estácio Saúde**, v. 2, n. 1, p. 11-18, 2013.

DUTRA, J. R.; SOUZA, S. M. F.; PEIXOTO, M. C. A influência dos padrões de beleza veiculados pela mídia, como fator decisório na automedicação com moderadores de apetite por mulheres no município de Miracema-RJ. **Revista Transformar**, n. 7, p. 194-213, 2015.

ESPOSTI, H. C. O Uso Abusivo de Anfetaminas por Estudantes Universitários. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**. Edição 04. Ano 02, vol. 01. p. 05-14, 2017.

ESPINOZA, M. M. Tratamiento farmacológico de la obesidad. **ARS MEDICA Revista de Ciências Médicas**, v. 26, n. 1, 2018.

FERENHOF, H. A.; FERNANDES, R. F. Desmistificando a revisão de literatura como base para redação científica: método SSF. **Revista ACB**, v. 21, n. 3, p. 550-563, 2016.

FERREIRA, A. A.; MENEZES, M. F. G.; TAVARES, E. L.; NUNES, N. C.; SOUZA, F. P.; ALBUQUERQUE, N. A. F.; PINHEIRO, M. A. M. Estado nutricional e autopercepção da imagem corporal de idosas de uma Universidade Aberta da Terceira Idade. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 17, n. 2, p. 289-301, 2014.

FERREIRA, A. P. S.; SZWARCOWALD, C. L.; DAMACENA, G. N. Prevalência e fatores associados da obesidade na população brasileira: estudo com dados aferidos da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, p. e190024, 2019.

FRANCO, R. R.; COMINATO, L.; DAMIANI, D. O efeito da sibutramina na perda de peso de adolescentes obesos. **Arquivo Brasileiro Endocrinologia e Metabolismo**, v. 58, n. 3, p. 243-50, 2014.

GALAMBA, M. A. F. Uso terapêutico e recreacional de anfetaminas e derivados: riscos e benefícios. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Monte de Caparica-Almada, Portugal. Dissertação de Mestrado. 96 p. 2017.

GARCÍA-CÁRCELES, J.; DECARA, J. M.; VÁSQUES-VILLA, H.; RODRÍGUEZ, R.; CODESIDO, E.; CRUCES, J.; BREA, J.; LOZA, M. I.; ALÉN, F.; BOTTA, J.; MCCORMICK, P. J.; BALLESTEROS, J. A.; BENHAMÚ, B.; FONSECA, F. R.; LÓPEZ-RODRÍGUEZ, M. L. A positive allosteric modulator of the serotonin 5-HT_{2C} receptor for obesity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, n. 23, p. 9575-9584, 2017.

