

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**ROSA CAMILA LUCCHETTA**



**REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DE MEDICAMENTOS  
ANTI-OBESIDADE**

**CURITIBA**

**2016**

ROSA CAMILA LUCCHETTA



**REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DE MEDICAMENTOS  
ANTILOBESIDADE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Cassyano Januário Correr

CURITIBA

2016

Lucchetta, Rosa Camila  
Revisão sistemática e metanálise de medicamentos antiobesidade / Rosa Camila Lucchetta -  
Curitiba, 2016.  
189 f. : il. ; 30 cm

Orientador: Professor Dr. Cassyano Januário Correr  
Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de  
Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. 2016.

Inclui bibliografia

1. Obesidade. 2. Perda de peso. 3. Resultado do tratamento. 4. Prática clínica baseada em  
evidências. I. Correr, Cassyano Januário. II. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

CDD 616.398

# TERMO DE APROVAÇÃO

**ROSA CAMILA LUCCHETTA**

Título: **"REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DE  
MEDICAMENTOS ANTI-OBESIDADE"**

Dissertação aprovada como requisito parcial para a obtenção de grau de Mestre, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Paraná, área de concentração Insumos, medicamentos e correlatos.

  
Prof. Dr. Cassyano Januário Corrêa  
Orientador

  
Prof. Dra. Rosana Bento Radominski  
Universidade Federal do Paraná

  
Prof. Dra. Astrid Wiens Souza  
Universidade Federal do Paraná

Curitiba, 25 de fevereiro de 2016.

## AGRADECIMENTOS

Esta dissertação de mestrado é resultado não apenas de dois anos de dedicação, mas da contribuição de muitas pessoas que cruzaram o meu caminho, exemplos a serem seguidos, que me ensinaram, motivaram e influenciaram em minhas decisões. Mencionar todas essas pessoas tornaria essa seção extensa demais, porém não posso deixar de registrar minha gratidão a algumas delas.

À minha mãe, *Dorcas Lucchetta*, que não mediu esforços em toda a minha vida para me proporcionar uma educação melhor do que as estatísticas indicavam que eu teria e me apoiou nas decisões acadêmicas, mesmo que a maioria delas nos distanciasse fisicamente.

À *Prof. Dr. Patricia Mastroianni*, que durante cinco anos de iniciação científica me apresentou a nobreza do cientista: contribuir para a construção de conhecimento de relevância social, de forma responsável e ética.

Aos amigos, colegas que tenho orgulho de dividir a profissão e família que formei em Curitiba, que cada um ao seu modo influenciou em minha decisão de permanecer nesta cidade: *Alexandra Czepula, Antonio Mendes, Bianca Cata Preta, Bruno Riveros, Fernanda Vilela, Inajara Rota, Livia Lopes, Natália Lombardi, Rangel Godoy, Rayana Kaminski, Thais Souza, Thamires Bassalobre, Wallace Bottacin e Walleri Reis*. Sou eternamente grata ao apoio, colaborações, companhia, risadas, discussões, reflexões, incentivos, broncas ou troca de conhecimentos.

Aos *Prof. Dr. Roberto Pontarolo* e *Prof. Dr. Fernando Fernandez-Llimós* pelo inestimável apoio científico.

Ao *Prof. Dr. Cassyano Correr* pela oportunidade de integrar o LASCES, um grupo que me fascinou pelo domínio dos métodos relacionados à avaliação de tecnologia em saúde e pela excelência na condução de estudos com este fim.

Aos *Prof. Dr. Cassyano Correr, Prof. Dr. Astrid Wiens* e *Prof. Dr. Rosana Radominski* pelas contribuições e valiosas considerações durante a arguição de defesa desta dissertação.

Ao meu surfista favorito, *Adam Stamm*, pelo companheirismo, apoio e amor tão importantes para manter minha motivação nesta reta final do trabalho.

Registro ainda, meus agradecimentos, à Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Ensino Superior (CAPES) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro (projeto nº 401098/2013-3, bolsa nº 380343/2015-0).

## RESUMO

**Antecedentes:** A farmacoterapia antiobesidade ainda é alvo de amplo debate científico e político; não por acaso, já que há pouca confiabilidade tanto no âmbito dos estudos primários, quanto secundários, seja pelo reduzido tamanho amostral, elevada heterogeneidade e/ou baixa qualidade metodológica. Uma avaliação completa entre literatura existente sobre estudos primários e secundários é capaz de levantar recomendações para futuras pesquisas e também de fornecer resultados confiáveis relativos à eficácia e segurança. **Objetivos:** Avaliar a eficácia, segurança e relação risco-benefício de anfepramona (dietilpropiona), femproporex e mazindol. **Métodos:** Para isso revisão sistemática de estudos primários, seguida de metanálises diretas, de múltiplos tratamentos (MTC) e análise multicritério de risco-benefício foram conduzidas. Medline (via Pubmed), SCOPUS, Scielo e *Directory of Open Access Journals* foram pesquisadas desde a data de inserção até março de 2016. Modelo de efeitos randômicos foi escolhido para realização da metanálise direta e heterogeneidade foi avaliada pelo método do  $I^2$ , associado ao valor de p. Para as comparações de múltiplos tratamentos, modelo de efeitos randômicos bayesiano foi utilizado, sendo fixado o placebo como comparador. Análises multicritério de risco-benefício utilizaram modelo de simulações de Monte Carlo, sendo realizadas segundo modelo estocástico. **Resultados:** De 739 publicações identificadas, 25 foram incluídas nas metanálises. A avaliação global da Cochrane resultou em 19 estudos com alto risco de viés e seis com risco incerto. Devido à falta de informação em estudos primários, metanálise direta só foi possível para avaliação de anfepramona, mazindol, comparados ao placebo. Anfepramona apresentou redução de peso corporal maior do que placebo tanto para tratamento de curta-duração (< 180 dias) diferença entre médias (DM) -1.281 kg (IC 95%: -1.538; -1.024),  $I^2$ : 0.0% (p = 0.379), quanto para tratamentos de longa-duração ( $\geq$  180 dias) DM de -6.518 kg (IC 95%: -8.419; -4.617),  $I^2$ : 0.0% (p = 0.719). Apenas estudos de longa-duração reportaram eficácia segundo redução de circunferência abdominal, redução de 5% e 10% do peso corporal, confirmando a eficácia de anfepramona superior ao placebo. Mazindol apresentou redução de peso corporal superior ao placebo DM -1.721 kg (IC 95%: -2.164; -1.278),  $I^2$ : 0.9% (p = 0.388) em tratamento de curta-duração. Desfechos metabólicos foram pobremente reportados, inviabilizando as metanálises. Segundo análise qualitativa, reações adversas graves foram identificadas apenas nos relatos de caso, em detrimento dos ensaios clínicos. MTC corroboram com metanálises diretas referentes à superioridade de eficácia para anfepramona em tratamento de longa-duração e anfepramona e mazindol em tratamentos de curta-duração. Análises de risco-benefício variaram a depender da duração do tratamento e do conjunto de desfechos escolhidos. **Conclusões:** Tanto pelo predomínio de alto risco de viés e ausência de desfechos importantes para a avaliação da terapia antiobesidade, os medicamentos avaliados não apresentaram evidências suficientes para confirmar sua eficácia para o tratamento da obesidade. No entanto, não foram identificados dados de segurança robustos que corroborem com sua retirada do mercado. Ensaios clínicos randomizados futuros poderiam realizar mais análises do tipo fármaco contra fármaco, com reporte dos desfechos mudança de circunferência abdominal, mudança de peso corporal, participantes com 5% e 10% de redução de peso e biomarcadores metabólicos (pressão arterial, lipídios e glicídios), ao longo de 3, 6, 9 e 12 meses.

**Palavras-chave:** Obesidade; Perda de peso; Resultado do Tratamento; Prática Clínica Baseada em Evidências.

## ABSTRACT

**Background:** Anti-obesity pharmacotherapy remains the main subject of disagreement among specialists, not only in the scientific field but also in the regulatory market. This is probably due to small sample size, high level of heterogeneity and low methodological quality. A thorough assessment of the existing literature (primary and secondary studies) can generate recommendations for future research and also provide reliable findings related to efficacy and safety. **Objectives:** To evaluate efficacy, safety and risk-benefit ratio of anfepramone (diethylpropion), femproporex and mazindol. **Methods:** We systematically reviewed primary studies and followed our review with direct meta-analysis, mixed treatment comparison (MTC), and multi-criteria benefit-risk assessment. Medline (via Pubmed), SCOPUS, Scielo and Directory of Open Access Journals were searched until Mar 2016. Random effect models were chosen to perform direct meta-analysis and heterogeneity was explored through  $I^2$  associated to p-value. For MTC, a random effect model was used, specifically fixed placebo as baseline treatment. Multi-criteria assessments were run through the Markov Chain Monte Carlo (stochastic model) method. **Results:** It was identified 739 publications, being 25 included in meta-analysis. The global evaluation of Cochrane resulted in 19 studies with high level of bias and six with uncertain risk. Due to lack of information in primary studies, direct meta-analysis was conducted only to diethylpropion and mazindol, both compared to placebo. Diethylpropion showed higher loss of weight compared to placebo in the short-term (< 180 days) mean difference (MD) -1.281 kg (CI 95%: -1.538; -1.024),  $I^2$ : 0.0% (p = 0.379) and long-term ( $\geq$  180 days) MD -6.518 kg (CI 95%: -8.419; -4.617),  $I^2$ : 0.0% (p = 0.719). Only studies with long-term follow-up reported efficacy in terms of abdominal circumference and reductions of 5% and 10% of body weight. Their results corroborated diethylpropion efficacy greater than placebo. Mazindol showed a loss of weight greater than placebo MD -1.721 kg (CI 95%: -2.164; -1.278),  $I^2$ : 0.9% (p = 0.388) in the short term; metabolic outcomes were poorly described, preventing meta-analysis. According to qualitative assessment, major adverse reactions were reported only in case reports, not being described in clinical trials, what in turns presented only moderate and minor adverse reactions. MTC corroborated the direct meta-analysis concerning the superiority of efficacy for diethylpropion in long-term and diethylpropion and mazindol in short-term. Risk-benefit assessment results varied according to treatment duration and outcomes chosen. **Conclusions:** Considering the high level of risk of bias and absence of important outcomes for anti-obesity therapy assessment, there is not enough evidence to support the effectiveness of the drugs evaluated do not have enough evidence to support their effectiveness on the treatment of obesity. However, the data do not justify their withdrawal from the market. Future randomized clinical trials should explore comparisons among active drugs (head-to-head), reporting changes in abdominal circumference, body weight change, loss of 5 and 10% of body weight and also in metabolic biomarkers (blood pressure, lipids and glucose) throughout 3, 6, 9 and 12 months.

**Keywords:** Obesity; Weight loss; Treatment Outcome; Evidence-Based Practice.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Inibidores de apetite no Brasil.....	28
Figura 2. Fluxograma do processo de seleção dos estudos da <i>overview</i> de revisões sistemáticas.....	43
Figura 3. Fluxograma do processo de seleção dos estudos da revisão sistemática de estudos primários.....	56
Figura 4. Gráfico de risco de viés nos ensaios clínicos randomizados.....	61
Figura 5. Classificações de índices de aceitabilidade para PLAcébo, ANFepramona e MAZindol: tratamentos de curta-duração.....	73
Figura 6. Classificações de índices de aceitabilidade para PLAcébo, ANFepramona, FEMproporex e MAZindol: tratamentos de longa-duração. ....	74



## LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Classificação índice de massa corporal. ....	16
Quadro 2. Histórico dos medicamentos antiobesidade, segundo autoridade reguladora. ....	19
Quadro 3. Medicamentos antiobesidade aprovados pela Anvisa, EMA e/ou FDA, segundo mecanismo de ação, posologia e reações adversas comuns e graves. ....	23
Quadro 4. Etapas de uma revisão sistemática.....	31
Quadro 5. Análises de risco-benefício segundo número de tratamentos e critérios.....	34
Quadro 6. Medidas de efeito e métodos estatísticos, segundo tipo de dado.....	40
Quadro 7. Critérios avaliados, segundo duração e alternativas terapêuticas e estudos. ....	72

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Risco em 10 anos de desenvolvimento de comorbidades relacionadas à obesidade, em profissionais de saúde.....	14
Tabela 2. Características dos estudos incluídos na <i>overview</i> de revisões sistemáticas. ....	45
Tabela 3. Redução de peso com medicamentos antiobesidade, segundo revisões sistemáticas. ...	51
Tabela 4. Mudança de pressão arterial sistólica e diastólica com medicamentos antiobesidade, segundo revisões sistemáticas. ....	53
Tabela 5. Segurança dos medicamentos antiobesidade, segundo revisões sistemáticas. ....	54
Tabela 6. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática de estudos primários. ....	58
Tabela 7. Resumo dos achados: eficácia, segurança e desfechos metabólicos. ....	65
Tabela 8. Resumo dos achados: reações adversas a medicamentos. ....	67
Tabela 9. Metanálises de rede: mudança do peso corporal em tratamentos de curta-duração. ....	69
Tabela 10. Metanálises de rede: segurança e tolerabilidade em tratamentos de curta-duração. ....	69
Tabela 11. Metanálise de rede: reações adversas em tratamentos de curta-duração. ....	70
Tabela 12. Metanálises de rede: eficácia em tratamentos de longa-duração.....	71
Tabela 13. Metanálises de rede: eficácia e segurança em tratamentos de longa-duração. ....	71

## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

# – Número

Abeso – Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

DM – Diferença entre as médias

DMT2 – Diabetes mellitus tipo 2

DOAJ – *Directory of Open Access Journals*

ECR – Ensaio clínico randomizado/ Ensaios clínicos randomizados

EMA – *European Medicines Agency*

EUA – Estados Unidos da América

FDA – *Food and Drug Administration*

I<sup>2</sup> – Teste de Inconsistência de Higgins

IC – Intervalo de Confiança

ICr – Intervalo de Credibilidade

IMC – Índice de massa corporal

ITT – *Intention-to-treat* (Intenção de tratar)

MTC – *Mixed Treatment Comparisons* (Comparação de múltiplos tratamentos)

NOO SEF – *National Obesity Observatory Standard Evaluation Framework*

OR – *Odds Ratio* (Razão de Chance)

PICOS – *Population, Intervention, Comparators, Outcomes, Study design*

PRISMA – *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*

qd – *Quaque die* (Ao dia)

qid – *Quater in die* (Quatro vezes ao dia)

R-AMSTAR – *Revised assessment of multiple systematic reviews*

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

RP – Risco potencial (*Hazard ratio*)

RR – Risco relativo

RRR – Redução de risco relativo ou Diferença de risco

RS – Revisão sistemática/ Revisões sistemáticas

SMAA – *Stochastic Multi-criteria Acceptability Analysis* (Análise Multicritério Estocástica de Aceitabilidade)

tid – *Ter in die* (Três vezes ao dia)

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>13</b>
2.1	OBJETIVO GERAL	13
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
<b>3</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>14</b>
<b>3.1</b>	<b>OBESIDADE</b>	<b>14</b>
3.1.1	IDENTIFICAÇÃO E CLASSIFICAÇÃO	15
3.1.2	TRATAMENTO	17
<b>3.2</b>	<b>SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS</b>	<b>29</b>
3.2.1	REVISÃO SISTEMÁTICA	29
3.2.2	METANÁLISE	31
<b>4</b>	<b>MÉTODOS</b>	<b>35</b>
<b>4.1</b>	<b>OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS</b>	<b>35</b>
4.1.1	FONTES DE INFORMAÇÃO E BUSCA	35
4.1.2	SELEÇÃO DOS ESTUDOS	36
4.1.3	EXTRAÇÃO DE DADOS, AVALIAÇÃO DE QUALIDADE E SÍNTESE DOS RESULTADOS	36
<b>4.2</b>	<b>REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS PRIMÁRIOS</b>	<b>38</b>
4.2.1	FONTES DE INFORMAÇÃO E BUSCA	38
4.2.2	SELEÇÃO DOS ESTUDOS	38
4.2.3	PROCESSO DE EXTRAÇÃO DE DADOS E LISTA DE DADOS	39
4.2.4	DESFECHOS AVALIADOS	39
4.2.5	RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS INDIVIDUAIS	39
4.2.6	METANÁLISES DIRETAS	39
4.2.7	COMPARAÇÃO DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS	40
4.2.8	ANÁLISES DE RISCO-BENEFÍCIO	41
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>42</b>
<b>5.1</b>	<b>OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS</b>	<b>42</b>
5.1.1	SELEÇÃO DOS ESTUDOS	42
5.1.2	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS	43
5.1.3	AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS E SEUS ESTUDOS INCLUÍDOS	48
5.1.4	RESUMO DOS PRINCIPAIS DESFECHOS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS	49
<b>5.2</b>	<b>REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS PRIMÁRIOS</b>	<b>55</b>
5.2.1	SELEÇÃO DOS ESTUDOS	55
5.2.2	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS	56
5.2.3	RISCO DE VIÉS NOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS	61
5.2.4	SÍNTESE DOS RESULTADOS	62
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>75</b>

<b>6.1</b>	<b>IMPORTÂNCIA PARA A TOMADA DE DECISÃO .....</b>	<b>75</b>
<b>6.2</b>	<b>IMPORTÂNCIA PARA A PESQUISA .....</b>	<b>77</b>
<b>6.3</b>	<b>LIMITAÇÕES DA <i>OVERVIEW</i> DE REVISÕES SISTEMÁTICAS .....</b>	<b>80</b>
<b>6.4</b>	<b>LIMITAÇÕES DA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS PRIMÁRIOS.....</b>	<b>81</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>82</b>
<b>7.1</b>	<b><i>OVERVIEW</i> DE REVISÕES SISTEMÁTICAS .....</b>	<b>82</b>
<b>7.2</b>	<b>REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS PRIMÁRIOS .....</b>	<b>82</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>84</b>
	<b>ANEXOS .....</b>	<b>180</b>
	<b>APÊNDICES .....</b>	<b>100</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Aproximadamente 39% dos adultos apresentavam sobrepeso ou obesidade, em 2014 e, portanto, estavam sujeitos às comorbidades associadas como diabetes melitus tipo 2 (DMT2), hipertensão, doença arterial coronariana e ainda à elevada mortalidade <sup>1</sup>.

Além da prevenção de sobrepeso e obesidade por meio de mudança de estilo de vida, preconiza-se o tratamento, seja ele comportamental, dietético, farmacológico ou cirúrgico, visando à redução de peso e dos fatores de risco associados <sup>2</sup>. Opções farmacológicas são estudadas e estão disponíveis no mercado desde a década de 1950. Apesar do longo histórico, a farmacoterapia ainda é alvo de amplo debate científico e político: a começar pela questionável segurança e efetividade, dado que nestes quase 70 anos muitos medicamentos tiveram o registro cancelado pelas principais agências de regulação devido ao aumento da incidência de desordens psiquiátricas, cardíacas, dentre outros eventos atribuídos ao uso terapêutico ou abusivo de rimonabanto, fenfluramina, sibutramina, entre outros <sup>3</sup>. Ainda, na carência de opções seguras e efetivas (> 5% de redução de peso em seis meses) e por se tratar de um mercado altamente rentável, surgem opções *off-label* tais como exenatida e canaglifozina <sup>4</sup>. O mercado global de fármacos antiobesidade deve ter um crescimento anual a uma taxa de 39,45% durante o período 2014-2019 <sup>5</sup>.

Um olhar mais atento sobre o panorama atual do status regulatório dos medicamentos antiobesidade demonstrará que há muitas divergências entre Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *Food and Drug Administration* (FDA) e *European Medicines Agency* (EMA). Enquanto EMA recomenda a aprovação de apenas naltrexona+bupropiona, orlistate e liraglutida, FDA autoriza além destas três medicamentos, outros seis, a saber: anfepramona (dietilpropiona), benzfetamina, fendimetrazina, fentermina, fentermina+topiramato e lorcaserina <sup>6</sup>.

Uma explicação plausível para as diferentes práticas de autorização entre estas duas agências pode estar associada com a baixa qualidade dos estudos primários e secundários publicados. Embora diferenças entre FDA e EMA relativas ao processo de autorização existirem, ambos são fortemente dependentes da qualidade dos ensaios clínicos randomizados (ECR) <sup>7,8</sup>. Descontinuação de tratamento, pequeno tamanho amostral, baixa qualidade metodológica e alto nível de heterogeneidade nas metanálises são as limitações mais comuns <sup>9-11</sup>. Fabricatore et al. <sup>10</sup>, em uma revisão sistemática (RS) incluindo 24 ECR identificaram taxas de descontinuação de tratamento elevadas (34,9%, 28,6%, 28,3% e 35,1%, respectivamente, nos grupos placebo, orlistate, sibutramina e rimonabanto,  $p < 0,0001$ ), com

descontinuação não relacionada a reações adversas (por exemplo, perda durante o acompanhamento, retirada consentida), sendo o maior contribuinte para a taxa total. Arterburn et al. 2004<sup>9</sup>, em uma RS incluindo 29 ECR identificaram apenas um ensaio envolvendo mais de 1.000 pacientes; e apenas um ensaio que realizou uma forma superior de imputação de regressão para os dados faltantes. Chilton et al.<sup>11</sup> identificaram heterogeneidade na maioria das metanálises por eles conduzidas; os autores sugerem que a elevada heterogeneidade se deu, em parte, a grande variedade de qualidade metodológica dos estudos incluídos na metanálises.

Uma RS seguida de metanálises sintetizou diversos resultados de eficácia e segurança de ECR e controlados dos medicamentos sibutramina, fluoxetina, sertralina, fentermina, anfepramona, zonisamida, topiramato e orlistate, comparando a perda de peso promovida pelo tratamento farmacoterapêutico associado à dieta versus a redução de peso oriunda da dieta somente. Concluiu-se que a sibutramina, orlistate, fentermina, bupropiona e topiramato promovem modesta redução de peso em comparação à reeducação alimentar por até 6 meses de tratamento, além de causarem reações adversas gastrintestinais, cardiovasculares e neurológicas em diferentes graus em relação ao placebo<sup>12</sup>. As principais limitações dessa análise residem no curto prazo de acompanhamento dos ensaios clínicos incluídos e a falta de análises por subgrupos populacionais, o que limita o uso dos resultados na clínica haja vista a heterogeneidade populacional dos obesos e indivíduos com sobrepeso<sup>12</sup>.

Recente estudo publicado no *Health Technology Assessment* avaliou a eficácia e custo-efetividade dos medicamentos utilizados no tratamento da obesidade e sobrepeso sob a perspectiva do sistema de saúde da Inglaterra<sup>13</sup>. O resultado indicou que todos os medicamentos antiobesidade avaliados são mais eficazes que o placebo. Um ranqueamento entre eles não foi possível em virtude da inconsistência entre os resultados da comparação de múltiplos tratamentos (do inglês *mixed treatment comparison*, MTC) e os da metanálises direta. Com relação aos anorexígenos, poucos estudos estão disponíveis.

Percebe-se, assim, a importância da condução de estudos primários e secundários de baixo risco de viés, permitindo a fundamentação de decisões políticas para regulação sanitária de medicamentos e em última instância da prática clínica. Assim, o presente estudo teve por objetivo avaliar a eficácia e segurança de anfepramona, femproporex e mazindol, por meio de uma RS seguida de metanálises.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Avaliar a eficácia e segurança de anfepramona, femproporex e mazindol, nos tratamentos de curta e longa-duração de sobrepeso e obesidade.

### 2.2 Objetivos específicos

- Conduzir *overview* de revisões sistemáticas que avaliem a eficácia e segurança de medicamentos antiobesidade;
- Conduzir revisão sistemática de estudos primários que avaliem a eficácia e segurança de anfepramona, femproporex e mazindol;
- Sintetizar na forma de metanálises diretas e indiretas as evidências disponíveis de eficácia e segurança de anfepramona, femproporex e mazindol;
- Realizar análise de risco-benefício de anfepramona, femproporex e mazindol, utilizando modelo estocástico.



### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 Obesidade

Sobrepeso e obesidade são condições correspondentes ao excesso de tecido adiposo, sendo classificadas segundo o índice de massa corporal (IMC), respectivamente, IMC 25 a 29.9 kg/m<sup>2</sup> e IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>. O IMC é calculado a partir do peso corporal de um indivíduo (em quilogramas), dividido pelo quadrado de sua altura (em metros). A prevalência da obesidade entre adultos no mundo, de acordo com o *Global Health Observatory*, entidade da Organização Mundial da Saúde, era de cerca de 39%, em 2014 <sup>1</sup>.

Obesidade está associada a diversos fatores de risco cardiovasculares, incluindo DM2, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemias <sup>14,15</sup>. Em estudo realizado por Field et al. envolvendo 123.750 indivíduos, observa-se a probabilidade de desenvolvimento de diversas comorbidades associadas à obesidade, durante 10 anos (1986-1996) (Tabela 1). É expressivo aumento da probabilidade de desenvolvimento de diabetes em IMC ≥ 35.0 (obesidade classe II). Em adição, diversos estudos têm identificado a associação de obesidade com osteoartrite, cálculo biliar <sup>16</sup>, doença hepática gordurosa não alcoólica <sup>17,18</sup>, apnea do sono <sup>19,20</sup> e depressão <sup>21,22</sup>.

**Tabela 1. Risco em 10 anos de desenvolvimento de comorbidades relacionadas à obesidade, em profissionais de saúde.**

	Odds ratio ajustado (IC 95%)				
	Diabetes	Hipertensão	Colesterol elevado	Câncer de cólon	Doença cardíaca
<b>Mulheres (n = 77,690)</b>					
IMC entre 30.0 e 34.9	10.0 (8.4-11.8)	2.1 (1.9-2.2)	0.9 (0.9-1.0)	1.3 (1.0-1.7)	1.5 (1.3-1.7)
IMC ≥ 35.0	17.0 (14.2-20.5)	2.3 (2.1-2.6)	0.7 (0.6-0.7)	1.8 (1.3-2.6)	1.5 (1.3-1.8)
<b>Homens (n = 46,060)</b>					
IMC entre 30.0 e 34.9	11.2 (9.3-13.6)	2.7 (2.4-3.0)	1.2 (1.1-1.3)	1.7 (1.2-2.4)	2.0 (1.7-2.3)
IMC ≥ 35.0	23.4 (19.4-33.2)	3.0 (2.3 – 3.9)	1.3 (1.1-1.6)	1.3 (0.5-3.2)	2.2 (1.5-3.1)

IMC indica índice de massa corporal; IC: intervalo de confiança.

<sup>a</sup> Ajustado para idade, tabagismo e etnia.

Adaptado de Field AE, Coakley EH, Must A, et al. Arch Intern Med. 2001;161(13):1581-1586.

Pelo exposto, pode-se deduzir o quanto a obesidade e suas complicações oneram o sistema de saúde: Finkelstein et al., em estudo realizado nos Estados Unidos da América (EUA), identificaram que em 2006, gastos médicos em pacientes com obesidade foram 41.5%

maior do que gastos em pacientes com peso normal, resultando em uma diferença anual per capita de US\$ 1429<sup>23</sup>.

### **3.1.1 Identificação e classificação**

Algumas medidas de triagem são sugeridas para a identificação e encaminhamento precoce de pacientes com risco para o desenvolvimento de obesidade e comorbidades associadas, para educação e tratamento, se necessário. Para isso, recomenda-se a medida do peso, altura e cálculo do IMC, no mínimo anualmente, bem como a medida da circunferência abdominal naqueles indivíduos com IMC entre 25 kg/m<sup>2</sup> e 35 kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso, obesidade I e II). No entanto, apesar da facilidade de mensuração (IMC e circunferência abdominal), Bardia et al. identificaram que apenas 20,0% dos obesos atendidos na atenção primária dos EUA tinham diagnóstico ou tratamento para obesidade<sup>24</sup>.

#### **3.1.1.1 Índice de massa corporal**

O IMC é utilizado como medida de classificação da obesidade por correlacionar-se à massa de gordura corporal melhor do que o peso corporal<sup>25</sup>. No entanto, o IMC pode sobrestimar o nível de gordura em indivíduos com elevada proporção de massa muscular, tais como atletas ou fisiculturistas e subestimar em indivíduos com perda de massa muscular devido à idade. Ponto de corte para asiáticos são diferentes quando comparados a caucasianos, negros e hispânicos, sendo recomendada modificação pela Organização Mundial da Saúde<sup>25</sup>.

O IMC é calculado a partir do peso (em quilogramas) dividido pelo quadrado da altura (em metros). Desta forma, para indivíduos caucasianos, hispânicos e negros a classificação é como indicada no Quadro 1.

**Quadro 1. Classificação índice de massa corporal.**

	<b>Classificação</b>	<b>IMC (kg/ m<sup>2</sup>)</b>
	Baixo peso	<18.5
	Peso normal	≥18.5 a 24.9
	Sobrepeso	≥25.0 a 29.9
<b>Obesidade</b>	Classe I	≥30.0 a 34.9
	Classe II	≥35.0 a 39.9
	Classe III	≥40
<b>Asiáticos</b>	Sobrepeso	≥23.0 a 24.9
	Obesidade	≥ 25.0

A classificação baseia-se no risco de doença cardiovascular <sup>26</sup>. Ademais, é conhecida sua associação com o desenvolvimento de doença cardíaca isquêmica <sup>27</sup>, acidente vascular encefálico <sup>28</sup> e câncer <sup>29,30</sup>. Por consequência, mortalidade por todas as causas também tem forte relação com o índice: análise colaborativa que envolveu 57 estudos prospectivos e cerca de 900,000 indivíduos identificou menor mortalidade em IMC entre 22.5-25 kg/m<sup>2</sup> (peso normal) e a cada 5 kg/m<sup>2</sup> maior em IMC foi associada uma média de 30% maior na mortalidade global (risco potencial [RP] por 5 kg/m<sup>2</sup> 1.29 [IC 95% 1.27-1.32]) <sup>26</sup>.

### **3.1.1.2 Circunferência abdominal**

O IMC, por suas limitações relacionadas a não distinção entre massa de gordura corporal e massa magra, não é suficiente para identificação de indivíduos com risco para o desenvolvimento das condições supracitadas. Por esta razão, recomenda-se a avaliação da circunferência abdominal que além de demonstrar forte correlação com gordura visceral <sup>31</sup>, também tem forte associação positiva com mortalidade por todas as causas (homens: RP, 1.52 para circunferência abdominal de ≥110 vs <90 cm; IC 95%, 1.45-1.59; RP, 1.07 por 5-cm maior na circunferência abdominal; IC 95%, 1.06-1.08) e mulheres: RP, 1.80 para circunferência abdominal de ≥95 vs <70 cm; IC 95%, 1.70-1.89; RP, 1.09 por 5-cm maior na circunferência abdominal; IC 95%, 1.08-1.09) <sup>32</sup>.

A medida da gordura visceral pode ter mais significado do que a medida da circunferência abdominal. Entretanto, tomografia computadorizada - padrão ouro para a medição do volume de gordura visceral - imagem por ressonância magnética e ultrassonografia, são métodos caros e que podem ser inacessíveis em muitos níveis de atenção e regiões do mundo <sup>33,34</sup>.

Diretrizes do *American College of Cardiology*, *American Heart Association* e *The Obesity Society*, recomendam a mensuração da circunferência abdominal para indivíduos com IMC 25-34.9 kg/m<sup>2</sup> para prover informação adicional no risco, sendo desnecessária mensuração em pacientes com IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> por se esperar que a circunferência abdominal seja elevada, sem informação adicional. Os especialistas responsáveis pelas diretrizes consideram >102 cm para homens e >88 cm para mulheres como indicativo de risco cardiometabólico aumentado <sup>2</sup>.

### 3.1.2 Tratamento

Quando é identificado sobrepeso ou obesidade em um paciente, recomenda-se a avaliação e tratamentos dos fatores de risco para doenças cardiovasculares e comorbidades relacionadas à obesidade, além dos esforços para redução de peso. Sabe-se que a redução de peso produz muitos benefícios incluindo melhora de fatores de risco e prevenção de doenças <sup>35</sup>.

Com o intento de promover redução de peso, deve-se definir a meta para redução de peso (5%-10% de redução), avaliar a necessidade de mudanças em estilo de vida e definir estratégias. Dentre as opções terapêuticas, dispõe-se de intervenções em estilo de vida sozinhas ou combinadas a outras terapias, dieta, farmacoterapia e cirurgia.

As intervenções focadas em mudança de estilo de vida têm por objetivo sensibilizar o paciente para a importância de reeducação alimentar e de práticas de atividades físicas (200-300 minutos/ semana), tanto para redução, quanto manutenção do peso corporal considerado normal. Tais intervenções podem ser feitas por telefone, face a face, intervenções em grupo ou programas eletrônicos, que incluam um *feedback* personalizado ao paciente <sup>2</sup>.

Mudanças dietéticas, que compõem estratégias para mudança de estilo de vida, podem incluir prescrição de dieta de 1200-1500 kcal/ dia para mulheres e 1500-1800 kcal/ dia para homem; ou prescrição de dieta com déficit energético de 500-750 kcal/ dia comparado às necessidades energéticas diárias do indivíduo; ou ainda, prescrição de dietas com restrição de certos tipos de alimentos, tais como alimento com alto teor glicídico, alimentos com baixo

teor de fibra ou alimentos com alto teor de gordura. Preferencialmente este cuidado deve estar aliado às recomendações de um nutricionista <sup>2</sup>.

Farmacoterapia pode ser opção adicional às mudanças comportamentais para pacientes com IMC  $\geq 30$  kg/ m<sup>2</sup> ou  $\geq 27$  kg/ m<sup>2</sup> com pelo menos uma comorbidade relacionada à obesidade <sup>2</sup>.

Cirurgia bariátrica é recomendada para pacientes com IMC  $\geq 40$  kg/ m<sup>2</sup> ou  $\geq 35$  kg/ m<sup>2</sup> com comorbidades relacionadas à obesidade, que não tenham reduzido peso satisfatoriamente por meio de tratamento comportamental com ou sem farmacoterapia <sup>2</sup>.

### **3.1.2.1 Farmacoterapia**

*Endocrine Society, The European Society of Endocrinology, The Obesity Society*, em diretrizes publicadas em 2015, recomendam que mudanças dietéticas, prática de atividades físicas e mudanças comportamentais sejam incorporadas a todas as estratégias para redução de peso, combinadas ou não à farmacoterapia ou cirurgia bariátrica <sup>36</sup>.

Ao delinear a farmacoterapia, deve-se definir a meta: o desfecho ideal é o retorno do peso corporal normal, entretanto, esse cenário é geralmente irreal <sup>37</sup>. De modo geral, o sucesso do tratamento é mensurado pela redução de peso (5-10%) e melhora dos fatores de risco associados. Segundo Snow et al. (2005), uma redução do peso corporal basal de 5-10% é capaz de reduzir substancialmente o risco de diabetes <sup>38</sup>.

A escolha da farmacoterapia deve considerar primordialmente o perfil de eficácia e segurança do medicamento e perfil do paciente, no que tange principalmente às comorbidades. No quadro 2 apresenta-se o histórico dos medicamentos antiobesidade, segundo autoridade reguladora.

**Quadro 2. Histórico dos medicamentos antiobesidade, segundo autoridade reguladora.**

	Ano de aprovação	Ano de retirada
<b>Agência Nacional de Vigilância Sanitária</b>		
Anfepramona	1959	2011
Femproporex	1959	2011
Mazindol	1959	2011
<b>Orlistate</b>	<b>1998</b>	-
Rimonabanto	2007	2008
<b>Sibutramina</b>	<b>1993</b>	-
<b>Comissão das Comunidades Europeias/ European Medicines Agency</b>		
Anfepramona	1959	2000
<b>Bupropiona+naltrexona</b>	<b>2015</b>	-
Femproporex	1959	2000
<b>Liraglutida</b>	<b>2015</b>	-
Mazindol	1973	2000
<b>Orlistate</b>	<b>1998</b>	-
Rimonabanto	2006	2009
Sibutramina	1999	2010
<b>Food and Drug Administration</b>		
<b>Anfepramona</b>	<b>1959</b>	-
<b>Benzfetamina</b>	<b>1960</b>	-
<b>Bupropiona+naltrexona</b>	<b>2014</b>	-
Dexfenfluramina	1996	1997
<b>Fendimetrazina</b>	<b>1959</b>	-
Fenfluramina	1973	1997
<b>Fentermina</b>	<b>1959</b>	-
<b>Fentermina+topiramato</b>	<b>2012</b>	-
<b>Liraglutida</b>	<b>2014</b>	-
<b>Lorcaserina</b>	<b>2012</b>	-
Mazindol	1973	2007
<b>Orlistate</b>	<b>1999</b>	-
Rimonabanto	2006	2008
Sibutramina	1997	2010

Em destaque, aqueles sendo comercializados até o momento.

Fonte: Anvisa, EMA e FDA.

A mesma sociedade recomenda que em pacientes com hipertensão arterial sistêmica não controlada ou história de doença cardiovascular, opte-se por agentes não simpatomiméticos (p. ex. fentermina e anfepramona), tais como liraglutida e orlistate<sup>36</sup>.

Se a resposta terapêutica é considerada eficaz (redução de peso  $\geq 5\%$  do peso corporal em 3 meses) e segura, recomenda-se que a medicação seja continuada. Em caso contrário - redução de peso  $< 5\%$  em 3 meses e problemas de segurança e/ou tolerabilidade – recomenda-se substituição da medicação ou encaminhamento para outra abordagem terapêutica <sup>36</sup>.

Em pacientes com diabetes melitus tipo 2 que apresentam sobrepeso ou obesidade, sugere-se o uso de medicamentos antidiabéticos que tenham ações adicionais para promoção de redução de peso, tais como análogos de peptídeo do tipo glucagon 1 ou inibidores de cotransportador sódio-glicose 2, em adição à primeira linha terapêutica para diabetes melitus tipo 2, metformina <sup>36</sup>.

As diretrizes ainda fornecem recomendações sobre a escolha da farmacoterapia de comorbidades, com o objetivo de evitar o ganho de peso (p. ex. com o uso de determinando antiepilépticos, corticoides, antidepressivos) e/ou potencializar a redução de peso (p. ex. com o uso de fluoxetina, bupropiona, metformina, análogos de peptídeos do tipo glucagon 1, inibidores de cotransportador sódio-glicose 2) <sup>36</sup>. Tendo em vista que obesidade é uma doença associada com muitas outras, surgem alternativas *off-label*, tais como **metformina, exenatida, fluoxetina, sertralina, canaglifozina, dapaglifozina e empagliflozin** <sup>39,40</sup>. Canaglifozina, dapaglifozina e empaglifozina são inibidores de cotransportador sódio-glicose 2, que impedem a reabsorção de glicose pela via renal <sup>41,42</sup>. Análogos de receptor do tipo glucagon (exenatida e liraglutida) e inibidores de cotransportador sódio-glicose 2, são classes aprovadas para o tratamento do diabetes melitus tipo 2, que identificaram a redução de peso em pacientes com diabetes como desfecho secundário. Apenas **liraglutida** (inibidor de receptor do tipo glucagon) tem aprovação pela FDA para manutenção de peso e adjuvante em dietas hipocalóricas, haja vista a realização de dois estudos europeus multicêntricos, realizados com pacientes sem diabetes com o objetivo de avaliar a redução de peso <sup>43</sup>. Estudo realizado com **canaglifozina** em pacientes não diabéticos, obesos identificou pequena diferença entre tratamento e placebo (redução de peso 1.6% maior que placebo) <sup>40</sup>.

*Endocrine Society, European Society of Endocrinology e The Obesity Society* posicionam-se contra o uso *off-label* de medicamentos aprovados para outras condições de saúde com o único propósito de produzir redução de peso <sup>36</sup>, o que não é o caso dos medicamentos supracitados, tendo em vista que todos eles devem ser elegíveis como terapia de acordo com o perfil de comorbidades dos pacientes <sup>36,44</sup>. Em situações em que o uso da terapia *off-label* tem como único objetivo a redução de peso, o posicionamento contrário das sociedades é pertinente, considerando, principalmente, a falta de conhecimento sobre a segurança destes tratamentos em uma população diversa da avaliada nos ensaios clínicos.

Coorte de 46,021 pacientes, conduzida no Canadá, identificou que a frequência de reações adversas a medicamentos para uso *off-label* (19.7 por 10,000 pessoa-mês) foi maior do que para uso *on-label* (12.5 por 10,000 pessoa-mês) (risco potencial ajustado, 1.44; IC 95%: 1.30-1.60). Entretanto, uso *off-label* com forte evidência científica teve o mesmo risco para reações adversas que o uso *on-label* (risco potencial ajustado, 1.10, IC 95% 0.88 – 1.38) <sup>45</sup>, demonstrando assim a importância do uso *off-label* por profissionais experientes e pacientes bem instruídos sobre os possíveis riscos e benefícios, além da condução de estudos paralelos a estas práticas para produção de evidências científicas que corroborem com o uso seguro destas alternativas.

A segurança de medicamentos antiobesidade tem sido amplamente debatida, resultando no cancelamento do registro (FDA, EMA e/ou Anvisa) e/ou retirada voluntária pelas empresas farmacêuticas em função do aumento da incidência de distúrbios psiquiátricos, cardíacos ou respiratórios. É o caso de **rimonabanto**, **fenfluramina**, **dexfenfluramina**, **mefenorex**, **anfepiramona** (em comércio nos EUA), **femproporex**, **mazindol** e **sibutramina** (comercializada no Brasil) (Quadro 2) <sup>3,46</sup> (Quadro 3).

O mecanismo de ação da maioria dos fármacos antiobesidade *on-label* tem como alvo o apetite; exceção ao orlistate (inibidor de lipase pancreática). Medicamentos que promovem saciedade atuam primariamente nos neurônios do núcleo arqueado estimulando pró-opiomelanocortina, precursor polipeptídico que origina  $\alpha$ -MSH relacionado, entre outras funções, à regulação do apetite. Esta ação se dá por meio da inibição da recepção ou agentes de liberação de dopamina, serotonina ou noradrenalina. **Fentermina** (FDA) e **anfepiramona** (FDA), derivados anfetamínicos, são primariamente noradrenérgicas e possivelmente aminas simpatomimética dopaminérgica. **Lorcaserina** (FDA) é um agente serotoninérgico que estimula o receptor de serotonina do tipo 2c <sup>47</sup>. A combinação **fentermina+topiramato** (FDA e EMA) tem efeito sinérgico, entretanto não se sabe como topiramato potencializa supressão de apetite <sup>48</sup>. **Bupropiona** (FDA, EMA e Anvisa) é um inibidor da recepção de dopamina e noradrenalina que estimula neurônios pró-opiomelanocortina, que combinada à **naltrexona** (FDA, EMA e Anvisa) tem sua eficácia potencializada <sup>49</sup>. Análogos de peptídeo do tipo glucagon – **liraglutida** e **exenatida** (FDA, EMA e Anvisa) – também causam saciedade pela estimulação de neurônios pró-opiomelanocortina <sup>50</sup>. Dentre as opções aprovadas para tratamento da obesidade, orlistate é o único agente que não atua no sistema nervoso central, mas sim pelo bloqueio da absorção de 25 a 30% de gorduras <sup>51,52</sup>. **Rimonabanto** é um antagonista seletivo de receptor canabinoide, responsável pela regulação do apetite; se por um lado sua estimulação aumenta o apetite (p. ex. cannabis), por outro sua inibição reduz o



apetite e ingestão de alimentos, com subsequente redução de peso. Os derivados anfetamínicos (**fenfluramina**, **dexfenfluramina**, **anfepramona**, **fentermina** e **femproporex**), como já mencionado, são agentes simpatomiméticos, a maioria deles com mecanismo de ação pouco esclarecido. Mazindol, apesar de ser um anorexígeno não anfetamínico, apresenta mecanismo de ação similar a estes. **Sibutramina**, anorexígeno não anfetamínico, bloqueia a receptação de noradrenalina, serotonina e, em menor extensão, dopamina (Quadro 3).

**Quadro 3. Medicamentos antiobesidade aprovados pela Anvisa, EMA e/ou FDA, segundo mecanismo de ação, posologia e reações adversas comuns e graves.**

	Posologia	Reações adversas
<b>Fármacos noradrenérgicos</b>		
Anfepramona *	- liberação controlada: 75 mg, 1 vez ao dia, no meio da manhã; - liberação imediata: 25 mg, 3 vezes ao dia, 1 hora antes de cada refeição. Aprovado para uso de curta-duração.	- Comuns: aumento da pressão arterial, palpitações, eritema, urticaria, constipação, náusea, cólicas abdominais, vômito, boca seca, estimulação do sistema nervoso central, tontura, cefaleia, insônia, dor, visão embaçada, midríase, inquietação; - Graves: arritmia, cardiomiopatia, agranulocitose, leucopenia, isquemia cerebral, acidente cerebrovascular, psicose, hipertensão pulmonar, dependência.
Benzfetamina	- início: 25 a 50 mg, 1 vez ao dia; - manutenção: 25 a 50 mg, 1 a 3 vezes ao dia. Aprovado para uso de curta-duração.	- Comuns: aumento da pressão arterial, palpitações, taquiarritmia, urticaria, diarreia, náusea, gosto ruim, boca seca, estimulação do sistema nervoso central, tontura, cefaleia, insônia, tremor, depressão, síndrome de retirada, inquietação, mudanças na libido; - Graves: cardiomiopatia, psicose.
Bupropiona+ naltrexona	- início: 1 comprimido (90+8 mg), 1 vez ao dia, pela manhã, por 1 semana; então 1 comprimido, 2 vezes ao dia, pela manhã e noite, por 1 semana; então 2 comprimidos pela manhã e 1 comprimido à noite na terceira semana. - manutenção: a partir da quarta semana, 2 comprimidos, 2 vezes ao dia (360+32 mg).	- Comuns: constipação, diarreia, náusea, vômito, boca seca, tontura, cefaleia, insônia e ansiedade; - Graves: hipertensão, aumento da frequência cardíaca, infarto do miocárdio, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, hipoglicemia, colelitíase, hematoquezia, hepatotoxicidade, anafilaxia, desordem hipersensibilidade tardia, prolapso de disco intervertebral, amnesia, convulsão, glaucoma de ângulo fechado, depressão, mania, sintoma psiquiátricos, ideação suicida, desordens infecciosas de rim, aumento da creatinina sérica, pneumonia.
Femproporex*	- 25 mg, 1 vez ao dia, pela manhã. Aprovado para uso de curta-duração.	- Comuns: tontura, tremor, insônia, cefaleia, calafrios, palidez ou rubor das faces, boca

		seca, gosto metálico na boca, náusea, vômito, diarreia, câimbras abdominais; - Graves: irritabilidade, reflexos hiperativos, fraqueza, tensão, confusão, ansiedade, palpitação, arritmia cardíaca, dor anginal, hipertensão ou hipotensão, colapso circulatório, alteração da libido.
Fendimetrazina	- liberação controlada: 105 mg, 1 vez ao dia, 30 a 60 minutos antes do lanche da manhã; - liberação imediata: 35 mg, 2 a 3 vezes ao dia, 1 hora antes das refeições; máximo 70 mg, 3 vezes ao dia. Aprovado para uso de curta-duração.	- Comuns: aumento da pressão arterial, palpitações, taquicardia, rubor, sudorese, urticaria, constipação, diarreia, náusea, boca seca, tontura, cefaleia, insônia, tremor, agitação, nervoso, irritação, inquietação, disúria, aumento da frequência urinária, diminuição da libido; - Graves: desordem valvar cardíaca, isquemia do miocárdio, rabdomiólise, hipertensão pulmonar primária.
Fentermina	- Comprimidos: 37.5 mg, 1 vez ao dia, 1 a 2 horas antes do café da manhã; - Cápsulas: 15 a 30 mg, 1 vez ao dia, 2 horas antes do café da manhã; - Comprimidos desintegráveis: 15 a 30 mg dissolvidos na língua, 1 vez ao dia, pela manhã com ou sem alimento. Aprovado para uso de curta-duração.	- Comuns: boca seca, nervoso, insônia, irritação; - Graves: cardiomiopatia, desordem valvar cardíaca, hemorragia cerebral, isquemia cerebral, desordens psiquiátricas, hipertensão pulmonar primária.
Fentermina+ topiramato	- início: 3.75+23 mg, uma vez ao dia por 14 dias; - manutenção: 7.5 +46 mg, 1 vez ao dia por 12 semanas. Aprovado para uso de longa-duração.	- Comuns: constipação, sabor alterado, boca seca, tontura, insônia, parestesia, nasofaringite, infecção respiratória superior; - Graves: Convulsão, glaucoma de ângulo fechado, miopia, comportamento suicida, hipohidrose.
Mazindol*	- 1 mg, 1 vez ao dia, com as refeições; dose máxima 3 mg, 3 vezes ao dia.	- Comuns: boca seca, taquicardia, nervosismo ou inquietude, insônia; - Graves: confusão ou depressão, erupções

	Aprovado para uso de curta-duração.	cutâneas ou urticárias (reações alérgicas).
Sibutramina	- 10 mg, 1 vez ao dia, com ou sem alimento; dose máxima recomendada 15 mg. Aprovado para uso de longa-duração (até 2 anos).	- Comuns: boca seca, anorexia, constipação, cefaleia, insônia, aumento do apetite, náusea, dispepsia, dor abdominal, alteração do paladar, tosse, tontura, síndrome similar à gripe, diaforese, reações alérgicas, sede. - Graves: distúrbios auditivos, taquicardia, dor torácica, hipertensão arterial, palpitação, vasodilatação, eritema, dismenorreia, gastrite, monilíase vaginal, função hepática anormal, lombalgia, artralgia, fraqueza, cervicalgia, mialgia, parestesia, distúrbios articulares, tenosivonite, faringite, rinite, sinusite, ansiedade, nervosismo, depressão, estimulação do SNC, sonolência, labilidade emocional.
<b>Agonista de receptor GLP-1</b>		
Liraglutida	- início: 0.6 mg, subcutâneo, 1 vez ao dia; aumento semanal com incrementos de 0.6 mg/dia até dose máxima de 3 mg.	- Comuns: hipoglicemia, constipação, diminuição no apetite, diarreia, indigestão, náusea, vômito, cefaleia, infecção respiratória superior. - Graves: câncer de mama, hiperplasia de células C da tiroide, carcinoma medular da tiroide, carcinoma papilar da tiroide, colecistite, colelitíase, câncer colorretal, câncer pancreático, pancreatite, anafilaxia, ideação suicida, insuficiência renal aguda, angioedema.
<b>Agonista de receptor de serotonina-2C</b>		
Lorcaserina	- 10 mg, 2 vezes ao dia. Aprovado para uso de longa-duração.	- Comuns: náusea, tontura, cefaleia, nasofaringite, fadiga; - Graves: desordem valvar cardíaca, hipoglicemia em pacientes com DMT2, ideação suicida, síndrome serotoninérgica.
<b>Inibidor de lipase pancreática</b>		
Orlistate	- 120 mg, 3 vezes ao dia, durante ou	- Comuns: desconforto abdominal, dor

	<p>dentro de 1 hora após refeições contendo gordura;</p> <p>- preparações isentas de prescrição médica (EUA): 60 mg, 3 vezes ao dia, durante ou dentro de 1 hora após refeições contendo gordura.</p> <p>Aprovado para uso de longa-duração.</p>	<p>abdominal, urgência fecal, aumento da frequência de defecação, esteatorreia;</p> <p>- Graves: insuficiência hepática, nefropatia por oxalato com insuficiência renal.</p>
--	--	--

\* Anfepramona, femproporex e mazindol, apesar de possuírem aprovação para tratamento da obesidade pela Anvisa (RDC n. 50/ 2014), não possuíam registros na Anvisa, e conseqüentemente comércio no Brasil, até a redação dessa dissertação.

