J. Health Biol Sci. 2018; 6(3):313-326 doi:10.12662/2317-3076jhbs.v6i3.1588.p313-326.2018

ARTIGO ORIGINAL

# Análise dos efeitos adversos associados ao uso do anorexígeno sibutramina: revisão sistemática

# Analysis of the adverse effects associated with the use of the anorexiant sibutramine: Systematic Review

Mariana Alves e Vargas[1]; Analizha Lopes Teixeira[1]; Lucas de Barros Anastácio[2]; Geisa Cristina Silva Alves[3,4]; Nayara Ragi Baldoni[5]; Farah Maria Drumond Chequer[6,7]

1. Discente do curso de Farmácia, Universidade de Itaúna (UIT), Itaúna, MG, Brasil. 2. Discente do curso de Medicina, Universidade de Itaúna (UIT), Itaúna, MG, Brasil. 3.Preceptora do curso de enfermagem da Universidade de Itaúna (UIT), Itaúna, MG, Brasil. 4. Doutoranda do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), Campus Centro-Oeste Dona Lindu (CCO), Divinópolis, MG, Brasil. 5. Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde na Comunidade da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRP-USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil. 6. Docente da Universidade de Itaúna (UIT), Itaúna, MG, Brasil. 7. Docente da Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), Campus Centro-Oeste Dona Lindu (CCO) Divinópolis, MG, Brasil.

## Resumo

**Introdução**: nos dias atuais, a obesidade tornou-se um problema de saúde pública em escala global. Entre os tratamentos disponíveis, destaca-se o uso da sibutramina. Entretanto, este fármaco apresentou diversos efeitos adversos (EA), sendo os de maior relevância os cardiovasculares. **Objetivo**: o objetivo deste estudo foi avaliar se a terapia com a sibutramina traz malefícios à saúde humana. **Métodos**: a revisão sistemática foi realizada seguindo o protocolo PRISMA para revisões sistemáticas e utilizando as bases de dados PubMed, LILACS e SciElo. Nestas, buscaram-se estudos publicados entre 2006 e 2016, utilizando-se dos descritores "sibutramine" e "adverse effects" junto com o operador booleano "AND". **Resultados**: dezoito artigos, das 479 publicações encontradas, atenderam aos critérios de inclusão, sendo, então, utilizados para compor a presente revisão. Os EA mais encontrados foram complicações cardiocirculatórias (66,6%), sendo as mais frequentes a taquicardia e a hipertensão arterial sistêmica (HAS). Adicionalmente a esses, a constipação intestinal e a boca seca/xerostomia (55,5%), cefaleia e insônia (38,8%) e alterações de humor (26,6%) também foram relatados. Além disso, o tratamento com sibutramina mostrou-se eficaz na perda de peso em 88,88% dos estudos analisados. **Conclusão**: apesar da terapêutica com sibutramina ter apresentado efetividade na redução de peso, não se pode concluir acerca da segurança desse fármaco.

**Palavras-chave:** Sibutramina. Obesidade. Efeito Adverso. Segurança.

## Abstract

**Introcuction:** in the modern times, obesity has become a global health problem. Sibutramine stands out among the available treatments. However, this drug is associated to several adverse events (AE), being the cardiovascular the most relevant ones. **Objetive:** the aim of this study was to evaluate whether therapy with sibutramine is harmful to human health. **Methods**: the systematic review was performed following the PRISMA protocol for systematic reviews and using the databases PubMed, LILACS and SciElo, aiming for studies published between 2006 and 2016. For the search of the papers, the descriptors "sibutramine" and "adverse effects" were used, together with the boolean operator "AND". **Results**: eighteen studies of 479 publications met the inclusion criteria, and were used in the present review. The main AE founded after the analysis of the articles were cardiocirculatory complications (66.6%), with more frequent tachycardia and systemic arterial hypertension. In addition, intestinal constipation and dry mouth/xerostomia (55.5%), headache and insomnia (38.8%) and mood alteration (26.6%) were also reported. Furthermore, treatment with sibutramine was effective in reducing weight in 88.88% of the studies analyzed. **Conclusion**: although sibutramine therapy has an effective effect on weight reduction, the safety of the drug is not proved.

**Key words:** Sibutramine. Obesity. Adverse Effect. Safety.

## INTRODUÇÃO

A obesidade tem-se tornado um problema de saúde pública em escala global. O número de indivíduos obesos cresceu vertiginosamente nas últimas décadas. Cerca de 2,8 milhões de pessoas morrem anualmente como resultado do sobrepeso ou da obesidade, sendo esta última também responsável, em parte, pelo surgimento de diversas doenças crônicas[1,2]. Além disso, o número de crianças e adolescentes obesas também tem aumentado, principalmente nos últimos anos[3-5].

Inicialmente, o tratamento da obesidade envolve a mudança dos hábitos de vida como a reeducação alimentar associada à prática de exercícios físicos, evitando alternativas mais drásticas para a redução da massa corporal[6]. Entretanto alguns pacientes, principalmente aqueles com obesidade mórbida, possuem dificuldades de perda de peso apenas com os métodos supracitados, sendo necessário, muitas vezes, associar medidas cirúrgicas, como a cirurgia bariátrica, ou medicamentosas, para acelerar o processo[6-8].

Entre as terapias medicamentosas disponíveis, destaca-se o uso da sibutramina, fármaco anorexígeno inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina[9]. Este composto

**Correspondência:** Farah Maria Drumond Chequer. Laboratório de Toxicologia, Bloco E. Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), Campus Centro-Oeste Dona Lindu (CCO), Divinópolis - MG, Brasil. E-mail: farahchequer@ufsj.edu.br
**Conflito de interesse:** Não há conflito de interesse por parte de qualquer um dos autores.
Recebido em: 11 Jul 2017; Revisado em: 30 Set 2017; 21 Fev 2018; Aceito em: 9 Abr 2018

foi comprovadamente capaz de induzir uma perda de massa corporal significativa, principalmente quando associado a exercícios físicos e a mudanças de hábitos de vida[10]. Além disso, ele possui uma série de efeitos metabólicos desejáveis, como: diminuição de colesterol, triglicerídeos e aumento da sensibilidade à insulina sendo, então, empregado como uma opção terapêutica para o tratamento da obesidade[10-12].

Embora a sibutramina seja capaz de melhorar o perfil lipídico do usuário e consequentemente reduzir o peso,[13] em 2010 a Agência Europeia de Medicamentos (EMEA) proibiu a prescrição e a venda da sibutramina na Europa por colocar em risco o paciente com problemas cardíacos pré-existentes[14]. Essa proibição foi baseada em resultados do estudo feito por SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial), que avaliou o uso da medicação em pacientes obesos, com alto risco de doenças cardiovasculares, em que foi demonstrado um aumento do risco de ataques cardíacos e infartos do miocárdio neste grupo específico[15]. Após esses estudos comprovarem seus possíveis efeitos maléficos à saúde humana, a sibutramina foi proibida em alguns países como os Estados Unidos e o Canadá[14].

A despeito dos diversos relatos sobre os EA associados ao uso do anorexígeno, ele ainda se encontra em circulação no Brasil, país responsável pelo consumo de cerca de 50% da sibutramina vendida em todo o mundo[16].

No país, o consumo médio de sibutramina é de 2,78 dose diária definida (DDD) /mil pacientes/dia[17]. Em um estudo realizado por Santiago (2016)[18], durante o período de janeiro de 2009 a dezembro de 2014, foram vendidos 155.514 caixas de sibutramina em farmácias de uma rede de drogarias na cidade de Curitiba no estado do Paraná, Brasil.

Ao contrário de algumas agências de vigilância sanitária que proibiram a comercialização da sibutramina, principalmente após o SCOUT, que foi um estudo que comprovou que seu uso chegou a provocar um aumento de 16% de risco em desenvolver efeitos adversos cardiovasculares graves como ataque cardíaco, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular[19]; a Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) manteve o fármaco circulante no mercado, tendo em vista que não houve notificações que justificassem sua retirada[20]. A Agência, porém, fez um alerta para que os médicos tivessem maior rigor ao indicar a substância devido às considerações feitas pela União Europeia quanto a seu potencial efeito na elevação da pressão sanguínea, que tornaria inviável seu uso em grupos de alto risco[21].

Na tentativa de reduzir o uso desta substância no Brasil, a ANVISA implantou as Resoluções de Diretoria Colegiada (RDC) n°13/2010, e RDC n°52/2011 e a Lei Ordinária 13454/2017, que regulamentam a prescrição da mesma, alterando a substância sibutramina, que antes estava presente na lista "C1" (outras substâncias sujeitas a controle especial), descrita pela Portaria nº344 de 1998, para a lista "B2" (psicotrópicas)[22-25], vedando ainda, a prescrição, a dispensação e o aviamento de medicamentos ou fórmulas medicamentosas que contenham sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários acima da Dose Diária Recomendada (DDR) de 15 mg/dia[22-25].

Outra estratégia importante para fortalecer o monitoramento do consumo dessas substâncias pelos órgãos de vigilância sanitária incluiu o uso de indicadores de acompanhamento da situação e a análise sistemática das inspeções, viabilizada por meio de sistema informatizado que apoiasse as auditorias fiscais e o gerenciamento das informações coletadas por meio da implementação do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC), em discussão desde 2003 e publicado na Resolução RDC n° 27, de 30 de março de 2007, que possibilitou a interligação de dados referentes ao transporte e ao comércio em toda a cadeia produtiva, da indústria ao consumidor final[24].

