

USO DOS ANOREXÍGENOS ANFEPRAMONA E SIBUTRAMINA: BENEFÍCIO OU PREJUÍZO À SAÚDE?

USE OF ANORECTICS AMFEPRAMONE AND SIBUTRAMINE: BENEFIT OR INJURY TO HEALTH?

Monique Campos Naccarato¹, Eloi Marcos de Oliveira Lago²

RESUMO: A Obesidade é uma patologia crônica causada pelo suprimento excessivo de energia em relação ao seu consumo. Esta pode aumentar o risco de uma série de doenças alvo como diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, certas formas de câncer, apnéia do sono, dentre outras. **Objetivo:** Comparar riscos e benefícios do uso da anfepramona e sibutramina na terapia anorexígena. **Métodos:** Foram consultados artigos científicos selecionados nas bases de dados *Scielo*, *Medline* e *Lilacs por meio do Portal da Biblioteca Virtual de Saúde (Bireme)* no período de 2000 a 2010. **Resultados:** A utilização da anfepramona e sibutramina no controle da obesidade é uma realidade, suas respostas terapêuticas são consideradas satisfatórias, porém a utilização de forma irracional tem proporcionado um problema de saúde pública. **Conclusões:** A utilização da anfepramona e sibutramina apresenta maiores benefícios comparados aos riscos à saúde. O fator preponderante para utilização desses fármacos deve se basear na proposta terapêutica adequada a disfunção apresentada pelo paciente.

DESCRIPTORIOS: Dietilpropiona; Obesidade; Anorexígenos.

ABSTRACT: *The Obesity is a disorder caused by excessive supply of energy in relation to its consumption. This may increase the risk of a number of target diseases such as diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, certain forms of cancer, sleep apnea, among others. Objective: Compare risks and benefits of using sibutramine and amfepramone in anorexigenic therapy. Method: Were consulted scientific articles selected in the bases Scielo, Bireme, Medline and Lilacs from 2000 to 2010. Results: The use of sibutramine and amfepramone for control obesity is a reality, their therapeutic responses are deemed satisfactory, but the irrational use has provided a public health problem. Conclusions: The use of sibutramine and amfepramone has higher benefits compared to the health risks. The major factor for use of these drugs should be based on appropriate therapeutic proposal dysfunction presented by the patient.*

DESCRIPTORS: Diethylpropion; Obesity; Appetite Depressant.

¹ Farmacêutica – Universidade Guarulhos

² Farmacêutico (UnG) – Mestre em Imunologia Clínica (USP) > Diretor de área da Saúde e Coordenador do Curso de Farmácia Universidade Guarulhos.

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma patologia crônica causada pelo suprimento excessivo de energia em relação a seu consumo, ou seja, para ocorrer aumento do peso corporal, o organismo precisa receber energia, na forma de alimento, em quantidades maiores do que as consumidas¹. Podem surgir em função de hábitos alimentares incorretos, alterações neuroendócrinas, falta de exercícios físicos, medicamentos como glicocorticóides e antidepressivos tricíclicos e até mutações gênicas².

O tratamento farmacológico da obesidade está em constante desenvolvimento, porém, sofreu críticas por muito tempo, devido à generalização da prescrição de medicamentos, desvalorização da atividade física e dieta, uso irracional dos fármacos disponíveis, dentre outros fatores³. Ao tratar de um obeso, o objetivo tem de ser melhorar sua qualidade de vida e sua saúde, visando a diminuição do risco de doenças e morte⁴. Por isso, a farmacoterapia deve ser apenas um adjuvante à terapêutica básica de reeducação alimentar, mudanças de hábitos de vida e prática de atividade física regular, uma vez que os medicamentos são eficazes no controle do peso apenas enquanto estão sendo administrados e, assim, pode-se esperar ganho de peso após suspender o uso³.

