

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

Luciana Berleze

**TERMOGÊNICOS: UM PONTO DE PARTIDA PARA O DESENVOLVIMENTO
DE NOVOS FÁRMACOS ANTI OBESIDADE**

Estudo desenvolvido na Disciplina Trabalho
de Conclusão de Curso de Farmácia

Orientadora: Professora Gilsane Von Poser

Co-orientador: Doutorando Eduardo Von
Poser Toigo

Porto Alegre, junho de 2013.

“A maior revolução de nossa geração é a descoberta de que, ao modificarem as atitudes interiores da mente, os seres humanos podem mudar os aspectos externos de sua vida.”

William James, psicólogo e filósofo norte-americano.
Citado por Thomas S. Monson em A Liahona, Janeiro 2012.

À minha orientadora, Professora Gilsane Von Poser, pelas excelentes aulas que recebi durante minha graduação, por se preocupar e se importar com seus alunos, e por toda ajuda e apoio que recebi neste trabalho.

Ao meu co-orientador, doutorando Eduardo Von Poser Toigo, pelas ótimas ideias e conselhos que me deu neste trabalho.

Ao meu pai, Lauro e a minha maravilhosa mãe, Lúcia Maria, que não tem nenhum diploma acadêmico, mas merece todos. Pelos seus ensinamentos, pela sua bondade, amor e exemplo.

Aos meus irmãos e familiares pelo apoio e incentivo.

E principalmente, ao meu amor, Leonardo, que sempre me dá motivos para ser feliz mesmo quando tudo parece dar errado. Por acreditar em mim, mais do que eu mesma.

E ao nosso filho, Lucas, por trazer mais amor e alegria ao nosso lar.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	6
1 DOENÇAS AGRAVADAS PELA OBESIDADE.....	8
1.1 Síndrome Metabólica.....	8
1.2 Diabetes Melito tipo 2.....	8
1.3 Doenças Cardiovasculares.....	9
1.4 Neoplasias.....	10
2 TRATAMENTOS PARA OBESIDADE.....	11
2.1 Comportamento de restrição alimentar.....	11
2.2 Atividade Física.....	13
2.2.1 Atividade Física e o Gasto Energético.....	14
3.1 Medicamentos registrados.....	19
3.1.1 Anfepriamo.....	20
3.1.2 Femproporex.....	21
3.1.3 Manzidol.....	21
3.1.4 Orlistate.....	22
3.1.5 Sibutramina.....	23
4 ALTERNATIVAS NATURAIS DE EMAGRECIMENTO.....	26
4.1 Slendesta.....	26
4.2 Agar Agar (<i>Cyamopsistetragonolobus</i>).....	26
4.3 Psyllium.....	27
4.4 Quitosana.....	27
4.5 Garcina Cambogia.....	28
4.6 Centellaasiática ou Centelha asiática.....	28
4.7 Efedrina.....	29
4.8 Alimentos que estão relacionados com algum efeito no emagrecimento.....	29
4.8.1 Óleo de Coco.....	30
4.8.2 Óleo de Linhaça e Óleo de Gergelim.....	30
5 TERMOGÊNICOS.....	32

5.1 Termogênese.....	32
5.1.1 Chá Verde.....	33
5.1.2 Cafeína	35
5.1.3 Laranja Amarga (Citrus aurantium).....	37
CONCLUSÕES.....	39
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a obesidade tem se tornado uma epidemia mundial, tendo praticamente dobrado sua incidência mundial desde 1980. De acordo com a organização mundial da saúde (OMS), 65% da população mundial vive em países nos quais mais pessoas morrem devido a complicações do excesso de peso do que por fome e desnutrição. Em 2008, mais de 1,4 bilhões de adultos com idade acima de 20 anos se encontravam com sobrepeso, sendo que dentre esses, 200 milhões de homens e cerca de 300 milhões de mulheres se enquadravam na categoria de obesos. Além disso, devido ao fácil acesso e a grande oferta de comidas gordurosas do tipo fast food e ao sedentarismo entre os jovens, essa doença está afetando a população cada vez mais cedo. Isso pode ser visto pelo fato de que em 2011, mais de 40 milhões de crianças com menos de 5 anos apresentavam sobrepeso. Segundo o relatório Estatísticas Mundiais de Saúde de 2012, da OMS, a obesidade está envolvida com a morte de aproximadamente 2,8 milhões de pessoas por ano no mundo inteiro. O relatório divulga que no continente americano 26% dos adultos são obesos, sendo a região com maior incidência do problema. No extremo oposto está o Sudeste Asiático, com apenas 3% de obesos. Concomitantemente a essa epidemia de obesidade, também verificou-se o aumento das doenças não contagiosas ligadas à ela, tais como: diabetes, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, sendo tais comorbidades relacionadas com até 2/3 das mortes no mundo¹.

A obesidade pode ser definida como o acúmulo de tecido adiposo. O ganho de peso se deve a um aporte calórico excessivo e crônico de substratos combustíveis presentes nos alimentos e bebidas (proteínas, hidratos de carbono, lipídios e álcool) em relação ao gasto energético (metabolismo basal, efeito termogênico e atividade física). Esse acúmulo se deve, muitas vezes a uma combinação de diversos fatores: hábitos alimentares, estilo de vida, os

¹ http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012/en/index.htm

fatores sociológicos e as alterações metabólicas e neuroendócrinas, como os componentes hereditários².

Segundo Mancini³ (2010) a definição de obesidade é baseada no Índice de Massa Corpórea ($IMC = \text{Peso} / \text{Altura}^2$), que retrata o excesso de peso, porém sem definir exatamente o conteúdo corporal de gordura (adiposidade) ou de massa magra (músculos e ossos).

Mancini ainda afirma que a medida da distribuição de gordura é importante na avaliação de sobrepeso e obesidade, já que a gordura visceral (intra-abdominal) é um fator de risco potencial para a doença cardiovascular, independentemente da gordura corporal total. É importante avaliar onde o indivíduo armazena prioritariamente gordura, se na região abdominal, ou na periferia, acumulando mais gordura na região glútea e nos membros inferiores ou superiores.

² Marques-Lopes, I.; Marti, A.; Moreno-Aliaga, M.J.; Martínez, A . Aspectos genéticos da obesidade. Rev. Nutr., Campinas, 17(3):327-338, jul./set., 2004.

³ Marcio C. Mancini...[et al.]. Tratado de Obesidade. Itapevi, SP: AC Farmaceutica, 2010.

1 DOENÇAS AGRAVADAS PELA OBESIDADE

O conhecimento das comorbidades mais frequentes relacionadas com a obesidade é importante pois auxilia no diagnóstico precoce e no tratamento destas condições, sendo que muitas vezes, essas doenças podem ser tratadas ou até mesmo curadas pela simples perda de peso.

1.1 Síndrome Metabólica

A síndrome metabólica é caracterizada por fatores de risco cardiometabólico que incluem a obesidade abdominal combinada com a elevação da pressão arterial, glicemia de jejum, triglicerídeos, e redução do nível de colesterol HDL. A presença de síndrome metabólica está associada a um risco aumentado de eventos cardiovasculares e mortalidade.

A obesidade abdominal é o principal fator de risco para síndrome metabólica e está associada ao risco do desenvolvimento de diabetes tipo 2. Foram examinados nove estudos europeus para determinar a associação entre síndrome metabólica e adiposidade abdominal em mais de 15 mil homens e mulheres. Enquadraram-se no perfil de síndrome metabólica 41% dos homens e 37,9% das mulheres, sendo que aqueles com síndrome metabólica eram os mais obesos e tinham maior prevalência de diabetes tipo 2, do que os participantes não obesos⁴.

1.2 Diabetes Mellito tipo 2

A obesidade está freqüentemente associada com a Síndrome Metabólica (3) e é um importante fator de risco de evolução para o diabetes mellitus tipo 2 (DM2). O *Diabetes Prevention Program*, demonstrou que, após três anos de acompanhamento, os indivíduos alocados no grupo de mudança do estilo de vida (dieta e exercício) tiveram uma diminuição do risco de evoluir para o

⁴ Doenças Desencadeadas ou Agravadas pela Obesidade -Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica – ABESO -Dra. Maria Edna de Melo – Maio 2011.

diabetes de 58% versus 31% de redução nos indivíduos que utilizaram somente medicamentos antidiabéticos (metformina)⁵.

No desenvolvimento de diabetes, o tecido adiposo aumenta a demanda por insulina criando resistência à mesma, o que ocasiona aumento na glicemia e conseqüente hiperinsulinemia. Em alguns casos, essa resistência ocorre devido à diminuição na concentração de receptores de insulina, ou em falha no mecanismo de transcrição celular⁶. (FRANCISCHI, et AL, 2000).

1. 3 Doenças Cardiovasculares

A obesidade é um fator de risco para doenças cardiovasculares, incluindo infarto do miocárdio, angina, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral, hipertensão e fibrilação atrial.

O aumento de doenças coronarianas está associado diretamente à dislipidemia na obesidade, representada pela elevação do colesterol total, da lipoproteína de baixa densidade (*LDL*) e dos triglicerídeos circulantes, e pela diminuição na lipoproteína de alta densidade (*HDL*). Esse risco pode se tornar mais acentuado quando o ganho de peso está acompanhado por redução na atividade física e alta ingestão de ácidos graxos saturados.

