

RUTH ROCHA FRANCO

**O efeito da Sibutramina na perda de peso
de adolescentes obesos**

**Dissertação apresentada á Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título Mestre em Ciências**

**Programa de: Pediatria
Orientador: Prof. Dr. Durval Damiani**

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada

Franco, Ruth Rocha
O efeito da sibutramina na perda de peso de adolescentes obesos / Ruth Rocha
Franco. -- São Paulo, 2012.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.
Orientador: Durval Damiani.

Descritores: 1.Sibutramina 2.Obesidade 3.Adolescente 4.Síndrome X
metabólica 5.Índice de massa corporal

USP/FM/DBD-313/12

*“Escolhe um trabalho de que gostes, e não terás
que trabalhar nem um dia na tua vida”.*

Confúcio

Dedicatória

Só tenho a agradecer única e exclusivamente ao maior de todos! ao criador, que tudo me permitiu.....

Agradecimentos

Quero agradecer a muitas pessoas:

Aos meus pais (Lalado e Blandina) por me educarem e me ensinarem que a única coisa que realmente temos e nunca perdemos é o conhecimento adquirido!

Ao meu marido Luis (carinhosamente MORE) por me fazer feliz e estar sempre ao meu lado, mesmo nos momentos mais difíceis!

À minha filha Dani por trazer brilho a minha vida!

Aos meus irmãos Cynthia, Junior, Danillo e Jonas por sempre confiarem em mim!

À minha amada avó Ruth, por me ensinar a ser forte e perseverante!

Aos meus amigos que deram apoio e ombros quando precisei! Mas em especial Lidiane Indiani por ser companhia na caminhada até aqui!

Ao meu orientador Prof. Dr. Durval Damiani por me permitir concretizar este trabalho!

Aos meus pacientes que me ensinaram tudo que os livros não ensinam! E por terem participado deste trabalho!

A todos os médicos, nutricionistas, farmacêuticos, enfermeiras, educadores físicos, psicólogos, bibliotecárias e secretárias desta Instituição que colaboraram para a realização desta pesquisa.

Normalização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

- Referências: adaptadas do International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).
- Universidade São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e documentação: 2011.
- Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Sumário

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Summary

1	Introdução.....	2
1.1	Resistência a insulina e Diabetes tipo 2.....	4
1.2	Dislipidemia.....	5
1.3	Síndrome Metabólica.....	6
1.4	Hipertensão arterial.....	7
1.5	Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica e Esteatohepatite (DHGNA).....	8
1.6	Tratamento da Obesidade.....	10
1.6.1	Tratamento Cirúrgico da Obesidade.....	11
1.6.2	Tratamento Medicamentoso da Obesidade.....	11
1.6.2.1	Fármacos Usados para Tratamento da Obesidade em Crianças e Adolescentes.....	13
1.6.2.1.1	Orlistate.....	13
1.6.2.1.2	Metformina.....	14
1.6.2.1.3	Sibutramina.....	15
2	Objetivos.....	30
3	Método.....	32
3.1	Análise Estatística	32

3.1.1	Modelo Matemático para Análise da Evolução do IMC.....	33
3.2	Casuística.....	35
3.2.1	População Estudada.....	35
3.2.2	Consentimento Informado.....	36
3.2.3	Critérios de Inclusão.....	36
3.2.4	Critérios de Exclusão.....	37
3.2.5	Critérios de Retirada Durante o Estudo.....	37
3.2.6	Tipos de Avaliação.....	38
3.2.6.1	Avaliação Nutricional.....	38
3.2.6.2	Avaliação de Atividade Física.....	38
3.2.6.3	Avaliação Médica.....	39
3.2.7	Outras Medidas.....	39
4	Resultados.....	42
4.1	Caracterização da Amostra.....	42
4.2	Desfecho Após Término do Estudo.....	64
5	Discussão.....	67
6	Conclusão.....	71
7	Referências.....	73
	Anexos	

Lista de abreviaturas e siglas

IMC	Índice de massa corporal
RI	Resistência a insulina
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
HOMA-IR	<i>homeostatic model assessment</i>
SM	Síndrome metabólica
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
NASH	<i>Nonalcoholic steatohepatitis</i>
HDL	lipoproteína de alta densidade
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>
TGO	transaminase glutâmico oxalacética
TGP	transaminase glutâmico pirúvica
TG	triglicérides
PCR	Proteína C reativa
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
STORM	<i>sibutramine trial obesity reduction maintenance</i>
GLP1	<i>glucagon-like peptide 1</i>
5HT	5- hidroxitriptamina
5-HT2C	receptor 2 (5- hidroxitriptamina)
POMC	<i>Pro-opiomelanocortin</i>
5-HTB1	<i>5-hydroxytryptamine receptor 1B</i>
NPY	<i>Neuropeptide Y</i>
AGRP	<i>Agouti-related protein</i>

α MSH	<i>melanocyte-stimulating hormones</i>
CART	<i>cocaine- and amphetamine-regulated transcript</i>
Tmax	tempo máximo
M1, M2, M5 e M6	metabólitos desmetil 1,2,5 e 6
IAM	Infarto agudo do miocárdio
AVC	Acidente vascular cerebral
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
SCOUT	<i>Sibutramine Cardiovascular Outcomes</i>
ANVISA	Agência nacional de vigilância sanitária
MH	Mudanças de hábitos comportamental
ANOVA	<i>analysis of variance</i>
Pla-Sib	placebo-sibutramina
Sib-Pla	sibutramina- placebo
OMS	Organização mundial de saúde
RDI	Dietary Reference Intakes
Máx	máximo
IC	intervalo de confiança
Inf	inferior
Sup	superior
DF	diferença

Lista de Símbolos

%	porcento
+	mais
<	menor
>	maior
Cm	centímetro
DP	desvio-padrão
Kg/m ²	quilograma por metro quadrado
N	número de pacientes
p	percentil
mg/dL	miligrama por decilitro
α	alfa
β	beta
C	carbono
H	hidrogênio
O	oxigênio
N	nitrogênio
Cl	cloro
QT	intervalo QT
mmhg	milímetros de mercúrio
g	grama
mg	miligrama
Kg	quilo

-	menos
±	mais ou menos
Z	Score Z
μU/mL	mili unidades por mililitro
ng/dL	nanograma por decilitro

Lista de Tabelas

Tabela 1. Comparação dos estudos duplo cego com sibutramina realizados em adolescentes obesos.....	26
Tabela 2. Estimativa dos parâmetros do modelo misto para IMC.....	34
Tabela 3. Divisão por faixa etária da população avaliada.....	42
Tabela 4. Estatística descritiva das variáveis IMC, peso, estatura, idade e medidas antropométricas na primeira consulta.....	43
Tabela 5. Estatística descritiva dos exames laboratoriais na primeira consulta.....	44
Tabela 6. Diferença média de peso ao final do primeiro período.....	46
Tabela 7. Diferença média de IMC ao final do primeiro período.....	47
Tabela 8. Diferença média de peso ao final do segundo período.....	47
Tabela 9. Diferença média de IMC ao final do segundo período.....	47
Tabela 10. Diferença média de peso ao final do primeiro período nos pacientes regulares.....	48
Tabela 11. Diferença média de IMC ao final do primeiro período nos pacientes regulares.....	48
Tabela 12. Diferença média de peso ao final do segundo período nos pacientes regulares.....	49
Tabela 13. Diferença média de IMC ao final do segundo período nos pacientes regulares.....	49
Tabela 14. Diferença média de peso ao término de todo o estudo no Grupo Pla-Sib e Sib-Pla.....	49
Tabela 15. Diferença média de IMC ao término de todo o estudo no Grupo Pla-Sib e Sib-Pla.....	50
Tabela 16. Medidas de circunferência abdominal no primeiro período.....	52
Tabela 17. Evolução dos parâmetros laboratoriais do primeiro período.....	53
Tabela 18. Frequência dos sintomas.....	54

Lista de Figuras

Figura 1. Fórmula molecular da sibutramina: C ₁₇ -H ₂₆ -Cl-N.....	17
Figura 2. Evolução do IMC durante todo o estudo no Grupo Pla-Sib.....	45
Figura 3. Evolução do IMC durante todo o estudo no Grupo Sib-Pla.....	46
Figura 4. Evolução do IMC durante o estudo nos Grupos Pla-Sib/Sib-Pla...50	
Figura 5. Comparação da evolução do IMC durante o estudo nos Grupos Pla-Sib e Sib-Pla.....	51
Figura 6. Dispersão entre diferença de IMC e colesterol total dos pacientes regulares.....	55
Figura 7. Dispersão entre diferença de IMC e LDL colesterol dos pacientes regulares.....	56
Figura 8. Dispersão entre diferença de IMC e HDL colesterol dos pacientes regulares.....	57
Figura 9. Dispersão entre diferença de IMC e VLDL colesterol dos pacientes regulares.....	58
Figura 10. Dispersão entre diferença de IMC e triglicérides dos pacientes regulares.....	59
Figura 11. Dispersão entre diferença de IMC e PCR dos pacientes regulares.....	60
Figura 12. Dispersão entre diferença de IMC e TGO dos pacientes regulares.....	61
Figura 13. Dispersão entre diferença de IMC e TGP dos pacientes regulares.....	62
Figura 14. Dispersão entre diferença de IMC e glicose basal dos pacientes regulares.....	63
Figura 15. Dispersão entre diferença de IMC e insulina basal dos pacientes regulares.....	64

Resumo

Objetivo: Avaliar o efeito da sibutramina na perda de peso de adolescentes obesos e as mudanças ocorridas nos parâmetros da síndrome metabólica com a perda de peso. **Pacientes e métodos:** O estudo foi duplo cego placebo controlado tipo cross-over com duração de 13 meses. Os pacientes receberam placebo ou sibutramina por 6 meses e vice-versa, nos 6 meses seguintes. Foram incluídos no estudo 73 adolescentes obesos de ambos os sexos com idades entre 10 e 18 anos. Os exames laboratoriais e exames de imagem foram realizados antes, no período de wash-out e ao final dos 13 meses de acompanhamento. Foram dosados: Colesterol total e frações, triglicérides, Leptina, proteína C reativa, transaminases e teste de tolerância à glicose oral. Os exames de imagem realizados foram: ultrassom de abdômen, Ecocardiograma, Eletrocardiograma, idade óssea. **Resultados:** A porcentagem de pacientes que perderam 10% do peso inicial no placebo foi de 46% e no grupo sibutramina foi de 75%. Quando usaram o placebo, o peso em média se elevou em 1,61 kg, DP 4,46 e o IMC reduziu-se em média 0,24 kg/m² DP 1,57 enquanto que os pacientes que receberam a sibutramina, o peso reduziu-se em média 4,47 kg e DP 5,87 e o IMC reduziu-se em média 2,38 kg/m² e DP 2,36 com $p < 0,001$. Apesar da sibutramina reduzir o peso, IMC e medida de circunferência abdominal as mudanças metabólicas laboratoriais não foram observadas no período de tempo avaliado. **Conclusão:** A sibutramina induziu significativamente mais perda de peso em adolescentes obesos comparado ao placebo, sem efeitos colaterais significativos. Embora tivesse havido perda de peso, no período observado, não houve diferenças estatisticamente significantes nos parâmetros metabólicos.

Descritores: Obesidade, Sibutramina, Adolescentes, Índice de massa corporal, Síndrome X, Síndrome metabólica

Abstract

Objective: Evaluate the effect of sibutramine on weight loss and changes in the parameters of the metabolic syndrome due to weight loss in obese adolescents. Patients and methods: This was a randomized double blind crossover study with duration of 13 months. The study included 73 obese adolescents of both sexes aged between 10 and 18 years (with BMI > 2DP registered at the outpatient clinic of the Pediatric endocrinology Department of Hospital das Clínicas, São Paulo, Brazil, between 2007 and 2010. Patients were randomized to receive either placebo followed by sibutramine (6 months each) or sibutramine followed by placebo (6 months each). Anthropometric measurements, laboratory tests and imaging studies were performed at baseline, during the wash-out period and at the end of the 13 months' follow-up. Total cholesterol, HDL, triglycerides, leptin, C-reactive protein, transaminases and oral glucose tolerance were tested. The following Imaging studies were performed: abdominal ultrasound, echocardiogram, EKG, bone age X-ray. Results: The percentage of patients who lost at least 10% of initial weight while taking the placebo was 46% and while taking sibutramine was 75%. While on placebo, average weight increased by 1.61 kg (SD 4.46). BMI decreased by 0.24 kg/m² (SD 1.57) as a consequence of growth. While on sibutramine, weight decreased on average by 4.47 kg (SD 5.87) and mean BMI decreased by 2.38 kg/m² (SD 2.36, p <0.001). Changes in BMI, waist circumference, or metabolic changes were not found statistically significant. Conclusion: Sibutramine induced significantly more weight loss in obese adolescents compared to placebo, without significant side effects. Although there was weight loss, in the study period there were no statistically significant differences in metabolic parameters.

Key words: Obesity, Sibutramine, Adolescents, Body mass index, Metabolic syndrome

1. INTRODUÇÃO

1. Introdução

A obesidade em crianças e adolescentes vem aumentando substancialmente em todo o mundo¹. Nas últimas duas décadas, variou de 10% a 40% em alguns países, especialmente naqueles em desenvolvimento¹. O aumento relativo foi maior nos países emergentes (+65%) do que nos países desenvolvidos (+48%). Estudos recentes descrevem uma frequência de 41,8% no México, 22% no Brasil, 22% na Índia e 19,3% na Argentina¹.

Dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* indicam que a prevalência da obesidade aumentou de 5% para 10,4% nas faixas etárias de 2-5 anos no período de 1976 a 1980 que aumentou de 6,5% para 19,6% nas faixas de 6 a 11 anos e em adolescentes de 12 a 19 anos aumentou de 5% para 18,1% no período de 2007–2008. Quase 17% das crianças e adolescentes com idades entre 2 - 19 anos foram classificadas como obesas em 2007-2008².

Em crianças menores de cinco anos, a prevalência também vem crescendo. Para crianças de 0-23 meses o aumento foi de 7,2% para 11,6% no período de 1976 a 1980^{3,4}. Em 1995, os dados mundiais já apontavam uma prevalência geral de sobrepeso em crianças menores de cinco anos de 3,3 %, ou seja, 17,5 milhões de pré escolares com sobrepeso em todo o mundo⁵. A elevação destas taxas de prevalência era de 4,2% em 2006; de 6,7% em 2009 e de 9,1% em 2010. Considerada essa tendência, estima-se que haverá aproximadamente 60 milhões de pré escolares obesos em 2020⁶.

A prevalência da obesidade também varia de acordo com a etnia, sendo os negros americanos e os americanos com ascendência mexicana os portadores das taxas mais elevadas³.

Dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* referentes ao período 2007-2008 mostram uma prevalência de 26,8% entre

meninos americanos com ascendência mexicana e 16,7% em meninos brancos não hispânicos².

O panorama da obesidade no Brasil segue a tendência mundial. A prevalência aumentou de 3,7% no período 1974-1975 para 21,7% no período 2008-2009 entre os meninos de 10 a 19 anos e de 7,6% para 19,4% entre as meninas desta mesma faixa etária no mesmo período⁷. Alguns estudos regionais mostram prevalências diferentes nas diversas regiões brasileiras. As taxas variam de 4,4% a 8,5% nas regiões menos desenvolvidas do norte e nordeste e taxas de 10,5% a 18% nas regiões do sudeste⁸. Um estudo realizado em Presidente Prudente, no estado de São Paulo encontrou prevalência de 28,6% entre os jovens de 10 a 17 anos⁹.

O crescimento dessas taxas é atualmente reconhecido como um problema de saúde pública em escala epidêmica tanto em adultos como em crianças e adolescentes¹. A elevada prevalência da obesidade infantil se torna cada vez mais alarmante, uma vez que sobrepeso e obesidade nesta faixa etária são fortes indicadores da manutenção da obesidade na vida adulta³. Segundo Whitaker RC et al, 1997¹⁰, quando uma criança de 1 a 2 anos de idade tem índice de massa corporal (IMC) > p 85% a chance desta ser um adulto com sobrepeso é de 1,3 vezes; porém, se esta mesma criança tiver um IMC > p85% aos 15 - 17 anos de idade, esta chance aumenta para 17,5 vezes.

A obesidade é uma das doenças de maior impacto na saúde pública mundial, sendo responsável pela elevação do risco de surgimento de algumas doenças como: resistência a insulina (RI); diabetes tipo 2 (DM2); intolerância a glicose; síndrome metabólica (SM); dislipidemia; hipertensão arterial; hiperandrogenismo; alguns tipos de cânceres; apnéia do sono obstrutiva; asma; cálculos biliares; problemas ortopédicos; problemas dermatológicos; problemas neurológicos como hipertensão intracraniana; e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)¹¹.

A obesidade aumenta consideravelmente o risco cardiovascular e as taxas de morbimortalidade³. Sabe-se que o risco para comorbidades já começa a surgir com o sobrepeso, mas aumenta significativamente em

crianças obesas e é proporcional à elevação do índice de massa corporal (IMC)¹². Um adolescente obeso tem mais chance de morrer por problemas cardiovasculares na vida adulta do que um adolescente eutrófico³. Alguns estudos de autópsias mostram a presença não só de estrias gordurosas, mas também de placas fibrosas na aorta e artérias coronárias de adolescentes obesos^{13,14}. Os efeitos deletérios da elevação do IMC durante a infância e adolescência se refletem na vida adulta e se correlacionam positivamente com o IMC do período de 7 a 13 anos de idade no menino e de 10 a 13 anos de idade na menina-este sendo portanto, o período crítico para intervenção e prevenção da obesidade e de suas complicações na vida adulta¹⁵.

A seguir serão descritas algumas comorbidades relacionadas à obesidade e consideradas de significativo impacto na saúde.

1.1. Resistência a Insulina e Diabetes Tipo 2

O DM2 em adolescentes representa o tipo de diabetes que mais se eleva em várias regiões do mundo como América, Europa, Japão e Austrália¹¹ - isto se deve as elevadas taxas de obesidade hoje encontradas nessas regiões¹⁶.

O DM2 é responsável por 20% dos casos de diabetes recém-diagnosticados na faixa etária de 10 a 19 anos¹⁷. Nos Estados Unidos esta proporção chega a 33%, como é o caso de Cincinnati¹⁸.

A patogênese do DM2 em crianças está relacionada a dois principais fatores: resistência á insulina e secreção deficiente de insulina.

A resistência a insulina é a incapacidade de sua ação nos tecidos periféricos como músculos, fígado e tecido adiposo. A fim de manter a homeostase da glicose, a célula Beta pancreática aumenta sua produção de

insulina para vencer a resistência que existe, criando, assim, um estado de hiperinsulinismo crônico. A progressiva falência da célula Beta em manter a secreção de insulina na demanda do organismo gera a elevação da glicose e consequente, o DM2^{19,20}.

Em seu trabalho, Lee JM et al, 2006¹⁹ constatou uma prevalência de RI substancialmente maior em crianças obesas comparadas com crianças de peso normal e ao considerar um *homeostatic model assessment* (HOMA-IR) > 4,39 a prevalência de RI foi de 52,1%. Para adolescentes com IMC > p95% a porcentagem de RI foi de 46% a 52% enquanto que somente 4% dos adolescentes com IMC < p85% eram resistentes- o que evidencia a forte relação entre obesidade e RI. Vários estudos comprovaram o importante papel da RI na patogênese do DM2 em crianças obesas^{20,21,22}.

Durante a puberdade, existe uma resistência a insulina fisiológica causada pelo aumento do hormônio de crescimento e dos esteroides sexuais, o que pode piorar e acelerar o desenvolvimento do DM2 em adolescentes obesos²³.