Fonte: Bula dos fabricantes, Micromedex, Lexi-Comp Manole.

### **3.1.2.2 Inibidores de apetite no Brasil**

Por muitos anos, o Brasil foi mencionado como um dos maiores consumidores de inibidores de apetite do mundo com evidências de uso irracional desta classe de medicamento<sup>53-57</sup>. Martins et al. conduziram estudo transversal entre 664 estudantes universitários e identificaram elevada proporção de uso de inibidores de apetite sem indicação ou prescrição médica<sup>53</sup>. Mota et al. em estudo farmacoeconômico (2009-2011) revelam que o consumo de anfepramona, femproporex, mazindol e sibutramina não acompanhou a distribuição geográfica dos indivíduos com excesso de peso com obesidade, sugerindo que há problemas no uso destes inibidores de apetite nas capitais brasileiras e no Distrito Federal, seja no que tange ao consumo desses medicamentos com outros fármacos - considerados ilegais pela Anvisa - e, também, na indicação terapêutica de uso desses produtos<sup>58</sup>.

O uso irracional dos inibidores de apetite levou a Diretoria Colegiada da Anvisa a apresentar argumentação técnico-científica relacionada com questões de eficácia e segurança dos medicamentos inibidores do apetite registrados no Brasil. Esses dados foram apresentados por meio de uma Audiência Pública, realizada no dia 23 de fevereiro de 2011, no auditório da Anvisa. A nota técnica justifica o motivo de os medicamentos inibidores do apetite anfepramona, femproporex, mazindol e sibutramina não mais apresentarem adequada relação benefícios/risco, tornando a permanência desses produtos no mercado brasileiro inviável. Sendo assim, o uso irracional dos inibidores de apetite no Brasil, aliado à falta de evidência robusta sobre a segurança e eficácia destes medicamentos, fez com que no mesmo ano a Anvisa determinasse o cancelamento dos registros dos medicamentos anfepramona, femproporex e mazindol (Resolução – RDC nº 52, de 6 de outubro de 2011)<sup>59</sup> (Figura 1). Contudo, a determinação gerou um grande debate entre associações, sociedades e conselhos profissionais: a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (Abeso) e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia defendem que este posicionamento está deixando um grande número de obesos sem tratamento. Segundo a Abeso, pacientes contraindicados para a cirurgia bariátrica e com menor poder aquisitivo estão sendo os mais prejudicados por possuírem poucas opções medicamentosas ao seu tratamento e por não terem recursos financeiros para adquirir o orlistate<sup>60</sup>. A entidade, em carta de 05 de agosto de 2014, comunicou seu parecer ao senado federal, o qual sustou a resolução supracitada, por meio de decreto legislativo nº 273, de 4 de setembro de 2014<sup>61</sup>. Frente a isso, em 25 de setembro de 2014, foi publicada a RDC nº 50<sup>62</sup>, dispondo sobre as medidas para controle de comercialização, prescrição e dispensação de medicamentos que

contenham as substâncias anfepramona, femproporex, mazindol e sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários (Figura 1). Na resolução determina-se:

“Art. 2º O registro de medicamentos que contenham as substâncias tratadas nesta norma somente poderá ser concedido mediante a apresentação de dados que comprovem a eficácia e segurança, de acordo com as normas sanitárias vigentes.

Art. 3º Fica vedada a prescrição e a dispensação de medicamentos que contenham as substâncias tratadas nesta norma acima das Doses Diárias Recomendadas (DDR), conforme a seguir especificado:

I - Femproporex: 50,0 mg/dia;

II - Anfepramona: 120,0 mg/dia;

III - Mazindol: 3,00 mg/dia;

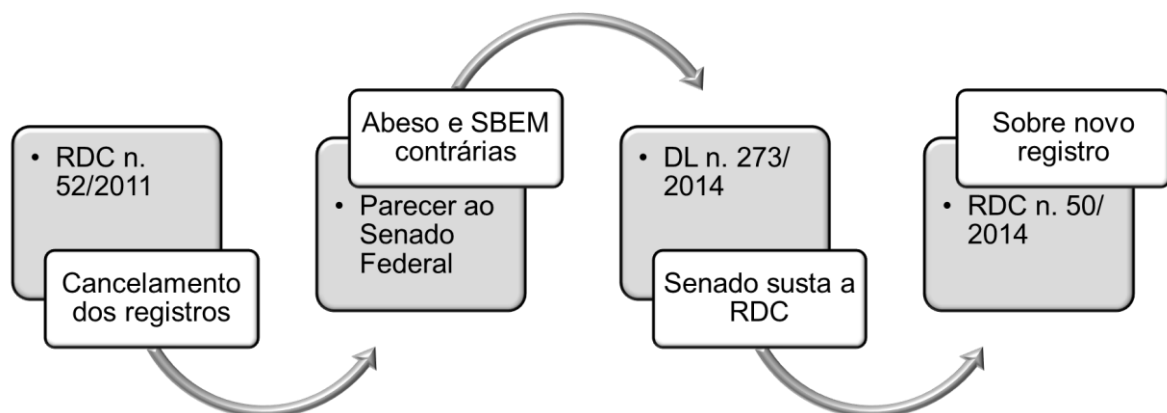
IV - Sibutramina: 15,0 mg/dia.

Art. 4º Somente será permitido o aviamento de fórmulas magistrais de medicamentos que contenham as substâncias tratadas nesta norma nos casos em que o prescritor tenha indicado que o medicamento deve ser manipulado, em receituário próprio, na forma do item 5.17 do Anexo da Resolução de Diretoria Colegiada – RDC Nº 67, de 08 de outubro de 2007, que dispõe sobre as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias, que deve acompanhar a Notificação de Receita "B2".

(...)

Art. 9º A manipulação de fórmulas que contenham substâncias tratadas nesta norma está vedada, com exceção daquelas presentes em medicamentos registrados com prova de eficácia e segurança nos termos do art. 2º.”

Assim, a Anvisa, por meio da RDC n. 50/ 2014, autoriza o comércio, prescrição e dispensação de anfepramona, femproporex e mazindol, mediante formalização de novos registros dos medicamentos, já que o Senado Federal apesar de sustar a RDC 52/ 2011, não tem domínio para sustar o cancelamento do registro dos medicamentos supracitados, o qual foi mantido. Até o momento, não há registro na Brasil de anfepramona, femproporex e mazindol.



**Figura 1. Inibidores de apetite no Brasil.**

RDC: Resolução de Diretoria Colegiada, Abeso: Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica, SBEM: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, DL: Decreto legislativo.

De acordo com Muir Gray (1997)<sup>1</sup> apud Brownson et al. (2009)<sup>63</sup>, a ausência de evidência excelente não deve tornar a tomada de decisão em vigilância sanitária impossível, o que é necessário é a melhor evidência disponível que contribua com a gestão do risco, reforçando, assim, o uso saudável de medicamentos no país.

Entende-se que RS seguidas de metanálise direta e comparação de múltiplos tratamentos da farmacoterapia envolvendo diferentes subgrupos populacionais de obesos ou com sobrepeso e que incluam estudos controlados com resultados de longo prazo, sejam importantes para nortear a tomada de decisão do clínico e de entidades regulamentadoras por meio de protocolos clínicos ou diretrizes terapêuticas.

### **3.2 Saúde baseada em evidências**

Recomenda-se que a prática clínica seja orientada pela saúde baseada em evidências. A depender do desenho e qualidade metodológica dos estudos primários (relatos de caso, caso-controle, coorte, ECR) e secundários (RS, metanálises, avaliações farmacoeconômicas), profissionais de saúde devem orientar suas decisões garantindo a otimização da efetividade e segurança de terapias. A saúde baseada em evidências é aceita como o padrão ouro dos cuidados em saúde, visto que contribui para a análise dos benefícios, riscos e problemas encontrados na atenção à saúde.

#### **3.2.1 Revisão sistemática**

A RS é um estudo secundário que visa identificar resultados de estudos de alta qualidade metodológica que tratem de uma questão em particular, por meio de estratégia previamente definida, transparente e reproduzível, minimizando ao máximo a ocorrência de erros aleatórios e sistemáticos. A proposta da sistematização é reduzir vieses presentes tanto na seleção dos artigos, como aqueles detectados por meio da análise crítica de cada um deles. Quando presentes, estes vieses levam a resultados incorretos, superestimando ou subestimando a medida do efeito avaliado. Quando estudos secundários são incluídos denomina-se revisão sistemática de revisões sistemáticas ou *overview* de revisões sistemáticas.

---

<sup>1</sup> Muir Gray J A. Evidence-based healthcare: how to make health policy and management decisions. London: Churchill Livingstone; 1997.



O desenvolvimento de uma RS deve seguir um protocolo detalhado, cujas etapas são apresentadas no Quadro 4, de acordo com a declaração *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses* (PRISMA)<sup>64</sup> e Colaboração Cochrane<sup>65</sup>.

**Quadro 4. Etapas de uma revisão sistemática.**

<b>Etapas de uma revisão sistemática</b>	
1. Critérios de elegibilidade	Definir os critérios de inclusão: características do estudo (população, condição de interesse ou problema, intervenções, desfechos a serem avaliados) e as características da revisão (período e idioma das publicações).
2. Fontes de informação	Os estudos deverão ser buscados em diferentes bases de dados eletrônicas, devendo ser realizadas também pesquisas manuais em revistas não indexadas e anais de congressos e verificação das referências bibliográficas dos estudos relevantes.
3. Busca	Para cada base de dados, deverá ser detalhada a estratégia de busca utilizada.
4. Seleção dos estudos	Indicar o processo de seleção de estudos (ou seja, a elegibilidade de triagem, estudos incluídos na RS e, se for o caso, incluídos na metanálise). Estudos que não atendam aos critérios de validade interna deverão ser citados, explicando-se a razão da sua exclusão.
5. Processo de coleta dos dados	Devem ser coletadas todas as variáveis de interesse, como as características do método, dos participantes, das intervenções e desfechos.
6. Qualidade metodológica e risco de viés	Avaliação crítica dos estudos selecionados quanto à sua qualidade metodológica e probabilidade da existência de vieses em seus resultados.
7. Síntese dos resultados	Análise descritiva e quantitativa (metanálise), quando for possível a integração dos dados, incluindo análises de consistência e robustez dos resultados.
8. Aperfeiçoamento e atualização	Depois de publicada, a RS passa por um processo de avaliação no qual receberá críticas e sugestões que devem ser incorporadas às edições subsequentes. Além disso, deve ser atualizada periodicamente.

Fonte: Adaptado de Declaração Prisma<sup>64</sup> e Colaboração Cochrane<sup>65</sup>.

### 3.2.2 Metanálise

A metanálise é o método estatístico que integra os resultados de dois ou mais estudos primários incluídos em uma RS, aumentando o seu poder estatístico, produzindo uma estimativa metanalítica única e mais precisa da magnitude dos efeitos. Além de possuir uma validade externa superior à apresentada pelos estudos individuais, uma vez que engloba diferentes grupos populacionais, o desenvolvimento de uma metanálise acarreta menos custos, tempo e menores problemas logísticos quando comparada à execução de novas pesquisas.

Um modelo de regressão linear pode ser aplicado a metanálises diretas, indiretas, síntese de ensaios de multibraço e comparações de tratamentos mistos (do inglês *mixed treatment comparison* – MTC), também conhecida como rede de metanálise. Esse modelo

pode ser aplicado no contexto da estatística frequentista ou Bayesiana, sendo esta mais praticada na forma de Monte Carlo via Cadeias de Markov (do inglês *Markov Chain Monte Carlo* – MCMC) <sup>66,67</sup>.

A técnica de metanálise utiliza com maior frequência dados de ECR e controlados, os quais possuem um desenho metodológico que fornece forte evidência de eficácia em relação a uma intervenção.

### 3.2.2.1 Rede de metanálise

Estudos clássicos de metanálise preveem a comparação direta de dois tratamentos (medicamentos). Quando o objetivo é a comparação de mais de dois tratamentos lança-se mão de modelos estatísticos para comparação de múltiplos tratamentos. Análises do tipo MTC permitem a comparação da eficácia e segurança entre medicamentos (*head-to-head*) mesmo na ausência de ensaios clínicos de comparação direta. Para isso, esta técnica de metanálise utiliza modelos estatísticos bayesianos a fim de combinar dados de comparação indireta e direta, valendo-se da existência de comparadores comuns nos ensaios clínicos como, por exemplo, o placebo <sup>68</sup>. Assim, mais do que combinar informações de tratamentos A e B, redes de metanálise combinam dados de comparações randomizados A vs B, A vs C, A vs D, B vs D, e assim por diante, provendo um conjunto de estimativas com consistência interna <sup>69</sup>. Desta forma, a comparação de cada par de tratamentos é realizada utilizando apenas evidência direta, apenas evidência indireta ou a combinação destas duas evidências, dependendo do que é disponibilizado (resultado da revisa sistemática) <sup>68</sup>. O MTC utiliza princípios bayesianos probabilísticos, o que prevê maior flexibilidade que a metodologia frequentista além de possibilitar a estimação de distribuições de probabilidade para cada parâmetro de interesse <sup>68</sup>.

#### 3.2.2.1.1 Análises de inconsistência

Uma suposição importante dos modelos MTC é a consistência dos resultados (resultado oriundo das comparações diretas deve ser consistente com o resultado oriundo das comparações indiretas para todo par de tratamentos onde estes dois tipos de evidência são disponíveis). Na presença de inconsistência resultados dos modelos MTC não são interpretáveis. Assim, a validade dos resultados da rede de uma metanálise depende da plausibilidade do pressuposto de transitividade. Falta de transitividade pode criar uma discrepância entre análises diretas e indiretas, denominada inconsistência.

Existem dois modelos para detecção de inconsistência: modelo de inconsistência <sup>66</sup> e modelo *node-splitting* <sup>70</sup>. Em ambos os casos, a análise só é possível quando há "circuitos

fechados de evidência" na rede. O primeiro modelo avalia inconsistência identificando fatores de inconsistência necessários para fechar o ciclo de um gráfico de evidência (circuito ou loop); seus resultados têm difícil interpretação. Por outro lado node-split é de interpretação mais fácil, fornecendo uma avaliação (valor de p) para comparação entre comparações diretas e indiretas, em que valores de  $p < 0,05$  correspondem à presença de inconsistência.

### 3.2.2.1.2 Análises de risco-benefício

Autoridades regulatórias e tomadores de decisão em saúde têm requisitado cada vez mais análises de risco-benefício <sup>71</sup> ou, melhor denominada, análises de prejuízo-benefício. Se existir apenas uma medida de eficácia e uma medida de segurança, a análise pode ser conduzida traçando a densidade conjunta dos critérios benéficos e prejudiciais em um plano, como por exemplo, a análise proposta por Lynd & O'Brien <sup>72</sup>. Entretanto, quando existem mais de dois critérios, o modelo de visualização bidimensional não pode ser aplicado. Assim, redes de metanálise podem ser combinadas com decisão multicritério comparando múltiplos tratamentos: Tervonen et al. propuseram um análise estocástica de aceitabilidade multicritério (do inglês *stochastic multicriteria acceptability analysis* – SMAA) para análise do risco-benefício <sup>73</sup>. Métodos estocásticos utilizam a distribuição de probabilidades, ao invés de estimativas pontuais. Assim, é possível o mapeamento de benefícios e prejuízos em uma única escala e a identificação de uma estimativa de probabilidade de um determinado tratamento, para uma população previamente estabelecida, ser mais benéfico do que prejudicial <sup>73</sup>.

Os diferentes métodos dependem de três eixos, a saber: número de alternativas, número de critérios e número de ensaios clínicos. Quando uma decisão baseia-se em um único critério para duas alternativas avaliadas por um único estudo, métodos tradicionais são suficientes. Contudo, quando se dispõe de múltiplos estudos, metanálises diretas podem ser realizadas e quando há mais de duas alternativas, redes de metanálise são necessárias. Quando dois critérios e duas alternativas são considerados, o modelo de Lynd & O'Brien é suficiente <sup>72</sup>. Para mais de dois critérios recorre-se a SMAA, podendo basear-se em um único estudo, em um par de estudos ou em uma rede de estudos (Quadro 5).

**Quadro 5. Análises de risco-benefício segundo número de tratamentos e critérios.**

<b>Tratamentos (n)</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>≥ 2</b>
2	Par de estudos	Lynd & O'Brien (único estudo, par de estudos, rede de estudos)	Análise multicritério (par de estudos, rede de estudos)
≥ 2	Rede de estudos	Análise multicritério (único estudo, rede de estudos)	

Fonte: Adaptado de van Valkenhoef G et al. 2013<sup>74</sup>.

## 4 MÉTODOS

Com o objetivo de preencher as lacunas existentes acerca da farmacoterapia da obesidade e sobrepeso, propôs-se a realização de quatro grandes estudos de síntese: *overview* de revisões sistemáticas, RS de ensaios clínicos seguida de metanálise, análise de risco-benefício e análise farmacoeconômica. Esses são estudos compreendidos por uma ciência denominada Avaliação de Tecnologia em Saúde, a qual é atualmente reconhecida e estimulada por órgãos federais como o Ministério da Saúde, por meio da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos com a publicação da Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde, Diretrizes Metodológicas de Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde e Diretrizes Metodológicas para Elaboração de RS e Metanálise de ECR além da criação da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Esta proposta foi realizada em rede envolvendo pesquisadores e colaboradores da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Hospital de Clínicas da UFPR (HC/UFPR), Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Paraná do HC/UFPR, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Universidade Estadual de Ponta Grossa, Universidade de Lisboa (Lisboa, Portugal) e Universidade de Glasgow (Glasgow, Reino Unido). A abordagem multidimensional dessa proposta foi composta de 4 etapas, sendo elas: Etapa 1 - Desenvolvimento de *overview* de revisões sistemáticas de medicamentos antiobesidade, Etapa 2 - Desenvolvimento de RS de ensaios clínicos de avaliação de anfepramona, femproporex e mazindol, Etapa 3 - Metanálise direta dos resultados oriundos da RS de ensaios clínicos controlados e randomizados, Etapa 4 - Comparação de múltiplos tratamentos e SMAA e Etapa 5 - Avaliação farmacoeconômica. Esta dissertação corresponde ao desenvolvimento das etapas de 1 a 4.

O delineamento da pesquisa foi realizado baseando-se nas recomendações do Manual Cochrane para RS de Intervenções (v.5.1.0) <sup>65</sup> e da Declaração PRISMA NMA (*Network Meta-analyses*) <sup>75</sup>.

### 4.1 *Overview* de revisões sistemáticas

#### 4.1.1 Fontes de informação e busca

Foram elegíveis para inclusão nesta RS de RS, as RS publicadas que incluíssem estudos randomizados controlados por placebo, dieta, atividade física ou até mesmo outro braço de medicamento, que avaliaram a efetividade ou segurança, durante qualquer duração, de

medicamentos antiobesidade, e relataram um ou mais dos resultados: mudança nas medidas associadas ao peso (o peso corporal, percentual de peso perdido em relação ao peso inicial, IMC, circunferência abdominal), morbidade e biomarcadores (p. ex., pressão arterial sistêmica, perfil lipídico ou glicídico) ou os efeitos adversos do tratamento e tolerabilidade. A população avaliada compreendeu crianças, adolescentes, adultos e idosos, obesos ou com sobrepeso, com ou sem comorbidades.

*Medline* (via *Pubmed*), *SCOPUS*, *The Cochrane Library* e *PROSPERO* foram pesquisadas por publicações de Março de 2004 a Julho de 2015. Também foi realizada busca manual das listas de referências das publicações incluídas. Termos pesquisados foram *systematic review*, *meta-analysis*, *obesity*, *obese*, *overweight*, *drug therapy*, *anti-obesity agents*, *drugs* (Apêndice A).

#### **4.1.2 Seleção dos estudos**

Dois revisores independentes (BSR e RCL) realizaram a busca e seleção dos estudos. Extração de dados foi realizada por RCL e revisada na íntegra por BSR. Pontos de desacordos foram resolvidos pela opinião de um terceiro investigador (CJC). Foram avaliadas RS reportadas em português, inglês e espanhol.

A distinção de RS e revisão narrativa foram realizadas levando-se em conta características chave descritas em *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*<sup>65</sup>, a saber: (I) objetivos claramente definidos com critérios de elegibilidade pré-definidos; (II) metodologia reprodutível explícita; (III) busca sistemática com a intenção de identificar todos os estudos de interesse; (IV) uma avaliação da validade das conclusões; e (V) síntese de dados dos estudos incluídos.

#### **4.1.3 Extração de dados, avaliação de qualidade e síntese dos resultados**

Dados de cada RS incluída foram organizados em planilhas do Software Microsoft Excel. Foram coletadas características relacionadas à data da busca, critérios de inclusão para tipos de participantes, número de estudos incluídos (intervenções farmacológicas e não farmacológicas), número de participantes (intervenções farmacológicas e não farmacológicas), intervenções farmacológicas avaliadas e respectivo tempo de acompanhamento, desfechos de efetividade e desfechos secundários relativos à farmacoterapia, ferramentas de avaliação de risco de viés, sumário da qualidade da evidência (intervenções farmacológicas e não farmacológicas) e limitações reportadas pelas revisões.

Para cada estudo foi aplicado *checklist* R-AMSTAR – avaliação de qualidade para RS<sup>76</sup>. Ele consiste de 11 questões, que deve ser atribuída uma pontuação de 1 a 4 (Anexo A).

Metanálises com heterogeneidade reportada segundo estatística  $I^2$  foram avaliadas como substancial heterogeneidade se  $I^2 > 50\%$  e  $p < 0.05$ <sup>65</sup>.

Foi realizada síntese qualitativa dos resultados considerando características e qualidade das RS.



## 4.2 Revisão sistemática de estudos primários

### 4.2.1 Fontes de informação e busca

Foram elegíveis para inclusão nesta RS, estudos primários (ECR, coorte, caso-controle, relato de caso) que avaliaram a eficácia ou segurança, em qualquer duração de tratamento, do uso terapêutico de anfepramona (dietilpropiona), femproporex ou mazindol, controlados por placebo, dieta, atividade física ou outro medicamento e relataram um ou mais dos seguintes desfechos:

- Desfechos primários em ensaios clínicos: eficácia (mudança nas medidas de peso, circunferência abdominal ou frequência de participantes que alcançaram 5% ou 10% de redução de peso);
- Desfechos primários em coorte, caso-controle e relatos de caso: descontinuação de tratamento e reações adversas (quali ou quantitativamente);
- Desfechos secundários em ensaios clínicos: descontinuação de tratamento e reações adversas e biomarcadores.

A população avaliada compreendeu participantes com sobrepeso ou obesidade, considerando critérios definidos pelos ensaios clínicos, com ou sem comorbidades, sem restrição para grupo etário ou gênero. Foram excluídos estudos realizados em gestantes, lactantes ou pacientes com hipertireoidismo, feocromocitoma, glaucoma, adenoma da próstata, insuficiência renal, insuficiência hepática, publicações referentes a resumos de congresso, cartas, editoriais, News e estudos que não reportaram precisamente o tratamento.

A busca foi conduzida nas bases de dados *Medline* (via *Pubmed*), SCOPUS, Scielo e *Directory of Open Access Journals* (DOAJ), desde a data de inserção até setembro de 2014, com atualização em março de 2016. Busca manual das listas de referências das publicações incluídas também foi realizada. Termos pesquisados foram *diethylpropion*, *amfepramone*, *diethylpropione*, *anfepramone*, *tenuate*, *femproporex*, *fenproporex*, *perphoxene*, *mazindol*, *mazindole*, *sanorex* (Apêndice B).

### 4.2.2 Seleção dos estudos

Dois revisores independentes (BSR e RCL) realizaram a busca e seleção dos estudos. Extração de dados foi realizada por RCL e revisada na íntegra por BSR. Pontos de desacordos foram resolvidos pela opinião de um terceiro investigador (CJC). Foram avaliados estudos reportados em português, inglês e espanhol.

### 4.2.3 Processo de extração de dados e lista de dados

Dados de cada estudo incluído foram organizados em planilhas do Software Microsoft Excel e formulários do Software Microsoft Word. Foram coletadas características relacionadas a critérios de inclusão para tipos de participantes, número de participantes, gênero, idade e/ou faixa etária, intervenções avaliadas e respectivo tempo de acompanhamento, desfechos de eficácia e segurança.

### 4.2.4 Desfechos avaliados

Foram avaliados desfechos de eficácia (mudança de peso corporal, mudança de circunferência abdominal, 5% de redução de peso corporal, 10% de redução de peso corporal), de metabolismo (mudança de colesterol total) e de segurança (descontinuação por reação adversa a medicamento, frequência de reação adversa a medicamento).

### 4.2.5 Risco de viés nos estudos individuais

Para a avaliação crítica da qualidade dos ensaios clínicos, foi adotada a ferramenta desenvolvida pela Colaboração Cochrane, a qual analisa o estudo em seis domínios: viés de seleção, desempenho, detecção, atrito (descontinuação de tratamento), publicação e outras fontes de vieses. Dentro do domínio viés de seleção, a geração da sequência de randomização e o sigilo desta alocação foram julgados; para avaliação do nível de desempenho e detecção, foi julgado o cegamento dos participantes do estudo, bem como dos profissionais envolvidos e dos avaliadores dos desfechos; em relação ao viés de atrito, foi analisado se os desfechos foram avaliados na sua totalidade, sendo descritas as perdas e desistências; por fim, no viés de publicação foi analisada a possibilidade de os dados reportados terem sido selecionados pelo autor <sup>65</sup> (Anexo B). Paralelamente, avaliou-se a qualidade segundo a ferramenta JADAD que categoriza os estudos em baixo risco de viés (score  $\geq 3$ ) e alto risco de viés ( $< 3$ ) segundo a randomização, cegamento e fluxo de participantes <sup>77</sup> (Anexo C).

### 4.2.6 Metanálises diretas

Para a realização das metanálises diretas, os dados coletados foram transferidos e analisados separadamente no *software Comprehensive Meta-Analysis* (CMA) <sup>2</sup>. Prevendo a vigência de heterogeneidade entre os estudos, foi utilizado o modelo de efeitos randômicos, o

---

<sup>2</sup> Comprehensive meta-analysis (version 2. 2.064) Englewood, NJ: Biostat Inc; 2011.

qual distribuí o peso atribuído aos estudos de forma mais uniforme. Dois tipos de modelos estatísticos são comumente empregados nas metanálises: o modelo de efeitos fixos e o modelo de efeitos randômicos. No modelo de efeitos fixos é assumido que todos os estudos compartilham um único tamanho de efeito verdadeiro, sendo qualquer variância encontrada entre eles atribuída ao acaso. Neste modelo, o peso assumido por cada estudo correspondente apenas ao inverso da sua variância intrínseca, a qual está relacionada ao tamanho da amostra incluída e número de eventos ocorridos. No modelo de efeitos randômicos, entretanto, é aceito que o verdadeiro efeito da intervenção pode variar de estudo para estudo. Desta forma, a medida do efeito pode ser maior ou menor dependendo das características do estudo e o peso atribuído a cada um deles correspondente ao inverso da sua variância somado ao valor atribuído à heterogeneidade entre os estudos. No Quadro 6, são apresentadas as medidas de efeito e métodos estatísticos utilizados, considerando modelo de efeitos randômicos. Os resultados dos estudos foram expressos com intervalo de confiança (IC) de 95%.

**Quadro 6. Medidas de efeito e métodos estatísticos, segundo tipo de dado.**

<b>Tipo de dado</b>	<b>Medida do efeito</b>	<b>Método estatístico</b>
Dicotômico	<i>Odds ratio</i> (OR)	Inverso da variância
Contínuo	Diferença de médias (DM)	Inverso da variância

Seguindo orientação Cochrane, probabilidade de viés de publicação não foi avaliada, tendo em vista que nenhuma metanálise incluiu 10 ou mais estudos para realização do teste estatístico de regressão de Egger ou análise de gráfico do funil <sup>65</sup>.

Análises de sensibilidade foram realizadas para identificar possíveis estudos responsáveis por heterogeneidade.

#### **4.2.7 Comparação de múltiplos tratamentos**

Redes de metanálise, usando modelos de consistência ou inconsistência foram elaboradas utilizando software Addis versão 1.16.6 <sup>3</sup>. Um fator de redução de escala potencial (*potential scale reduction factor*, PSRF) de avaliação de convergência, próximo de 1 ( $1 < \text{PSRF} \leq 1,05$ ) indica que foi alcançada convergência entre as simulações foi alcançada.

<sup>3</sup> van Valkenhoef, G., Tervonen, T., Zwinkels, T., de Brock, B., & Hillege, H. (2013). ADDIS: a decision support system for evidence-based medicine. *Decision Support Systems*, 55, 459-475.

Modelo de efeitos randômicos Bayesiano foi utilizado para avaliação das estratégias. Os resultados foram expressos por meio de intervalos de credibilidade (ICr) de 95%. Segundo o modelo, o intervalo associado à medida de efeito encontrada deve ser interpretado de maneira distinta de IC. Um ICr de 95% significa que há uma probabilidade de 95% de que a medida de efeito esteja dentro do intervalo encontrado. Já o IC de 95%, uma medida frequentista, indica que se o mesmo experimento for repetido 100 vezes, em 95 delas será obtido um intervalo que contém o valor da medida de efeito <sup>78</sup>. A medida de efeito para os desfechos contínuos foi a diferença entre as médias, ao passo que para desfechos dicotômicos foi OR. O placebo foi fixado como comparador. Havendo possibilidade, previu-se a avaliação de inconsistência entre as evidências geradas por comparações diretas e indiretas por meio do modelo de *node-splitting*, o qual avalia o nível de consistência existente entre os resultados de cada “*circuito fechado*” <sup>79</sup>.

#### **4.2.8 Análises de risco-benefício**

Por tratar-se de análises envolvendo mais de dois tratamentos e mais de dois critérios, optou-se pela análise multicritério, utilizando software Addis versão 1.16.6. Para isso, o modelo aplicado para cada tratamento utilizou Simulação Monte Carlo, em que várias simulações são executadas. Resultados segundo síntese da análise de risco-benefício para tratamentos de curta e longa-duração, bem como classificações (*ranks*) de índices de aceitabilidade SMAA usando 2 conjuntos de informações de peso (preferências): falta de informações de peso (*missing*) e ordinal. Para avaliação da incerteza utilizou-se como parâmetro o fator de confiança, em que FC <0.50 foi interpretado como sendo um tratamento com pouca probabilidade de ser preferido <sup>80</sup>.

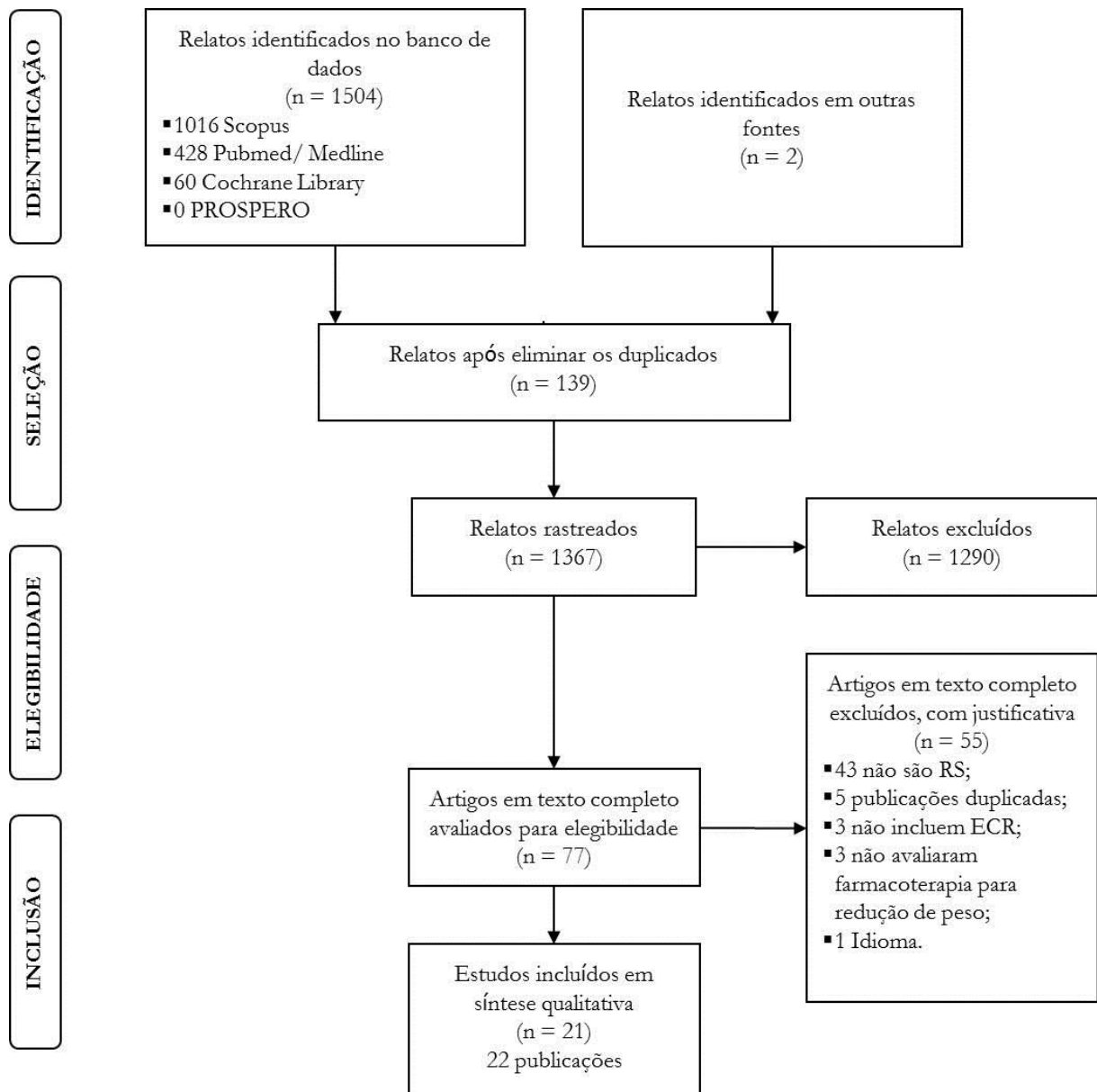
## 5 RESULTADOS

### 5.1 *Overview* de revisões sistemáticas

PRISMA preenchido em Apêndice C.

#### 5.1.1 Seleção dos estudos

Nossa RS identificou 1,504 publicações nas bases de dados buscadas (*Medline*, SCOPUS, *The Cochrane Library* e PROSPERO) e 2 estudos por busca manual (Figura 2). Destes, 1,289 foram excluídos na triagem de títulos e resumos e 139 por serem publicações duplicadas. Assim, 77 estudos foram avaliados pela leitura na íntegra.



**Figura 2.** Fluxograma do processo de seleção dos estudos da *overview* de revisões sistemáticas.

RS: revisão sistemática; ECR: ensaio clínico randomizado.

### 5.1.2 Características dos estudos

Cinquenta e cinco estudos foram excluídos porque não reportaram desfechos de interesse (n=3), não incluíram ECR (n=3), eram publicações duplicadas (n=5), não atendeu aos critérios de idioma (n=1) ou não eram RS de acordo com *Cochrane Handbook*<sup>65</sup> (n=43) (Apêndice D).

Duas revisões não se autodenominaram como RS e de fato não eram<sup>81,82</sup>; contudo 41 estudos se autodenominaram RS, porém não realizaram muitos passos para ser considerado como tal. Considerando critérios Cochrane, 38 não apresentavam objetivos claramente definidos com critérios de elegibilidade pré-definidos; 34 não apresentavam uma metodologia

reprodutível explícita; 19 não realizaram uma busca sistemática com a intenção de identificar todos os estudos de interesse; 37 não realizaram uma avaliação da validade das conclusões; e 26 não realizaram uma síntese adequada de dados dos estudos incluídos.

Chilton et al. (2014)<sup>11</sup>, Gray et al. (2012)<sup>83</sup> e Ara et al. (2012)<sup>13</sup> são relacionados à mesma busca e, embora Chilton et al. apresente novos achados, Gray et al. e Ara et al. não e, portanto, foram considerados o mesmo estudo. Assim, 22 publicações com metanálises diretas foram incluídas (21 RS), sendo que duas apresentavam ainda redes de metanálises.

As RS incluídas totalizaram 564 ECR (mediana de 14 ensaios por revisão; intervalo interquartil (IIQ) 25-75% = 6-37); apenas 14 revisões mencionaram a população total, sendo 73,229 indivíduos em 294 ECR (mediana de 2,356 participantes por revisão; IIQ 25-75% = 688-1263). O ano de publicação variou de 2004 a 2014, sendo que a maioria (60,9%) das revisões foi publicada de 2010 a 2014. A duração dos estudos variou de 1 a 60 meses.,

Em relação às características dos participantes, 18 incluíram adultos, 5 crianças ou adolescentes; 18 participantes com comorbidades, a saber: DMT2 (n=1), distúrbio alimentar (n=1), hipertensão (n=1), esteatose hepática (n=1), asma (n=1) e não relataram (n=12).

Efetividade, biomarcadores e segurança foram coletados para orlistate (n=13), sibutramina (n=12), rimonabanto (n=7), metformina (n=4), lorcaserina (n=1), fluoxetina (n=1), exenatida (n=1), liraglutida (n=1), topiramato (n=1) e zonisamida (n=1) (Tabela 2). Os comparadores foram placebo (n=21), exenatida ou liraglutida (n=1) e tratamento usual (n=1).

**Tabela 2. Características dos estudos incluídos na *overview* de revisões sistemáticas.**

<b>Autor, ano</b>	<b>País</b>	<b>Data da busca</b>	<b># estudos (# participantes)</b>	<b>Participantes</b>	<b>Tratamentos</b>	<b>Duração</b>	<b>R-AMSTAR</b>
Adeniyi, 2012 <sup>84</sup>	África do Sul	Até Mar 2012	4 (197)	AOA	Sibutramina e orlistate	6-meses	40
Ara, 2012 <sup>13</sup> Gray, 2012 <sup>83</sup>	RU	Até Jan 2009	94 (24,808)	AOC	Orlistate (360 mg), sibutramina (10 mg and 15 mg) e rimonabanto (20 mg)	3, 6 e 12-meses	33
Arterburn, 2004 <sup>85</sup>	EUA	Até Abr 2002	29 (3,913)	AOC	Sibutramina (10-15 mg)	3 e 12-meses	37
Avenell, 2004 <sup>86</sup>	RU	Até Abr 2003	84 (NR)	AOC	Orlistate (360 mg), metformina (até 1700 mg) e sibutramina (10-15 mg)	12, 15, 18 e 24-meses	32
Bouza, 2012 <sup>87</sup>	Espanha	Até Jun 2011	9 (498)	AOC	Metformina (1000-2000 mg)	2 a 6-meses	39
Chan, 2013 <sup>88</sup>	Hong Kong/ China	1946 a 2012	5 (NR)	AOC	Lorcaserina (10 mg)	6, 8 e 12-meses	32
Chilton, 2014 <sup>11</sup>	RU	Até Jun 2012	39 (NR)	AOC	Orlistate (360 mg), sibutramina, rimonabanto e metformina	3, 6 e 12-meses	31
Christensen, 2007 <sup>89</sup>	Dinamarca	Até Nov 2006	4 (4,105)	AOC	Rimonabanto (20 mg)	12 a 24-meses	37
Curioni, 2006 <sup>90</sup>	Brasil	Até Jun 2006	4 (NR)	AOC	Rimonabanto (5 and 20 mg)	12 e 24-meses	39



Czernichow, 2010 <sup>91</sup>	Austrália	Até Ago 2008	8 (1,391)	CAOC	Sibutramina (5-15 mg) e orlistate (360 mg)	5 a 15-meses	33
Hiremath, 2012 <sup>92</sup>	Índia	Até Out 2011	3 (111)	AOTCA	Zonisamida (25-600 mg)	3 a 12-meses	29
Hutton, 2004 <sup>93</sup>	Canadá	Até Jan 2004	28 (NR)	AOC	Orlistate (360 mg)	12-meses	30
Kramer, 2011 <sup>94</sup>	Brasil	Até Abr 2010	10 (3,320)	AOC	Topiramato (96-200 mg)	16 a 60-semanas	35
Luttikhuis, 2009 <sup>95</sup>	Holanda	Até Maio 2008	64 (5,230)	CAOC	Orlistate (360 mg), metformina, sibutramina e rimonabanto	6 e 12-meses	36
Norris, 2005 <sup>96</sup>	EUA	Até Maio 2004	64 (NR)	AOD	Fluoxetina (60 mg), orlistate (360 mg) e sibutramina (5-15 mg)	8 a 57-semanas	37
Osei-Assibey, 2011 <sup>97</sup>	RU	Até Jun 2010	18 (1,275)	AOC	Sibutramina (15-20 mg) e orlistate (360 mg)	≥ 6-meses	33
Padwal, 2009 <sup>98</sup>	Canadá	Até Dez 2006	30 (19,619)	AOC	Orlistate (360 mg), rimonabanto (5-20 mg) e sibutramina (10-20 mg)	≥ 12-meses	40
Peirson, 2014 <sup>99</sup>	Canadá	2005 a Abr 2013	68 (NR)	AOC	Metformina (500-1500 mg) e orlistate (360 mg)	12 a 52-semanas	30
Peng, 2011 <sup>100</sup>	China	Até Fev 2011	7 (373)	CAAODFG	Orlistate (360 mg)	1 e 12-meses	39
Siebenhofer, 2013 <sup>101</sup>	Alemanha	Até Ago 2012	8 (3,751)	AOH	Orlistate (360 mg) e sibutramina (10-20 mg)	6 a 48-meses	37

Vilsboll, 2012 <sup>102</sup>	Dinamarca	Até Maio 2011	25 (NR)	AOD/ AOSD	Exenatida (10 ou 20 µg) e liraglutida (1.2 ou 1.8 mg)	≥ 20-semanas	37
Viner, 2010	RU	Até Jul 2008	6 (1,259)	CAOC	Orlistate (360 mg), sibutramina e rimonabanto	≥ 6-meses	34

NR: não reportado; AOD: Adultos, obesos ou sobrepeso, com diabetes mellitus tipo 2; AOSD: Adultos, obesos ou sobrepeso, sem diabetes mellitus tipo 2; AOH: Adultos, com obesidade ou sobrepeso, hipertensos; CAAODFG: Crianças, adolescentes, adultos, obesos ou sobrepeso com doença do fígado gorduroso; CAOC: Crianças ou adolescentes, obesos ou sobrepeso, sem comorbidades; AOTCA: Adultos, obesos ou sobrepeso, com transtorno compulsivo alimentar; AOC: Adultos, obeso ou sobrepeso, com ou sem comorbidades; AOA: Adultos, obesos ou sobrepeso, com asma; EUA: Estados Unidos da América. RU: Reino Unido.

### 5.1.3 Avaliação de qualidade das revisões sistemáticas e seus estudos incluídos

Cada RS teve sua qualidade metodológica avaliada pelos critérios R-AMSTAR <sup>76</sup> que variou de 29 a 40 (média 35) (Tabela 2). Não foi identificada tendência na qualidade segundo o ano de publicação, o país, o número de estudos incluídos e participantes, instrumento de avaliação do risco de viés, fármaco, tempo de acompanhamento e desfechos.

Avaliação do risco de viés da Cochrane (7) e de Jadad (8) foram os instrumentos mais utilizados, seguido por *Verhagen Delphi list* (2), GRADE (2) e adaptações destes instrumentos (6). Três RS utilizaram dois instrumentos de avaliação simultaneamente <sup>96,99,103</sup> (Apêndice E).

Dentre as RS que utilizaram ferramenta Cochrane, o domínio menos reportado foi cegamento de profissional (5), seguido por cegamento de investigadores (4); enquanto o único domínio reportado por todas as RS foi cegamento de participantes. Houve predomínio de risco de viés incerto para os quesitos geração de sequência de alocação, ocultação da alocação (viés de seleção) e cegamento de participantes (viés de desempenho); predomínio de risco de viés baixo cegamento de investigadores (viés de detecção), desfechos incompletos (viés de atrito) e reporte seletivo de desfechos (viés de reporte); e predomínio de risco de viés alto em cegamento de participantes (viés de desempenho), cegamento de profissional (viés de desempenho) e outras fontes de viés (Apêndice E).

Dentre as RS que utilizaram ferramenta de Jadad, três não reportaram resultados individuais por estudo primário; considerando as cinco RS que o fizeram, a maioria dos estudos primários mencionou randomização, cegamento de participantes e fluxo de participantes, no entanto o método de randomização e/ou mascaramento foram pobremente descritos ou inexistentes (Apêndice E).

GRADE foi utilizado paralelamente a Cochrane em dois estudos, indicando qualidade de baixa a moderada, condizente com o avaliado pela ferramenta Cochrane (Apêndice E). Duas revisões que utilizaram *Lista Verhagen Delphi* reportaram alta qualidade para a maioria dos estudos incluídos.

Duas revisões não conduziram metanálises para farmacoterapia <sup>100,103</sup>. Dez RS apresentaram metanálises de substancial heterogeneidade <sup>85–87,99,104–109</sup>, uma apesar de avaliar heterogeneidade não reportou <sup>93</sup> e duas outras mencionaram presença de heterogeneidade sem mostrar estatística  $I^2$  <sup>11,102</sup>. Apenas sete revisões conduziram análise de sensibilidade para identificar possíveis causas de heterogeneidade <sup>11,13,88,90,91,98,110</sup>.

As principais limitações reportadas pelas RS foram: elevada taxa de descontinuação de tratamento, pequeno tamanho amostral, falta de acompanhamento de longa duração, falta de

análises por intenção de tratar (ITT, do inglês *intent-to-treat*) e pobre descrição de características dos pacientes e risco de viés (alocação, ocultação, randomização, cegamento, recrutamento e seleção de participantes). Outras limitações menos mencionadas foram a falta de estudos avaliando parâmetros metabólicos e de uniformidade na descrição de características dos pacientes e de desfechos (p. ex. peso ou IMC).