Também pode se relacionar as doenças cardiovasculares com a hiperinsulinemia, onde se verifica um aumento na síntese de lipoproteína de muito baixa densidade (*VLDL*) conduzindo a hipertrigliceridemia. Devido a isso ocorre um aumento no transporte arterial de colesterol e eleva-se a síntese de lipídeos endógenos, favorecendo a formação de placas de lipídeos nas artérias e conseqüente predisposição à formação de ateroma.

⁵ Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.

⁶ Francischi, R. P. P. et. al. Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. *Revista de Nutrição*, Campinas, 13 (1): 17-28, Jan./ Abr., 2000.

1.4 Neoplasias

Mulheres acima do peso também têm maiores chances de desenvolverem câncer de colo uterino, ovário e mama. Sabe-se também que a concentração do tecido adiposo na região abdominal aliada à síndrome de resistência a insulina em obesas elevam o risco de câncer de mama. Homens cujo peso é cerca de 130% maior do que o peso médio para o seu biótipo têm 2,5 mais chances de morrer por câncer de próstata que indivíduos normais⁷.

A obesidade ainda pode ser associada a uma série de desordens, como problemas no trato digestivo (problemas no fígado, cálculos na vesícula), tromboembolias e maior incidência de complicações cirúrgicas e obstétricas.

⁷ Francisci, R. P. P. et. al. Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. Revista de Nutrição, Campinas, 13 (1): 17-28, Jan./ Abr., 2000.

2 TRATAMENTOS PARA OBESIDADE

2.1 Comportamento de restrição alimentar

Devido à pressão social contrária ao ganho de peso, muitos indivíduos, especialmente as mulheres, tentam impor algum tipo de controle sobre a alimentação, comumente denominada restrição dietética. Frequentemente, pessoas que tem por objetivo perder peso, apresentam respostas psicológicas, como por exemplo: humor depressivo, ansiedade, fraqueza, preocupação em comer. Estes sintomas podem ser reduzidos por meio de programas baseados na modificação comportamental, na dieta e em exercícios⁸.

A busca pela alimentação, surgida da necessidade do processo metabólico, é determinada por sistemas sensoriais específicos, associados ao cheiro e gosto. O controle de energia consumida está baseado em um conjunto de interações que formam a psicobiologia do comportamento alimentar, envolvendo o apetite, os processos fisiológicos e metabólicos, e o sistema nervoso. As seguintes influências sobre o controle do comportamento alimentar foram descritas por Blundell & Gillett⁹.

a) processos biológicos que refletem os desejos de comer e processos inibitórios de ingestão alimentar e reserva de tecido adiposo;

b) processos ambientais que restringem o tempo e a distribuição de episódios alimentares, influenciando o consumo energético por meio do sabor e do conteúdo de nutrientes dos alimentos;

c) modulações auto-impostas do padrão de comportamento, que surge da interação entre processos biológicos e ambientais;

d) a tentativa comportamental de autocontrole é, frequentemente, incerta, porque tende a se opor a tendências biológicas e pressões ambientais.

⁸ Stunkard AJ, Wadden TA. Psychological aspects of severe obesity. *Am J Clin Nutr.* 1992; 55(2 Suppl):524S-32S.

⁹ Blundell JE, Gillett A. Control of food intake in the obese. *Obes Res.* 2001; 9(4):263S-70S.

Restrição alimentar é uma estratégia comportamental e cognitiva, que as pessoas usam para controlar o peso corporal. Estudos demonstraram que pessoas que não restringem o consumo de alimentos, ou pessoas que não fazem dieta, comem menos após um lanche altamente energético. Esta regulação de energia é normal, isto é, a pessoa compensa o lanche comendo menos, posteriormente. Porém, pessoas que restringem o consumo alimentar comem mais depois de um lanche altamente energético. Este comportamento é explicado pela desinibição do controle cognitivo, uma vez que acreditam ter excedido o consumo alimentar permitido com a ingestão do lanche energético. Esta situação pode resultar em episódios de compulsão alimentar, alternados a períodos de restrição energética¹⁰.

Foi demonstrado que subestimar a ingestão alimentar é particularmente predominante entre indivíduos obesos ou aqueles que fazem dieta. Esta atitude é, geralmente, seguida pela desinibição. Entende-se a desinibição como tendência de indivíduos reprimidos a liberarem a ingestão energética, em resposta a determinados estímulos. O consumo alimentar durante a desinibição pode ser muito grande, tendendo a constituir episódios de compulsão alimentar, pois é muito difícil sustentar a restrição energética por muito tempo¹¹. As consequências não são tanto a privação alimentar no longo prazo, mas a privação psicológica causada por evitar determinados alimentos ou por, eventualmente, tentar restringir o consumo total energético.

As qualidades sensoriais (sabor, cheiro, textura e aparência) são fortes determinantes do comportamento alimentar pois desempenham um papel na determinação do seu consumo, como também na determinação da saciedade, ingestão e seleção do alimento em uma refeição. Essas considerações confirmam a complexidade do comportamento alimentar na obesidade, sugerindo que o tratamento dietético deve considerar, tanto as motivações psicológicas do indivíduo para o ato de se alimentar, como as implicações fisiológicas decorrentes da proposta dietética.

¹⁰ Pirke KM, Laessle RG. Restrained eating. *In*: Stunkard AJ, Wadden TA. Obesity: theory and therapy. New York: Raven Press; 1993. p.151-62.)e (Polivy J. Psychological consequences of food restriction. *J Am Diet Assoc.* 1996; 96(6):589-92.

¹¹ Blundell JE, Gillett A. Control of food intake in the obese. *Obes Res.* 2001; 9(4):263S-70S.

Os mecanismos fisiológicos que influenciam o comportamento alimentar e impedem a perda de peso em dietas restritivas, podem ser refletidos:

- em vias oxidativas para utilização da energia necessária;
- em mudanças repentinas na disponibilidade de glicose sangüínea;
- em neurotransmissores cerebrais (eventualmente), como o neuropeptídeo-Y, que parece ligar-se ao processo metabólico¹².

Hansen afirmou que a restrição energética produz alterações nas vias intermediárias de disposição de nutrientes, incluindo redução de glicose sanguínea e variações nos níveis de insulina e leptina.

Os seres humanos mantêm o mesmo peso por muitos anos, o que indica que o peso corporal é regulado em torno de um ponto de equilíbrio; porém, alterações extremas do comportamento alimentar podem levar a distúrbios no controle do peso. O sistema de regulação corporal permite equilíbrio de energia positiva, conduzindo a ganho de peso, mas se defende fortemente contra equilíbrios de energia negativa, que ameaçam causar perda de peso¹³. Dietz afirmou que as escolhas de alimentos, ou adaptações fisiológicas, em respostas a episódios de escassez de comida, poderiam causar aumento da gordura corporal. Esse aspecto biológico deve ser considerado nos tratamentos dietéticos para redução de peso, já que atua como força contrária.

2.2 Atividade Física

A falta de atividade física regular é sem dúvida alguma um dos fatores determinantes da epidemia global de excesso de peso e obesidade em todas as faixas etárias. O envolvimento na atividade física desde as fases iniciais da vida (na criança) e durante toda a vida, é essencial para garantir um adequado controle do peso e da gordura corporal. A recomendação geral de atividade física para saúde é a de pelo menos 30 minutos de atividades moderadas no mínimo 5 dias na semana. Já no caso de objetivo de perda e controle de peso

¹² Blundell JE, Gillett A. Control of food intake in the obese. *Obes Res.* 2001; 9(4):263S-70S.

¹³ Blundell JE, Gillett A. Control of food intake in the obese. *Obes Res.* 2001; 9(4):263S-70S.

em indivíduos com excesso de peso o mínimo por dia passa a ser de 60 minutos, de preferência 90 minutos por dia, pelo menos 5 dias na semana, de forma contínua ou acumulada.

A atividade física está associada a vários benefícios físicos, psicológicos e sociais que sustentam a importância da inclusão da mesma como estratégia fundamental da prevenção e tratamento dos casos de excesso de peso e obesidade em qualquer etapa da vida. Além das atividades físicas aeróbicas de intensidade moderada como caminhar, pedalar, nadar, ou atividades físicas vigorosas como correr, os exercícios de resistência e as mudanças do estilo de vida tornam-se essências junto com a reeducação alimentar no combate a epidemia da obesidade. Além do efeito da atividade física no controle do peso, redução de gordura corporal, prevenção no ganho do peso corporal e manutenção da massa magra, a atividade física está associada com melhora no perfil lipídico e diminuição de risco de doenças associadas a obesidade.

2.2.1 Atividade Física e o Gasto Energético

A interação entre a atividade física, o tecido adiposo e o sistema metabólico e hormonal é extremamente complexo. Alguns desses aspectos merecem atenção especial¹⁴:

a) Exercício e Gasto Energético

A atividade física aumenta o gasto energético diretamente, mas também afeta uma série de hormônios que controlam a taxa metabólica e a saciedade. Sendo assim o exercício tem o potencial de influenciar os dois lados da equação do balanço de energia: a ingestão e o gasto energético.