O consumo indevido de medicamentos anfetamínicos e de anorexígenos representa um grande problema de saúde pública. Embora seja comercializado sob prescrição médica, com rigoroso controle[19,26], sabe-se que o uso dessas substâncias muitas vezes ocorre sem nenhuma orientação profissional, sendo adquiridos de maneira ilícita no mercado negro. Preocupações com o corpo, influências da mídia, inseguranças próprias da faixa etária, a busca por melhores desempenhos nas atividades diárias, como estudo e esportes, pelo aumento da concentração e disposição a essas práticas, são algumas das causas que levam ao uso indiscriminado desses medicamentos[22,27,28].

Diante do exposto, o objetivo da presente revisão sistemática foi avaliar os efeitos adversos (EA) associados ao uso do anorexígeno sibutramina. O fármaco ainda se encontra disponível como opção terapêutica no Brasil, o que torna relevante um estudo aprofundado de seus possíveis efeitos danosos à saúde humana.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Desenho do estudo

Revisão Sistemática guiada por meio do Guideline The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement[29].

### Pergunta norteadora e definição do "PICOS"

A terapia com uso de sibutramina traz malefícios à saúde humana?

De acordo com a pergunta norteadora foi estabelecido o "PICOS": "P" (population): pacientes que fizeram uso de terapia medicamentosa com sibutramina; "I" (intervention): Terapia com uso de subtramina; "C" (control): pacientes em uso de placebo/ou outro medicamento; "O" (outcomes): reações adversas; "S" (study design): ensaios clínicos randomizados em humanos.

### Fontes de informação

A busca dos estudos foi realizada nas seguintes bases de dados:

PubMed, LILACS e SciElo, até dezembro de 2016. O Medical Subject Headings (MeSH) foi utilizado para os descritores "sibutramine" e "adverse effects", empregados em conjunto com o operador booleano "AND". Enquanto que, nas demais bases de dados os mesmos termos e o operador booleano "AND" foram utilizados como palavras-chave. Também foi realizada a busca nas referências dos estudos encontrados.

### Seleção dos estudos

Após a seleção dos artigos pela estratégia de busca em cada base de dados, realizou-se um cruzamento dos artigos para a exclusão de publicações que estavam duplicadas. Após a retirada das duplicatas, foi realizada a leitura dos títulos e dos resumos dos estudos. Tais critérios de elegibilidade foram analisados e aplicados de forma cega e independente por três autores do presente trabalho, que foram expostos às informações gerais e abstracts de todos os artigos captados. Quando um estudo não pode ser incluído ou rejeitado com certeza, o texto completo foi analisado secundariamente.

### Critérios de elegibilidade

Foram selecionados ensaios clínicos randomizados de modo a responder à pergunta norteadora: "A terapia com uso de sibutramina traz malefícios à saúde humana?" Foram considerados elegíveis os artigos publicados nos idiomas inglês, espanhol e português, publicados no período de 2006 a 2016 e que descreveram os possíveis efeitos adversos em humanos associados ao uso do fármaco anorexígeno sibutramina. Foram excluídos os artigos de revisão, os editoriais, as cartas ao editor, as notícias, os comentários, e os resultados de dissertações, teses ou resumos publicados em anais de congresso ou revista científica. Todos os estudos selecionados encontravam-se disponíveis na integra, sem necessidade de contato com os autores.

### Avaliação de viés

Para avaliação de qualidade e risco de viés, os estudos foram avaliados por dois autores, de forma independente utilizando a ferramenta Cochrane Risk and Bias - Software: Revman V 5.2, em que foram avaliados sete domínios: geração da sequência aleatória, ocultação da alocação, mascaramento dos participantes e profissionais, mascaramento dos avaliadores de desfecho, desfechos incompletos, relatos de desfecho seletivo e outras fontes de viés, e foi considerado para cada domínio o risco alto, baixo ou incerto, de acordo com o desenho de cada estudo.

### Dados

Foi realizada a leitura na íntegra dos artigos que atenderam aos critérios de inclusão e, durante essa fase, as variáveis foram coletadas e descritas em tabela 1. As variáveis consideradas para esta revisão foram: autor, ano de publicação, localidade, tamanho da amostra, população, sexo, idade, tempo de seguimento, dose diária, grupo controle/medicação, descrição do efeito adverso e a efetividade.

## RESULTADOS

### Descrição dos estudos incluídos

As características individuais dos estudos incluídos nesta revisão estão descritas na tabela 1.

### Resultados da pesquisa

Após a pesquisa com os descritores em cada base de dados, foi encontrado um total de 478 artigos nas três bases de dados supracitadas. Em seguida, realizou-se um cruzamento dos artigos para a retirada de publicações em duplicatas, sendo excluído um total de 11 artigos.

Após a leitura dos títulos e resumos, foram selecionados 33 artigos para leitura integral; 15 estudos foram excluídos por não responder a pergunta de pesquisa e por não conter as variáveis de interesse. Foram incluídos nesta revisão após aplicados os critérios de inclusão e exclusão 18 estudos. Também foi construído um fluxograma de fases para mostrar as etapas do processo de revisão sistemática (Figura 1).

**Tabela 1.** Características dos artigos selecionados para a revisão

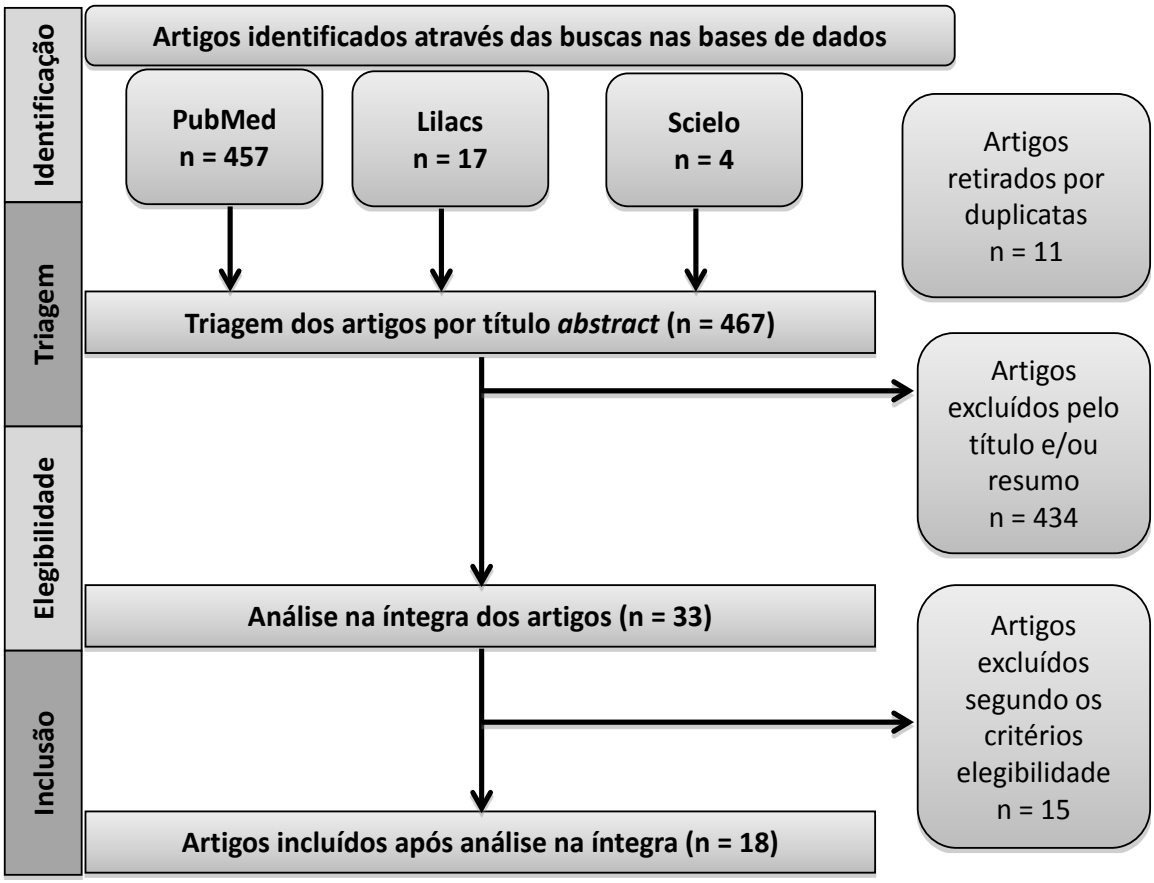
| ESTUDO | MÉTODO | | | | | RESULTADOS | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Autor/ ano/ localidade** | **Tamanho da amostra** | **População/Sexo/ Idade** | **Tempo de seguimento** | **Dose Diária** | **Grupo controle (medicação)** | **Descrição do efeito adverso ao medicamento** | **Efetividade (redução de peso)** |
| Franco, Cominato & Damiani, 2014[13] Brasil | 73 pacientes selecionados, mas foram randomizados apenas 63 devido à desistência | Adolescentes obesos dos sexos feminino (n=35) e masculino (n=28) com idade de 10 a 18 anos | 13 meses (6 meses – 30 dias de wash-out (fase de retirada do medicamento) – 6 meses) | 10 mg/dia | Placebo | Alteração do paladar, anorexia, boca seca, cefaleia, constipação, alteração do humor, diarreia, dispneia, epigastralgia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), insônia, irritabilidade, náusea, taquicardia, tontura, tremores, vômitos | O peso reduziu em média 4,47 kg e o índice de massa corporal (IMC) reduziu em média 2,38 kg/m² com p<0,001 |