#### 5.1.4 Resumo dos principais desfechos das revisões sistemáticas

Todas as RS relataram desfechos de eficácia, sendo eles mudança de peso corporal (n=16)<sup>88-92,94,98,99,102,109,111-116</sup>, mudança de IMC (n=10)<sup>88,91,98,99,107,109,113,115,117,118</sup>, mudança de circunferência abdominal (n=9)<sup>88,90,91,98,99,113,114,118,119</sup>, participantes que reduziram  $\geq 10\%$  do peso corporal (n=5)<sup>89,93,98,99,109</sup>, participantes que reduziram  $\geq 5\%$  do peso corporal (n=4)<sup>93,98,99,109</sup>, percentual de redução de peso (n=2)<sup>98,113</sup>, participantes que reduziram  $\geq 5\%$  do IMC (n=1)<sup>118</sup> e participantes que reduziram  $\geq 10\%$  do IMC (n=1)<sup>118</sup>, na forma de diferença entre as médias ou OR, dependendo do tipo de variável.

Com relação a biomarcadores metabólicos, 14 revisões reportaram tais desfechos, sendo eles pressão arterial sistólica (n=11)<sup>88,90,91,98,99,102,111-114,116</sup>, pressão arterial diastólica (n=11)<sup>88,90,91,98,99,102,111-114,116</sup>, colesterol total (n=11)<sup>88,91,93,99,102,111,112,114,118,120</sup>, lipoproteína de baixa densidade (n=10)<sup>88,91,93,98,99,111-114,118</sup>, triglicerídeos (n=10)<sup>88,90,91,93,98,111-114,118</sup>, lipoproteína de alta densidade (n=9)<sup>90,91,93,98,111-114,118</sup>, glicemia de jejum (n=7)<sup>98,99,111-114,118</sup>, hemoglobina glicada (n=6)<sup>98,111-114,118</sup>, frequência cardíaca (n=5)<sup>88,91,111,114,118</sup>, insulina sérica (n=2)<sup>91,118</sup> e outros (n=4)<sup>93,99,118,121</sup>.

Segurança e tolerabilidade foram avaliadas por 12 revisões, sendo reportado: risco relativo (RR) a qualquer reação adversa (n=6)<sup>88,90,93,99,102,117</sup>, RR devido à interrupção por reação adversa (n=4)<sup>90,91,99,102</sup>; OR de interrupção por reação adversa (n=3)<sup>89,90,94</sup>; redução do risco relativo (RRR) de interrupção devido reação adversa (n=2)<sup>94,119</sup>; OR por qualquer reação adversa (n=2)<sup>89,94</sup>; OR de reações adversas graves (n=2)<sup>89,90</sup>; RR por reações adversas graves (n=2)<sup>90,99</sup>; RRR qualquer reação adversa (n=2)<sup>98,118</sup>; RRR por reação adversa grave (n=1)<sup>98</sup>.

Em adultos, os fármacos mais avaliados foram orlistate, sibutramina e rimonabanto, comparados ao placebo. Estes três fármacos demonstraram perda de peso em todos os subgrupos, com um pico de resposta após um ano de tratamento (Tabela 3). Embora orlistate não altere os níveis de lipoproteína de baixa densidade, níveis pressóricos foram reduzidos (Tabela 4). As principais preocupações em relação a reações adversas por orlistate são principalmente relacionadas a efeitos gastrointestinais (Tabela 5).

Todas as buscas sistemáticas que avaliaram desfechos secundários apontaram que a sibutramina aumenta a frequência cardíaca e pressão arterial sistêmica (Tabela 4), e seu impacto sobre lipoproteína de baixa densidade não é estatisticamente significativo em comparação com placebo.

Rimonabanto foi retirado do mercado devido a complicações psiquiátricas, tais como tentativas de suicídio. Entretanto, nenhuma informação sobre isso foi identificada na presente revisão.

Lorcaserina diminuiu o peso em um ano sem elevar a pressão sanguínea (Tabelas 3 e 4).

Topiramato, fluoxetina, exenatida, liraglutida e metformina não foram prescritos com meta primária de redução de peso. Entretanto, eles são importantes no tratamento de pacientes obesos com comorbidades. Topiramato diminuiu a perda de peso de até 15 meses de tratamento em adultos obesos ou com sobrepeso, com ou sem comorbidades, embora alguns pacientes interrompam o tratamento devido a eventos adversos (Tabelas 3 e 5). Além disso, níveis elevados de eventos gastrointestinais que levaram a retiradas foram associados com o tratamento com metformina (Tabela 5). Eficácia na perda de peso de fluoxetina foi revisada para adultos com sobrepeso e obesidade com diabetes melitus tipo 2 que mostraram uma diminuição do peso durante um período de um ano de tratamento (Tabela 3). Exenatida e liraglutida foram avaliados em pacientes em tratamento de diabetes melitus tipo 2, dessa forma eficácia e segurança não foram revisados especificamente para alteração de peso (Tabela 3). No entanto, existem fortes evidências sugerindo que esses medicamentos têm o potencial para promover a perda de peso em adultos com sobrepeso e obesidade com diabetes melitus tipo 2.

Adolescentes e crianças que foram tratados com sibutramina experimentaram altas taxas de retirada devido a reações adversas (Tabela 5). No entanto, a metformina é amplamente usada em crianças e adolescentes com excesso de peso e obesidade, sem comorbidades, a fim de evitar o aparecimento de DMT2. Embora, tenha sido identificada perda de peso com significância estatística, esse resultado pode ser enviesado (Tabela 3). Além disso, foram associados ao tratamento com metformina, níveis elevados de eventos gastrointestinais que conduziram a retiradas (Tabela 5).

**Tabela 3. Redução de peso com medicamentos antiobesidade, segundo revisões sistemáticas.**

Estudo	Medicamento	Diferença entre as médias de redução de peso (kg) (IC 95%)		
		6 meses	12 meses	Variável
Vilsboll, 2012 <sup>a</sup>	Exenatida 10 ou 20 µg e liraglutida 1.2 ou 1.8 mg			-2.8 (-3.4; -2.3)
Norris, 2005	Fluoxetina 60 mg	-5.1 (-6.9; -3.3)	-5.8 (-10.8; -0.8)	
Chan, 2013	Lorcaserina 10 mg	-3.23 (-2.70; -3.75)	-3.23 (-2.70; -3.75)	
Peirson, 2014	Metformina 500-1500 mg		-1.92 (-2.94; -0.89)	
Ara, 2012/ Gray, 2012	Orlistate 360 mg	-3.08 (-4.20; -2.03)	-2.55 (-2.98; -2.12)	
Avenell, 2004	Orlistate 360 mg		-2.27 (-2.65; -1;89)	
Czernichow, 2010 <sup>b</sup>	Orlistate 360 mg			-6.16 (-14.0; 1.65)
Osei-Assibey, 2011	Orlistate 360 mg	-2.3 (-2.6; -2.0)		
Padwal, 2009	Orlistate 360 mg			-2.9 (-2.5; -3.2)
Peirson, 2014	Orlistate 360 mg		-3.05 (-3.75; -2.35)	
Siebenhofer, 2013 <sup>c</sup>	Orlistate 360 mg			-3.73 (-4.65; -2.80)
Ara, 2012/ Gray, 2012	Rimonabanto 20 mg		-3.83 (-5.76; -1.91)	
Christensen, 2007	Rimonabanto 20 mg		-4.67 (-4.06; -5.27)	
Curioni, 2006	Rimonabanto 20 mg		-4.64 (-4.99; -4.28)	
Curioni, 2006	Rimonabanto 5 mg		-1.25 (-1.64; -0.86)	
Padwal, 2009	Rimonabanto 5-20 mg			-4.7 (-4.1; -5.3)
Ara, 2012/ Gray, 2012	Sibutramina 10 mg	-0.95 (-2.89; 1.02)	-4.16 (-6.99; -1.32)	
Arterburn, 2004	Sibutramina 10-15 mg		-4.45 (-3.62; -5.29)	
Avenell, 2004	Sibutramina 10-15 mg		-4.12 (-4.97; -3.26)	
Padwal, 2009	Sibutramina 10-20 mg			-4.2 (-3.6; -4.7)
Siebenhofer, 2013 <sup>c</sup>	Sibutramina 10-20 mg			-3.74 (-4.84; -2.64)
Ara, 2012/ Gray, 2012	Sibutramina 15 mg	-1.81 (-4.25; 0.61)		
Osei-Assibey, 2011	Sibutramina 15-20 mg	-2.7 (-3.1; -2.3)		

Czernichow, 2010 <sup>b</sup>	Sibutramina 5-15 mg	-5.32 (-7.18; -3.46)
Kramer, 2011 <sup>d</sup>	Topiramato 96-200 mg	-5.34 (-6.12; -4.56)
Hiremath, 2012 <sup>e</sup>	Zonisamida 25-600 mg	-5.88 (-7.51; -4.25)

---

<sup>a</sup> ≥ 20-semanas; <sup>b</sup> 5 a 15-meses; <sup>c</sup> 6 a 48-meses; <sup>d</sup> 16 a 60-semanas; <sup>e</sup> 3 a 12-meses.

IC: intervalo de confiança.

**Tabela 4. Mudança de pressão arterial sistólica e diastólica com medicamentos antiobesidade, segundo revisões sistemáticas.**

Estudo	Medicamento	Diferença entre as médias de Pressão Arterial Sistólica (mmHg) (IC 95%)		Diferença entre as médias de Pressão Arterial Diastólica (mmHg) (IC 95%)	
		12 meses	Variável	12 meses	Variável
Vilsboll, 2012	Exenatida 10 ou 20 µg e liraglutida 1.2 ou 1.8 mg	-3.57 (-5.49; -1.66)		-1.38 (-2.02; -0.73)	
Chan, 2013	Lorcaserina 10 mg	-0.61 (-0.07; -1.16)		-0.49 (-0.11; -0.09)	
Avenell, 2004 <sup>a</sup>	Metformina até 1700 mg				1.31 (-0.60; 3.21)
Avenell, 2004	Orlistate 360 mg	-1.71 (-2.47; -0.95)		-1.30 (-1.79; -0.81)	
Padwal, 2009	Orlistate 360 mg	-1.52 (-2.19; -0.86)		-1.38 (-2.03; -0.74)	
Avenell, 2004 <sup>a</sup>	Orlistate 360 mg		-1.42 (-3.08; 0.24)		-1.20 (-2.28; -0.11)
Siebenhofer, 2013 <sup>b</sup>	Orlistate 360 mg		-2.5 (-4.0; -0.9)		-1.9 (-3.0; -0.9)
Curioni, 2006	Rimonabanto 20 mg	-1.57 (-2.59; -0.55)		-1.16 (-1.86; -0.47)	
Curioni, 2006	Rimonabanto 5 mg	-0.79 (-1.80; 0.21)		-0.11 (-0.81; 0.58)	
Padwal, 2009	Rimonabanto 5-20 mg	-1.78 (-2.81; -0.76)		-1.23 (-1.93; -0.54)	
Viner, 2010 <sup>b</sup>	Sibutramina		1.38 (0.13; 2.63)		1.73 (1.01; 2.46)
Avenell, 2004	Sibutramina 10-15 mg	1.16 (-0.60; 2.93)		2.04 (0.89; 3.20)	
Padwal, 2009	Sibutramina 10-20 mg	1.69 (0.11; 3.28)		2.42 (1.51; 3.32)	
Siebenhofer, 2013 <sup>b</sup>	Sibutramina 10-20 mg				3.2 (1.4; 4.9)
Czernichow, 2009 <sup>c</sup>	Sibutramina 5-15 mg		1.04 (0.14; 1.94)		1.69 (0.96; 2.43)

<sup>a</sup> 24 meses; <sup>b</sup> Ao menos 6 meses; <sup>c</sup> De 6 a 16 meses.

IC: intervalo de confiança.



Tabela 5. Segurança dos medicamentos antiobesidade, segundo revisões sistemáticas.

Estudo	Medicamento	OR retirada devido a evento adverso (IC	OR qualquer evento adverso
		95%)	(IC 95%)
Vilsboll, 2012	Exenatida 10 ou 20 µg e liraglutida 1.2 ou 1.8 mg	0.85 (0.71; 1.0)	
Christensen, 2007	Rimonabanto 20 mg		1.35 (1.13; 1.60)
Curioni, 2006	Rimonabanto 20 mg		1.05 (1.01; 1.08)
Curioni, 2006	Rimonabanto 5 mg		1.01 (0.98; 1.04)
Padwal, 2009	Rimonabanto 5-20 mg	0.06 (0.05; 0.08)	0.24 (0.20; 0.29)
Kramer, 2011	Topiramato 96-200 mg	1.94 (1.64; 2.29)	
		RR retirada devido a evento adverso (IC	RR qualquer evento adverso
		95%)	(IC 95%)
Bouza, 2012	Metformina 1000-2000 mg	0.65 (0.42; 0.99)	Gastrointestinal: 2.12 (0.95; 4.76)
Czernichow, 2009	Orlistate 360 mg	4.08 (1.23; 13.5)	-
Viner, 2010	Orlistate 360 mg		Fezes gordurosas: 0.53 (0.27; 0.79) Urgência fecal: 0.10 (0.04; 0.16) Flatus ou incontinência: 0.17 (0.12; 0.21) Flatulência: 0.05 (0.01; 0.09) Incontinência fecal: 0.08 (0.05; 0.11)
Viner, 2010	Sibutramina		Boca seca: 0.06 (0.01, 0.11)
Czernichow, 2009	Sibutramina 5-15 mg	1.58 (0.69; 3.61)	-

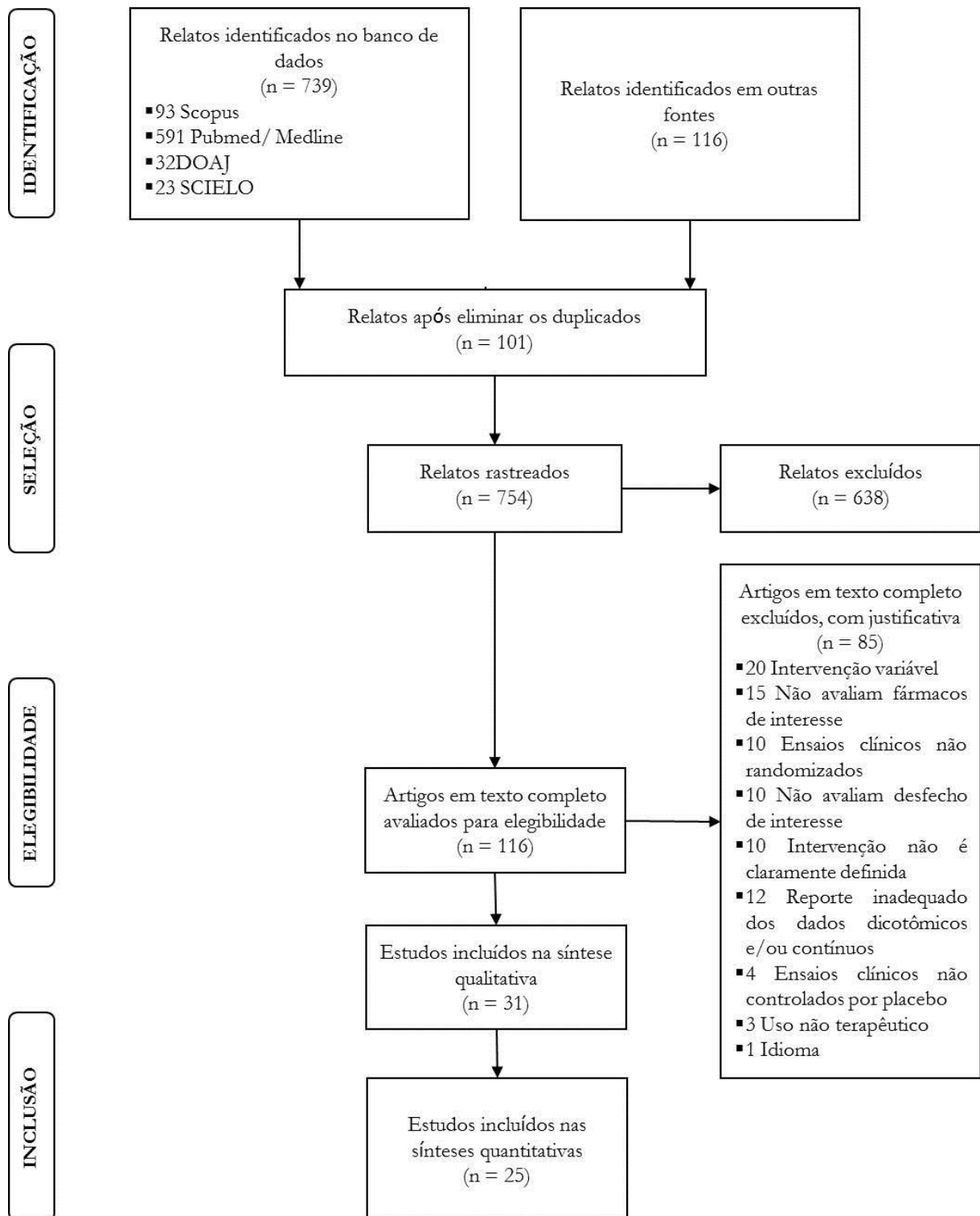
IC: intervalo de confiança; OR: odds ratio; RR: risco relativo.

## **5.2 Revisão sistemática de estudos primários**

PRISMA preenchido em apêndice F.

### **5.2.1 Seleção dos estudos**

Nossa RS identificou 739 publicações nas bases de dados buscadas (*Medline*, SCOPUS, DOAJ e Scielo) e 116 estudos por busca manual (Figura 3). Destes, 638 foram excluídos na triagem de títulos e resumos e 101 por serem publicações duplicadas. De 116 estudos avaliados pela leitura na íntegra, 85 foram excluídos (Apêndice G). Assim, 31 estudos foram incluídos na RS e 25 na síntese quantitativa.



**Figura 3.** Fluxograma do processo de seleção dos estudos da revisão sistemática de estudos primários.

DOAJ: *Directory open access journal*.

### 5.2.2 Características dos estudos

Os estudos corresponderam a ECR (n=25) e relatos de caso (n=6). Não foram identificados estudos do tipo coorte ou caso-controle que contemplassem os critérios de

inclusão. Considerando apenas os ECR, os estudos foram publicados de 1967 a 2014, principalmente nos EUA (n=9) – apenas dois estudos foram realizados no Brasil; totalizaram 1965 participantes (mediana: 50; IIQ 25-75%: 28-80); 19 estudos foram realizados com ambos os gêneros e 5 apenas com mulheres; oito estudos não reportaram a proporção por gênero, considerando aqueles que o fizeram observa-se o predomínio de mulheres (n=965); quanto à população 23 foram realizados com adultos, 12 com idosos, sete com adolescentes, dois com crianças e um não informou o grupo etário; apenas seis reportaram a presença ou ausência de pacientes com comorbidades; a comorbidade mais presente foi diabetes melitus tipo 2 (n=3). Efetividade, segurança e biomarcadores metabólicos foram coletados para anfepramona (n=13), mazindol (n=13) e femproporex (n=1). O comparador mais comum foi placebo (n=25); apenas dois estudos realizaram comparações fármaco contra fármaco (*head-to-head*), sendo os comparadores d-anfetamina (n=1), mazindol (n=1), femproporex (n=1), sibutramina (n=1) e fluoxetina (n=1). Outros estudos ainda realizaram comparações entre anfepramona administrada continuamente contra intermitente ou comparações contra dieta ou intervenção comportamental. A maioria dos estudos realizou acompanhamento durante 12 semanas (84 dias) (mediana: 84, IIQ 25-75%: 56-84). Apenas dois estudos realizaram análises por ITT<sup>122,123</sup> (Tabela 6).

Tabela 6. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática de estudos primários.

Autor ano	País	Desenho	# participantes (# de mulheres)	Grupo etário	Comorbidades	Tratamentos	Comparador	Duração (dias)
<b>Ensaio clínico randomizado</b>								
Andelman 1967 <sup>124</sup>	EUA	ECRDC	97 (81)	CA	NR	ANF 75 mg/ qd	Placebo	77
Baird 1977 <sup>125</sup>	Inglaterra	ECCRDC	25 (20)	AAI	NR	MAZ 2 mg/ qd	Placebo	28
Bandisode 1975 <sup>126</sup>	EUA	ECRDC	64 (46)	A	DMT2	MAZ 2 mg/ qd	Placebo	84
Bolding 1968 <sup>127</sup>	EUA	ECRDC	52 (52)	AA	NR	ANF 75 mg/ qd	Placebo	84
Bolding 1974 <sup>128</sup>	EUA	ECRDC	50 (50)	AI	NR	ANF 75 mg/ qd	Placebo	84
Bradley 1974 <sup>129</sup>	EUA	ECRDC	28 (16)	AI	Doença cardíaca estável	MAZ 1 mg/ tid	Placebo	84
Campagnoli 1976 <sup>130</sup>	Argentina	ECRDC	40 (33)	AAI	NR	MAZ 2 mg/ qd	Placebo	56
Carney 1975 <sup>131</sup>	Austrália	ECCRDC	102 (96)	A	NR	ANF 75 mg/ qd	Placebo	56
Cercato 2009 <sup>122</sup>	Brasil	ECRDC	69 (63)	A	NR	ANF 75 mg/ qd	Placebo	180
DeFelice 1973 <sup>132</sup>	EUA	ECRDC	90 (79)	A	NR	MAZ 1 mg/ qd e d-anfetamina 5 mg/ tid	Placebo	42
Elliot 1987 <sup>133</sup>	NZ	ECCRDC	27 (24)	A	Hígidos e HAS	ANF 75 mg/ qd	Placebo	56

Hadler 1972 <sup>134</sup>	EUA	ECR	60 (5)	AI	NR	MAZ 2 mg/ qd	Placebo	84
Heber 1975 <sup>135</sup>	Austrália	ECRDC	50 (NR)	A	NR	MAZ 2 mg/ qd	Placebo	84
Maclay 1977 <sup>136</sup>	Inglaterra	ECRDC	414 (NR)	AAI	NR	MAZ 2 mg/ qd	Placebo	84
McQuarrie 1975 <sup>137</sup>	EUA	ECRDC	95 (95)	A	NR	ANF contínua e intermitente 25 mg/ tid	Placebo	84
Nolan 1975 <sup>138</sup>	EUA	ECRDC	90 (NR)	A	NR	ANF contínua e intermitente 25 mg/ tid	Placebo	84
Parsons 1981 <sup>139</sup>	Escócia	ECRDC	49 (NR)	A	NR	ANF contínua e intermitente 75 mg/ qd	Placebo	84
Ramos 1964 <sup>140</sup>	Panamá	ECR	36 (NR)	AAI	NR	ANF 25 mg/ tid	Placebo	240
Seaton 1961 <sup>141</sup>	Escócia	ECCR	48 (48)	AI	NR	ANF 25 mg/ qid	Placebo	84
Slama 1978 <sup>142</sup>	França	ECRDC	46 (NR)	AI	DMT2	MAZ 2 mg/ qd	Placebo	84
Smith 1975 <sup>143</sup>	Escócia	ECRDC	50 (50)	NR	NR	MAZ 2 mg/ qd	Placebo	84
Suplicy 2014 <sup>123</sup>	Brasil	ECR	180 (180)	A	NR	ANF 75 mg, FEM 25 mg, MAZ 2 mg, FLU 20 mg, SIB 15 mg/ qd	Placebo	365
Thorpe 1975 <sup>144</sup>	Austrália	ECRDC	26 (4)	AI	Hígidos e Artrite	MAZ 1 mg/ tid	Placebo	56
Wallace 1976 <sup>145</sup>	Tasmânia	ECR	50 (NR)	CAAI	NR	MAZ 2 mg/ qd	Placebo	84
Williams 1968 <sup>146</sup>	RU	ECCRDC	90 (NR)	AI	DMT2	ANF 75 mg/ qd	Placebo	56

Relatos de casos								
Crols 1993 <sup>147</sup>	Bélgica	RC	1 (0)	A	Sem comorbidade	ANF 75 mg/ qd	NA	7
Fookes 1976 <sup>148</sup>	Inglaterra	RC	1 (1)	A	Sem comorbidade	ANF 75 mg/ qd	NA	7
Hoffman 1977 <sup>149</sup>	Canadá	RC	1 (1)	A	Sem comorbidade	ANF 75 mg/ qd	NA	90
Kuenssberg 1962 <sup>150</sup>	Escócia	RC	2 (2)	A	Sem comorbidade	ANF 75 mg/ qd	NA	90
Pélissier-Alicot 2006 <sup>151</sup>	França	RC	1 (1)	A	Sem comorbidade	FEM, 20 mg/ qd	NA	70
Wilson 1960 <sup>152</sup>	Irlanda	RC	31 (20)	AA	Hígidos, DM, HAS, TC, BC, AB, D, LD, DP, OQ	ANF 25 mg/ tid	NA	7-84

#: número, A: adultos, AA: adolescentes e adultos, AAI: adolescentes, adultos e idosos, AI: adultos e idosos, ANF: anfepramona, CA: crianças e adolescentes, CAAI: crianças, adolescentes, adultos e idosos, comp: comportamental, AB: asma brônquica, D: depressão, BC: bronquite crônica, DMT2: diabetes melitus tipo 2, HAS: hipertensão arterial sistêmica, LD: lesão de disco, DP: doença de Parkinson, OQ: osteoartrite de quadril; TC: trombose coronariana, ECCR: ensaio clínico cruzado randomizado, ECCRDC: ensaio clínico cruzado randomizado duplo-cego, ECR: ensaio clínico randomizado, ECRDC: ensaio clínico randomizado duplo-cego, RC: relatos de caso. EUA: Estados Unidos da América, NZ: Nova Zelândia, RU: Reino Unido, FEM: femproporex, MAZ: mazindol, NA: não se aplica, NR: não reportado, qd: *quaque die* (ao dia), qid: *quater in die* (quatro vezes ao dia), tid: *ter in die* (três vezes ao dia).

### 5.2.3 Risco de viés nos ensaios clínicos randomizados

Considerando a avaliação de risco de viés da Cochrane, a avaliação global do risco de viés resultou em 19 estudos com alto risco de viés e 6 com risco incerto.

Os domínios que apresentaram maior risco de viés foram reporte seletivo dos dados (n=9) e outras fontes de vieses (n=11). No primeiro caso, apesar de nenhum estudo apresentar protocolo de projeto “a priori”, a maioria relatou na seção métodos determinadas variáveis a serem coletadas e não as apresentou na seção resultados; o que foi muito frequente com frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica, colesterol total e suas frações, triglicérides e glicemia de jejum. No segundo caso, a fonte de viés foi a presença de financiamento realizado por empresas farmacêuticas responsáveis pelo comércio dos medicamentos (Figura 4).

Os domínios que apresentaram maior prevalência de risco incerto foram geração da sequência aleatória (n=20), ocultação de alocação (n=19) e mascaramento de avaliadores de desfecho (n=21), já que estes estudos apesar de denominados como randomizados e com duplo-mascaramento, não descreveram os respectivos métodos de randomização, ocultação da alocação e mascaramento de avaliadores de desfecho (Figura 4).

Baixo risco de viés foi predominante em mascaramento de participantes e profissionais (n=13) e desfechos incompletos (n=10) (Figura 4).

Com relação a financiamento realizado por empresas farmacêuticas, 11 estudos mencionaram a fonte de financiamento e os demais não reportaram financiamento ou ausência de conflito de interesses (Apêndice H).

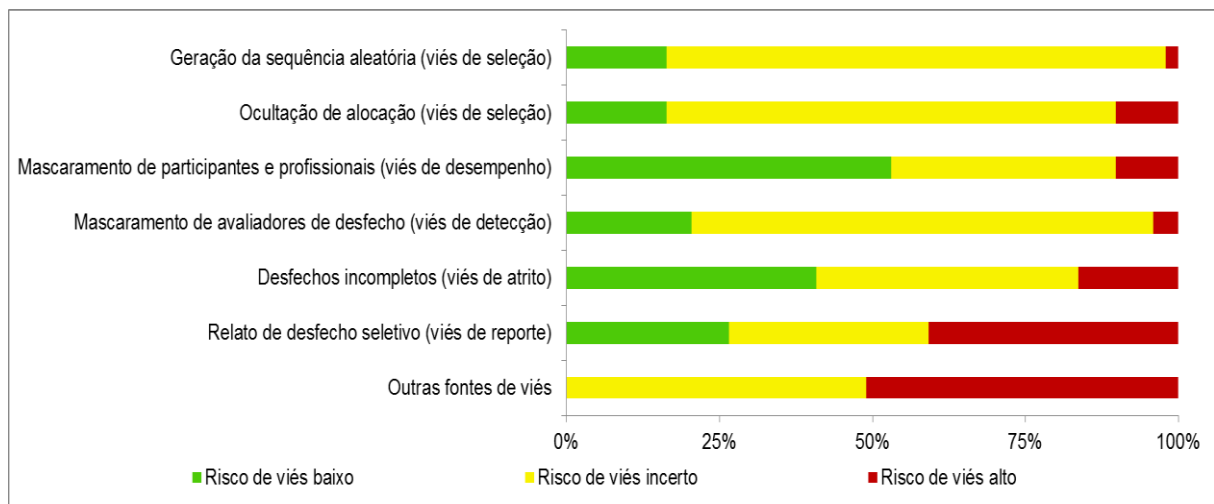


Figura 4. Gráfico de risco de viés nos ensaios clínicos randomizados.



A avaliação de qualidade metodológica segundo escala de Jadad resultou em seis estudos com baixa qualidade (escore de 0 a 2) e 19 com alta qualidade (escore de 3 a 5) (média: 3; DP: 1). Isso porque apesar de todos serem denominados como randomizados e a maioria com duplo-mascaramento (n=19), apenas cinco descreveram método de randomização adequadamente e 10 o método de mascaramento; retiradas e abandonos foram descritos adequadamente por 17 estudos (Apêndice H).

## 5.2.4 Síntese dos resultados

### 5.2.4.1 *Metanálises diretas*

#### 5.2.4.1.1 Eficácia

Apenas estudos que avaliaram anfepramona e mazindol, comparados com placebo, foram incluídos nas metanálises diretas, tendo em vista que não foram identificados ao menos dois estudos realizados com comparadores comuns, incluindo estudos sobre femproporex, que apresentassem características similares (p. ex. dose e tempo de acompanhamento) e que reportassem variáveis contínuas e/ou dicotômicas adequadamente.

Anfepramona apresentou redução de peso corporal maior do que placebo em todos os estudos<sup>122,123,133,140,141,146</sup>, independente da dose diária, frequência de administração e duração de tratamento: diferença entre as médias (DM) de -1.291 kg (IC 95%: -1.548; -1.035), teste de heterogeneidade  $p = 0.000$  ( $I^2: 85.5\%$ ) (Apêndice I). Após análise de subgrupo segundo duração de tratamento (curta duração: < 180 dias e longa duração  $\geq 180$  dias) e de sensibilidade (exclusão hipotética de Ramos et al. 1964), a DM aumentou para -1.375 kg (IC 95% -1.630; -1.121) ainda com heterogeneidade ( $I^2: 85.5\%$ ;  $p = 0.000$ ), porém com homogeneidade entre os estudos realizados em menos de 180 dias – DM de -1.281 kg (IC 95%: -1.538; -1.024),  $I^2: 0.0\%$  ( $p = 0.379$ ) – e entre os estudos realizados durante 180 dias ou mais – DM de -6.518 kg (IC 95%: -8.419; -4.617),  $I^2: 0.0\%$  ( $p = 0.719$ ) (Tabela 7) (Apêndice J). Identificou-se o estudo conduzido por Ramos et al. como o responsável pela heterogeneidade, o que pode ser explicado pela diferença de posologia do tratamento (25 mg/tid ao invés de 75 mg/qd), bem como a qualidade do estudo (Escore de Jadad de 1)<sup>140</sup>. Os dois estudos de tratamentos de longa duração ainda reportaram eficácia segundo redução de circunferência abdominal, redução de 5% e 10% do peso corporal, confirmando a eficácia de anfepramona superior ao placebo (Tabela 7) (Apêndices K-M).

De cinco estudos incluídos na metanálise de mazindol, quatro apresentaram redução de peso corporal maior que o placebo (DM de -2.396 kg (IC95%: -3.469; -1.323),  $I^2: 77.6\%$

( $p = 0.001$ ) (Apêndice N) <sup>125,132,135,136,144</sup>. Após análise de sensibilidade, identificou-se que depois da retirada do estudo conduzido por Heber et al. <sup>135</sup>, a DM reduziu para -1.721 kg (IC 95%: -2.164; -1.278),  $I^2$ : 0.9% ( $p = 0.388$ ) (Apêndice O). Heber et al. identificaram uma DM favorecendo o mazindol muito maior que os demais estudos, sem nenhuma justificativa identificada para essa discrepância (Tabela 7).

#### 5.2.4.1.2 Segurança

Os tratamentos incluídos nas metanálises de segurança corresponderam apenas aos de curta duração ( $\leq 180$  dias), que avaliaram os seguintes desfechos: pacientes com ao menos uma reação adversa a medicamento, descontinuação por reações adversas a medicamentos (Tabela 7) e probabilidade de reações adversas específicas (Tabela 8).

Considerando seis estudos incluídos nas metanálises de probabilidade de reação adversa <sup>124,127,128,131,137,138</sup>, apenas um apresentou maior frequência de pacientes apresentando reações adversas em uso de anfepramona comparado ao placebo (52.0% vs. 28.8%) <sup>131</sup>, influenciando em um OR 1.847 (IC 95%: 1.057; 3.229),  $I^2$ : 0.0% ( $p = 0.619$ ) (Tabela 7) (Apêndice P). Não foi identificado nenhum estudo em que houvesse maior frequência de descontinuação por reação adversa no grupo anfepramona (Apêndice Q). Os estudos que avaliaram anfepramona apresentaram como reações adversas mais comuns náusea, boca seca, constipação, desconforto estomacal, tontura, insônia, cefaleia, tremor, sonolência, tensão e irritação. No entanto, apenas boca seca apresentou associação com tratamento de anfepramona (OR 2.430 (IC 95%: 1.248; 4.729) e  $I^2$ : 0.0% ( $p = 0.651$ )) (Tabela 8) (Apêndices R-AD).

De cinco estudos incluídos nas metanálises de probabilidade de reação adversa, apenas um indicou maior chance de reação adversa no grupo mazindol <sup>134</sup>, influenciando em um OR 4.086 (IC 95% 1.780; 9.376),  $I^2$ : 0.0% ( $p = 0.53$ ) (Tabela 7) (Apêndice AE). Não foi identificado nenhum estudo em que houvesse maior frequência de descontinuação por reação adversa no grupo mazindol. Apesar disso a metanálise indicou maior chance de descontinuação por reação adversa ao mazindol de OR 2.760 (IC 95%: 1.472; 5.175),  $I^2$ : 0.0% ( $p = 0.949$ ) (Tabela 7) (Apêndice AF). As reações adversas identificadas mais comuns foram palpitações, erupções cutâneas, náusea, boca seca, constipação, sensação de gosto ruim, vômito, tontura, insônia, cefaleia, tensão, irritação, disúria e calafrios. No entanto, apenas insônia (OR 8.083 (IC 95%: 1.782; 36.674) e  $I^2$ : 0.0% ( $p = 0.910$ )) e constipação (OR 3.906 (IC 95% 1.156; 13.197) e  $I^2$ : 0.0% ( $p = 0.910$ )) apresentaram associação com tratamento de mazindol (Tabela 8) (Apêndices AG-AU).

As reações adversas reportadas pelos relatos de casos foram ideação paranoide, agitação, afasia, ataques isquêmicos transitórios devido a vasoespasma, esquizofrenia, sintomas psicóticos, boca seca, constipação, tontura e bronquite crônica para anfepramona<sup>147-150,152</sup> e síndrome de retirada, agressividade, ansiedade, irritabilidade, pesadelos e insônia, seguida por depressão severa e tentativa de suicídio para femproporex<sup>151</sup>.

#### 5.2.4.1.3 Desfechos metabólicos

Foi possível realizar metanálise apenas para mudança de colesterol total com tratamento de mazindol. Apesar dois estudos identificarem redução de colesterol total ( $p = 0.000$ )<sup>126,142</sup>, a metanálise apresentou elevada heterogeneidade (OR -21,750 mg/ dL (IC 95% -39.514; -3.987), e  $I^2$ : 95.3% ( $p = 0.000$ )), não justificada por diferenças de dose, duração de tratamento, tamanho amostral ou qualidade do estudo (Tabela 7) (Apêndice AV).

Além de colesterol total, foram reportados os seguintes desfechos: alteração em glicemia de jejum, triglicérides sérico, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e frequência cardíaca. No entanto, tanto pelo reporte inadequado dos dados, quanto pela descrição apenas qualitativa dos desfechos, as metanálises não foram possíveis.

**Tabela 7. Resumo dos achados: eficácia, segurança e desfechos metabólicos.**

<b>Participantes:</b> Qualquer pessoa em uso terapêutico dos medicamentos			
<b>Intervenções:</b> Anfepramona 25 mg/ tid, 75 mg/ qd e mazindol 2 mg/ qd e 1 mg/ tid			
<b>Duração:</b> < 180 dias			
<b>Comparação:</b> Placebo			
<b>Desfechos</b>	<b>Fármaco</b>	<b># participantes (# estudos)</b>	<b>Heterogeneidade I<sup>2</sup> (valor p*)</b>
<b>Mudança de peso DM (kg) (95% IC)</b>	Anfepramona <b>-1.281 (-1.538; -1.024)</b>	130 (3)	0.0% (0.379)
	Mazindol <b>-2.396 (-3.469; -1.323)</b>	421 (5)	77.6% (0.001)
<b>Colesterol total DM (mg/dL) (95% IC)</b>	Mazindol <b>-21.750 (-39.514; -3.987)</b>	79 (2)	95.3% (0.000)
<b>Participantes com ao menos uma reação adversa OR (95% IC)</b>	Anfepramona (75 mg/ qd) <b>1.847 (1.057; 3.229)</b>	295 (4)	0.0% (0.619)
	Anfepramona (25 mg/ tid) 1.420 (0.858; 2.348)	75 (2)	0.0% (0.893)
	Mazindol (56 dias) 0.382 (0.120; 1.213)	66 (2)	0.0% (0.347)
	Mazindol (84 dias) <b>4.086 (1.780; 9.376)</b>	152 (3)	0.0% (0.953)
	<b>Descontinuação por reação adversa OR (95% IC)</b>	Anfepramona 1.549 (0.404; 5.938)	225 (3)
	Mazindol <b>2.760 (1.472; 5.175)</b>	809 (9)	0.0% (0.949)
<b>Participantes:</b> Qualquer pessoa em uso terapêutico dos medicamentos			
<b>Intervenções:</b> Anfepramona 75 mg/ qd			
<b>Duração:</b> ≥ 180 dias			
<b>Comparação:</b> Placebo			
<b>Desfechos</b>	<b>Fármaco</b>	<b># participantes (# estudos)</b>	<b>Heterogeneidade I<sup>2</sup> (valor p*)</b>
<b>Mudança de peso DM (kg) (95% IC)</b>	Anfepramona <b>-4.483 (-9.062; 0.096)</b>	150 (3)	93.8% (0.000)
<b>5% de redução de peso OR (95% IC)</b>	Anfepramona <b>5.375 (2.489; 11.607)</b>	125 (2)	0.0% (0.767)
<b>10% de redução de peso OR (95% IC)</b>	Anfepramona <b>26.638 (7.353; 96.500)</b>	125 (2)	0.0% (0.857)
<b>Mudança de circunferência abdominal DM (cm) (95% IC)</b>	Anfepramona <b>-6.525 (-8.288; -4.762)</b>	125 (2)	0.0% (0.961)
<b>Descontinuação por reação adversa OR (95% IC)</b>	Anfepramona 1.164 (0.272; 4.986)	125 (2)	0.0% (0.352)

\* valor  $p < 0,100$ : significância estatística, DM: diferença entre as médias, DP: desvio-padrão, IC: intervalo de confiança, OR: *odds ratio*.

**Tabela 8. Resumo dos achados: reações adversas a medicamentos.**

<b>Participantes:</b> Qualquer pessoa em uso terapêutico dos medicamentos			
<b>Intervenções:</b> Anfepramona 25 mg/ tid, 75 mg/ qd, mazindol 2 mg/ qd e 1 mg/ tid			
<b>Duração:</b> < 180 dias			
<b>Comparação:</b> Placebo			
<b>Reação adversa a medicamento</b>	<b>Fármaco OR (95% IC)</b>	<b># participantes (# estudos)</b>	<b>Heterogeneidade I<sup>2</sup> (valor p*)</b>
<b>Cardiovascular</b>			
<b>Palpitações</b>	Mazindol 0.708 (0.072; 7.006)	124 (2)	0.0% (0.501)
<b>Cutânea</b>			
<b>Erupções cutâneas</b>	Mazindol 2.204 (0.222; 21.888)	110 (2)	0.0% (0.766)
<b>Gastrointestinal</b>			
<b>Náusea</b>	Anfepramona 1.084 (0.391; 3.008)	336 (5)	27.9% (0.235)
	Mazindol 2.450 (0.562; 10.678)	150 (3)	0.0% (0.820)
<b>Boca seca</b>	Anfepramona <b>2.430 (1.248; 4.729)</b>	319 (4)	0.0% (0.651)
	Mazindol 2.104 (0.635; 6.967)	204 (5)	48.7% (0.099)
<b>Constipação</b>	Anfepramona 1.702 (0.659; 4.399)	222 (3)	0.0% (0.521)
	Mazindol (2 mg/ qd) <b>3.906 (1.156; 13.197)</b>	174 (3)	0.0% (0.880)
<b>Sensação de gosto ruim</b>	Mazindol 1.001 (0.151; 6.628)	114 (3)	0.0% (0.541)
<b>Desconforto estomacal</b>	Anfepramona 0.276 (0.028; 2.755)	90 (2)	0.0% (0.949)
<b>Vômito</b>	Mazindol 0.968 (0.031; 30.485)	110 (2)	57.8% (0.123)
<b>Neurológica</b>			
<b>Tontura</b>	Anfepramona 1.976 (0.870; 4.488)	453 (6)	0.0% (0.774)
	Mazindol 1.750 (0.526; 5.824)	268 (6)	3.6% (0.394)
<b>Insônia</b>	Anfepramona 1.760 (0.884; 3.501)	363 (5)	38.5% (0.165)

	Mazindol <b>8.083 (1.782; 36.674)</b>	200 (4)	0.0% (0.910)
<b>Cefaleia</b>	Anfepramona 1.169 (0.643; 2.128)	442 (7)	0.0% (0.591)
	Mazindol 0.965 (0.320; 2.912)	240 (5)	0.0% (0.870)
<b>Tremor</b>	Anfepramona 0.900 (0.206; 3.937)	165 (2)	0.0% (0.469)
<b>Sonolência</b>	Anfepramona 2.814 (0.285; 27.811)	141 (2)	0.0% (0.987)
<b>Psicológica</b>			
<b>Tensão</b>	Anfepramona 1.520 (0.411; 5.622)	330 (5)	18.7% (0.292)
	Mazindol 2.077 (0.365; 11.825)	114 (2)	0.0% (0.996)
<b>Irritação</b>	Anfepramona 0.880 (0.358; 2.162)	217 (3)	0.0% (0.387)
	Mazindol 3.705 (0.572; 23.990)	76 (2)	0.0% (0.749)
<b>Urinária</b>			
<b>Disúria</b>	Mazindol 4.660 (0.777; 27.937)	100 (2)	0.0% (0.799)
<b>Outras</b>			
<b>Calafrios</b>	Mazindol 2.860 (0.307; 26.675)	124 (2)	0.0% (0.947)

\* valor  $p < 0.100$ : significância estatística, DP: desvio-padrão, IC: intervalo de confiança, OR: *odds ratio*.

Foram realizadas análises de sensibilidade dividindo os estudos, quando possível, em função da dose diária, frequência de administração ou duração de tratamento e exclusão hipotética de estudos, como reportado acima. Não foi possível a realização de outras análises de sensibilidade, em função do pequeno número de estudos incluídos em cada metanálise.

### 5.2.4.2 Comparação de múltiplos tratamentos

Para comparação de múltiplos tratamentos realizaram-se metanálises de rede e análises de risco-benefício, segundo modelo estocástico.

#### 5.2.4.2.1 Metanálises de rede

Referente às metanálises de rede, os estudos incluídos são apresentados no apêndice AW e os respectivos diagramas estão representados nos apêndices AX e AY. Todas as avaliações foram subdivididas em tratamentos de curta-duração (< 180 dias) (Tabelas 9-11) e de longa-duração ( $\geq 180$  e  $\leq 365$  dias) (Tabelas 12 e 13).

Dentre os desfechos avaliados para tratamentos de curta-duração, apresentaram significância estatística mudança de peso corporal, favorecendo anfepramona e mazindol, comparados ao placebo (Tabela 9) e descontinuação por reação adversa apenas, favorecendo placebo comparado ao mazindol (Tabela 10).

**Tabela 9. Metanálises de rede: mudança do peso corporal em tratamentos de curta-duração.**

Mudança do peso corporal	ANFEPRAMONA	-	-	
	0,61 (-1,26, 2,27)	MAZINDOL	-	
	<b>-1,51 (-3,16, -0,32)</b>	<b>-2,12 (-3,28, -1,14)</b>	PLACEBO	

Tratamento da vertical em relação ao tratamento da horizontal; resultados representados segundo diferença entre as médias associada ao intervalo de credibilidade de 95%. Linha de corte = 0.

**Tabela 10. Metanálises de rede: segurança e tolerabilidade em tratamentos de curta-duração.**

Descontinuação por reação adversa	ANFEPRAMONA	0,61 (0,12, 3,46)	1,20 (0,44, 2,89)	Participantes com ao menos uma reação adversa
	0,51 (0,07, 5,52)	MAZINDOL	1,97 (0,43, 7,38)	
	2,43 (0,36, 19,37)	<b>4,38 (1,89, 16,38)</b>	PLACEBO	

Triângulo inferior, esquerdo: tratamento da vertical em relação ao tratamento da horizontal; Triângulo superior, direito: tratamento da horizontal em relação ao tratamento da vertical. Resultados dos desfechos participantes com ao menos uma reação adversa, descontinuação por reação adversa em *odds ratio* associado ao intervalo de credibilidade de 95%. Valor em negrito possui diferença com significância estatística. Linha de corte = 1.



Dentre as reações adversas reportadas, apresentaram significância estatística sonolência na comparação entre anfepramona e placebo e insônia na comparação entre mazindol e placebo, ambas as medidas favorecendo o placebo (Tabela 11).

**Tabela 11. Metanálise de rede: reações adversas em tratamentos de curta-duração.**

Constipação	ANFEPRAMONA	0,20 (0,01, 2,15)	0,93 (0,24, 2,92)	Náusea
	0,38 (0,02, 5,06)	MAZINDOL	4,48 (0,62, 52,81)	
	1,58 (0,16, 13,41)	4,10 (0,81, 38,94)	PLACEBO	
Tontura	ANFEPRAMONA	0,00 (0,00, 0,03)	1,20 (0,21, 11,90)	Insônia
	1,39 (0,23, 12,64)	MAZINDOL	<b>6,17x10<sup>8</sup> (48,29, 5,08x10<sup>19</sup>)</b>	
	2,21 (0,64, 9,22)	1,56 (0,34, 6,18)	PLACEBO	
Cefaleia	ANFEPRAMONA	0,12 (0,00, 1,85)	0,94 (0,28, 3,45)	Irritação
	0,99 (0,14, 5,28)	MAZINDOL	7,57 (0,73, 264,30)	
	0,98 (0,31, 2,29)	1,00 (0,21, 4,57)	PLACEBO	
Boca seca	ANFEPRAMONA	0,00 (0,00, 0,26)	0,00 (0,00, 0,28)	Vômito
	0,92 (0,09, 7,69)	MAZINDOL	1,63 (0,06, 77,49)	
	2,77 (0,89, 11,87)	3,04 (0,60, 23,89)	PLACEBO	
Sonolência	ANFEPRAMONA	0,48 (0,04, 4,03)	1,21 (0,37, 3,22)	Tensão
	2,09 (0,00, 1132452,48)	MAZINDOL	2,40 (0,37, 21,32)	
	<b>1240,03 (1,17, 5,63x10<sup>7</sup>)</b>	402,06 (0,46, 7,63x10 <sup>7</sup> )	PLACEBO	

Triângulo inferior, esquerdo: tratamento da vertical em relação ao tratamento da horizontal; Triângulo superior, direito: tratamento da horizontal em relação ao tratamento da vertical. Valores em negrito possuem diferença com significância estatística. Resultados de todos os desfechos em *odds ratio* associado ao intervalo de credibilidade de 95%. Linha de corte = 1.