- GOMES, C. B. V.; BARRETO, A. F. C. S.; ALMEIDA, M. M.; MELLO, A. O. T.; IDE, B. N.; SANTOS, C. P. C. Uso de suplementos termogênicos à base de cafeína e fatores associados a qualidade de vida relacionada à saúde em praticantes de atividade física. **RBPFX-Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício**, v. 8, n. 49, p. 695-704, 2014.
- GONÇALVES, C. L.; REZIN, G. T.; FERREIRA, G. K.; JEREMIAS, I. C.; CARDOSO, M. R.; VALVASSORI, S. S.; MUNHOOZ, B. J. P.; BORGES, G. D.; BRITOT, B. N.; LEFFA, D. D.; ANDRADE, V. M.; QUEVEDO, J.; STRECK, E. L. Effects of acute and chronic administration of fenproporex on DNA damage parameters in young and adult rats. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 380, n. 1-2, p. 171-176, 2013.
- GONÇALVES, C. L.; SCAINI, G.; REZIN, G. T.; JEREMIAS, I. C.; BEZ, G. D.; DAUFENBACH, J. F.; GOMES, L. M.; FERREIRA, G. K.; ZUGNO A. I.; STRECK, E. L. Effects of acute administration of mazindol on brain energy metabolism in adult mice. **Acta Neuropsychiatrica**, v. 26, n. 3, p. 146-154, 2014.
- HASLAM, D. Weight management in obesity—past and present. **International Journal of Clinical Practice**. v. 70, n. 3, p. 206-217, 2016.
- IKEDA, L. H.; BARBOSA, M. R. C.; OLIVEIRA, R. A.; BERNARDO, M. O. Empatia no cotidiano do curso de graduação de medicina a partir de uma revisão integrativa/Empathy in the everyday of the medicine graduation course from a comprehensive review. **Brazilian Journal of Development**, v. 5, n. 3, p. 2068-2079, 2019.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Produto Interno Bruto 2010. Rio de Janeiro: IBGE; 2010. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/>. Acesso em 14 fev. 19.
- JONES, B. J.; BLOOM, S. R. The new era of drug therapy for obesity: the evidence and the expectations. **Drugs**, v. 75, n. 9, p. 935-945, 2015.
- KINOSHITA, M.; HIRAYAMA Y.; FUJISHITA, K.; SHIBATA, K.; SHINOZAKI, Y.; SHIGETOMI, E.; TAKEDA, A.; NGOC LE, H. P.; HAYASHI, H.; HIASA, M.; MORIYAMA, Y.; IKENAKA, K.; TANAKA, K. F.; KOIZUMI, S. Anti-depressant fluoxetine reveals its therapeutic effect via astrocytes. **EBioMedicine**, v. 32, p. 72-83, 2018.
- KONFLANZ, K. L.; SILVA, J. M.; DALLAGNOL, B. G. uso de anfetamínicos e de anorexígenos por estudantes no município de Santo Ângelo—RS. **Saúde (Santa Maria)**, p. 81-86, 2014.
- KOEDA, M.; IKEDA, Y.; TATENO, A.; SUZUKI, H.; OKUBO, Y. 20 Mazindol effect on cerebral response to nonverbal affective vocalisation in healthy individuals: an fmri study. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**. 2017.
- LIMA, T. A. M.; FRANCO, T. F.; PEREIRA, L. L. V.; GODOY, M. F. Análise das prescrições de sibutramina em drogaria. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 15, 2018.
- LOPES, D. D. S. O consumo de psicoativos: análise da psicofarmacologia de antidepressivos. **FACIDER-Revista Científica**, n. 7, 2015.

MACHADO, A. V. O uso de fluoxetina e fatores associados: estudo populacional. Universidade de Brasília, Brasília. Dissertação de mestrado. 70 p. 2018.

MANCINI, M. C.; HALPERN, A. Pharmacological treatment of obesity. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 377-389, 2006.

MANDRIOLI, R.; MERCOLINI, L.; RAGGI, M. A. Evaluation of the pharmacokinetics, safety and clinical efficacy of sertraline used to treat social anxiety. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 9, n. 11, p. 1495-1505, 2013.

MARCON, C.; SILVA, L. A. M.; MORAES, C. M. B.; MARTINS, J. S. M.; CARPES, A. D. Uso de anfetaminas e substâncias relacionadas na sociedade contemporânea. **Disciplinarum Scientia| Saúde**, v. 13, n. 2, p. 247-263, 2016.

MOURA, B. C. S. Monitorização terapêutica da agomelatina, sertralina e venlafaxina. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. Tese de Doutorado. 85p. 2014.

NACCARATO, M. C.; LAGO, E. M. O. Uso dos anorexígenos anfepramona e sibutramina: benefício ou prejuízo à saúde?. **Revista Saúde-UNG-Ser**, v. 8, n. 1-2, p. 66-72, 2014.

NEGRÃO, C. E.; MATOS, L. D. N. J. D.; COSTA, A. R. D.; RAMALHO, A. C.; PIERIN, A. M. G.; SALLES, G. F.; MONTEIRO, J. B. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 84, p. 3-28, 2005

NEGREIROS, I. I. F.; OLIVEIRA, D. C.; FIGUEREDO, M. R. O.; FERRAZ, D. L. M.; SOUZA, L. S.; MOREIRA, J.; GAVIOLI, E. C. Perfil dos efeitos adversos e contra-indicações dos fármacos moduladores do apetite: uma revisão sistemática Side effects and contraindications of anti-obesity drugs: a systematic review. **CEP**, v. 59072, p- 970. 2011.