| ESTUDO | | MÉTODO | | | | RESULTADOS | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Autor/ ano/ localidade** | **Tamanho da amostra** | **População/Sexo/ Idade** | **Tempo de seguimento** | **Dose Diária** | **Grupo controle (medicação)** | **Descrição do efeito adverso ao medicamento** | **Efetividade (redução de peso)** |
| Hwang et al., 2014[33] Coreia do Sul | 101 | Mulheres obesas com idade entre 18 e 50 anos que não estejam nas seguintes condições: obesidade endócrina, hipercortisonismo, disfunção tireoidiana, hipertensão não controlada, histórico de diabetes mellitus, gravidez e aleitamento | 12 semanas | 10 mg/dia | Placebo | Taquicardia, que está associada ao aumento do risco vascular; inibição da recaptação de norepinefrina em relação à serotonina, e bloqueio dos canais de hERG | A identificação do polimorfismo CYP2B6*6 se mostrou útil marcador para avaliar a eficácia e a segurança do tratamento com sibutramina |
| Suplicy et al., 201432 Brasil | 174 | Mulheres obesas pré-menopáusicas com idade entre 18 e 50 anos | 52 semanas | 15 mg/dia | Placebo Dietilpropiona Femproporex Mazindol Fluoxetina | Boca seca e constipação | Houve perda de 5 a 10% do peso inicial das pacientes (p>0,001) |
| Derosa et al., 2011[43] Itália | 246 | Pacientes dos sexos masculino e feminino, com diabetes mellitus tipo 2 e idade ≥ 18 anos | 12 meses | 10 mg/dia | Placebo | Cefaleia, constipação, insônia, boca seca, HAS, taquicardia, depressão, mal-estar, palpitações | Redução de peso de 95,0 kg para 89,9 kg O valor do IMC dos grupos de 9 e 12 meses reduziu, respectivamente, com p<0,05 e p<0,01 |
| Caterson et al., 2010[40] Austrália, Brasil, Inglaterra, Bélgica, Itália, Dinamarca, Canadá, Estados Unidos | 10.742 | Pacientes dos sexos masculino e feminino, com histórico de doença cardiovascular, diabetes I ou II mais outro fator de risco, com idade ≥ 55 anos | 6 semanas | 10 mg/dia | Placebo | Taquicardia, fibrilação atrial, angina pectoris, infarto agudo do miocárdio, doença coronariana, labirintite, náuseas, constipação, HAS, distúrbios gerais, distúrbios do sistema nervoso, distúrbios psiquiátricos, distúrbios renais/ urinários, afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos, vasculopatias | Redução média de 2,2 kg |
| James et al., 2010[30] Inglaterra | 10.744 | Pacientes dos sexos masculino e feminino com doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral ou obstrução arterial periférica, Diabetes mellitus tipo 2 com pelo menos um outro fator de risco cardiovascular (hipertensão, dislipidemia, tabagismo atual ou nefropatia diabética), ou ambos. Idade ≥ 55 anos | 3 a 4 anos | 10 mg a 15 mg/dia | Placebo | Aumento de risco de infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular encefálico não fatal e morte cardiovascular | Redução de peso (média 1,7 kg) |
| Saraç, 2010[34] Turquia | 60 | Mulheres obesas com idade entre 20 e 60 anos que não possuem obesidade de origem endócrina, Diabetes mellitus; Disfunção cardíaca significante; Doença pulmonar significante e outras doenças graves; Não pode haver gravidez | 19 meses | 10 mg/dia ou 15 mg/ dia | - | Boca seca, cefaleia, constipação intestinal | O peso do grupo que utilizou 10 mg de sibutramina reduziu em 13,2%, (p= 0,001), e o grupo que utilizou 15 mg diminuiu 13,0% (p= 0,03) |

| ESTUDO | | MÉTODO | | | | RESULTADOS | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Autor/ ano/ localidade** | **Tamanho da amostra** | **População/Sexo/ Idade** | **Tempo de seguimento** | **Dose Diária** | **Grupo controle (medicação)** | **Descrição do efeito adverso ao medicamento** | **Efetividade (redução de peso)** |
| Andersson et al., 2009[38] Dinamarca, Brasil, Canadá, Bélgica, Reino Unido, Austrália, Estados Unidos | 10.742 | Pacientes obesos dos sexos masculino e feminino com grande risco de efeitos adversos cardiovasculares e com idade ≥55 anos | 4 semanas | 10 mg/dia | Placebo | Aumento nas concentrações totais de bilirrubina | Um total de 13,7% dos pacientes perdeu de 0% a 1%; 23.2% perderam de 1% a 2%; 21.2% perderam de 2% a 3%, 13.9% perderam de 3% a 4%; e 13.1% perderam mais que 4% de seu peso inicial |
| Faulconbridgeet al.,2009[46] Estados Unidos | 194 | Pacientes obesos dos sexos feminino e masculino em risco de mudanças de humor negativas (e ideação suicida) com idade entre 43,7 ± 10,2 anos | 12 meses | 5 a 15 mg/ dia | Modificação do estilo de vida (Terapia Combinada) | HAS, gosto metálico na boca, alteração de humor | Participantes em terapia combinada reduziram mais o peso que aqueles com uso de sibutramina sozinho (12,1 ± 8,8% Vs 5,5 ± 6,5%; p ‹ 0,01). Participantes no restante da amostra (5,4 ± 7,8% vs. 9,0 ± 7,8%, respectivamente, p <0,03) |
| Maggioni et al., 2008[39] Itália, Austrália, Brasil, Reino Unido, Bélgica, Canadá, Dinamarca, Estados Unidos | 10.742 | Pacientes obesos dos sexos masculino e feminino, idade ≥55 anos e que já tenham tido doença cardiovascular ou diabetes mellitus tipo 2 com outro fator de risco para doença cardiovascular | 6 semanas | 10 mg/dia | Placebo | Intolerância ao fármaco, constipação, cefaleia, insônia, boca seca, fibrilação atrial, angina instável, angina de peito, flutter atrial, evento relacionado à insuficiência cardíaca, fibrilação ventricular, vertigem, hipercalemia, hemorragia cerebral, infarto cerebral, epilepsia, ataque isquêmico transitório, retenção urinária, obstrução do trato urinário, evento relacionado à insuficiência renal, hiperplasia prostática benigna, embolia pulmonar, erupção cutânea, psoríase | Não se aplica |
| Coutinho et al., 2007[41] Brasil | 6.397 | Pacientes dos sexos masculino e feminino com idade acima de 55 anos e com alto risco de doença cardiovascular | 6 semanas | 10 mg/dia | Placebo | Taquicardia, fibrilação cardíaca, angina instável e angina pectoris | Peso corporal foi reduzido 2,2 kg, circunferência da cintura por 2 cm |
| Daniels et al., 2007[44] Estados Unidos | 498 | Adolescentes obesos dos sexos masculino e feminino com a saúde boa em geral e com idade de 12 a 16 anos | 12 meses | 10 mg/dia | Placebo | Taquicardia, HAS | Perda de10% do peso inicial dos participantes, redução do IMC em ≥5% (um total de 2,9 kg/m²) |