1.2. Dislipidemia

A dislipidemia pode ser um evento primário, mas é freqüentemente secundária à obesidade²⁴, ou seja: Indivíduos obesos têm maior risco de apresentar dislipidemia. As anormalidades lipídicas são encontradas em 12% a 17% dos adolescentes obesos²⁵. A discordância entre essas prevalências ocorre devido aos diferentes pontos de corte adotados em algumas diretrizes .

No Brasil, a prevalência de hipercolesterolemia em crianças situa-se entre 28% e 40%, quando o critério adotado é o colesterol total > 170 mg/dL²⁴. Existe importante evidência na relação da hiperlipidemia com a formação de aterosclerose na criança e no adolescente²⁶

. Estudos longitudinais populacionais demonstram que as alterações lipídicas encontradas na infância se mantêm no adulto jovem²⁷.

1.3. Síndrome Metabólica (SM)

A síndrome metabólica (SM) é definida pelo conjunto de alterações metabólicas que aumentam o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular e DM2²⁸.

Apesar da falta de padronização para a definição da SM, numerosos estudos mostram que ela se desenvolve durante a infância e é muito prevalente entre crianças e adolescentes com sobrepeso e, principalmente, com obesidade²⁸. Weiss et al, 2004²⁹, revelou taxas elevadas de SM: em torno de 38,7% para adolescentes moderadamente obesos e 49,7% nos gravemente obesos .

A *International Diabetes Federation* definiu critérios de SM para crianças e adolescentes de acordo com a faixa etária³⁰. Nas diferentes faixas etárias, a circunferência abdominal > p90% para idade é imprescindível para o diagnóstico da síndrome. O diagnóstico de SM não deve ser feito para crianças menores de 10 anos; contudo, além das mudanças no estilo de vida implementadas, a criança deve ser acompanhada e a perda de peso deve ser instituída. Para aquelas maiores de 10 anos, o diagnóstico de SM já pode ser feito, mas é necessário que haja, para isso, obesidade abdominal e presença de dois ou mais dos seguintes fatores: triglicérides > 150 mg/dL, HDL < 40 mg/dL, glicemia de jejum > 100 mg/dL e pressão arterial > p95%. Para adolescentes maiores de 16 anos, são utilizados os critérios de adultos³⁰. De acordo com a nova definição, o diagnóstico de SM no adulto é realizado quando há obesidade central e dois dos quatro critérios a seguir: Triglicérides \geq 150 mg/dL; lipoproteína de alta densidade HDL-colesterol < 40 mg/dL em homens e < 50

mg/dL em mulheres; hipertensão arterial sistêmica e glicemia de jejum alterada: > 100 mg/dL³¹. A literatura mostra uma elevada correlação entre obesidade e prevalência de SM independentemente dos critérios utilizados. Esse fato, somado à epidemia atual de obesidade infantil, projeta para o futuro próximo um desproporcional aumento de doenças cardiovasculares, além do desenvolvimento do DM2 e, conseqüentemente, da menor sobrevivência da população. Desse modo, é imperativo que ocorram a detecção e tratamento precoce dos pacientes de risco a fim de evitar complicações futuras²⁹.

1.4. Hipertensão Arterial

A prevalência de hipertensão arterial em crianças e adolescentes vem se elevando concomitante a elevação da prevalência da obesidade³².

A associação da obesidade com a hipertensão arterial em crianças tem sido descrita em vários estudos. A prevalência é maior em crianças obesas do que em crianças com peso normal. As taxas são de 6,6% para meninos e 4,4% para meninas de 2-5 anos e 13,3% para meninos e 16,3% para meninas com idades de 16 a 19 anos³³. A existência de hipertensão arterial durante a adolescência favorece a manutenção desta, na vida adulta³⁴.

Segundo uma recente atualização³⁵ do *Task Force Report on High Blood Pressure in children and adolescent (1987)*, o diagnóstico de hipertensão é baseado em valores de percentil, sendo considerado hipertensão valores que excedem o percentil 95.

A fisiopatologia da hipertensão arterial na obesidade infantil tem sido estudada e três mecanismos principais foram descritos por Sorof J, 2002³².

-
1. **Disfunção autonômica:** Acarretando aumento da atividade do sistema nervoso simpático e diminuição do sistema nervoso parassimpático no controle da frequência cardíaca.
 2. **Resistência á insulina:** O papel da insulina na gênese da hipertensão arterial ainda é incerto. O mecanismo proposto é que a retenção de sódio e a sobrecarga de volume cronicamente elevam a pressão arterial.
 3. **Anormalidades na função e estrutura vascular:** A diminuição da complacência arterial vascular, a diminuição da distensibilidade vascular e a diminuição da função endotelial no obeso são mecanismos que contribuem para a elevação da pressão arterial.

Adelman et al, 2001³⁶ descreve em seu trabalho sobre hipertensão em adolescentes obesos mórbidos a presença de proteinúria e glomeruloesclerose focal, situação que podem levar à progressão para doença renal, e ainda correlaciona o efeito da perda de peso à melhora da pressão arterial e proteinúria.

1.5. Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica e Esteatohepatite (DHGNA)

DHGNA é o termo utilizado para designar acúmulo de gordura hepática em indivíduos que não ingerem álcool excessivamente. Representa o espectro dos tipos de lesões ocorridas no fígado, desde esteatose leve, esteatohepatite (NASH) até lesões mais avançadas como fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular^{37,38}.

A DHGNA tem se tornado um problema cada vez mais emergente e é considerada a maior causa de doença hepática crônica em crianças^{39,40}.

A DHGNA tem sido constantemente relacionada com obesidade, resistência a insulina e hipertrigliceridemia, todos componentes da síndrome metabólica⁴¹. Com o crescimento epidêmico da obesidade infantil, suas comorbidades estão cada vez mais freqüentes na população pediátrica e, desta maneira, também a DHGNA⁴². Estudos sobre DHGNA nesta população vem sendo publicados com maior ênfase nos últimos anos e incluem casos de cirrose e transplante hepático⁴².

Apesar da gravidade natural desta patologia a real prevalência nesta faixa etária ainda é obscura, em parte devido à dificuldade de exames diagnósticos não invasivos, uma vez que o padrão ouro é a biopsia hepática⁴². O estudo de Schwimmer (2006) estima que a prevalência da DHGNA na faixa etária de dois a 19 anos seja de 9,6%⁴²

A maioria dos trabalhos populacionais realizados em todo o mundo sobre DHGNA que avaliou crianças obesas nesta população, a prevalência variou de 10% a 77%⁴². O tratamento da DHGNA em crianças e adolescentes ainda permanece sem solução³⁹, principalmente, porque alguns fatores decisivos ainda permanecem obscuros como a história natural da doença em crianças e seus indicadores prognósticos⁴³. O único tratamento eficaz descrito até o momento é a perda de peso através de modificação dietética e promoção da atividade física³⁹. Em seu estudo com adolescentes, Nobili V et al, 2007⁴⁴ mostrou que a perda de peso de aproximadamente cinco quilos melhora o nível de transaminase glutâmico oxalacética (TGO) e transaminase glutâmico pirúvica (TGP) na maioria das crianças com DHGNA⁴⁴.

A melhor estratégia até o momento para o tratamento da DHGNA é, portanto, a prevenção da obesidade infantil³⁹.

Todas as comorbidades acima citadas, e que são associadas à obesidade, têm seu tratamento baseado num ponto comum: a perda de peso.

1.6. Tratamento da Obesidade

O tratamento da obesidade é baseado, principalmente, nas mudanças de estilo de vida como reeducação alimentar, atividade física e terapia cognitiva-comportamental; porém o insucesso é grande, uma vez que tais mudanças envolvem o engajamento não só do paciente, mas de todo o núcleo familiar.

O tratamento de adolescentes obesos é difícil, demanda tempo e pode ser frustrante⁴⁵. Além de todas as dificuldades já citadas, vale salientar, ainda, que a adesão do paciente obeso ao tratamento clínico e ou medicamentoso é muito baixa. Um estudo realizado por Vieira MA et al, 2004⁴⁶, avaliou a adesão inicial de 75 adolescentes obesos a um programa para redução de peso; neste, pode-se constatar que 22,7% dos pacientes tiveram má adesão; 48%, adesão regular e somente 29,3% dos pacientes tiveram boa adesão. Apesar de ter ocorrido alguma perda de peso no primeiro mês de tratamento, nenhum paciente seguiu todas as orientações dadas pela equipe multidisciplinar.

Quando o tratamento envolve o uso de medicações, a taxa de adesão também é baixa, como mostra Berkowitz RI et al, 2006⁴⁷, que encontrou uma taxa de abandono de 24% no grupo que usou sibutramina e 38% no grupo que usou placebo. Godoy-Matos, et al 2005⁴⁸, descreve a retirada de 11,7% dos pacientes no grupo placebo por falta de aderência e ou não cumprimento das orientações do protocolo e 2,9% dos pacientes no grupo sibutramina, sendo que um desses foi retirado por apresentar IMC < do 25 kg/m². Segundo Resler G et al, 2006⁴⁹, a taxa de abandono em seu estudo foi bem maior do que no estudo de Berkowitz⁴⁷ e Godoy-Matos⁴⁸, mas foi parecida com a do estudo *sibutramine trial obesity reduction maintenance* (STORM), em que 85% dos pacientes no grupo placebo e 50% dos pacientes no grupo sibutramina desistiram do tratamento desmotivados pela lenta perda de peso.

Uma parte desses adolescentes encontra-se em um grau de obesidade grave, continuando obeso mesmo após estas mudanças iniciais. São casos que exigem medidas adicionais como tratamento medicamentoso e até mesmo tratamento cirúrgico.

1.6.1 Tratamento Cirúrgico da Obesidade

A cirurgia bariátrica tem sido realizada com progressiva freqüência em adolescentes extremamente obesos como tentativa de redução substancial de peso e das comorbidades a ela associadas⁵⁰.

Deste 2006, o *American Pediatric Surgical Association and American Society for Bariatric Surgery* estabeleceram um protocolo para indicação de cirurgia bariátrica em adolescentes obesos^{50,51,52}.

1.6.2 Tratamento Medicamentoso da Obesidade

O tratamento medicamentoso da obesidade deve ser realizado como coadjuvante ao tratamento principal, representado pelas mudanças do estilo de vida. Porém, essas mudanças estão sujeitas a grandes falhas e têm um baixo índice de sucesso. A intervenção medicamentosa visa, ainda, a interrupção da evolução da obesidade para casos graves e com necessidade de intervenção cirúrgica.

Novos tipos de tratamentos, como o medicamentoso, vem sendo alvo de inúmeras pesquisas na busca por novas classes de medicações que possam ser mais efetivas e seguras⁵³. Até o momento, os fármacos

disponíveis são ainda uma opção de tratamento sujeita a críticas e envolta em muitas controvérsias.

Segundo August, GP (2008), o tratamento medicamentoso em adolescentes obesos somente deve ser instituído após falha de um programa intensivo para modificação do estilo de vida, e em crianças com sobrepeso, somente após essas mudanças e se apresentarem comorbidades graves associadas como: forte história familiar de DM2 ou doença cardiovascular prematura⁵⁴. Segundo a metaanálise de McGovern L, et al, 2008⁵⁵, sobre tratamento da obesidade infantil, as evidências foram: eficácia na diminuição do IMC com a intervenção farmacológica (sibutramina e orlistate); moderado efeito na diminuição da adiposidade com o aumento da atividade física; porém, sem modificar o IMC e leve a moderado efeito na diminuição do IMC com as mudanças no estilo de vida.

O maior objetivo do tratamento medicamentoso é reduzir o risco cardiovascular futuro através da perda ou pelo menos da desaceleração do ganho de peso, enquanto o adolescente ainda completa seu crescimento⁵⁶.

Segundo o consenso da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (2010)⁵⁷, são considerados parâmetros para uma perda de peso eficaz: a perda de peso de 1% ou mais por mês, nos primeiros três meses, reduzindo pelo menos 5% do peso corporal no período de 3 a 6 meses; a melhora dos fatores de risco presentes no início do tratamento com uma perda de 5 a 10% do peso e a manutenção sustentada desta perda de peso, com variação igual ou menor a 3% do peso atingido durante o tratamento.

Um tratamento que resulte numa perda de peso de 5 a 10% pode ser considerada efetivo- apesar de o paciente ainda continuar obeso, sua condição metabólica melhora muito e seus riscos cardiovasculares são reduzidos⁵⁸. Em adolescentes com obesidade severa, uma perda de peso de apenas 7% foi associada com a diminuição da incidência de DM2⁵⁹, este pode, então, ser considerado um objetivo mais real para os pacientes com obesidade severa⁶⁰. Alguns estudos mostram que a intervenção no estilo de vida de crianças e adolescentes obesos de maneira intensiva sem o uso de

medicações é capaz de reduzir o peso e o acúmulo de gordura, além de prevenir o DM2. Estes estudos mostram uma variação no IMC de -1,2 a -1,4 kg/m². Porém, os estudos também evidenciam que uma intervenção associada ao uso de medicação pode aumentar ainda mais esta perda de peso⁵⁹.

Um fármaco anti obesidade é considerado efetivo quando é capaz de reduzir o peso em 5% em relação ao placebo e ou quando pelo menos 35% dos pacientes do grupo medicação perdem mais peso do que os pacientes do grupo placebo⁶⁰.

1.6.2.1 Fármacos Usados para Tratamento da Obesidade em Crianças e Adolescentes

Na faixa etária pediátrica, a única medicação atualmente aprovada pelo FDA para tratamento da obesidade infantil é o orlistate.

1.6.2.1.1 Orlistate

O orlistat foi aprovado pelo FDA em 1998 para adultos e desde 2003 para adolescentes com idade superior a 12 anos. É um inibidor da lipase pancreática que reduz a absorção intestinal de gordura proveniente da dieta. O orlistate liga irreversivelmente ao sítio da lipase e, assim aproximadamente um terço do triglicérides ingerido não consegue ser metabolizado e não é absorvido pelo intestino⁶¹. Os estudos com orlistate em adolescentes obesos mostram uma significativa redução do IMC, da

pressão arterial, da glicemia, além de melhorar os níveis lipídicos e de sensibilidade a insulina^{62,63,64}.

1.6.2.1.2 Metformina

A metformina também tem sido usada com frequência em crianças obesas como coadjuvante na perda de peso e na melhora da resistência a insulina⁶⁵. A metformina é um efetivo hipoglicemiante oral usado para o tratamento de adultos com DM2 e outras condições que geram resistência a insulina^{65,66}. Seu efeito é causado pela inibição hepática da gliconeogênese, pela inibição da oxidação dos ácidos graxos e pelo aumento da utilização periférica da glicose mediada pela insulina⁵⁶, além de reduzir a ingesta calórica por aumentar os níveis de *glucagon-like peptide 1* (GLP1)^{67,68}. O uso deste fármaco em pacientes obesos com resistência a insulina é seguro e bem tolerado, além de seu efeito benéfico no controle do peso⁶⁹. Na população pediátrica, a metformina foi primeiramente descrita na década de 1970 num estudo que avaliou crianças entre 8 e 14 anos de idade em que pode se observar uma redução no peso e diminuição nas concentrações de insulina⁷⁰. Estudos subsequentes randomizados e controlados na população pediátrica obesa com resistência a insulina vêm sendo desenvolvidos com a metformina, e cujos resultados revelam uma diminuição no IMC, nos níveis de glicose e insulina e uma melhora no perfil lipídico^{65,71}.

1.6.2.1.3 Sibutramina

As informações sobre a sibutramina foram descritas pelo *Advisory Committes* do FDA em 2010⁷². A seguir, serão descritas algumas informações relevantes sobre este fármaco.

A sibutramina, foi primeiramente sintetizada em 1980, administrada em humanos em 1984 e aprovada pelo FDA em 1997, foi amplamente usada como agente farmacológico para o tratamento da obesidade.

Sibutramina pertence a uma classe de drogas conhecida como inibidores da recaptção de serotonina- a maioria das drogas pertencentes a esta classe é prescrita para o tratamento da depressão. Nos estudos em vivo, a sibutramina foi ineficaz como antidepressivo, mas produziu sustentada perda de peso reduzindo a ingesta de alimentos e aumentando o gasto energético.

A- Mecanismos de Ação da Sibutramina

A.1 Controle Hipotalâmico da Fome pela Serotonina

A serotonina (5HT) ou 5-hidroxitriptamina é uma indolamina, produto da hidroxilação e carboxilação do aminoácido triptofano. A 5HT é secretada por neurônios serotoninérgicos e age em receptores de neurônios pós sinápticos.

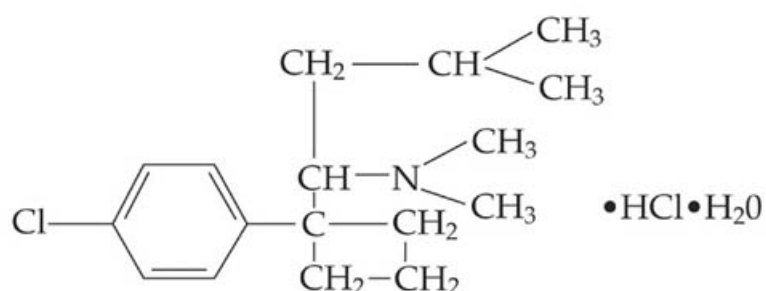
A 5HT desempenha um importante papel no sistema nervoso central, regulando a liberação de diversos hormônios e a regulação do sono, da temperatura corporal, do humor, da atividade motora, das funções cognitivas e da fome. A manutenção do nível de 5HT dentro de um nível normal facilita a resposta à saciedade e o controle mais rigoroso da ingestão de açúcares. Por outro lado, as alterações no nível de serotonina ou problemas na sinalização do seu receptor podem aumentar o desejo de ingerir doces e carboidratos além de alterações de comportamento e de humor.

A 5-HT apresenta controle sobre a fome e a saciedade através de sua ligação a diversos receptores. Existem sete famílias de receptores de 5HT mas o receptor 5-HT_{2C} parece ser o mais importante na regulação da ingestão alimentar e balanço energético. Quando a 5-HT age neste receptor ela ativa diretamente a clivagem da pró-ópio-melanocortina (POMC) que tem função anorexígena; mas, quando age por meio do receptor 5-HT_{1B}, a serotonina hiperpolariza e inibe, no núcleo arqueado, os neurônios neuropeptídeos Y (NPY) e peptídeo relacionado ao gene agouti (AGRP), que tem função orexígena, além de deprimir a transmissão inibitória gabaérgica ao hormônio melanotrófico α (α MSH) e transcriptos relacionados à anfetamina e cocaína (CART), que têm função anorexígena. Estes mecanismos, associados, produzem saciedade e estímulo da termogênese.

O sistema serotoninérgico desempenha um importante papel na regulação da saciedade e, por isso, tem sido alvo de inúmeras pesquisas na tentativa do controle do peso e tratamento da obesidade.

A.2 Farmacocinética e Farmacodinâmica da Sibutramina

Cloridrato de sibutramina é um composto racêmico que apresenta uma estrutura β -feniletilamina, como algumas classes de drogas anorexígenas com as anfetaminas, dexfenfluramina e fentermina diferindo apenas pela posição α e β (Fig. 1).



Nome: (\pm)-dimethyl-1-[1-(4-chlorophenyl) cyclobutyl]-N,N,3-trimethylbutan-1-amine

Figura 1 - Fórmula molecular: C17-H26-Cl-N

A sibutramina é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal (Tmax 1,2 horas) após a ingestão por via oral. O metabolismo de primeira passagem é pelo fígado via citocromo P450 na qual a sibutramina é metabolizada para os metabólitos desmetil 1 e 2 (M1 e M2), que são mais potentes em inibir as monoaminas do que o próprio componente inteiro. O pico de concentração plasmática desses metabólitos é alcançado em 3 a 4 horas e suas meia vida em 14 a 16 horas. Através de estudos de balanço de massa pode-se comprovar que 77% da droga é absorvida após a

administração via oral. Esses metabólitos ativos ainda são metabolizados por hidroxilação em outros metabólitos inativos, M5 e M6.