Em fevereiro de 2011, a ANVISA convocou a classe médica para uma reunião pública, com o objetivo de proibir todos os medicamentos emagrecedores que agem no Sistema Nervoso Central, desde a sibutramina até os derivados anfetamínicos (anfeparamona, mazindol e femproporex). Para justificar essa atitude, a agência baseou-se em dois fatos:

- I. Estudo científico estrangeiro *SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial)*, publicado na edição de setembro/2010 do *New England Journal of Medicine*⁵.
- II. Relatório elaborado em outubro/2010 pela Câmara Técnica de Medicamentos (CATEME) da ANVISA⁶. No documento, o órgão recomenda o cancelamento dos medicamentos, afirmando que a sibutramina tem baixa efetividade na redução de peso, além de poder causar aumento de risco cardiovascular em todos os usuários e, a anfeparamona, femproporex e mazindol apresentam graves riscos cardiopulmonares e no sistema nervoso central.

O que parecia ser um “simples” veto diante de tais argumentos, foi adiado em função da resistência de

médicos, farmacêuticos e usuários dos medicamentos. Muitas pessoas que são contra a proibição, alegam que o órgão deveria mudar as regras de prescrição e aumentar a fiscalização dos emagrecedores nos centros das cidades e pela internet. Afirmam que vetar o uso pode intensificar a venda irregular das drogas, ficando, os pacientes, sem o devido acompanhamento médico durante o tratamento. Dessa forma o uso de anorexígenos deve ou não ser proibido? Quais riscos e benefícios são concernentes ao seu uso?

OBJETIVO

Comparar riscos e benefícios do uso da anfeparamona e sibutramina na terapia anorexígena, através da análise de estudos científicos.

METODO

Estudo descritivo, retrospectivo de revisão de literatura. Foi realizado um levantamento de publicações inerentes ao tema em periódicos nacionais, indexados e especializados na área de saúde.

O levantamento bibliográfico das publicações foi realizado por busca eletrônica em bases de dados Scielo, Lilacs e Medline. As publicações datam do período entre anos 2000 e 2011. Os descritores de assunto utilizados foram Dietilpropiona, obesidade, anorexígenos. Por não se tratar de uma anfetamina, a sibutramina não foi incluída como descritor.

O critério para inclusão dos artigos foi a disponibilidade digital.

RESULTADOS

Utilizando os descritores citados, foram encontrados 92 artigos e apenas 17 foram selecionados para utilização na revisão de literatura. O cruzamento foi realizado aos pares e os artigos selecionados encontram-se na referência.

Regulação da ingestão de alimentos e os fármacos anorexígenos.

Para alcançar um equilíbrio dinâmico (homeostase) do meio interno frente às necessidades metabólicas e estímulos do meio externo, o organismo dos seres humanos e dos animais recorre ao comportamento motivado. Um estado motivacional é desencadeado quando

um componente do meio interno está em “estado de déficit”, o que pode prejudicar a pessoa, como na falta de ingestão de alimentos⁷.

O sistema límbico, localizado nas regiões basais do cérebro, envolve todos os estímulos neuronais que controlam os comportamentos motivador e emocional. É nele que se encontra o hipotálamo, o qual coordena a maioria das funções vegetativas e endócrinas do corpo, sendo importante via de saída motora do sistema límbico. Existem duas áreas no hipotálamo que regulam a ingestão dos alimentos: os centros da fome e da saciedade. Fome é sentir contrações rítmicas no estômago que despertam o desejo de se alimentar. Saciedade é quando todas as reservas nutricionais do indivíduo (glicogênio e do tecido adiposo) já estão completas, proporcionando sensação de plenitude. O centro da fome ou da alimentação está nos núcleos laterais do hipotálamo e opera ao excitar impulso de busca do alimento. Acredita-se que o centro da saciedade, localizado nos núcleos ventromediais do hipotálamo, age quando o centro da alimentação é inibido¹.