OLIVEIRA, R. C.; BARÃO, F. M.; FERREIRA, E.; OLIVEIRA, A. F. M. A Farmacoterapia no Tratamento da Obesidade. **RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 3, n. 17, p. 375-388, 2009.

OLIVEIRA, A. B.; FILHO, J. N. M.; MELO, M. C. A. Consumo de suplementos termogênicos e seus efeitos adversos por clientes de uma loja de Nutrição Esportiva de Fortaleza-CE. **RBNE-Revista Brasileira de Nutrição Esportiva**, v. 11, n. 62, p. 160-167, 2017.

Organização Mundial da Saúde - OMS. Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura e a Organização Pan-americana de Saúde.

FAO/OPAS: **Sobrepeso afeta quase metade da população de todos os países da América Latina e Caribe**. Distrito Federal/DF- Brasil, 19 de Janeiro de 2017.

Disponível em:

https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5331:fao-opas-sobrepeso-afeta-quase-metade-da-populacao-de-todos-os-paises-da-america-latina-e-caribe&Itemid=820 Acesso em 13 fev. 19.

PAIVA, A. C. T.; COUTO, C. C.; MASSON, A. P. L.; MONTEIRO, C. A. S.; FREITAS, C. F. Obesidade Infantil: análises antropométricas, bioquímicas, alimentares e estilo de vida. **Revista Cuidarte**, v. 9, n. 3, p. 2387-99, 2018.

PEREIRA, A. M.; DE SOUZA, F. H. V. Avaliação do uso de anfetamínicos entre caminhoneiros de longa distância. **POLÊMICA**, v. 17, n. 4, p. 016- 029, 2017.

POF – Pesquisa do Orçamento Familiar - IBGE, 2008-2009. Disponível em: <www.ibge.gov.br>. Acesso em 13 fev 2019.

RADAELLI, M.; PEDROSO, R. C.; MEDEIROS, L. F. Farmacoterapia da obesidade: Benefícios e Riscos. **Saúde e Desenvolvimento Humano**, v. 4, n. 1, p. 101-115, 2016.

RENDEIRO, L. C.; FERREIRA, C. R.; SOUZA, A. A. R.; OLIVEIRA, D. A.; NOCE, R. R. D. Consumo alimentar e adequação nutricional de adultos com obesidade. **RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 12, n. 76, p. 996-1008, 2019.

RODRIGUEZ, I. Q.; FAJARDO, Y. V. Reacciones adversas de los antidepressivos: consideraciones actuales. **Revista Médica Electrónica**, v. 40, n. 2, p. 420-432, 2018.

SANTOS, C. S. C.; BELO, R. F. C. Prevalência do uso de fármacos para o emagrecimento em universitárias de Sete Lagoas-MG. **Revista Brasileira de Ciências da Vida**, v. 5, n. 1, 2017.

SANTOS, K. P.; SILVA, G. E.; MODESTO, K. R. Perigo dos medicamentos para emagrecer. **Revista de Iniciação Científica e Extensão**, v. 2, n. 1, p. 37-45, 2019.

SETA, M. H.; OLIVEIRA, C. V. S.; PEPE, V. L. E. Health protection in Brazil: the National Sanitary Surveillance System. **Ciência & saúde coletiva**, v. 22, n. 10, p. 3225-3234, 2017.

SILVESTRE, J. C.; GIANONI, R.; PEREIRA, P. E. Cafeína e desempenho físico: metabolismo e mecanismos de ação Caffeine and exercise: metabolism and action mechanisms. **Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício**, v. 17, n. 2, p. 130-137, 2018.

SILVA, A. C.; MAGALINI, A. P.; SANTOS, D. C. F. Efeitos da sibutramina sobre o sistema reprodutor feminino de ratas Wistar. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, v. 21, n. 1, p. 95-102, 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016). São Paulo: AC Farmacêutica, 2016. Disponível em: <[https://www.diabetes.org.br/profissionais/diretrizes2016/depressao diagnostico e conduta.pdf](https://www.diabetes.org.br/profissionais/diretrizes2016/depressao_diagnostico_e_conduta.pdf)> Acesso em 10 abr. 2019.