A meia vida de eliminação de M1 e M2 é em torno de 14 a 16 horas, respectivamente, e o principal meio de eliminação desses metabólitos é via metabolismo hepático biliar enquanto os metabólitos M5 e M6 são excretados via renal.

O efeito anorexígeno da sibutramina decorre, principalmente, da inibição da recaptação de serotonina, norepinefrina e de dopamina feita pelos metabólitos ativos M1 e M2 na sinapse neural, o que promove a sensação de saciedade.

Estudos feitos em animais também demonstraram que a sibutramina pode elevar o gasto energético através de efeitos termogênicos. Em ratos, esse efeito de termogênese foi evidenciado pela elevação sustentada no consumo de oxigênio em torno de 30%. Efeito este que resulta da ativação central da atividade simpática; contudo, esses efeitos não foram confirmados em humanos.

No estudo de Daniels SR et al, 2007⁷³, 63% dos pacientes que receberam sibutramina diminuíram o IMC em mais de 5% e 38,8%, em mais de 10%. Em contrapartida, 18,1% e 5,5% dos pacientes que receberam placebo diminuíram o IMC em mais de 5% e mais de 10% respectivamente.

Van Mil EGAH et al, 2007⁷⁴ avaliou o efeito da sibutramina em seu estudo com adolescentes obesos acerca do gasto energético e da composição corporal e constatou que a sibutramina pode minimizar a redução da taxa metabólica basal, que ocorre durante período de restrição calórica em adolescentes, favorecendo, assim, a perda de peso.

O ganho de peso após parada do tratamento medicamentoso é um problema bastante descrito. Na tentativa de avaliar o papel da sibutramina na manutenção do peso após perda inicial, o estudo STORM avaliou a manutenção do peso e das mudanças laboratoriais ocasionadas pela sibutramina e ou pelo placebo em adultos obesos durante dois anos. Além de constatar uma perda de peso sustentada por mais pacientes no grupo que usou sibutramina, houve também uma significativa queda dos níveis de

triglicérides, VLDL colesterol, insulina, ácido úrico e elevação de HDL colesterol, nesse mesmo grupo⁷⁵.

A.3 Interação Farmacológica

As interações da sibutramina com algumas substâncias podem causar significantes alterações clínicas.

A mais importante interação da sibutramina com outras drogas é aquela com drogas que também inibem a recaptação de serotonina, o que pode causar a síndrome serotoninérgica. Esta síndrome pode incluir sintomas cognitivos, autonômicos e somáticos tais como: excitação, hipomania, perda da consciência, confusão, desorientação, agitação, ansiedade, fraqueza muscular, mioclonus, tremores, ataxia, hiperreflexia, disartria, incoordenação, hipertermia, sudorese, dilatação pupilar, vômitos e taquicardia- alterações que exigem intervenção imediata⁷².

Outras interações da sibutramina também com significantes efeitos clínicos são: com o álcool, podendo causar reações psicomotoras; com os inibidores das monoamina oxidase, que também podem causar síndrome serotoninérgica (que pode ser fatal); com alguns descongestionantes nasais, antitussígenos e antialérgicos que contenham epinefrina ou pseudoepinefrina, pois podem elevar a pressão arterial⁷².

Algumas substâncias tem interação farmacocinética importante por diminuírem o metabolismo da sibutramina e alterarem a concentração plasmática de seus metabólitos. Algumas drogas como: cetoconazol e eritromicina, além de outras inibem o citocromo P450 alteram a metabolização da sibutramina e de seus metabólitos⁷².

Em indivíduos obesos, a farmacocinética da sibutramina e de seus metabólitos é similar àquela em indivíduos com peso normal, não havendo

evidências de uma diferença substancial na farmacocinética entre homens e mulheres⁷².

A.4 Efeitos Colaterais

O efeito colateral mais comum é a sensação de boca seca, embora outros efeitos como constipação, insônia, dor de cabeça, anorexia e náuseas sejam também frequentes e atribuídos à ação anticolinérgica dessa substância. Em estudos controlados e não controlados os efeitos moderados tem sido descritos em apenas 1% de todos os pacientes que receberam sibutramina, efeitos esses que incluem: febre, diarreia, flatulência, distúrbios gastrointestinais, distúrbios dentários, edema periférico, artrite, prurido, ambliopia e distúrbios do ritmo menstrual⁷².

A.4.1 Efeitos Neuropsiquiátricos

Como a sibutramina é um inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina e estas medicações são efetivos ansiolíticos e antidepressivos, pode-se esperar que alguns efeitos como ansiedade e depressão melhorem com o uso da sibutramina. Este fato foi descrito em alguns estudos *open label* com sibutramina⁷².

Taflinski T et al, 2000⁷⁶ descreveu o primeiro episódio psiquiátrico de paranoia em uma paciente de 19 anos usando sibutramina. Existem casos esporádicos descritos de ataques de pânico, episódios psicóticos, amnésia, episódios de mania e hipomania. Porém, os estudos demonstram

um risco pequeno de desenvolvimento desses efeitos adversos neuropsiquiátricos, apesar de serem mais elevados em pacientes com predisposição genética para tais desordens⁷⁶.

A.4.2 Efeitos Cardiovasculares

Alguns estudos sugerem que o efeito cardiovascular da sibutramina pode resultar de uma complexa interação da atividade simpática periférica com a ação central do sistema nervoso⁷³.

Usualmente a sibutramina induz a elevação da pressão arterial durante a fase inicial do tratamento, mas, com a perda de peso, ocorre também a melhora da pressão arterial. A maioria dos estudos em adultos mostra uma mínima mudança na pressão sistólica arterial ou até mesmo nenhuma mudança com o uso da sibutramina, mas evidenciam um aumento modesto na pressão diastólica arterial. Em adolescentes, parece que o efeito cardiovascular da sibutramina é balanceado pela diminuição do IMC em maior intensidade que em adultos, como evidenciou Daniels SR et al, 2007⁷³. Seu estudo avaliou o efeito cardiovascular da sibutramina em 498 adolescentes obesos e sugeriu que nesta população exista um predomínio da ação da atividade central clonidina-like que inibe o efeito da sibutramina no nível pressórico. Houve uma redução tanto na frequência cardíaca como no nível pressórico em ambos os grupos (placebo e sibutramina); porém, este efeito foi mais significativo quando a redução do IMC foi $\geq 5\%$ comparado com uma redução \leq do que 5% . A maioria dos estudos têm observado uma elevação na frequência cardíaca- um aumento modesto de 3-4 batimentos por minuto.

Quanto as arritmias, a sibutramina foi associada com palpitações, taquicardia, dor torácica, angina, taquicardia supraventricular e ainda com prolongamento do intervalo QT⁷⁷.

Infarto agudo do miocárdio (IAM), alguns artigos recentes descrevem sua ocorrência em adultos jovens fazendo uso de sibutramina, mas a relação causal nestes casos não pode ser comprovada⁷⁷.

A sibutramina é contraindicada em pacientes com história de doença cardiovascular, incluindo doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório, arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial periférica ou hipertensão não controlada, pois leva ao aumento de IAM não fatal e acidente vascular cerebral (AVC) não fatal. Não há evidências de que a sibutramina cause anormalidades valvulares ou hipertensão pulmonar. Quanto às modificações na pressão arterial, ainda há controvérsias entre os estudos⁷⁷.

B. Uso da Sibutramina no Mundo

Em 2002, a sibutramina foi retirada temporariamente do mercado italiano com base em 47 relatos suspeitos de efeitos adversos primários como: taquicardia, hipertensão, arritmias e duas mortes por causa cardiovascular. A *European Medicines Agency* (EMA) iniciou uma intensa investigação sobre os riscos e benefícios do uso da sibutramina em pacientes obesos, incluindo o Reino Unido e França, onde também havia sido descrito efeitos colaterais sérios.

Um grande estudo multicêntrico, o *Sibutramine Cardiovascular Outcomes* (SCOUT)⁷⁵, foi desenvolvido para avaliar o efeito da sibutramina em adultos obesos e com sobrepeso, com história de doença cardiovascular e ou DM2. O estudo, que incluiu aproximadamente 10.000 pacientes com idade superior a 55 anos, foi duplo cego, placebo controlado. Os pacientes receberam sibutramina ou placebo diariamente pelo período médio de três anos e meio. Os resultados finais desse estudo revelaram uma diferença pequena de 2,5% na perda de peso entre os grupos e demonstraram um

aumento de 16% no risco relativo de eventos adversos cardiovasculares no grupo que usou sibutramina. Após este estudo, a sibutramina foi proibida na Europa pela *European Union Drug Regulatory Agency*⁷⁸. Em outubro de 2010, o *Food and Drug Administration* (FDA) anunciou a retirada voluntária do fabricante da sibutramina do mercado americano e australiano⁷⁹.

No Brasil uma resolução da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2011)- RDC/ANVISA N°52/2011, de 06 de outubro de 2011- foi aprovada para manter o monitoramento do perfil de segurança da sibutramina. Nessa resolução ficou vedada a prescrição de substâncias que contenham anfepramona, femproporex e mazindol. A sibutramina permaneceu no mercado com algumas restrições: dosagem máxima permitida de 15 mg/dia, prescrição em receituário de notificação tipo B2 e a necessidade de termo de responsabilidade assinado pelo paciente e médico prescritor. Ficou vedada o seu uso em crianças, adolescentes e pacientes com mais de 60 anos, além de outras restrições tais como: DM2 com mais um fator de risco, histórico de doença coronariana, hipertensão não controlada, presença de transtornos alimentares como bulimia ou anorexia e uso de medicações para transtornos psiquiátricos.

C. Comparação dos Fármacos

Em adultos, a comparação entre os fármacos anti-obesidade já é extensa na literatura. Todos os trabalhos mostram benefícios metabólicos além da efetiva redução do peso para aqueles sujeitos que aceitam e toleram as medicações disponíveis⁸⁰.

Segundo Freemark M, 2007⁸⁰, quatro considerações devem ser destacadas em relação aos trabalhos que avaliaram os diferentes tipos de fármacos em adultos: i) poucos estudos têm um tempo de seguimento maior do que um ano; ii) todos os fármacos promoveram redução do peso apesar

da magnitude dos vários efeitos colaterais encontrados; iii) o benefício a curto prazo da sibutramina foi maior do que com o orlistat e a da metformina e houve reganho de peso após um ano do fim do tratamento, sendo modesta a perda de peso absoluta.

A combinação das mudanças dietético comportamentais associadas aos fármacos anti-obesidade promoveu uma perda de peso de 10-12 kg e redução de 7,5% -10% do peso inicial^{81,82}. Segundo Freemark M, 2007⁸⁰, apesar dos estudos já realizados com tais medicações serem escassos, todos eles comprovaram uma significativa perda de peso com o uso dos fármacos em relação ao placebo, sendo a sibutramina a que teve melhor resultado na perda de peso⁸³. Segundo uma metanálise, a sibutramina reduziu o IMC em 2,4 kg/m² e o orlistat reduziu 0,7 kg/m²⁵⁵. Em outra metanálise que avaliou oito estudos- cinco com sibutramina e três com orlistate- verificou uma perda de peso de 5 kg em 6 meses e uma redução de 5 cm na circunferência abdominal com o uso da sibutramina⁸⁴.

Os fármacos como sibutramina, orlistate e metformina tiveram suas particularidades destacadas em diferentes trabalhos em adultos: a sibutramina parece ter pouco ou nenhum efeito na glicemia ou na insulinemia; porém, a metformina foi muito mais efetiva do que o orlistate em influenciar os níveis plasmáticos de glicose e insulina. Metformina e orlistate causam pouco ou nenhuma mudança nos níveis pressóricos; em contrapartida, a sibutramina eleva a pressão sistólica ou diastólica em média 1-3 mmHg. O orlistate é mais efetivo em reduzir o colesterol total e o LDL colesterol. A sibutramina tem variável influência no HDL colesterol e no triglicérides. A metformina tem um efeito também variável sobre os níveis de lípidos, mas pode reduzir o LDL colesterol em mulheres com síndrome do ovário policístico e aumentar o HDL colesterol em indivíduos com resistência a insulina.

Em adolescentes, esses mesmos fármacos foram avaliados e o que se pode constatar foi que certos aspectos são similares aos evidenciados em adultos, como, por exemplo: maior perda de peso com a sibutramina do que com o orlistate e a metformina e diminuição da glicemia de jejum e da

insulinemia com a metformina. Ao contrário do que acontece em adultos, o orlistate não apresenta influência nos níveis de glicose e insulina em crianças com tolerância a glicose diminuída⁶². Os efeitos dessas medicações sobre os lípidos de adolescentes são altamente variáveis: em alguns estudos, houve melhora e em outros não houve mudanças significativas⁸⁰.

Em relação à segurança destes fármacos, pode-se dizer que o orlistate é considerado seguro por ser minimamente absorvido pelo organismo; porém, pode causar diarreia, flatulência, diminuição do nível de vitamina D e consequente osteopenia. Também foi observado o aparecimento de cálculos biliares em crianças que usaram orlistate por um ano. A maioria dos adolescentes tolera bem a metformina apesar das alterações gastrointestinais que podem estar presentes como: desconforto abdominal, náuseas e vômitos. Estes sintomas, porém, parecem ser transitórios e dose dependentes. A acidose láctica parece ser extremamente rara em adultos sem doenças cardiopulmonar, hepática e renal graves⁸⁰. Alguns estudos revelam que a sibutramina aumentou a frequência cardíaca em 4-8 batimentos por minuto e a pressão arterial em 1-3 mmHg em adultos^{85,86,87}. No maior estudo placebo controlado com sibutramina em adolescentes obesos, pode-se verificar a elevação da pressão arterial com necessidade de diminuir a dose da medicação e até a suspensão da mesma em 11,6% dos pacientes⁸⁸. Outro estudo do mesmo autor constatou elevação dos níveis pressóricos em média 1 mmHg na pressão diastólica e 1,7 mmHg na sistólica e, ainda, desenvolvimento de hipertensão em 2,1 % dos pacientes⁴⁷.

O primeiro estudo duplo cego, placebo controlado que utilizou sibutramina em adolescentes obesos foi conduzido por Berkowitz RI et al, 2003⁸⁸. Este estudo avaliou 82 adolescentes obesos com idades entre 13 e 17 anos, que receberam, além de orientações de dieta e atividade física, sibutramina nas doses de 5 mg, 10 mg e posteriormente 15 mg ou placebo por seis meses. Ao término desse período, o grupo que usou sibutramina teve uma média de perda de peso de 7,8 kg e o IMC reduziu em 8,5% enquanto que o grupo placebo apresentou perda de peso de 3,2 kg e

redução de IMC de 4% com $P = 0,001$. Nos seis meses subsequentes, todos os pacientes fizeram uso de sibutramina. Aqueles que haviam recebido a sibutramina nos primeiros seis meses ganharam em torno de 0,8 Kg e aqueles que haviam usado placebo nos primeiros seis meses tiveram uma perda adicional de 1,3 Kg, ou seja, 2,4% do peso. Ao final de um ano, a diferença entre os grupos não se mostrou significativa (Tabela 1).

Tabela 1 – Comparação dos estudos duplo cego com sibutramina realizados em adolescentes obesos

Autor	Participantes	Idade anos	características	tempo	variação IMC (F-I)				
					IMC inicial	IMC Inicial	S	PI	P
Berkowitz et al (2003)	82	13 a 17	5-10 mg sibutramina+ MH ou placebo + MH	6	37,5 ±4,0	38,0 ±3,6	-3,2	-1,5	0,001
Berkowitz et al (2006)	498	12 a 16	10-15 mg sibutramina+ MH ou placebo + MH	12	36,1± 3,8	35,9± 4,1	-2,9	-0,3	<0,001
García-Morales et al(2006)	51	14 a 18	10 mg sibutramina+ MH ou placebo + MH	6	35,1± 5,3	36,6± 5,2	-3,4	-1,8	,0,005
Godoy Matos et al(2005)	60	14 a 17	10 mg sibutramina ou placebo	6	F:37,5± 3,8 M:37,6± 4,3	F:35,8,5± 4,2 M: 37,4± 1,9	-3,6 ± 2,5	- 0,9± 0,9	0,001
Van Mili et al (2007)	24	12 a 17	5-10 mg sibutramina+ MH ou placebo + MH	3	30,1± 4,5	33,3± 5	-0,8	-1,4	ND

MH: mudança hábitos; (S) Sibutramina; (PI) Placebo; I: inicial; F: final;ND: não descrito

Em 2006, Berkowitz RI et al⁴⁷, conduziu outro estudo duplo cego, placebo controlado, com duração de um ano, com 498 adolescentes com idades entre 12 e 16 anos, que receberam sibutramina ou placebo mais terapia cognitivo-comportamental. Neste estudo, os efeitos do tratamento com sibutramina foram superiores aos do placebo no que tange à diminuição

do IMC: $-2,9 \text{ Kg/m}^2$ versus $0,3 \text{ Kg/m}^2$ para o placebo. Houve melhora nos níveis de triglicerídeos, insulina e HDL colesterol para o grupo que usou sibutramina. Nesse estudo a elevação da pressão arterial e a elevação da frequência cardíaca foram estatisticamente significativas também no grupo que recebeu sibutramina. Porém, a taxa de abandono nos dois grupos foi elevada.

Em 2005, Godoy-Matos⁴⁸ realizou também um estudo duplo cego, placebo controlado, com 60 adolescentes brasileiros obesos com idades entre 14 e 17 anos. Todos os participantes receberam placebo ou sibutramina na dose de 10 mg mais tratamento convencional com dieta hipocalórica e atividade física. Ao término do estudo, que teve duração de sete meses, constatou-se que os pacientes que usaram sibutramina perderam em média $10,3 \pm 6,6 \text{ kg}$ e diminuíram o IMC em média $3,6 \text{ kg/m}^2$ enquanto que os do grupo placebo perderam $2,4 \pm 2,5 \text{ kg}$ e reduziram o IMC em $0,9 \text{ kg/m}^2$ com $p < 0,05$. Nenhum paciente abandonou o estudo em decorrência de efeitos colaterais e tampouco foram observadas diferenças nos níveis pressóricos, na frequência cardíaca ou nos parâmetros ecocardiográficos entre os grupos⁴⁸. Nos adolescentes que responderam ao tratamento com sibutramina, os efeitos cardiovasculares foram mínimos e bem tolerados⁷³.

O uso da sibutramina também foi avaliado por Ortíz RV et al, 2005⁸⁹ em uma clínica privada espanhola. Seu estudo também foi duplo cego, placebo controlado, e avaliou 105 adolescentes obesos com idades entre 12 e 18 anos. Todos os pacientes receberam sibutramina ou placebo por seis meses. A dose utilizada de sibutramina foi de 5 mg, 10 mg ou 15 mg, gradativamente aumentada de acordo com a resposta do paciente. Após o término do tratamento, o grupo que recebeu a sibutramina perdeu $7,8 \pm 6,3 \text{ kg}$ com redução no IMC de $8,5 \pm 6,1\%$ e o grupo placebo perdeu $3,2 \pm 6,1 \text{ kg}$ com redução no IMC de $4 \pm 5,4\%$.

Em 2006, Garcia-Morales LM et al⁹⁰, realizaram um estudo duplo cego, placebo controlado, que avaliou o uso da sibutramina em 46 adolescentes mexicanos obesos com idades entre 14 a 18 anos. O estudo

foi conduzido por seis meses e os pacientes receberam sibutramina ou placebo 10 mg/dia. Os resultados mostraram que no grupo sibutramina houve redução do peso de 7,3 kg em média e do IMC em 3,3 kg/m² em média. No grupo placebo houve redução de peso em 4,3 kg em média e do IMC em 2 kg/m².