¹⁴ McMurray RG, Hackney AC. Interactions of metabolic hormones, adipose tissue and exercise. *Sports Med.* 2005;35(5):393-412.

b) Exercício e Metabolismo de Lipídios

Cargas agudas de exercício moderado e vigoroso aumentam vários hormônios que tem a habilidade de melhorar a oxidação lipídica e a lipólise (andrógenos, catecolaminas, cortisol, hormônio de crescimento, T3, T4 e estrógenos). Já o efeito do exercício crônico parece diminuir ou não afetar as concentrações hormonais no repouso.

c) Exercícios e Fontes de Energia

A utilização de fontes energéticas é determinada de acordo com a intensidade do exercício. Em termos práticos, é importante definir a intensidade adequada de exercício para o controle do peso e da gordura corporal.

Os exercícios de baixa intensidade utilizam predominantemente os lipídios por conta da disponibilidade de oxigênio, o recrutamento das fibras de contração lenta e a capacidade da mitocôndria em transportar e metabolizar ácidos graxos. Nesta intensidade não há grandes alterações metabólicas nem hormonais.

Os exercícios de moderada intensidade utilizam ainda quantidades significantes de gordura como fonte de energia, mas as fontes vêm tanto do tecido adiposo como dos estoques intramusculares. Nesta intensidade há aumento da catecolamina ativando o hormônio sensível à lipase, assim como do hormônio do crescimento e cortisol, que facilitam os efeitos no metabolismo lipídico.

Os exercícios de alta intensidade continuam utilizando pequenas quantidades de gorduras para produzir energia, mas a glicose e o glicogênio são os substratos predominantes. Esta redução no metabolismo lipídico pode estar relacionada ao aumento na concentração de lactato, vasoconstrição no tecido adiposo, ou inibição de consumo de ácidos graxos de cadeia longa na mitocôndria, assim como maior recrutamento das fibras de contração rápida.

d) Exercício e Mudança na Adiposidade

Embora o exercício induza a perda de estoques de gordura sem restrição energética, nem todas as formas de exercício resultam na mesma quantidade de perda. Exercícios de intensidade leve como a caminhada podem

contribuir com perdas de gordura, mas não de forma tão importante e nem sempre estão associados a perdas de peso corporal. Uma sessão de atividades físicas de intensidade moderada que durem em torno de 30-60 minutos com um gasto energético variando entre 200-700kcal, e considerando que entre 40-60% da energia vai ser derivada da gordura, estará associada com perda de gordura entre 9 a 47g, implicando em uma pequena perda de peso. No entanto, se a ingestão se mantiver estável, a longo prazo essa quantidade de exercício pode ter um impacto positivo na adiposidade. Pois mantém a massa muscular, e também a taxa metabólica de repouso e conseqüentemente o gasto energético de repouso, ajudando no equilíbrio do balanço energético. Esse mecanismo é totalmente oposto àqueles induzidos pela simples perda de peso obtida por dieta restritiva.

e) Exercício no Indivíduo Obeso

Os indivíduos obesos parecem ter a mesma capacidade de oxidação da gordura que as pessoas com peso normal, porém eles apresentam respostas hormonais diferentes ao exercício. As mudanças mais significantes são respostas suaves do sistema nervoso simpático e das catecolaminas e provavelmente também do hormônio do crescimento o que pode diminuir o impacto na lipólise e na adiposidade corporal.

Quanto de atividade física é necessário para manter o peso?

A quantidade diária de gasto energético necessário para manter um peso corporal saudável ainda é uma controvérsia e depende de diversos fatores como da idade, sexo, raça, ingestão de energia e objetivos do indivíduo. A recomendação atual dos 30 minutos ou mais de atividade física moderada é suficiente para reduzir o risco de um grande número de doenças crônicas. O consenso atual da Associação Internacional de Estudos da Obesidade recomenda 60 a 90 minutos por dia de atividade física moderada ou 35

minutos/dia de atividade física vigorosa para evitar ganhar de novo peso seguindo um quadro de obesidade¹⁵.

¹⁵ Matsudo, Victor Keihan Rodrigues, and Sandra Marcela Mahecha Matsudo. "Atividade física no tratamento da obesidade; Physical exercise in treating obesity." *Einstein (São Paulo)*4.supl. 1 (2006): S29-S43.

3 TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS PARA OBESIDADE

A obesidade é uma doença crônica. O tratamento farmacológico não cura a obesidade, mas pode controlar a doença e diminuir as comorbidades. Segundo dados oficiais da ABESO é considerada boa resposta terapêutica:

- A perda de 1% de peso por mês, nos primeiros 3 meses, atingindo pelo menos a redução de 5% do peso corporal em 3 a 6 meses;
- A melhora dos fatores de risco presentes no início do tratamento;
- A manutenção dessa perda de peso, com variação igual ou menor a 3% do peso atingido durante o tratamento.

As expectativas do médico e do paciente devem ser realistas. Na maioria das intervenções (não-cirúrgicas) que visam emagrecimento, a perda máxima de peso ocorre aproximadamente aos seis meses de tratamento e, após esse período, o efeito terapêutico é avaliado pela manutenção do peso perdido. Nos casos em que a resposta ao tratamento é satisfatória, a manutenção da terapêutica farmacológica por longo tempo deve ser considerada. No entanto, se as metas mencionadas não forem atingidas, ou se o paciente começar a recuperar o peso perdido, orienta-se a substituição da medicação. O aumento das doses acima das máximas recomendadas agrava os efeitos adversos dos fármacos, sem beneficiar o paciente.

Não existem medicamentos 100% eficazes, ou totalmente seguros. Os tempos máximos de estudos com medicamentos foram de 5 anos com a sibutramina e de 4 anos com orlistate. Os medicamentos catecolaminérgicos foram lançados em uma época em que períodos de avaliação tão longos não eram exigidos. Na prática clínica, entretanto, esses medicamentos têm se mostrados seguros e eficazes, quando bem indicados.

Quando o tratamento farmacológico deve ser indicado?

O sucesso no tratamento da obesidade depende da magnitude da perda de peso e da redução dos fatores de risco presentes no início do tratamento.

Uma intervenção terapêutica para perda de peso é eficaz quando há redução maior ou igual a 1% do peso corporal por mês, atingindo pelo menos 5% em 3 a 6 meses¹⁶.

A literatura indica que a diminuição de 5% a 10% de peso reduz de forma significativa os fatores de risco para diabetes e doenças cardiovasculares¹⁷.

O tratamento da obesidade fundamenta-se nas intervenções para modificação do estilo de vida (orientação da dieta, aumento da atividade física e mudanças do comportamento¹⁸). No entanto, o percentual de pacientes que não obtêm resultados satisfatórios com medidas conservadoras é alto, para estes o uso de medicamentos deve ser considerado. Segundo dados do NIH. National Heart Lung and Blood Institute, o uso de medicamentos no tratamento da obesidade é indicado em pacientes:

- Com IMC igual ou superior a 30 kg/m²;
- Com IMC igual ou superior a 25 kg/m² associado a outros fatores de risco, como hipertensão arterial, DM tipo 2, hiperlipidemia, apneia do sono, osteoartrose, gota, entre outras;
- Ou com circunferência abdominal maior ou igual a 102 cm (homens) e 88 cm (mulheres).

3.1 Medicamentos registrados

No Brasil, cinco medicamentos estão registrados para o tratamento da obesidade. Estes medicamentos estão distribuídos em dois grupos: os que diminuem a fome (anfepiramina, fenproporex e mazindol) ou modificam a

¹⁶ Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. JAMA 1998; 280:1843-8.) e (NIH. National Heart Lung and Blood Institute. evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. The Evidence Reports. Obes Res 1998; 6: 53S. Clinical guidelines on the identification.

¹⁷ Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J Metabolic syndrome - A new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation Diabet. Med. 2006;23,469-80) e (Bray G Drug therapy of obesity. official reprint from upToDateR, www.uptodate.com 2010 UptoDater.

¹⁸ Blackburn G. Effect of degree of weight loss on health benefits. Obes Res 1995; 3:211s-6s.) e (15. Klein S. Outcome success in obesity. Obes Res 2001; 9: 354S-358S.)

saciedade (sibutramina) e os que reduzem a digestão e a absorção de nutrientes (orlistat).

Porém desde dezembro de 2011, os medicamentos: femproporex, mazindol e anfepramona não podem mais ser comercializados de acordo com a Resolução RDC 52/2011 da ANVISA. A norma da ANVISA também apresenta restrições para medicamentos a base de sibutramina.

3.1.1 Anfepramona (Foi retirada do mercado farmacêutico brasileiro pela ANVISA)

A anfepramona (dietilpropiona) é o mais antigo agente catecolaminérgico para o tratamento da obesidade. Age no sistema nervoso central, aumentando a liberação de noradrenalina dentro da fenda sináptica dos neurônios hipotalâmicos, estimulando os receptores noradrenérgicos e inibindo a fome.

A anfepramona é eficaz no tratamento da obesidade em conjunto com o aconselhamento nutricional e o incentivo à prática de atividade física. A perda de peso esteve associada à melhora dos fatores de risco cardiometabólicos e variou de 1,6 a 11,5 kg, em 6 meses¹⁹. Na população brasileira, a perda de peso foi de 9,8% do peso corporal²⁰.

Os principais efeitos colaterais da anfepramona estão relacionados à ação noradrenérgica. Os mais frequentes são: secura na boca, insônia, cefaleia e obstipação intestinal; mais raramente, irritabilidade e euforia²¹.

Existem relatos de psicoses, alucinações e agitação, entretanto tais eventos são pouco frequentes e ocorrem principalmente em pacientes com alterações psíquicas pré-existentes²².