Entre os desfechos de eficácia avaliados para tratamentos de longa-duração, todos os desfechos apresentaram significância estatística na comparação entre anfepramona e placebo, favorecendo anfepramona (Tabelas 12 e 13).

**Tabela 12. Metanálises de rede: eficácia em tratamentos de longa-duração.**

Mudança do peso corporal	ANFEPRAMONA	-2,09 (-9,21, 4,97)	-3,30 (-9,99, 3,39)	<b>-6,51 (-11,64, -1,51)</b>	Mudança da circunferência abdominal
	-1,99 (-9,13, 4,99)	FEMPROPOREX	-1,23 (-8,82, 6,46)	-4,38 (-11,84, 2,63)	
	-2,36 (-9,05, 4,52)	-0,31 (-7,66, 7,24)	MAZINDOL	-3,20 (-10,10, 3,49)	
	<b>-6,57 (-11,83, -1,36)</b>	-4,53 (-11,72, 2,46)	-4,16 (-11,06, 2,46)	PLACEBO	

Triângulo inferior, esquerdo: tratamento da vertical em relação ao tratamento da horizontal; Triângulo superior, direito: tratamento da horizontal em relação ao tratamento da vertical. Resultados representados segundo diferença entre as médias associada ao intervalo de credibilidade de 95%; Valores em negrito possuem diferença com significância estatística. Linha de corte = 0.

**Tabela 13. Metanálises de rede: eficácia e segurança em tratamentos de longa-duração.**

10% redução de peso corporal	ANFEPRAMONA	1,20 (0,18, 8,15)	0,99 (0,13, 7,00)	<b>5,56 (1,30, 25,11)</b>	5% redução de peso corporal
	3,64 (0,13, 84,38)	FEMPROPOREX	0,84 (0,10, 6,86)	4,56 (0,66, 34,33)	
	3,06 (0,13, 77,72)	0,86 (0,03, 24,94)	MAZINDOL	5,51 (0,79, 40,82)	
	<b>33,26 (2,73, 577,98)</b>	9,38 (0,38, 291,18)	10,97 (0,42, 324,51)	PLACEBO	
	ANFEPRAMONA	1,64 (0,20, 19,53)	3,89 (0,31, 150,48)	1,24 (0,24, 6,39)	Descontinuação por reação adversa a medicamento
		FEMPROPOREX	2,45 (0,14, 117,99)	0,78 (0,06, 6,97)	
			MAZINDOL	0,33 (0,01, 3,76)	
				PLACEBO	

Triângulo inferior, esquerdo: tratamento da vertical em relação ao tratamento da horizontal; Triângulo superior, direito: tratamento da horizontal em relação ao tratamento da vertical. Resultados representados segundo *odds ratio* associado ao intervalo de credibilidade de 95%. Valores em negrito possuem diferença com significância estatística. Linha de corte = 1.

Não foi possível realizar análises de inconsistência pela falta de um circuito fechado de evidências.

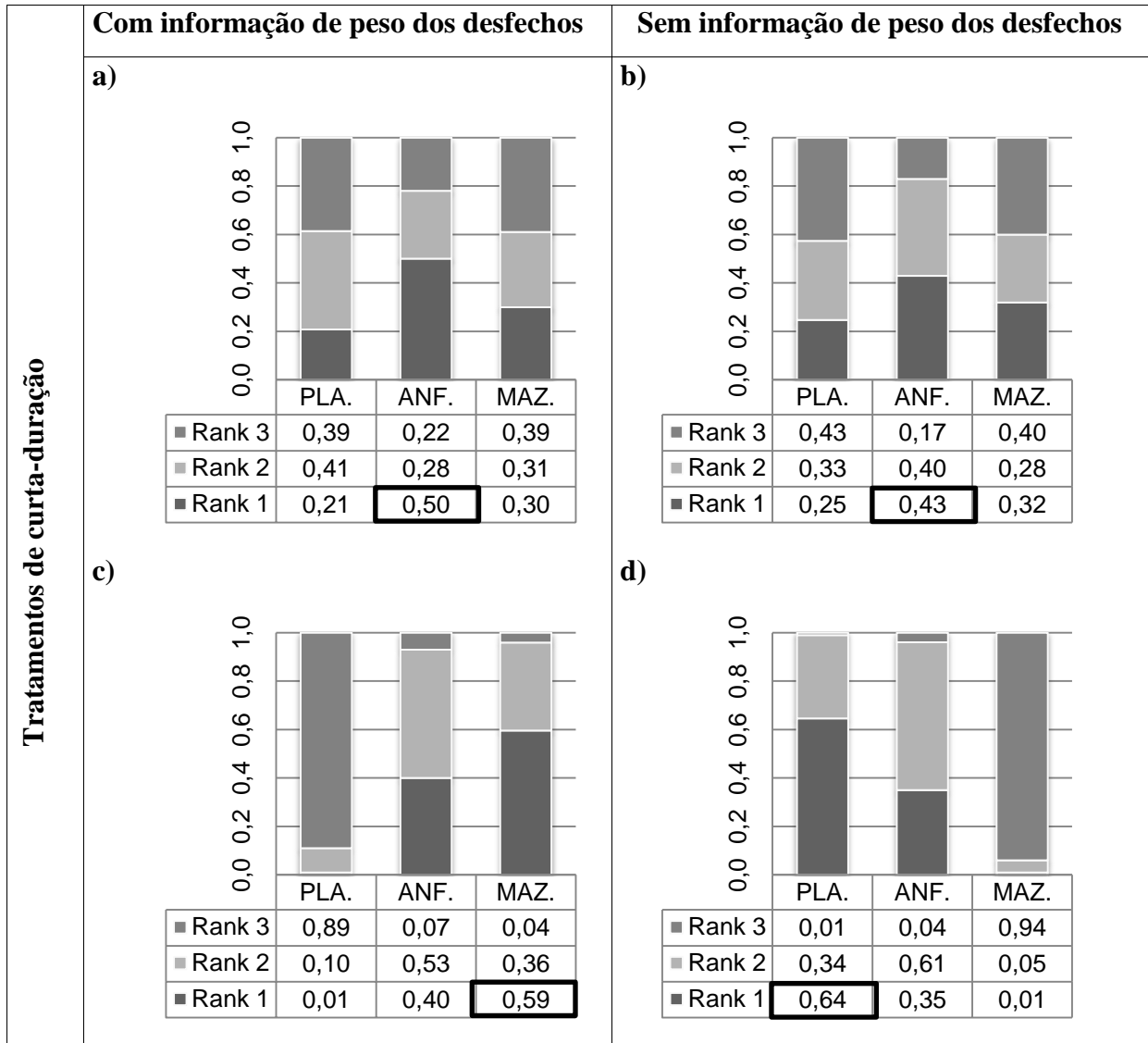
### 5.2.4.2.2 Análises de risco-benefício

Foram realizadas análises de risco-benefício utilizando o modelo estocástico (SMAA). Apresentamos as classificações (*ranks*) de índices de aceitabilidade SMAA usando 2 conjuntos de informações de peso (Quadro 7): ordinal (Figuras 5a, 5c, 6a, 6c) e falta (*missing*) (Figuras 5b, 5d, 6b, 6d).

**Quadro 7. Critérios avaliados, segundo duração e alternativas terapêuticas e estudos.**

<b>Tratamentos de curta-duração (alternativas: anfepramona, mazindol, placebo)</b>		
	<i>Estudos</i>	
<b>1</b>	Mudança de peso corporal, participantes com ao menos uma reação adversa, descontinuação por reação adversa, constipação, tontura, sonolência, boca seca, cefaleia, insônia, irritação, náusea, tensão e vômito.	Andelman 1967, Baird 1977, Bandisode 1975, Bolding 1968, Bolding 1974, Bradley 1974, Campagnoli 1976, Carney 1975, Cercato 2009, Eliot 1978, Hadler 1972, Heber 1975, Maclay 1977,
<b>2</b>	Mudança de peso corporal, participantes com ao menos uma reação adversa e descontinuação por reação adversa.	McQuarrie 1975, Nolan 1975, Parsons 1981, Slama 1978, Smith 1975, Thorpe 1975, Wallace 1976, Williams 1968
<b>Tratamentos de longa-duração (alternativas: anfepramona, femproporex, mazindol, placebo)</b>		
<b>3</b>	10% de redução de peso, 5% de redução de peso, descontinuação por reação adversa, mudança de circunferência abdominal e mudança de peso corporal.	Cercato 2009 Suplicy 2014
<b>4</b>	10% de redução de peso, 5% de redução de peso, descontinuação por reação adversa, mudança de circunferência abdominal e mudança de peso corporal, palpitação, tremor, tontura, irritação, insônia, constipação, sonolência, náusea, cefaleia, e desconforto estomacal.	Suplicy 2014

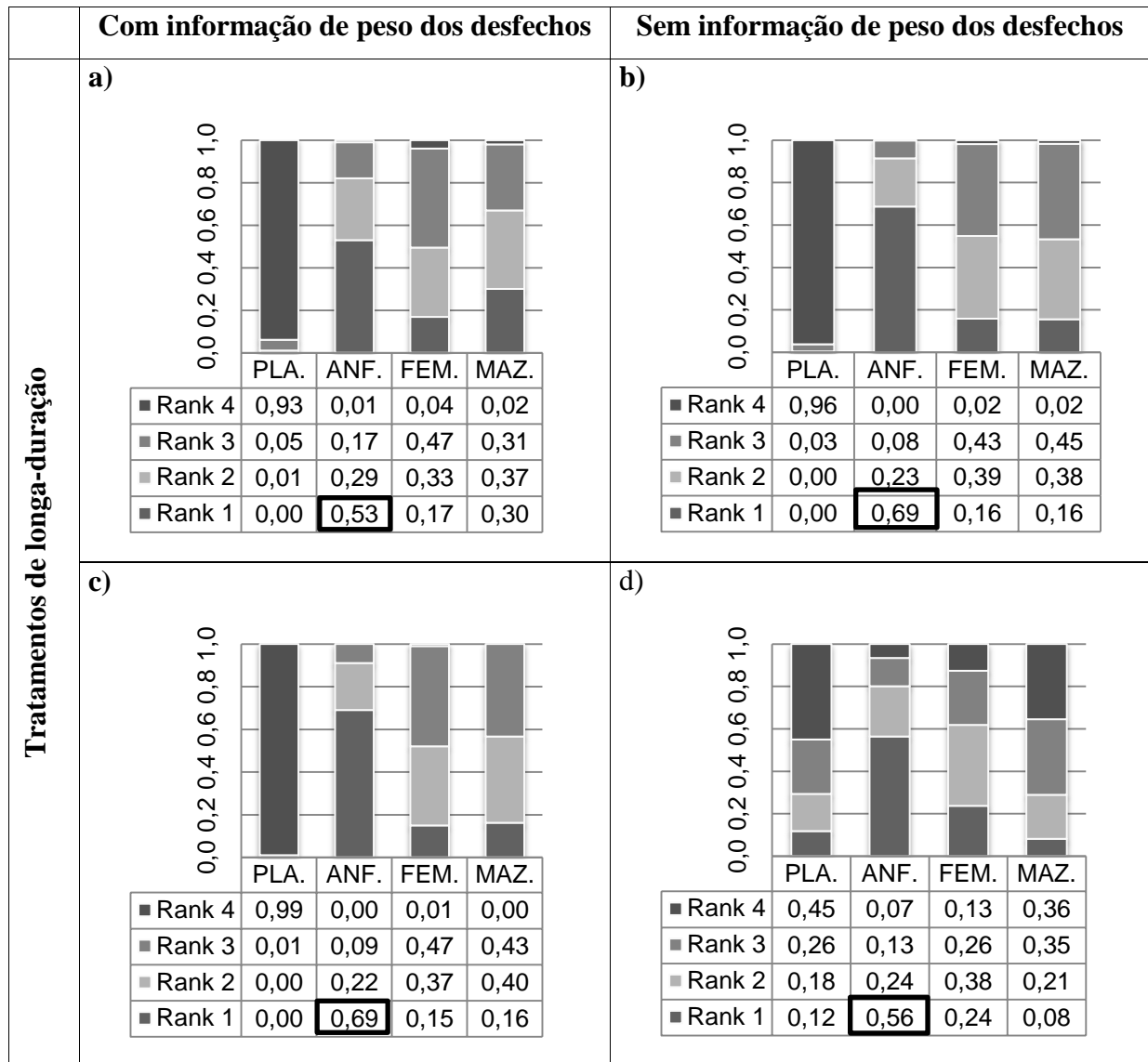
Para as análises de tratamentos de curta-duração, anfepramona foi o provável preferido quando o desfecho descontinuação por reação adversa (risco) é elencado como mais relevante ou quando não se define informação de peso dos desfechos (*missing*). Mazindol foi o provável preferido quando o desfecho redução de peso (benefício) é elencado como mais relevante, enquanto placebo é o provável preferido quando todos os desfechos são incluídos na análise, ou seja, outros 11 desfechos de prejuízo referentes à frequência de cada reação adversa, sem informação de peso dos desfechos, sem informação de peso dos desfechos.



**Figura 5. Classificações de índices de aceitabilidade para PLAcébo, ANFepramona e MAZindol: tratamentos de curta-duração.**

**a)** com informação de peso dos desfechos (descontinuação por reação adversa < redução de peso corporal < participantes com ao menos uma reação adversa), **b)** sem informação de peso dos desfechos (2 desfechos de prejuízo e 1 de benefício), **c)** com informação de peso dos desfechos (redução de peso corporal < descontinuação por reação adversa < participantes com ao menos uma reação adversa), **d)** sem informação de peso dos desfechos (todos os 13 desfechos de prejuízo e 1 de benefício).

Para as análises de tratamentos de longa-duração, anfepramona foi a provável candidata a ser preferida em todas as análises (Figura 9).



**Figura 6. Classificações de índices de aceitabilidade para PLAcébo, ANFepramona, FEMproporex e MAZindol: tratamentos de longa-duração.**

**a)** com informação de peso dos desfechos, dois estudos (Cercato et al 2009, Suplicy et al 2014), (descontinuação por reação adversa < 5% de redução de peso < 10% de redução de peso < redução de circunferência abdominal < redução de peso corporal), **b)** sem informação de peso dos desfechos, dois estudos (Cercato et al 2009, Suplicy et al 2014), **c)** com informação de peso dos desfechos, dois estudos (Cercato et al 2009, Suplicy et al 2014), (5% de redução de peso < 10% de redução de peso < redução de circunferência abdominal < redução de peso corporal < descontinuação por reação adversa), **d)** sem informação de peso dos desfechos, um estudo (Suplicy et al 2014), (11 desfechos de prejuízo e 4 de benefícios).

## 6 DISCUSSÃO

### 6.1 Importância para a tomada de decisão

Tomadores de decisão contemplam usuários de medicamentos, profissionais de saúde, avaliadores de tecnologias de saúde, reguladores e companhias farmacêuticas. Considerando perspectiva dos reguladores, em guia publicado em 2007, FDA considera que para um medicamento antiobesidade obter registro nos EUA é necessário contemplar alguns critérios: induzir redução de peso estatisticamente significativa ajustada para placebo de >5% em um ano de tratamento ou >35% dos pacientes alcançarem >5% de redução de peso (que deve ser pelo menos o dobro da redução induzida por placebo). O FDA também requer que a medicação apresente evidências de melhora de biomarcadores metabólicos, incluindo pressão arterial, lipídeos e glicemia <sup>153</sup>. Anvisa ou EMA não definem parâmetros para considerar um tratamento antiobesidade efetivo. A presente revisão identificou apenas dois estudos, de seis e 12 meses de duração, que reportaram o desfecho redução >5% do peso corporal <sup>122,123</sup>, sendo que o primeiro identificou 66.7% de pacientes que alcançaram >5% de redução de peso em uso de anfepramona, comparado a 25% dos pacientes em uso de placebo; e o segundo estudo, realizado com anfepramona, femproporex, mazindol, fluoxetina e sibutramina, identificou, respectivamente, 71.4%, 69.0%, 72.4%, 34.5% e 73.3% de pacientes que alcançaram >5% de redução de peso, comparado a 34.4% dos pacientes em uso de placebo. Os estudos ainda reportaram biomarcadores metabólicos, mas de forma inadequada para serem utilizados na avaliação metanalítica. Dentre os estudos identificados que avaliaram tratamentos de curta-duração (<6 meses) nenhum reportou redução de 5% ou 10% do peso corporal e apenas dois estudos reportaram dados metanalizáveis para mudança de colesterol total, com elevada heterogeneidade entre os dois <sup>126,142</sup>. Portanto, de acordo com a presente RS de ensaios clínicos, anfepramona, mazindol e femproporex não apresentam evidências suficientes que atendam aos critérios de eficácia do FDA para medicamentos antiobesidade. No entanto, a data de registro destes medicamentos nos EUA é anterior a este guia.

Parâmetros de segurança, principalmente no que tange reações adversas graves apontadas em nota técnica emitida pela Anvisa, não foram identificadas nos ensaios clínicos, quali ou quantitativamente, para nenhum dos três medicamentos, tais como agranulocitose, arritmia cardíaca, isquemia cerebral, acidente cerebrovascular, dependência, leucemia, hipertensão pulmonar primária e distúrbios psicóticos <sup>154</sup>. Um dos fatores que pode contribuir para isso é a ausência de reporte diferenciado de reações adversas graves e não graves pelos estudos primários, bem como o reduzido tamanho amostral dos ensaios incluídos,

insuficientes para a identificação de reações adversas graves e incomuns (muito comum >10%, comum >1% e <10%, incomum >0.1% e <1%, rara >0.01% e <0.1% e muito rara <0.01%). Para sanar essa dúvida, foram triados estudos observacionais (coorte, caso-controle e relatos de casos), sendo identificados apenas seis relatos de caso que corroboraram com o descrito na nota técnica quanto à dependência e distúrbios psicóticos. Relatos de caso devem reportar achados únicos, tais como doenças raras ou desfechos inéditos frente a um tratamento como, por exemplo, reações adversas inéditas e/ou incomuns <sup>155</sup>. Desta forma, os achados corroboram com nossa hipótese.

Considerando tratamentos de curta-duração, tanto metanálises diretas quanto rede de metanálises indicaram superioridade dos tratamentos em relação ao placebo. Quanto à segurança, descontinuação por reação adversa a mazindol tanto metanálise direta, quanto rede de metanálise indicaram significância estatística. Foram identificadas como reações adversas causadas por anfepramona boca seca (metanálise direta) e sonolência (rede de metanálise) e por mazindol insônia e constipação (metanálises diretas).

Tratamentos de longa-duração, como já mencionado, apresentaram superioridade de anfepramona em relação ao placebo para os desfechos mudança de peso corporal e de circunferência abdominal e redução de 5% e 10% do peso corporal. Rede de metanálise confirmou superioridade apenas de anfepramona em relação ao placebo para ambos os desfechos. Importante destacar que a maioria das redes de metanálise, incluindo as referentes a tratamentos de longa-duração, não teve análise de inconsistência. Ainda, metanálises diretas e redes de metanálises incluíram dois estudos com características diferentes de *baseline* e acompanhamento que podem comprometer a validade das conclusões: enquanto Cercato et al. conduziram estudo duplo-cego com adultos e reportaram desfechos de 3 meses para segurança e 6 meses para eficácia, Suplicy et al. conduziram estudo simples-cego apenas com mulheres adultas e reportaram desfechos de segurança e eficácia para 12 meses de acompanhamento.

Diante desse cenário com desfechos com intervalos de confiança largos para a maioria das análises, as avaliações de risco-benefício são esclarecedoras na medida em que incorporam incertezas em suas análises. No entanto, sua interpretação exige cautela. Tratamentos de curta-duração foram analisados considerando diferentes grupos de desfechos. Quando todos os desfechos são incluídos na análise, isto é, considerando a frequência de cada reação adversa, placebo é a opção preferida; contudo quando apenas eficácia e dois desfechos de segurança são incluídos na análise, mazindol é a opção preferida quando eficácia é elencada como mais relevante que prejuízo e anfepramona é a opção preferida quando

prejuízo é elencado como mais relevante que eficácia. Isso demonstra como uma definição das preferências de eficácia e segurança para a escolha do tratamento é importante, considerando características clínicas e preferências do paciente.

Tratamentos de longa-duração foram analisados considerando todos os desfechos disponíveis, isto é, sem frequência de cada reação adversa, mas também considerando frequências de reações adversas reportadas por um único estudo <sup>123</sup>. Em qualquer um dos cenários anfepramona foi a provável preferida, o que é condizente com decisão do FDA de manter o seu registro.

## 6.2 Importância para a pesquisa

A *overview* de RS demonstrou que todas as revisões mostraram um bom nível de qualidade metodológica, identificado por meio de R-AMSTAR. Os principais pontos metodológicos que faltaram na maioria dos estudos incluídos são a ausência de protocolos predefinidos e lista de estudos excluídos avaliados na íntegra. Rotta et al. em *overview* de RS em serviços farmacêuticos clínicos identificaram que enquanto todos os estudos incluídos atendiam ao primeiro critério, apenas 29% atendiam ao segundo <sup>156</sup>. No primeiro caso, a ausência de protocolos “a priori” pode resultar da omissão dessa informação no artigo, enquanto no segundo a falta de lista de estudos excluídos provavelmente decorre de limitações impostas pelos periódicos que não dispõem da opção de material suplementar online.

Com relação aos estudos incluídos observou-se que o resultado mais comum de eficácia, tanto na *overview* de revisões, quanto na RS de ensaios clínicos foi diferença entre as médias de redução de peso entre a intervenção e o grupo controle, em detrimento de perda de peso de 5% ou 10% em relação ao peso inicial, desfechos de importância ímpar para correlacionar com resposta, já que Jensen et al. recomendam como meta inicial redução de 5%-10% do peso basal dentro de seis meses <sup>2</sup>. No caso da *overview* de RS, foram reportados pela maioria dos estudos pressão arterial sistólica e diastólica, frequência cardíaca, glicemia de jejum e lipoproteína de baixa densidade – dados de especial importância para seleção de medicamento para pacientes que apresentam comorbidades relacionadas ou ainda que têm o potencial de desenvolvê-las, como hipertensão arterial e DMT2 <sup>2,36</sup>. O mesmo não foi observado na revisão de ensaios clínicos: além destes dados terem sido reportados pela minoria dos estudos, aqueles que o fizeram não reportaram de forma adequada. Em relação aos resultados de segurança, nas duas revisões conduzidas percebeu-se que o risco de



interrupções devido a reações adversas e a descrição de qualquer evento adverso foram os desfechos mais comuns.

A variabilidade de desfechos reportados demonstra a importância de se estabelecer e seguir um *core outcome set*, ou seja, um conjunto mínimo acordado de desfechos que devem ser reportados por todos os ECR e revisões. Bryant et al.<sup>157</sup> identificaram 145 diferentes desfechos em 200 ECR que avaliaram intervenções para manejo de peso em crianças e ainda que a maioria destes ensaios apresentava inconsistências e imprecisões no uso e reporte dos desfechos, propondo que pesquisadores utilizem consensos como *Core Outcome Measures in Effectiveness Trials guidelines* (COMET), *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)<sup>158</sup> e *National Obesity Observatory Standard Evaluation Framework* (NOO SEF)<sup>159</sup> no desenho e reporte de estudos futuros. Este recomenda que minimamente sejam reportadas as medidas de altura e peso, permitindo cálculo de IMC, para avaliação do impacto das intervenções, por um mínimo de três pontos de acompanhamento (*follow-up points*), incluindo um ano<sup>159</sup>.

Outro ponto de preocupação é o reporte de resultados de diferentes períodos de tratamento. Em geral, as RS reportaram a cada 3 meses. No entanto, em algumas RS, assim como na maioria dos ensaios clínicos sobre inibidores de apetite, os resultados não foram divididos ao longo do tempo, mas em vez disso, eles foram agrupados em apenas um resultado, independente do acompanhamento, contrariando as recomendações do NOO SEF supracitadas. O agrupamento em apenas um resultado (p. ex. 12 meses) além de não fornecer informações do impacto das terapias em curto-prazo, não permite a combinação na forma de metanálises diretas ou em rede com outros estudos de tempo de acompanhamento menores.

Apesar das buscas sistemáticas serem bem conduzidas em termos de qualidade metodológica, seus resultados devem ser interpretados com cuidado uma vez que vários ECR incluídos mostram limitações importantes. As principais preocupações sobre ECR incluídos nas RS situam-se no pequeno tamanho amostral que pode não ser representativo da população e altos níveis de taxa de descontinuação de tratamento, o que corrobora com o identificado pela RS de ensaios clínicos. Descontinuação de tratamento tem sido descrito como uma preocupação frequente em ensaios com fármacos antiobesidade<sup>10</sup>.

A *overview* de RS identificou que o método empregado pela maioria dos ensaios clínicos incluídos nas revisões para análise de dados perdidos foi última observação levada adiante (*last observation carried forward* – LOCF) por falta de dados, em vez de método de ITT. Na RS de ensaios clínicos os resultados são ainda mais discrepantes: apenas dois estudos realizaram análises por ITT. A pobre descrição da população em ECR é também fonte de

incerteza, o que limita as conclusões e as evidências fornecidas pelas metanálises. Jorgensen et al. compararam diferentes métodos de manipulação de dados faltantes em um ensaio clínico de topiramato, controlado por placebo, de acompanhamento de 60 semanas e identificaram que os diferentes métodos resultam em grandes diferenças nos resultados: 9,5 kg na análise completa (n=86), 6,8 kg usando última observação realizada (*baseline carried forward analysis* – BCFA) (n=561), 6,4 kg usando imputação múltipla (n=561) e 1,5 kg usando observação de base levada adiante (n=561). Neste cenário, observação de base levada adiante seria uma opção mais realística à análise por ITT <sup>160</sup>. Os autores ainda concluem que comparada à análise por ITT, última observação levada adiante superestima a perda de peso, e desta forma observação de base levada adiante deve ser preferida.

Algumas RS têm limitações que não são sensíveis aos critérios R-AMSTAR. Embora o acrônimo PICOS (*population, intervention, comparators, outcomes, study design*) tenha sido claramente definido em cada RS, foi observado em *overview* que P (população) tem uma necessidade de uma descrição minuciosa, uma vez que a maioria das RS avaliou adultos, obesos ou com sobrepeso, com ou sem comorbidades sem distinção e sem possibilidade de análises por subgrupos, conduzindo a níveis elevados de heterogeneidade e resultados dificilmente aplicáveis na prática clínica. Entretanto, na RS de ensaios clínicos foi encontrada a mesma limitação, tendo em visto que os ensaios clínicos incluídos ora não descrevem o perfil dos pacientes, ora reportam dados sem categorizar por subgrupo (p. ex. crianças e adultos, com comorbidades e sem comorbidades). Esses dados dificilmente ajudam os médicos e tomadores de decisão, uma vez que os resultados não são representativos para perfis específicos de pacientes <sup>2</sup>.

A *overview* de RS apresentou muitas metanálises com elevada heterogeneidade, o que pode decorrer do variável tamanho amostral, diferentes perfis de paciente, agrupamento de estudos com análise por protocolo, com ITT e metanálises incluindo ensaios clínicos cruzado (*cross-over*). Contudo, a RS de ensaios clínicos apresentou poucas metanálises com elevada heterogeneidade, o que pode ser explicado não pela ausência de heterogeneidade verdadeira, mas pelo viés de identificação de heterogeneidade tendo em vista o pequeno tamanho amostral das metanálises, tanto em número de estudos, quanto de participantes. Estudo conduzido por von Hippel (2015) identificou que a identificação de heterogeneidade verdadeira decresce à medida que se reduz o número de estudos. Apesar disso, não existe consenso de um número mínimo de estudos para ser incluído em uma metanálise <sup>161,162</sup>. A possível heterogeneidade nas metanálises, além de reduzir a consistência das conclusões, pode mascarar a identificação de inconsistência em redes de metanálises <sup>79</sup>.

Apesar de poucas metanálises apresentarem heterogeneidade, a não identificação de heterogeneidade verdadeira não pode ser descartada. E motivos para justificar a heterogeneidade não faltam. O principal aspecto que pode contribuir para uma heterogeneidade é que os ensaios não caracterizaram adequadamente o perfil de seus pacientes (p. ex. gênero, idade, comorbidades), nem reportaram desfechos por subgrupos importantes, impedindo assim metanálises por subgrupos populacionais. Outro ponto é a variação nos critérios de classificação de sobrepeso e obesidade: por tratar-se de estudos com mais de 30 anos de publicação, IMC foi a classificação menos utilizada, em detrimento das tabelas para peso ideal *Metropolitan Life Insurance Company*. Na utilização destas tabelas como referência para peso ideal, alguns pesquisadores definiam como sobrepeso ao menos 15% acima do peso ideal, enquanto outros ao menos 20% acima do peso ideal.

Os ECR sobre inibidores de apetite apresentaram alto risco de viés e baixa qualidade metodológica, o que nos obriga a interpretar os resultados com cautela. Segundo ferramenta Cochrane, o domínio que apresentou maior risco de viés foi outras fontes de vieses: a maioria dos ensaios clínicos apresentou conflito de interesses de empresas farmacêuticas e os demais não mencionaram a ausência de conflitos. Isto tem importância ímpar, tendo em vista que outros estudos já identificaram diferenças de resultados entre ensaios patrocinados e não patrocinados, contribuindo para uma probabilidade de viés de publicação. Estudo observacional de 370 ECR identificou que os ensaios com financiamento por organizações com fins lucrativos foram significativos mais propensos a recomendar o fármaco experimental (OR: 5,3; IC de 95%: 2,0-14,4), em comparação com ensaios financiados por organizações sem fins lucrativos. A análise de regressão logística indicou que o financiamento, o efeito do tratamento e duplo-mascaramento foram os únicos preditores significativos de conclusões<sup>163</sup>.

Outras limitações identificadas foram a falta de comparações fármaco contra fármaco, descrição e comparação de *baselines*, análises por ITT, descrição do método de identificação de reação adversa (entrevista não estrutura com o paciente, entrevista estruturada, registro a partir de manifestações espontâneas), descrição do perfil de adesão à farmacoterapia, frequência de descontinuação por falha terapêutica, frequência de reações adversas graves e mudança em desfechos cardiometabólicos (p. ex. pressão arterial sistêmica, colesterol e suas frações, glicemia, triglicérides, dentre os mais relevantes).

### 6.3 Limitações da *overview* de revisões sistemáticas

Salientamos que apesar de incluir apenas estudos publicados, uma busca na base de dados PROSPERO não retornou resultados de estudos em andamento; que resumos de RS

com resultados preliminares não têm importância suficiente, comparado aos resumos de estudos primários apresentados em congressos, e por isso não foram incluídos; e ainda, que por meio de busca manual nas listas de referências das revisões sistemáticas foi possível identificar duas revisões que não haviam sido encontradas nas bases de dados. Houve também uma limitação por linguagem, no entanto seu efeito limitou-se a um estudo publicado em dinamarquês. Por fim, a ausência de síntese quantitativa justifica-se por tratar-se de uma *overview* de RS que identificou qualitativamente elevada heterogeneidade e, portanto, uma síntese quantitativa não proveria resultados confiáveis e que a síntese qualitativa por si só proverá achados importantes para futuros estudos.

#### **6.4 Limitações da revisão sistemática de estudos primários**

Considerando que os três fármacos avaliados têm mais de 50 anos de comercialização e pesquisas, e que dois deles já não são comercializados nas principais agências, não foram buscados estudos em literatura cinza (dissertações, teses, resumos), em função da baixa probabilidade de identificação de estudos de interesse. Além do mais, foi realizada busca manual tanto nas listas de referências dos estudos incluídos, quanto em materiais oficiais da Abeso, Anvisa e diretrizes clínicas de tratamento da obesidade, o que resultou em 116 publicações identificadas. Houve também uma limitação por linguagem, no entanto seu efeito limitou-se a um estudo publicado em polonês. Com relação ao reporte inadequado de dados dicotômicos ou contínuos, optou-se por não contatar os autores dos estudos para obtenção de dados brutos, considerando os anos de publicações antigos e, assim, baixa probabilidade de existência dos dados. Outra limitação corresponde à realização de uma rede de metanálises, contendo apenas placebo como comparador comum, o que decorre da falta de ensaios clínicos com comparações fármaco contra fármaco.

## 7 CONCLUSÕES

### 7.1 *Overview de revisões sistemáticas*

Embora haja RS seguidas de metanálises de alta qualidade metodológica sobre farmacoterapia para o tratamento de pacientes com sobrepeso e obesidade, os resultados são seguidos por altos níveis de heterogeneidade e incerteza, o que limita a sua utilização na prática clínica. Ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane e de qualidade metodológica Jadad foram os instrumentos mais utilizados; dez revisões sistemáticas apresentaram elevada heterogeneidade; apenas cinco revisões sistemáticas realizaram análises de sensibilidade em seus resultados; as limitações mais importantes reportadas pelas revisões sistemáticas incluídas foram elevada taxa de descontinuação de tratamento, pequeno tamanho amostral e pequeno tempo de acompanhamento. Uma vez que estudos primários sobre o tratamento da obesidade estão em andamento, futuras revisões sistemáticas deveriam indicar mais detalhadamente critérios de inclusão para população, tamanho amostral e desfechos com o objetivo de obter resultados mais precisos e confiáveis.

### 7.2 *Revisão sistemática de estudos primários*

A maioria dos ensaios clínicos apresentou alto risco de viés, com predomínio em outras fontes de viés (conflito de interesses por financiamento realizado por organização com fins lucrativos) e relato de desfecho seletivo (biomarcadores metabólicos como pressão arterial, lipídios e glicídios séricos). A maioria das metanálises foi pequena, o que pode comprometer a validade das conclusões e avaliação de heterogeneidade (metanálise direta). A falta de evidência de estudos primários impediu ainda a avaliação de inconsistência (redes de metanálise). Portanto, o predomínio de metanálises homogêneas deve ser interpretado com cautela. Considerando tratamentos de curta-duração (< 180 dias), tanto metanálises diretas, quanto redes de metanálises indicaram anfepramona e mazindol como superiores ao placebo para mudança de peso corporal. No entanto, não foram identificados estudos de tratamento de curta-duração que reportassem redução de 5% ou 10% do peso corporal. Mazindol foi associado à descontinuação por reação adversa, em tratamentos de curta-duração (metanálise direta e rede de metanálise). Contudo, não foi identificada nenhuma reação adversa grave, quali ou quantitativamente. As prováveis reações associadas ao uso de anfepramona foram boca seca e sonolência e para mazindol constipação e insônia.

Tratamentos de longa-duração ( $\geq$  180 dias) obtiveram análises favoráveis apenas para anfepramona (comparada ao placebo), tanto segundo metanálise direta, quanto rede de

metanálises para mudança de peso corporal, mudança de circunferência abdominal, 5% e 10% de redução de peso. Contudo, não foi identificada associação dos tratamentos com a presença de reação adversa ou descontinuação por reação adversa. Análises de risco-benefício variaram a depender da duração do tratamento e do conjunto de desfechos escolhidos. Para tratamentos de curta-duração o conjunto com um desfecho de benefício e dois desfechos de prejuízo favoreceu mazindol se eficácia é priorizada e anfepramona se prejuízo é priorizado, enquanto conjunto com um desfecho de benefício e 13 desfechos de prejuízo favoreceu placebo. Para tratamentos de longa-duração, independente do conjunto de desfechos escolhido ou preferência de ordem, anfepramona foi a provável preferida. Biomarcadores metabólicos foram pobremente reportados.

Sendo assim, tanto pelo predomínio de alto risco de viés e ausência de desfechos importantes para a avaliação da terapia antiobesidade, os medicamentos avaliados não apresentam evidências suficientes para serem considerados efetivos para o tratamento da obesidade. No entanto, não foram identificados dados de segurança robustos que corroborem com sua retirada do mercado.

ECR futuros poderiam realizar mais análises do tipo fármaco contra fármaco (*head-to-head*), com reporte dos desfechos mudança de circunferência abdominal, mudança de peso corporal, participantes com 5% e 10% de redução de peso e biomarcadores metabólicos (pressão arterial, lipídios e glicídios), ao longo de 3, 6, 9 e 12 meses. Alguns subgrupos populacionais que têm abundância de ensaios e, portanto, têm o potencial de ser mais bem explorados em futuros estudos são adultos obesos e com sobrepeso sem comorbidades, adultos obesos com DMT2, adultos com sobrepeso sem DMT2, adultos obesos e com sobrepeso com hipertensão e adolescentes e crianças sem comorbidades.

## REFERÊNCIAS

1. WHO – World Health Organization. Global Health Observatory [Internet]. Overweight and obesity. 2014 [cited 2015 Nov 9]. Available from: [http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/overweight/en/](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight/en/)
2. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie a. G, Donato K a., et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* [Internet]. 2014;129(25\_suppl\_2):S102–38. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee>
3. Li M-F, Cheung BM. Rise and fall of anti-obesity drugs. *World J Diabetes* [Internet]. 2011 Feb 15 [cited 2015 Nov 10];2(2):19–23. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3083904&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Sauer N, Reining F, Schulze Zur Wiesch C, Burkhardt T, Aberle J. Off-label antiobesity treatment in patients without diabetes with GLP-1 agonists in clinical practice. *Horm Metab Res* [Internet]. 2015 Jul [cited 2015 Nov 10];47(8):560–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25230325>
5. Reportsnreports. Global Anti-Obesity Drugs Market 2015-2019 [Internet]. 2014 [cited 2015 Nov 11]. Available from: <http://www.reportsnreports.com/reports/318547-global-anti-obesity-drugs-market-2015-2019.html>
6. Bray GA, Ryan DH. Update on obesity pharmacotherapy. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2014 Apr [cited 2016 Feb 1];1311:1–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24641701>
7. Eriksson R, Aagaard L, Jensen LJ, Borisova L, Hørlück D, Brunak S, et al. Discrepancies in listed adverse drug reactions in pharmaceutical product information supplied by the regulatory authorities in Denmark and the USA. *Pharmacol Res Perspect* [Internet]. 2014 Jun [cited 2016 Feb 1];2(3):e00038. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4186409&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
8. Tafuri G, Stolk P, Trotta F, Putzeist M, Leufkens HG, Laing RO, et al. How do the EMA and FDA decide which anticancer drugs make it to the market? A comparative qualitative study on decision makers' views. *Ann Oncol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2016 Feb 1];25(1):265–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356637>
9. Arterburn DE, Crane PK, Veenstra DL. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. *Arch Intern Med* [Internet]. 2004 May 10 [cited 2014 Sep 2];164(9):994–1003. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15136309>
10. Fabricatore AN, Wadden TA, Moore RH, Butryn ML, Gravallesse EA, Erondou NE, et

- al. Attrition from randomized controlled trials of pharmacological weight loss agents: a systematic review and analysis. *Obes Rev.* 2009/04/25 ed. 2009;10(3):333–41.
11. Chilton M, Dunkley A, Carter P, Davies MJ, Khunti K, Gray LJ. The effect of antiobesity drugs on waist circumference: A mixed treatment comparison. *Diabetes, Obes Metab.* 2014;16(3):237–47.
  12. Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* [Internet]. 2005/04/06 ed. 2005 Apr 5 [cited 2014 Aug 13];142(7):532–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15809465>
  13. Ara R, Blake L, Gray L, Hernandez M, Crowther M, Dunkley A, et al. What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of using drugs in treating obese patients in primary care? A systematic review (Provisional abstract) [Internet]. *Health Technology Assessment.* 2012. p. 1–202. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12012016429/frame.html>
  14. Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH, et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med* [Internet]. 2001 Jul 9 [cited 2016 Jan 22];161(13):1581–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11434789>
  15. Sowers JR. Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am J Med* [Internet]. 2003 Dec 8 [cited 2015 Dec 20];115 Suppl :37S – 41S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14678864>
  16. Schienkiewitz A, Mensink GBM, Scheidt-Nave C. Comorbidity of overweight and obesity in a nationally representative sample of German adults aged 18-79 years. *BMC Public Health* [Internet]. 2012 Jan [cited 2016 Jan 22];12:658. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3526457&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  17. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Apr 18 [cited 2015 Feb 21];346(16):1221–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11961152>
  18. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, Bonekamp S, Kamel I, Guallar E, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2015 Dec 6];178(1):38–45. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3698993&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  19. Carmelli D, Swan GE, Bliwise DL. Relationship of 30-year changes in obesity to sleep-disordered breathing in the Western Collaborative Group Study. *Obes Res* [Internet]. 2000 Dec [cited 2016 Jan 22];8(9):632–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11225711>
  20. Phillips BG, Hisel TM, Kato M, Pesek CA, Dyken ME, Narkiewicz K, et al. Recent weight gain in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea. *J Hypertens*



- [Internet]. 1999 Sep [cited 2016 Jan 22];17(9):1297–300. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10489107>
21. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BWJH, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2010 Mar [cited 2014 Nov 14];67(3):220–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194822>
  22. Zhao G, Ford ES, Li C, Tsai J, Dhingra S, Balluz LS. Waist circumference, abdominal obesity, and depression among overweight and obese U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2011 Jan [cited 2016 Jan 22];11:130. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3163524&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  23. Finkelstein EA, Kruger E. Meta- and cost-effectiveness analysis of commercial weight loss strategies. *Obesity (Silver Spring)* [Internet]. Blackwell Publishing Inc.; 2014 Sep [cited 2015 Jul 29];22(9):1942–51. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84906736958&partnerID=tZOtx3y1>
  24. Bardia A, Holtan SG, Slezak JM, Thompson WG. Diagnosis of obesity by primary care physicians and impact on obesity management. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2007 Aug [cited 2016 Jan 22];82(8):927–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17673060>
  25. Gallagher D, Visser M, Sepúlveda D, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *Am J Epidemiol* [Internet]. 1996 Feb 1 [cited 2016 Jan 22];143(3):228–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8561156>
  26. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* [Internet]. 2009 Mar 28 [cited 2014 Jul 21];373(9669):1083–96. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2662372&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  27. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* [Internet]. 1990 Mar 29 [cited 2015 Oct 27];322(13):882–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2314422>
  28. Song Y-M, Sung J, Davey Smith G, Ebrahim S. Body mass index and ischemic and hemorrhagic stroke: a prospective study in Korean men. *Stroke* [Internet]. 2004 Apr [cited 2016 Jan 22];35(4):831–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15001798>
  29. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Apr 24 [cited 2015 Apr 7];348(17):1625–38. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12711737>

30. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* [Internet]. 2007 Dec 1 [cited 2015 Nov 30];335(7630):1134. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2099519&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
31. Premanath M, Basavanagowdappa H, Mahesh M, Suresh M. Correlation of abdominal adiposity with components of metabolic syndrome, anthropometric parameters and Insulin resistance, in obese and non obese, diabetics and non diabetics: A cross sectional observational study. (Mysore Visceral Adiposity in Diabetes . *Indian J Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 Sep [cited 2016 Jan 22];18(5):676–82. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4171891&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
32. Cerhan JR, Moore SC, Jacobs EJ, Kitahara CM, Rosenberg PS, Adami H-O, et al. A pooled analysis of waist circumference and mortality in 650,000 adults. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2014 Mar [cited 2016 Jan 18];89(3):335–45. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619613010409>
33. Kim SK, Park SW, Kim SH, Cha BS, Lee HC, Cho YW. Visceral fat amount is associated with carotid atherosclerosis even in type 2 diabetic men with a normal waist circumference. *Int J Obes (Lond)* [Internet]. 2009 Jan [cited 2016 Jan 22];33(1):131–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18982015>
34. Armellini F, Zamboni M, Robbi R, Todesco T, Rigo L, Bergamo-Andreis IA, et al. Total and intra-abdominal fat measurements by ultrasound and computerized tomography. *Int J Obes Relat Metab Disord* [Internet]. 1993 Apr [cited 2016 Jan 22];17(4):209–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8387970>
35. Allison DB, Downey M, Atkinson RL, Billington CJ, Bray GA, Eckel RH, et al. Obesity as a disease: a white paper on evidence and arguments commissioned by the Council of the Obesity Society. *Obesity (Silver Spring)* [Internet]. 2008 Jun [cited 2015 Oct 20];16(6):1161–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18464753>
36. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2015 Mar [cited 2015 Nov 30];100(2):342–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25590212>
37. Klein S, Wadden T, Sugerman HJ. AGA technical review on obesity. *Gastroenterology* [Internet]. 2002 Sep [cited 2015 Dec 6];123(3):882–932. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12198715>
38. Snow V, Barry P, Fitterman N, Qaseem A, Weiss K. Pharmacologic and surgical management of obesity in primary care: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2005/04/06 ed. 2005;142(7):525–31.
39. McDonagh MS, Selph S, Ozpinar A, Foley C. Systematic review of the benefits and

- risks of metformin in treating obesity in children aged 18 years and younger. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2014 Mar [cited 2015 Jun 29];168(2):178–84. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84893470006&partnerID=tZOtx3y1>
40. Bays HE, Weinstein R, Law G, Canovatchel W. Canagliflozin: effects in overweight and obese subjects without diabetes mellitus. *Obesity (Silver Spring)* [Internet]. 2014 Apr [cited 2015 Dec 20];22(4):1042–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4285787&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  41. Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2012 Aug [cited 2016 Jan 22];8(8):495–502. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22310849>
  42. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2010 Aug 21 [cited 2016 Jan 8];376(9741):595–605. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20673995>
  43. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2009 Nov 7 [cited 2016 Jan 22];374(9701):1606–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19853906>
  44. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* [Internet]. 2014 Jun 24 [cited 2015 Oct 17];129(25 Suppl 2):S102–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24222017>
  45. Egualé T, Buckeridge DL, Verma A, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, et al. Association of Off-label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2016 Jan 22];176(1):55–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26523731>
  46. James WPT, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Sep 2 [cited 2014 Aug 13];363(10):905–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818901>
  47. Kim GW, Lin JE, Blomain ES, Waldman SA. Antiobesity pharmacotherapy: new drugs and emerging targets. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2014 Jan [cited 2016 Jan 8];95(1):53–66. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4054704&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  48. Aronne LJ, Wadden TA, Peterson C, Winslow D, Odeh S, Gadde KM. Evaluation of

- phentermine and topiramate versus phentermine/topiramate extended-release in obese adults. *Obesity (Silver Spring)* [Internet]. 2013 Nov [cited 2016 Jan 22];21(11):2163–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24136928>
49. Carroll FI, Blough BE, Mascarella SW, Navarro HA, Lukas RJ, Damaj MI. Bupropion and bupropion analogs as treatments for CNS disorders. *Adv Pharmacol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2016 Jan 22];69:177–216. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24484978>
  50. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* [Internet]. 2006 Sep 21 [cited 2014 Jul 15];443(7109):289–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16988703>
  51. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* [Internet]. 1999 Jan 20 [cited 2016 Jan 7];281(3):235–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9918478>
  52. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* [Internet]. 2004 Jan [cited 2016 Jan 7];27(1):155–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14693982>
  53. Martins M do C de C e, Souza Filho MD de, Moura FS, Carvalho J de SR de, Müller MC, Neves RV, et al. Use of anti-obesity drugs among college students. *Rev da Assoc Médica Bras* [Internet]. Jan [cited 2016 Jan 22];57(5):570–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22012293>
  54. Carneiro Mde F, Guerra Jr. AA, Acurcio Fde A. [Prescription, dispensing, and regulation of psychoactive anorexigenic drugs in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil]. *Cad Saude Publica*. 2008/08/19 ed. 2008;24(8):1763–72.
  55. Nappo SA, Tabach R, Noto AR, Galduróz JCF, Carlini EA. Use of anorectic amphetamine-like drugs by Brazilian women. *Eat Behav* [Internet]. 2002 Jan [cited 2016 Jan 22];3(2):153–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15001012>
  56. Nappo SA, de Oliveira EM, Morosini S. Inappropriate prescribing of compounded antiobesity formulas in Brazil. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 1998 May [cited 2016 Jan 22];7(3):207–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15073999>
  57. de Lima MS, Béria JU, Tomasi E, Mari JJ. Use of amphetamine-like appetite suppressants: a cross-sectional survey in Southern Brazil. *Subst Use Misuse* [Internet]. 1998 Jun [cited 2016 Jan 22];33(8):1711–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9680089>
  58. Daniel Marques M, Márcia Gonçalves de O, Rafael Filiacci B, Sidarta Figueredo S, Jeane Araújo Fernandes C, José Angelo D. Há irracionalidades no consumo de inibidores de apetite no Brasil? Uma análise farmacoeconômica de dados em