Quanto aos efeitos colaterais, 84% dos pacientes em tratamento com sibutramina referiram algum efeito colateral contra 71% dos pacientes que receberam placebo. Esses efeitos colaterais incluíram: boca seca, constipação e insônia⁹¹.

Fremark M, 2007⁸⁰, acredita que crianças pré púberes e adolescentes obesos com severa resistência a insulina, intolerância a glicose, esteatose hepática e hiperandrogenismo ovariano funcional são potenciais candidatos a usarem farmacoterapia; principalmente, se tiverem marcada adiposidade abdominal e ou forte história familiar de diabetes gestacional, DM2 e infarto do miocárdio precoce. O uso de medicação precoce nestes casos pode evitar o aumento da adiposidade e prevenir complicações metabólicas, além de evitar a progressão para obesidade extrema.

Devido aos elevados índices atuais de obesidade, ao baixo índice de sucesso do tratamento convencional e à crescente necessidade de cirurgia bariátrica em adolescentes, propôs-se estudar a sibutramina, como uma droga coadjuvante no tratamento da obesidade nesta faixa etária.

2. OBJETIVOS

2. Objetivos

Avaliar a eficácia da sibutramina na perda de peso de adolescentes obesos.

Avaliar a influência da perda de peso sobre as variáveis relacionadas a síndrome metabólica.

3. MÉTODO

3. Método

3.1 Análise Estatística

O tamanho da amostra foi calculado baseado na comparação de duas proporções. Propôs-se comparar a perda de peso do mesmo paciente em dois momentos distintos: modificação dietética comportamental versus modificação dietética comportamental mais sibutramina. amostra 1: pacientes submetidos ao tratamento com placebo; amostra 2: pacientes submetidos ao tratamento com o fármaco em estudo.

Assumindo que na amostra 1, 20% dos pacientes perdem 10% do peso inicial em seis meses somente com dieta, e na amostra 2 este valor é de 50% quando associado à sibutramina, pode-se inferir os seguintes valores estatísticos: proporção na amostra 1: 20%, proporção na amostra 2: 50%, nível de significância: 5%, poder do teste: 95%, teste de hipótese monocaudal, tamanho da amostra calculado para cada grupo: 26 pacientes.

As análises das variáveis quantitativas são apresentadas em tabelas com mínimo, máximo, média, desvio-padrão e intervalo de confiança para média de 95%. Foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov⁹² para diferenciar se as variáveis tinham distribuição normal ou não. Quando a variável, apresentou distribuição normal o teste usado foi o teste t-student^{93,94} para as variáveis de distribuição não normal, o teste usado foi o não paramétrico de Mann-Whitney⁹³. Para a comparação da redução de IMC entre os grupos também foi usado o teste t-student. As variáveis laboratoriais foram analisadas usando-se ANOVA para comparação entre o grupo sibutramina e placebo. Os efeitos adversos foram analisados pelo Fisher exact test. O nível de significância aplicado nos testes foi de 5%, sempre considerando-se hipóteses alternativas bicaudais.

3.1.1 Modelo para Análise da Evolução do IMC

Para modelar o gráfico da diferença média de IMC entre os grupos placebo e sibutramina ao longo do estudo, utilizou-se modelos lineares mistos^{93,95,96}. Baseando-se na evolução do IMC individual em cada consulta durante o estudo, ajustou-se um modelo misto (função assumindo que o IMC inicial do paciente é uma variável aleatória). Em outras palavras o modelo ajustado é tal que:

$$y = a + a_0 + \chi a_1 + \beta \text{Dia} + \chi \beta_2 \text{Dia} + \gamma \text{Dia}^2 + \chi \gamma_2 \text{Dia}^2 + e$$

Ou

$$y = a + a_0 + \chi a_1 + (\beta + \chi \beta_2) \text{Dia} + (\gamma + \chi \gamma_2) \text{Dia}^2 + e$$

Onde

$$a \sim \mathcal{N}(0, \sigma_a^2) \quad e \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$$

E χ é uma variável dummy para o Grupo B- ou seja, ele assume valor 0 se o indivíduo é do Grupo A e 1 se o indivíduo é do Grupo B.

A variável Dia corresponde ao período da consulta desde o início do estudo.

O modelo estimado segue apresentado na Tabela 2.

Tabela 2 – Estimativa dos parâmetros do modelo misto para IMC

Parâmetros	Estimativa	Erro-Padrão	G.L.	t-valor	p-valor
α_0	32,94	1,26	89	26,06	0,00
α_1	0,46	1,67	1	0,28	0,78
B	-0,003330	0,002047	89	-1,63	0,10
γ	0,000000	0,000004	89	-0,57	0,57
β_2	-0,011060	0,002821	89	-3,92	0,00
γ_2	0,000030	0,000006	89	4,58	0,00
	σ_α	σ			
Desvio-Padrão	6,490835	1,285143			

O estudo foi duplo cego placebo controlado. Os pacientes foram randomizados segundo uma lista de números randômicos e alocados para receber placebo ou sibutramina.

O cronograma aplicado a cada paciente foi esquematizado da seguinte maneira: Cada paciente fez uso do placebo por seis meses e, posteriormente, mais seis meses de uso da medicação, ou vice versa, de acordo com a randomização inicial. Entre o período de uso do placebo e ou da medicação, houve um intervalo de 30 dias, em que o paciente não recebeu nem placebo nem a medicação- período de *Wash-out*.

A cápsula placebo, contendo maisena, foi fabricada pela equipe da farmácia hospitalar para que ficasse externamente idêntica à cápsula que continha a medicação. Os pacientes receberam mensalmente potes vedados contendo 30 cápsulas de 10 mg e instrução de ingerir uma por dia sempre às 10 horas da manhã. Para a verificação da aderência, a farmácia emitiu um relatório mensal de cada paciente com as datas das retiradas e sobras de medicações nos potes que eram trocados a cada retirada.

Para melhor entendimento do texto, usou-se a terminologia de Grupo Placebo e Grupo Sibutramina para definir o tipo de intervenção- a administração de placebo ou de sibutramina nos diferentes períodos do estudo- e Grupo Pla-Sib e Grupo Sib-Pla para designar o tipo de intervenção sibutramina e ou placebo durante todo o estudo. Grupo Pla-Sib foi o grupo

que iniciou o estudo com placebo e, posteriormente, passou a usar sibutramina e grupo Sib-Pla, o grupo que iniciou o estudo com sibutramina e, posteriormente, passou a usar o placebo.

Denominou-se primeiro período os seis meses iniciais do estudo e segundo período os seis meses finais. O grupo dos pacientes que completaram todo o estudo seguindo corretamente o protocolo foi denominado pacientes regulares.

3.2. Casuística

3.2.1 População Estudada

Fizeram parte do estudo 63 adolescentes obesos classificados segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde- ($Z \text{ IMC} \geq +2 \text{ DP}$), de ambos os sexos, com idades entre 10 e 18 anos, regularmente acompanhados no ambulatório de endocrinologia pediátrica no grupo de obesidade infantil do Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. A data de ingresso do primeiro paciente foi em 30-03-2007 e do último paciente foi 13-01-2010.

A Inclusão dos pacientes foi feita por convite aos adolescentes na primeira consulta do ambulatório de obesidade e com autorização dos pais ou responsável legal. Para a inclusão inicial, o paciente necessitava ter realizado um tratamento convencional (dietético/comportamental) prévio, por pelo menos seis meses.

3.2.2 Consentimento Informado

Todos os pacientes e seus responsáveis legais foram informados através do termo de consentimento livre e esclarecido quanto ao tipo de pesquisa e seu objetivo de avaliar uma medicação ainda pouco estudada nesta faixa etária. Foram informados, também, acerca dos possíveis efeitos colaterais da medicação e da necessidade da coleta de exames laboratoriais e realização dos exames de imagem. O projeto foi previamente analisado e aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, sob Protocolo de pesquisa nº 455/07.

3.2.3 Critérios de Inclusão

Foram definidos os seguintes critérios de inclusão:

- Idade ≥ 10 anos e < 18 anos;
- Diagnóstico de obesidade (classificação segundo a OMS);
- Capacidade para entender as orientações;
- Consentimento do adolescente e do responsável legal.

3.2.4 Critérios de Exclusão

Foram definidos os seguintes critérios de exclusão:

- Problemas cardiovasculares e ou arritmias;
- História de anorexia, bulimia e ou transtornos psiquiátricos;
- Hipertensão arterial não controlada;
- Doenças crônicas prévias;
- Uso de qualquer outra medicação;
- Síndromes genéticas e ou atraso do desenvolvimento neuropsicomotor;
- Fumantes;
- Uso de drogas ou álcool;
- Meninas grávidas ou que tinham relação sexual sem contraceptivos.

3.2.5 Critérios de Retirada Durante o Estudo

Os seguintes critérios foram adotados para a retirada de um paciente do estudo:

- Elevação da pressão arterial > p95% para idade;
- Qualquer distúrbio de comportamento encontrado após início do uso da medicação;
- Qualquer sintoma que interferisse negativamente na rotina do paciente e fosse persistente após a segunda semana do início do uso da medicação como, por exemplo: insônia, cefaleia intensa, ansiedade e mal estar.

3.2.6 Tipos de Avaliação

Os pacientes foram acompanhados com retornos ambulatoriais a cada 40 dias em média. Durante estes retornos, os pacientes passaram pelas seguintes avaliações:

3.2.6.1 Avaliação Nutricional

Consulta com nutricionista da unidade de endocrinologia. A orientação dietética proposta foi de uma dieta hipocalórica com restrição de 25% do total de calorias recomendado para a faixa etária de um adolescente eutrófico, segundo as referências de ingestão dietéticas- RDI⁹⁷.

3.2.6.2 Avaliação da Atividade Física

Consulta com educador físico. O educador físico programou e orientou a execução de atividade física a ser realizada em casa.

3.2.6.3 Avaliação Médica

Consulta com médico (residente/complementando) da unidade de endocrinologia pediátrica e supervisionado pelo pesquisador. Durante as consultas, o paciente foi questionado sobre a existência de algum sintoma relacionado com a medicação e depois foi direcionado a responder sobre os efeitos adversos mais comuns como: cefaléia, boca seca, palpitação, tontura, epigastria, e constipação.

A avaliação médica constou de exame físico geral e das seguintes medidas antropométricas:

- Peso (verificado em balança Filizola até 200 Kg);
- Estatura (verificada em estadiômetro de parede);
- Pressão arterial (verificada após repouso de cinco minutos e com manguito adequado para a circunferência do braço).

3.2.7 Outras Medidas (verificadas com fita métrica graduada\cm)

- Circunferência abdominal (no maior diâmetro);
- Circunferência da cintura (no menor diâmetro);
- Circunferência do braço (no terço médio do braço esquerdo).

Os exames laboratoriais e exames de imagem foram coletados em três momentos do estudo: antes do início, durante o período de wash-out e ao final do estudo.

Os exames laboratoriais constaram das dosagens séricas de :

- Colesterol total e frações;
- Triglicérides ;
- Teste de tolerância à glicose oral com 1,75 g/kg, máx 75g (com dosagens de glicose e insulina nos seguintes tempos: 0, 30, 60, 90, 120 minutos);
- Leptina;
- Proteína C reativa;
- Transaminases (oxalacética e pirúvica);

Os exames de imagem constaram de :

- Ultrassonografia de abdome;
- Ecocardiograma com doppler colorido;
- Eletrocardiograma;
- Raio-X de idade óssea.

4. RESULTADOS

4. Resultados

4.1 Caracterização da Amostra

Dos 73 pacientes selecionados, 10 desistiram de participar do estudo após primeira consulta devido a não concordância por parte de um dos responsáveis legais. Foram, então, randomizados 63 pacientes, sendo 28 do sexo masculino e 35 do sexo feminino, com média de idade de 12,9 anos e DP 1,78. Dados gerais da população e valores iniciais dos exames são mostrados nas Tabelas 3, 4 e 5.

Tabela 3 – Divisão por faixa etária da população avaliada

Faixa etária (anos)	Grupos					
	Placebo		Sibutramina		Total	
	N	%	N	%	N	%
(10,12)	13	48,1	8	22,2	21	33,3
(12,14)	8	29,6	17	47,2	25	39,7
14,16)	6	22,2	8	22,2	14	22,2
(16,18)	0	0,0	3	8,3	3	4,8
Total	27	100	36	100	63	100

Tabela 4- Estatísticas descritivas das variáveis IMC, peso, estatura, idade e medidas antropométricas na primeira consulta.

Medida	Grupo	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-Padrão	Mediana	1º quartil	3º quartil	IC p/ Médica (95%)		p-valor
										Inf.	Sup.	
Idade (anos)	Todos	63	10,0	17,5	12,9	1,8	12,8	11,4	14,1	12,4	13,3	0,032
	P	27	10,0	15,6	12,3	1,7	12,3	10,1	13,6	11,7	13,0	
	S	36	10,3	17,5	13,3	1,8	13,2	12,2	14,2	12,7	13,9	
Estatura (cm)	Todos	63	138,5	178,0	158,3	9,0	159,5	151,2	164,4	156,0	160,6	0,853
	P	27	140,5	178,0	158,5	10,2	159,5	150,8	167,0	154,5	162,6	
	S	36	138,5	176,4	158,1	8,1	158,7	153,0	164,0	155,3	160,9	
Peso (Kg)	Todos	63	48,0	147,3	84,5	21,6	81,0	69,4	96,9	79,1	90,0	0,647
	P	27	54,7	128,9	83,1	19,6	76,7	69,4	94,9	75,3	90,9	
	S	36	48,0	147,3	85,5	23,2	83,6	69,0	96,1	77,7	93,4	
IMC (kg/m ²)	Todos	62	24,0	55,4	33,4	6,6	33,0	28,1	38,0	31,7	35,1	0,509
	P	27	24,7	46,2	32,8	5,8	31,1	28,2	36,2	30,5	35,1	
	S	35	24,0	55,4	33,9	7,2	33,4	27,3	39,4	31,4	36,4	
PAS (mmHg)	Todos	63	100,0	130,0	113,1	8,5	110,0	110,0	120,0	111,0	115,3	0,109
	P	27	100,0	130,0	111,1	8,5	110,0	105,0	120,0	107,8	114,5	
	S	36	100,0	130,0	114,6	8,3	110,0	110,0	120,0	111,8	117,5	
PAD (mmHg)	Todos	63	50,0	90,0	70,4	8,7	70,0	61,5	79,5	68,2	72,6	0,688
	P	27	60,0	90,0	70,9	8,5	70,0	63,5	78,5	67,5	74,3	
	S	36	50,0	90,0	70,0	9,0	70,0	62,25	80,0	67,0	73,1	
Cintura (cm)	Todos	63	76,0	132,5	93,2	12,2	90,0	84,2	101,0	90,2	96,3	0,589
	P	27	78,0	116,0	92,3	10,3	90,0	86,5	97,0	88,2	96,4	
	S	36	76,0	132,5	93,9	13,7	92,0	83,0	101,0	89,3	98,6	
Quadril (cm)	Todos	63	85,0	142	109,2	14,0	109,0	98,0	118,5	105,7	112,7	0,55
	P	27	90,0	135	108,0	14,0	105,0	96,5	118,0	102,5	113,5	
	S	36	85	142	110,1	14,0	111,0	99,5	119,75	105,4	114,9	
Abdome (cm)	Todos	62	87,0	153,0	106,8	14,1	103,6	96,2	115,0	103,2	110,4	0,724
	P	27	90,0	135,0	106,1	12,9	100,0	96,0	115,0	101,04	111,2	
	S	35	87,0	153,0	107,3	15,2	104,0	96,5	115,0	102,1	112,6	
Braço (cm)	Todos	63	24,0	49,0	33,6	5,0	33,0	30,0	37,0	32,3	34,9	0,477

Teste t-student. P (Placebo) S (sibutramina)

Tabela 5 – Estatísticas descritiva dos exames laboratoriais iniciais na primeira consulta.

Medida	Grupo	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio- Padrão	Mediana	1º quartil	3º quartil	IC p/ Médica (95%)		p- valor ¹
										Inf.	Sup.	
Colesterol (mg/dL)	Todos	37	83,0	222,0	154,5	25,7	153,0	143,0	170,0	145,9	163,1	0,941
	P	15	83,0	196,0	154,1	29,5	153,0	138,5	178,0	137,7	170,5	
	S	22	109,0	222,0	154,8	23,4	153,0	146,0	166,0	144,4	165,2	
LDL (mg/dL)	Todos	37	35,0	177,0	99,0	25,8	99,0	87,0	112,0	90,43	107,6	0,588
	P	15	35,0	132,0	96,2	25,7	103,0	81,5	112,0	81,97	110,4	
	S	22	56,0	177,0	101,0	26,2	98,5	90,0	110,7	89,31	112,6	
HDL (mg/dL)	Todos	37	21,0	67,0	40,3	8,3	39,0	35,0	45,0	37,5	43,0	0,047
	P	15	33,0	67,0	43,7	8,8	42,0	37,5	48,0	38,8	48,5	
	S	22	21,0	51,0	38,0	7,3	38,0	33,2	42,0	34,7	41,2	
VLDL (mg/dL)	Todos	36	5,0	41,0	17,2	7,9	15,5	11,7	21,0	14,5	19,9	0,308
	P	15	5,0	29,0	15,7	6,3	15,0	11,5	20,5	12,1	19,2	
	S	21	9,0	41,0	18,3	8,8	16,0	12,0	21,0	14,3	22,3	
Triglicérides (mg/dL)	Todos	37	24,0	207,0	86,4	39,0	79,0	60,0	106,0	73,4	99,4	0,259
	P	15	24,0	146,0	78,0	31,9	74,0	56,5	102,0	60,3	95,7	
	S	22	46,0	207,0	92,1	42,9	81,0	60,8	108,5	73,1	111,2	
Cortisol (mcg/dL)	Todos	32	6,0	24,0	11,8	4,3	11,4	8,0	13,8	10,2	13,3	0,323
	P	14	6,0	16,7	10,9	3,2	11,4	8,3	13,2	9,1	12,8	
	S	18	6,0	24,0	12,4	5,1	11,2	8,2	15,9	9,9	14,9	
T4L* (ng/dL)	Todos	36	0,9	75,4	3,2	12,3	1,1	1,0	1,3	-0,1	7,4	0,797*
	P	15	0,9	75,4	6,1	19,1	1,1	1,0	1,2	-4,5	16,7	
	S	21	0,9	1,4	1,2	0,1	1,2	1,0	1,3	1,1	1,2	
TSH (uU/mL)	Todos	36	1,3	5,4	3,0	1,1	2,7	2,0	4,0	2,6	3,4	0,702
	P	15	1,5	5,4	2,9	1,1	2,5	1,9	3,9	2,2	3,5	
	S	21	1,3	5,0	3,0	1,1	2,8	2,2	4,0	2,5	3,5	
PCR* (mg/L)	Todos	35	0,2	81,0	5,2	13,5	2,0	1,2	3,4	0,4	9,8	0,448*
	P	14	0,7	10,2	3,1	2,6	2,4	1,4	3,3	1,6	4,6	
	S	21	0,2	81,0	6,5	17,4	2,0	0,6	3,4	-1,4	14,5	
Leptina* (ng/mL)	Todos	29	2,7	75,4	20,9	17,2	17,9	7,9	30,1	14,3	27,4	0,411*
	P	10	2,7	75,4	29,3	23,0	25,1	12,9	34,7	12,9	45,6	
	S	19	4,2	42,3	16,4	11,8	12,2	7,1	22,8	10,8	22,1	
	S	22	24,0	59,0	35,2	7,8	33,0	31,2	37,0	31,8	38,7	

S (sibutramina) P (placebo), Teste t-student. (*) Rejeitou-se a hipótese de normalidade segundo o teste de Kolmogorov-Smirnov. Para essas, o p-valor usado foi o de Mann-Whitney.