Todavia, não é apenas o sistema límbico que atua no comportamento alimentar. Aspectos visuais e olfatórios dos alimentos, informações sobre “estoque energético” e sensação de fome são componentes inter-relacionados que tornam este comportamento complexo. Assim, existe a atuação dos sistemas nervoso central e periférico, endócrino e digestório. Conexões neurais periféricas enviam sinais ao sistema nervoso central, através de peptídeos secretados pelo trato gastrointestinal, sobre o estado nutricional imediato, ocasionando o final da refeição. Hormônios carregam informações sobre a quantidade de energia disponível, armazenada na forma de tecido adiposo⁷.

Os fármacos antiobesidade ou anorexígenos incluem agentes que atuam no Sistema Nervoso Central (SNC), como a anfepramona, sibutramina, fentermina e mazindol, e o inibidor da lipase do trato gastrointestinal (TGI), o orlistate. Causam supressão do apetite diminuindo ou inibindo a fome. Todos os de ação central, com exceção do mazindol, são derivados da B-fenetilamina e sua estrutura química é parecida com a dos neurotransmissores noradrenalina e dopamina, assim como a das anfetaminas⁸. Estes medicamentos são recomendados para indivíduos com Índice de Massa Corpórea (IMC) acima de 30Kg/m², sem indícios de doenças, ou, entre 25Kg/m² e 30Kg/m², na presença de comorbidades⁹. Contudo, um estudo realizado em 2008, com acadêmicas de uma instituição de ensino superior

em Maringá (PR), revelou que as mesmas consumiram anorexígenos para fins estéticos. O perfil dos participantes da pesquisa era de adolescentes e jovens adultas de classe média, que apresentavam peso normal, mas com a intenção de ter o corpo “perfeito”, praticaram, sem pensar nas consequências, atos prejudiciais ao organismo. Dentre os medicamentos mais utilizados estavam a sibutramina em primeiro lugar, seguida do femproporex e anfepramona¹⁰. É possível entender a atitude dessas jovens, se analisarmos a sociedade e mídia atuais, que cultuam a magreza associada à imagem do corpo bonito, poder e sucesso¹¹.

Relação do mecanismo de ação com efeitos desejados e indesejados

A anfepramona (dietilpropiona) e a sibutramina são derivados da B – fenetilamina que atuam no Sistema Nervoso Central, através de mecanismos de ação distintos³.

Com estrutura química semelhante à da anfetamina, a anfepramona foi desenvolvida para o tratamento da narcolepsia e também, paradoxalmente, para controlar crianças hipercinéticas. Porém, em função do efeito colateral de diminuir a fome, passou a ser muito utilizada como fármaco anorexígeno¹². Atua na fenda sináptica inibindo a recaptção de noradrenalina e aumentando a interação desse neurotransmissor com receptores pós – sinápticos, nos centros da alimentação e saciedade do hipotálamo, diminuindo a fome. Em testes realizados com animais, demonstrou ação redutora na ingestão de alimentos^{4,8,11}. Contudo, o aumento da atividade noradrenérgica não é seletivo, resultando em efeitos adrenérgicos periféricos como taquicardia, constipação intestinal, vômito, náusea, xerostomia (boca seca), diminuição da libido e potência sexual; além dos efeitos centrais observados pelo nervosismo, inquietação, insônia, cefaléia, depressão e alucinação, em casos de intoxicação aguda^{8,10,11}. Apresenta rápida eficácia (até 20 semanas), mas, em função da tolerância desenvolvida aos efeitos anoréxicos, não se tem respostas a longo prazo². Causa dependência psíquica sem síndrome de abstinência nítida, contudo, estima-se que 5% dos usuários apresentam evolução para a dependência completa¹².

A sibutramina é um fármaco pertencente à classe dos Inibidores da Recaptção de Noradrenalina e Serotonina (5-HT). Apesar de ter sido desenvolvida inicialmente com a finalidade de tratar depressão, não é indicada para esta patologia. Seu mecanismo de ação

justifica a inclusão na classe. A droga bloqueia receptores pré – sinápticos de noradrenalina e 5 – HT nos centros da alimentação e saciedade do hipotálamo, diminuindo a fome ao potencializar os efeitos anorexígenos desses neurotransmissores no Sistema Nervoso Central¹¹:

- Noradrenalina: a maior captação por neurônios pós – sinápticos no centro da alimentação, diminui a fome e, conseqüentemente a ingestão de alimentos.
- 5 – HT: a maior captação por neurônios pós – sinápticos no hipotálamo lateral, inibe o controle da alimentação, ativando os núcleos ventromediais do hipotálamo, promovendo, assim, a sensação de saciedade.
- Os principais efeitos adversos são: xerostomia, insônia, constipação, taquicardia, hipertensão, náusea, vasodilatação, cefaléia e ansiedade^{8,10}.