| ESTUDO | | MÉTODO | | | | RESULTADOS | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Autor/ ano/ localidade** | **Tamanho da amostra** | **População/Sexo/ Idade** | **Tempo de seguimento** | **Dose Diária** | **Grupo controle (medicação)** | **Descrição do efeito adverso ao medicamento** | **Efetividade (redução de peso)** |
| Danielsson et al., 2007[36] Suécia | 50 | Crianças dos sexos feminino e masculino, com obesidade hipotalâmica ou com obesidade sem complicações e síndromes agravantes como retardo mental e/ou Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) e/ ou Transtorno do Espectro do Autismo (ASD). Idades entre 7 e 20 anos | 16 meses (estudo cross-over (transição) 20+20 semanas seguido de 6 meses de fase aberta) | Inicialmente 10 mg/ dia. Se caso a perda de peso esperada não ocorresse em 8 semanas, aumentava-se a dose para 15 mg/ dia | Placebo | Constipação, xerostomia, alterações de humor, insônia, fadiga | Diminuição no percentual de gordura (44,0 ± 1,9%, p = 0,01). O grupo que inicialmente recebeu o placebo, ao receber a sibutramina teve uma perda significativa ao usar a sibutramina (-0,68; p< 0,001). O outro grupo ao receber o tratamento com sibutramina teve uma diminuição de IMC (SDS) de -0,72 |
| Early et al., 2007[45] Estados Unidos | 148 | Homens e mulheres pré-menopáusicos(as) com boa saúde geral e idade entre 18 e 45 anos | 12 meses | 10 mg e 15 mg/dia | Placebo | Boca seca, cefaleia, infecção, constipação, insônia, lesões acidentais, gravidez ectópica e cisto ovariano | Redução de peso, média de 3 kg |
| Erondu et al., 2007[35] Austrália, Dinamarca, Finlândia, Noruega | 497 | Pacientes obesos do sexo feminino com idade de 18 a 65 anos | 6 meses | 10 mg/dia | Placebo Orlistat | Boca seca, constipação intestinal, diarreia, aumento do colesterol LDL e HDL, HAS | Redução de peso em média de 4,0 kg, alteração significativa de IMC para 13,57% e mudança na circunferência da cintura |
| McElroy et al., 2007[42] Estados Unidos | 46 | Pacientes dos sexos masculino e feminino que possuem transtorno bipolar ou esquizofrenia, com idade ≥ 18 anos | 24 semanas | 5 mg/dia para as semanas 1-3; 10 mg/ dia durante as semanas 4–6 e 15 mg/dia durantes as semanas 7–10 | Topiramato | Alteração de humor, aumento da pressão sanguínea | Perda, em média, de 0,85 kg por semana |
| Guimarães et al., 2006[31] Brasil | 35 | Pacientes dos sexos masculino (n=4) e feminino (n=31) com idade de 18 a 51 anos | 90 dias | 15 mg/dia | Placebo | Boca seca, constipação, sudorese, insônia e cefaleia | Redução de 7,91% da circunferência abdominal diminuição de 9,65% em porcentagem de tecido adiposo |
| Wirth et al., 2006[37] Alemanha, Canadá | 195 | Pacientes obesos dos sexos masculino e feminino, idade entre 18 a 65 anos, com pelo menos uma tentativa sem sucesso de perda de peso no passado | 12 semanas | 15mg/dia | Placebo | Taquicardia, boca seca, constipação intestinal e cefaleia, insônia e diminuição da massa ventricular esquerda | Redução de peso, de IMC e da circunferência da cintura e quadril |

**Figura 1**. Diagrama de fluxo que resume a metodologia empregada na revisão sistemática acerca dos efeitos adversos associados ao uso do anorexígeno sibutramina.




### Estudos incluídos

Foi observado que a maior parte dos estudos foi realizada no continente Europeu (n = 10), seguido da América do Norte (n = 3), América do Sul (n = 2), Ásia (n = 2) e Oceania (n= 1). No que se refere ao tamanho amostral dos estudos, houve uma variação de 35 a 10.744 pacientes[30,31]. Já com relação à população, a maioria dos estudos foi realizada com participantes adultos, 55,5% (n = 10), e os demais foram com idosos, 27,8% (n = 5) e crianças e adolescentes, 16,7% (n = 3).

### Participantes

Avaliando-se a população estudada, percebe-se que quatro estudos utilizaram apenas pacientes do sexo feminino[32-35], enquanto os demais estudos (n=14) utilizaram pacientes de ambos os sexos. Quanto à idade, houve uma variação de 7 a 65 anos[35-37], sendo a mais frequente 55 anos ou mais (n=5)[30,38-41], seguido de ≥18 anos[30,31], 18 a 50 anos[32,33], 18 a 65 anos[35,37] (n=2) e 7 a 20 anos[36], 10 a 18 anos[13], 12 a 16 anos[44], 18 a 45 anos45, 18 a 51 anos[31], 20 a 60 anos[34], 34 a 54 anos[46] (n=1).

### Intervenções

O tempo de seguimento variou de 4 semanas a 4 anos[30,38]. O tempo que mais se repetiu foi 12 meses (n=4)[43-46], seguido de 6 semanas (n=3)[39-41], 12 meses (n=2)[33,37], 6 meses (n=2)[35,42], 4 semanas[38], 90 dias[31], 52 semanas[32], 13 meses[13], 19 meses[34], 16 meses[36], 3 a 4 anos[30] (n=1). Quanto à dose diária, a mais utilizada foi de 10 mg (n=15)[13,30,33-36,38-46], seguida de 15 mg (n=9)[30-32,34,36,37,42,45,46], e a menos foi de 5 mg (n=2)[42,46].

Com relação à medicação utilizada para controle, avaliou-se que a maioria dos estudos fez uso de placebo, 72,2% (n=13), e dois trabalhos utilizaram, além deste, outros medicamentos para comparação de efeito: Orlistat e Dietilpropiona, Femproporex, Mazindol e Fluoxetina[32,35]. Já o trabalho de McElroy e colaboradores (2007)[42] comparou a sibutramina apenas com o topiramato. Outro trabalho utilizou a terapia combinada de sibutramina com modificação do estilo de vida[46]. Por fim, um estudo optou por fazer grupos com diferentes dosagens de sibutramina (10 mg/dia e o outro com 15 mg /dia, respectivamente)[34].

Avaliando-se os EA, os mais comuns descritos nos resultados dos estudos foram constipação intestinal (55,5%) e boca seca/xerostomia (55,5%)[13,31,32,34-37,43,39,45], seguidos de taquicardia (44,4%)[31-33,35-37] e hipertensão arterial sistêmica (HAS) (44,4%)[13,35,39,40,42,44-46], cefaleia (38,8%)[13,31,36,37,39,43,45], insônia (38,8%)[13,31,34,37,39,43,45] e alterações de humor (26,6%)[13,36,42,46].

Outros EA encontrados foram: distúrbios cardiovasculares (fibrilação atrial, fibrilação ventricular, angina pectoris, angina instável, evento relacionado à insuficiência cardíaca, flutter atrial, infarto agudo do miocárdio, doença coronariana, diminuição da massa ventricular esquerda, palpitações, vasculopatias, acidente vascular cerebral não fatal, morte cardiovascular), distúrbios gastrointestinais (diarreia, epigastralgia, náuseas, vômitos), distúrbios do sistema nervoso (hemorragia cerebral, infarto cerebral, epilepsia, ataque isquêmico transitório, labirintite, inibição da recaptação de norepinefrina em relação à serotonina, bloqueio dos canais de hERG), distúrbios psiquiátricos (depressão, irritabilidade, anorexia), distúrbios renais/urinários (retenção urinária, obstrução do trato urinário, evento relacionado à insuficiência renal), distúrbios respiratórios (embolia pulmonar, dispneia), distúrbios gerais (vertigem, afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos, psoríase, erupção cutânea, sudorese, mal-estar, alteração do paladar, hipercalemia, tontura, tremores, fadiga, alterações nas concentrações totais de bilirrubina, gosto metálico na boca, infecção, hiperplasia prostática benigna, gravidez ectópica, lesões acidentais, cisto ovariano, intolerância ao fármaco e aumento do colesterol LDL e HDL)[13,30,31,33,35,37,39-41,43,45,46].

O tratamento com sibutramina mostrou-se eficaz na redução de peso em 88,88% (n= 16) dos estudos[13,30-32,34-38,40-46], sendo que 38,8% (n= 7) apresentou redução no índice de massa corporal (IMC)[13,31,34,35,37,43,44]. Além disso, houve também diminuição da circunferência da cintura, 22, 4% (n = 4)[31,35,37,41]. Somente o estudo de Wirth e colaboradores (2006)[37] mostrou-se efetivo na diminuição da circunferência do quadril. Por fim, o polimorfismo CYP2B6*6 influenciou significativamente na redução de peso e na frequência do pulso em pacientes submetidos ao tratamento com sibutramina. Esses resultados propõem que a identificação do alelo CYP2B6*6 possa ser um potente marcador para prever a eficácia e a segurança da terapêutica desse fármaco[33].

### Risco de viés nos estudos incluídos

Em relação à avaliação de qualidade e risco de viés, este foi apresentado separadamente para cada estudo (figura 2), e sumarizado conforme a figura 3.

### Viés de seleção

O risco de seleção diferiu entre os estudos. Apenas dois dos estudos (11,1%) eram de baixo risco, pois descreveram como foram geradas as sequências de aleatorização[36,43]. Para os estudos restantes (88,8%), esse viés não foi claro, pois esses estudos não relataram a geração de sequência aleatória ou ocultação da alocação.

### Viés de desempenho:

Para dois estudos (11,1%), o risco de viés de desempenho foi alto devido à falta de descrição de mascaramento entre participantes e os pesquisadores responsáveis pela pesquisa[34,46]. Para os estudos restantes, o risco de viés de desempenho foi baixo, porque descreveram claramente os participantes que foram mascarados.