Durante o estudo, cinco pacientes foram excluídos enquanto usando a sibutramina devido surgimento dos seguintes sintomas: agressividade (um), cefaleia intensa (dois) e pico hipertensivo (dois). Quatro pacientes foram excluídos enquanto usando o placebo por apresentarem os seguintes sinais e ou sintomas: hipertensão (um), mudança de comportamento (um), cefaleia intensa (um) e hipotireoidismo (um).

Dos 63 pacientes que iniciaram o estudo, 29 pacientes completaram todos os períodos; 23 pacientes fizeram o *wash-out*, e seis não fizeram o *wash-out*. Assim, a casuística foi composta de pacientes que realizaram apenas os primeiros seis meses do estudo recebendo placebo ou sibutramina, pacientes que completaram todo o estudo incluindo o período de *wash-out* e pacientes que completaram todo o estudo; porém, sem ter realizado o *wash-out*. As análises estatísticas foram realizadas considerando as características destes diferentes grupos de pacientes.

A -Variação no IMC, Peso e Medidas Antropométricas

Após 160 dias de seguimento, em média, 54% dos pacientes do Grupo Placebo ganharam 10% do peso inicial enquanto não houve ganho ponderal em nenhum paciente do Grupo Sibutramina. A porcentagem de pacientes que perderam 10% do peso inicial no Grupo Placebo foi de 46% e no Grupo Sibutramina de 75%. Uma perda de 10 a 16% do peso inicial não ocorreu no Grupo Placebo, mas ocorreu em 25% dos pacientes do Grupo Sibutramina.

A Figura 2 mostra a projeção diária do IMC no Grupo Pla-Sib durante todo o estudo e a Figura 3 mostra a projeção diária do IMC do Grupo Sib-Pla durante todo o estudo.

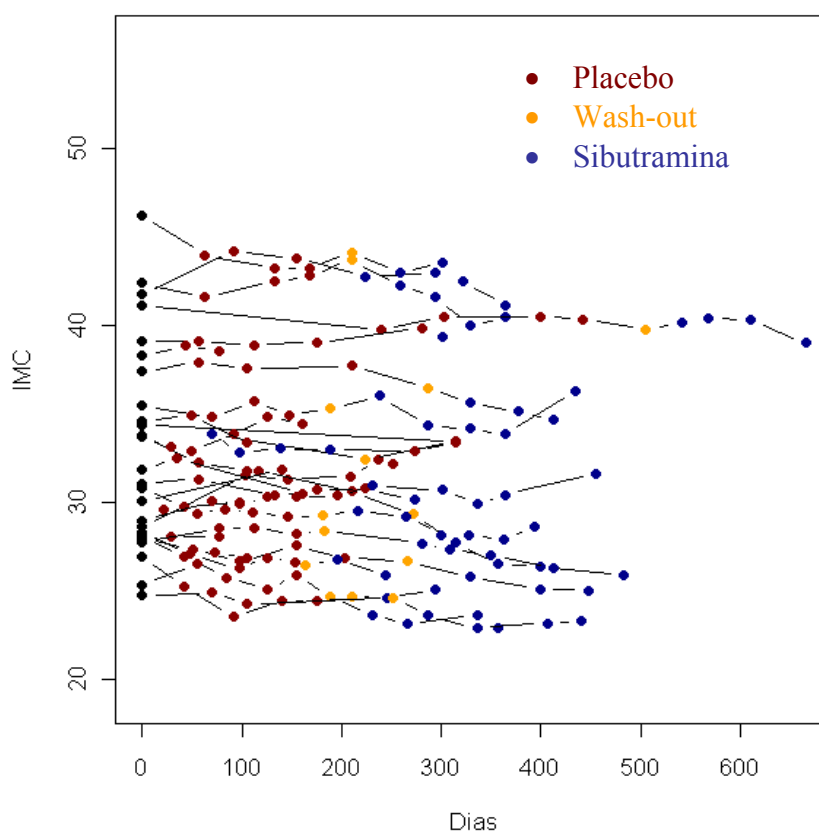


Figura 2 - Evolução do IMC no Grupo Pla-Sib durante o estudo

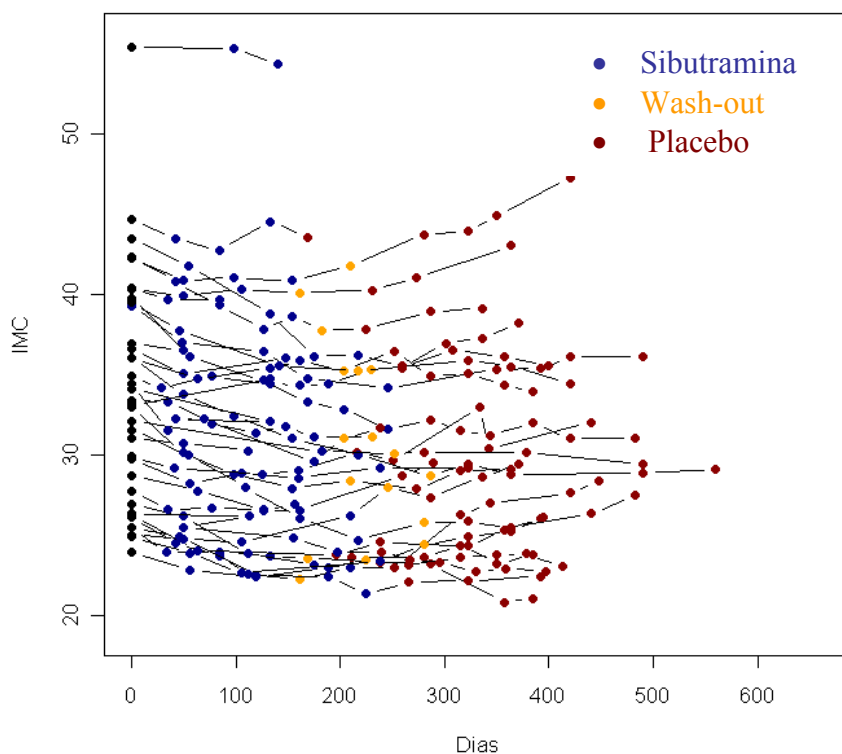


Figura 3 – Evolução do IMC no Grupo Sib-Pla durante o estudo

Ao término do primeiro período, o Grupo Placebo elevou o peso em média 1,6 kg e o IMC reduziu em média 0,2 kg/m² enquanto o Grupo Sibutramina reduziu o peso em média 4,5 kg e o IMC em média 2,4 kg/m² com $p < 0,001$. Dados demonstrados nas Tabelas 6 e 7.

Tabela 6- diferença média de peso (Kg) ao final do primeiro período

Grupo	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-Padrão	IC p/ média (95%)		P-Valor
						Inf.	Sup.	
TODOS	63	-18,4	14,1	-1,9	6,0	-3,4	-0,3	< 0,001
Placebo	27	-6,9	14,1	1,6	4,5	-0,1	3,4	
Sibutramina	36	-18,4	6,6	-4,5	5,9	-6,5	-2,5	

Tabela 7- diferença média de IMC (Kg/m²) ao final do primeiro período

Grupo	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-Padrão	IC p/ média (95%)		P-Valor
						Inf.	Sup.	
TODOS	63	-8,2	3,5	-1,5	2,3	-2,0	-0,9	< 0,001
Placebo	27	-3,9	3,5	-0,2	1,6	-0,9	0,4	
Sibutramina	36	-8,2	1,6	-2,4	2,4	-3,2	-1,6	
Intervalo de confiança para a diferença das médias das perdas							[1,14; 3,13]	

Dos 63 pacientes iniciais, 29 pacientes permaneceram no segundo período do estudo. Ao término do segundo período, o Grupo Sibutramina reduziu o peso em média 1,7 kg e o IMC em média 1,4 kg/m² enquanto o Grupo Placebo elevou o peso em 4,4 kg em média e o IMC em 0,9 kg/m² com $p < 0,001$. Os detalhes estão apresentados nas Tabelas 8 e 9.

Tabela 8- diferença média de peso (kg) ao final do segundo período

Grupo	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-Padrão	IC p/ média (95%)		P-Valor
						Inf.	Sup.	
TODOS	29	-5,5	17,2	1,7	5,1	-0,3	3,6	< 0,001
Sibutramina	13	-5,5	2,7	-1,7	2,5	-3,2	-0,1	
Placebo	16	-3,3	17,2	4,4	5,2	1,6	7,2	

Tabela 9- Diferença média de IMC (kg/m²) ao final do segundo período

Grupo	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-Padrão	IC p/ média (95%)		P-Valor
						Inf.	Sup.	
TODOS	29	-3,4	5,5	-0,1	2,0	-0,9	0,6	< 0,001
Sibutramina	13	-3,4	1,0	-1,4	1,3	-2,3	-0,6	
Placebo	16	-2,5	5,5	0,9	1,9	-0,1	1,9	
Intervalo de confiança para a diferença das médias das perdas							[-3,65; -1,165]	

Vinte e três pacientes (pacientes regulares) completaram todo o estudo passando pelo *wash-out* e foram analisados separadamente. Nestes pacientes, verificou-se que houve redução de peso e de IMC no primeiro período naqueles que receberam o placebo e também naqueles que receberam a sibutramina. Dados demonstrados nas Tabelas 10 e 11.

Tabela 10 - diferença média de peso (kg) ao final do primeiro período nos pacientes regulares

Grupo	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-Padrão	IC p/ média (95%)		P-Valor
						Inf.	Sup.	
TODOS	23	-15,9	8,4	-2,4	5,9	-5,0	0,1	0,28
Placebo	11	-7,2	4,6	-1,0	3,6	-3,5	1,4	
Sibutramina	12	-15,9	8,4	-3,7	7,3	-8,4	0,9	

Tabela 11- diferença média de IMC (kg/m²) ao final do primeiro período nos pacientes regulares

Grupo	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-Padrão	IC p/ média (95%)		P-Valor
						Inf.	Sup.	
TODOS	23	-7,4	2,9	-1,7	2,5	-2,8	-0,7	0,317
Placebo	11	-4,4	1,3	-1,2	1,7	-2,4	-0,1	
Sibutramina	12	-7,4	2,9	-2,2	3,0	-4,1	-0,3	
Intervalo de confiança para a diferença das médias das perdas							[-1,08; 3,15]	

No segundo período, houve redução de peso e IMC no Grupo Sibutramina, porém, houve ganho de peso e elevação de IMC no Grupo Placebo ($p= 0,002$) como mostram a Tabela 12 e 13.

Tabela 12- diferença média de peso (kg) ao final do segundo período nos pacientes regulares

Grupo	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-Padrão	IC p/ média (95%)		P-Valor
						Inf.	Sup.	
TODOS	23	-4,0	17,2	1,7	5,4	-0,7	4,0	0,002
Sibutramina	10	-4,0	2,7	-1,8	2,2	-3,4	-0,3	
Placebo	13	-3,3	17,2	4,4	5,7	1,0	7,9	

Tabela 13- diferença média de IMC (kg/m²) ao final do segundo período nos pacientes regulares

Grupo	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-Padrão	IC p/ média (95%)		P-Valor	
						Inf.	Sup.		
TODOS	23	-3,4	5,5	-0,2	2,2	-1,2	0,7	0,002	
Sibutramina	10	-3,4	1,0	-1,7	1,3	-2,7	-0,7		
Placebo	13	-2,5	5,5	0,9	2,1	-0,4	2,2		
Intervalo de confiança para a diferença das médias das perdas							[-4,09;-1,05]		

Ao analisar a variação do peso e do IMC ao término de todo o estudo, não se observou diferença significativa entre os grupos. Tanto o Grupo Pla-Sib quanto o Grupo Sib-Pla apresentou redução do IMC e do peso. O Grupo Pla-Sib reduziu o IMC em 2,7 Kg/m² enquanto o Grupo Sib-Pla o reduziu em 1,9 Kg/m² (Tabelas 14 e 15).

Tabela 14- diferença média de peso (kg) ao término de todo o estudo no Grupo Pla-sib e no Grupo Sib-Pla

Grupo	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-Padrão	IC p/ média (95%)		P-Valor
						Inf.	Sup.	
TODOS	23	-16,7	10,0	-1,6	5,8	-4,4	1,2	0,58
Pla-Sib	10	-6,5	4,3	-0,8	2,9	-3,1	1,5	
Sib-Pla	13	-16,7	10,0	-2,2	7,7	-7,7	3,2	

Tabela 15- diferença média de IMC (kg/m^2) ao término de todo o estudo no Grupo Pla-Sib e no Grupo Sib-Pla

Grupo	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-Padrão	IC p/ média (95%)		P-Valor	
						Inf.	Sup.		
TODOS	23	-7,8	5,0	-2,3	3,1	-3,6	-0,9	0,50	
Pla-Sib	10	-7,8	0,8	-2,7	2,6	-4,6	-0,9		
Sib-Pla	13	-6,9	5,0	-1,9	3,5	-4,0	0,2		
Intervalo de confiança para a diferença das médias das perdas							[-3,52;1,79]		

A Figura 4 representa a evolução do IMC durante todo o estudo nos Grupos Pla-Sib e Sib-Pla e a Figura 5 representa a comparação entre eles .

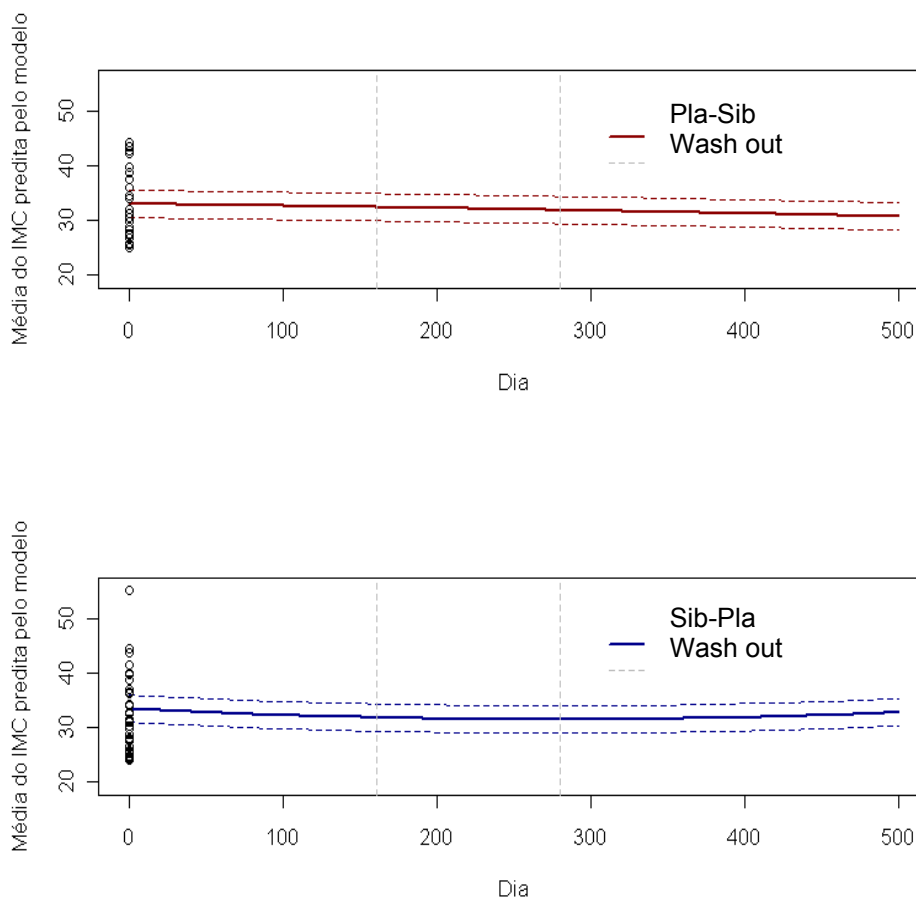


Figura 4 - evolução do IMC nos grupos Pla-Sib e Sib-Pla durante o estudo

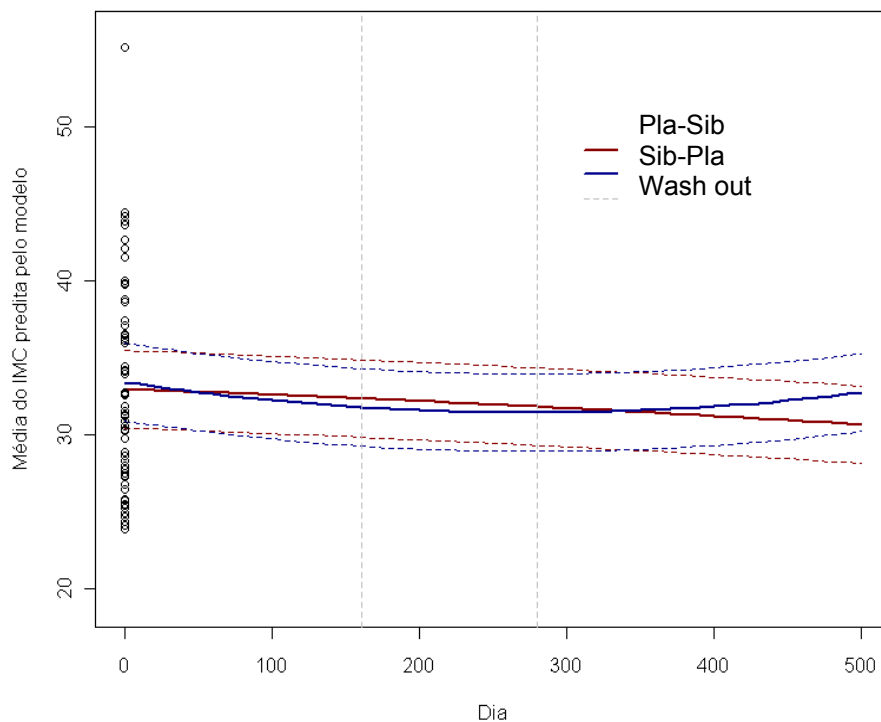


Figura 5 – Comparação entre a evolução do IMC nos Grupos Pla-Sib e Sib- Pla durante o estudo

Na Figura 5, nota-se no gráfico que os parâmetros que representam o Grupo Sib-Pla são significativos, indicando que há uma tendência quadrática no comportamento do IMC desse grupo ao longo do tempo e que nos pacientes do Grupo Pla-Sib esse efeito é praticamente linear, com redução do IMC médio constante desde o início do tratamento.

Em relação às medidas antropométricas, todas diminuíram significativamente acompanhando a perda de peso. A circunferência abdominal diminuiu em média 3,7 cm no Grupo Sibutramina e se elevou 0,6 cm no Grupo Placebo no primeiro período do estudo sendo o $p=0,01$ (Tabela 16).

Características como idade, sexo, raça e maturidade sexual não tiveram impacto nas mudanças de IMC em nenhum dos grupos.

Não houve diferença significativa nos níveis de pressão arterial nos grupos durante o estudo.

Tabela 16: Circunferência abdominal no primeiro período

	Sibutramina Média/DP	Placebo Média/DP	P-valor
C. abdominal I (cm)	91,1±12,8	92,3±13,1	0,78
C. abdominal F (cm)	87,4±13,3	92,9±11,9	0,19
DF* (cm)	-3,7±5,0	0,6±4,9	0,01

I: início do primeiro período F: final do primeiro período DF: diferença (F-I): *P=0,05

B- Mudanças nos Exames Laboratoriais e de Imagem

A análise dos dados nos pacientes que realizaram as dosagens laboratoriais nos momentos adequados do estudo evidenciou uma tendência à diminuição no nível de colesterol total, LDL-colesterol, triglicérides, insulina, leptina e PCR quando usaram a sibutramina assim como uma tendência à elevação do HDL colesterol; este, porém, sem diferença estatística. Tabela 17.