¹⁹ Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, Hilton L, Suttorp M, Solomon V, Shekelle PG, Morton SC. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med.* 2005; 142:532-46.

²⁰ McKay RH. Long-term use of diethylpropion in obesity. *Curr Med Res Opin* 1973; 1:489-93.

²¹ Cercato C, Roizenblatt VA, Leanca CC, Segal A, Lopes Filho AP, Mancini MC, Halpern A. A randomized double-blind placebocontrolled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. *Int J Obes (Lond).* 2009;33:857-65.

²² Russek HI. Control of obesity in patients with angina pectoris: a double-blind study with diethylpropion hydrochloride. *Am J Med Sci.* 1966;251:461-4

Da mesma forma, dependência física e psicológica podem ocorrer com o uso de anfepramona, porém também são raras. O desenvolvimento de dependência química parece estar associado com o grau de euforia e estimulação do sistema nervoso central²³.

3.1.2 Femproporex (Foi retirado do mercado farmacêutico brasileiro pela ANVISA)

O femproporex é um inibidor do apetite de ação catecolaminérgica, que atua no sistema nervoso central, sendo utilizado na terapêutica da obesidade desde 1970. Existem poucos estudos controlados publicados sobre o seu uso, com variações das doses utilizadas e dos critérios de avaliação da perda de peso²⁴. No estudo nacional que avaliou pacientes com idade média de 65,2 anos, 23,5% dos casos que usaram femproporex, resultaram na média de perda de 0,48 kg por ano. Nesse estudo (que avaliou os medicamentos: anfepramona, femproporex, mazindol, sibutramina e olistate), o femproporex obteve o menor valor de média de perda de peso (Fonte: ABESO/ SBEM – 2010).

Os efeitos colaterais mais frequentemente descritos foram: boca seca (38-52%), insônia (15-37%), irritabilidade (13-19%), euforia (11%) e taquicardia (19%-21%)²⁵.

3.1.3 Manzidol (Foi retirado do mercado farmacêutico brasileiro pela ANVISA)

O mazindol é um derivado tricíclico, não anfetamínico, que tem ação no sistema nervoso central, bloqueando a recaptção de noradrenalina nas

²³ Cohen S. Diethylpropion (tenuate): an infrequently abused anorectic. *Psychosomatics*.1977;18:28-33.

²⁴ Horie NC, Cercato C, Mancini MC, Halpern A. Long-term pharmacotherapy for obesity in elderly patients: a retrospective evaluation of medical records from a specialized obesity outpatient clinic. *Drugs Aging*. 2010;27:497-506.

²⁵ Horie NC, Cercato C, Mancini MC, Halpern A. Long-term pharmacotherapy for obesity in elderly patients: a retrospective evaluation of medical records from a specialized obesity outpatient clinic. *Drugs Aging*. 2010;27:497-506.

terminações pré-sinápticas. Foi aprovado como medicamento anorexígeno em 1973. O mazindol é eficaz no tratamento da obesidade e do sobrepeso²⁶. Estudos com uso de mazindol por 12 meses demonstraram diminuição da pressão arterial sistólica, da glicemia, do colesterol total e dos triglicérides durante o tratamento²⁷.

Os principais efeitos colaterais observados foram: boca seca (25%), constipação (22%), náuseas (10%), distúrbios do sono (9%) e tonturas (8%). Quadro de agitação é raro e o potencial de abuso é baixo²⁸. Não existem estudos de segurança cardiovascular com o medicamento. Não existem estudos em gestantes ou lactantes.

3.1.4 Orlistate

O orlistate tem ação intestinal, atua inibindo lipases pancreáticas no lúmen intestinal, diminuindo a ação destas enzimas e, assim, a digestão de gorduras. O orlistate reduz em até 30% a absorção das gorduras ingeridas, as quais são eliminadas com a excreção fecal. Menos do que 1% do medicamento é absorvido e não há ação no sistema nervoso central²⁹.

A sua utilização regular por um ano aumenta a perda de peso em cerca de 4% quando comparado ao placebo. Seus efeitos colaterais incluem aumento dos gases intestinais, presença de gordura nas fezes, incontinência fecal e redução na absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K). Este último efeito

²⁶ Bray GA, Greenway, FL. Current and Potential Drugs for Treatment of Obesity. *Endocrine Reviews* 1999; 20:805–75 . Nishikawa T, Lisuka T, et al. Effect of mazindol on body weight and insulin sensitivity in severely obese patients after a verylow- calorie diet therapy. *Endocr J* 1996 dec 43 (6): 671-7.

²⁷ Bray GA, Greenway, FL. Current and Potential Drugs for Treatment of Obesity. *Endocrine Reviews* 1999; 20:805–75) (Inoue S; Egawa M, et al. Clinical and basic aspects of an anorexiant, mazindol, as an antiobesity agent in Japan. *Am J Nutr* 1992; 55 : 199-202.

²⁸ Bray GA, Greenway, FL. Current and Potential Drugs for Treatment of Obesity. *Endocrine Reviews* 1999; 20:805–75) (Nishikawa T, Lisuka T, et al. Effect of mazindol on body weight and insulin sensitivity in severely obese patients after a verylow-calorie diet therapy. *Endocr J* 1996 dec 43 (6): 671-7.

²⁹ Obesidade e Sobrepeso: Tratamento Farmacológico--Elaboração Final: 24 de novembro de 2010 Participantes: Radominski RB, Benchimol AK, Halpern A, Mattos AG, Gelonese B, Cercato C, Cozer C, Sepulcre DN, Repetto G, Suplicy HL, Salles JEN, Lima JG, raújo LMB, Mancini MC, Carra MK, Coutinho W, Soriano EA, Ribas Filho D, SteinAT, Almeida, EA, Andrada NC, Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e Síndrome.

adverso pode ser contornado com a ingestão de suplementos destas vitaminas duas horas antes ou depois do uso do medicamento.

O orlistate, sendo um medicamento que não tem ação central, pode ser associado aos demais fármacos antiobesidade³⁰. A combinação de sibutramina com orlistate é utilizada por 14% dos especialistas nos Estados Unidos.

Dois estudos clínicos compararam a perda de peso com sibutramina, orlistate e associação dos dois fármacos. O que esses estudos concluíram foi que, em relação à redução de peso, a combinação de sibutramina com orlistate foi mais efetiva do que a monoterapia com orlistate, mas não foi superior ao uso da sibutramina isoladamente³¹.

3.1.5 Sibutramina

A sibutramina é um inibidor da receptação da serotonina e da noreadrenalina nas terminações nervosas do SNC, e essa ação tem efeitos de saciedade e anorexígenos. A sibutramina é eficaz no tratamento da obesidade, do sobrepeso³², e deve ser utilizada em conjunto com aconselhamento nutricional e incentivo à prática de atividade física.

A sibutramina é eficaz em melhorar parâmetros da síndrome metabólica, como glicemia de jejum, triglicérides³³. Enquanto as outras medicações já relatadas têm, na maioria dos trabalhos, estudos somente em obesos, a sibutramina foi avaliada tanto em obesos como em obesos com comorbidades. Os pacientes diabéticos também se beneficiam com o uso da medicação³⁴.

³⁰ Bray, G.A. Is new hope on the horizon for obesity? *Lancet* 2008, 372, 1859–60.

³¹ Kaya A, Aydin N, Top sever P, et al. Efficacy of sibutramine, orlistat and combination therapy on short-term weight management in obese patients. *Biomed Pharmacother.* 2004, 58, 582–7. (Sari R, Balci MK, Cakir M, et al. Comparison of efficacy of sibutramine or orlistat versus their combination in obese women. *Endocr Res.* 2004, 30, 159–67.

³² Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, Greenway FL, Jain AK, Mendel CM, et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* 1999;7:189-98.

³³ Fujioka K, Seaton TB, Rowe E, Jelinek CA, Raskin P, Lebovitz HE, et al. Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2000;2:175-87.

³⁴ McNulty SJ, Ur E, Williams G. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. *Diabetes Care* 2003;26:125-31.

A sibutramina também tem efeitos colaterais como elevação da pressão arterial e dos batimentos cardíacos, boca seca, dor de cabeça, insônia e prisão de ventre. Entretanto, tais efeitos tem se apresentados mais brandos e de menor duração que os associados aos medicamentos supracitados. De acordo com os resultados do estudo SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial) publicado em 2010, no qual demonstrou-se que, em pacientes com doenças cardiovasculares já estabelecidas, o uso da sibutramina pode aumentar a incidência de infarto do miocárdio e de acidente vascular cerebral³⁵.

A sibutramina foi retirada do mercado na Europa e Estados Unidos(Fonte: Press Release, European Medicines.

No Brasil, a ANVISA optou por não suspender o fármaco, emitindo um parecer reforçando contra o uso da medicação em pacientes com DM2 e outros fatores de risco tais como pacientes com histórico de eventos cardiovasculares³⁶.

Depois de a área técnica da ANVISA realizar um ano de estudos sobre os riscos da sibutramina a saúde, novamente foi realizada uma votação pela diretoria colegiada da ANVISA, e a decisão foi favorável a manutenção da sibutramina no comércio brasileiro.

O uso de medicamentos para perda de peso é efetivo a longo prazo, mas, após um ano de tratamento, os fármacos mais utilizados atualmente (sibutramina e orlistate) geram uma perda de peso de somente 3-5kg a mais do que o placebo³⁷ e ³⁸.