**Figura 2.** Risco de viés por estudo.

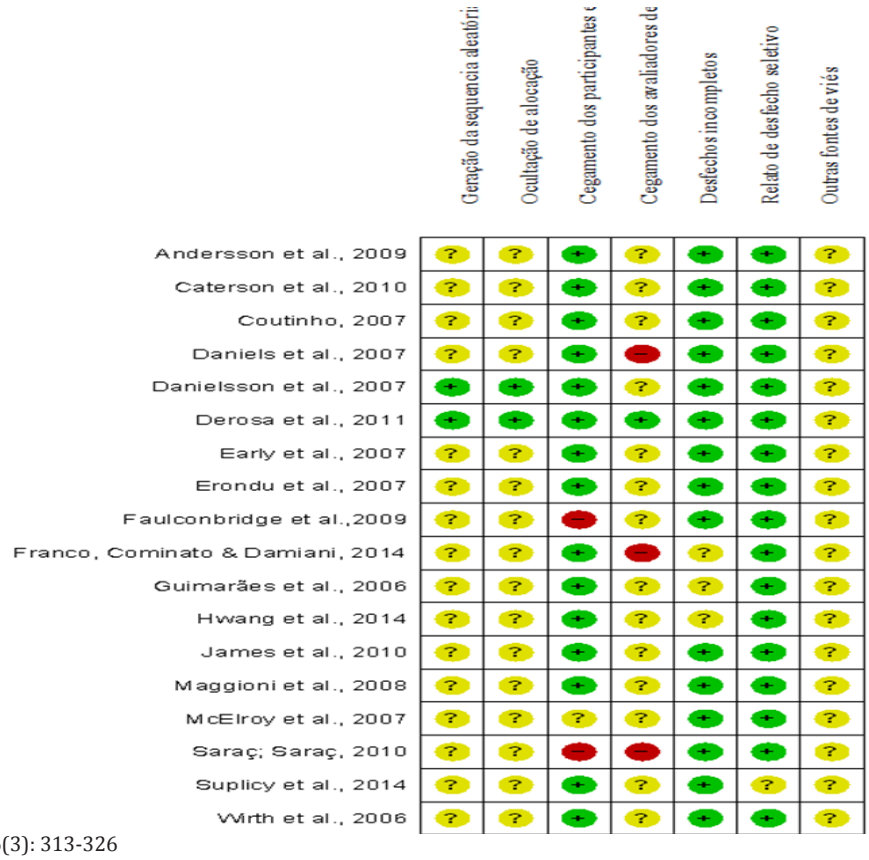
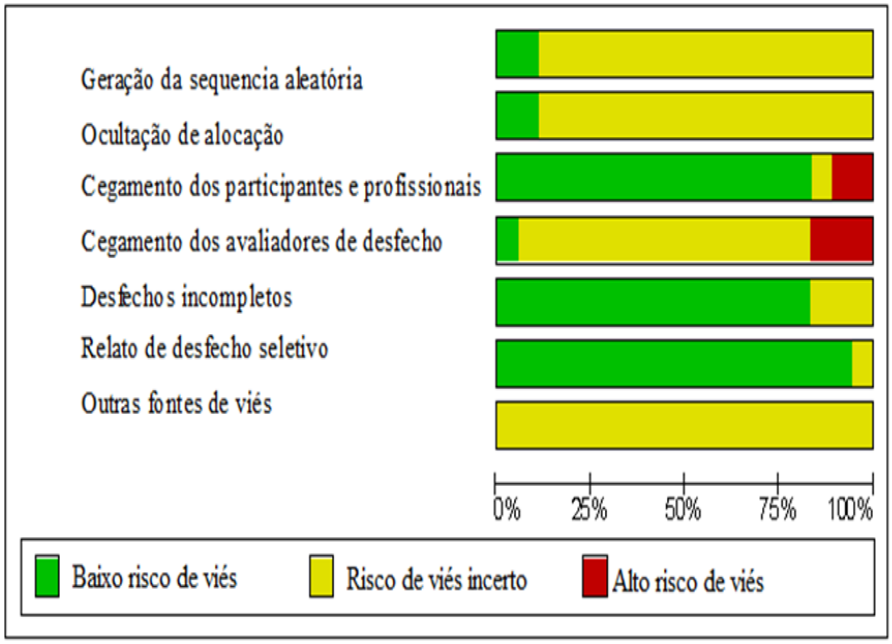


**Figura 3.** Risco de viés sumarizado.




### Viés de detecção

Para três estudos (16,6%) o risco de viés de detecção foi alto, pois não houve avaliação cega dos desfechos[13,34,44]. Um estudo (5,5%) descreveu o processo de avaliação[43]. Para os demais estudos (77,7%), o risco foi considerado incerto por não relatar esta informação.

### Viés de atrito

Em sua maioria, os estudos (83,3%) foram considerados como risco de viés baixo, pois os dados perdidos foram imputados. Para três estudos (16,6%), o risco foi considerado incerto, pois há relato insuficiente das perdas[13,3,33].

### Viés de relato

Apenas um estudo foi considerado como risco de viés incerto, por conter informações insuficientes para permitir o julgamento[32]. Na maioria dos estudos (94,4%), o risco de viés foi considerado baixo ao demonstrar clareza na inclusão de todos os desfechos.

### Outros vieses

Os estudos foram considerados de risco incerto, pois as informações não foram suficientes para avaliar se um importante risco de viés existe. Não ficou claro se os fatores de confusão foram adequadamente ajustados.

## DISCUSSÃO

Percebe-se que a sibutramina é um fármaco com capacidades importantes para causar EA em seus usuários, de maneira dose-dependente. Doses mais baixas (5mg) do fármaco tendem a ter desdobramentos cardiovasculares de menor severidade, destacando-se a HAS[42,46]. Entretanto, doses mais elevadas (10 e 15mg) tendem a ter maior gama de desdobramentos negativos. Nesses casos, os mais graves EA encontrados nos pacientes foram a taquicardia, a fibrilação atrial, o infarto agudo do miocárdio, a angina pectoris e a angina instável, doença coronariana, acidente vascular encefálico, morte cardiovascular, disfunções na eliminação de bilirrubina[13, 30-41,43,44,45].

É interessante notar que EA de menor gravidade também foram encontrados isolados (sem EA cardiovasculares concomitantes) em alguns estudos com altas doses de sibutramina – como os ensaios de Suplicy (2014)[32], de Saraç (2010)[34] e Erondu (2010)[35] – que estudavam especificamente populações femininas. Tais achados corroboram com outros estudos que evidenciam o papel protetor do estrógeno e a maior proteção cardiovascular feminina[47-50], o que pode explicar, em parte, tais achados.

Além disso, é importante notar que crianças mais jovens – como as estudadas por Danielsson et al., (2007)[36] – têm, assim como as mulheres, uma menor ocorrência de EA cardiovasculares. Tal achado é relevante quando se compara com ensaios (como o de Daniels[44] e colaboradores, por exemplo) que estudam apenas crianças mais velhas (adolescentes). Nos EA, os encontrados assemelham-se ao perfil adulto (HAS e taquicardia), sugerindo uma maior proteção contra os EA fármaco-induzidos em crianças mais jovens.

A sibutramina foi desenvolvida como um medicamento antidepressivo no final dos anos 1980. No entanto, durante os ensaios clínicos do medicamento, observou-se sua capacidade de induzir – efetivamente – a diminuição da massa corporal. Desde então, o composto vem sendo utilizado clinicamente como um anorexígeno, porém, começou a ser usado de maneira indiscriminada, levando a um aumento na incidência de EA

relacionados a seu uso[51].

Tendo em vista seu uso abusivo e relatos dos EA, torna-se fundamental o estudo acerca da sibutramina e seus potenciais prejuízos à saúde humana. Essa revisão, em sua maioria, foi baseada em artigos publicados até meados de 2010. A falta de estudos mais recentes provavelmente deve-se à proibição do uso da sibutramina pela EMEA em 2010 em toda a Europa após a publicação do estudo SCOUT[14]. Adicionalmente, em outubro desse mesmo ano, o Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos, o Health Canada (HC) no Canadá e o Therapeutic Goods Administration (TGA) na Austrália, recomendaram por meio de alertas que o medicamento fosse retirado do mercado, com base no mesmo estudo (SCOUT). Assim, as empresas farmacêuticas dos países supracitados decidiram cessar a produção deste fármaco[51-53].

Nesses mesmos alertas, havia sugestões para os prescritores não emitirem mais receitas contendo sibutramina, além de entrar em contato com pacientes que já estavam fazendo uso, para lhes informar sobre os riscos. As recomendações também eram direcionadas aos farmacêuticos para pararem de distribuir o produto e aos doentes que estavam fazendo o tratamento com base neste fármaco, a fim de interromper o tratamento e marcar uma consulta com seu médico para discutir medidas alternativas para a perda de peso, incluindo dieta e atividade física, e informar sobre qualquer tipo de EA cardiovascular[51,52].

Na tentativa de reduzir o uso abusivo, a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n°50 de 2014, passou a vigorar com a exigência de que o aviamento da sibutramina fosse realizado por meio da Notificação de Receita “B2”, especificando que a dose diária máxima recomendada (DDR) não excedesse 15 mg do fármaco[41].

Posteriormente, a ANVISA publicou a RDC nº 133 em 15/12/2016, na qual alterou o art. 5° da Resolução n°50 de 25 de setembro de 2014, estabelecendo que a dispensação de sibutramina não devesse exceder 60 dias de tratamento[54].

Os resultados obtidos por meio da análise dos artigos avaliados nesta revisão permitem verificar a capacidade do anorexígeno sibutramina em causar EA. Por meio desses estudos, percebe-se que a terapia com este fármaco afeta principalmente os sistemas gastrointestinal, cardiocirculatório e o sistema nervoso central (SNC).

A sibutramina é um fármaco que inibe a recaptação de noradrenalina, serotonina e, em menor quantidade, de dopamina no SNC. Além disso, acredita-se que o fármaco também atue perifericamente por meio de receptores β3-adrenérgicos[55]. Tal fato pode correlacionar os achados de efeitos cardiovasculares (principalmente hipertensão e taquicardia) associados ao uso da sibutramina[56,57] e de outros fármacos inibidores da receptação de serotonina e noraepinefrina[58,59]. Além disso, o uso de fármacos que utilizam o mecanismo de inibição da recaptação da serotonina está associado à diminuição do tônus e a contrações de órgãos gastrointestinais60 o que pode ser correlacionado com EA gastrointestinais do uso da sibutramina.