- panel Are there irrationalities in the consumption of anti-obesity drugs in Brazil? A pharmaco-econometric analysis of panel datasets. *Ciênc saúde coletiva* [Internet]. :1389–400. Available from: /scielo.php?script=sci\_arttext&pid=&lang=pt
59. Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 52, de 6 de outubro de 2011. [Internet]. Dispõe sobre a proibição do uso das substâncias anfepramona, femproporex e mazindol, seus sais e isômeros, bem como intermediários e medidas de controle da prescrição e dispensação de medicamentos que contenham a substância sibutramina, seus sais e isômer. 2011 [cited 2015 Mar 12]. Available from: [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/dd91710048acfdab5b2b7e2d0c98834/RDC\\_52\\_2011\\_10\\_de\\_outubro\\_de\\_2011.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/dd91710048acfdab5b2b7e2d0c98834/RDC_52_2011_10_de_outubro_de_2011.pdf?MOD=AJPERES)
  60. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (Abeso). Comunicados Oficiais [Internet]. 2011 [cited 2014 Mar 1]. Available from: <http://www.abeso.org.br/pagina/266/comunicados-oficiais.shtml>
  61. Brasil. Decreto legislativo nº 273, de 4 de setembro de 2014. [Internet]. 2014. Available from: <http://www2.camara.leg.br/legin/fed/decleg/2014/decretolegislativo-273-4-setembro-2014-779343-publicacaooriginal-144957-pl.html>
  62. Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 50, de 25 de setembro de 2014. [Internet]. 2014. Available from: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=26/09/2014&jornal=1&pagina=66&totalArquivos=240>
  63. Brownson RC, Fielding JE, Maylahn CM. Evidence-Based Public Health: A Fundamental Concept for Public Health Practice. *Annu Rev Public Health* [Internet]. Annual Reviews; 2009 Apr 18 [cited 2015 Oct 17];30(1):175–201. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.publhealth.031308.100134>
  64. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* [Internet]. 2009 Jul 21 [cited 2014 Jul 9];6(7):e1000097. Available from: <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000097>
  65. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration; 2011.
  66. Lu G, Ades AE. Assessing Evidence Inconsistency in Mixed Treatment Comparisons. *J Am Stat Assoc* [Internet]. Taylor & Francis; 2006 Jun 1 [cited 2016 Jan 3];101(474):447–59. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1198/016214505000001302>
  67. Salanti G, Higgins J, Ades A, Ioannidis J. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* [Internet]. 2008 Jun [cited 2016 Jan 23];17(3):279–301. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17925316>
  68. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2008 Jan [cited 2016 Jan 22];26(9):753–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18767896>

69. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* [Internet]. 2005 Jul [cited 2016 Jan 13];9(26):1–134, iii – iv. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16014203>
70. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med* [Internet]. 2010 Mar 30 [cited 2016 Jan 3];29(7-8):932–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20213715>
71. Holden WL. Benefit-risk analysis: a brief review and proposed quantitative approaches. *Drug Saf* [Internet]. 2003 Jan [cited 2016 Jan 23];26(12):853–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12959629>
72. Lynd LD, O'Brien BJ. Advances in risk-benefit evaluation using probabilistic simulation methods: an application to the prophylaxis of deep vein thrombosis. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2004 Aug [cited 2016 Jan 23];57(8):795–803. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15485731>
73. Tervonen T, van Valkenhoef G, Buskens E, Hillege HL, Postmus D. A stochastic multicriteria model for evidence-based decision making in drug benefit-risk analysis. *Stat Med* [Internet]. 2011 May 30 [cited 2016 Jan 23];30(12):1419–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21268053>
74. van Valkenhoef G, Tervonen T, Zwinkels T, de Brock B, Hillege H. ADDIS: A decision support system for evidence-based medicine. *Decis Support Syst* [Internet]. 2013 May [cited 2016 Feb 11];55(2):459–75. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167923612002606>
75. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med* [Internet]. 2015 Jun 2 [cited 2015 Dec 30];162(11):777–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26030634>
76. Kung J, Chiappelli F, Cajulis O, Avezova R, Kossan G, Chew L, et al. From systematic reviews to clinical recommendations for evidence-based health care: Validation of revised assessment of multiple systematic reviews (R-AMSTAR) for grading of clinical relevance. *Open Dent J*. 2010;4:84–91.
77. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* [Internet]. 1996 Feb [cited 2015 Jan 7];17(1):1–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8721797>
78. Berger M, Bingefors K, Hedblom E, Pashos C, Torrance G. *Custo em Saúde, Qualidade e Desfechos: o livro de termos da ISPOR*. São Paulo: Associação Brasileira de Farmacoeconomia e Pesquisa de Desfechos – ISPOR Brasil; 2009.
79. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Caldwell DM, Lu G, Ades AE. Evidence synthesis for decision making 4: inconsistency in networks of evidence based on randomized controlled trials. *Med Decis Making* [Internet]. 2013 Jul [cited 2015 Dec 3];33(5):641–56. Available from:

- <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3704208&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
80. van Valkenhoef G, Tervonen T, Zhao J, de Brock B, Hillege HL, Postmus D. Multicriteria benefit-risk assessment using network meta-analysis. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2012 Apr [cited 2016 Jan 23];65(4):394–403. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22197518>
  81. Boyd ST, Fremming BA. Rimonabant--a selective CB1 antagonist. *Ann Pharmacother*. 2005/03/10 ed. 2005;39(4):684–90.
  82. Bray GA. Lifestyle and pharmacological approaches to weight loss: efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008/12/04 ed. 2008;93(11 Suppl 1):S81–8.
  83. Gray TK, Adams LL, Fallon HJ. Short-term intense surveillance of adverse drug reactions. *J Clin Pharmacol New Drugs*. 2012;13:61–7.
  84. Adeniyi Folasade B, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma [Internet]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2012. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009339.pub2/abstract>
  85. Arterburn DE, Crane PK, Veenstra DL. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. *Arch Intern Med* [Internet]. 2004 May 10 [cited 2014 Mar 20];164(9):994–1003. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-2342453289&partnerID=tZOtx3y1>
  86. Avenell A, Broom J, Brown TJ, Poobalan A, Aucott L, Stearns SC, et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement [Internet]. *Health Technology Assessment*. 2004. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-3042622492&partnerID=tZOtx3y1>
  87. Bouza C, Lopez-Cuadrado T, Gutierrez-Torres LF, Amate J. Efficacy and safety of metformin for treatment of overweight and obesity in adolescents: an updated systematic review and meta-analysis (Structured abstract) [Internet]. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*. 2012. p. 753–65. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12013005475/frame.html>
  88. Chan EW, He Y, Chui CSL, Wong AYS, Lau WCY, Wong ICK. Efficacy and safety of lorcaserin in obese adults: a meta-analysis of 1-year randomized controlled trials (RCTs) and narrative review on short-term RCTs. *Obes Rev* [Internet]. 2013 May [cited 2014 Mar 20];14(5):383–92. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84876483004&partnerID=tZOtx3y1>
  89. Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, Bliddal H, Astrup A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2007/11/21 ed. 2007;370(9600):1706–13.
  90. Curioni C, André C. Rimonabant for overweight or obesity. [Internet]. *Cochrane*

- database of systematic reviews (Online). 2006. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-39049181862&partnerID=tZOtx3y1>
91. Czernichow S, Lee CM, Barzi F, Greenfield JR, Baur LA, Chalmers J, et al. Efficacy of weight loss drugs on obesity and cardiovascular risk factors in obese adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2009/07/04 ed. 2010;11(2):150–8.
  92. Hiremath SB, Madalageri NK. Zonisamide in the treatment of obesity: A meta-analysis. *J Appl Pharm Sci.* 2012;2(9):113–8.
  93. Hutton B, Fergusson D. Changes in body weight and serum lipid profile in obese patients treated with orlistat in addition to a hypocaloric diet: A systematic review of randomized clinical trials [Internet]. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2004. p. 1461–8. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-16544369107&partnerID=tZOtx3y1>
  94. Kramer CK, Leitaó CB, Pinto LC, Canani LH, Azevedo MJ, Gross JL. Efficacy and safety of topiramate on weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2011/03/29 ed. 2011;12(5):e338–47.
  95. Oude Luttikhuis H, Baur L, Jansen H, Shrewsbury VA, O'Malley C, Stolk RP, et al. Interventions for treating obesity in children. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2009 Jan [cited 2014 Mar 20];(1):CD001872. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-70349161670&partnerID=tZOtx3y1>
  96. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J. Pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus. [Internet]. *Cochrane database of systematic reviews (Online).* 2005. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-18944378677&partnerID=tZOtx3y1>
  97. Osei-Assibey G, Adi Y, Kyrou I, Kumar S, Matyka K. Pharmacotherapy for overweight/obesity in ethnic minorities and White Caucasians: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2011 May [cited 2014 Mar 20];13(5):385–93. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-79953045625&partnerID=tZOtx3y1>
  98. Padwal RS, Rucker D, Li SK, Curioni C LD. Long-term drug pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2009 [cited 2014 Apr 22];3:CD004094. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0012533/>
  99. Peirson L, Douketis J, Ciliska D, Fitzpatrick-Lewis D, Ali MU, Raina P. Treatment for overweight and obesity in adult populations: a systematic review and meta-analysis. *C open* [Internet]. 2014 Oct [cited 2015 Jul 20];2(4):E306–17. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4251513&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  100. Peng L, Wang J, Li F. Weight reduction for non-alcoholic fatty liver disease. [Internet].



- Cochrane database of systematic reviews (Online). 2011. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-80052102126&partnerID=tZOtx3y1>
101. Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Siering U, Semlitsch T. Long-term effects of weight-reducing drugs in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013/04/02 ed. 2013;3:CD007654.
  102. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012/01/13 ed. 2012;344:d7771.
  103. Adeniyi F, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. [Internet]. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2012. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84866490469&partnerID=tZOtx3y1>
  104. Kramer CK, Leitao CB, Pinto LC, Canani LH, Azevedo MJ, Gross JL. Efficacy and safety of topiramate on weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials (Structured abstract) [Internet]. *Obesity Reviews*. 2011. p. e338–47. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12011002920/frame.html>
  105. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Kim C, et al. Efficacy of pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med* [Internet]. 2004 Jul 12 [cited 2014 Mar 20];164(13):1395–404. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12004008576/frame.html>
  106. Czernichow S, Lee CM, Barzi F, Greenfield JR, Baur LA, Chalmers J, et al. Efficacy of weight loss drugs on obesity and cardiovascular risk factors in obese adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials (Structured abstract) [Internet]. *Obesity Reviews*. 2010. p. 150–8. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12010003508/frame.html>
  107. Luttikhuis HO, Baur L, Jansen H, Shrewsbury VA, O'Malley C, Stolk RP, et al. Interventions for treating obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2009;(1). Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-70349161670&partnerID=40&md5=70b3459479d9f9708b4aa1bb3f23ff18>
  108. Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Siering U, Semlitsch T. Long-term effects of weight-reducing drugs in hypertensive patients. [Internet]. The Cochrane database of systematic reviews. 2013. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84880082325&partnerID=tZOtx3y1>
  109. Ara R, Blake L, Gray L, Hernández M, Crowther M, Dunkley A, et al. What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of using drugs in treating obese patients in primary care? A systematic review. [Internet]. Health technology assessment (Winchester, England). 2012. Available from:

- <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84892383300&partnerID=tZOtx3y1>
110. Gray LJ, Cooper N, Dunkley A, Warren FC, Ara R, Abrams K, et al. A systematic review and mixed treatment comparison of pharmacological interventions for the treatment of obesity. *Obes Rev.* 2012/02/01 ed. 2012;13(6):483–98.
  111. Arterburn D, DeLaet D, Schauer D. Obesity in adults. *Clin Evid.* 2008/01/01 ed. 2008;2008.
  112. Avenell A, Brown TJ, McGee MA, Campbell MK, Grant AM, Broom J, et al. What interventions should we add to weight reducing diets in adults with obesity? A systematic review of randomized controlled trials of adding drug therapy, exercise, behaviour therapy or combinations of these interventions. *J Hum Nutr Diet [Internet]*. 2004 Aug [cited 2014 Mar 20];17(4):293–316. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-4344696762&partnerID=tZOtx3y1>
  113. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J. Pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane database Syst Rev.* 2005 Jan;(1):CD004096.
  114. Osei-Assibey G, Adi Y, Kyrou I, Kumar S, Matyka K. Pharmacotherapy for overweight/obesity in ethnic minorities and White Caucasians: a systematic review and meta-analysis (Structured abstract) [Internet]. *Diabetes Obesity and Metabolism.* 2011. p. 385–93. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12011002454/frame.html>
  115. Peng L, Wang J, Li F. Weight reduction for non-alcoholic fatty liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(6).
  116. Siebenhofer A, Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Stich AK, Matyas E, et al. Long-term effects of weight-reducing drugs in hypertensive patients. *Cochrane database Syst Rev [Internet]*. 2009 Jan [cited 2014 Aug 13];(3):CD007654. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588440>
  117. Bouza C, López-Cuadrado T, Gutierrez-Torres LF, Amate J. Efficacy and safety of metformin for treatment of overweight and obesity in adolescents: an updated systematic review and meta-analysis. *Obes Facts [Internet]*. 2012 Jan [cited 2014 Mar 20];5(5):753–65. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84867902263&partnerID=tZOtx3y1>
  118. Viner RM, Hsia Y, Tomsic T, Wong IC. Efficacy and safety of anti-obesity drugs in children and adolescents: systematic review and meta-analysis (Structured abstract) [Internet]. *Obesity Reviews.* 2010. p. 593–602. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12010005342/frame.html>
  119. Chilton M, Dunkley A, Carter P, Davies MJ, Khunti K, Gray LJ. The effect of antiobesity drugs on waist circumference: a mixed treatment comparison. *Diabetes, Obes Andm.* 2014;16:237–47.

120. Padwal R, Brocks D, Sharma AM. A systematic review of drug absorption following bariatric surgery and its theoretical implications. *Obes Rev* [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 Mar 20];11(1):41–50. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-74049144085&partnerID=tZOtx3y1>
121. Peng L, Wang J, Li F. Weight reduction for non-alcoholic fatty liver disease. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Jul 30];(6):CD003619. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21678341>
122. Cercato C, Roizenblatt V a, Leança CC, Segal A, Lopes Filho a P, Mancini MC, et al. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. *Int J Obes (Lond)* [Internet]. 2009 Aug [cited 2014 Aug 12];33(8):857–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19564877>
123. Suplicy H, Boguszewski CL, Dos Santos CMC, do Desterro de Figueiredo M, Cunha DR, Radominski R. A comparative study of five centrally acting drugs on the pharmacological treatment of obesity. *Int J Obes (Lond)* [Internet]. 2013/11/30 ed. Nature Publishing Group; 2014 Aug [cited 2014 Sep 11];38(8):1097–103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24287940>
124. Andelman MB, Jones C, Nathan S. Treatment of obesity in underprivileged adolescents. Comparison of diethylpropion hydrochloride with placebo in a double-blind study. *Clin Pediatr (Phila)* [Internet]. 1967 Jun [cited 2014 Aug 12];6(6):327–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5338123>
125. Baird IM, Howard AN. A double-blind trial of mazindol using a very low calorie formula diet. *Int J Obes* [Internet]. 1977 Jan [cited 2014 Aug 12];1(3):271–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/363631>
126. Bandisode MS, Boshell BR. Double-blind clinical evaluation of mazindol (42-548) in obese diabetics. *Curr Ther Res Clin Exp* [Internet]. 1975 Dec [cited 2014 Aug 12];18(6):816–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/813947>
127. Bolding OT. A double-blind evaluation of Tenuate dospan in overweight patients from a private gynecologic practice. *J Med Assoc State Ala* [Internet]. 1968 Sep [cited 2014 Aug 12];38(3):209–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4914858>
128. Bolding OT. Diethylpropion hydrochloride: an effective appetite suppressant. *Curr Ther Res Clin Exp* [Internet]. 1974 Jan [cited 2014 Aug 12];16(1):40–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4203847>
129. Bradley H, Blum N, Scheib R. Mazindol in obesity with known cardiac disease. *J Int Med Res*. 1974;2:347.
130. Campagnoli M. [Clinical trial with a nonamphetaminic anorectic]. *Rev ibérica Endocrinol* [Internet]. 1976/09/01 ed. 1976 [cited 2014 Sep 11];23(137):463–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/794978>
131. Carney DE, Tweddell ED. Double blind evaluation of long acting diethylpropion hydrochloride in obese patients from a general practice. *Med J Aust* [Internet]. 1975

- Jan 4 [cited 2014 Aug 12];1(1):13–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1092973>
132. Defelice EA, Chaykin LB, Cohen A. Double-blind clinical evaluation of mazindol, dextroamphetamine, and placebo in treatment of exogenous obesity. *Curr Ther Res Clin Exp* [Internet]. 1973 Jul [cited 2014 Aug 12];15(7):358–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4198296>
  133. Elliott BJ. A double-blind controlled study of the use of diethylpropion hydrochloride (Tenuate) in obese patients in a rural practice. *N Z Med J* [Internet]. 1978 Oct 25 [cited 2014 Sep 11];88(622):321–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/282482>
  134. Hadler AJ. Mazindol, a new non-amphetamine anorexigenic agent. *J Clin Pharmacol New Drugs*. 1972/11/01 ed. 1972;12(11):453–8.
  135. Heber KR. Double-blind trial of mazindol in overweight patients. *Med J Aust* [Internet]. 1975 Oct 4 [cited 2014 Aug 12];2(14):566–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1105106>
  136. Maclay WP, Wallace MG. A multi-centre general practice trial of mazindol in the treatment of obesity. *Practitioner* [Internet]. 1977 Mar [cited 2014 Aug 12];218(1305):431–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/322112>
  137. McQuarrie HG. Clinical assessment of the use of an anorectic drug in a total weight reduction program. *Curr Ther Res Clin Exp* [Internet]. 1975 May [cited 2014 Aug 13];17(5):437–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/805027>
  138. Nolan GR. Use of an anorexic drug in a total weight reduction program in private practice. *Curr Ther Res Clin Exp* [Internet]. 1975 Aug [cited 2014 Aug 12];18(2):332–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/809245>
  139. Parsons WB, Parsons Jr. WB. Controlled-release diethylpropion hydrochloride used in a program for weight reduction. *Clin Ther* [Internet]. 1981/01/01 ed. 1981 Jan [cited 2014 Sep 11];3(5):329–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7471128>
  140. Ramos EC de. The use of diethylpropion in the treatment of obesity. *Br J Clin Pract* [Internet]. 1964 Apr [cited 2014 Aug 13];18:210–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14140731>
  141. Seaton D, Duncan L, Rose K, Scott A. Diethylpropion in the treatment of “refractory” obesity. *Br Med J*. 1961;1:1009.
  142. Slama G, Selmi A, Hautecouverture M, Tchobroutsky G. Double blind clinical trial of mazindol on weight loss blood glucose, plasma insulin and serum lipids in overweight diabetic patients. *Diabète & métabolisme* [Internet]. 1978 Sep [cited 2014 Aug 12];4(3):193–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/361463>
  143. Smith RG, Innes JA, Munro JF. Double-blind evaluation of mazindol in refractory obesity. *BMJ* [Internet]. 1975 Aug 2 [cited 2014 Aug 12];3(5978):284–284. Available from: <http://www.bmj.com/content/3/5978/284>

144. Thorpe PC, Isaac PF, Rodgers J. A controlled trial of mazindol (Sanjorex, Teronac) in the management of the obese rheumatic patients. *Curr Ther Res Clin Exp* [Internet]. 1975 Feb [cited 2014 Aug 12];17(2):149–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/803428>
145. Wallace AG. AN 448 Sandoz (Mazindol) in the treatment of obesity. *Med J Aust* [Internet]. 1976 Mar 13 [cited 2014 Aug 12];1(11):343–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/775265>
146. Williams J. Trial of a long-acting preparation of diethylpropion in obese diabetics. *Practitioner* [Internet]. 1968 Mar [cited 2014 Aug 12];200(197):411–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4868835>
147. Crols R, Dierckx R, Saerens J, De Deyn PP. Transient ischemic attacks associated with amfepramone therapy: a case report. *Funct Neurol* [Internet]. 1993/09/01 ed. 1993 [cited 2014 Sep 11];8(5):351–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8144062>
148. Fookes BH. Schizophrenia-like reaction to diethylpropion. *Lancet* [Internet]. 1976 Nov 27 [cited 2014 Aug 12];2(7996):1206. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/63037>
149. Hoffman BF. Diet pill psychosis. *Can Med Assoc J* [Internet]. 1977 Feb 19 [cited 2014 Aug 12];116(4):351–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1879225&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
150. Kuenssberg E. Diethylpropion. *Br Med J*. 1962;ii:729.
151. Pelissier-Alicot AL, Piercecchi-Marti M-DD, Bartoli C, Kuhlmann E, Coiffait P-EE, Sanvoisin A, et al. Abusive prescription of psychostimulants: a study of two cases. *J Forensic Sci* [Internet]. 2006/03/29 ed. 2006 Mar [cited 2014 Aug 13];51(2):407–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16566781>
152. Wilson R, Long C. A clinical evaluation of tenuate--a new anti-appetite compound. *J Ir Med Assoc*. 1960/03/01 ed. 1960;46:86–8.
153. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER). *Guidance for Industry Developing Products for Weight Management (Draft Guidance)*. 2007;
154. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). *Nota técnica sobre eficácia e segurança dos medicamentos inibidores de apetite*. 2011. p. 86.
155. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley D. The CARE Guidelines: Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development. *Glob Adv Health Med* [Internet]. 2013 Sep [cited 2016 Jan 23];2(5):38–43. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3833570&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
156. Rotta I, Salgado TM, Silva ML, Correr CJ, Fernandez-Llimos F. Effectiveness of clinical pharmacy services: an overview of systematic reviews (2000–2010). *Int J Clin*

- Pharm [Internet]. Springer Netherlands; 2015;37(MAY):687–97. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11096-015-0137-9>
157. Bryant M, Ashton L, Nixon J, Jebb S, Wright J, Roberts K, et al. Framework of outcome measures recommended for use in the evaluation of childhood obesity treatment interventions: the CoOR framework. *Pediatr Obes* [Internet]. 2014;9(6):e116–31. Available from: [10.1111/j.2047-6310.2014.220.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.2047-6310.2014.220.x) \n<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=aph&AN=99567719&lang=es&site=ehost-live>
  158. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* [Internet]. 2001 Apr 17 [cited 2015 Sep 26];134(8):663–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11304107>
  159. Roberts K, Ells L, Adamson A, Flaherty SJ, Hamilton-shield J, Moffett G, et al. Standard Evaluation Framework for weight management interventions. 2009;6. Available from: [http://www.noo.org.uk/uploads/doc721\\_2\\_noo\\_SEF\\_FINAL300309.pdf](http://www.noo.org.uk/uploads/doc721_2_noo_SEF_FINAL300309.pdf)
  160. Jørgensen AW, Lundstrøm LH, Wetterslev J, Astrup A, Gøtzsche PC. Comparison of results from different imputation techniques for missing data from an anti-obesity drug trial. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(11):e111964. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4237333&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  161. Davey J, Turner RM, Clarke MJ, Higgins JPT. Characteristics of meta-analyses and their component studies in the Cochrane Database of Systematic Reviews: a cross-sectional, descriptive analysis. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2016 Jan 23];11:160. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3247075&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  162. von Hippel PT. The heterogeneity statistic I(2) can be biased in small meta-analyses. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2015 Jan [cited 2016 Jan 23];15:35. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4410499&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  163. Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaergard LL. Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events? *JAMA* [Internet]. 2003 Aug 20 [cited 2016 Jan 23];290(7):921–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12928469>
  164. Viner RM, Hsia Y, Tomsic T, Wong ICK. Efficacy and safety of anti-obesity drugs in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* [Internet]. 2010 Aug [cited 2014 Mar 20];11(8):593–602. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-77954748599&partnerID=tZOtx3y1>

## APÊNDICES

## **APÊNDICE A – Estratégia de busca da *overview* de revisões sistemáticas**

### MEDLINE (via PUBMED)

(((((systematic[sb] OR meta-analysis[pt]) AND (obesity[tiab] OR obese[tiab] OR overweight[tiab]) AND ("drug therapy"[mh] OR "anti-obesity agents"[mh] OR drug[tiab]))) AND ("2004/03"[Date - Publication] : "2015/06"[Date - Publication]))

### SCOPUS (BUSCA AVANÇADA)

TITLE-ABS-KEY ( ( "systematic review" OR "meta-analysis" ) AND ( obese OR obesity OR overweight ) AND ( drug OR pharmacotherapy OR "anti-obesity agent" ) ) AND DOCTYPE ( re ) AND PUBYEAR > 2003

### THE COCHRANE LIBRARY

("systematic review" OR "meta-analysis" OR meta-analysis) AND (obese OR obesity OR overweight) AND (drug OR pharmacotherapy OR "anti-obesity agent" OR "antiobesity agent")):ti,ab,kw



## **APÊNDICE B – Estratégia de busca da revisão sistemática de estudos primários**

### MEDLINE (via PUBMED)

((diethylpropion[tiab] OR amfepramone[tiab] OR diethylpropione[tiab] OR anfepramone[tiab] OR tenuate[tiab] OR diethylpropion[mesh] OR femproporex[tiab] OR fenproporex[tiab] OR perphoxene[tiab] OR mazindol[tiab] OR mazindole[tiab] OR sanorex[tiab] OR mazindol[mesh]) NOT (letter[pt] OR editorial[pt] OR review[pt]) NOT (“guinea pig”[tiab] OR rat[tiab] OR rats[tiab] OR mouse\*[tiab] OR mice\*[tiab] OR monkey\*[tiab] OR hamster\*[tiab] OR animal\*[tiab] OR “in vitro”[tiab]))

### SCOPUS (BUSCA AVANÇADA)

TITLE-ABS-KEY(“diethylpropion” OR “amfepramone” OR “diethylpropione” OR “anfepramone” OR “tenuate” OR “femproporex” OR “fenproporex” OR “perphoxene” OR “mazindol” OR “mazindole” OR “sanorex”) NOT DOCTYPE(“ed” OR “le” OR “re”) NOT TITLE-ABS-KEY(“guinea pig” OR “rat” OR “rats” OR “mouse” OR “mice” OR “monkeys” OR “hamster” OR “animal” OR “in vitro”)

Editorial-ed / Letter-le/ Review-re

### DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS

#### SEARCH ALL

“diethylpropion” OR “amfepramone” OR “diethylpropione” OR “anfepramone” OR “tenuate” OR “femproporex” OR “fenproporex” OR “perphoxene” OR “mazindol” OR “mazindole” OR “sanorex”

### SCIELO

#### TODOS OS ÍNDICES; REGIONAL

“diethylpropion” OR “amfepramone” OR “diethylpropione” OR “anfepramone” OR “tenuate” OR “femproporex” OR “fenproporex” OR “perphoxene” OR “mazindol” OR “mazindole” OR “sanorex”

## APÊNDICE C – PRISMA *Overview* de revisões sistemáticas

### PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	Pré-textual
<b>ABSTRACT</b>			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	Pré-textual
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	11-12
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	13
<b>METHODS</b>			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	-
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	36
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional	35-36

		studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	101
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	36
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	36-37
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	36
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	37
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	-
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., $I^2$ ) for each meta-analysis.	-
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	-
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	-
<b>RESULTS</b>			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at	42-43

		each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	43-47
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	48
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	-
Synthesis of results	21	Present the main results of the review. If meta-analyses are done, include for each, confidence intervals and measures of consistency	49-54
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	-
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	-
<b>DISCUSSION</b>			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	75-77
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	80-81
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	82
<b>FUNDING</b>			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	Pré-textual

Fonte: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*. [PLoS Med](#) 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

## APÊNDICE D – Estudos excluídos da *overview* de revisões sistemáticas

<p><b>Não reportaram desfechos de interesse (n=3)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Johansson K, Neovius K, DeSantis SM, Rossner S, Neovius M, Rössner S, et al. Discontinuation due to adverse events in randomized trials of orlistat, sibutramine and rimonabant: a meta-analysis. <i>Obes Rev.</i> 2009 Sep;10(5):564–75.</li> <li>2. Johansson K, Neovius M, Hemmingsson E. Effects of anti-obesity drugs, diet, and exercise on weight-loss maintenance after a very-low-calorie diet or low-calorie diet: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Am J Clin Nutr.</i> 2013/11/01 ed. 2014;99(1):14–23.</li> <li>3. Loveman E, Frampton GK, Shepherd J, Picot J, Cooper K, Bryant J, et al. The clinical effectiveness and costeffectiveness of long-term weight management schemes for adults: A systematic review. <i>Health Technol Assess (Rockv).</i> 2011;15(2):iii – 182.</li> </ol>
<p><b>Não incluíram ensaio clínico randomizado (n=3)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Griffiths UK, Anigbogu B, Nanchahal K. Economic evaluations of adult weight management interventions: a systematic literature review focusing on methods used for determining health impacts. <i>Appl Health Econ Health Policy.</i> 2012 May 1;10(3):145–62.</li> <li>2. Ruof J, Golay A, Berne C, Collin C, Lentz J, Maetzel A. Orlistat in responding obese type 2 diabetic patients: meta-analysis findings and cost-effectiveness as rationales for reimbursement in Sweden and Switzerland. <i>Int J Obes.</i> 2005/03/02 ed. 2005;29(5):517–23.</li> <li>3. Snethen JA, Broome ME, Cashin SE. Effective weight loss for overweight children: a meta-analysis of intervention studies. <i>J Pediatr Nurs.</i> 2006/01/24 ed. 2006;21(1):45–56.</li> </ol>
<p><b>Eram publicações duplicadas (n=5)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Avenell A, Brown TJ, McGee MA, Campbell MK, Grant AM, Broom J, et al. What interventions should we add to weight reducing diets in adults with obesity? A systematic review of randomized controlled trials of adding drug therapy, exercise, behaviour therapy or combinations of these interventions. <i>J Hum Nutr Diet.</i> 2004 Aug;17(4):293–316.</li> <li>2. Leblanc ES, O'Connor E, Whitlock EP, Patnode CD, Kapka T. Effectiveness of primary care-relevant treatments for obesity in adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. <i>Ann Intern Med.</i> 2011/10/05 ed. 2011;155(7):434–47.</li> <li>3. Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. [Internet]. <i>Cochrane database of systematic reviews (Online).</i> 2004. Available from:</li> </ol>

<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-16544388896&partnerID=tZOtx3y1>

4. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DCW. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ*. 2007 Dec 8;335(7631):1194–9.
5. Siebenhofer A, Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Stich AK, Matyas E, et al. Long-term effects of weight-reducing drugs in hypertensive patients. *Cochrane database Syst Rev*. 2009 Jan;(3):CD007654.

**Não atendeu aos critérios de idioma (n=1)**

1. Madsbad S. Long-term effects of weight-reducing drugs in hypertensive patients--a survey of a Cochrane review. *Ugeskr Laeger*. 2011/02/22 ed. 2011;173(8):564–7.

**Não eram revisões sistemáticas de acordo com *Cochrane Handbook* (n=43)**

1. Boyd ST, Fremming BA. Rimonabant--a selective CB1 antagonist. *Ann Pharmacother*. 2005/03/10 ed. 2005;39(4):684–90.
2. Bray GA. Lifestyle and pharmacological approaches to weight loss: efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008/12/04 ed. 2008;93(11 Suppl 1):S81–8.
3. Brufani C, Crinò A, Fintini D, Patera PI, Cappa M, Manco M. Systematic review of metformin use in obese nondiabetic children and adolescents. *Horm Res pædiatrics*. 2013 Jan;80(2):78–85.
4. Castaneda-Gonzalez L, Camberos-Solis R, Bacardi-Gascon M, Jimenez-Cruz A. Long-term randomized clinical trials of pharmacological treatment of obesity: systematic review (Structured abstract). *Colombia Medica*. 2010. p. 17–25.
5. Delaet D, Schauer D. Obesity in adults. *Clin Evid*. 2011/03/18 ed. 2011;2011.
6. Desilets AR, Dhakal-Karki S, Dunican KC. Role of metformin for weight management in patients without type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*. 2008/05/15 ed. 2008;42(6):817–26.
7. Douketis JD, Macie C, Thabane L, Williamson DF. Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. *Int J Obes (Lond)*. 2005 Oct;29(10):1153–67.
8. Dunican KC, Desilets AR, Montalbano JK. Pharmacotherapeutic options for overweight adolescents. *Ann Pharmacother*. 2007/07/27 ed. 2007;41(9):1445–55.
9. Dunican KC, Adams NM, Desilets AR. The role of pramlintide for weight loss. *Ann Pharmacother*. 2010/02/19 ed. 2010;44(3):538–45.
10. Ellinger LK, Ipema HJ, Stachnik JM. Efficacy of metformin and topiramate in

- prevention and treatment of second-generation antipsychotic-induced weight gain. *Ann Pharmacother*. 2010/03/18 ed. 2010;44(4):668–79.
11. Fabricatore AN, Wadden TA, Moore RH, Butryn ML, Gravalles EA, Erondu NE, et al. Attrition from randomized controlled trials of pharmacological weight loss agents: a systematic review and analysis. *Obes Rev*. 2009/04/25 ed. 2009;10(3):333–41.
  12. Felix HC, West DS. Effectiveness of weight loss interventions for obese older adults. *Am J Heal Promot*. 2013/01/05 ed. 2013;27(3):191–9.
  13. Fiedorowicz JG, Miller DD, Bishop JR, Calarge CA, Ellingrod VL, Haynes WG. Systematic review and meta-analysis of pharmacological interventions for weight gain from antipsychotics and mood stabilizers. *Curr Psychiatry Rev*. 2012;8(1):25–36.
  14. Fleming JW, McClendon KS, Riche DM. New obesity agents: lorcaserin and phentermine/topiramate. *Ann Pharmacother*. 2013/06/27 ed. 2013;47(7-8):1007–16.
  15. Franz MJ, VanWormer JJ, Crain L, Boucher JL, Histon T, Caplan W, et al. Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up. *J Am Diet Assoc*. 2007/10/02 ed. 2007;107(10):1755–67.
  16. García Díaz E, Martín Folgueras T, Garcia Diaz E, Martin Folgueras T. Systematic review of the clinical efficacy of sibutramine and orlistat in weight loss, quality of life and its adverse effects in obese adolescents. *Nutr Hosp*. 2011/09/06 ed. 2011;26(3):451–7.
  17. Hearnshaw C, Matyka K. Managing childhood obesity: when lifestyle change is not enough. *Diabetes Obes Metab*. 2010 Nov;12(11):947–57.
  18. Kaptein EM, Beale E, Chan LS. Thyroid hormone therapy for obesity and nonthyroidal illnesses: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Oct;94(10):3663–75.
  19. Kossmann B, Ullé T, Kahl KG, Wasem J, Aidelsburger P. Behaviour therapy for obesity treatment considering approved drug therapy. *GMS Heal Technol Assess*. 2008/01/01 ed. 2008;4:Doc04.
  20. Koutroumanidou E, Pagonopoulou O. Combination of very low energy diets and pharmacotherapy in the treatment of obesity: a meta-analysis of published data (Provisional abstract) [Internet]. Database of Abstracts of Reviews of Effects. 2013. p. epub. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12013061249/frame.html>
  21. Levri KM, Slaymaker E, Last A, Yeh J, Ference J, D'Amico F, et al. Metformin as treatment for overweight and obese adults: A systematic review. *Ann Fam Med*.



- 2005;3(5):457–61.
22. Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med*. 2005/04/06 ed. 2005 Apr 5;142(7):532–46.
  23. Maayan L, Vakhrusheva J, Correll CU. Effectiveness of medications used to attenuate antipsychotic-related weight gain and metabolic abnormalities: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. Nature Publishing Group; 2010 Jun;35(7):1520–30.
  24. Mannucci E, Dicembrini I, Rotella F, Rotella CM. Orlistat and sibutramine beyond weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007/10/12 ed. 2008;18(5):342–8.
  25. McDonagh MS, Selph S, Ozpinar A, Foley C. Systematic review of the benefits and risks of metformin in treating obesity in children aged 18 years and younger. *JAMA Pediatr*. 2014 Mar;168(2):178–84.
  26. McGovern L, Johnson JN, Paulo R, Hettinger A, Singhal V, Kamath C, et al. Clinical review: treatment of pediatric obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Dec;93(12):4600–5.
  27. Min HP, Kinra S, Ward KJ, White B, Viner RM. Metformin for obesity in children and adolescents: A systematic review. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1743–5.
  28. Moreno JL, Willett KC, Desilets AR. Exenatide as a novel weight loss modality in patients without diabetes. *Ann Pharmacother*. 2012/11/30 ed. 2012;46(12):1700–6.
  29. Neovius M, Narbro K. Cost-effectiveness of pharmacological anti-obesity treatments: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2008 Dec;32(12):1752–63.
  30. Nieuwenhuis-Ruifrok AE, Kuchenbecker WKH, Hoek A, Middleton P, Norman RJ. Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009 Jan;15(1):57–68.
  31. Nigro SC, Luon D, Baker WL. Lorcaserin: a novel serotonin 2C agonist for the treatment of obesity. *Curr Med Res Opin*. 2013 Jul;29(7):839–48.
  32. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Kim C, et al. Efficacy of pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2004 Jul 12;164(13):1395–404.
  33. O’Meara S, Riemsma R, Shirran L, Mather L, ter Riet G. A systematic review of the clinical effectiveness of orlistat used for the management of obesity. *Obes Rev*. 2004

- Feb;5(1):51–68.
34. Reas DL, Grilo CM. Review and meta-analysis of pharmacotherapy for binge-eating disorder. *Obesity*. 2008;16(9):2024–38.
  35. Schnee DM, Zaiken K, McCloskey WW. An update on the pharmacological treatment of obesity. *Curr Med Res Opin*. 2006 Aug;22(8):1463–74.
  36. Smith SM, Meyer M, Trinkley KE. Phentermine/topiramate for the treatment of obesity. *Ann Pharmacother*. 2013/03/14 ed. 2013;47(3):340–9.
  37. Tsai AG, Wadden TA. Treatment of obesity in primary care practice in the United States: a systematic review. *J Gen Intern Med*. 2009 Sep;24(9):1073–9.
  38. Tsiros MD, Sinn N, Coates AM, Howe PRC, Buckley JD. Treatment of adolescent overweight and obesity. *Eur J Pediatr*. 2008 Jan;167(1):9–16.
  39. Vettor R, Serra R, Fabris R, Pagano C, Federspil G. Effect of sibutramine on weight management and metabolic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of clinical studies. *Diabetes Care*. 2005/03/29 ed. 2005;28(4):942–9.
  40. Whitlock EP, O'Connor EA, Williams SB, Beil TL, Lutz KW. Effectiveness of weight management interventions in children: a targeted systematic review for the USPSTF. *Pediatrics*. 2010 Feb;125(2):e396–418.
  41. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA*. 2014 Jan 1;311(1):74–86.
  42. Ye Z, Chen L, Yang Z, Li Q, Huang Y, He M, et al. Metabolic effects of fluoxetine in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *PLoS One*. 2011/08/11 ed. 2011;6(7):e21551.
  43. Zhou Y-HH, Ma X-QQ, Wu C, Lu J, Zhang S-SS, Guo J, et al. Effect of anti-obesity drug on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2012/06/30 ed. 2012 Jan;7(6):e39062.

**APÊNDICE E – Resumo da avaliação do risco de viés dos estudos incluído nas revisões sistemáticas**

Autor, ano	Ferramenta	Resumo da qualidade de ensaios clínicos randomizados
Adeniyi, 2012 <sup>103</sup>	Cochrane 2011/ GRADE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Geração aleatória da sequência de alocação: 4 risco incerto;</li> <li>- Ocultação da alocação: 4 risco incerto;</li> <li>- Mascaramento de participantes e pesquisadores: 4 risco alto;</li> <li>- Desfechos incompletos: 1 baixo risco, 2 risco incerto e 1 alto risco;</li> <li>- Reporte seletivo: 2 baixo risco e 2 risco incerto;</li> <li>- Outras fontes de vieses: 2 baixo risco e 2 risco incerto.</li> </ul>
Ara, 2012 <sup>13</sup> / Gray, 2012 <sup>83</sup>	Jadad 1996	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Randomização: 0 = não mencionada, 1 = mencionada (56), 2 = descrito adequadamente (38);</li> <li>- Ocultação da alocação: 0 = não mencionada (72), 1 = mencionada (22);</li> <li>- Duplo-mascaramento: 0 = não mencionado (28), 1 = mencionado (47), 2 = descrito adequadamente (19);</li> <li>- Fluxo de participantes: 0 = não mencionado (18), 1 = mencionado (36), 2 = descrito adequadamente (40).</li> </ul>
Arterburn, 2004 <sup>85</sup>	Jadad 1996	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alto risco de viés: 23; Baixo risco de viés.</li> </ul>
Avenell, 2004 <sup>86</sup>	Própria	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Qualidade da ocultação da alocação randômica: 12 A; 68 B(I); 3 B(II); 1 C.</li> <li>- Descrição de interrupções e abandonos: 43 A; 39 B(I); 1 B(II); 1 C.</li> <li>- Intenção de tratar: 24 A; 18 B; 42 C;</li> <li>- Mascaramento de participantes? 5 A(II); 62 C.</li> <li>- Mascaramento de profissionais de saúde? 7 A(I); 4 A(II); 10 B(II); 63 C;</li> </ul>

		- Mascaramento de pesquisadores? 8 A(I); 2 A(II); 27 B(I); 47 C.
Bouza, 2012 <sup>87</sup>	Cochrane, 2009 (Versão 5.0.2)	- Ocultação da alocação: 2 NR; 7 adequado; - Randomização adequada: 2 NR; 6 sim; 1 incerto; - Mascaramento: 8 sim; 1 incerto; - Razões para interrupções: 3 NR; 6 reportado; - Dados incompletos: 3 sim; 6 não; - Livre de outros vieses: 8 sim; 1 incerto. Risco de viés: 4 baixo; 5 moderado.
Chan, 2013 <sup>88</sup>	Jadad, 1996	- Randomização: 0 = não mencionada (0), 1 = mencionada (4), 2 = descrita adequadamente (1); - Mascaramento: 0 = não mencionado (0), 1 = mencionado (2), 2 = descrito adequadamente (3); - Fluxo de participantes: 1 = mencionado (5); - Análises de intenção de tratar: sim (4); não (1).
Chilton, 2014 <sup>11</sup>	Jadad, 1996	- Randomização: 0 = não mencionada, 1 = mencionada (21), 2 = descrita adequadamente (18); - Ocultação da alocação: 0 = não mencionado (26), 1 = sim (13); - Mascaramento: 0 = não mencionado (17), 1 = mencionado (13), 2 = descrito adequadamente (9); - Fluxo de participantes: 0 = não mencionado (4), 1 = mencionado (9), 2 = descrito adequadamente (26).
Christensen, 2007 <sup>89</sup>	Jadad, 1996	- Todos os quarto, escore 5 (baixo risco de viés).
Curioni, 2006 <sup>90</sup>	Própria	- Ensaio clínico controlado randomizado: 4 sim; - Método de randomização: 2 incerto; 2 sim; - Ocultação da alocação: 4 duplo-mascaramento;

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mascaramento: 4 incerto;</li> <li>- Descrição de abandonos: 4 sim;</li> <li>- Descrição de retiradas: 4 sim.</li> </ul>
Czernichow, 2010 <sup>91</sup>	Própria	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Randomização: 8 sim;</li> <li>- Duplo-mascaramento: 6 sim; 2 não reportado;</li> <li>- Análise ITT: 5 sim; 2 não reportado; 1 não.</li> </ul>
Hiremath, 2012 <sup>92</sup>	Própria	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Randomização: não mencionado (2); mencionado (1);</li> <li>- Mascaramento: não mencionado (1), mencionado (2);</li> <li>- Fluxo de participantes: mencionado (3)</li> </ul>
Hutton, 2004 <sup>93</sup>	Jadad, 1996	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alta qualidade (<math>x \pm SD</math>: <math>3.25 \pm 0.70</math>).</li> <li>- 2 estudos de baixa qualidade; 26 estudos de alta qualidade.</li> </ul>
Kramer, 2011 <sup>94</sup>	Própria	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ocultação da randomização: 10 sim;</li> <li>- Interrupção precoce: 2 sim; 8 não;</li> <li>- Mascaramento de participantes: 10 sim;</li> <li>- Mascaramento de profissionais de saúde: 10 sim;</li> <li>- Mascaramento do coletador de dados: 10 sim;</li> <li>- Mascaramento do avaliador: 10 sim.</li> </ul>
Luttikhuis, 2009 <sup>95</sup>	Cochrane 2008 (versão 5.0.0)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ocultação da alocação: 22 sim; 39 incerto; 3 não;</li> <li>- Mascaramento: 7 sim; 50 incerto; 7 não;</li> <li>- Desfechos incompletos: nenhuma perda (1); taxa de abandonos: 0 a 42% (6 e 9-m) e 12 a 52% (12-m); Análise ITT: 24 sim; 40 não;</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Outras potenciais fontes de viés: Poder de cálculo, tamanho amostral, diferenças de baseline nos braços do estudo, contaminação, estudos antes de 2005, conflito de interesse.</li> </ul>
Norris, 2005 <sup>96</sup>	Cochrane 2003/ Jadad 1998	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mascaramento: 49 sim; 10 não avaliado; 5 não reportado; 2;</li> <li>- Mascaramento de participante: 2 não; 2 sim; 60 não avaliado ou não reportado;</li> <li>- Mascaramento do avaliador: 53 incerto; 8 não; 3 sim;</li> <li>- Mascaramento do profissional de saúde: 1 não reportado; 2 incerto; 1 não; 60 não avaliado ou não reportado.</li> <li>- Baselines comparáveis: 28 não reportado; 23 sim; 10 não avaliado; 3 incerto; 1 similar; 1 não; <b>Jadad</b> (16 de 64 não foram avaliados segundo Jadad)</li> <li>- Randomização: 0 = não mencionada (2), 1 = mencionada (42), 2 = descrito adequadamente (4)</li> <li>- Mascaramento: 0 = não mencionado (3), 1 = mencionado (43), 2 = descrito adequadamente (2).</li> <li>- Fluxo de participantes: 0 = não mencionado (23); 1 = mencionado (25).</li> </ul>
Osei-Assibey, 2011 <sup>97</sup>	Lista Verhagen Delphi	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Randomização adequada: 1 não reportado; 3 não; 14 sim;</li> <li>- Ocultação da alocação: 4 não; 14 sim;</li> <li>- Similaridade de <i>baseline</i>: 4 não; 2 não reportado; 12 sim;</li> <li>- Critérios de elegibilidade especificados: todos sim;</li> <li>- Mascaramento de paciente: 4 não; 14 sim;</li> <li>- Mascaramento do profissional de saúde: 4 não; 14 sim;</li> <li>- Mascaramento do avaliador: 3 não; 15 sim;</li> <li>- Ponto e medidas de variabilidade para desfecho primário: 1 não; 17 sim;</li> <li>- Análise ITT: 2 não; 3 não reportado; 13 sim.</li> </ul>