As correlações entre IMC e as variáveis laboratoriais nos pacientes regulares nos períodos inicial, *wash-out* e final do estudo estão representadas nas figuras 6 a 15.

Os ecocardiogramas realizados durante o estudo não evidenciaram nenhuma mudança e ou anormalidade morfológica valvar e disfunção diastólica nos grupos estudados. Tampouco houve mudança no padrão ultrassonográfico da região hepática durante as três avaliações feitas ao longo do estudo.

Tabela 17 - Evolução dos parâmetros laboratoriais inicial e final do primeiro período

Exames	Sibutramina Média/DP	Placebo Média/DP	P-valor
Colesterol inicial	158,1 ± 28,1	158,6 ± 29,6	0,96
Colesterol final	154,0 ± 35,3	160,7 ± 25,3	0,52
Diferença	-4,1 ± 26,2	2,0 ± 29,2	0,50
LDL inicial	102,9 ± 27,54	99,0 ± 26,6	0,66
LDL final	93,2 ± 25,8	98,6 ± 20,4	0,49
Diferença	-9,8 ± 17,4	0,4 ± 23,8	0,14
HDL inicial	39,0 ± 7,8	42,4 ± 8,8	0,21
HDL final	43,7 ± 10,0	43,1 ± 9,5	0,85
Diferença	4,7 ± 10,7	0,1 ± 10,2	0,19
TG inicial	83,1 ± 38,3	87,5 ± 37,8	0,72
TG final	67,5 ± 35,6	92,1 ± 45,3	0,07
Diferença	-15,6 ± 26,0	4,5 ± 50,0	0,12
PCR inicial	7,4 ± 17,5	3,6 ± 2,6	0,39
PCR final	2,3 ± 4,1	3,8 ± 3,0	0,23
Diferença	-5,1 ± 17,2	0,3 ± 2,6	0,24
Leptina inicial	14,6 ± 12,7	18,9 ± 14,6	0,34
Leptina final*	12,1 ± 7,9	22,9 ± 22,9	0,05
Diferença	-1,7 ± 12,9	4,4 ± 23,8	0,33
TGO inicial	26,6 ± 15,8	25,6 ± 12,1	0,82
TGO final	23,2 ± 9,9	22,2 ± 8,4	0,74
Diferença	-3,4 ± 13,7	-3,9 ± 9,3	0,89
TGP inicial	35,4 ± 8,0	40,5 ± 16,9	0,23
TGP final	33,5 ± 11,4	38,0 ± 9,3	0,20
Diferença	-1,9 ± 9,1	3,1 ± 13,4	0,75
Glicemia inicial	82,5 ± 20,3	76,4 ± 30,3	0,47
Glicemia final	78,57 ± 26,6	81,1 ± 21,6	0,74
Diferença	-3,9 ± 32,0	4,7 ± 37,1	0,45
Insulina inicial	20,9 ± 22,5	16,9 ± 9,6	0,50
Insulina final	12,1 ± 15,9	16,3 ± 8,8	0,33
Diferença	-8,8 ± 21,0	0,6 ± 12,1	0,17

* p<0,05 TGO: transaminase oxalacética; TGP: transaminase pirúvica

TG: triglicérides; PCR: proteína C reativa

C- Efeitos Adversos

Os eventos adversos foram relatados em 18,3% do total de todas as consultas; sendo 4,9% no Grupo Placebo e 13,4% no Grupo Sibutramina ($p < 0,001$).

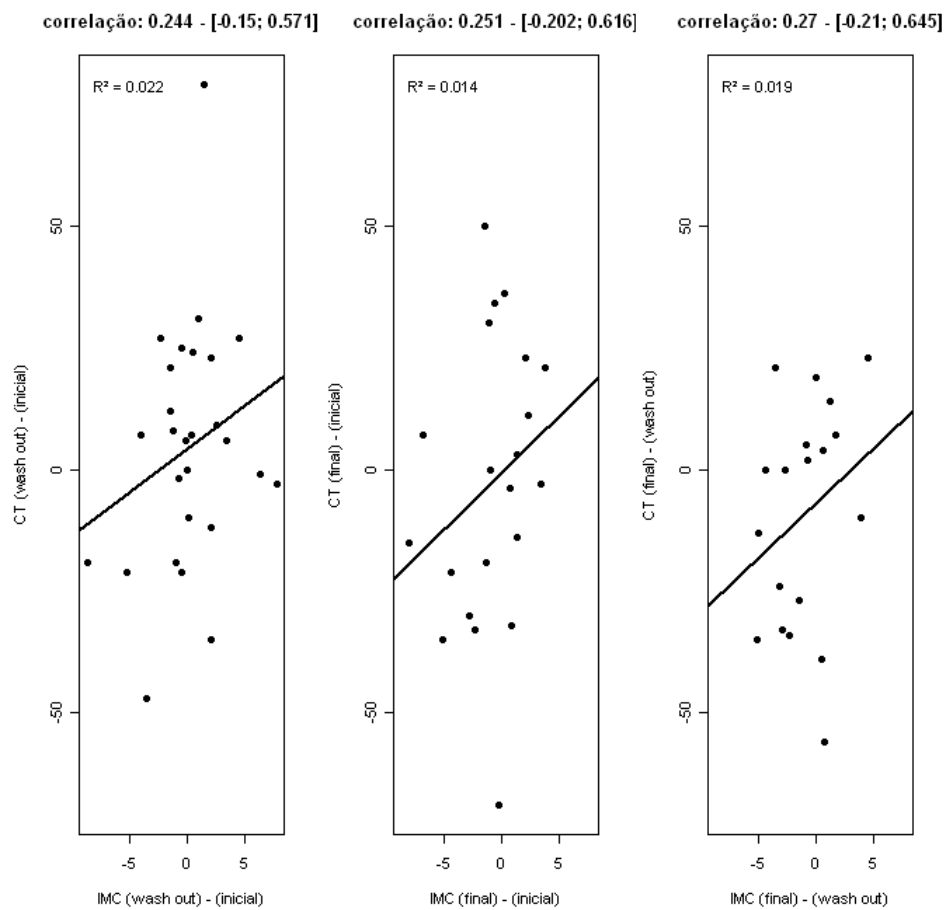
Os efeitos adversos de maior frequência foram: cefaleia e diarreia no Grupo Placebo e cefaléia e constipação no Grupo Sibutramina. Os demais sintomas descritos e suas frequências estão descritos na Tabela 18.

Tabela 18- Frequência dos sintomas

Sintomas	Placebo	Sibutramina	Total consultas
Alteração do paladar	0,9%	0%	0,4%
Anorexia	0%	0,9%	0,4%
Boca seca*	0%	1,7%	0,9%
Cefaleia	3,3%	6,8%	5,1%
Constipação**	0%	3,8%	2%
Alteração do humor*	0%	1,3%	0,7%
Diarreia**	2,8%	0%	1,3%
Dispneia	0%	0,4%	0,2%
Epigastralgia	0%	0,9%	0,4%
Hipertensão	0,5%	0,9%	0,7%
Insônia*	0%	1,3%	0,7%
Irritabilidade*	1,4%	0%	0,7%
Náusea*	0%	2,1%	1,1%
Taquicardia	0,5%	1,3%	0,9%
Tontura	0,9%	3,4%	2,2%
Tremores	0%	0,4%	0,2%
Vômitos	0%	0,4%	0,2%

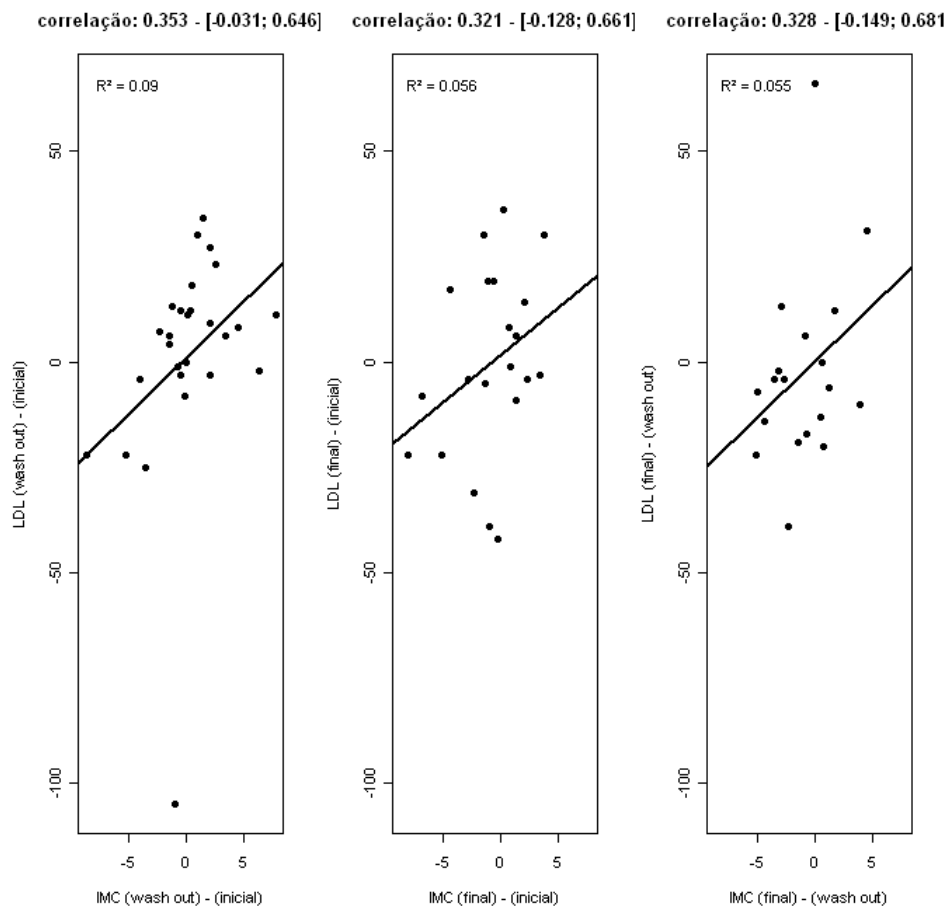
* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

As Correlações entre dispersão de IMC e alguns exames laboratoriais realizados para os pacientes regulares são mostrados nas Figuras de 6 a 15.



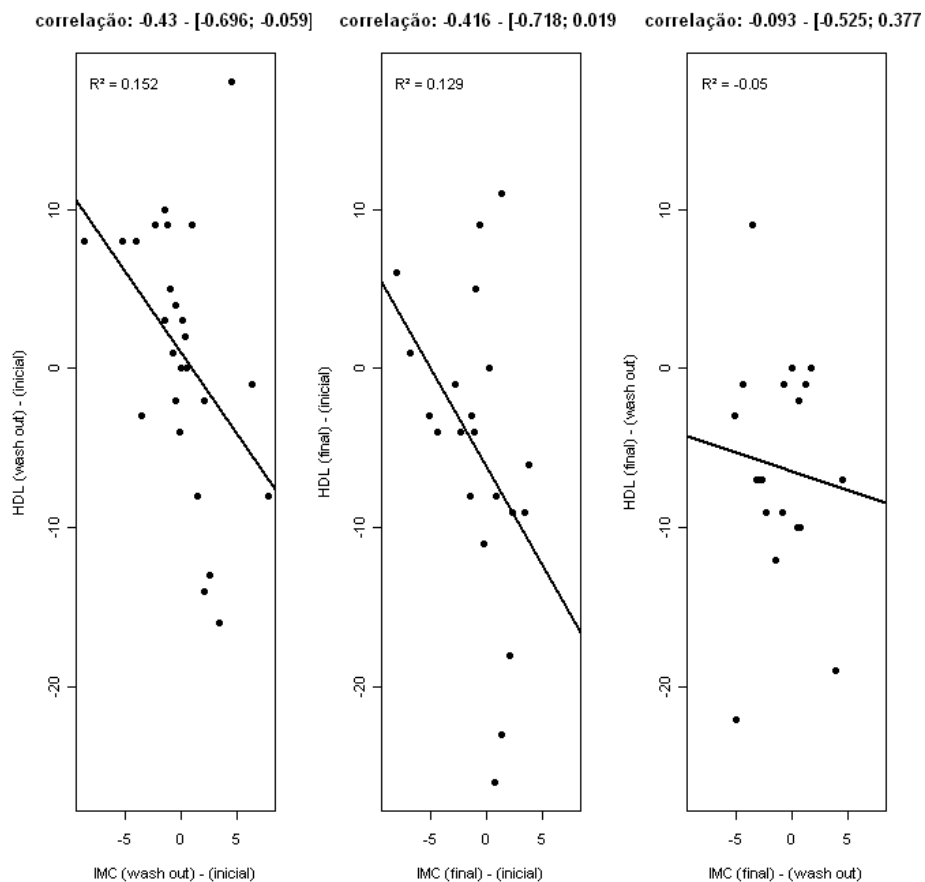
Correlação de Pearson com intervalo de confiança de 95%.

Figura 6 - dispersão entre diferença de IMC e colesterol total nos pacientes regulares



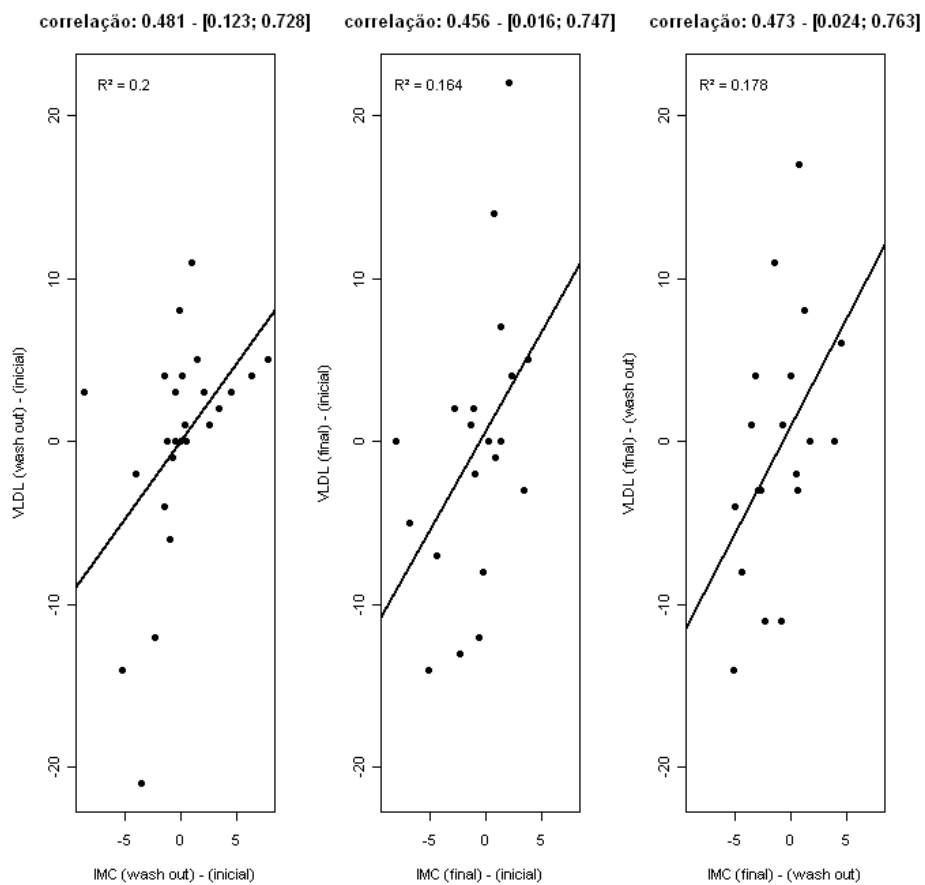
Correlação de Pearson com intervalo de confiança de 95%.

Figura 7 –dispersão entre diferença de IMC e LDL nos pacientes regulares



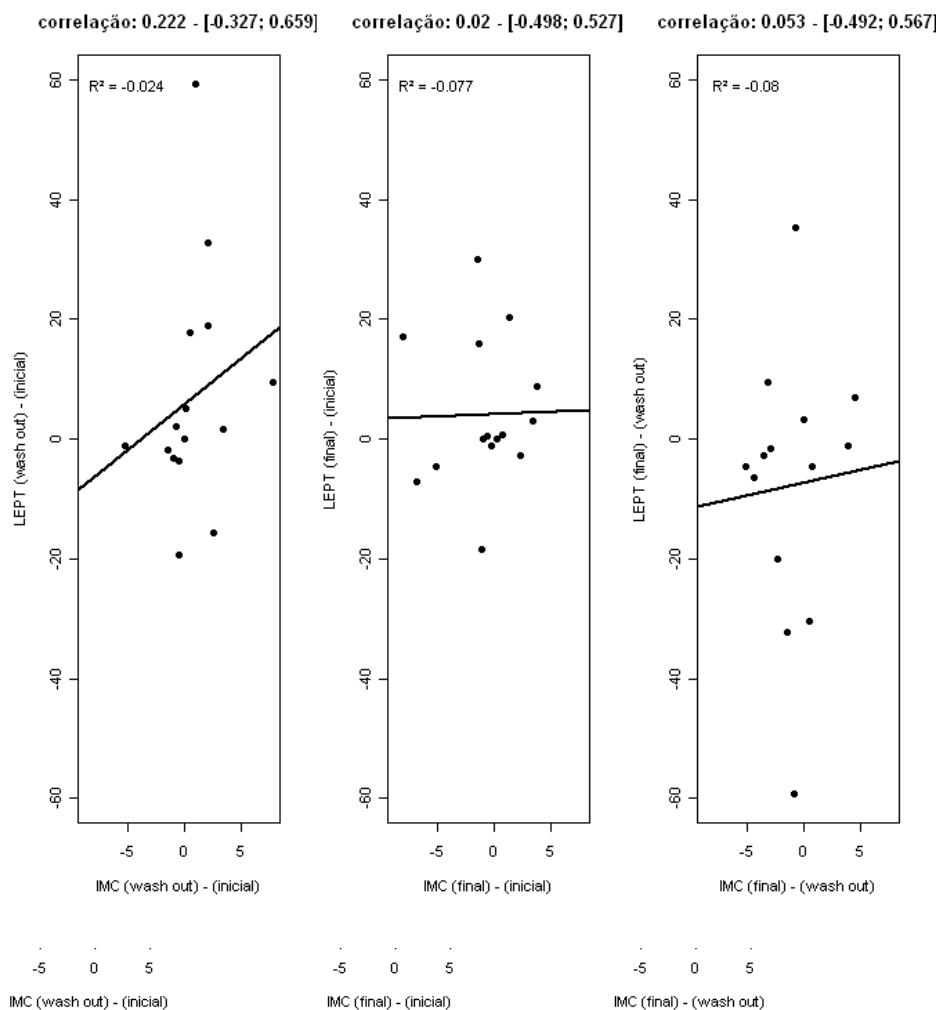
Correlação de Pearson com intervalo de confiança de 95%.