Em relação ao aparelho gastrointestinal, as principais queixas relatadas foram: náusea, constipação intestinal e boca seca. No sistema cardiovascular, as alterações mais relevantes foram: taquicardia e aumento da pressão arterial sistêmica. Convém destacar que esses efeitos são dose-dependentes e, às vezes, a redução da dose é suficiente para controlar os sintomas[61,62]. Em decorrência disso, o uso da associação de sibutramina com fármacos que promovem aumento da pressão arterial deve ser criterioso, a fim de evitar efeitos adversos aditivos sobre o sistema cardiovascular[63]. Por fim, os EA que tiveram maior incidência no SNC destacam-se: cefaleia, insônia e alterações de humor. Os EA mais frequentes decorrentes do emprego da sibutramina, encontrados nesta revisão, coincidiram com os estudos relatados em ensaios clínicos realizados em outros países[64,65].

Apesar de não muito frequentes, alguns distúrbios psiquiátricos foram encontrados. Este fato pode ser justificado porque, inicialmente, a sibutramina foi desenvolvida para ser um fármaco antidepressivo66, ou seja, ela atua diretamente no comportamento neuronal do paciente. Há relatos de casos clínicos na literatura que comprovam a associação da sibutramina com esses distúrbios. Sintomas catatônicos e psicóticos, desrealização, delírios, distúrbios do comportamento e paranoia, escuta de vozes, depressão, perda de interesse e prazer, atraso psicomotor acentuado e alucinações acompanhadas de delírios foram alguns dos casos encontrados[67-71].

Com relação às populações estudadas nos artigos avaliados, percebe-se maior frequência de adultos e de idosos obesos. Estudos envolvendo a população pediátrica também foram analisados, porém em número expressivamente menor quando comparados aos estudos de pacientes mais velhos. Tal disposição se repete na literatura quando se percebe que, apesar de haver outros autores que também analisaram a eficácia da sibutramina nesta faixa etária, o número desse tipo de estudo é reduzido[72,73].

O baixo montante de artigos que avaliaram a capacidade do anorexígeno em crianças e adolescentes se relaciona, muito provavelmente, com evidências confiáveis de que alterações no estilo de vida por si só já são suficientes, muitas vezes, para retirar o indivíduo jovem do quadro de obesidade[74-76]. Segundo Mancini & Halpen (2002)[77], estudos clínicos ainda são necessários na avaliação da eficácia do tratamento com sibutramina em pacientes pediátricos, uma vez que não se pode assumir que riscos e benefícios provocados por seu uso sejam os mesmos em adultos e crianças.

A variação de dosagem da sibutramina nos estudos contidos nessa revisão foi de 5mg a 15 mg/dia, mas os EA não foram abordados de forma específica para cada dose, o que sugere que esse fármaco pode provocar malefícios à saúde nas dosagens supracitadas. Os estudos de Negreiros et al., (2011)[64] e Díaz & Folgueras (2011)[73] também relataram vários EA associados ao

uso da sibutramina, como taquicardia, boca seca, constipação e insônia, mas não os associaram, de forma específica, às dosagens utilizadas.

Esta revisão apresenta algumas limitações; são elas: a estratégia de busca utilizada não garante que todos os artigos relacionados ao tema foram incluídos. Os descritores e palavras chave utilizados podem não incluir todos os artigos relevantes. Além disso, existem outras bases de dados que não foram utilizadas e a busca na literatura cinzenta não foi realizada.

Além disso, as limitações individuais dos estudos também devem ser levadas em consideração. As principais limitações encontradas nos estudos avaliados foram: baixa população avaliada[32,33,40,42,46], falta de um grupo controle adequado[30,38-40,42], curto período de avaliação[38], uso de outras terapias medicamentosas juntamente com a sibutramina[36,42], avaliação a longo prazo inadequada ou inexistente34,43, abandono dos pacientes do estudo[13] e limitações nos parâmetros de avaliação dos resultados[31,33,38,45].

As avaliações de "risco de viés" identificaram uma série de limitações dos estudos incluídos, particularmente em relação à geração da sequência aleatória e mascaramento dos participantes (risco de viés de seleção, de desempenho e outros vieses). Esses dados também foram pesquisados em protocolos publicados, e como a maioria dos estudos incluídos foram norteados por um estudo maior, foram particularmente prevalentes entre os estudos incluídos. No geral, os estudos foram considerados com baixo risco de viés e incertos decorrentes da falta de registros mais detalhados.

## CONCLUSÃO

O tratamento com sibutramina mostrou-se efetivo na redução de peso em todos os resultados dos artigos analisados no presente estudo. No entanto, ainda não se pode concluir acerca da segurança desse fármaco, já que apresentou diversos EA, sendo os cardiovasculares os de maior relevância, especialmente em pacientes obesos com outra comorbidade associada.

Propõe-se seguir o exemplo dos órgãos reguladores de saúde dos países já citados na discussão, a divulgação de alertas com maior atenção e ênfase nos malefícios que a sibutramina acarreta, recomendando sua retirada do mercado voluntariamente, conscientizando também os médicos a evitar a prescrição desse fármaco modulador de apetite e os próprios usuários a solicitarem uma terapia alternativa que envolva, principalmente, mudança no estilo de vida visando ao tratamento correto e racional a fim de proporcionar uma terapêutica eficaz e segura.

No entanto, é imprescindível que a liberação e a regulamentação da sibutramina sejam feitas de forma adequada na tentativa de reduzir seu uso indiscriminado pela população, já que os estudos analisados mostraram que esse anorexígeno ocasiona danos à saúde humana.

## AGRADECIMENTOS

Os autores do presente trabalho gostariam de prestar agradecimentos à Universidade de Itaúna (UIT) e para a Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG), pelos suportes oferecidos à pesquisa realizada.

## REFERÊNCIAS

1. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Despres JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis. 2014 Jan-Fev; 56(4):369-381. doi: 10.1016/j.pcad.2013.10.016. PubMed PMDI: 24438728.

2. World Health Organization. Obesity: situation and trends [Internet]. Genebra: WHO; 2017 [acesso 2017 Abr 7]. Disponível em: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/obesity_text/en/index.html.

3. Bass R, Eneli I. Severe childhood obesity: an under-recognised and growing health problem. Postgrad Med J. 2015 Nov; 91(1081): 639-645. doi: 10.1136/postgradmedj-2014-133033.

4. Güngör KN. Overweight and Obesity in Children and Adolescents. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2014 Sep; 6(3):129-143. doi: 10.4274/jcrpe.1471. PubMed PMID: 25241606.

5. Brien SE, Katzmarzyk PT. Physical activity and the metabolic syndrome in Canada. Appl Physiol Nutr Metab. 2006 Feb; 31(1): 40–47. doi: 10.1139/h05-024. PubMed PMID: 16604140.

6. Holt RIG. Obesity - an epidemic of the twenty-first century: an update for psychiatrists. J Psychopharmacol. 2005 Nov; 19(6 Suppl): 6-15. doi: 10.1038/sj.ijo.0802209. PubMed PMID: 12457290.

7. Westerink J, Visseren FL. Pharmacological and non-pharmacological interventions to influence adipose tissue function. Cardiovasc Diabetol. 2011 Jan; 10: 13. doi: 10.1186/1475-2840-10-13. PMID: 21276223.

8. Avenell A, Broom J, Brown TJ, Poobalan A, Aucott L, Stearns SC, et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. Health Technol Assess. 2004 May; 8(21): 1-182. PubMed PMID: 15147610.

9-. Scheen AJ. Sibutramine on Cardiovascular Outcome. Diabetes Care. 2011 May; 34(Suppl 2): S114-S119. doi: 10.2337/dc11-s205. PubMed PMID: 21525441.

10. Tziomalos K, Krassas GE, Tzotzas T. The use of sibutramine in the management of obesity and related disorders: an update. Vasc Health Risk Manag. 2009; 5(1): 441-452. PubMed PMID: 19475780.

11. Filippatos TD, Kiortsis DN, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Elisaf MS. A review of the metabolic effects of sibutramine. Curr Med Res Opin. 2005 Mar; 21(3): 457-68. PubMed PMID: 15811215.

12. Lean ME. Sibutramine--a review of clinical efficacy. Int J Obes Relat Metab Disord. 1997 Mar; 21(Suppl 1): S30-6. PubMed PMID: 9130039.

13. Franco RR, Cominato L, Damiani D. O efeito da sibutramina na perda de peso

de adolescentes obesos. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014 Abr; 58(3):243-250. doi: http://dx.doi.org/10.1590/0004-2730000002825.

14. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisations for sibutramine [Internet]. 2010 Jan [Acesso 2017 Mar 3]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/01/WC500069995.pdf.

15. Hoefler R, Dias CD. Sibutramina: Riscos cardiovasculares. Boletim farmacoterapêutica. Conselho Federal de Farmácia. 2010 Jan-Fev; 15(1): 1-10.