Relatos de estudos científicos

Foram realizadas análises em quatro estudos científicos, como amostragem, sendo três randomizados, sobre a administração da anfepramona e sibutramina no tratamento da obesidade.^{9,13,5,17}

Efeito da Sibutramina na redução do peso e no perfil metabólico em indivíduos obesos de uma população brasileira¹³

Este estudo, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Estadual de Santa Cruz, avaliou os efeitos da sibutramina em 54 pacientes entre 18 e 35 anos, com IMC maior que 30Kg/m², os quais foram escolhidos aleatoriamente e assinaram um Termo de Consentimento Livre para participar. Os voluntários foram divididos em três grupos, onde cada um recebeu tratamento diferente durante 6 meses. O 1º grupo (GMEV) foi submetido a mudança de estilo de vida, com dieta hipocalórica orientada por nutricionista e exercícios físicos acompanhados por um educador. Já o 2º (G1), utilizou dose única de 10mg/dia de cloridrato de sibutramina, em conjunto com as mudanças de hábitos de vida aderidas pelo grupo descrito anteriormente. O 3º grupo (G2) administrou 20mg/dia de cloridrato de sibutramina, combinados com o tratamento não medicamentoso feito pelos demais grupos. Os participantes do GMEV e G1 tinham IMC inferior a 35Kg/m²,

enquanto que os do G2 apresentavam IMC superior a 35Kg/m². Apenas dois pacientes interromperam o tratamento em função de intolerância medicamentosa, com taquicardia e insônia, assim, foram retirados do estudo. Aqueles que permaneceram, realizaram exames clínicos, no final dos seis meses e, laboratoriais, no início e fim do estudo, nos quais foram observados peso, circunferência abdominal e perfil metabólico.

O estudo comprovou uma redução acentuada de peso de 9,4% e 20,6% nos grupos G1 e G2, respectivamente, observando diminuição da circunferência abdominal em 7,1% (G1), 12,8% (G2) e 3,1% (GMEV)¹³. Já no 6º mês, a redução do IMC foi significativa somente em G2. Os melhores resultados no grupo G2 podem ser justificados pela dose e pelo IMC maior no início do tratamento, uma vez que “indivíduos com grau de obesidade maior tendem a perder mais peso do que indivíduos com grau de obesidade menor”¹⁴.

Em relação ao perfil metabólico notou-se redução da glicemia de jejum (14,8%, 22,9% e 5%, em G1, G2 e GMEV), aumento do colesterol HDL (31,2%, 40% e 14,2%, G1, G2 e GMEV), redução do colesterol total (29,0%, 32,8% e 13,7%, G1, G2 e GMEV), e diminuição do ácido úrico, principalmente no final do 6º mês de tratamento (30,4%, 43,1% e 33,1%, G1, G2 e GMEV). Os pesquisadores concluíram que a sibutramina, administrada para indivíduos saudáveis, sem histórico de doenças cardiovasculares e hipertensão mal controlada, é segura porque a intolerância medicamentosa e a frequência das reações adversas observadas, não foram significativas clinicamente¹³.

Efeito da Sibutramina sobre os desfechos cardiovasculares em sobrepeso e obesos⁵

A *Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial (SCOUT)* avaliou, durante 7 anos, os efeitos em longo prazo da sibutramina no auxílio à perda de peso, em comparação com placebo, através do acompanhamento de 10.744 pacientes com sobrepeso ou obesos, de 55 anos ou mais, com doenças cardiovasculares preexistentes e/ou diabetes mellitus tipo 2. O estudo foi randomizado e duplo-cego, onde foi considerado como desfecho primário o tempo desde a randomização até a ocorrência de um evento do tipo infarto do miocárdio não – fatal, acidente vascular cerebral (AVC) não – fatal, ressuscitação depois de parada cardíaca e morte cardiovascular.