Figura 8 - dispersão entre diferença de IMC e HDL nos pacientes regulares



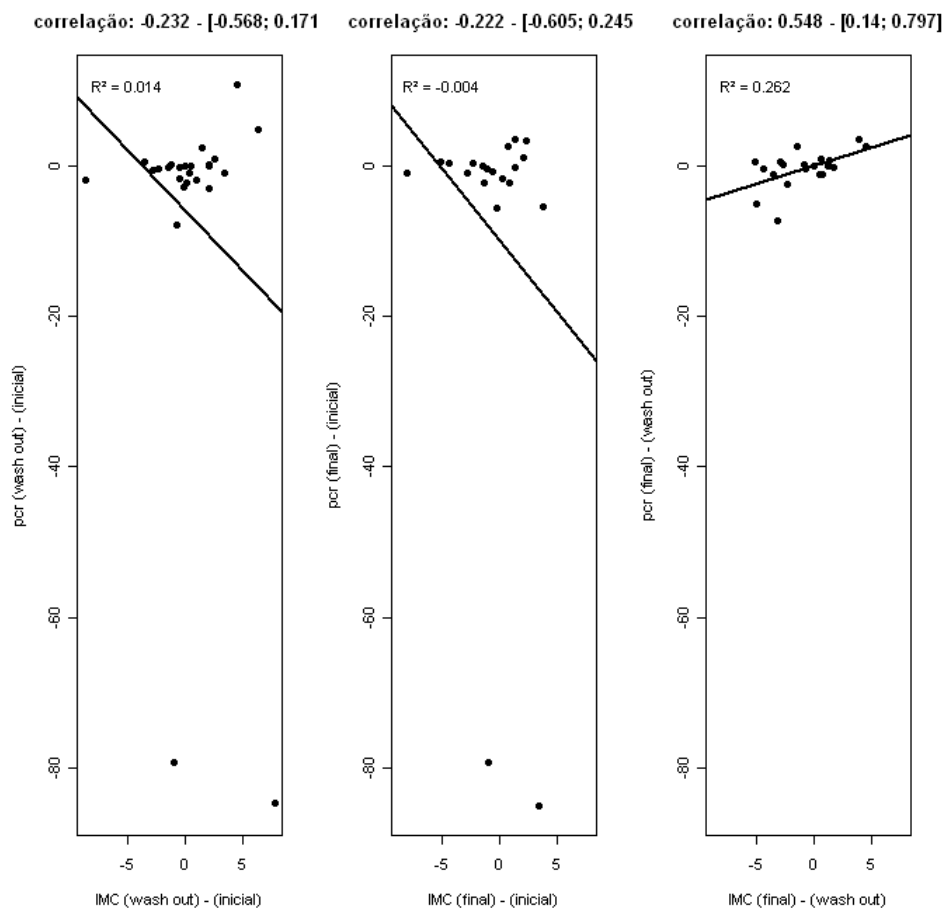
Correlação de Pearson com intervalo de confiança de 95%.

Figura 9 - dispersão entre diferença de IMC e VLDL nos pacientes regulares



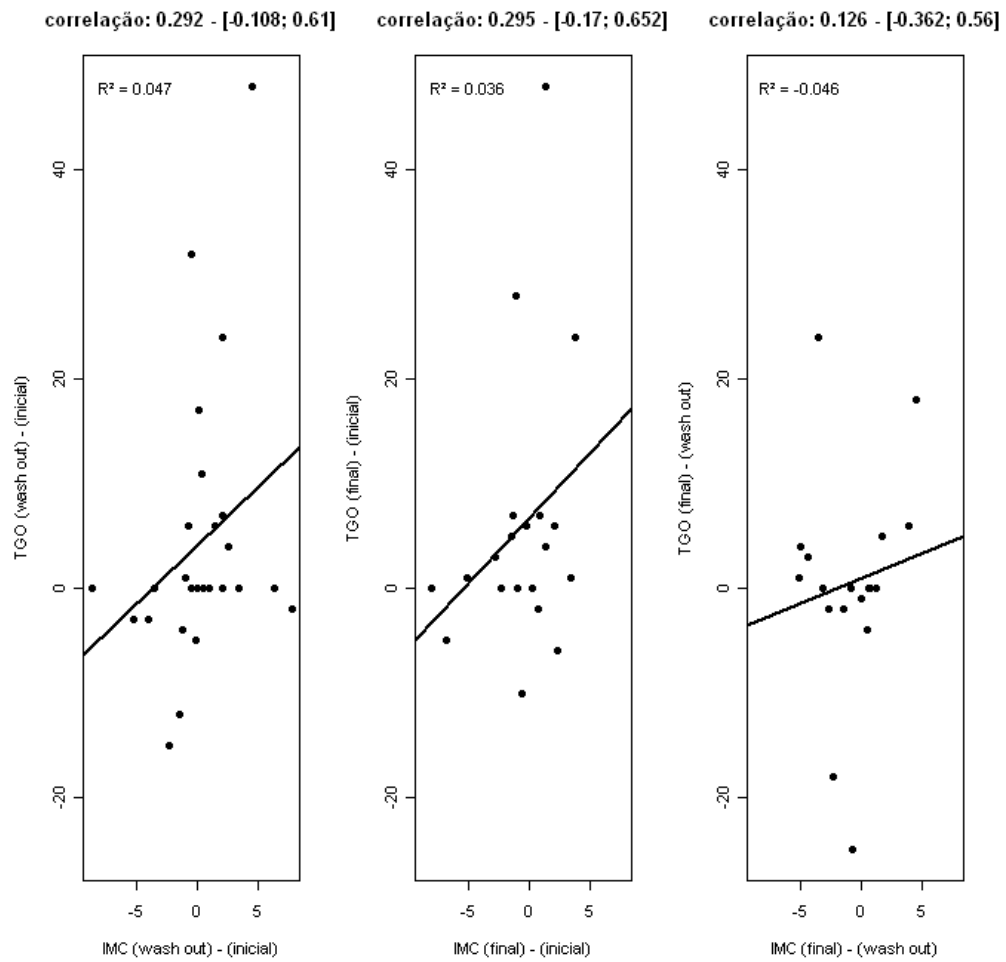
Correlação de Pearson com intervalo de confiança de 95%.

Figura 10 - dispersão entre diferença de IMC e leptina nos pacientes regulares



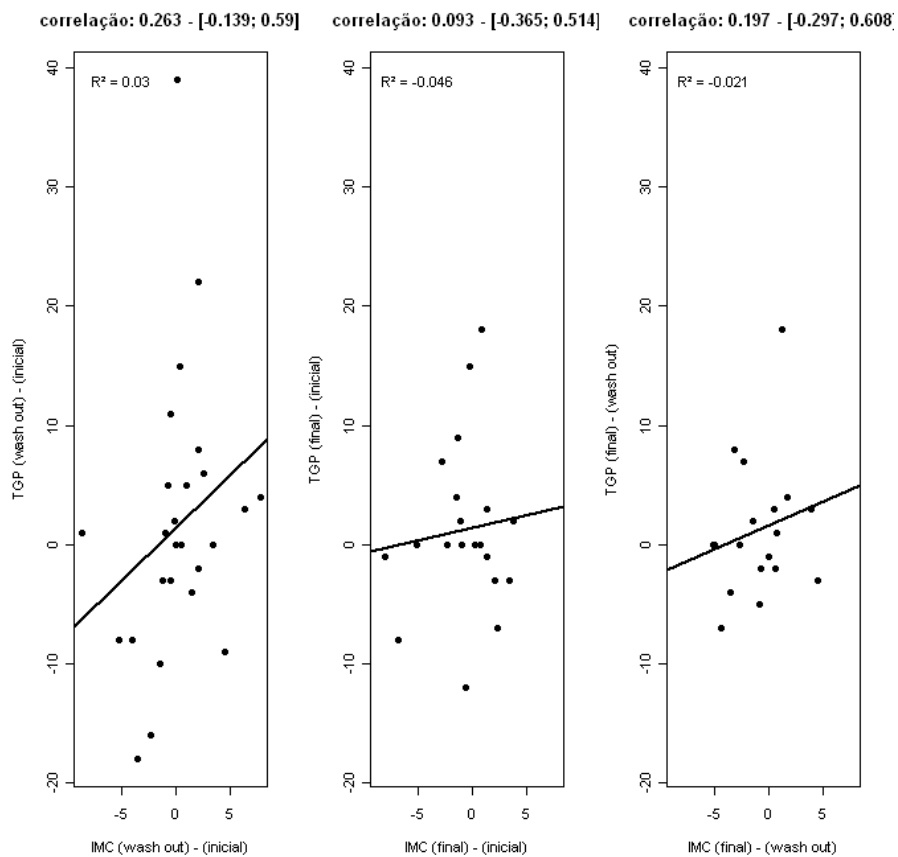
Correlação de Pearson com intervalo de confiança de 95%.

Figura 11 - dispersão entre diferença de IMC e PCR nos pacientes regulares



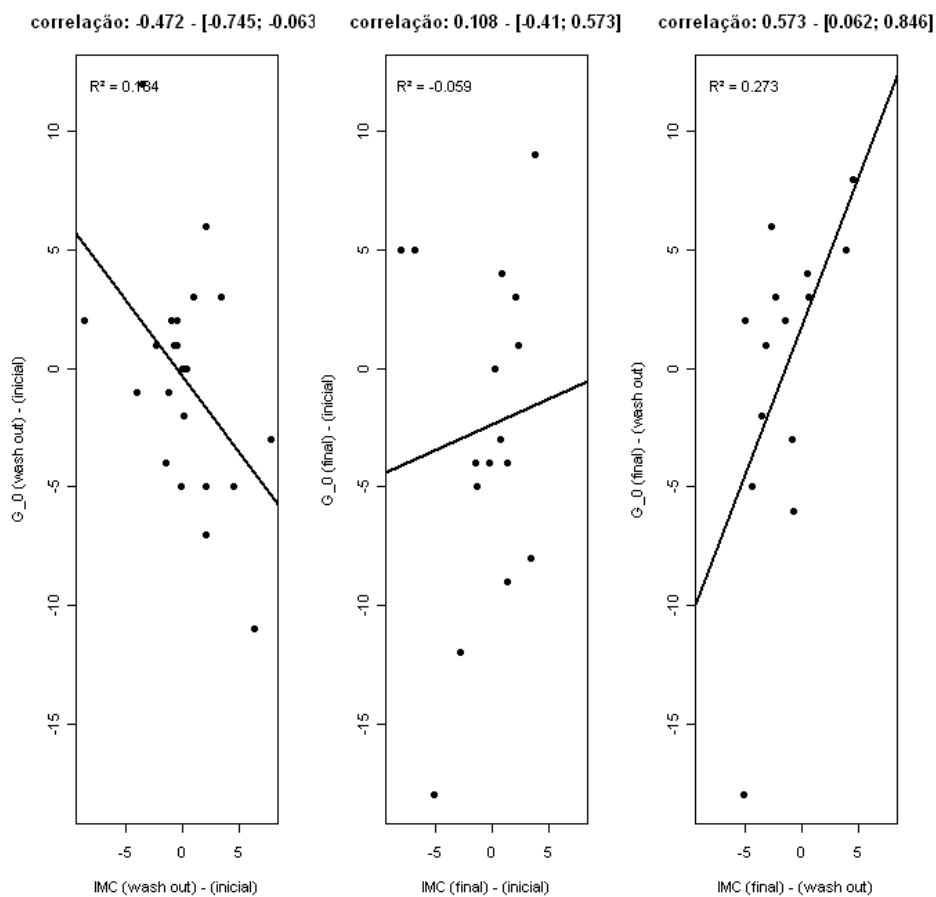
Correlação de Pearson com intervalo de confiança de 95%

Figura 12 - dispersão entre diferença de IMC e TGO nos pacientes regulares



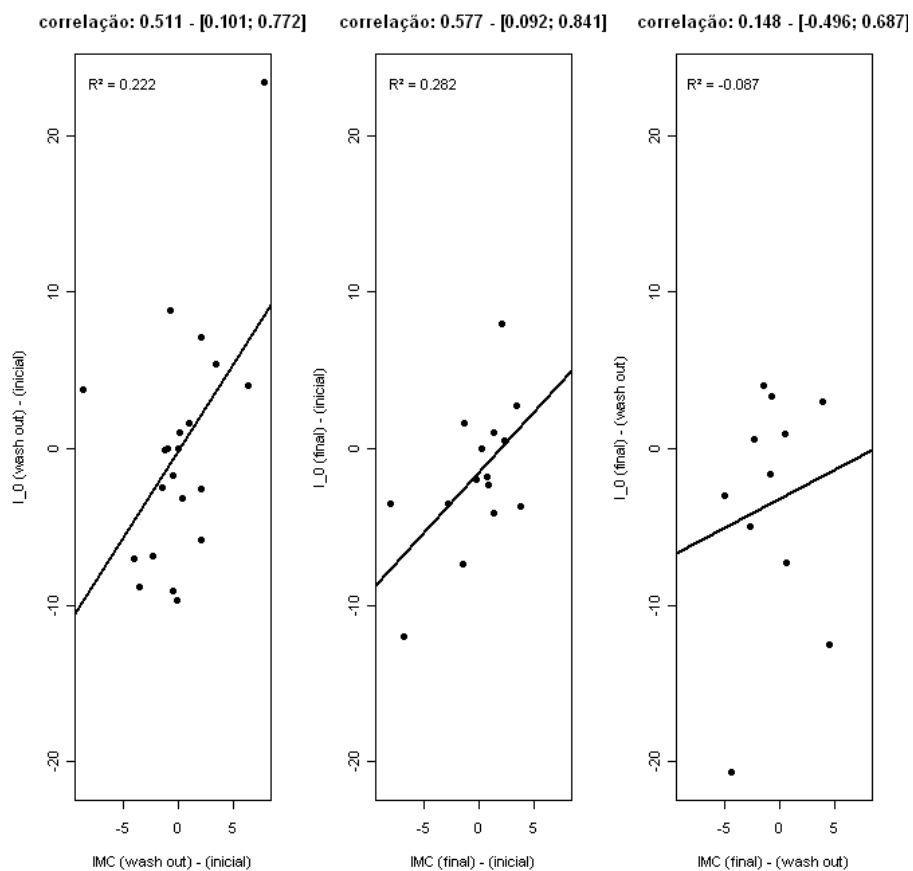
Correlação de Pearson com intervalo de confiança de 95%

Figura 13 - dispersão entre diferença de IMC e TGP nos pacientes regulares



Correlação de Pearson com intervalo de confiança de 95%.

Figura 14 - dispersão entre diferença de IMC e glicose no tempo 0 do Teste de tolerância oral á glicose nos pacientes regulares



Correlação de Pearson com intervalo de confiança de 95%.

Figura 15 - dispersão entre diferença de IMC e Insulina no tempo 0 do Teste de tolerância oral à glicose nos pacientes regulares

4.2 Desfecho Após Término do Estudo

Após o término do estudo, 39 pacientes permaneceram em acompanhamento ambulatorial por livre escolha e continuaram usando a sibutramina por mais seis meses. Vinte e um pacientes desistiram do tratamento por diversas causas relatadas: mudança de cidade, frustração

com a pouca perda de peso, dificuldades financeiras para a locomoção mensal, desânimo e problemas familiares. No entanto nenhum paciente interrompeu o tratamento devido a efeito colateral relacionado ao uso da sibutramina.

5. DISCUSSÃO

5. Discussão

Este foi o primeiro estudo tipo duplo cego placebo controlado desenvolvido com delineamento tipo *cross-over*. Este tipo de estudo tem a vantagem de eliminar a grande variação existente entre indivíduos em resposta a um tratamento. Neste caso, os tratamentos (placebo e sibutramina) foram testados nos indivíduos do estudo e cada paciente foi seu próprio controle.

Durante o desenvolvimento da pesquisa, muitos fatores prejudicaram o estudo da forma como havia sido proposto inicialmente. Houve grande taxa de abandono por parte dos pacientes, falhas nos momentos corretos das coletas de exames e dos retornos programados para as avaliações antropométricas.

A sibutramina associada às mudanças dietéticas comportamentais, conforme instituída neste estudo, induziu a perda de peso em adolescentes obesos mais do que o tratamento convencional sem o fármaco, assim como em outros estudos anteriores.

A porcentagem de pacientes que perdeu mais do que 10% do peso inicial foi 66% maior no Grupo Sibutramina em relação ao Grupo Placebo. No Grupo Sibutramina 25% dos pacientes apresentaram uma perda de peso maior que 10% do peso inicial enquanto nenhum paciente no Grupo Placebo apresentou a mesma resposta. Tais dados permitem inferir que a sibutramina melhora as condições metabólicas durante o processo de perda de peso. A importância da perda de 5% a 10% do peso na melhora metabólica, na prevenção do DM2 e na diminuição do risco cardiovascular é amplamente descrita em adultos; este fato parece também ocorrer em adolescentes, como mostrado no trabalho de Berkowitz RI et al, 2006⁴⁷, em que os pacientes apresentaram melhora na dislipidemia, na sensibilidade a insulina e na diminuição da adiposidade abdominal- fatores que aumentariam o potencial de desenvolvimento de DM2. Apesar da

sibutramina reduzir o peso, IMC e medida de circunferência abdominal, as mudanças metabólicas laboratoriais não foram constatadas estatisticamente no presente estudo, embora tenha-se observado uma tendência à melhora. Este fato pode ser justificado pelo menor número de pacientes que coletaram os exames nos momentos adequados do estudo, prejudicando a análise estatística.

Nos quatro principais estudos placebo controlados com sibutramina que avaliaram adolescentes obesos, a perda de peso foi significativamente maior no Grupo Sibutramina do que no Grupo Placebo. Berkowitz RI et al, 2003⁸⁸ foi o primeiro autor a avaliar o uso da sibutramina em adolescentes obesos. O seu primeiro estudo, em 2003, mostrou uma perda de peso de 7,8 kg com redução do IMC de 8,5% nos primeiros seis meses no grupo que usou sibutramina. Um estudo brasileiro conduzido por Godoy-Matos A et al, 2005⁴⁸, que avaliou uma população etnicamente similar a este estudo, demonstrou valores de perda de peso e de IMC um pouco acima dos valores de Berkowitz, seus dados mostraram perda de peso de 10,3 kg, ou seja, 3 kg a mais no grupo usando sibutramina do que no estudo de Berkowitz RI et al, 2003⁸⁸. No presente estudo, a perda de peso foi inferior àquela observada no estudo de Godoy-Matos⁴⁸, e de outros autores como Berkowitz RI et al,^{47,88} Ortiz RV et al⁸⁹ e Garcia-Morales LM et al⁹⁰. Esta menor perda de peso pode se justificar por serem os pacientes os mesmos nos dois momentos- em uso de placebo e em uso de sibutramina -, com um tempo de seguimento do paciente de aproximadamente 13 meses - maior do que nos outros estudos.

Não houve diferença estatística na perda de peso e redução do IMC atribuída ao fato de o paciente ter iniciado o estudo fazendo uso da sibutramina ou do placebo. O efeito da redução do IMC é invertido após o *wash-out* e, ao final do estudo, os pacientes reduziram o IMC em torno de 2,2 Kg/m² em ambos os grupos. Observou-se que embora a perda de peso ao final do estudo tenha sido semelhante nos dois grupos, o Grupo Sib- Pla apresentou uma redução de IMC no primeiro período e evoluiu com aumento do IMC no segundo período. O Grupo Pla-Sib evoluiu com uma redução

constante e linear durante os dois períodos. Esses pacientes que completaram os dois períodos do estudo são os pacientes de melhor aderência; supõe-se que também seguiram as orientações dietéticas comportamentais mais corretamente no início e, por isso, perderam peso, mesmo quando usaram o placebo no primeiro período. No segundo período, os pacientes não sustentaram o mesmo empenho e dedicação às mudanças dietéticas-comportamentais iniciais, conforme foram propostas. Devido à menor aderência às orientações no segundo período, os pacientes que usaram placebo não mantiveram a perda de peso enquanto os pacientes que usaram a sibutramina reduziram o peso. A sibutramina teve uma importância decisiva na perda de peso em ambos os períodos, porém foi mais positiva no segundo período. Este fármaco pode ser considerado um bom coadjuvante na perda de peso, principalmente, quando a aderência às mudanças dietético-comportamentais começa a falhar. A sibutramina não mantém seu efeito após a parada de sua administração de modo que, se o paciente não modificar seus hábitos, os benefícios conseguidos se perderão no tempo.