Padwal, 2009 <sup>98</sup>	Lista Verhagen Delphi	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Randomização adequada: 17 não reportado; 1 não; 12 sim;</li> <li>- Ocultação da alocação: 19 não reportado; 1 não; 10 sim;</li> <li>- Similaridade de <i>baseline</i>: 5 não reportado; 25 sim;</li> <li>- Critérios de elegibilidade especificados: todos sim;</li> <li>- Mascaramento de paciente: todos sim;</li> <li>- Mascaramento do profissional de saúde: todos sim;</li> <li>- Mascaramento do avaliador: todos não reportados;</li> <li>- Desfechos primários reportados: 2 não; 28 sim;</li> <li>- Análise ITT: 27 não; 3 sim.</li> </ul>
Peirson, 2014 <sup>99</sup>	Cochrane versão 5.1.0 (2011)/ GRADEpro versão 3.2 (2000)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Geração de sequência: incerto (35); baixo risco (30); alto risco (1);</li> <li>- Ocultação da alocação: incerto (50); baixo risco (15); alto risco (1);</li> <li>- Mascaramento de participantes/ profissional: incerto (26); baixo risco (4); alto risco (36);</li> <li>- Mascaramento de avaliador de desfecho (objetivo): incerto (0); baixo risco (49); alto risco (0); não avaliado (17);</li> <li>- Mascaramento de avaliador de desfecho (subjetivo): incerto (41); baixo risco (15); alto risco (3); não avaliado (7);</li> <li>- Mascaramento de avaliador de desfecho (autorreporte): incerto (21); baixo risco (9); alto risco (6); não avaliado (30);</li> <li>- Reporte incompleto (objetivo): incerto (1); baixo risco (35); alto risco (13); não avaliado (17);</li> <li>- Reporte incompleto (subjetivo): incerto (2); baixo risco (39); alto risco (18); não avaliado (7);</li> <li>- Reporte incompleto (autorreporte): incerto (1); baixo risco (22); alto risco (13); não avaliado (30);</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reporte seletivo: incerto (5); baixo risco (56); alto risco (5).</li> <li>- Outros vieses: incerto (4); baixo risco (29); alto risco (33).</li> </ul>
Peng, 2011 <sup>100</sup>	Cochrane 5.1.0	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Geração de sequência aleatória: 5 incerto; 2 baixo;</li> <li>- Ocultação de alocação: 6 incerto; 1 baixo;</li> <li>- Mascaramento: 5 incerto; 2 baixo;</li> <li>- Desfecho incompleto: 1 alto; 3 baixo; 3 incerto;</li> <li>- Reporte seletivo: 2 incerto; 5 baixo;</li> <li>- Outros vieses: 1 alto, 1 baixo, 5 incerto..</li> </ul>
Siebenhofer, 2013 <sup>101</sup>	Cochrane 5.1.0	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Geração de sequência aleatória: 4 incerto; 4 baixo;</li> <li>- Ocultação da alocação: 4 incerto; 4 baixo;</li> <li>- Mascaramento: 5 incerto; 3 baixo;</li> <li>- Desfecho incompleto: 1 incerto, 2 baixo, 5 alto;</li> <li>- Reporte seletivo: 3 incerto; 5 alto;</li> <li>- Outros vieses: 2 baixo, 6 alto.</li> </ul>
Vilsboll, 2012 <sup>102</sup>	Própria	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Método de randomização: Adequado em todos os ensaios;</li> <li>- Mascaramento: 13 com duplo-mascaramento, tanto e pacientes quanto de investigadores; nenhum dos ensaios reportou o sucesso do cegamento;</li> <li>- Se desfecho primário foi definido e reportado: todos ensaios reportaram medidas de desfechos relevantes;</li> <li>- Se tamanho amostral calculado foi alcançado: todos ensaios descreveram perdas, consideraram pacientes com dados perdidos na análise e alcançaram tamanho amostral calculado;</li> </ul>



		- Para ensaios terminados prematuramente, se o término foi baseado em critérios pré-definidos: nenhum dos ensaios foi terminado prematuramente.
Viner, 2010 <sup>164</sup>	Própria	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Todos estudos incluídos na análise ITT reportaram critérios de elegibilidade, e cointervenções foram similares na intervenção e no braço controle.</li> <li>- Altas taxas de descontinuação de tratamento, média de 19% para estudos de sibutramina e 25% para estudos de orlistate;</li> <li>- Maioria dos estudos não descreveu processo de randomização nem comentaram ocultação de alocação ou mascaramento de avaliadores de desfechos.</li> </ul>

## APÊNDICE F – PRISMA Revisão sistemática de estudos primários

### PRISMA NMA Checklist of Items to Include When Reporting A Systematic Review Involving a Network Meta-analysis

Section/Topic	Item #	Checklist Item	Reported on Page #
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review <i>incorporating a network meta-analysis (or related form of meta-analysis)</i> .	Pré-textual
<b>ABSTRACT</b>			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: <b>Background:</b> main objectives <b>Methods:</b> data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal; and <i>synthesis methods, such as network meta-analysis</i> . <b>Results:</b> number of studies and participants identified; summary estimates with corresponding confidence/credible intervals; <i>treatment rankings may also be discussed. Authors may choose to summarize pairwise comparisons against a chosen treatment included in their analyses for brevity.</i> <b>Discussion/Conclusions:</b> limitations; conclusions and implications of findings. <b>Other:</b> primary source of funding; systematic review registration number with registry name.	Pré-textual
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context	11-12

Objectives	4	of what is already known, <i>including mention of why a network meta-analysis has been conducted</i> . Provide an explicit statement of questions being addressed, with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	13
<b>METHODS</b>			
Protocol and registration	5	Indicate whether a review protocol exists and if and where it can be accessed (e.g., Web address); and, if available, provide registration information, including registration number.	-
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale. <i>Clearly describe eligible treatments included in the treatment network, and note whether any have been clustered or merged into the same node (with justification)</i> .	38
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	38
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	102
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	38
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data	39

		from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	39
<b>Geometry of the network</b>	<b>S1</b>	Describe methods used to explore the geometry of the treatment network under study and potential biases related to it. This should include how the evidence base has been graphically summarized for presentation, and what characteristics were compiled and used to describe the evidence base to readers.	39-40
Risk of bias within individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	39
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means). <i>Also describe the use of additional summary measures assessed, such as treatment rankings and surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) values, as well as modified approaches used to present summary findings from meta-analyses.</i>	40
Planned methods of analysis	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies for each network meta-analysis. This should include, but not be limited to: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Handling of multi-arm trials;</i></li> <li>• <i>Selection of variance structure;</i></li> <li>• <i>Selection of prior distributions in Bayesian analyses; and</i></li> <li>• <i>Assessment of model fit.</i></li> </ul>	-
<b>Assessment of Inconsistency</b>	<b>S2</b>	Describe the statistical methods used to evaluate the agreement of direct and indirect evidence in the treatment network(s) studied. Describe efforts taken	-

		to address its presence when found.	
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	-
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses if done, indicating which were pre-specified. This may include, but not be limited to, the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivity or subgroup analyses;</li> <li>• Meta-regression analyses;</li> <li>• <i>Alternative formulations of the treatment network; and</i></li> <li>• <i>Use of alternative prior distributions for Bayesian analyses (if applicable).</i></li> </ul>	41
<b>RESULTS†</b>			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	55-56
<b>Presentation of network structure</b>	<b>S3</b>	Provide a network graph of the included studies to enable visualization of the geometry of the treatment network.	177-179
<b>Summary of network geometry</b>	<b>S4</b>	Provide a brief overview of characteristics of the treatment network. This may include commentary on the abundance of trials and randomized patients for the different interventions and pairwise comparisons in the network, gaps of evidence in the treatment network, and potential biases reflected by the network structure.	-
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up	56-60

		period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment.	61 e 134
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: 1) simple summary data for each intervention group, and 2) effect estimates and confidence intervals. <i>Modified approaches may be needed to deal with information from larger networks.</i>	135-174
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence/credible intervals. <i>In larger networks, authors may focus on comparisons versus a particular comparator (e.g. placebo or standard care), with full findings presented in an appendix. League tables and forest plots may be considered to summarize pairwise comparisons.</i> If additional summary measures were explored (such as treatment rankings), these should also be presented.	65-68 135-174
<b>Exploration for inconsistency</b>	<b>S5</b>	Describe results from investigations of inconsistency. This may include such information as measures of model fit to compare consistency and inconsistency models, <i>P</i> values from statistical tests, or summary of inconsistency estimates from different parts of the treatment network.	-
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies for the evidence base being studied.	-
Results of additional analyses	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression analyses, <i>alternative network geometries studied, alternative choice of prior distributions for Bayesian analyses, and so forth</i> ).	69-74

**DISCUSSION**

Summary of evidence	24	Summarize the main findings, including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy-makers).	75-77
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias). <i>Comment on the validity of the assumptions, such as transitivity and consistency. Comment on any concerns regarding network geometry (e.g., avoidance of certain comparisons).</i>	81
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	82-83

**FUNDING**

Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review. This should also include information regarding whether funding has been received from manufacturers of treatments in the network and/or whether some of the authors are content experts with professional conflicts of interest that could affect use of treatments in the network.	Pré-textual
---------	----	--	-------------

---

PICOS = population, intervention, comparators, outcomes, study design.

\* Text in italics indicates wording specific to reporting of network meta-analyses that has been added to guidance from the PRISMA statement.

† Authors may wish to plan for use of appendices to present all relevant information in full detail for items in this section.

Fonte: Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, Ioannidis JP, Straus S, Thorlund K, Jansen JP, Mulrow C, Catalá-López F, Gøtzsche PC, Dickersin K, Boutron I, Altman DG, Moher

D. The PRISMA Extension Statement for Reporting of Systematic Reviews Incorporating Network Meta-analyses of Health Care Interventions: Checklist and Explanations. *Ann Intern Med.* 2015;162(11):777-784.



## APÊNDICE G – Estudos excluídos da revisão sistemática de estudos primários

### Intervenção variável (n=20)

1. Chiorboli E, Sczulca A. Emprego clínico de nova forma farmacêutica do femproporex no tratamento da hiperorexia em obesidade exógena. *Folha Med.* 1975;71(4):423–30.
2. Decina L, Tanyol H. Treatment of obesity with a new anorexiant, diethylpropion, without special stress on diet. *N Y State J Med.* 1960/09/01 ed. 1960;60:2702–5.
3. Hagiwara M, Tsuchida A, Hyakkoku M, Nishizato K, Asai T, Nozawa Y, et al. Delayed onset of pulmonary hypertension associated with an appetite suppressant, mazindol: a case report. *Jpn Circ J.* 2000 Mar;64(3):218–21.
4. Hendon JR, Urbach S. Use of diethylpropion in obese diabetic patients. *Metabolism.* 1962/03/01 ed. 1962;11:337–41.
5. 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 Jun 1;27(6):497–506.
6. Inoue S. Clinical studies with mazindol. *Obes Res.* 1995 Nov;3 Suppl 4:549S – 552S.
7. Ishikawa T, Nakaya N, Nakamura H, Goto Y. Effect of an anorectic agent, AN 448 on weight reduction and plasma lipids. *Keio J Med.* 1975 Jul;24(3):211–8.
8. Matthews PA. Diethylpropion in the treatment of obese patients seen in general practice. *Curr Ther Res Clin Exp.* 1975/04/01 ed. 1975;17(4):340–6.
9. McEwen J, Meyboom RH. Testicular pain caused by mazindol. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983/12/10 ed. 1983 Dec 10;287(6407):1763–4.
10. Mortes J. Contribution to a study of a new lipolytic and anorectic drug: fenproporex. *Folia Clin Int.* 1973/02/01 ed. 1973;23(2):134–51.
11. Nash J. The treatment of obesity by control of appetite with diethylpropion (Tenuate). *J Ir Med Assoc.* 1961/01/01 ed. 1961;48:15–7.
12. Nishikawa T, Iizuka T, Omura M, Kuramoto N, Miki T, Ito H, et al. Effect of mazindol on body weight and insulin sensitivity in severely obese patients after a very-low-calorie diet therapy. *Endocr J.* 1996 Dec;43(6):671–7.
13. Perlstein IB. Diethylpropion in the clinical management of obese patients. *Appl Ther.* 1962 Dec;4:1110–25 passim.
14. Rihmer Z, Révai K, Arató M, Perényi A. Two case reports of mazindol-induced depression. *Am J Psychiatry.* 1984 Nov;141(11):1497–8.

15. Rosenberg BA. A double-blind study of diethylpropion in obesity. *Am J Med Sci.* 1961/08/01 ed. 1961;242:201–6.
16. Russek HI. Control of obesity in patients with angina pectoris: a double-blind study with diethylpropion hydrochloride. *Am J Med Sci.* 1966 Apr;251(4):461–4.
17. Ryan DH, Johnson WD, Myers VH, Prather TL, McGlone MM, Rood J, et al. Nonsurgical weight loss for extreme obesity in primary care settings: results of the Louisiana Obese Subjects Study. *Arch Intern Med.* 2010/01/27 ed. 2010 Jan 25;170(2):146–54.
18. Sanders M, Breidahl H. The effect of an anorectic agent (Mazindol) on control of obese diabetics. *Med J Aust.* 1976/10/09 ed. 1976 Oct 9;2(15):576–7.
19. Seedat YK, Reddy J. Letter: Diethylpropion hydrochlorida (Tenuate Dospan) in the treatment of obese hypertensive patients. *S Afr Med J.* 1974/03/23 ed. 1974 Mar 23;48(14):569.
20. Zaragoza R, López M, Villanueva S, Ortiz R, Villanueva G. Eficacia y seguridad de dos formulaciones de fenproporex de liberación lenta como tratamiento de obesidad. *Rev Mex.* 2005;16(4):146–54.

**Não avaliam fármacos de interesse (n=15)**

1. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1996;335(9):609–16.
2. Altschuler S, Conte A, Sebok M, Marlin RL, Winick C. Three controlled trials of weight loss with phenylpropanolamine. *Int J Obes.* 1982 Jan;6(6):549–56.
3. Andersen T, Hyldstrup L, Quaade F. Formula diet in the treatment of moderate obesity. *Int J Obes.* 1983/01/01 ed. 1983 Jan;7(5):423–30.
4. Follath F, Burkart F, Schweizer W. Drug-induced pulmonary hypertension? *Br Med J.* 1971;1:265–6.
5. Kramer M, Lane D. Aminorex, dexfenfluramine, and primary pulmonary hypertension. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(4):361–4.
6. Naeije R, De Backer D, Vachiéry JL, De Vuyst P. High-altitude pulmonary edema with primary pulmonary hypertension. *Chest.* 1996/07/01 ed. 1996 Jul;110(1):286–9.
7. O’Keefe JC, Butrous GS, Dymond DS, Littlejohns P, Peters N, Banim SO. Ventricular arrhythmias complicating weight reduction therapy in a patient with a prolonged QT interval. *Postgr Med J.* 1985/05/01 ed. 1985 May;61(715):419–21.

8. Ost LG, Gotestam L. Behavioral and pharmacological treatments for obesity: an experimental comparison. *Addict Behav.* 1976;1:331–8.
9. Quaade F, Hyldstrup L, Andersen T. The Copenhagen PRODI project: preliminary results. *Int J Obes.* 1981 Jan;5(3):263–6.
10. Resnick M, Joubert L. A Double-blind evaluation of an anorexiant, a placebo and diet alone in obese subjects. *Canad Med Ass J.* 1967;97:1011–5.
11. Stuart R. Behavioral control of overeating. *Obes Res.* 1967;4(4):411–7.
12. Stunkard A, LW C, O'Brien R. Controlled trial of behaviour therapy, pharmacotherapy, and their combination in the treatment of obesity. *Lancet.* 1980;1045–7.
13. Thomas SH, Butt AY, Corris PA, Egan JJ, Higenbottam TW, Madden BP, et al. Appetite suppressants and primary pulmonary hypertension in the United Kingdom. *Br Heart J.* 1995/12/01 ed. 1995 Dec;74(6):660–3.
14. Unger P, Nortier J, Muniz Martinez M-C, Plein D, Vandenbossche J-L, Vereerstraeten P, et al. High prevalence of fenfluramine-related aortic regurgitation in women with end-stage renal disease secondary to Chinese herb nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2003/04/11 ed. 2003 May;18(5):906–10.
15. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, Sarwer DB, Phelan S, Cato RK, et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med.* 2005 Nov 17;353(20):2111–20.

#### **Ensaaios clínicos não randomizados (n=10)**

1. Follows O. A comparative trial of fenfluramine and diethylpropion in obese, hypertensive patients. *Br J Clin Pract.* 1971;25(5):236–8.
2. Garcia De Los Rios M, Bahamondes G, Valiente S, Vallejos J, Canessa I. [Anorexigenic action of diethylpropion. Preliminary study]. *Rev Med Chil.* 1961/08/01 ed. 1961;89:595–7.
3. Gilbert S, Garrow JS. A prospective controlled trial of outpatient treatment for obesity. *Hum Nutr Clin Nutr.* 1983 Jan;37(1):21–9.
4. Glazer N. A Double-blind evaluation of a weight reduction programme in private practice. *J Int Med Res.* 1975;3:436–40.
5. Hadler A. Studies of aminorex, a new anorexigenic agent. *Joruanl Clin Pharmacol.* 1967;296–302.
6. Le Riche WH, Csima A. A long-acting appetite suppressant drug studied for 24 weeks in both continuous and sequential administration. *Can Med Assoc J.* 1967 Oct

21;97(17):1016–20.

7. Malchow-Moller A, Larsen S, Hey H, Stokholm KH, Juhl E, Quaade F, et al. Ephedrine as an anorectic: the story of the “Elsinore pill.” *Int J Obes*. 1981/01/01 ed. 1981 Jan;5(2):183–7.
8. McKay RH. Long-term use of diethylpropion in obesity. *Curr Med Res Opin*. 1973 Jan;1(8):489–93.
9. Rath R, Vondra K, Bass A, Kujalova V, Wenkeova J. The effect of mazindol on metabolic and regulatory changes in obese women during weight reduction. *Int J Obes*. 1979/01/01 ed. 1979 Jan;3(2):133–40.
10. Sonka J, Límanová Z, Zbirková A, Kratochvíl O. Effects of diet, exercise and anorexigenic drugs on serum thyroid hormones. *Endokrinologie*. 1980/12/01 ed. 1980 Dec;76(3):351–6.

**Não avaliam desfecho de interesse (n=10)**

1. Alfaro RD, Gracanin V, Schlueter EA. A clinical pharmacologic evaluation of diethylpropion. *J Lancet*. 1960/11/01 ed. 1960;80:526–30.
2. Chait LD, Uhlenhuth EH, Johanson CE. The discriminative stimulus and subjective effects of phenylpropanolamine, mazindol and d-amphetamine in humans. *Pharmacol Biochem Behav*. 1986/06/01 ed. 1986 Jun;24(6):1665–72.
3. Dolecek R. Endocrine studies with mazindol in obese patients. *Pharmatherapeutica*. 1980/01/01 ed. 1980 Jan;2(5):309–16.
4. Griggs RC, Moxley 3rd RT, Mendell JR, Fenichel GM, Brooke MH, Miller PJ, et al. Randomized, double-blind trial of mazindol in Duchenne dystrophy. *Muscle Nerve*. 1990/12/01 ed. 1990;13(12):1169–73.
5. Jasinski DR, Nutt JG, Griffith JD. Effects of diethylpropion and d-amphetamine after subcutaneous and oral administration. *Clin Pharmacol Ther*. 1974 Oct;16(4):645–52.
6. Jonsson CO, Sjoberg L. Studies in the psychological effects of a new drug (diethylpropion). Time curves for five subjective variables. *Scand J Psychol*. 1967/01/01 ed. 1967;8(1):39–46.
7. Porikos KP, Sullivan AC, Mc Ghee B, Van Itallie TB. An experimental model for assessing effects of anorectics on spontaneous food intake of obese subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 1980/06/01 ed. 1980 Jun;27(6):815–22.
8. Rosse RB, Johri SK, Deutsch SI. Pupillary changes associated with the development of stimulant-induced mania: a case report. *Clin Neuropharmacol*. 1997/06/01 ed. 1997

Jun;20(3):270–5.

9. Sjoberg L, Jonsson CO. Studies in the psychological effects of a new drug (diethylpropion): individual differences. *Scand J Psychol.* 1967/01/01 ed. 1967;8(2):81–7.
10. Stokholm KH, Hansen MS. Lowering of serum total T3 during a conventional slimming regime. *Int J Obes.* 1983/01/01 ed. 1983 Jan;7(3):195–9.

**Intervenção não é claramente definida (n=10)**

1. Atkinson RL, Greenway FL, Bray GA, Dahms WT, Molitch ME, Hamilton K, et al. Treatment of obesity: comparison of physician and nonphysician therapists using placebo and anorectic drugs in a double-blind trial. *Int J Obes.* 1977 Jan;1(2):113–20.
2. Bertol V, Ara JR, Oliveros A, Gutiérrez AI. Subarachnoid hemorrhage caused by fenproporex consumption. *Neurologia.* 1991;6(7):268–9.
3. Bridgman JF, Buckler JM. Letter: Drug-induced gynaecomastia. *Br Med J.* 1974 Aug 24;3(5929):520–1.
4. Brooke D, Kerwin R, Lloyd K. Diethylpropion hydrochloride-induced psychosis. *Br J Psychiatry.* 1988 Apr;152:572–3.
5. Carney MW. Diethylpropion and psychosis. *Clin Neuropharmacol.* 1988/04/01 ed. 1988 Apr;11(2):183–8.
6. Harrison LC, King-Roach AP, Sandy KC. Effects of mazindol on carbohydrate and insulin metabolism in obesity. *Metabolism.* 1975/12/01 ed. 1975 Dec;24(12):1353–65.
7. Inoue S, Egawa M, Satoh S, Saito M, Suzuki H, Kumahara Y, et al. Clinical and basic aspects of an anorexiant, mazindol, as an antiobesity agent in Japan. *Am J Clin Nutr.* 1992 Jan;55(1 Suppl):199S – 202S.
8. Mathewson FA. Changes in the electrocardiogram following the ingestion of diethylpropion. *Can Med Assoc J.* 1960/06/11 ed. 1960 Jun 11;82(24):1227–8.
9. Noble RE. A controlled study of a weight reduction regimen. *Curr Ther Res Clin Exp.* 1971 Nov;13(11):685–91.
10. Schneeberg NG. Clinical evaluation of diethylpropion (Tenuate), a new anorectic agent. *J Albert Einstein Med Cent.* 1961/07/01 ed. 1961;9:191–7.

**Reporte inadequado de dados dicotômicos e/ou contínuos (n=12)**

1. Abramson R, Garg M, Cioffari A, Rotman PA. An evaluation of behavioral techniques reinforced with an anorectic drug in a double-blind weight loss study. *J Clin Psychiatry.* 1980 Jul;41(7):234–7.

2. Cunningham GLW. Diethylpropion in the treatment of obesity. *J Coll Gen Pract.* 1963/05/01 ed. 1963 May;6:347–9.
3. Hadden DR, Lucey C. Diethylpropion in the treatment of obesity. A cross-over trial of a long-acting preparation. *Ulster Med J.* 1961/12/01 ed. 1961;30:109–13.
4. Haugen HN. Double blind cross-over study of a new appetite suppressant AN 448. *Eur J Clin Pharmacol.* 1975/01/01 ed. 1975;8(1):71–4.
5. Johnson W, Hughes J. Mazindol: its efficacy and mode of action in generating weight loss. *Addict Behav.* 1979/01/01 ed. 1979;4(3):237–44.
6. Le Riche WH, Csima A. A long-acting appetite suppressant drug studied for 24 weeks in both continuous and sequential administration. *Can Med Assoc J.* 1967 Oct 21;97(17):1016–20.
7. Miach PJ, Thomson W, Doyle AE, Louis WJ. Double-blind cross-over evaluation of mazindol in the treatment of obese hypertensive patients. *Med J Aust.* 1976/09/04 ed. 1976;2(10):378–80.
8. Rodin J, Elias M, Silberstein LR, Wagner A. Combined behavioral and pharmacologic treatment for obesity: predictors of successful weight maintenance. *J Consult Clin Psychol.* 1988 Jun;56(3):399–404.
9. Schwartz L. A non-amphetamine anorectic agent: preclinical background and a double-blind clinical trial. 1975. 3:328–32.
10. Silverstone JT, Solomon T. The long-term management of obesity in general practice. *Br J Clin Pract.* 1965 Jul;19:395–8.
11. Silverstone T. Intermittent treatment with anorectic drugs. *Practitioner.* 1974 Aug;213(1274):245–52.
12. Walker BR, Ballard IM, Gold JA. A multicentre study comparing mazindol and placebo in obese patients. *J Int Med Res.* 1977 Jan;5(2):85–90.

#### **Ensaïos clínicos não controlados por placebo (n=4)**

1. Hernandez A, Saavedra M. Tratamiento a corto plazo de la obesidad: comparación entre anorexígeno y modificación conductual. *Rev Med Chile.* 1984;112:132–8.
2. Murphy JE, Donald JF, Molla AL, Crowder D. A comparison of mazindol (Teronac) with diethylpropion in the treatment of exogenous obesity. *J Int Med Res.* 1975 Jan;3(3):202–6.
3. Silverstone JT, Cooper RM, Begg RR. A comparative trial of fenfluramine and diethylpropion in obesity. *Br J Clin Pract.* 1970 Oct;24(10):423–5.

4. Valle-Jones JC, Brodie NH, O'Hara H, O'Hara J, McGhie RL, Vallé-Jones JC. A comparative study of phentermine and diethylpropion in the treatment of obese patients in general practice. <i>Pharmatherapeutica</i> . 1983/01/01 ed. 1983 Jan;3(5):300–4.
<b>Uso não terapêutico (n=3)</b>
1. Caplan J, Ch B. Habituation to Diethylpropion (Tenuate) Rapid Laboratory Diagnosis of an Outbreak of Influenza. <i>Can Med Assoc J</i> . 1963;88:943–4. 2. Whitlock FA, Nadorfi MI. Diethylpropion and psychosis. <i>Med J Aust</i> . 1970 Dec 5;2(23):1097. 3. Wright GJ, Lang JF, Lemieux RE, Goodfriend Jr. MJ. The objective and timing of drug disposition studies, appendix III. Diethylpropion and its metabolites in the blood plasma of the human after subcutaneous and oral administration. <i>Drug Metab Rev</i> . 1975/01/11 ed. 1975;4(2):267–76.
<b>Idioma (n=1)</b>
1. Sicinski A, Stasiakowa L. [Mazindol in the treatment of simple obesity]. <i>Pol Arch Med Wewn</i> . 1976/06/01 ed. 1976;55(6):581–7.





**APÊNDICE H – Resumo da avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados**

	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>E</b>	<b>F</b>	<b>G</b>	<b>H</b>	<b>I</b>	<b>J</b>	<b>K</b>	<b>L</b>	<b>M</b>	<b>N</b>	<b>Fonte de Financiamento</b>
Andelman	+	-	+	?	?	-	?	-	1	1	0	1	1	4	NR
Baird 1977	?	?	?	?	?	?	-	-	1	1	0	0	0	2	Eaton Laboratories
Bandisode	?	?	+	?	?	-	?	-	1	1	1	0	0	3	NR
Bolding	+	+	+	+	?	-	?	-	1	1	1	1	1	5	NR
Bolding	?	?	+	?	+	-	?	-	1	1	1	0	1	4	NR
Bradley	?	+	+	?	?	+	?	?	1	1	0	0	1	3	NR
Campagnoli	+	?	?	?	?	+	?	?	1	1	0	1	0	3	NR
Carney 1975	?	?	?	?	+	?	-	-	1	1	1	0	0	3	Merrel-National Laboratories, Ltd
Cercato 2009	+	-	+	?	+	?	-	-	1	1	1	1	1	5	Medley Pharmaceutical
DeFelice	?	?	+	?	-	-	-	-	1	1	1	0	1	4	Sandoz-Wander, Inc
Elliot 1978	?	?	?	?	+	?	-	-	1	1	1	0	0	3	Merrel-National Laboratories, Ltd
Hadler 1972	?	+	?	+	-	?	?	-	1	0	1	1	1	4	NR
Heber 1975	?	?	?	+	-	+	-	-	1	1	1	0	0	3	Sandoz-Wander, Inc
Maclay 1977	?	?	?	?	-	-	?	-	1	1	1	0	0	3	NR
McQuarrie	?	?	+	?	?	-	?	-	1	1	0	0	1	3	NR
Nolan 1975	?	?	+	?	+	?	?	?	1	1	1	0	1	4	NR
Parsons 1981	?	?	+	?	+	+	?	?	1	1	1	0	1	4	NR
Ramos 1964	?	?	?	?	?	+	-	-	1	0	0	0	0	1	Merrel-National Laboratories, Ltd
Seaton 1961	?	+	+	+	+	+	-	-	1	0	1	0	1	3	Merrel-National Laboratories, Ltd
Slama 1978	?	?	?	?	?	-	?	-	1	1	0	0	0	2	NR
Smith 1975	?	?	+	?	-	?	-	-	1	1	1	0	1	4	Wander Pharmaceuticals
Suplicy 2014	?	?	-	?	+	?	-	-	1	0	1	0	0	2	Medley Pharm., Aché Pharm. e
Thorpe 1975	?	?	?	?	+	+	?	?	1	1	0	0	0	2	NR
Wallace	?	?	?	?	-	-	-	-	1	0	1	0	0	2	Sandoz-Wander, Inc
Williams	+	?	+	?	+	+	?	?	1	1	1	1	1	5	NR

NR: não reportado. (+): baixo risco de viés; (?): risco incerto; (-): alto risco de viés. **A** – Geração da sequência aleatória (viés de seleção), **B** - Ocultação de alocação (viés de seleção), **C** - Mascaramento de participantes e profissionais (viés de desempenho), **D** - Mascaramento de avaliadores de desfecho (viés de detecção), **E** - Desfechos incompletos (viés de atrito), **F** - Relato de desfecho seletivo (viés de reporte), **G** - Outras fontes de viés, **H** - Risco de viés Cochrane, **I** - Randomizado, **J** - Duplo-mascaramento, **K** - Retiradas e abandono, **L** - Método de randomização descrito adequadamente, **M** - Método de mascaramento descrito adequadamente, **N** - Escore de Jadad

## APÊNDICE I - Gráfico floresta para metanálise direta de alteração de peso com anfepramona x placebo

Desfecho: Alteração de peso (random effects)

Comparação: Anfepramona (25 mg/ tid, 75 mg/ qd ou 25 mg/ qid) x Placebo

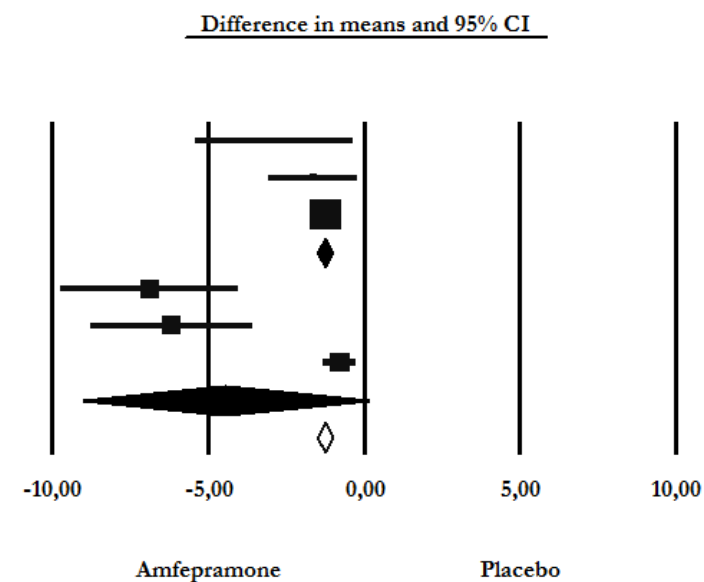
Follow-up: grupo I: < 180 dias; grupo II: ≥ 180 dias

Heterogeneidade grupo I:  $p = 0.379$ ;  $I^2: 0.0\%$

Heterogeneidade grupo II:  $p = 0.000$ ;  $I^2: 93.8\%$

Heterogeneidade geral:  $p = 0.000$ ;  $I^2: 85.5\%$

Group by Follow-up	Author year	Statistics for each study				Sample size		Relative weight
		Difference in means	Lower limit	Upper limit	p-Value	Amfepramone	Placebo	
I	Eliot 1987	-2,900	-5,405	-0,395	0,023	14	13	1,05
I	Seaton 1961	-1,660	-3,055	-0,265	0,020	20	20	3,39
I	Williams 1968	-1,250	-1,513	-0,987	0,000	29	34	95,56
I		-1,281	-1,538	-1,024	0,000	63	67	
II	Suplicy 2014	-6,900	-9,721	-4,079	0,000	28	29	31,72
II	Cercato 2009	-6,200	-8,773	-3,627	0,000	36	32	32,38
II	Ramos 1964	-0,800	-1,310	-0,290	0,002	14	11	35,90
II		-4,483	-9,062	0,096	0,055	78	72	
Overall		-1,291	-1,548	-1,035	0,000	141	139	



## APÊNDICE J - Gráfico floresta para metanálise direta e análise de sensibilidade de alteração de peso com anfepramona x placebo

Desfecho: Alteração de peso (random effects) (análise de sensibilidade)

Comparação: Anfepramona (25 mg/ tid, 75 mg/ qd ou 25 mg/ qid) x Placebo

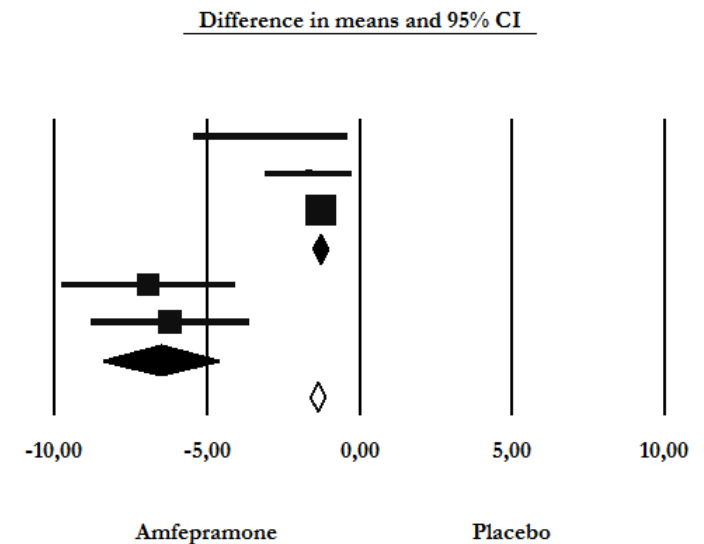
Follow-up: grupo I: < 180 dias; grupo II: ≥ 180 dias

Heterogeneidade grupo I:  $p = 0.379$ ;  $I^2: 0.0\%$

Heterogeneidade grupo II:  $p = 0.719$ ;  $I^2: 0.0\%$

Heterogeneidade geral:  $p = 0.000$ ;  $I^2: 87.0\%$

Group by Follow-up	Author year	Statistics for each study				Sample size		Relative weight
		Difference in means	Lower limit	Upper limit	p-Value	Amfepramone	Placebo	
I	Eliot 1987	-2,900	-5,405	-0,395	0,023	14	13	1,05
I	Seaton 1961	-1,660	-3,055	-0,265	0,020	20	20	3,39
I	Williams 1968	-1,250	-1,513	-0,987	0,000	29	34	95,56
I		-1,281	-1,538	-1,024	0,000	63	67	
II	Suplicy 2014	-6,900	-9,721	-4,079	0,000	28	29	45,40
II	Cercato 2009	-6,200	-8,773	-3,627	0,000	36	32	54,60
II		-6,518	-8,419	-4,617	0,000	64	61	
Overall		-1,375	-1,630	-1,121	0,000	127	128	

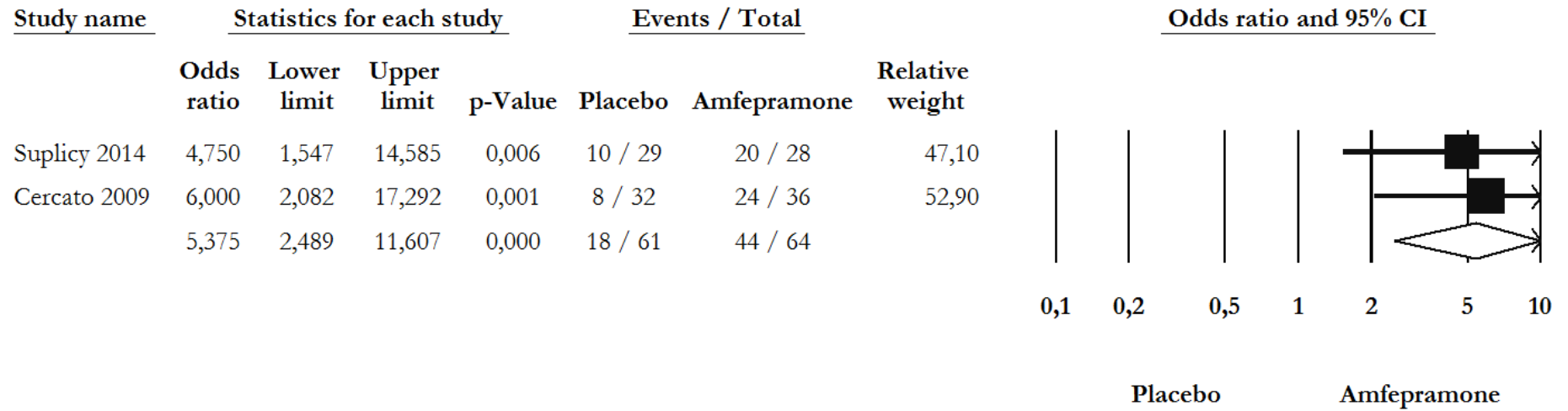


### APÊNDICE K - Gráfico floresta para metanálise direta de 5% de redução de peso com anfepramona x placebo

Desfecho: 5% de redução de peso (random effects)

Comparação: Anfepramona (75 mg/ qd) x Placebo,  $\geq 180$  dias

Heterogeneidade:  $p = 0.767$ ;  $I^2: 0.0\%$

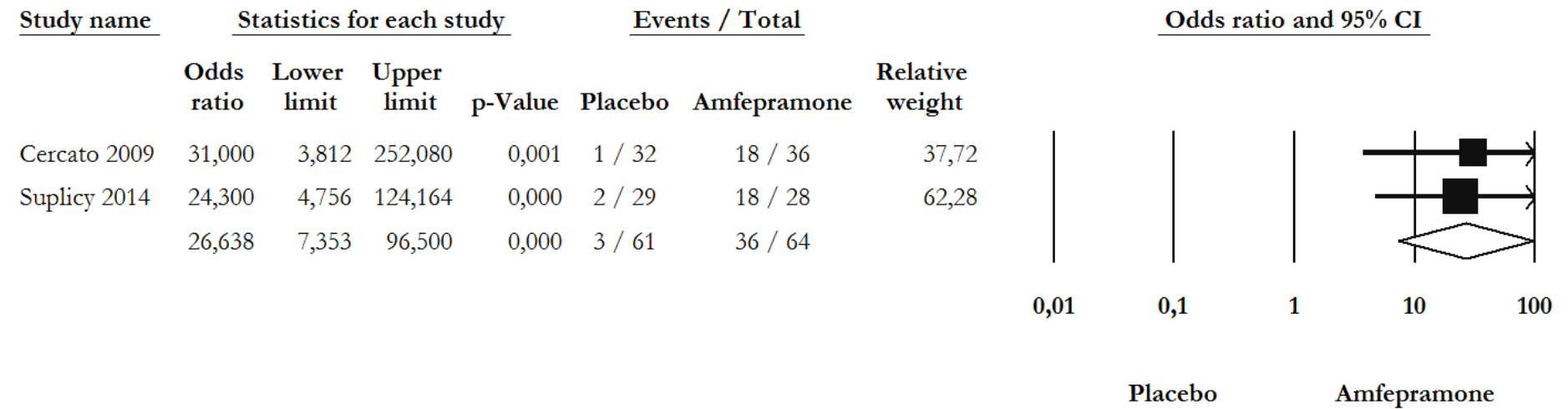


### APÊNDICE L - Gráfico floresta para metanálise direta de 10% de redução de peso com anfepramona x placebo

Desfecho: Redução de 10% de peso em relação ao basal (random effects)

Comparação: Anfepramona (75 mg/ qd) x Placebo, duração:  $\geq 180$  dias

Heterogeneidade:  $p = 0.857$ ;  $I^2: 0.0$

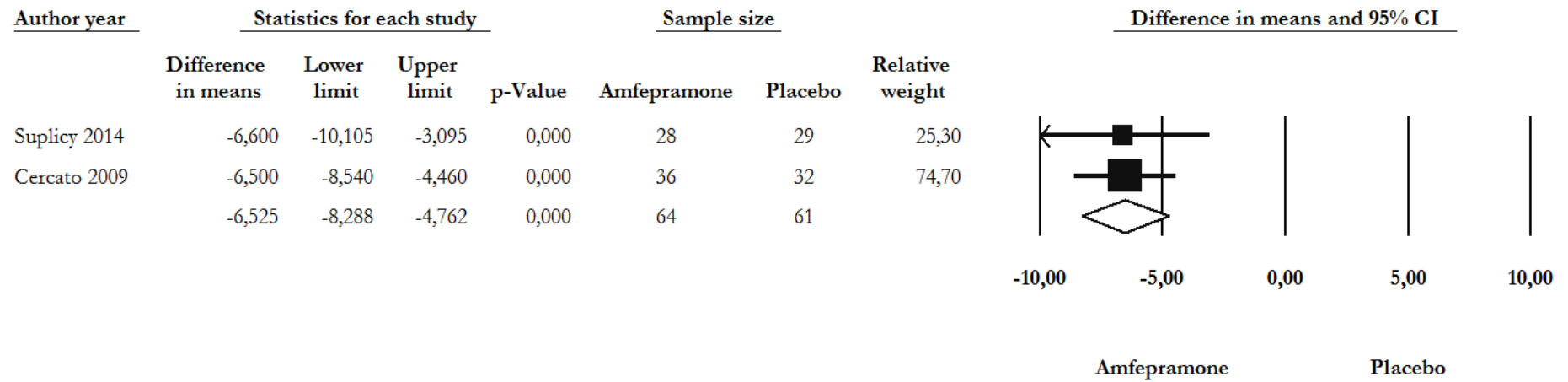


### APÊNDICE M - Gráfico floresta para metanálise direta de alteração da circunferência abdominal com anfepramona x placebo

Desfecho: Alteração de circunferência abdominal (random effects)

Comparação: Anfepramona (75 mg/ qd) x Placebo, duração:  $\geq 180$  dias

Heterogeneidade:  $p = 0.961$ ;  $I^2: 0.0$

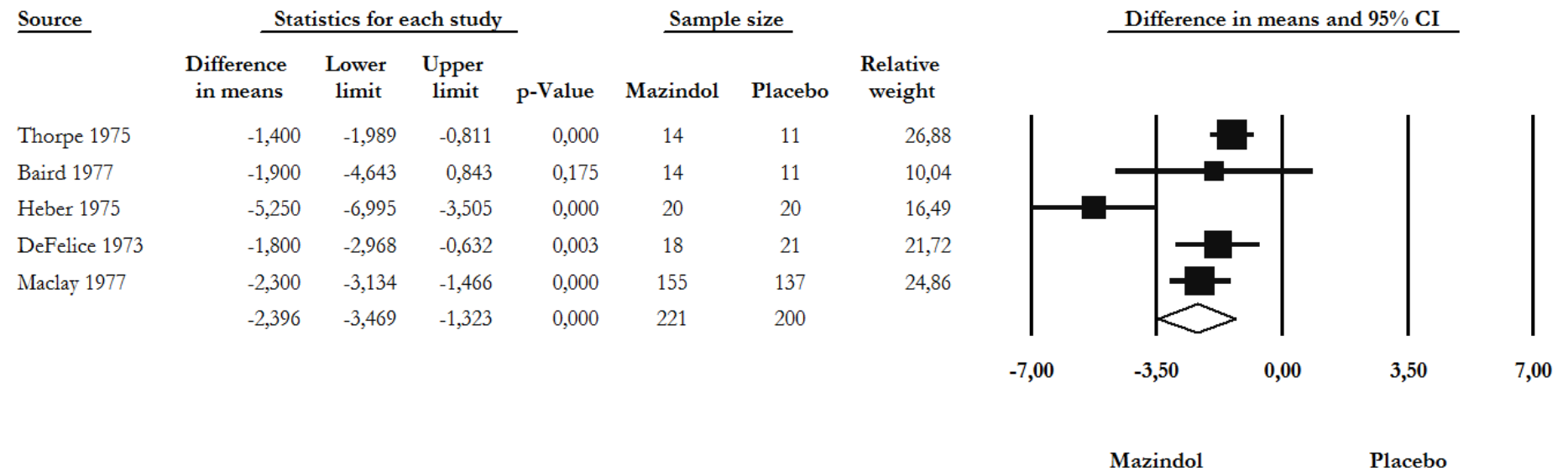


## APÊNDICE N - Gráfico floresta para metanálise direta de alteração de peso com mazindol x placebo

Desfecho: Alteração de peso (random effects)

Comparação: Mazindol (1 mg/ qd, 2 mg/ qd, 1 mg/ tid) x Placebo, duração: 40 a 84 dias

Heterogeneidade:  $p = 0.001$ ;  $I^2: 77.6\%$

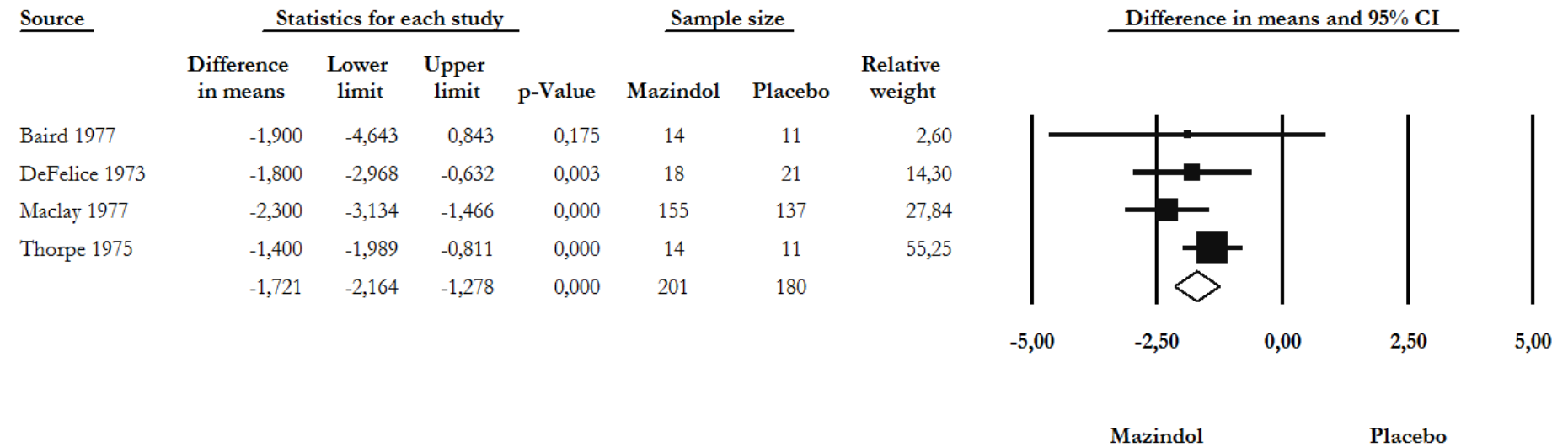


## APÊNDICE O - Gráfico floresta para metanálise direta e análise de sensibilidade de alteração de peso com mazindol x placebo

Desfecho: Alteração de peso (random effects) (análise de sensibilidade)

Comparação: Mazindol (1 mg/ qd, 2 mg/ qd, 1 mg/ tid) x Placebo, duração: 40 a 84 dias

Heterogeneidade:  $p = 0.388$ ;  $I^2: 0.9\%$





**APÊNDICE P - Gráfico floresta para metanálise direta de participantes com ao menos uma reação adversa a medicamento com anfepramona x placebo**

Desfecho: Participantes com ao menos uma reação adversa a medicamento (random effects)

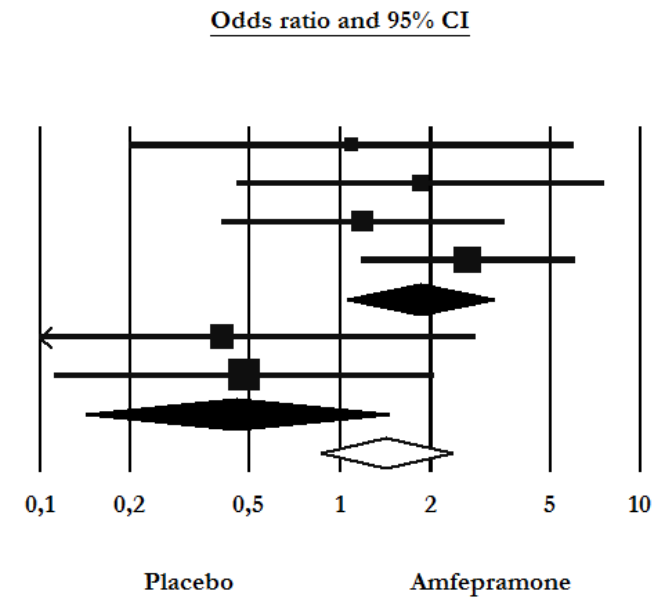
Comparação: Anfepramona x Placebo, duração: 56 a 84 dias