O grupo que administrou sibutramina apresentou

maior perda de peso do que aquele que utilizou placebo. No entanto, ao comparar risco de um evento de desfecho primário, observou-se aumento em 16% no grupo sibutramina. Apesar de algumas limitações, a pesquisa permitiu avaliar o efeito da perda de peso intencional modesta com sibutramina sobre os riscos de eventos cardiovasculares. Mostrou que este anorexígeno deve continuar não sendo prescrito a pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes, visto que os indivíduos que apresentavam essas doenças e receberam tratamento em longo prazo com o fármaco, tiveram um risco aumentado de infarto do miocárdio não – fatal e AVC não – fatal, mas não de morte cardiovascular ou morte por qualquer causa⁵.

Infarto agudo do miocárdio após uso de Anfepromona⁹

O Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) é gerado pela alta ou prolongada deficiência de circulação sanguínea (isquemia) para o coração e conseqüente diminuição de oxigênio para as células miocárdicas (anóxia), ocasionando a necrose destas. O principal sinal é a precordialgia, mas, o paciente também pode apresentar fraqueza, hipertensão arterial, falta de ar, vômito e suor frio. Esta patologia é resultante de doença coronária obstrutiva. Isso porque as artérias coronárias (ramos da aorta localizados nas paredes do músculo miocárdio) transportam sangue com oxigênio e nutrientes até o coração e, o seu estreitamento e/ou obstrução, prejudicam e até bloqueiam o fluxo sanguíneo coronário. A redução da luz de uma artéria coronária pode ocorrer por causa da aterosclerose, embolia, traumatismos e espasmos do vaso^{8,12}. Em pacientes com menos de quarenta anos, deve-se atentar para dislipidemias, tabagismo e história familiar de doença cardiovascular precoce. Se estes fatores de risco estiverem ausentes, é aconselhável investigar se o indivíduo usa drogas simpatomiméticas lícitas ou ilícitas¹⁵.

A pesquisa consistiu em relatar o caso de um paciente de 29 anos que apresentou infarto agudo do miocárdio após uso crônico de cloridrato de anfepromona. O jovem iniciou a terapia farmacológica por conta própria e interrompeu-a três semanas antes do início da dor precordial, atípica em sua idade. Após realização de exames e diante da ausência de fatores de risco associados à dor, como histórico prévio de hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemias, antecedentes familiares de doenças cardiovasculares, tabagismo, etilismo e/ou

uso de drogas ilícitas, foi dada ênfase ao uso da anfepromona⁹.

A cardiotoxicidade de anfetaminas e seus derivados podem se manifestar com cardiomiopatia, arritmia ou IAM. O mecanismo responsável pelo infarto no miocárdio ainda não está esclarecido. Parece relacionar-se com trombose coronariana e vasoespasmo, aumento da demanda de oxigênio miocárdico e da agregação plaquetária induzidos pelas catecolaminas¹⁶.

Um estudo duplo-cego randomizado controlado com placebo sobre a eficácia em longo prazo e segurança da Dietilpropiona no tratamento de indivíduos obesos¹⁷