Essa pequena eficácia contrasta com a perda de peso atingida nos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica (por exemplo, 20%-25% com *bypass*gástrico), resultando em uma redução significativa de comorbidades e

³⁵ James, W. Philip T., et al. "Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects." *New England Journal of Medicine* 363.10 (2010): 905-917.

³⁶ Early Communication about an Ongoing Safety Review of Meridia (sibutramine hydrochloride), U.S. Food and Drug Administration [<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm191652.htm> 28-05-2013]. Uso da sibutramina, ALERTA SNVS/ANVISA/Nuvig/Gfarm nº 01 http://portal.ANVISA.gov.br/wps/wcm/connect/5ed68b004131ef458f09dfb3f1e98cad/Alerta_n1sibutramina.pdf?MOD=AJPERES

³⁷ Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ*. 2007;335(7631):1194-9.

³⁸ Coutinho W. The first decade of sibutramine and orlistat: a reappraisal of their expanding roles in the treatment of obesity and associated conditions. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(2):262-70

aumento de longevidade³⁹. Portanto, faz-se necessário o desenvolvimento de novas estratégias para combater esses problemas, que possuam maior eficácia, associadas a um perfil de segurança favorável e a um mínimo de efeitos colaterais.

Nos últimos anos, há um interesse crescente no uso de terapias complementares e produtos naturais, especialmente vegetais, como recurso terapêutico. O crescimento da procura por drogas vegetais relaciona-se a vários fatores, entre eles: a decepção com resultados obtidos com a medicina convencional (por exemplo, efeitos colaterais, impossibilidade de cura e etc); os efeitos indesejáveis e prejuízos causados pelo uso abusivo e/ou incorreto de medicamentos sintéticos, o fato de que amplas camadas da população mundial não tem acesso a medicamentos e a medicina institucionalizada; a consciência ecológica e a crença popular de que o natural é inofensivo⁴⁰.

³⁹ Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, WedelH, et al.; Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*.

⁴⁰ RATES, S.M.K.. Promoção do uso racional de fitoterápicos: uma abordagem no ensino de Farmacognosia. *Rev. bras. farmacogn.* [online]. 2001, vol.11, n.2 [cited 2013-05-30], pp. 57-69 .

4 ALTERNATIVAS NATURAIS DE EMAGRECIMENTO

Devido à grande procura por um tratamento para perda de peso com menores efeitos colaterais e somado a crença popular de que o natural é inofensivo, uma variedade de compostos fitoterápicos e alimentos com propriedades relacionadas à perda de peso estão ganhando espaço no mercado mundial.

Dentre estes compostos destacam-se:

4.1 Slendesta

Slendesta é um extrato de proteína de batata que tem efeitos no aumento da saciedade, ajudando assim a controlar a quantidade de alimentos ingeridos. Slendesta é um inibidor da Proteinase tipo 2, que estimula a produção do hormônio colecistoquinina (CCK) responsável pela sensação de saciedade. É importante ressaltar que, devido ao fato de que nenhum fitoterápico com esse princípio ativo encontra-se registrado na ANVISA, a agência proibiu a veiculação de propaganda de produtos contendo o extrato de proteína de batata⁴¹.

4.2 Agar Agar (*Cyamopsistetragonolobus*)

São fibras solúveis que absorvem água, aumentando a saciedade e, conseqüentemente, causam menor ingestão alimentar. São bem toleradas e ajudam também no controle de colesterol e da glicose sanguínea. Os polissacarídeos presentes produzem diversos efeitos: um efeito sequestrante (ocorre a formação de um gel viscoso que retarda a absorção de lípidios e carboidratos), efeito espesante (aumento do enchimento do estômago e

⁴¹ Dana, Sheila, Michael Louie, and Jiang Hu. "Slendesta TM Potato Protein Extract Promotes Satiety in Healthy Human Subjects: Iowa State University Study." (2007).

prolongamento da sensação de saciedade), promove também um aumento do bolo fecal e estimula o funcionamento dos intestinos. A venda é autorizada pela ANVISA, mas para venda como emagrecedor é necessário comprovar sua eficácia, por isso é utilizado como um aditivo de alimentos industrializados⁴².

4.3 Psyllium

O Psyllium é utilizado principalmente como uma fibra dietética, a qual não é absorvida pelo intestino delgado. A ação puramente mecânica da mucilagem psyllium absorve o excesso de água, estimulando a eliminação intestinal normal. Embora o seu principal uso seja como um laxante, é mais adequadamente classificado como uma fibra dietética verdadeira e, como tal, pode ajudar a reduzir os sintomas de prisão de ventre e leve diarreia. As propriedades laxativas do psyllium são atribuídas à absorção de água pela fibra e, subsequentemente, ao amolecimento das fezes. É autorizado pela ANVISA como aditivo em alimentos⁴³.

4.4 Quitosana

Quitosana, também chamado de quitosano, é um polissacarídeocatiônico produzido através da desacetilação da quitina, um polissacarídeo encontrado no exoesqueleto de crustáceos, através de um processo de alcalinização sob altas temperaturas.

A quitosana tem sido usada na cicatrização de ferimentos, remoção de proteínas alergênicas de alimentos, liberação controlada

⁴² Mudgil, Deepak, Sheweta Barak, and Bhupendar Singh Khatkar. "Guar gum: processing, properties and food applications—A Review." *Journal of Food Science and Technology* (2011): 1-10.

⁴³ Abraham, Z.D. and T. Mehta. 1988. Three-week psyllium husk supplementation: Effect on plasma cholesterol concentrations, fecal steroid excretion, and carbohydrate absorption in men. *Am. J. Clin. Nutr.* 47(1):67-74.

defármacos(nanopartículas), e como suplemento alimentar com efeito hipocolesterômico.

Sua ação antiobesidade é ainda discutida na literatura podendo agir de duas formas: complexação com lipídeos no trato intestinal, sendo eliminado através das fezes ou através do retardo da ação de lipases digestivas.

Em 2010, a ANVISA interditou produtos à base de quitosana devido à suspeita de conterem sibutramina, não permitida em alimentos. Até então, a ANVISA permitia que produtos anunciassem que a quitosana auxiliava na redução da absorção de gordura e colesterol. Atualmente, produtos com quitosana são liberados para serem comercializados apenas como alimentos⁴⁴.

4.5 Garcina Cambogia

Garciniacambogia, nativa da Ásia, Austrália, África do Sul e Polinésia, é uma planta conhecida pelos seus efeitos anti-inflamatórios. Parece também ajudar no processo de perda de peso, via seu princípio ativo, o ácido hidroxicítrico (HCA), que inibe o apetite em geral e também por doces, além de inibir produção de gordura pelo organismo. Apesar disso, os estudos publicados não conseguiram comprovar o potencial para a perda de peso. O consumo em excesso ainda pode causar diarreia, cólica, náusea e vômito. Devido a todos esses problemas, a ANVISA recusou a inclusão de *Garciniacambogiana* legislação como droga vegetal sob a indicação de coadjuvante de sobrepeso⁴⁵.

4.6 Centellaasiática ou Centelha asiática

Esse fitoterápico melhora a circulação e é vasodilatador, sendo utilizado em pessoas com problemas circulatórios. Acredita-se que o efeito do produto

⁴⁴ DIAS, Francisco S.; *et al.* (2008). "Um sistema simples para preparação de microesferas de quitosana". *Química Nova* **31** (1): 160-163.

⁴⁵ Portal da ANVISA: <http://portal.ANVISA.gov.br>

no sistema circulatório pode ajudar a prevenir e tratar celulites e gorduras localizadas. É um fitoterápico classificado como um produto com ação sobre o aparelho cardiovascular pela ANVISA, e apenas para isso a agência emitiu seu registro, devendo ser consumido sob recomendação médica. A ANVISA recusou a inserção da *Centellaasiaticana* *legislação como droga vegetal sob a indicação do tratamento de celulite e gordura localizada*⁴⁶.

4.7 Efedrina

A efedrina é uma amina simpaticomimética similar aos derivados sintéticos da anfetamina, muito utilizada em medicamentos para emagrecer, pois ela é capaz de promover a aceleração do metabolismo, (através da termogênese). O lado negativo é que causa uma forte dependência, o que fez a substância ser proibida para este uso. Até pouco tempo, este composto era o principal componente dos termogênicos. Recentemente, a efedrina vem lentamente sendo substituída por outros componentes termogênicos, pois seu uso continuado causa diversas complicações, dentre elas, perda de apetite, insônia, etc. A superdosagem de efedrina pode causar alucinações, tremores, alterações de humor, tontura, vertigem, taquicardia, hipertensão e até levar a morte⁴⁷. A ANVISA proíbe a venda de efedrina como medicamento para perda de peso.