16. Agência de Vigilância Sanitária [BR]. Riscos X benefícios. Especialistas discutem perfil de segurança da sibutramina [Internet]. Brasília: ANVISA; 2011 Jun 14 [acesso 2017 Abr 6]. Disponível em: http://bit.ly/2pGr3BQ.

17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [BR]. Gerenciamento de produtos controlados: resultados 2009 [Internet]. Brasília: ANVISA; 2010 Mar 30 [Acesso 2017 Abr 13]. Disponível em: www.anvisa.gov.br/sngpc/resultados_2009.pdf.

18. Santiago RM. Quantificação das vendas da sibutramina entre os anos de 2009 a 2014 que contempla o período correspondente à implantação das RDCs n°13 de 2010 e n°52 de 2011. Rev UNIANDRADE. 2016; 17(1):29-35.

19. Ministério da Saúde [BR]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário oficial [da] República Federativa do Brasil. 1998 Maio 19. Seção 1.

20. Meirelles RMR. Sibutramina: retrospectiva. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia [Internet]. [Acesso 2017 Abr 12]. Disponível em: https://www.endocrino.org.br/sibutramina-retrospectiva/.

21. Agência de Vigilância Sanitária [BR]. Sibutramina- Contraindicação de uso para pacientes com histórico de doenças cardio e cerebrovasculares e para pacientes com diabetes mellitus tipo 2 ou outros fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares [Internet]. Brasília: ANVISA; 2010 Jan 28 [acesso 2017 Set 23]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=400833&_101_type=content&_101_groupId=33868&_101_urlTitle=alerta-snvs-anvisa-nuvig-gfarm-n-01-de-28-de-janeiro-de-2010&inheritRedirect=true

22. Carneiro MFG, Guerra JR MFG, Acuricio FA. Prescrição, dispensação e regulação do consumo de psicotrópicos anorexígenos em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil [Internet]. Cad Saúde Pública. 2008 Ago [acesso 2017 Set 23]; 24(8): 1763-1772. Disponível em: http://www.scielosp.org/pdf/csp/v24n8/05.pdf. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2008000800005.

23. Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº. 27, de 30 de março de 2007. Dispõe sobre o Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados - SNGPC, estabelece a implantação do módulo para drogarias e farmácias e dá outras providências. Diário oficial [da] República Federativa do Brasil. 2007 Abr 2. Seção 1.

24. Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada n° 13, de 26 de março de 2010. Dispõe sobre a atualização do Anexo I, listas de substâncias entorpecentes, psicotrópicas, precursoras e outras sob controle especial, da Portaria SVS/MS nº 344, de 30 de maio de 1998 e dá outras providências. Diário oficial [da] República Federativa do Brasil. 2010 Mar. 26; Seção 1.

25. Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº. 52, de 6 de outubro de 2011. Dispõe sobre a proibição do uso das substâncias anfepramona, femproporex e mazindol, seus sais e isômeros, bem como intermediários e medidas de controle da prescrição e dispensação de medicamentos que contenham a substância sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários e dá outras providências. Diário oficial [da] República Federativa do Brasil. 2011 Out 6. Seção 1.

26. Konflanz KL, Silva JM, Dallagnol BG. Uso de anfetamínicos e de anorexígenos por estudantes no município de Santo Ângelo – RS . Rev Saúde. 2014; 40(2): 81-86.

27. Melo CM, Oliveira DR. O uso de inibidores de apetite por mulheres: um olhar a partir da perspectiva de gênero. Ciênc. saúde coletiva. 2011; 16(5): 2523-2532. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232011000500022.

28. Andrade Â, Bosi MLM. Mídia e subjetividade: impacto no comportamento alimentar feminino. Rev. Nutr. 2003 Jan-Mar; 16(1): 117-125. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S1415-52732003000100012.

29. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Prisma Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Int J Surg. 2010; 8(5): 336-341. doi: 10.1016/j.ijsu.2010.02.007. PubMed PMID: 20171303.

30. James WPT, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Gaal LV, Maggioni AP, et al. Effect of Sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. N Engl J Med. 2010 Sep; 363(10): 905-917. doi: 10.1056/NEJMoa1003114. PubMed PMID: 20818901.

31 Guimarães C, Pereira L, Lúcif N, Cesarino EJ, Almeida C, Carvalho D, et al. Tolerability and effectiveness of fluoxetine, metformin and sibutramine in reducing anthropometric and metabolic parameters in obese patients. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2006 Dec; 50(6):1020-1025.PubMed PMID: 17221107.

32. Suplicy H, Boguszewski CL, Santos CMC, Figueiredo MD, Cunha DR, Radominski R. A comparative study of five centrally acting drugs on the pharmacological treatment of obesity. Int J Obes. 2014 Aug; 38(8): 1097–1103. doi: 10.1038/ijo.2013.225. PubMed PMID: 24287940.

33. Hwang IC, Park JY, Ahn HY, Kim KK, Suh HS, Ko KD, et al. Effects of CYP3A5, CYP2C19, and CYP2B6 on the clinical efficacy and adverse outcomes of sibutramine therapy: a crucial role for the CYP2B6*6 allele. Clin Chim Acta. 2014 Jan; 428: 77–81. doi: 10.1016/j.cca.2013.11.007. PubMed PMID: 24262967.

34. Saraç S, Saraç F. Cardiac valve evaluation and adipokine levels in obese women treated with sibutramine. Anadolu Kardiyol Derg. 2010 Jun; 10(3): 226-232. doi:10.5152/akd.2010.062. PubMed PMID: 20538557.

35. Erondu N, Addy C, Lu K, Mallick M, Musser B, Gantz I, et al. NPY5R Antagonism Does Not Augment the Weight Loss Efficacy of Orlistat or Sibutramine. Obes. 2007 Aug; 15(8): 2027-2042. doi: 10.1038/oby.2007.242. PubMed PMID: 17712121.

36. Danielsson P, Janson A, Norgren S, Marcus C. Impact Sibutramine Therapy in Children with Hypothalamic Obesity or Obesity with Aggravating Syndromes. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Nov; 92(11):4101–4106. doi: 10.1210/jc.2007-0826.

37. Wirth A, Scholze J, Sharma AM, Matiba B, Boenner G. Reduced left ventricular mass after treatment of obese patients with sibutramine: an echocardiographic multicentre study. Diabetes Obes Metab. 2006 Nov; 8(6): 674-81. doi: 10.1111/j.1463-1326.2005.00556.x.PubMedPMID: 17026492.

38. Andersson C, Weeke P, Fosbol EL, Brendorp B, Kober L, Coutinho W, et al. Acute effect of weight loss on levels of total bilirubin in obese, cardiovascular high-risk patients: an analysis from the lead-in period of the Sibutramine Cardiovascular Outcome trial. Metabolism. 2009 Aug; 58(8): 1109–1115. doi: 10.1016/j.metabol.2009.04.003.

39. Maggioni AP, Caterson I, Coutinho W, Finer N, Gaal LV, Sharma AM, et al. Tolerability of sibutramine during a 6-week treatment period in high-risk patients with cardiovascular disease and/or diabetes: a preliminary analysis of the Sibutramine Cardiovascular Outcomes (SCOUT) Trial. J Cardiovasc Pharmacol. 2008 Nov; 52(5):393-402. doi: 10.1097/FJC.0b013e31818713d6. PubMed PMID: 19033818.

40. Caterson I, Coutinho W, Finer N, Gaal LV, Maggioni A, Torp-pederson C, et

al. Early response to sibutramine in patients not meeting current label criteria: Preliminary analysis of SCOUT lead-in period. Obesity. 2010 May; 18(5): 987–994. doi: 10.1038/oby.2009.327. PubMed PMID: 19816415.

41. Coutinho WF. The obese older female patient: CV risk and the SCOUT study. Int J Obes (Lond). 2007 Nov; 31(Suppl 2): S26–30. doi: 10.1038/sj.ijo.0803733. PubMed PMID: 17968434.

42. McElroy SL, Frye MA, Altshuler LL, Suppes T, Hellemann G, Black D, et al. A 24-week, randomized, controlled trial of adjunctive sibutramine versus topiramate in the treatment of weight gain in overweight or obese patients with bipolar disorders. Bipolar Disord. 2007 Jun; 9(4):426–434. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00488.x. PubMed PMID:1754588.

43. Derosa G, Maffioli P, Ferrari I, Palumbo I, Randazzo S, D'angelo A, Cicero AFG. Variation of inflammatory parameters after sibutramine treatment compared to placebo in type 2 diabetic patients. J Clin Pharm Ther. 2011; 36(5): 592-601. doi: 10.1111/j.1365-2710.2010.01217.x. PubMed PMID: 2107029.

44. Daniels SR, Long B, Crow S, Styne D, Sothern M, Vargas-Rodriguez I, Harris L, Walch J, Jasinsky O, Cwik K, Hewkin A, Blakesley V. Cardiovascular effects of sibutramine in the treatment of obese adolescents: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Pediatrics. 2007 Jul; 120(1): 147-57. doi: 10.1542/peds.2006-2137. PubMed PMID: 17576783.

45. Early JL, Apovian CM, Aronne LJ, Fernstrom MH, Frank A, Greenway FL, et al. Sibutramine plus meal replacement therapy for body weight loss and maintenance in obese patients. Obesity (Silver Spring). 2007 Jun; 15(6):1464-72. doi: 10.1038/oby.2007.175. PubMed PMID: 17557984.