Dose: grupo I: 75 mg/ qd; grupo II: 25 mg/ tid

Heterogeneidade grupo I:  $p = 0.619$ ;  $I^2: 0.0\%$

Heterogeneidade grupo II:  $p = 0.893$ ;  $I^2: 0.0\%$

Group by Dose	Study name	Statistics for each study				Events / Total		Relative weight
		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	Placebo	Amfepramone	
I	Bolding 1968	1,091	0,199	5,981	0,920	22 / 25	24 / 27	10,77
I	Bolding 1974	1,859	0,456	7,581	0,387	4 / 21	7 / 23	15,79
I	Andelman 1967	1,194	0,406	3,514	0,748	7 / 46	9 / 51	26,75
I	Carney 1975	2,672	1,180	6,050	0,018	15 / 52	26 / 50	46,70
I		1,847	1,057	3,229	0,031	48 / 144	66 / 151	
II	Nolan 1975	0,407	0,059	2,835	0,364	3 / 14	2 / 20	35,92
II	McQuarrie 1975	0,481	0,113	2,058	0,324	6 / 19	4 / 22	64,08
II		0,453	0,142	1,450	0,182	9 / 33	6 / 42	
Overall		1,420	0,858	2,348	0,172	57 / 177	72 / 193	



## APÊNDICE Q - Gráfico floresta para metanálise direta de descontinuação por reação adversa a medicamento com anfepramona x placebo

Desfecho: Descontinuação por reação adversa a medicamento (random effects)

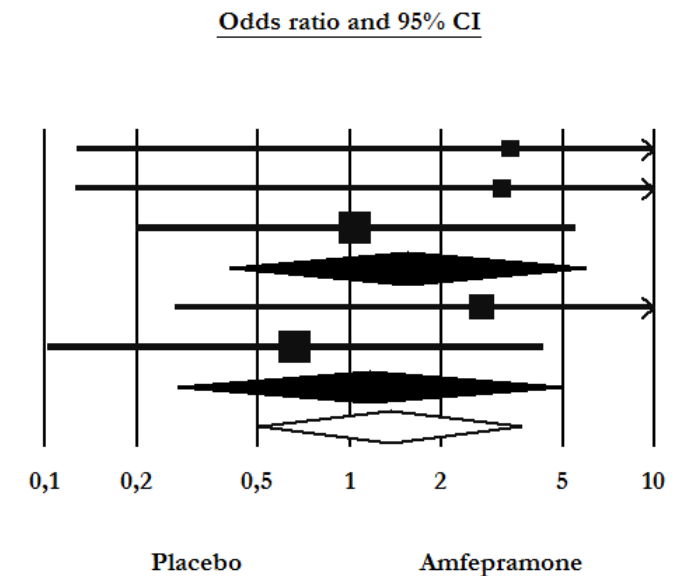
Comparação: Anfepramona (75 mg/ qd) x Placebo

Follow-up: grupo I: < 180 dias; grupo II: ≥ 180 dias

Heterogeneidade grupo I:  $p = 0.732$ ;  $I^2: 0.0\%$

Heterogeneidade grupo II:  $p = 0.352$ ;  $I^2: 0.0\%$

Group by Follow-up	Study name	Statistics for each study				Events / Total		Relative weight
		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	Placebo	Amfepramone	
I	Parsons 1981	3,387	0,128	89,369	0,465	0 / 17	1 / 16	16,85
I	Carney 1975	3,182	0,127	79,960	0,482	0 / 52	1 / 50	17,37
I	Williams 1968	1,049	0,200	5,497	0,955	3 / 46	3 / 44	65,78
I		1,549	0,404	5,938	0,523	3 / 115	5 / 110	
II	Cercato 2009	2,735	0,270	27,692	0,394	1 / 32	3 / 37	39,49
II	Suplicy 2014	0,667	0,103	4,325	0,671	3 / 29	2 / 28	60,51
II		1,164	0,272	4,986	0,838	4 / 61	5 / 65	
Overall		1,358	0,506	3,645	0,543	7 / 176	10 / 175	

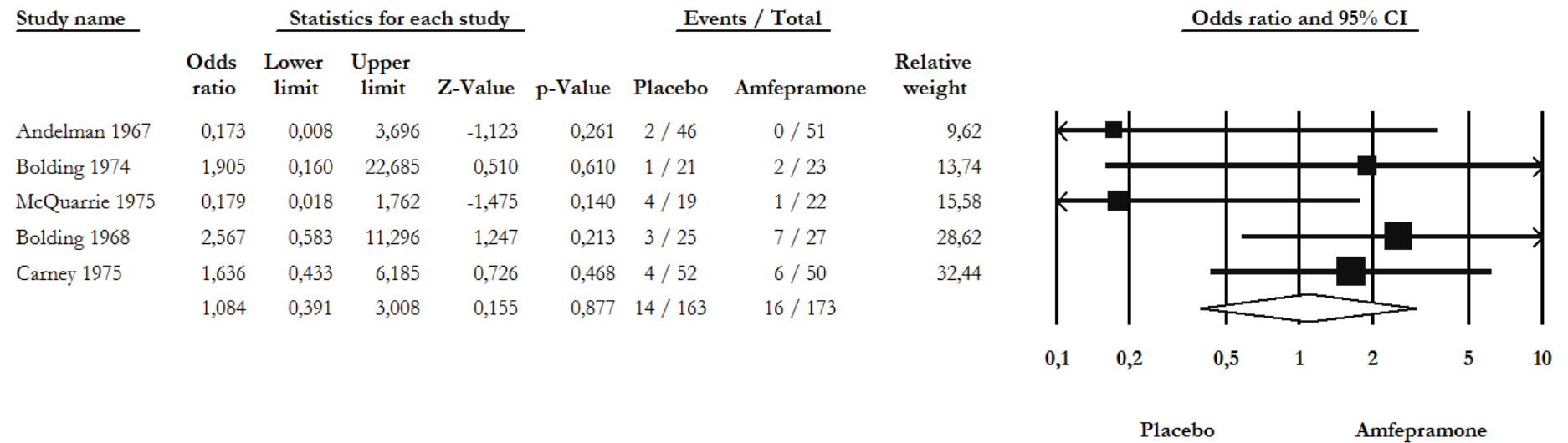


## APÊNDICE R - Gráfico floresta para metanálise direta de pacientes com náusea com anfepramona x placebo

Desfecho: Pacientes com náusea (random effects)

Comparação: Anfepramona (25 mg/ tid e 75 mg/ qd) x Placebo, duração: 56 a 84 dias

Heterogeneidade:  $p = 0.235$ ;  $I^2: 27.9\%$

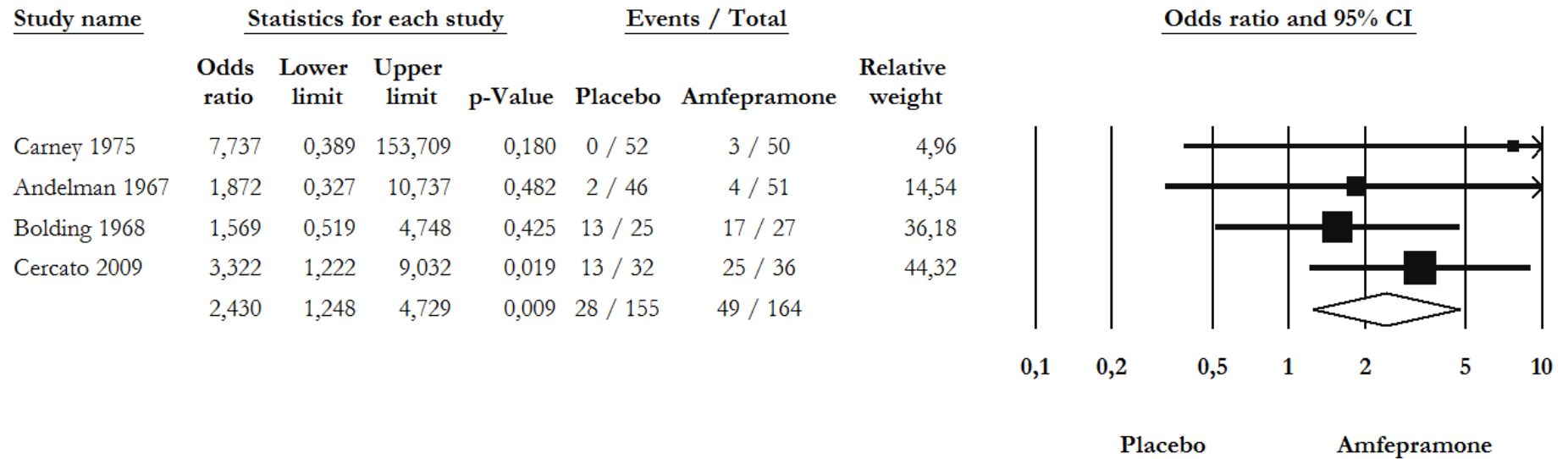


## APÊNDICE S - Gráfico floresta para metanálise direta de pacientes com boca seca com anfepramona x placebo

Desfecho: Pacientes com boca seca (random effects)

Comparação: Anfepramona (75 mg/ qd) x Placebo, duração: 56 a 90 dias

Heterogeneidade:  $p = 0.651$ ;  $I^2: 0.0\%$

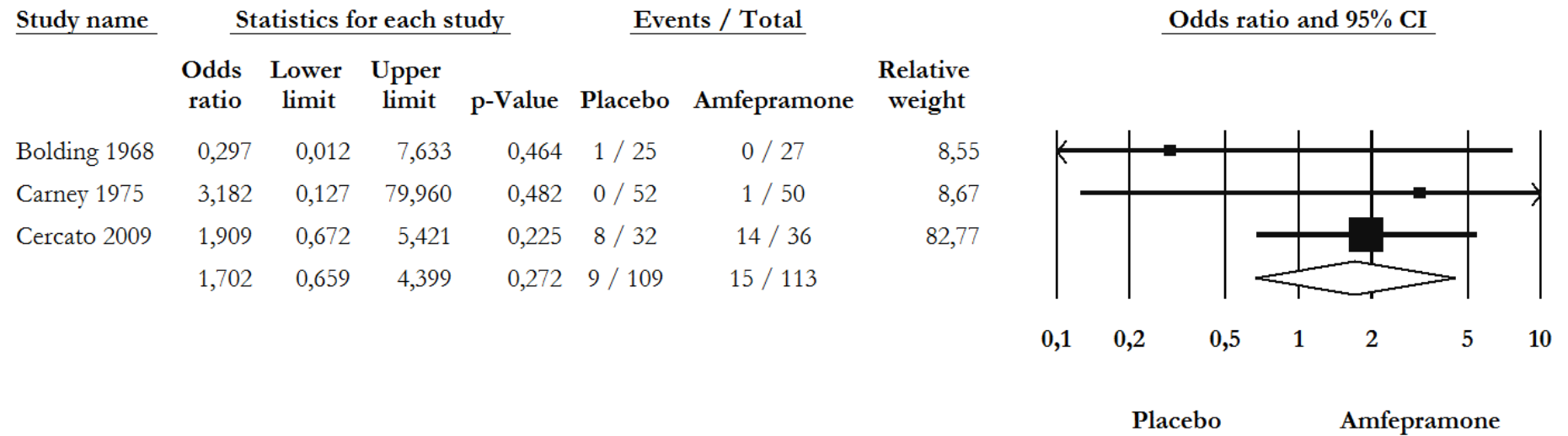


### APÊNDICE T - Gráfico floresta para metanálise direta de pacientes com constipação com anfepramona x placebo

Desfecho: Pacientes com constipação (random effects)

Comparação: Anfepramona (75 mg/ qd) x Placebo, duração: 56 a 90 dias

Heterogeneidade:  $p = 0.521$ ;  $I^2: 0.0\%$

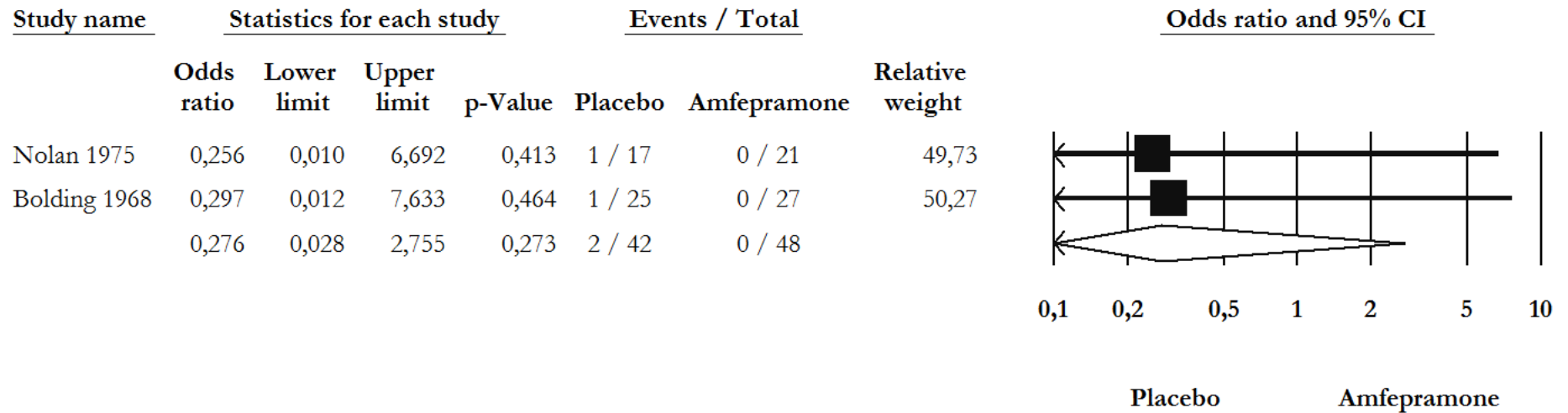


## APÊNDICE U - Gráfico floresta para metanálise direta de pacientes com desconforto estomacal com anfepramona x placebo

Desfecho: Pacientes com desconforto estomacal (random effects)

Comparação: Anfepramona (25 mg/ tid e 75 mg/ qd) x Placebo, duração: 84 dias

Heterogeneidade:  $p = 0.949$ ;  $I^2: 0.0\%$



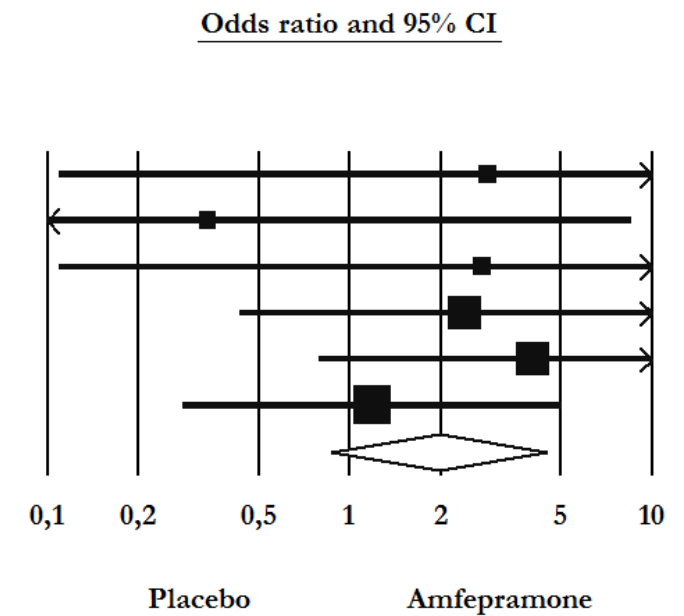
### APÊNDICE V - Gráfico floresta para metanálise direta de pacientes com tontura com anfepramona x placebo

Desfecho: Pacientes com tontura (random effects)

Comparação: Anfepramona (75 mg/ qd) x Placebo, duração: 56 a 90 dias

Heterogeneidade:  $p = 0.774$ ;  $I^2: 0.0\%$

Study name	Statistics for each study				Events / Total		Relative weight
	Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	Placebo	Amfepramone	
Bolding 1974	2,867	0,111	74,283	0,526	0 / 21	1 / 23	6,36
Williams 1968	0,341	0,014	8,592	0,513	1 / 46	0 / 44	6,46
Andelman 1967	2,762	0,110	69,505	0,537	0 / 46	1 / 51	6,47
Cercato 2009	2,419	0,435	13,443	0,313	2 / 32	5 / 36	22,89
Carney 1975	4,070	0,803	20,637	0,090	2 / 52	7 / 50	25,54
Bolding 1968	1,193	0,281	5,058	0,811	4 / 25	5 / 27	32,27
	1,976	0,870	4,488	0,104	9 / 222	19 / 231	



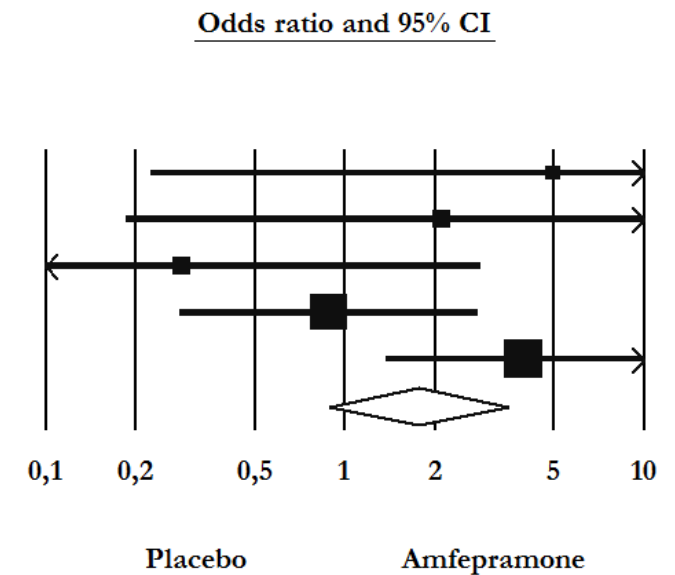
## APÊNDICE W - Gráfico floresta para metanálise direta de pacientes com insônia com anfepramona x placebo

Desfecho: Pacientes com insônia (random effects)

Comparação: Anfepramona (75 mg/ qd) x Placebo, duração: 56 a 90 dias

Heterogeneidade:  $p = 0.165$ ;  $I^2: 38.5\%$

<u>Study name</u>	<u>Statistics for each study</u>				<u>Events / Total</u>		<u>Relative weight</u>
	<u>Odds ratio</u>	<u>Lower limit</u>	<u>Upper limit</u>	<u>p-Value</u>	<u>Placebo</u>	<u>Amfepramone</u>	
Bolding 1974	5,000	0,226	110,397	0,308	0 / 21	2 / 23	4,94
Carney 1975	2,125	0,187	24,200	0,544	1 / 52	2 / 50	8,00
Andelman 1967	0,287	0,029	2,858	0,287	3 / 46	1 / 51	8,95
Bolding 1968	0,889	0,283	2,789	0,840	9 / 25	9 / 27	36,22
Cercato 2009	3,992	1,378	11,559	0,011	7 / 32	19 / 36	41,88
	1,760	0,884	3,501	0,108	20 / 176	33 / 187	





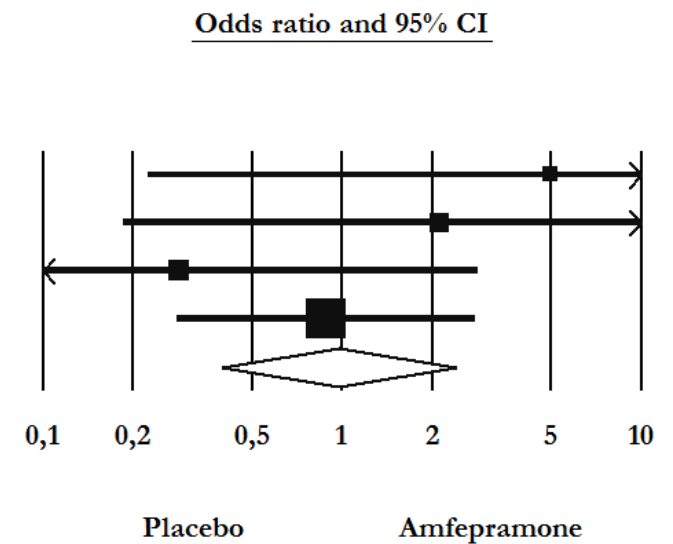
## APÊNDICE X - Gráfico floresta para metanálise direta e análise de sensibilidade de pacientes com insônia com anfepramona x placebo

Desfecho: Pacientes com insônia (random effects) (análise de sensibilidade)

Comparação: Anfepramona (75 mg/ qd) x Placebo, duração: 56 a 84 dias

Heterogeneidade:  $p = 0.461$ ;  $I^2: 0.0\%$

Study name	Statistics for each study				Events / Total		Relative weight
	Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	Placebo	Amfepramone	
Bolding 1974	5,000	0,226	110,397	0,308	0 / 21	2 / 23	8,51
Carney 1975	2,125	0,187	24,200	0,544	1 / 52	2 / 50	13,77
Andelman 1967	0,287	0,029	2,858	0,287	3 / 46	1 / 51	15,41
Bolding 1968	0,889	0,283	2,789	0,840	9 / 25	9 / 27	62,32
	0,975	0,395	2,405	0,956	13 / 144	14 / 151	



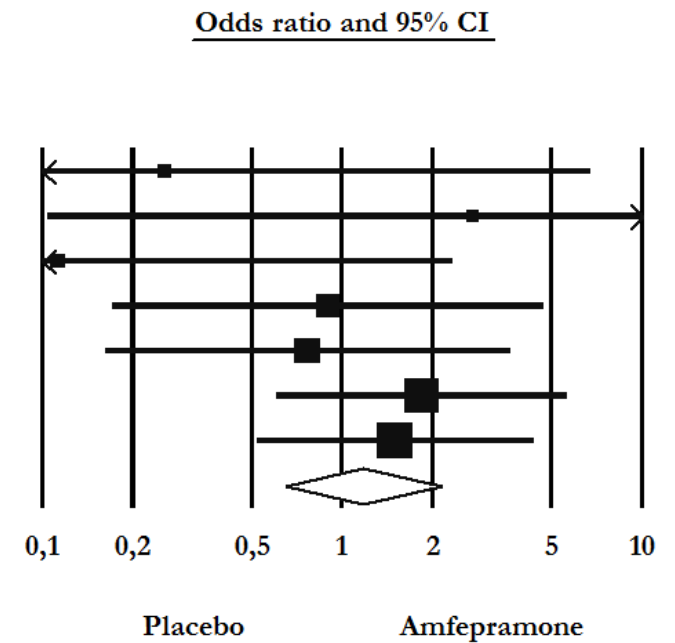
**APÊNDICE Y - Gráfico floresta para metanálise direta de pacientes com cefaleia com anfepramona x placebo**

Desfecho: Pacientes com cefaleia (random effects)

Comparação: Anfepramona (25 mg/ tid e 75 mg/ qd) x Placebo, duração: 56 a 90 dias

Heterogeneidade:  $p = 0.591$ ;  $I^2: 0.0\%$

<u>Study name</u>	<u>Statistics for each study</u>				<u>Events / Total</u>		<u>Relative weight</u>
	<u>Odds ratio</u>	<u>Lower limit</u>	<u>Upper limit</u>	<u>p-Value</u>	<u>Placebo</u>	<u>Amfepramone</u>	
Nolan 1975	0,256	0,010	6,692	0,413	1 / 17	0 / 21	3,37
McQuarrie 1975	2,721	0,105	70,792	0,547	0 / 19	1 / 22	3,38
Bolding 1974	0,112	0,005	2,316	0,157	3 / 21	0 / 23	3,92
Andelman 1967	0,896	0,172	4,676	0,896	3 / 46	3 / 51	13,14
Carney 1975	0,766	0,163	3,609	0,736	4 / 52	3 / 50	14,93
Bolding 1968	1,842	0,609	5,572	0,280	12 / 25	17 / 27	29,26
Cercato 2009	1,500	0,520	4,323	0,453	8 / 32	12 / 36	32,01
	1,169	0,643	2,128	0,609	31 / 212	36 / 230	



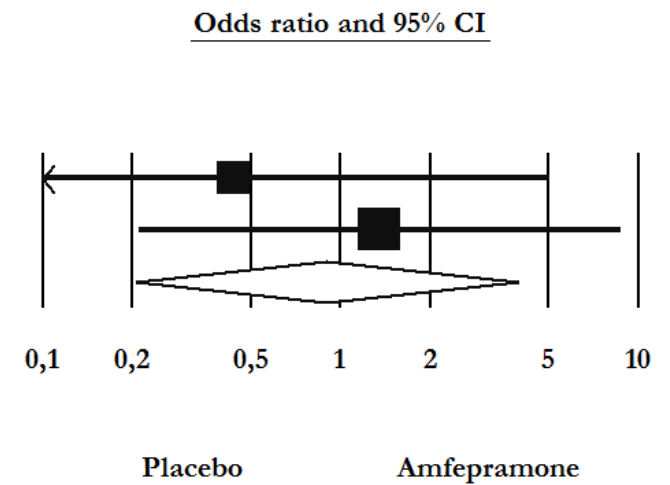
## APÊNDICE Z - Gráfico floresta para metanálise direta de pacientes com tremor com anfepramona x placebo

Desfecho: Pacientes com tremor (random effects)

Comparação: Anfepramona (75 mg/ qd) x Placebo, duração: 77 e 90 dias

Heterogeneidade:  $p = 0.469$ ;  $I^2: 0.0\%$

Study name	Statistics for each study				Events / Total		Relative weight
	Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	Placebo	Amfepramone	
Andelman 1967	0,440	0,039	5,020	0,509	2 / 46	1 / 51	36,77
Cercato 2009	1,364	0,213	8,727	0,743	2 / 32	3 / 36	63,23
	0,900	0,206	3,937	0,888	4 / 78	4 / 87	

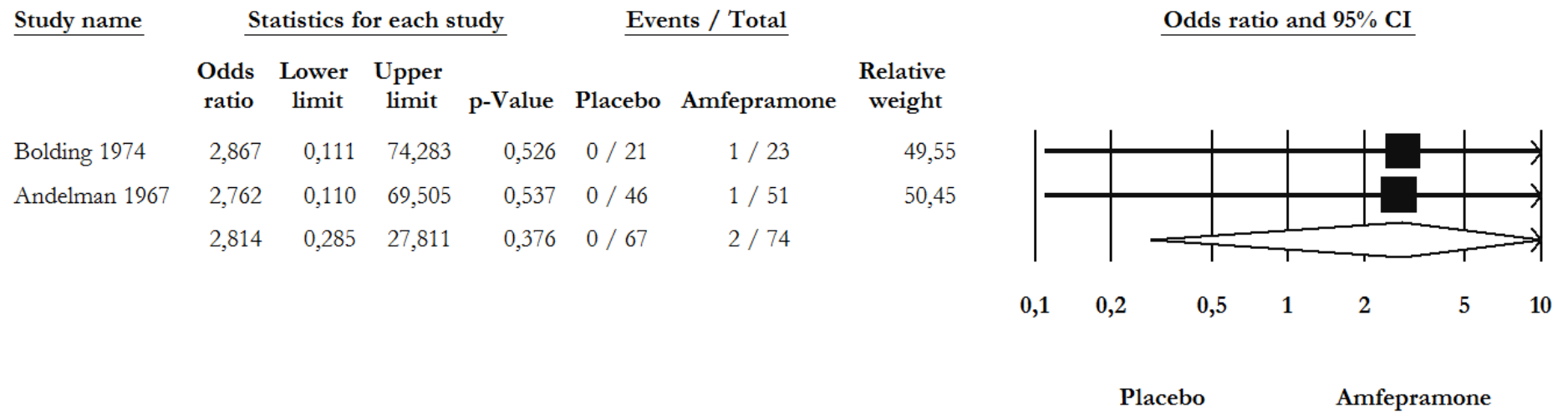


## APÊNDICE AA - Gráfico floresta para metanálise direta de pacientes com sonolência com anfepramona x placebo

Desfecho: Pacientes com sonolência (random effects)

Comparação: Anfepramona (75 mg/ qd) x Placebo, duração: 77 a 90 dias

Heterogeneidade:  $p = 0.987$ ;  $I^2: 0.0\%$



## APÊNDICE AB - Gráfico floresta para metanálise direta de pacientes com tensão com anfepramona x placebo

Desfecho: Pacientes com tensão (random effects)

Comparação: Anfepramona x Placebo, duração: 56 a 84 dias

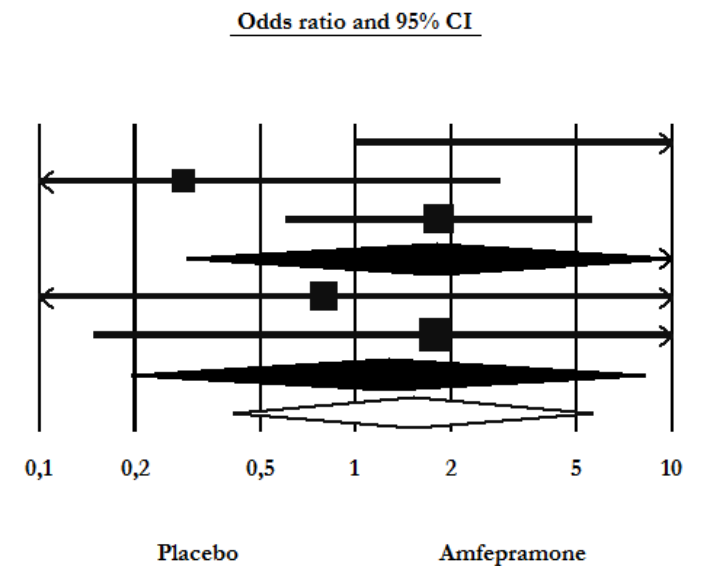
Dose: grupo I: 75 mg/ qd; grupo II: 25 mg/ tid

Heterogeneidade grupo I:  $p = 0.087$ ;  $I^2: 59.1\%$

Heterogeneidade grupo II:  $p = 0.674$ ;  $I^2: 0.0\%$

Heterogeneidade geral:  $p = 0.292$ ;  $I^2: 18.7\%$

Group by Frequency	Study name	Statistics for each study				Events / Total		Relative weight
		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	Placebo	Amfepramone	
I	Carney 1975	18,103	1,005	325,994	0,050	0 / 52	7 / 50	23,42
I	Andelman 1967	0,287	0,029	2,858	0,287	3 / 46	1 / 51	29,82
I	Bolding 1968	1,842	0,609	5,572	0,280	12 / 25	17 / 27	46,76
I		1,806	0,290	11,245	0,526	15 / 123	25 / 128	
II	Nolan 1975	0,800	0,046	13,812	0,878	1 / 17	1 / 21	43,18
II	McQuarrie 1975	1,800	0,150	21,569	0,643	1 / 19	2 / 22	56,82
II		1,268	0,195	8,245	0,804	2 / 36	3 / 43	
Overall		1,520	0,411	5,622	0,531	17 / 159	28 / 171	



## APÊNDICE AC - Gráfico floresta para metanálise direta e análise de sensibilidade de pacientes com tensão com anfepramona x placebo

Desfecho: Pacientes com tensão (random effects) (análise de sensibilidade)

Comparação: Anfepramona x Placebo, duração: 77 a 84 dias

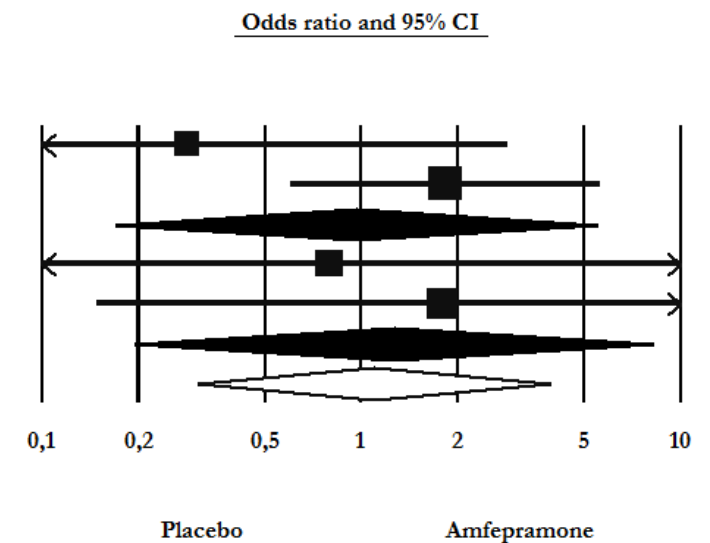
Dose: grupo I: 75 mg/ qd; grupo II: 25 mg/ tid

Heterogeneidade grupo I:  $p = 0.153$ ;  $I^2: 51.0\%$

Heterogeneidade grupo II:  $p = 0.674$ ;  $I^2: 0.0\%$

Heterogeneidade geral:  $p = 0.586$ ;  $I^2: 0.0\%$

Group by Frequency	Study name	Statistics for each study				Events / Total		Relative weight
		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	Placebo	Amfepramone	
I	Andelman 1967	0,287	0,029	2,858	0,287	3 / 46	1 / 51	34,72
I	Bolding 1968	1,842	0,609	5,572	0,280	12 / 25	17 / 27	65,28
I		0,965	0,170	5,477	0,968	15 / 71	18 / 78	
II	Nolan 1975	0,800	0,046	13,812	0,878	1 / 17	1 / 21	43,18
II	McQuarrie 1975	1,800	0,150	21,569	0,643	1 / 19	2 / 22	56,82
II		1,268	0,195	8,245	0,804	2 / 36	3 / 43	
Overall		1,095	0,307	3,911	0,889	17 / 107	21 / 121	



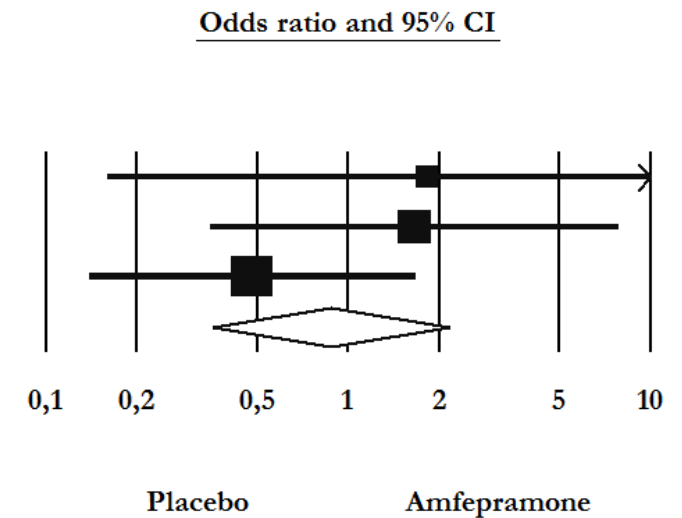
### APÊNDICE AD - Gráfico floresta para metanálise direta de pacientes com irritação (estado psicológico) com anfepramona x placebo

Desfecho: Pacientes com irritação (estado psicológico) (random effects)

Comparação: Anfepramona (75 mg/ qd) x Placebo, duração: 77 a 90 dias

Heterogeneidade:  $p = 0.387$ ;  $I^2: 0.0\%$

<u>Study name</u>	<u>Statistics for each study</u>				<u>Events / Total</u>		<u>Relative weight</u>
	<u>Odds ratio</u>	<u>Lower limit</u>	<u>Upper limit</u>	<u>p-Value</u>	<u>Placebo</u>	<u>Amfepramone</u>	
Andelman 1967	1,837	0,161	20,954	0,624	1 / 46	2 / 51	13,63
Bolding 1968	1,667	0,354	7,841	0,518	3 / 25	5 / 27	33,68
Cercato 2009	0,484	0,140	1,669	0,250	8 / 32	5 / 36	52,70
	0,880	0,358	2,162	0,781	12 / 103	12 / 114	



## APÊNDICE AE - Gráfico floresta para metanálise direta de participantes com ao menos uma reação adversa a medicamento com mazindol x placebo

Desfecho: Participantes com ao menos uma reação adversa a medicamento (random effects)

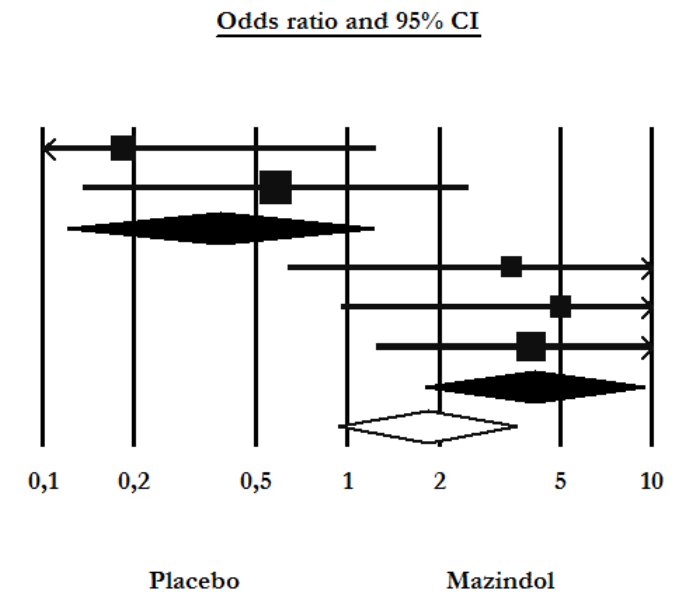
Comparação: Mazindol x Placebo, dose: 2 mg/ qd e 1 mg/ tid

Follow-up: grupo I: 56 dias; grupo II: 84 dias

Heterogeneidade grupo I:  $p = 0.347$ ;  $I^2: 0.0\%$

Heterogeneidade grupo II:  $p = 0.953$ ;  $I^2: 0.0\%$

Group by Follow-up	Study name	Statistics for each study				Events / Total		Relative weight
		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	Placebo	Mazindol	
I	Thorpe 1975	0,185	0,028	1,239	0,082	5 / 11	2 / 15	36,85
I	Campagnoli 1976	0,583	0,136	2,498	0,468	6 / 20	4 / 20	63,15
I		0,382	0,120	1,213	0,102	11 / 31	6 / 35	
II	Bandisode 1975	3,462	0,642	18,653	0,148	2 / 32	6 / 32	24,32
II	Bradley 1974	5,000	0,958	26,108	0,056	3 / 13	9 / 15	25,26
II	Hadler 1972	4,000	1,242	12,886	0,020	10 / 20	32 / 40	50,42
II		4,086	1,780	9,376	0,001	15 / 65	47 / 87	
Overall		1,822	0,928	3,577	0,081	26 / 96	53 / 122	





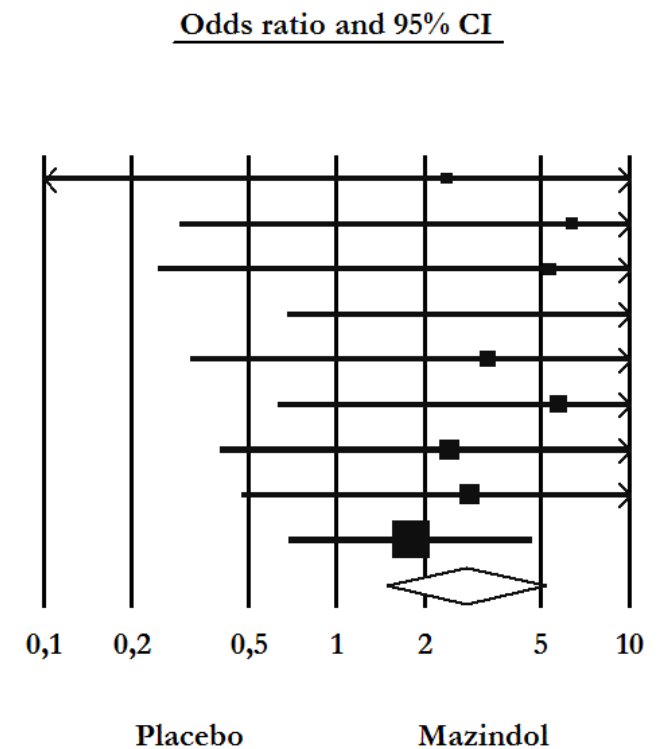
### APÊNDICE AF - Gráfico floresta para metanálise direta de descontinuação por reação adversa a medicamento com mazindol x placebo

Desfecho: Descontinuação por reação adversa a medicamento (random effects)

Comparação: Mazindol (2 mg/ qd e 1 mg/ tid) x Placebo; Duração: < 180 dias

Heterogeneidade:  $p = 0.949$ ;  $I^2: 0.0\%$

<u>Study name</u>	<u>Statistics for each study</u>				<u>Events / Total</u>		<u>Relative weight</u>
	<u>Odds ratio</u>	<u>Lower limit</u>	<u>Upper limit</u>	<u>p-Value</u>	<u>Placebo</u>	<u>Mazindol</u>	
Thorpe 1975	2,379	0,088	64,050	0,606	0 / 11	1 / 15	3,64
Wallace 1976	6,395	0,291	140,318	0,239	0 / 27	2 / 23	4,14
DeFelice 1973	5,351	0,246	116,310	0,286	0 / 30	2 / 30	4,17
Hadler 1972	12,365	0,682	224,207	0,089	0 / 20	9 / 40	4,70
Heber 1975	3,273	0,317	33,837	0,320	1 / 25	3 / 25	7,24
Bandisode 1975	5,741	0,631	52,234	0,121	1 / 32	5 / 32	8,10
Smith 1975	2,421	0,399	14,688	0,336	2 / 25	4 / 23	12,15
Slama 1978	2,857	0,477	17,110	0,250	2 / 18	5 / 19	12,33
Maclay 1977	1,794	0,692	4,652	0,229	7 / 209	12 / 205	43,52
	2,760	1,472	5,175	0,002	13 / 397	43 / 412	



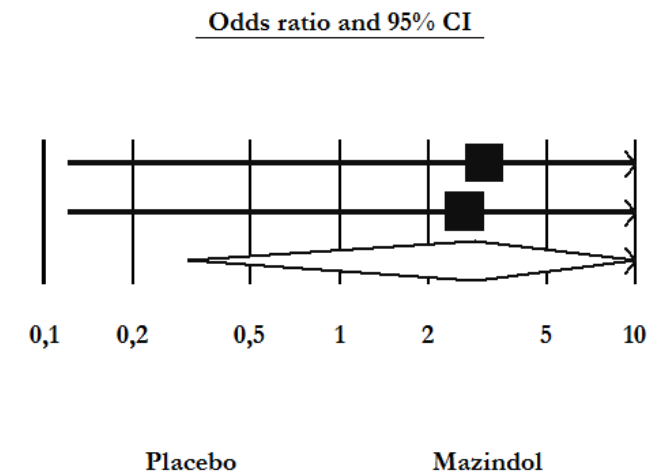
### APÊNDICE AG - Gráfico floresta para metanálise direta de pacientes com calafrios com mazindol x placebo

Desfecho: Pacientes com calafrios (random effects)

Comparação: Mazindol (2 mg/ qd) x Placebo. Duração: 84 dias

Heterogeneidade:  $p = 0.947$ ;  $I^2: 0.0\%$

Study name	Statistics for each study					Events / Total		Relative weight
	Odds ratio	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	Placebo	Mazindol	
Bandisode 1975	3,095	0,121	78,868	0,684	0,494	0 / 32	1 / 32	47,56
Hadler 1972	2,662	0,122	58,119	0,622	0,534	0 / 20	2 / 40	52,44
	2,860	0,307	26,675	0,922	0,356	0 / 52	3 / 72	

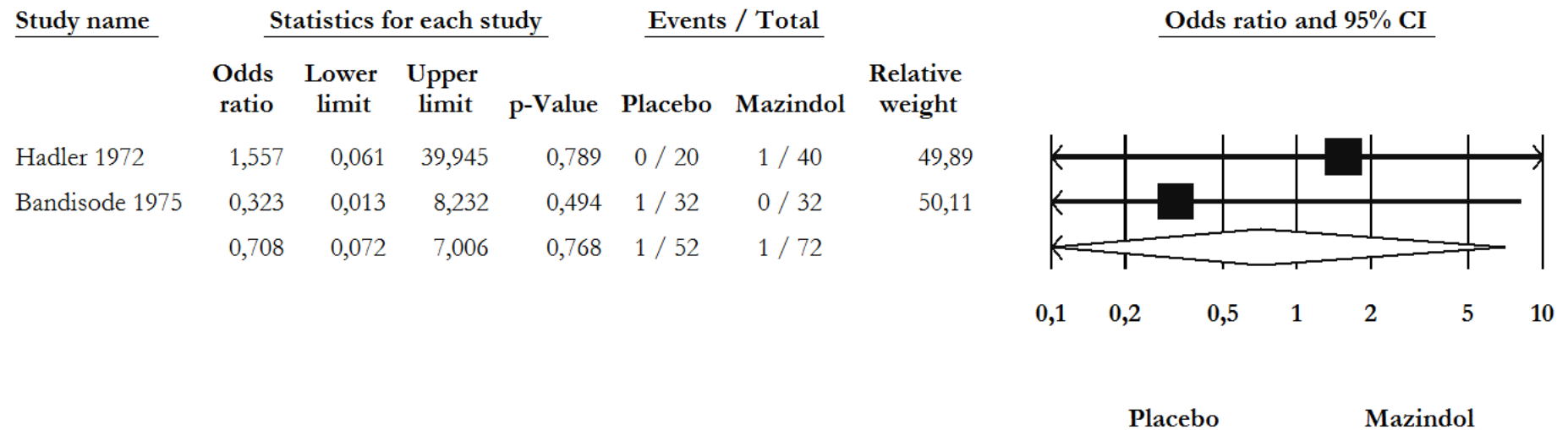


### APÊNDICE AH - Gráfico floresta para metanálise direta de pacientes com palpitações com mazindol x placebo

Desfecho: Pacientes com palpitações (random effects)

Comparação: Mazindol (2 mg/ qd) x Placebo. Duração: 84 dias

Heterogeneidade:  $p = 0.501$ ;  $I^2: 0.0\%$



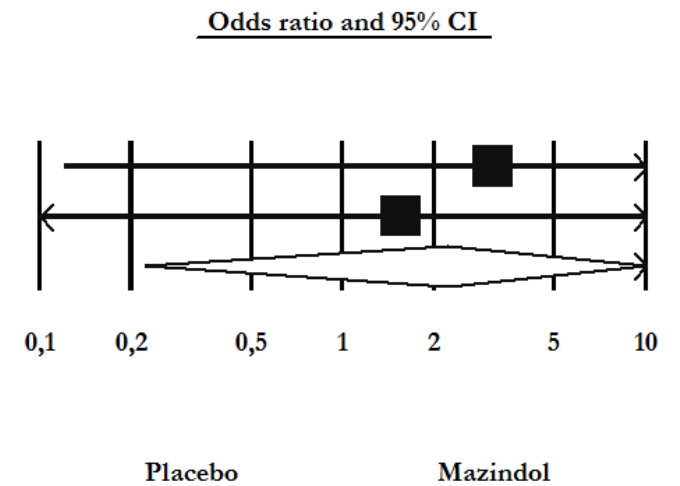
### APÊNDICE AI - Gráfico floresta para metanálise direta de pacientes com erupções cutâneas com mazindol x placebo

Desfecho: Pacientes com erupções cutâneas (random effects)

Comparação: Mazindol (2 mg/ qd) x Placebo. Duração: 84 dias

Heterogeneidade:  $p = 0.766$ ;  $I^2: 0.0\%$

Study name	Statistics for each study					Events / Total		Relative weight
	Odds ratio	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	Placebo	Mazindol	
Heber 1975	3,122	0,121	80,391	0,687	0,492	0 / 25	1 / 25	49,95
Hadler 1972	1,557	0,061	39,945	0,267	0,789	0 / 20	1 / 40	50,05
	2,204	0,222	21,888	0,675	0,500	0 / 45	2 / 65	

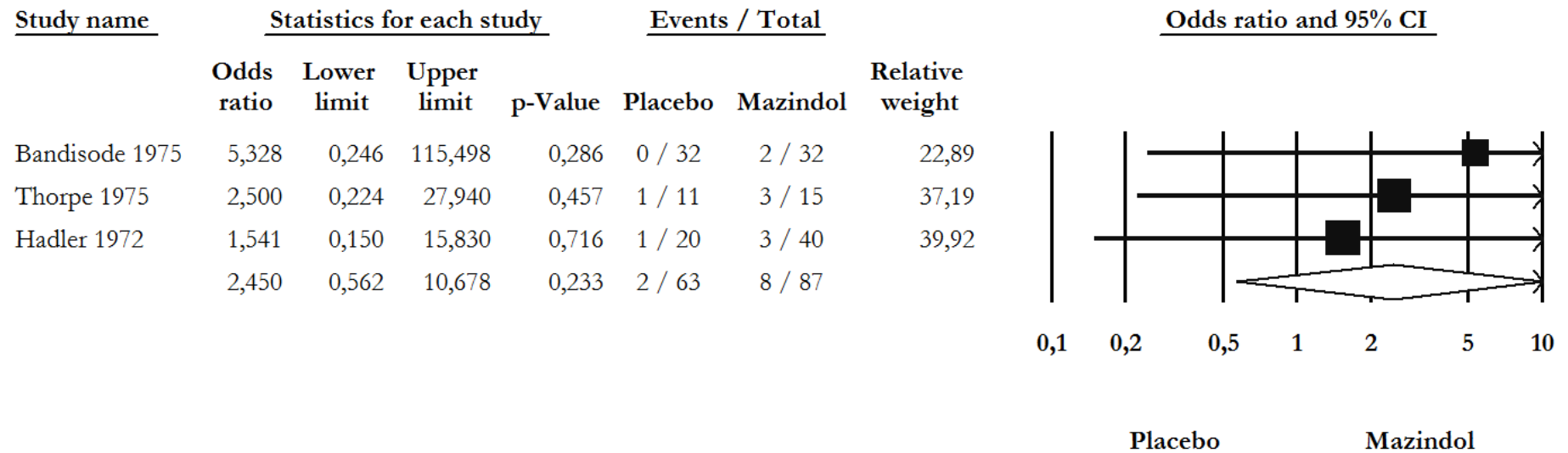


### APÊNDICE AJ - Gráfico floresta para metanálise direta de pacientes com náusea com mazindol x placebo

Desfecho: Pacientes com náusea (random effects)