4. 8 Alimentos que estão relacionados com algum efeito no emagrecimento

Os novos alimentos, classificados de acordo com a ANVISA, são os alimentos sem tradição de consumo no país ou que já sejam consumidos, mas

⁴⁶ Portal da ANVISA: <http://portal.ANVISA.gov.br>

⁴⁷ FORTE, Rafael Yared et al. Infarto do miocárdio em atleta jovem associado ao uso de suplemento dietético rico em efedrina. Arq. Bras. Cardiol. [online]. 2006, vol.87, n.5.

passaram a ser utilizados em níveis muito superiores. Além disso, são considerados novos alimentos aqueles que passam a ser apresentados nas formas de cápsulas, comprimidos, tabletes e outros similares. Entretanto, a ANVISA alerta que os produtos com finalidade ou indicação medicamentosa e ou terapêutica não podem ser considerados alimentos ou novos alimentos. Dentre estes destacam-se:

4.8.1 Óleo de Coco

Pode ser apresentado na forma líquida ou em cápsulas. Em uma rede de 205 lojas de produtos naturais espalhadas pelo Brasil, as vendas aumentaram 500% no período de novembro de 2012 até fevereiro de 2013. Pesquisadores brasileiros da Universidade de Alagoas, em Maceió, publicaram no periódico *Lipids*, em 2009, um estudo sobre óleo de coco. Nele, 40 mulheres obesas de 20 a 40 anos seguiram, por 12 semanas, uma dieta com restrição calórica e praticaram 50 minutos de caminhadas todos os dias. Metade delas ingeriu suplementos óleo de soja e as outras, de óleo de coco. Antes do início do estudo, as participantes apresentavam níveis de colesterol, índice de massa corporal (IMC) e medidas abdominais semelhantes. Ao final da pesquisa, aquelas que consumiram óleo de coco apresentaram maiores níveis de HDL, e menores de LDL, enquanto o outro grupo teve os dois tipos de colesterol aumentados. A redução do IMC foi observada nos dois grupos, embora somente o grupo do óleo de coco tenha reduzido a circunferência abdominal⁴⁸.

4.8.2 Óleo de Linhaça e Óleo de Gergelim

O produto feito com a combinação destes óleos ou o uso dos óleos individualmente tem sido indicado para acelerar o metabolismo e como fonte de ômega 3 e 6, além de ter propriedades antioxidantes. Se consumidos nas

⁴⁸ <http://veja.abril.com.br/noticia/saude/oleo-de-coco-para-emagrecer>

quantidades indicadas, possuem poucos efeitos colaterais, a não ser uma maior atividade intestinal. Esses óleos são considerados novos alimentos pela ANVISA, não podendo então fazer propaganda de qualquer propriedade emagrecedora ou terapêutica.

5 TERMOGÊNICOS

Outra classe de alimentos que tem sido muito explorada comercialmente são os alimentos termogênicos.

Os alimentos termogênicos são aqueles que apresentam um maior nível de dificuldade em ser digeridos pelo organismo, fazendo com que esse consuma maior quantidade de energia e caloria para realizar a digestão. Todos os alimentos requerem energia para serem digeridos, ou seja, têm a capacidade de aumentar a temperatura corporal e acelerar o metabolismo, aumentando a queima de gordura. No entanto, existem alguns que se destacam mais que os outros, pois induzem o metabolismo a trabalhar com ritmo acelerado, gastando mais calorias, sendo estes classificados como termogênicos⁴⁹.

5.1 Termogênese

A termogênese corresponde à energia na forma de calor gerada ao nível dos tecidos vivos. A quantidade de calor produzida é diretamente proporcional à taxa de metabolismo basal, quantidade de calor produzida no estado de repouso em presença de um ambiente térmico neutro onde nenhuma transferência de calor ocorre entre o organismo e o meio ambiente. 40-60% da energia proveniente da hidrólise do trifosfato de adenosina, ATP, é perdido sob a forma de calor⁵⁰. Do ponto de vista fisiológico, admite-se que a produção de calor nos animais possa ser dividida em duas categorias: termogênese obrigatória e facultativa. A termogênese obrigatória – TMB (Taxa Metabólica Basal) - é o somatório de todo o calor produzido no organismo, estando este em vigília e repouso, na temperatura ambiente e em jejum de pelo menos

⁴⁹ Rosa, Glorimar, Tássia Conti, and Viviane Sohn. "Uso de alimentos termogênicos no tratamento da obesidade".

⁵⁰ Magalhães, Sônia, et al. "Termorregulação." *Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Serviço de Fisiologia* (2001).

12h⁵¹. (vol.44 no.4 São Paulo, Aug. 2000). Já a termogênese facultativa é todo o calor produzido além da TMB. É o resultado do aumento da ineficiência termodinâmica mitocondrial e do aumento do *turnover* de ATP associado, por exemplo, à contração muscular durante atividades diárias mínimas ou à prática de esportes.

Podemos destacar os principais alimentos termogênicos com interesse comercial:

5.1.1 Chá Verde

Chá verde é um tipo de chá feito a partir da infusão da planta *Camellia sinensis*. Atualmente existem cinco principais tipos diferentes de chás provenientes desta planta: chá verde (Green Tea), chá branco (White Tea), banchá, chá vermelho (Red Tea / Dark Tea) e o chá preto (Black Tea). Uma das principais diferenças entre esses chás é o grau de fermentação a que o material vegetal é submetido. Para o preparo do chá preto, as folhas são fermentadas. Para o preparo do chá verde, as folhas são apenas escaldadas e fervidas para garantir a preservação da cor. Os chás oolong encaixam-se numa categoria intermediária: passam por um processo de fermentação mais branda e, por isso, têm aroma menos acentuado do que os pretos. Dos três tipos de chás, o verde é o mais rico em compostos com atividades funcionais⁵².

O chá verde tem alta quantidade de componentes polifenólicos, que incluem flavonóides, conhecidos como catequinas. As principais catequinas presentes no chá verde são epicatequina (EC), epigallocatequina (EGC), epicatequinagalato (ECG) e epigallocatequinagalato (EGCG), sendo esta a

⁵¹ Bianco, A. C. Hormônios Tireóideos, UCPs e Termogênese. Arq Bras Endocrinol Metab.

⁵² Harfenist, 2011, Nishiyama *et al.*, 2010. Harfenist.L. Chá Vermelho potente antioxidante e emagrecedor. Rio de Janeiro. 2011. Nishiyama.F.M.; Costa.F.A.M.; Costa.M.A.; SOUZA.M.G.C.; BÔER.G.C.; Bracht.K.C.; Peralta.M.R. Chá verde brasileiro (*Camellia sinensis* var *assamica*) efeitos do tempo de infusão, acondicionamento da erva e forma de preparo sobre a eficiência de extração dos bioativos e sobre a estabilidade da bebida. Ciênc. Tecnol. Aliment, Campinas, 30(Supl.1). p.191-196, maio 2010.

mais abundante no chá verde e que concentra maior interesse de investigações⁵³.

Uma bebida de chá verde, quando preparada em uma proporção de 1 grama de folhas para 100 mL de água por 3 minutos de fervura, contém cerca de 35-45 mg/100mL de catequinas e 6mg/100mL de cafeína, dentre outros constituintes. Em uma xícara de 240 mL de chá verde contém cerca de 200 mg de EGCG, o maior constituinte polifenólico do chá verde. Representando de 54% a 59% do total das catequinas, possivelmente seja o sinergismo desta com a cafeína, também presente na bebida, que tragam o melhor benefício termogênico. Esse aumento da termogênese e oxidação de gordura tem sido capaz de aumentar a energia gasta em 24h e a oxidação lipídica promovendo a perda de peso em humanos⁵⁴.

O efeito termogênico do chá verde resulta da interação entre catequinas, cafeína e noradrenalina. Sabe-se que a epigalocatequina galato (EGCG) regula várias enzimas relacionadas ao anabolismo e catabolismo lipídico, como acetil Coa carboxilase, ácidos graxos sintetase, lipase pancreática, lipase gástrica e lipooxigenase, modulando a mitogênese, a estimulação endócrina e a função metabólica nas células de gordura⁵⁵.

As catequinas são responsáveis pelo aumento do gasto energético, como também a redução da gordura e do peso corporal, além de aumentar a oxidação lipídica. Esse gasto de energia seria devido ao aumento do efeito termogênico decorrente da mediação dos receptores β -adrenérgicos, que

⁵³ Freitas, C.H.; Navarro, F. O chá verde induz o emagrecimento e auxilia no tratamento da obesidade e suas comorbidades. Revista Brasileira de obesidade nutrição e emagrecimento. São Paulo. v.1, n.2, p.16-23, Mar/Abr 2007.

⁵⁴ (Alteiro *et al.*, 2007; Lamarao, 2009; Alteiro, A.A.; Fava, A.F.D.; Navarro, F. Interação da ingestão diária de chá verde (*Camelliasinensis*) no metabolismo celular e na célula adiposa promovendo emagrecimento. Revista Brasileira de obesidade nutrição e emagrecimento. São Paulo. v.1, n.3, p.27-37, Mai/Jun 2007.

Lamarao, C.R.; Fialho, E. Aspectos funcionais das catequinas do chá verde no metabolismo celular e sua relação com a redução da gordura corporal. Rev. Nutr. Campinas. p.257-269, Mar/Abr 2009.

⁵⁵ Duloo *et al.*, 2000; Hunget *et al.*, 2005; Zhong *et al.*, 2006)

Duloo AG, Seydoux J, Girardier L, Chantre P, Vandremander J. Green tea and thermogenesis: interactions between catechin-polyphenols, caffeine and sympathetic activity. International Journal Obesity Related Metabolic Disorders. v.24, n. 2, p. 252-8, 2000.

Hung, P.F.; Wu, B.T.; Chen, H.C.; Chen, Y.H.; Chen, C.L.; Wu, M.H.; Liu, H.C.; Lee, M.J.; Kao, Y.H. Antimitogenic effect of green tea epigallocatechingallate on 3T3-L1 preadipocytes depends on the ERK and Cdk2 pathways. American journal Physiology Cellular. v.288, p.1094-1108, Janeiro 2005.

suprem a expressão gênica da leptina. Essa interação ente epigalocatequina galatocôm a leptina, poderia aumentar a saciedade⁵⁶.