Para avaliar a eficácia da dietilpropiona com ênfase em verificar segurança cardiovascular e psiquiátrica, realizou-se um estudo randomizado e duplo-cego com 69 adultos obesos saudáveis, após triagem de duas semanas. Receberam dieta hipocalórica e foram divididos em dois grupos para os quais foram administrados dietilpropiona 50mg (n= 37) ou placebo (n= 32) durante seis meses. O grupo dietilpropiona perdeu uma média de 9,8% do peso corporal inicial, contra 3,2% no grupo placebo. Após esse período, todos os participantes receberam dietilpropiona em extensão de rótulo aberto, por mais 6 meses, em que se observou que o grupo placebo transferido para dietilpropiona perdeu média de 7,0% do peso corpóreo inicial e, aqueles que utilizaram o medicamento 12 meses tiveram média de 10,6% de perda de peso. No início e a cada três meses foram realizadas avaliações psiquiátricas e, a cada seis meses, exames como eletrocardiograma (ECG), ecocardiografia e bioquímica. Não houve diferenças na pressão arterial, frequência cardíaca e alterações psiquiátricas, concluindo que o medicamento é seguro quanto aos aspectos cardiovasculares e psiquiátricos em uma população bem selecionada, sendo xerostomia e insônia, os eventos adversos apresentados¹⁷.

CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tanto os riscos quanto os benefícios da anfepromona e sibutramina podem ocorrer em maior ou menor proporção. Podem ocorrer em maior ou menor proporção, dependendo da dose, tolerância e tempo de uso do fármaco, prática ou não de um tratamento não terapêutico em conjunto, associados à suscetibilidade, idade e histórico prévio do paciente em doenças psiquiátricas,

hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemias, doenças cardiovasculares, tabagismo, etilismo e/ou uso de drogas ilícitas.

A anfepramona e a sibutramina possuem efeitos desejados e indesejados que podem ser potencializados pelo estado de saúde do indivíduo e pela forma que são prescritas, como verificado nos resultados apresentados nos estudos analisados. Ao analisarmos de forma sucinta os quatro estudos científicos, podemos afirmar que os benefícios da anfepramona e sibutramina superam os riscos. Porém, após uma análise cautelosa, verifica-se que é necessário o envolvimento de diversos fatores antes de qualquer conclusão.

Assim, antes de prescrever anfepramona ou sibutramina, é interessante que o médico descubra qual a finalidade do paciente no tratamento medicamentoso (estética e/ou melhorar doenças decorrentes do excesso de peso); uma vez que muitas pessoas, principalmente mulheres com o peso normal, desejam fazer uso de emagrecedores; devem ser realizados exames e anamnese profunda para então avaliar os riscos associados ao uso da droga em relação aos riscos da persistência da obesidade. É importante que o paciente seja informado sobre a dependência física e psíquica (no caso da anfepramona), tolerância, riscos e efeitos adversos, bem como dos benefícios e ganho de peso após o término do tratamento, caso não mude seu estilo de vida.

A proposta feita pela ANVISA, de proibir a sibutramina, anfepramona, femproporex e mazindol no Brasil, baseada no estudo *SCOUT* e relatório elaborado pela CATEME, pode aumentar o comércio irregular dos fármacos, além do uso inadequado e sem acompanhamento médico. Antes de uma decisão efetiva, poderiam ser realizadas análises críticas em mais estudos científicos, pois, através desta pesquisa, é possível observar que apenas para comparar riscos e benefícios já foram necessárias avaliações detalhadas de quatro estudos, considerando diversos fatores.

Para afirmar, de fato, se os anorexígenos que agem no Sistema Nervoso Central são prejudiciais à saúde e proibi-los, deveria existir embasamento maior de informações científicas sobre o assunto. Independente do parecer final, a intensificação na fiscalização destes fármacos seria uma boa opção para minimizar as irregularidades de alguns prescritores, pacientes e dispensadores. A mobilização dos mesmos, através de campanhas, divulgações na mídia, debates e propagandas, é indispensável para alertar sobre ética, responsabilidade e uso indiscriminado, como por exemplo, associações

medicamentosas com anorexígenos.