A população estudada era extremamente obesa, com média de IMC de $33,4 \text{ kg/m}^2$, o que provavelmente gerou uma baixa taxa de sucesso, indicando a necessidade de um acompanhamento por mais tempo e com maior aderência.

Quanto aos efeitos colaterais mais temidos, o aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, estes são, geralmente, compensados pela perda de peso e redução do IMC, que parece ser melhor em adolescentes do que em adultos⁷³. No presente estudo, a frequência de efeitos colaterais durante o uso da sibutramina foi 2,7 vezes maior em relação ao placebo; porém, nenhum paciente desistiu do estudo devido a efeitos colaterais indesejados. Os efeitos colaterais com significância estatística foram: constipação, boca seca, alteração de humor e insônia no Grupo Sibutramina e diarreia e irritabilidade no Grupo Placebo. Não houve referência a efeitos colaterais graves e nem elevação dos níveis de pressão arterial.

6. CONCLUSÃO

6. Conclusão

A obesidade na adolescência é um sério problema de saúde pública com conseqüências físicas e psicossociais significantes, além de ser um fator de risco para morbimortalidade na vida adulta. O tratamento é essencial para auxiliar na redução de tais complicações. Em adolescentes, o tratamento convencional sem medicação leva a uma modesta perda de peso, conforme evidenciado em alguns trabalhos⁹⁸.

O uso de agentes farmacológicos como coadjuvante no tratamento da obesidade na adolescência, apesar de ser alvo de críticas deve ser ainda melhor avaliado, pois seus benefícios estão claramente mostrados nos trabalhos já publicados, embora estes sejam escassos. A sibutramina mostrou ser um forte aliado no tratamento da obesidade, principalmente, quando as mudanças de hábitos alimentares e comportamentais não são mantidas a longo prazo.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. Referências Bibliográficas

1. Nidhi Gupta, Kashish Goel, Priyali Shah, et al. Childhood obesity in developing countries: epidemiology, determinants, and prevention. *Endocrine Reviews* 2012;33: 48-70.
2. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, Lamb MM, Flegal KM. Prevalence of high body mass index in U.S. children and adolescents, 2007–2008. 2010; *JAMA* 303(3):242–9.
3. Spear BA, Barlow SE, Ervin C, et al. Recommendations for treatment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics*. 2007 ;120 Suppl 4:S254-88.
4. Hanley AJ, Harris SB, Gittelsohn J, et al. Overweight among children and adolescents in a Native Canadian community: prevalence and associated factors. *Am J Clin Nutr*.2000;71:693– 700.
5. De Onis M, Blössner M. Prevalence and trends of overweight among preschool children in developing countries. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1032-9.
6. De Onis M, Blössner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1257-64.
7. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009 [cited 2010 Sep 05]. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1699&id_pagina=1

-
8. Duncan S, Duncan EK, Fernandes RA, et al. Modifiable risk factors for overweight and obesity in children and adolescents from São Paulo, Brazil. *BMC public Health* 2011;11:585
 9. Fernandes RA, Kawaguti SS, Agostini L, et al. Prevalence of overweight and obesity among students at private schools in Presidente Prudente, SP, Brazil. *Revista Brasileira de cineantropometria & desempenho humano* 2007;9 (1):21-7.
 10. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 1997; 337:869-73.
 11. Speiser PW, Rudolf MCJ, Anhalt H, et al. Consensus Statement: Childhood Obesity. *The journal of clinical endocrinology & metabolism* 2005; 90 (3):1871-87.
 12. Freedman DS, Mei Z, Srinivasan SR, et al. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *J Pediatr.* 2007; 150(1):12-17.e2.
 13. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338:1650-6.
 14. Wissler RW, Strong JP. Risk factors and progression of atherosclerosis in youth. PDAY Research Group. Pathological Determinants of Atherosclerosis in youth. *Am J Pathol* 1998; 153:1023-33

-
15. Berenson GS. Obesity--a critical issue in preventive cardiology: the Bogalusa Heart Study. *Prev Cardiol.* 2005 Fall;8(4):234-41.
 16. Sinha R, Fisch G, Teague B, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002; 346:802-10.
 17. Liese AD, D'agostinho JR RB, Hamman RF, et al. The Burden of diabetes mellitus among US youth: Prevalence estimates from the search for diabetes in youth study. *Pediatrics* 2006;118:1510-8.
 18. Manna TD. Obesidade e diabetes tipo 2. In: Setin N, Damiani D, Manna TD, Dichtchekian V, Cardoso AL. (Org.). *Obesidade na criança e no adolescente: buscando caminhos desde o nascimento.* São Paulo: Roca, 2007, p. 74-96.
 19. Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, et al. Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S adolescents: a population-based study. *Diabetes Care* 2006;9:2427-32.
 20. Cruz ML, Shaibai GQ, Weigensberg MJ, et al. Pediatric obesity and insulin resistance: chronic disease risk and implications for treatment and prevention beyond body weight modification. *Annu Rev Nutr.* 2005; 25:435-68.
 21. Gungor N, Hannon T, Libman I, et al. Type 2 diabetes mellitus in youth: the complete picture to date. *Pediatric Clin North Am* 2005; 52: 1579-609.
 22. Weiss R. Insulin sensitivity and secretion: swaying the pendulum (letter) *J Pediatr* 2006;148:3-2.

-
23. Moran A, David R. Jacobs Jr., et al. Insulin Resistance During Puberty Results From Clamp Studies in 357 Children. *Diabetes* 1999;48:2039-44.
 24. Giuliano IC, Caramelli B. Dislipidemias na infância e na adolescência. *Pediatria (São Paulo)* 2007;29:275-85.
 25. Jago R, Harrell JS, MC Murray Rg, et al. Prevalence of abnormal lipid and blood pressure values among an ethnically diverse population of high grade adolescents and screening implications. *Pediatrics* 2006; 117: 2065-73.
 26. Nakashima Y, Fujii H, Sumiyoishi S, et al. Early human atherosclerosis: accumulation of lipid and proteoglycans in intimal thickenings followed by macrophage infiltration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:1159-65.
 27. Passarelli M, 2007. Obesidade e diabetes tipo 2. In: Setin N, Damiani D, Manna TD, Dichtchekian V, Cardoso AL. (Org.). *Obesidade na criança e no adolescente: buscando caminhos desde o nascimento.* São Paulo: Roca, 2007, p. 111-22.
 28. Cruz ML, Goran MI. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Diab Rep.* 2004; 4 (1): 53-62.
 29. Weiss R, Dziura J, Burget TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004;350(23): 2362-74.
 30. Zimmet P, Alberti K George MM, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes* 2007; 8: 299–306.

31. Carr DB, Utzasghneider KM, Hull RL, et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004;53:2087-94.
32. Sorof J, Daniels SR. Obesity Hypertension in children: A Problem of epidemic proportions. *Hypertension*. 2002;40:441-7.
33. Elcarte LR, Villa EI, Sada GJ, et al. The Navarra study. Prevalence of arterial hypertension, hyperlipidemia and obesity in the infant-child population of Navarra. Association of risk factors. *An Esp Pediatr*. 1993;38:428-36
34. Bao W, Threefoot Sa, Srinivasan SR, et al. Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens*. 1995;8: 657-65.
35. Update on the 1887 Task Force Report on High Blood Pressure in children and Adolescents : a working group report from the national high blood pressure education program. National high blood pressure education program working group on hypertension control in children and adolescents. *Pediatrics*. 1996;98:649-58.
36. Adelman RD, Restaino IG, Alon US, et al. Proteinuria and focal segmental glomerulosclerosis in severely obese adolescents. *J Pediatr* 2001;138:481-5.
37. Loomba R, Sirlin C, Schwimmer J, et al. Advances in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 2009; 50(4):1282-93.

-
38. Angulo P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N. Engl Med* 2002; 346(16):1221-31.
 39. Bruyne R.M.L, Fitzpatrick E, Dhawan A. Fatty Liver disease in children: eat now pay later. *Hepatol int.* 2010;4:375-85.
 40. Rafeey M, Mortazavi F, Mogaddasi N, et al. Fatty liver in children. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2009;5: 371-4.
 41. Schwimmer J, Pardee E, Lavine E, et al. Cardiovascular Risk Factors and the Metabolic Syndrome in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Circulation* 2008;118: 277-83.
 42. Schwimmer J, Deutsch R, Kahen T, et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118:1388-93.
 43. Roberts AE. Non- alcoholic Steatohepatitis in Children. *Clin Liver Dis* 2007;11:155-72.
 44. Nobili V, Manco M, Raponi M, et al. Case Management in children affected by non-alcoholic fatty liver disease. *J Paediatric Child Health* 2007;43:414-8.
 45. Gilbert P, Caprio S, Fennoy I, et al. Prevention and treatment of Pediatric obesity: An Endocrine Society Clinical Practice guideline based os expert opinion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4576-99.
 46. Vieira MA, Atihê R, Soares R, et al. Adesão inicial ao tratamento de adolescentes obesos em programa de redução de peso. *Pediatrics São Paulo* 2004; 26(4): 240-6.

-
47. Berkowitz RI, Fujioka K, Daniels SR, et al. Sibutramina Adolescent Study Group. Effects of Sibutramine treatment in obese adolescents: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145(2): 81-90.
48. Godoy-Matos A, Carraro L, Vieira A, et al. Treatment of obese adolescents with sibutramine: a randomized, double-blind, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1460-5.
49. Resler G, Tauber T, Afrit R, et al. Sibutramina as an adjuvant therapy in adolescents suffering from morbid obesity. *IMAJ* 2006;8:30-2.
50. Xanthakos SA, Daniels SR, Inge TH. Bariatric surgery in adolescents: an update. *Adolesc Med Clin*. 2006;17(3):589-612.
51. Barlow SE, Expert Committee. Expert Committee Recommendations Regarding the Prevention, Assessment, and Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity: Summary Report. *Pediatrics* 2007; 120 Suppl 4: S 164-92.
52. Inge TH, Krebs NF, Garcia VF, et al. Bariatric surgery for severely overweight adolescents: concerns and recommendations. *Pediatrics*. 2004;114(1): 217-23.
53. Mancini MC. Tratamento farmacológico da obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002;46(5):497-513.
54. August GP, Caprio S, Fennoy I, et al. Prevention and treatment of pediatric obesity: an endocrine society clinical practice guideline based on expert opinion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4576-99.

-
55. McGovern L, Johnson JN, Paulo R, et al. Treatment of Pediatric Obesity: A systematic Review and meta-analysis of randomized trials. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2008;93: 4600-5.
56. Lughetti L, China M, Berri R, et al. Pharmacological Treatment of Obesity in Children and Adolescents: Present and Future. *Journal of Obesity.* 2011; 2011:928165.
57. Associação Brasileira para o estudo da obesidade e da síndrome metabólica; Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia Atualização das Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da Obesidade e Sobrepeso- Posicionamento Oficial da ABESO/SBEM 2010. <http://www.abeso.org.br/pdf/diretrizes2010.pdf>
58. Nisoli E, Carruba O. An assessment of the safety and efficacy of sibutramine, an anti-obesity drug with a novel mechanism of action. *Obesity reviews*, 2000; 1:127-39.
59. Ritchie LD, Crawford PB, Hoelscher DM, et al. Position of American Diabetes Association. Individual- family- school and community based interventions for pediatric overweight. *J Am Diet Assoc.* 2006;106: 925-45.
60. Bray GA. Medical therapy for obesity--current status and future hopes. *Med Clin North Am.* 2007;91(6):1225-53.
61. Hauptman JB, Jeunet FS, Hartmann D. Initial studies in humans with the novel gastrointestinal lipase inhibitor Ro 18-0647 (tetrahydrolipstatin). *Am J Clin Nutr* 1992; 55(1):309S-13S.

-
62. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, et al. Effect of orlistate on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293(23):2873-83.
63. Rowlett JR. Obesity in the adolescent. Greydanus DE, Patel DR, Pratt HD editors. *Essential adolescent medicine*. New York: McGraw-Hill Medical Publishers; 2006 p 651-65 chapter 31.
64. McDuff JR, Calis KA, Uwaifo GI, et al. Efficacy of orlistat as an adjunct to behavioral treatment in overweight African American and Caucasian adolescents with obesity-related co-morbid conditions. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:307-19.
65. Srinivasan S, Ambler GR, Bauer LA, et al. Randomized, controlled trial of metformin for obesity and insulin resistance in children and adolescents: improvement in body composition and fasting insulin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2074-80.
66. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005 n. 3, article ID CD002966
67. Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein Kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001;108:1167-74.
68. Lindsay JR, Duff NA, McKillop AM, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV activity by oral metformin in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005; 22:654-7.
69. Cusi K, Consoli A, DeFronzo A. Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *JCEM* 1996; 81(11):4059-67.
-

-
70. Lutjens A, Smit JLJ. Effect of biguanide treatment in obese children. *Helvetica Paediatrica Acta* 1976;31(6):473-80.
71. Freemark M, Bursley D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics* 2001;107:e55.
72. Advisory Committees, 2010
(<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM225573.pdf>)
73. Daniels SR, Long B, Crow S, et al. Cardiovascular effects of sibutramine in the treatment of Obese Adolescents: Results of a Randomized, Double-Blinded, placebo- control Study. *Pediatrics* 2007; 120:147-57.
74. Van Mil EG, Westerp KR, Kester ADM, et al. The effect of sibutramine on energy expenditure and body composition in obese adolescents. *JCEM* 2007;92(4):1409-14.
75. James WPT, Astrup A, Finer N, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. *The Lancet* 2000;355: 2119 – 25.
76. Taflinski T, Chojnacka J. Sibutramine-associated psychotic episode. *AM J Psychiatry* 2000;157:2057-8.
77. Siebenhofer A, Horvath K, Jeitler K, et al. Long-term effects of weight-reducing drugs in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3:CD007654.
-

-
78. Bello NT, Liang CH. The Use of serotonergic drugs to treat obesity- is there any hope?. *Drug Design, Development and Therapy* 2011;5: 95-109.
79. EMA. European Medicines Agency. Questions and answers on the suspension of medicines containing sibutramine. EMA/H/A-107/1256.2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Sibutramine_107/WC5000094238.pdf
80. Freemark M. Pharmacotherapy of childhood Obesity- An evidence-based, conceptual approach. *Diabetes Care* 2007;30(2):395-402.
81. Torgersen JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. Xenical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27:155-61.
82. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med* 2005; 353: 211-2.
83. Singhal V, Schwenk WF, Kumar S. Evaluation and management of childhood and adolescent obesity. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(10):1258-64.
84. Czernichow S, Lee CMY, Barzi F, et al. Efficacy of weight loss drugs on obesity and cardiovascular risk factors in obese adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obesity Reviews* 2010; 11(2):150-8.
-

-
85. Leung WYS, Thomas N Chan JCN, et al. Weight management and current options in pharmacotherapy: orlistate and sibutramine. *Clin Ther* 2003; 25:58-80.
86. Padwal R, Li SK, Lau DCW. Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes* 2003;27:1437-46.
87. Li Z, Magkione M, Tu W, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Int Med* 2005;142:532-46.
88. Berkowitz RI, Wadden TA, Tershakovec AM, et al. Behavior Therapy and Sibutramine for treatment of Adolescent obesity: A randomized controlled Trial. *JAMA*. 2003;289:1805-12.
89. Ortíz RV, Del-Rio-Navarro BL, Esqueda AL, et al. Use of Sibutramina in Obese Hispanic Adolescents. *Advances in Therapy*. 2005;(22)(6): 642-9.
90. García-Morales LM, Berber A, Macias-Lara CC, et al. Use of Sibutramine in Obese Mexican Adolescents: A 6-month, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-Group Trial. *Clinical Therapeutics*. 2006; 28:770-82.
91. James WPT, Caterson ID, Coutinho W, et al. Effect of Sibutramine on Cardiovascular in overweight and obese subjects. *N Engl Med*. 2010; 363: 905-17.
92. Siegel S, Castellan NJ. *Nonparametric Statistics*. 2^aed U.S.A (New York): McGraw-Hill;1998.

93. Neter.J, Kutner.M, Nachtsheim.C.J, et al. Applied Linear Statistical Models. 4^a ed. U.S.A. Times Mirror Higher Education Group; 1996.
94. Venables WN, Ripley BD. Modern Applied Statistics with S, Springer-Verlag, 4^a ed., 2002.
95. Pinheiro JC, Bates DM. Mixed-effects Models in S and S-PLUS. Springer, 2000.
96. Pereira JCR. Bioestatística em Outras Palavras. 1ed. EDUSP-SP, 2010.
97. Dietary Reference Intakes. Applications in dietary planning. INSTITUTE OF MEDICINE, Food and Nutrition Board Washington DC: National Academy Press, 2003.
98. Robinson TN. Behavioural treatment of childhood and adolescents obesity. Int J Obes Relat Metab Disord. 1993;23 suppl 2:S52-7.

ANEXOS

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1-NOME DO PACIENTE

.....

RH (ICR)

2-DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: **SEXO :** M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO **Nº** **APTO:**

BAIRRO: **CIDADE:**

CEP: **TELEFONE: DDD (.....)**

3-RESPONSÁVEL LEGAL

.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : **SEXO:** M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: **Nº** **APTO:**.....

BAIRRO: **CIDADE:** **CEP:**

TELEFONE: DDD (.....).....

**REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE
LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:**

Prezado(a) Senhor(a), seu/sua filho(a) tem uma doença crônica grave que é a obesidade. O tratamento da obesidade é feito por dietas, mudança no estilo de vida (como atividade física) e, em alguns casos, pode-se conseguir auxílio com alguns tipos de medicações. As medicações aprovadas para uso em crianças são poucas, uma delas é a Sibutramina (que auxilia na perda de peso). Seu/sua filho(a) está sendo convidado a participar deste estudo, que tem como objetivo saber quanto esta medicação pode realmente ser eficaz em adolescentes obesos como seu/sua filho(a).

Esta medicação será fornecida sem custo nenhum. É uma medicação que não terá prejuízo à saúde de seu/sua filho(a); é uma medicação segura que poderá ter alguns efeitos colaterais como: dor de cabeça, boca seca, intestino preso e perda do sono. Não é um remédio que cause dependência, ou seja, seu/sua filho(a) não ficará “viciado” com o uso da medicação.

A medicação é dada na forma de comprimido, pela boca, uma vez ao dia às 10 horas da manhã.

Seu/sua filho(a) poderá se beneficiar muito desta medicação, uma vez que ela diminuiu o apetite e consegue, assim, ajudar na perda de peso.

Gostaríamos de lembrar que é apenas uma medicação para ajudar o tratamento e, portanto, seu/sua filho(a) deverá continuar o seguimento regularmente em nosso ambulatório fazendo a dieta proposta e as atividades físicas orientadas bem como os exames de sangue periódicos para ver se ele(a) está melhorando.

Para a realização de exames, o sangue é colhido com seringas e agulhas que se usa só uma vez e joga fora (descartáveis), a partir de uma veia sob a pele. No local da picada da agulha, ele(a) poderá sentir um pouco de dor e, às vezes, poderá ficar uma mancha roxa que sumirá sozinha em poucos dias.

Se o(a) Senhor(a) não quiser que seu/sua filho(a) participe deste estudo, tem todo o direito de se recusar e ele(a) continuará a receber o tratamento adequado. Caso comece neste estudo e depois deseje desistir, também estará garantida a continuidade do tratamento do seu/sua filho(a) da melhor forma possível.

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo Pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, 0 de _____ de 200 .

Assinatura do Sujeito da Pesquisa ou Responsável Legal

Assinatura do Pesquisador