5.1.2 Cafeína

Os suplementos dietéticos, em sua grande maioria, são constituídos por uma série de estimulantes – como erva mate, guaraná, chá verde e outros produtos de origem vegetal – que contêm cafeína. Existem diversos medicamentos registrados na ANVISA tendo a cafeína como um dos princípios ativos, mas o uso aprovado é apenas para potencializar a função de analgésicos.

Ao nível da sua constituição, a cafeína é um derivado da metilxantina e as suas propriedades diuréticas, analgésicas, estimulante e relaxadora dos músculos lisos são muito exploradas pela indústria farmacêutica⁵⁷.

Devido a sua estrutura ser semelhante à molécula de adenosina, é capaz de ligar-se a receptores de adenosina na membrana celular e estimular a ação da AMPcíclica (cAMP)⁵⁸. O consumo de cafeína pode produzir aumentos no metabolismo energético e alterações na utilização dos substratos energéticos, devido a uma maior participação do sistema nervoso simpático (SNS)⁵⁹.

⁵⁶ Nagao *et al.*, 2005; Westerterp-Platenga *et al.*, 2007.

Nagao, T.; Komine, Y.; Soga, S.; Meguro, S.; Hase, T.; Tanaka, Y.; Tokimitsu, I. Ingestion of a tea rich in catechins leads to a reduction in body fat and malonaldehydmodified LDL in men. *American Journal Nutrition*, p.122-9, 2005.

Westerterp-Platenga M.S., Lejeune M.p.; Kovacs E.M. Body weight loss and weight maintenance in relation to habitual caffeine intake and Green tea supplementation. *Obesity Research*, v.13, n.7, July 2007.

⁵⁷ Acheson *et al.*, 1980; Astrup *et al.*, 1990.

Acheson, K. J., Zahorska-Markiewicz, B., Pittet, P., Anantharaman, K., & Jequier, E. (1980). Caffeine and coffee: their influence on metabolic rate and substrate utilization in normal weight and obese individuals. *Am J Clin Nutr*, 33(5), 989-997.

Astrup, A., Toubro, S., Cannon, S., Hein, P., Breum, L., & Madsen, J. (1990). Caffeine: a double-blind, placebo-controlled study of its thermogenic, metabolic, and cardiovascular effects in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr*, 51(5), 759-767.

⁵⁸ Graham, T. E. (2001). Caffeine and exercise: metabolism, endurance and performance.

Sports Med, 31(11), 785-807.

⁵⁹ Acheson *et al.*, 2004).

Graham, T. E. (2001). Caffeine and exercise: metabolism, endurance and performance. *Sports Med*, 31(11), 785-807.

A ingestão de cafeína antes do exercício físico promove melhorias rápidas e significativas no desempenho desportivo⁶⁰.

É difícil estimar a dose para o aumento da performance, mas os valores entre 3 a 6 mg/Kg da massa corporal, parecem apresentar resultados de performance semelhantes a doses mais elevadas. Devido a esta observação pode-se concluir que a estimulação oferecida pela ingestão de doses mais elevadas de cafeína não representará nenhum benefício à performance⁶¹.

A ingestão de cafeína pode aumentar o gasto energético e pode representar uma estratégia para a redução de peso⁶².

O consumo de 300 mg de cafeína aumenta a taxa metabólica de repouso nos 90 minutos seguintes, tanto em indivíduos treinados como em indivíduos sedentários⁶³. O consumo de cafeína pode também alterar a oxidação de substratos energéticos (Acheson *et al.*, 1980; Acheson *et al.*, 2004). A maior ação do SNS e o aumento concentração celular de cAMP podem provocar a maior utilização de ácidos graxos (Acheson *et al.*, 2004). Por promover a preservação de glicose e a maior utilização de ácidos graxos como substrato energético preferencial, a ingestão de cafeína parece ser um estímulo que poderá promover o “ciclo Glicose-Ácidos Graxos”⁶⁴.

O consumo de cafeína parece também afetar a termogênese. Estima-se que o consumo habitual de 600 mg diários de cafeína (o equivalente a 6 cafés pequenos), aumente o gasto energético diário em aproximadamente 100kcal/dia, podendo representar uma estratégia interessante para a perda de peso (Greenberg *et al.*, 2006). Apesar do aumento que a cafeína promove ao

⁶⁰ Graham, 2001, Bell & McLellan, 2002). Bell, D. G., & McLellan, T. M. (2002). Exercise endurance 1, 3, and 6 h after caffeine ingestion in caffeine users and nonusers. *J Appl Physiol*, 93(4), 1227-1234.

⁶¹ Graham, 2001; Bell & McLellan, 2002; Astorino & Roberson, 2010).

Astorino, T. A., & Roberson, D. W. (2010). Efficacy of acute caffeine ingestion for short-term high-intensity exercise performance: a systematic review. *J Strength Cond Res*, 24(1), 257-265.

⁶² Acheson *et al.*, 2004). A taxa metabólica de repouso é um dos parâmetros onde se observa um aumento devido ao consumo de cafeína (LeBlanc *et al.*, 1985; Poehlman *et al.*, 1985).

LeBlanc, J., Jobin, M., Cote, J., Samson, P., & Labrie, A. (1985). Enhanced metabolic response to caffeine in exercise-trained human subjects. *J Appl Physiol*, 59(3), 832-837.

⁶³ Poehlman, E. T., Denino, W. F., Beckett, T., Kinaman, K. A., Dionne, I. J., Dvorak, R., et al. (2002). Effects of endurance and resistance training on total daily energy expenditure in young women: a controlled randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(3), 1004-1009.

⁶⁴ Randle, P. J., Garland, P. B., Hales, C. N., & Newsholme, E. A. (1963). The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*, 1(7285), 785-789.

nível da termogênese, lipólise e oxidação de ácidos graxos, este aumento parece verificar-se com maior consistência em sujeitos não obesos⁶⁵. Estas diferenças podem estar relacionadas com uma menor sensibilidade aos estímulos lipolíticos que os sujeitos obesos apresentam em relação com os sujeitos não-obesos⁶⁶.

5.1.3 Laranja Amarga (*Citrus aurantium*)

Citrus aurantium é uma planta pertencente à família Rutaceae, cujo fruto (laranja amarga) tem sido utilizado para a preparação de extratos vendidos em todo o mundo sob a forma de produtos fitoterápicos com indicação para promover a perda de peso. Estudos tem demonstrado que as folhas, a casca e os frutos comestíveis de *C. aurantium* contêm alcalóides de feniletilamina (ou seja, sinefrina, octopamina, tiramina, n-metiltiramina, e hordenina), que presumem-se como sendo os responsáveis pela ação sua ação sobre a perda de peso.

A concentração de sinefrina está negativamente correlacionada com o índice de maturidade das frutas. O conteúdo deste alcalóide é mais rico em frutas imaturas de *C. aurantium*⁶⁷. Os componentes mais ativos nos frutos da *C. aurantium* frutos são sinefrina (também chamado de p-sinefrina ou oxedrine) e octopamine. A casca da *C. Aurantium* também contém flavonóides, incluindo limoneno, hesperidina, neo-hesperidina, naringina, e tangaretina. Foram realizados estudos da p-sinefrina em ratos, onde observou-se que a p-sinefrina possui atividade moderada sobre receptores alfa-adrenérgicos⁶⁸ e também

⁶⁵ Greenberg, J. A., Boozer, C. N., & Geliebter, A. (2006). Coffee, diabetes, and weight control. *Am J Clin Nutr*, 84(4), 682-693.

⁶⁶ Acheson, K. J., Zahorska-Markiewicz, B., Pittet, P., Anantharaman, K., & Jequier, E. (1980). Caffeine and coffee: their influence on metabolic rate and substrate utilization in normal weight and obese individuals. *Am J Clin Nutr*, 33(5), 989-997.

⁶⁷ Dragull K, Breksa API, Cain B (2008) Synephrine content of juice from Satsuma mandarins (*Citrus unshiu* Marcovitch). *J Agric Food Chem* 56:8874–8878.

⁶⁸ Kim, Kee-Won, et al. "Characterization of antidepressant-like effects of p-synephrine stereoisomers." *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* 364.1 (2001): 21-26.

atividade agonista em receptores beta-3 adrenérgicos de ratos⁶⁹. Infelizmente a sinefrina e a octopamine apresentam menor efeito lipolítico em adipócitos humanos do que em ratos⁷⁰. No estudo de STOHS⁷¹ foram avaliados os efeitos termogênicos da p-sinefrina isoladamente e em conjunto com os flavonóides naringina e hesperidina num estudo duplo cego, randomizado, com 10 indivíduos em cada grupo de tratamento. O grupo que recebeu somente p-sinefrina (50 mg) exibiu um aumento de 65 kcal em TMB, em comparação com o grupo placebo. O consumo de 600 mg de naringina com 50 mg de p-sinefrina resultou num aumento de 129 kcal em TMB em relação ao grupo placebo. No grupo que recebeu 100 mg de hesperidina, 50 mg de p-sinefrina e 600 mg de naringina, a TMB aumentou 183 kcal, um aumento significativo em relação ao controle do grupo placebo placebo.