SOUZA, A. F.; VIANA, A. R.; NUNES, L. R. A.; SILVA, N. C. S.; DIAS, S. P. análise da utilização de medicamentos emagrecedores dispensados em farmácias de manipulação de Ipatinga-MG. **ÚNICA Cadernos Acadêmicos**, v. 3, n. 1, 2017.

STOHS, S. J.; BADMAEV, V. A review of natural stimulant and non-stimulant thermogenic agents. **Phytotherapy research**, v. 30, n. 5, p. 732-740, 2016.

SUPLICY, H. L. Estudo comparativo de cinco drogas de ação central no tratamento da obesidade. Universidade Federal do Paraná, Curitiba. Tese de doutorado. 2014. 121 p.

TAMARGO, J. Tratamiento farmacológico de la obesidad. In: **Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia**. 2016.

TANEMURA, N.; ASAWA, M.; KURODA, M.; SASAKI, T.; IWANE, Y.; URUSHIHARA, H. Pediatric off-label use of psychotropic drugs approved for adult use in Japan in the light of approval information regarding pediatric patients in the United States: a study of a pharmacy prescription database. **World Journal of Pediatrics**, v. 15, n. 1, p. 92-99, 2019.

TAVARES, T. B.; NUNES, S. M.; SANTOS, M. O. Obesidade e qualidade de vida: revisão da literatura. **Revista médica de Minas Gerais-RMMG**, v. 20, n. 3, 2010.

TEODORAK, B. P.; FERREIRA, G. K.; SCAINE, G.; WESSLER, L. B.; HEYLMANN, A. S.; DEROZA, P.; VALVASSORI, S. S.; ZUGNO, A. I.; QUEVEDO, J.; STRECK, E. L. Acute administration of fenproporex increased acetylcholinesterase activity in brain of young rats. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 87, n. 2, p. 1389-1395, 2015.

VARGAS, M. A.; TEIXEIRA, A. L.; ANASTÁCIO, L. B.; ALVES, G. C. S.; BALDONI, N, R.; CHEQUER, F. M. D. Análise dos efeitos adversos associados ao uso do anorexígeno sibutramina: revisão sistemática. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 6, n. 3, p. 313-326, 2018.

VERSTEEG, R. I.; KOOPMAN, K. E.; BOOIJ, J.; ACKERMANS M, T.; UNMEHOPA, U. A.; FLIERS, E.; LA FLEUR, S. E.; SERLIE, M. J. Serotonin Transporter Binding in the Diencephalon Is Reduced in Insulin-Resistant Obese Humans. **Neuroendocrinology**, v. 105, n. 2, p. 141-149, 2017.

VIEIRA, I. S. Canabinóides sintéticos–Novos fármacos ou drogas de abuso?. Universidade da Beira Interior, Covilhã. Tese de Doutorado. 2015. 139 p.

VILLA, R.; PERASSOLO, M. S.; SUYENAGA, E. S. RIMONABANTO: UM FÁRMACO ANTI-OBESIDADE?. **Revista Conhecimento Online**, v. 1, p. 119-131, 2015.

VON WERNE BAES, C.; JURUENA, M. F. Psicofarmacoterapia para o clínico geral. **Medicina (Ribeirão Preto Online.)**, v. 50, n. Supl 1, p. 22-36, 2017.

WILHELM, F. A.; DE LIMA, J. H. C. A.; SCHIRMER, K. F. Obesidade infantil e a família: educadores emocionais e nutricionais dos filhos. **Psicologia argumento**, v. 25, n. 49, p. 143-154, 2017.

YUMUK, V.; TSIGOS, C.; FRIED, M.; SCHINDLER, K.; BUSETTO, L.; MICIC, D.; TOPLAK, H. European guidelines for obesity management in adults. **Obesity facts**, v. 8, n. 6, p. 402-424, 2015.

ZOBEL, E. H.; HANSEL, T. W.; ROSSING, P.; VON SCHOLTEN, B. J. Global changes in food supply and the obesity epidemic. **Current obesity reports**, v. 5, n. 4, p. 449-455, 2016.