REFERÊNCIAS

1. Guynton AC, Hall JE. Fisiologia humana. 6ª. ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan; 2008.
2. Wanmmacher L. Obesidade evidências e fantasias. Uso racional de medicamentos: temas relacionados. fev 2004 [acesso em 26 fev 2011]; 1(3): [aproximadamente 6p]. Disponível em: http://bvsm.saude.gov.br/bvs/publicacoes/HSE_URM_OBS_0204.pdf.
3. Mancini MC, Halpern A. Tratamento farmacológico da obesidade. Arq Brás Endocrinol Metab. 2002 out [acesso em 01 fev 2011]; 46(5): [aproximadamente 15p]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302002000500003&lang=pt
4. Halpern A, Mancini MC. O tratamento da obesidade no paciente portador de hipertensão arterial. Rev Bras Hipertens. 2000 abr/jun [acesso em 13 fev 2011]; 7(2): [aproximadamente 6p]. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/7-2/012.pdf>
5. Philip JWT, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Gaal LFV, Maggioni AP, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. N Engl J Med. 2010 sept [acesso em 09 mar 2011]; 363(10):905-917. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1003114>
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (Brasil). Brasília: Anvisa; 2011 83 p.
7. Elias CF, Bittencourt JC. Controle neuroendócrino do comportamento alimentar. In: Aires MM. Fisiologia. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
8. Minneman KP, Wecker L. Farmacologia humana. 4ª. ed. Rio de Janeiro: Mosby; 2006.
9. Oliveira FB, Barros LSN, Martins WA, Costa CIG. Infarto agudo do miocárdio após uso de anfepramona. Rev Bras Cardiol. nov/dez 2010 [acesso em 13 fev 2011]; 23(6):362-364. Disponível em: http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/2010_06/a2010_v23_n06_09fernanda.pdf
10. Silva MC, Mella EAC. Avaliação do uso de anorexígenos por acadêmicas de uma instituição de ensino superior em Maringá, PR Arq Ciênc. Saúde Unipar. jan/abr 2008 [acesso em 13 fev 2011]; 12(1):43-50. Disponível em: http://www.sumarios.org/download/pdf/54703_6339.PDF

11. Rodrigues A, Sampaio A, Gularte C, Vidal D, Pereira L, Bastianello J, et al. Medicamentos para emagrecimento uma revisão bibliográfica. 3ª jornada interdisciplinar em saúde; 08 a 11 de junho de 2010 [acesso em 13 fev 2011]; Disponível em: <http://www.unifra.br/eventos/jis2010/Trabalhos/355.pdf>
12. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Farmacologia. 6ª. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.
13. Menezes CA, Santos FR, Santos AMB, Souza MEA, Di Pietro G. Efeito da sibutramina na redução do peso e no perfil metabólico de uma população brasileira. Rev Ciênc Farm Básica Apl. 2010 out [acesso em 04 mar 2011]; 31(3):159-164. Disponível em: http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/view/1225/984
14. Mattos AFG, Oliveira J, Guedes EP, Carraro L, Lopes AC, Mancini MC, et al. Diretrizes brasileiras de obesidade. Abeso. 3ª. ed. Itapevi, SP: AC Farmacêutica; 2009. [acesso em 10 abr 2011]. Disponível em: http://www.abeso.org.br/pdf/diretrizes_brasileiras_obesidade_2009_2010_1.pdf
15. Forte RY, Neto DP, Neto NC, Maia F, Neto JRF. Infarto do miocárdio em atleta jovem associado ao uso de suplemento dietético rico em efedrina. Arq Bras Cardiol. nov 2006 [acesso em 10 mar 2011]; 87(5): [aproximadamente 5p.]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2006001800023&script=sci_arttext
16. Westover NA, Nakonezny PA, Haley RW. Acute myocardial infarction in young adults who abuse amphetamines. US National Library of Medicine. 2008 jul [acesso em 13 mar 2011]; 96(1-2):49-56. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18353567>
17. Cercato C, Roizenblatt VA, Leança CC, Segal A, Filho APL, Mancini MC, et al. Um estudo duplo cego randomizado controlado com placebo sobre a eficácia a longo prazo e segurança do dietilpropiona no tratamento de indivíduos obesos. Int J Obes. jun 2009 [acesso em 01 abr 2011]; (33): [aproximadamente 8 p.]. Disponível em: <http://www.nature.com/ijo/journal/v33/n8/abs/ijo2009124a.html>