A sinefrina é estruturalmente semelhante a efedrina, a qual foi proibida de ser adicionada em suplementos alimentares devido aos efeitos deletérios sobre o sistema cardiovascular. Sinefrina é, portanto, um dos principais componentes dos produtos termogênicos sem efedra⁷².

⁶⁹ Carpéné, Christian, et al. "Selective activation of β 3-adrenoceptors by octopamine: comparative studies in mammalian fat cells." *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* 359.4 (1999): 310-321.

⁷⁰ Bredsdorff L, Nielson IL, Rasmussen SE, et al. Absorption, conjugation and excretion of the flavonones, naringenin and hesperetin from alpha-rhamnosidase-treated orange juice in human subjects. *Brit J Nutr.* 2010; 103: 1602-1609.

⁷¹ STOHS, Sidney J. et al. Effects of p-synephrine alone and in combination with selected bioflavonoids on resting metabolism, blood pressure, heart rate and self-reported mood changes. *International journal of medical sciences*, v. 8, n. 4, p. 295, 2011.

⁷² Fugh-Berman A, Myers A. Citrus aurantium, an ingredient of dietary supplements marketed for weight loss: current status of clinical and basic research. *Exp Biol. Med (Maywood)*. 2004 Sep;229(8):698-704. Review.

CONCLUSÕES

A obesidade é um dos maiores problemas de saúde no mundo, e a busca de tratamentos eficazes e seguros para combatê-la torna-se extremamente importante. Tendo em vista que somente dois medicamentos (Sibutramina e Orlistate) podem ser comercializados no Brasil para esse fim, torna-se evidente a necessidade do desenvolvimento de novas estratégias antiobesidade. Uma das principais vias que possa a vir ser explorada é a produção de fármacos com diferentes mecanismos de ação, capazes de atuar sozinhos ou em sinergismo com os tratamentos já existentes. Os alimentos termogênicos podem ser um importante ponto de partida para a busca destes novos fármacos.

Conforme foi relatado neste trabalho, o uso de alimentos como suplementos para perda de peso tem ganhado espaço no mercado brasileiro. Entretanto, estes alimentos não estão livres de efeitos farmacológicos; na verdade os alimentos termogênicos afetam o gasto energético por interação com diversos hormônios e substâncias do organismo.

Atualmente, os produtos mais utilizados como termogênicos em suplementos alimentares são: chá verde, a cafeína e a laranja amarga. Entretanto, estudos sobre a eficácia e a segurança destes produtos ainda são escassos. Ainda mais, devido ao fato de que o consumo de termogênicos é uma tendência relativamente recente, não se sabe os efeitos de uma exposição crônica por longos períodos.

Sabendo disso, seria prudente que os fabricantes informassem os efeitos que estes suplementos podem causar e principalmente os riscos que podem oferecer a pessoas obesas com comorbidades.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACHESON, K. J., Zahorska-Markiewicz, B., Pittet, P., Anantharaman, K., & Jequier, E. (1980). **Caffeine and coffee: their influence on metabolic rate and substrate utilization in normal weight and obese individuals.** *Am J Clin Nutr*, 33(5), 989-997.

ALBERTI, KGMM, Zimmet P, Shaw J. **Metabolic syndrome - a new world-wide definition.** A Consensus Statement from the International Diabetes Federation Diabet. Med. 2006;23, 469–80) e (Bray G Drug therapy of obesity. official reprint from upToDateR , www.uptodate.com c 2010 UptoDateR

ASTRUP, A., Toubro, S., Cannon, S., Hein, P., Breum, L., & Madsen, J. (1990). **Caffeine: a double-blind, placebo-controlled study of its thermogenic, metabolic, and cardiovascular effects in healthy volunteers.** *Am J Clin Nutr*, 51(5), 759-767.

BLACKBURN G. **Effect of degree of weight loss on health benefits.** *Obes Res* 1995; 3 211s– 6s.) e (15. Klein S. Outcome success in obesity. *Obes Res* 2001; 9: 354S–358S.).

BLUNDELL, JE; Gillett A. **Control off oodintake in the obese.** *Obes Res*. 2001; 9(4):263S-70S.).

DULLOO AG, Seydoux J, Girardier L, Chantre P, Vandremander J. **Green tea and thermogenesis: interactions between catechin-polyphenols, caffeine and sympathetic activity.** *International Journal Obesity Related Metabolic Disorders*.v.24,n. 2, p. 252-8,2000.

ERBERLY, LE; Cohen, JD; Prineas R, Yang L. **For the MultipleRisk factor Intervention Trial Research Group.** *Diabetes Care* 2003;26:848-54.

FRANCISCHI, R. P. P. et. al. **Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento.** *Revista de Nutrição, Campinas*, 13 (1): 17-28, Jan./Abr., 2000).

FREITAS,C.H.; Navarro.F. **O chá verde induz o emagrecimento e auxilia no tratamento da obesidade e suas comorbidades.** *Revista Brasileira de obesidade nutrição e emagrecimento. São Paulo.* v.1,n.2, p.16-23, Mar/Abr 2007.

GRAHAM, T. E. (2001). **Caffeine and exercise: metabolism, endurance and performance.** *Sports Med*, 31(11), 785-807.

GRUNDY, SM; Brewer, B; Cleeman, JI; Smith, SC; Lenfant, C, for the conference participants definition of Metabolic Syndrome. **Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition.** *Circulation* 2004; 109:433-8.

HANSEN BC. Symposium: **Calorie restriction: effect on body composition, insulin signaling and aging.** American Society for Nutritional Sciences; 2001.p.900S-02S.)

HUNG, P.F.; Wu, B.T., Chen, H.C.; Chen, Y.H., Chen, C.L.; Wu, M.H.; Liu, H.C.; Lee, M. J.; Kao, Y.H. **Antimitogenic effect of green tea epigallocatechin gallate on 3T3-L1 preadipocytes depends on the ERK and Cdk2 pathways.** *American Journal Physiology Cellular*. v.288, p.1094-1108, Janeiro 2005.

KNOWLER, WC; Barrett-Connor. E; Fowler, SE; Hamman, RF; Lachin, JM; Walker, EA, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. **Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin.** *NEngl J Med* 2002;346:393-403.

MANCINI, Marcio C. [et al.] **Tratado de obesidade.** Itapevi, SP: AC Farmacêutica, 2010.

MARQUES-LOPES, I.; Marti, A.; Moreno-Aliaga, M.J.; Martínez, A . **Aspectos genéticos da obesidade.** *Rev. Nutr.*, Campinas, 17(3):327-338, jul./set., 2004.

NAGAO, T.; Komine, Y.; Soga, S.; Meguro, S.; Hase, T.; Tanaka, Y.; Tokimitsu, I. **Ingestion of a tea rich in catechins leads to a reduction in body fat and malonaldehyde modified LDL in men.** *American Journal Nutrition*. p.122-9, 2005.

NIH. **National Heart Lung and Blood Institute. evaluation and treatment of overweight and obesity in adults.** The Evidence Reports. *Obes Res* 1998; 6: 53S. Clinical guidelines on the identification.

PIRKE, KM, Laessle RG. Restrained eating. *In: Stunkard AJ, Wadden TA. Obesity: theory and therapy.* New York: Raven Press; 1993. p.151-62.)

POEHLMAN, E. T., Denino, W. F., Beckett, T., Kinaman, K. A., Dionne, I. J., Dvorak, R., et al. (2002). **Effects of endurance and resistance training on total daily energy expenditure in young women: a controlled randomized trial.** *J Clin Endocrinol Metab*, 87(3), 1004-1009.

POLIVY, J. **Psychological consequences of food restriction.** *J Am Diet Assoc.* 1996; 96(6):589-92).

RANDLE, P. J., Garland, P. B., Hales, C. N., & Newsholme, E. A. (1963). **The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus.** *Lancet*, 1(7285), 785-789.

REXRODE, KM; CAREY, VJ; HENNEKENS, CH; WALTERS, EE; COLDITZ, GA; STAMPFER, MJ et al. **Abdominal adiposity and coronary heart disease in women.** *JAMA* 1998; 280:1843-8.

STUNKARD AJ, Wadden TA. **Psychological aspects of severe obesity.** *Am J Clin Nutr.* 1992; 55(2 Suppl): 524S-32S.

WESTERTERP-PLATENGA M.S., Lejeune M.p.; Kovacs E.M. **Body weight loss and weight maintenance in relation to habitual caffeine intake and Green tea supplementation**

ZHONG, L.; Fume, J.K.; Levitt, M.D. **An extract of black, green, and mulberry teas cause malabsorption of carbohydrate but not of triacylglycerol in healthy volunteers.** *American Journal Clinical Nutrition.* v.84, n.3, p.551-5, 2006.

SITES VISITADOS

ANVISA - <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/imprensa>

Atualização das Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da Obesidade e do Sobrepeso. Posicionamento Oficial da ABESO/ SBEM – 2010.

Doenças Desencadeadas ou Agravadas pela Obesidade - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica – ABESO - Dra. Maria Edna de Melo – Maio 2011

<http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/preventionprogram/>

<http://www2.niddk.nih.gov/Research/ScientificAreas/Obesity/ClinicalStudies/AHEAD.htm>

OMS – Estatísticas Mundiais de Saúde 2012. Disponível em http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012/en/index.html. Acesso em 25/05/2013.