46. Faulconbridge LF, Wadden TA, Berkowitz RI, Sarwer DB, Womble LG, Hesson LA, Stunkard AJ, Fabricatore AN. Changes in Symptoms of Depression with Weight Loss: Results of a Randomized Trial. Obesity (Silver Spring). 2009 May; 17(5):1009-16. doi: 10.1038/oby.2008.647. PubMed PMID: 19197266.

47. Kaplan JR, Manuck SB. Premenopausal Reproductive Health Modulates Future Cardiovascular Risk - Comparative Evidence from Monkeys and Women. Yale J Biol Med. 2017 Sep; 25;90(3):499-507. PubMed PMID: 28955188.

48. Spyridopoulos I, Sullivan AB, Kearney M, Isner JM, &Losordo DW. Estrogen-receptormediatedinhibition of human endothelial cell apoptosis.Estradiol as a survival factor. Circulation. 1997 Mar; 95:1505-1514. PubMed PMID: 9118519.

49. Fortini F, Vieceli Dalla Sega F, Caliceti C, Aquila G, Pannella M, Pannuti A, et al. Estrogen receptor β-dependent Notch1 activation protects vascular endothelium against tumor necrosis factor α (TNFα)-induced apoptosis. J Biol Chem. 2017 Nov; 292(44): 18178-18191. doi: 10.1074/jbc.M117.790121. PubMed PMID: 28893903.

50. Arias-Loza PA, Muehlfelder M, Pelzer T. Estrogen and estrogen receptors in cardiovascular oxidative stress. Pflugers Arch. 2013 May; 465(5):739-46. doi: 10.1007/s00424-013-1247-7. PubMed PMID: 23417608.

51. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA recommends against the continued use of meridia (sibutramine) [Internet]. Silver Spring: FDA; 2010 [Acesso 2017 Mar 20]. Disponível em: https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm228746.htm.

52. Government of Canada. Meridia (sibutramine) capsules - voluntary withdrawal from the Canadian Market - for health professionals [Internet]. Canada; 2013 [acesso 2017 Mar 20]. Disponível em: http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2010/14614a-eng.php.

53. Departament of Health Therapeutic Goods Administration. Sibutramine (Reductil) - withdrawal in Australia [Internet]. 2010 oct [Acesso 2017 Mar 13]. Disponível em: https://www.tga.gov.au/alert/sibutramine-reductil-withdrawal-australia.

54. Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada n° 50, de 26 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 odicial [da] República Federativa do Brasil. 2014 Set. 26; Seção 1.

55. Wolf AM, Colditz GA. The cost of obesity: the US perspective. Pharmaco Economics. 1994; 5(Suppl 1):34-7. PubMed PMID: 10147247.

56. Hanotin C, Thomas F, Jones SP, Leutenegger E, Drouin P. Efficacy and tolerability of sibutramine in obese patients: a dose-ranging study. Int J Obes Relat Metab Disord. 1998 Jan; 22:32-8. PubMed PMID: 9481597.

57. Weintraub M, Rubio A, Golik A, Byrne L, Scheinbaum ML. Sibutramine in weight control: a dose-ranging, efficacy study. Clin Pharmacol Ther. 1991 Sep; 50:330-7. PubMed PMID: 1914367.

58. Thase ME, Fayyad R, Cheng RJ, Guico-Pabia CJ, Sporn J, Boucher M, Tourian KA. Effects of desvenlafaxine on blood pressure in patients treated for major depressive disorder: a pooled analysis. Curr Med Res Opin. 2015 Apr; 31(4): 809-20. doi: 10.1185/03007995.2015.1020365. PubMed PMID: 25758058.

59. Sharma A, Goldberg MJ, Cerimele BJ. Pharmacokinetics and Safety of Duloxetine, a Dual-Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor. J Clin Pharmacol. 2000; 40(2): 161-167. PubMed PMID: 10664922.

60. Grover M, Camilleri M. Treatment with methylnaltrexone and IVIG for paraneoplastic gastrointestinal dysmotility. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2013; 9(1):51–53. PubMed PMID: 24707236.

61. Florentin M, Liberopoulos EM, Elisaf MS. Sibutramine-associated adverse effects: a practical guide for its safe use. Obes Rev. 2008 Jul; 9(4):378-387. doi: 10.1111/j.1467-789X.2007.00425.x. PubMed PMID: 18034790.

62. Nisoli E, Carruba MO. An assessment of the safety and efficacy of sibutramine, an anti-obesity drug with a novel mechanism of action. Obes Rev. 2000 Oct; 1(2): 127-139. PubMed PMID:12119986.

63. Behar R. Anorexígenos: indicaciones e interacciones. Rev chil Neuro-psychiatr. 2002 Abr; 40(2): 21-36. doi: 10.4067/S0717-92272002000200003.

64. Negreiros IIF, Oliveira DC, Figueredo MRO, Ferraz DLM, Souza LS, Moreira J, Gavioli EC. Side effects and contraindications of anti-obesity drugs: a systematic review. Rev Soc Bras Alim Nutr. 2011 Ago; 36(2):137-160.

65. McMahon FG, Fujioka K, Singh BN, Mendel CM, Rowe E, Rolston K, Johnson F, MooradianAD. Efficacy and Safety of Sibutramine in Obese White and African American Patients With Hypertension. Arch Intern Med. 2000 Jul; 160(14):2185-2191. PubMed PMID: 10904462.

66. Campos LS, Oliveira LA, Silva PKP, Paiva AMR. Estudos dos efeitos da sibutramina. Rev Uningá Review. 2014 Out-Dez; 20(3):50-53.

67. Wiglusz MS, Cubala WJ, Nowak P, Jakuszkowiak-Wojten K, Landowski J, Krysta K. Sibutramine-associated psychotic symptoms and zolpidem-induced complex behaviours: implications for patient safety. Psychiatr Danub. 2013 Sep; 25(2):143-145. PubMed PMID: 23995163.

68. Waszkiewicz N, Zalewska-Szajda B, Szajda SD, Simonienko K, Zalewska A, Szulc A, et al. Sibutramine-induced mania as the first manifestation of bipolar disorder. BMC Psychiatry.2012 May; 12(43): 1-4. doi: 10.1186/1471-244X-12-43. PubMed PMID: 22607132.

69. Naik S, Khoo CL, Lua R, Chai SB, Liew A, Sim K. Recurrent episodes of brief affective psychosis induced by sibutramine. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010; 34(7): 1359-1360. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.07.009. PubMed PMID: 20643178.

70. Lee J, Teoh T, Lee T. Catatonia and psychosis associated with sibutramine: A case report and pathophysiologic correlation. J Psychosom Res. 2008 Jan; 64(1): 107-109. doi: 10.1016/j.jpsychores.2007.05.014. PubMed PMID: 18158006.

71- Litvan L, Alcoverro-Fortuny O. Sibutramine and Psychosis.

J Clin Psychopharmacol. 2007 Dec; 27(6): 726-727. doi: 10.1097/JCP.0b013e31815ac4c0. PubMed PMID: 18004153.

72. Parks EP, Zemel B, Moore RH, Berkowitz RI. Change in body composition during a weight loss trial in obese adolescents. Pediatr Obes. 2014 Feb; 9(1): 26-35. doi: 10.1111/j.2047-6310.2012.00139.x. PubMed PMID: 23382092.

73. Díaz EG, Folgueras TM. Systematic review of the clinical efficacy of sibutramine and orlistat in weigthloss, quality of life and its adverse effects in obese adolescents. Nutr Hosp. 2011 May-Jun; 26(3):451-457. doi: 10.1590/S0212-16112011000300004. PubMed PMID: 21892560.

74. Wesnigk J, Bruyndonckx L, Hoymans VY, De Guchtenaere A, Fischer T, Schuler G, et al. Impact of Lifestyle Intervention on HDL-Induced eNOS Activation and Cholesterol Efflux Capacity in Obese Adolescent. Cardiol Res Pract. 2016; 2016: 1-7. doi: 10.1155/2016/2820432. PubMed PMID: 27965912.

75. Kong AP, Choi KC, Chan RS, Lok K, Ozaki R, Li AM, et al. A randomized controlled trial to investigate the impact of a low glycemic index (GI) diet on body mass index in obese adolescents. BMC Public Health. 2014 Feb; 14:180. doi: 10.1186/1471-2458-14-180. PubMed PMID: 24552366.

76. Boodai SA, McColl JH, Reilly JJ. National Adolescent Treatment Trial for Obesity in Kuwait (NATTO): project design and results of a randomised controlled trial of a good practice approach to treatment of adolescent obesity in Kuwait. Trials. 2014 Jun; 15: 234. doi: 10.1186/1745-6215-15-234. PubMedPMID: 24943283.

77. Mancini MC, Halpern A. Tratamento Farmacológico da Obesidade. Arq Bras Endocrinol Metab. 2002 Out; 46(5):497-513. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302002000500003.

**Como citar este artigo/How to cite this article:**

Vargas MA, Teixeira AL, Anastácio LB, Alves GCS, Baldoni NR, Chequer FMD. Análise dos efeitos adversos associados ao uso do anorexígeno sibutramina: revisão sistemática. J Health Biol Sci. 2018 Jul-Set; 6(3):313-326.