Comparação: Mazindol (2 mg/ qd e 1 mg/ tid) x Placebo, duração: 56 a 84 dias

Heterogeneidade:  $p = 0.820$ ;  $I^2: 0.0\%$



## APÊNDICE AK - Gráfico floresta para metanálise direta de pacientes com boca seca com mazindol x placebo

Desfecho: Pacientes com boca seca (random effects)

Comparação: Mazindol (2 mg/ qd e 1 mg/ tid) x Placebo

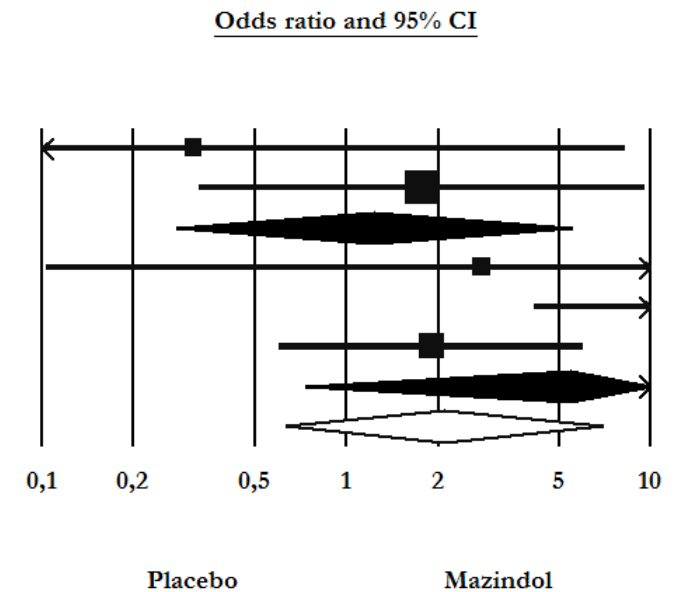
Follow-up: grupo I: 56 dias; grupo II: 84 dias

Heterogeneidade grupo I:  $p = 0.357$ ;  $I^2: 0.0\%$

Heterogeneidade grupo II:  $p = 0.061$ ;  $I^2: 64.3\%$

Heterogeneidade geral:  $p = 0.099$ ;  $I^2: 48.7\%$

Group by Follow-up	Study name	Statistics for each study				Events / Total		Relative weight
		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	Placebo	Mazindol	
I	Campagnoli 1976	0,317	0,012	8,260	0,490	1 / 20	0 / 20	21,01
I	Thorpe 1975	1,778	0,331	9,554	0,502	3 / 11	6 / 15	78,99
I		1,237	0,278	5,516	0,780	4 / 31	6 / 35	
II	Bradley 1974	2,793	0,105	74,625	0,540	0 / 13	1 / 15	21,84
II	Heber 1975	36,000	4,175	310,441	0,001	1 / 25	15 / 25	32,87
II	Hadler 1972	1,909	0,610	5,977	0,267	6 / 20	18 / 40	45,28
II		5,448	0,736	40,308	0,097	7 / 58	34 / 80	
Overall		2,104	0,635	6,967	0,224	11 / 89	40 / 115	



## APÊNDICE AL - Gráfico floresta para metanálise direta e análise de sensibilidade de pacientes com boca seca com mazindol x placebo

Desfecho: Pacientes com boca seca (random effects) (análise de sensibilidade)

Comparação: Mazindol (2 mg/ qd e 1 mg/ tid) x Placebo

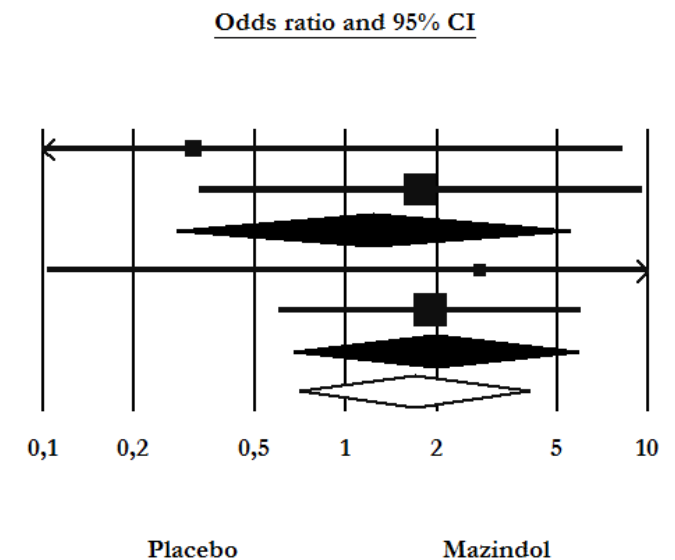
Follow-up: grupo I: 56 dias; grupo II: 84 dias

Heterogeneidade grupo I:  $p = 0.357$ ;  $I^2: 0.0\%$

Heterogeneidade grupo II:  $p = 0.830$ ;  $I^2: 0.0\%$

Heterogeneidade geral:  $p = 0.765$ ;  $I^2: 0.0\%$

Group by Follow-up	Study name	Statistics for each study				Events / Total		Relative weight
		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	Placebo	Mazindol	
I	Campagnoli 1976	0,317	0,012	8,260	0,490	1 / 20	0 / 20	21,01
I	Thorpe 1975	1,778	0,331	9,554	0,502	3 / 11	6 / 15	78,99
I		1,237	0,278	5,516	0,780	4 / 31	6 / 35	
II	Bradley 1974	2,793	0,105	74,625	0,540	0 / 13	1 / 15	10,77
II	Hadler 1972	1,909	0,610	5,977	0,267	6 / 20	18 / 40	89,23
II		1,989	0,677	5,846	0,211	6 / 33	19 / 55	
Overall		1,691	0,705	4,053	0,239	10 / 64	25 / 90	



### APÊNDICE AM - Gráfico floresta para metanálise direta de pacientes com constipação com mazindol x placebo

Desfecho: Pacientes com constipação (random effects)

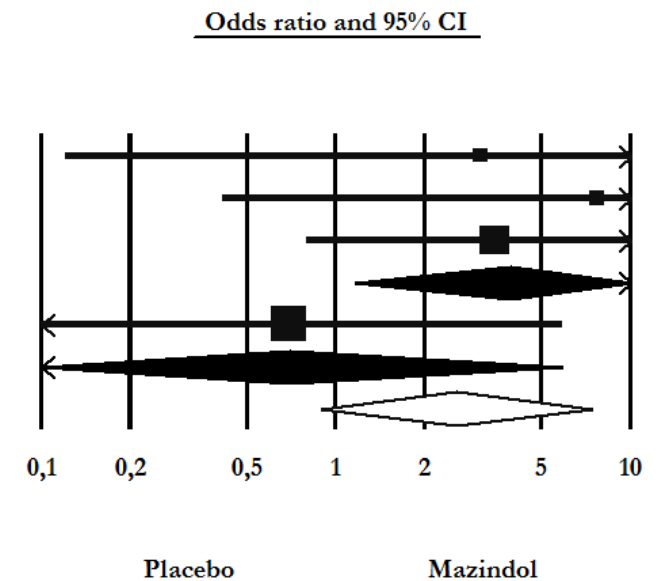
Comparação: Mazindol (2 mg/ qd e 1 mg/ tid) x Placebo. Duração: 56 e 84 dias

Dose: grupo I: 2 mg/ qd; grupo II: 1 mg/ tid

Heterogeneidade grupo I:  $p = 0.880$ ;  $I^2: 0.0\%$

Heterogeneidade geral:  $p = 0.540$ ;  $I^2: 0.0\%$

Group by Dose	Study name	Statistics for each study				Events / Total		Relative weight
		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	Placebo	Mazindol	
I	Bandisode 1975	3,095	0,121	78,868	0,494	0 / 32	1 / 32	14,14
I	Hadler 1972	7,725	0,413	144,362	0,171	0 / 20	6 / 40	17,29
I	Heber 1975	3,451	0,793	15,011	0,099	3 / 25	8 / 25	68,58
I		3,906	1,156	13,197	0,028	3 / 77	15 / 97	
II	Thorpe 1975	0,692	0,082	5,863	0,736	2 / 11	2 / 15	100,00
II		0,692	0,082	5,863	0,736	2 / 11	2 / 15	
Overall		2,556	0,888	7,361	0,082	5 / 88	17 / 112	



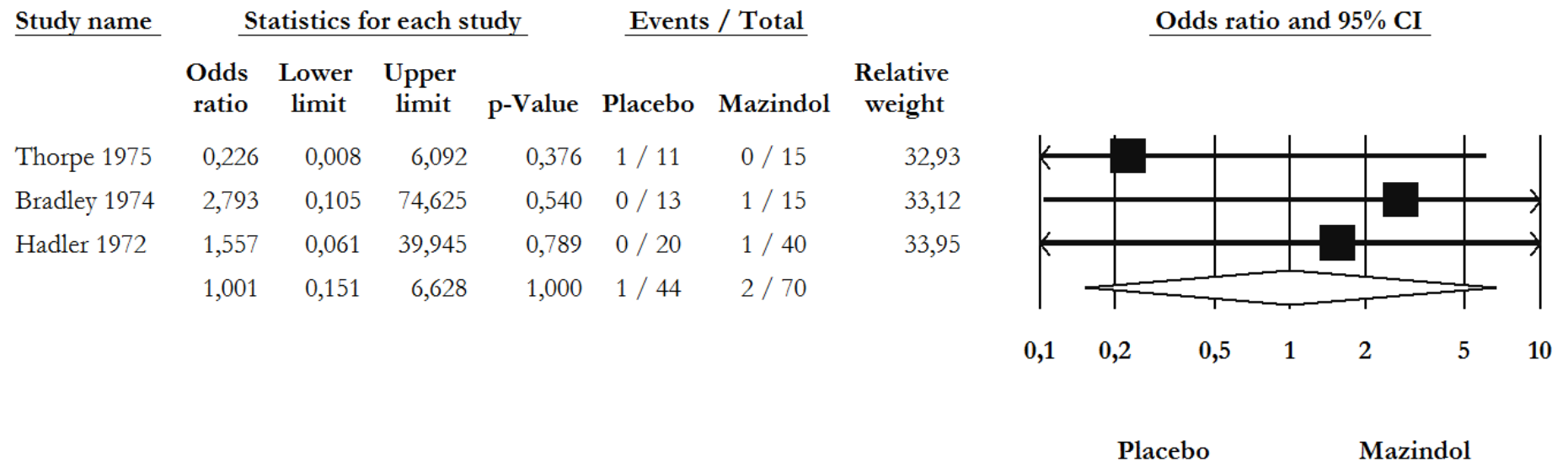


**APÊNDICE AN - Gráfico floresta para metanálise direta de pacientes com sensação de gosto ruim com mazindol x placebo**

Desfecho: Pacientes com sensação de gosto ruim (random effects)

Comparação: Mazindol (2 mg/ qd e 1 mg/ tid) x Placebo. Duração: 56 e 84 dias

Heterogeneidade:  $p = 0.541$ ;  $I^2: 0.0\%$



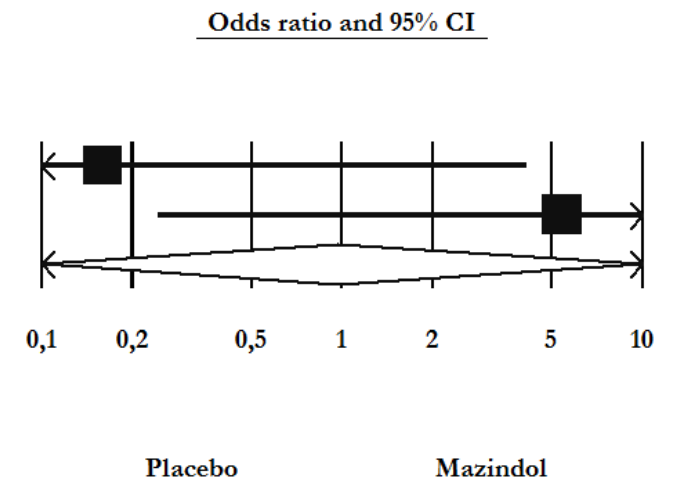
### APÊNDICE AO - Gráfico floresta para metanálise direta de pacientes com vômito com mazindol x placebo

Desfecho: Pacientes com vômito (random effects)

Comparação: Mazindol (2 mg/ qd) x Placebo. Duração: 84 dias

Heterogeneidade:  $p = 0.123$ ;  $I^2: 57.8\%$

Study name	Statistics for each study					Events / Total		Relative weight
	Odds ratio	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	Placebo	Mazindol	
Hadler 1972	0,160	0,006	4,122	-1,105	0,269	1 / 20	0 / 40	48,95
Heber 1975	5,426	0,247	118,958	1,073	0,283	0 / 25	2 / 25	51,05
	0,968	0,031	30,485	-0,018	0,985	1 / 45	2 / 65	



**APÊNDICE AP - Gráfico floresta para metanálise direta de pacientes com tontura com mazindol x placebo**

Desfecho: Pacientes com tontura (random effects)

Comparação: Mazindol (2 mg/ qd e 1 mg/ tid) x Placebo, duração: 84 dias

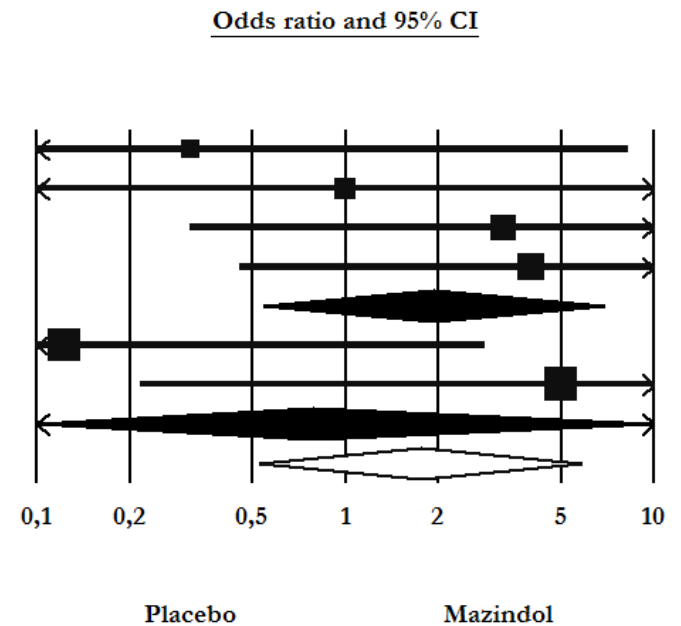
Dose: grupo I: 2 mg/ qd; grupo II: 1 mg/ tid

Heterogeneidade grupo I:  $p = 0.567$ ;  $I^2: 0.0\%$

Heterogeneidade grupo II:  $p = 0.100$ ;  $I^2: 62.8\%$

Heterogeneidade geral:  $p = 0.394$ ;  $I^2: 3.6\%$

Group by Dose	Study name	Statistics for each study				Events / Total		Relative weight
		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	Placebo	Mazindol	
I	Campagnoli 1976	0,317	0,012	8,260	0,490	1 / 20	0 / 20	15,28
I	Bandisode 1975	1,000	0,060	16,713	1,000	1 / 32	1 / 32	20,48
I	Heber 1975	3,273	0,317	33,837	0,320	1 / 25	3 / 25	29,76
I	Hadler 1972	4,030	0,460	35,298	0,208	1 / 20	7 / 40	34,49
I		1,931	0,540	6,906	0,312	4 / 97	11 / 117	
II	Thorpe 1975	0,123	0,005	2,838	0,190	2 / 11	0 / 15	49,92
II	Bradley 1974	5,000	0,219	114,218	0,313	0 / 13	2 / 15	50,08
II		0,785	0,021	29,735	0,896	2 / 24	2 / 30	
Overall		1,750	0,526	5,824	0,362	6 / 121	13 / 147	

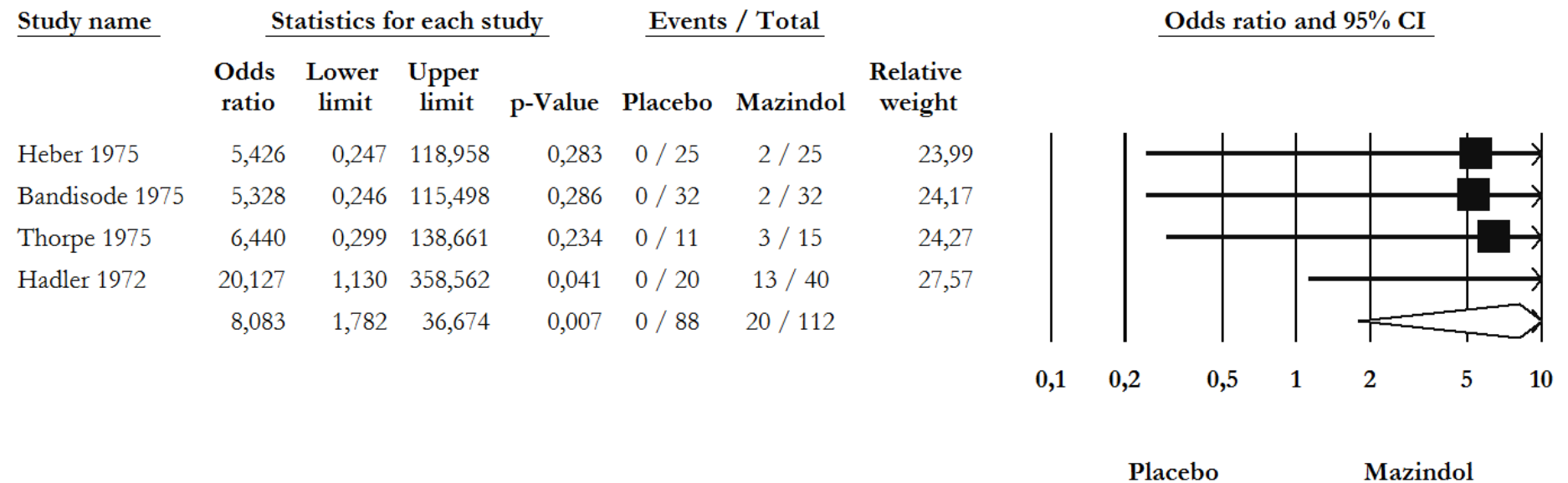


### APÊNDICE AQ - Gráfico floresta para metanálise direta de pacientes com insônia com mazindol x placebo

Desfecho: Pacientes com insônia (random effects)

Comparação: Mazindol (2 mg/ qd e 1 mg/ tid) x Placebo, duração: 56 a 84 dias

Heterogeneidade:  $p = 0.910$ ;  $I^2: 0.0\%$



## APÊNDICE AR - Gráfico floresta para metanálise direta de pacientes com cefaleia com mazindol x placebo

Desfecho: Pacientes com cefaleia (random effects)

Comparação: Mazindol (2 mg/ qd e 1 mg/ tid) x Placebo

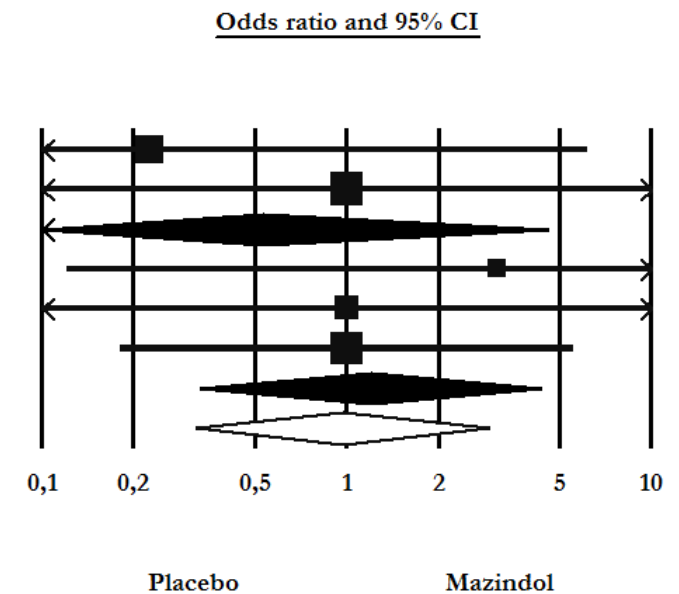
Follow-up: grupo I: 56 dias; grupo II: 84 dias

Heterogeneidade grupo I:  $p = 0.503$ ;  $I^2: 0.0\%$

Heterogeneidade grupo II:  $p = 0.821$ ;  $I^2: 0.0\%$

Heterogeneidade geral:  $p = 0.870$ ;  $I^2: 0.0\%$

<u>Group by</u> Follow-up	<u>Study name</u>	<u>Statistics for each study</u>				<u>Events / Total</u>		<u>Relative weight</u>
		<u>Odds ratio</u>	<u>Lower limit</u>	<u>Upper limit</u>	<u>p-Value</u>	<u>Placebo</u>	<u>Mazindol</u>	
I	Thorpe 1975	0,226	0,008	6,092	0,376	1 / 11	0 / 15	42,69
I	Campagnoli 1976	1,000	0,058	17,181	1,000	1 / 20	1 / 20	57,31
I		0,530	0,062	4,562	0,563	2 / 31	1 / 35	
II	Bandisode 1975	3,095	0,121	78,868	0,494	0 / 32	1 / 32	15,80
II	Hadler 1972	1,000	0,085	11,738	1,000	1 / 20	2 / 40	27,30
II	Heber 1975	1,000	0,182	5,507	1,000	3 / 25	3 / 25	56,90
II		1,195	0,330	4,329	0,786	4 / 77	6 / 97	
Overall		0,965	0,320	2,912	0,949	6 / 108	7 / 132	

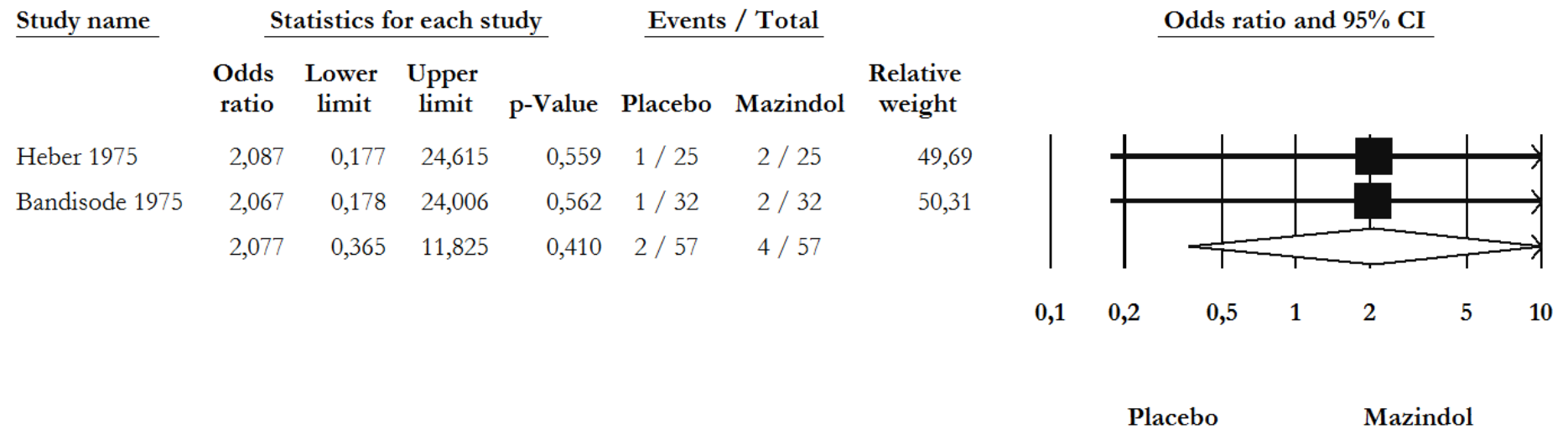


### APÊNDICE AS - Gráfico floresta para metanálise direta de pacientes com tensão com mazindol x placebo

Desfecho: Pacientes com tensão (random effects)

Comparação: Mazindol (2 mg/ qd) x Placebo, duração: 84 dias

Heterogeneidade:  $p = 0.996$ ;  $I^2: 0.0\%$

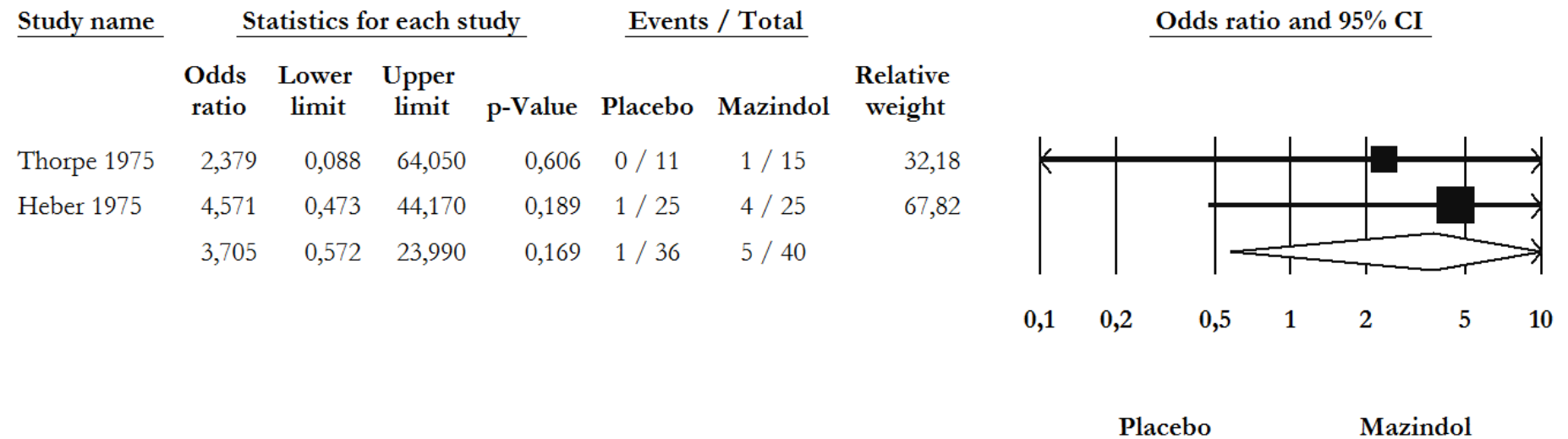


**APÊNDICE AT - Gráfico floresta para metanálise direta de pacientes com irritação (estado psicológico) com mazindol x placebo**

Desfecho: Pacientes com irritação (estado psicológico) (random effects)

Comparação: Mazindol (2 mg/ qd e 1 mg/ tid) x Placebo, duração: 56 e 84 dias

Heterogeneidade:  $p = 0.749$ ;  $I^2: 0.0\%$



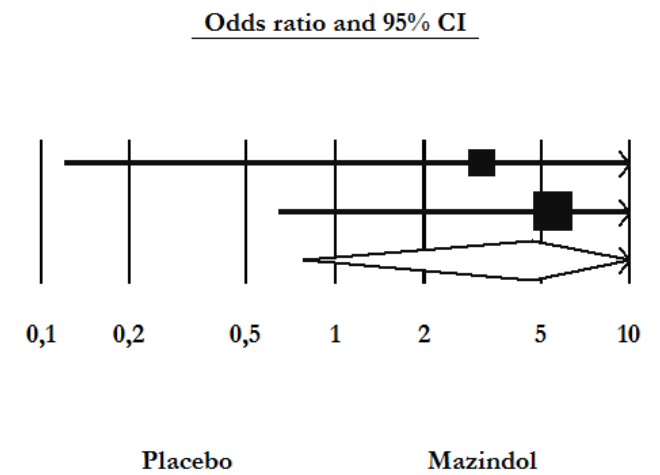
## APÊNDICE AU - Gráfico floresta para metanálise direta de pacientes com disúria com mazindol x placebo

Desfecho: Pacientes com disúria (random effects)

Comparação: Mazindol (2 mg/ qd) x Placebo. Duração: 56 e 84 dias

Heterogeneidade:  $p = 0.799$ ;  $I^2: 0.0\%$

Study name	Statistics for each study					Events / Total		Relative weight
	Odds ratio	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	Placebo	Mazindol	
Campagnoli 1976	3,154	0,121	82,165	0,691	0,490	0 / 20	1 / 20	30,18
Hadler 1972	5,516	0,647	47,046	1,561	0,118	1 / 20	9 / 40	69,82
	4,660	0,777	27,937	1,684	0,092	1 / 40	10 / 60	



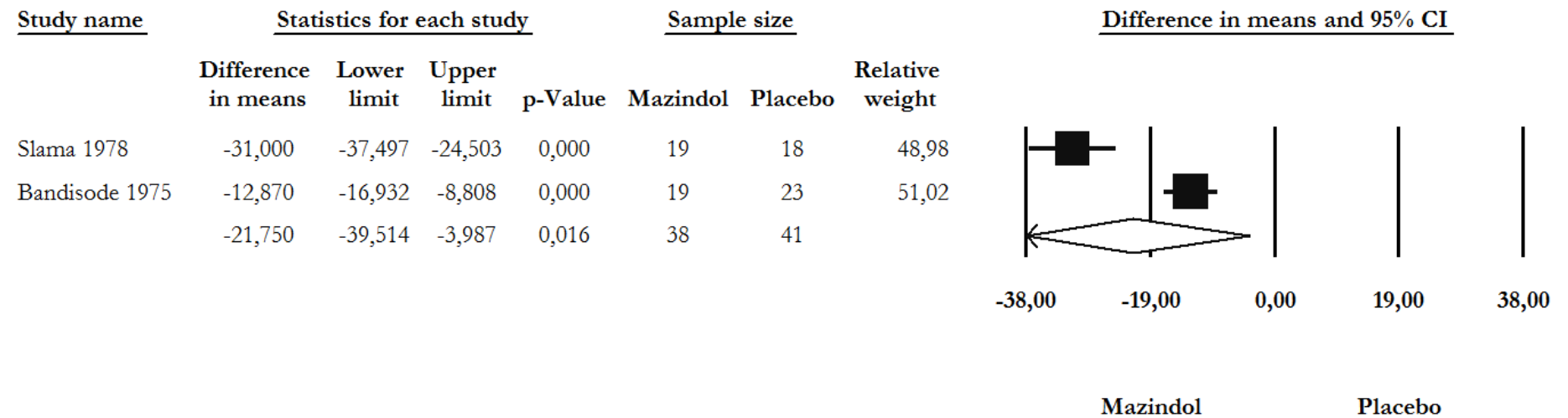


**APÊNDICE AV - Gráfico floresta para metanálise direta de alteração de colesterol total com mazindol x placebo**

Desfecho: Alteração de colesterol total (random effects)

Comparação: Mazindol (2 mg/ qd) x Placebo, duração: 84 dias

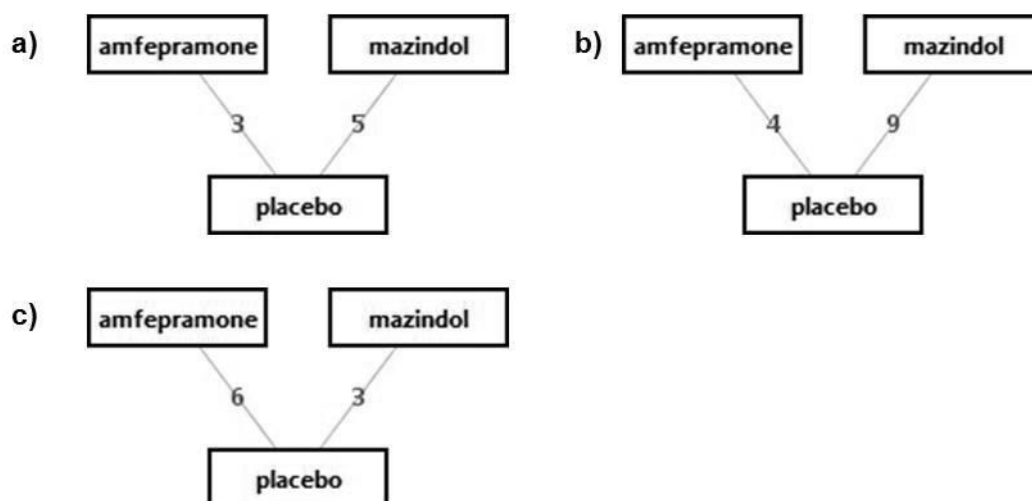
Heterogeneidade:  $p = 0.000$ ;  $I^2: 95.3\%$



**APÊNDICE AW - Metanálises de rede: desfechos, estudos incluídos e número de participantes e de estudos**

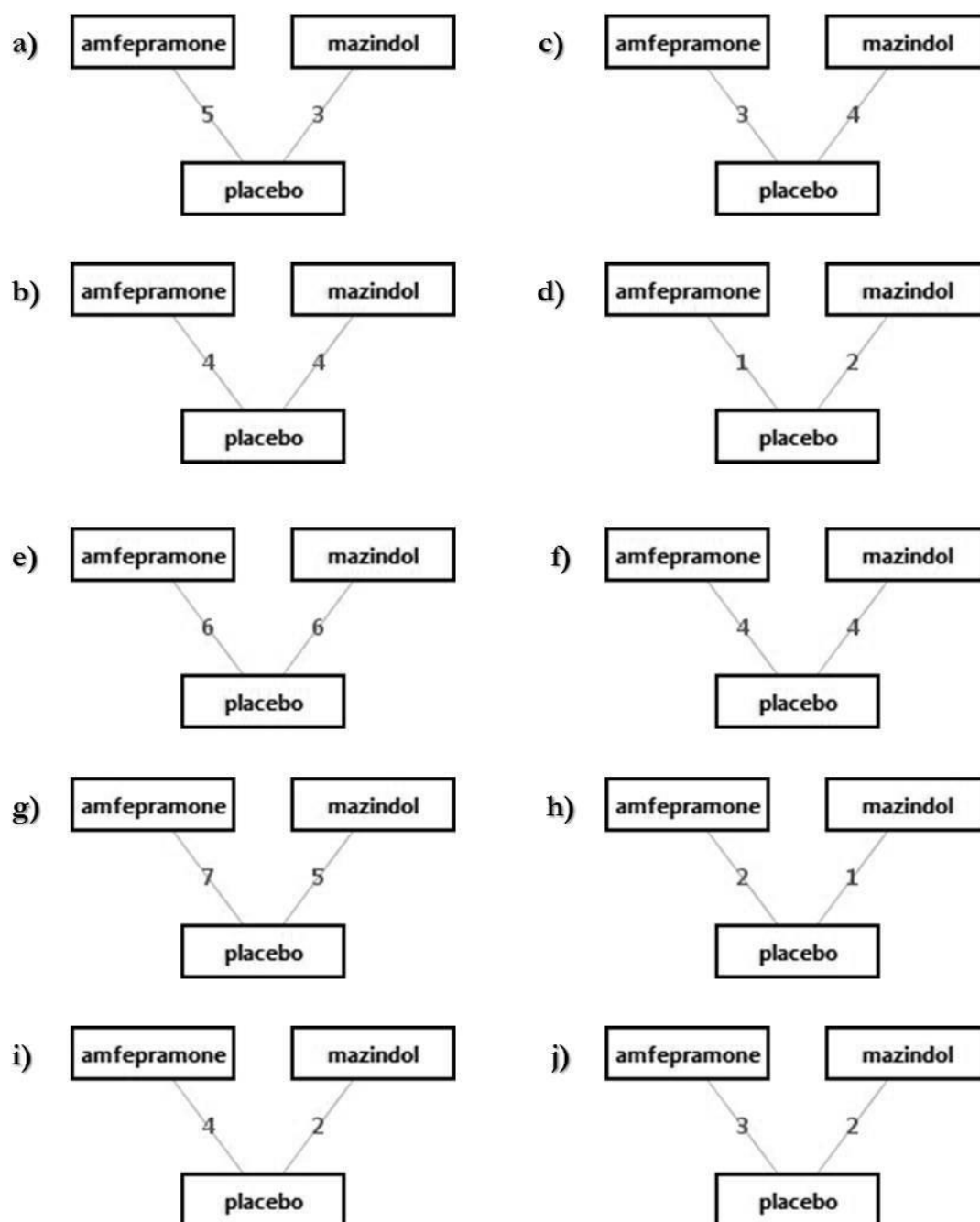
<b>Desfechos</b>	<b>Estudos incluídos</b>	<b># participantes (# estudos)</b>
<i>Tratamentos de curta-duração (alternativas: anfepramona, mazindol, placebo)</i>		
Boca seca	Andelman 1967, Bolding 1968, Bradley 1974, Campagnoli 1976, Carney 1975, Cercato 2009, Hadler 1972, Thorpe 1975	485 (8)
Cefaleia	Andelman 1967, Bandisode 1975, Bolding 1968, Bolding 1974, Campagnoli 1976, Carney 1975, Cercato 2009, Hadler 1972, Heber 1975, McQuarrie 1975, Nolan 1975, Thorpe 1975	683 (12)
Constipação	Bandisode 1975, Bolding 1968, Carney 1975, Cercato 2009, Hadler 1972, Heber 1975, Thorpe 1975	423 (7)
Descontinuação por reação adversa	Bandisode 1975, Carney 1975, Cercato 2009, DeFelice 1973, Hadler 1972, Heber 1975, Maclay 1977, Parsons 1981, Slama 1978, Smith 1975, Thorpe 1975, Wallace 1976, Williams 1968	1082 (13)
Insônia	Andelman 1967, Bandisode 1975, Bolding 1968, Bolding 1974, Carney 1975, Hadler 1972, Heber 1975, Thorpe 1975	495 (8)
Irritação	Andelman 1967, Bolding 1968, Cercato 2009, Heber 1975, Thorpe 1975	294 (5)
Mudança de peso corporal	Baird 1977, DeFelice 1973, Eliot 1978, Heber 1975, Maclay 1977, Seaton 1961, Thorpe 1975, Williams 1968	711 (8)
Náusea	Andelman 1967, Bandisode 1975, Bolding 1968, Bolding 1974, Carney 1975, Hadler 1972, McQuarrie 1975, Thorpe 1975	486 (8)

Participantes com ao menos uma reação adversa	Andelman 1967, Bolding 1968, Bolding 1974, Bradley 1974, Carney 1975, Hadler 1972, McQuarrie 1975, Nolan 1975, Thorpe 1975	499 (9)
Sonolência	Andelman 1967, Bandisode 1975, Bolding 1974	205 (3)
Tensão	Andelman 1967, Bandisode 1975, Bolding 1968, Heber 1975, McQuarrie 1975, Nolan 1975	342 (6)
Tontura	Andelman 1967, Bandisode 1975, Bolding 1968, Bolding 1974, Bradley 1974, Campagnoli 1976, Carney 1975, Cercato 2009, Hadler 1972, Heber 1975, Thorpe 1975, Williams 1968	733 (12)
Vômito	Hadler 1972, Heber 1975, McQuarrie 1975	151 (3)
<b><i>Tratamentos de longa-duração (alternativas: anfepramona, femproporex, mazindol, placebo)</i></b>		
10% de redução de peso	Cercato 2009, Suplicy 2014	184 (2)
5% de redução de peso	Cercato 2009, Suplicy 2014	184 (2)
Descontinuação por reação adversa	Cercato 2009, Suplicy 2014	184 (2)
Mudança de circunferência abdominal	Cercato 2009, Suplicy 2014	184 (2)
Mudança de peso corporal	Cercato 2009, Suplicy 2014	184 (2)

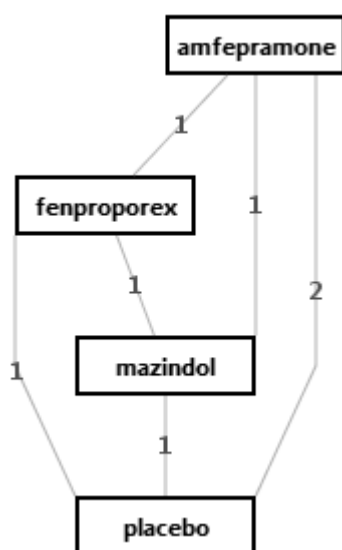
**APÊNDICE AX - Diagramas de rede: tratamentos de curta-duração**

As linhas representam as comparações diretas. a) Mudança do peso corporal, b) Descontinuação por reação adversa a medicamento, c) Participantes com ao menos uma reação adversa a medicamento.

APÊNDICE AX - Diagramas de rede: tratamentos de curta-duração (continuação)



As linhas representam as comparações diretas. a) Náusea, b) Boca seca, c) Vômito, d) Constipação, e) Tontura, f) Insônia, g) Cefaleia, h) Sonolência, i) Tensão, j) Irritação.

**APÊNDICE AY - Diagrama de rede: tratamentos de longa-duração**

As linhas representam as comparações diretas. Metanálises de rede referentes aos desfechos: mudança de peso corporal, mudança da circunferência abdominal, 5% de redução de peso, 10% de redução de peso, descontinuação por reação adversa a medicamento.

**ANEXOS**

## ANEXO A – Checklist R-AMSTAR: avaliação de qualidade para revisões sistemáticas

### *How to use the R-AMSTAR tool?*

The tool contains 11 questions with regard to the quality of the review. These questions are in the left column. Based on the criteria mentioned in the right column, every question should be assigned a score from 1 to 4. The sum of all scores is the overall quality score of the systematic review.

AMSTAR items	Criteria
<p><b>1. Was an "a priori" design provided?</b> The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.</p>	<p>A A clearly focused (PICO-based) question B Description of inclusion criteria C Study protocol is published and/or registered in advance 3 criteria →4, 2→3, 1→2, 0→1</p>
<p>Explanation: A. It should be explicitly mentioned that a protocol was published or registered, for example in PROSPERO an online international prospective register of systematic reviews. C. The question contains Population, Intervention/exposure, Comparator/control and Outcome.</p>	
<p><b>2. Was there duplicate study selection and data extraction?</b> There should be at least two persons who independently extracted data and a consensus procedure for disagreements should be in place.</p>	<p>A At least two persons independently extracted the data, explicitly stated B Statement of consensus procedure for disagreements C Disagreements among extractors resolved properly as stated or implied 3 criteria →4, 2→3, 1→2, 0→1</p>
<p><b>3. Was a comprehensive literature search performed?</b> At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g., Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated, and where feasible, the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.</p>	<p>A At least two electronic sources are searched B Years and databases used are mentioned C Key words and/or MESH terms are stated and where feasible the search strategy outline is provided D Searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, registers and by reviewing the references in the studies found E Journals are hand-searched or manual searched 4 or 5 criteria →4, 3→3, 2→2, 1 or 0→1</p>
<p>Explanation: E. hand-searched means identifying highly relevant journals and conducting a manual, page-by-page search of their contents looking for potentially eligible studies.</p>	
<p><b>4. Was the status of publication (i.e., grey literature) used as an inclusion criterion?</b> The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.</p>	<p>A The authors state that they searched for reports regardless of their publication type. B The authors state whether or not they excluded any reports based on their publication status, language etc. C "Non-English papers were translated" or readers sufficiently trained in foreign language D No language restriction or recognition of non-English articles 3 or 4 criteria →4, 2→3, 1→2, 0→1</p>



AMSTAR items	Criteria
<p><b>5. Was a list of studies (included and excluded) provided?</b> A list of included and excluded studies should be provided.</p>	<p>A Table/list/figure of included studies, a reference list does not suffice</p> <p>B Table/list/figure of excluded studies either in the article or in a supplemental source</p> <p>C Satisfactory/sufficient statement of the reason for exclusion of the seriously considered studies</p> <p>D Reader is able to retrace the included and the excluded studies anywhere in the article bibliography, reference or supplemental source</p> <p>4 criteria →4, 3→3, 2→2, 1→1</p>
<p>Explanation: "Excluded studies" refers to those studies seriously considered on the basis of title and/or abstract, but rejected after reading the body of the text.</p>	
<p><b>6. Were the characteristics of the included studies provided?</b> In an aggregated form, such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions/exposure, and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed, e.g., age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.</p>	<p>A In an aggregated form such as a table, data from the original studies are provided on the participants, interventions/exposure and outcomes</p> <p>B Ranges are provided of the relevant characteristics in the studies analyzed</p> <p>C The information provided appears to be complete and accurate</p> <p>3 criteria →4, 2→3, 1→2, 0→1</p>
<p><b>7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?</b> "A priori" methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo-controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies, alternative items will be relevant.</p>	<p>A "A priori" methods are provided</p> <p>B The scientific quality of the included studies appears to be meaningful</p> <p>C Discussion/recognition/awareness of level of evidence is present</p> <p>D Quality of evidence is rated/ranked base on characterized instruments</p> <p>4 criteria →4, 3→3, 2→2, 1 or 0→1</p>
<p>Explanation: D. A characterized instrument is a created instrument that ranks the level of evidence, e.g. GRADE [Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation].</p>	
<p><b>8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?</b> The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.</p>	<p>A The scientific quality is considered in the analysis and the conclusions of the review</p> <p>B The scientific quality is explicitly stated in formulating recommendations</p> <p>C Conclusions integrated/drives towards practice guidelines</p> <p>D Clinical consensus statement drives toward revision or confirmation of practice guidelines</p> <p>4 criteria →4, 3→3, 2→2, 1 or 0→1</p>
<p><b>9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?</b> For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e., Chi-squared test for homogeneity, I<sup>2</sup>). If heterogeneity exists, a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e., is it sensible to combine?).</p>	<p>A Statement of criteria that were used to decide that the studies analyzed were similar enough to be pooled</p> <p>B For the pooled results, a test is done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity</p> <p>C a recognition of heterogeneity or lack of thereof is present</p> <p>D If heterogeneity exists a 'random effects model' is used and/or the</p>

AMSTAR items	Criteria
	<p>rationale of combining is taken into consideration</p> <p>E If homogeneity exists, author state a rationale or a statistical test</p> <p>4 or 5 criteria → 4, 3 → 3, 2 → 2, 1 or 0 → 1</p>
<p>10. Was the likelihood of publication bias assessed?</p> <p>An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).</p>	<p>A Recognition of publication bias or file-drawer effect</p> <p>B Graphical aids (e.g. funnel plot)</p> <p>C Statistical tests (e.g. Egger regression test)</p> <p>3 criteria → 4, 2 → 3, 1 → 2, 0 → 1</p>
<p>11. Was the conflict of interest included?</p> <p>Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.</p>	<p>A Statement of sources of support</p> <p>B No conflict of interest. This is subjective and may require some deduction or searching.</p> <p>C An awareness/statement of support or conflict of interest in the <b>primary</b> inclusion studies</p> <p>3 criteria → 4, 2 → 3, 1 → 2, 0 → 1</p>

Maximum quality score sum: 44



## ANEXO B – Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés

Domain	Support for judgement	Review authors' judgement
<i>Selection bias.</i>		
<b>Random sequence generation.</b>	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence.
<b>Allocation concealment.</b>	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen in advance of, or during, enrolment.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment.
<i>Performance bias.</i>		
<b>Blinding of participants and personnel</b> Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study.
<i>Detection bias.</i>		
<b>Blinding of outcome assessment</b> Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe all measures used, if any, to blind outcome assessors from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors.
<i>Attrition bias.</i>		
<b>Incomplete outcome data</b> Assessments should	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including	Attrition bias due to amount, nature or

<i>be made for each main outcome (or class of outcomes).</i>	attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized participants), reasons for attrition/exclusions where reported, and any re-inclusions in analyses performed by the review authors.	handling of incomplete outcome data.
<i>Reporting bias.</i>		
<b>Selective reporting.</b>	State how the possibility of selective outcome reporting was examined by the review authors, and what was found.	Reporting bias due to selective outcome reporting.
<i>Other bias.</i>		
<b>Other sources of bias.</b>	State any important concerns about bias not addressed in the other domains in the tool.  If particular questions/entries were pre-specified in the review's protocol, responses should be provided for each question/entry.	Bias due to problems not covered elsewhere in the table.

Fonte: Higgins JPT, Altman DG. Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S, eds. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Wiley, 2008:187-241.

## ANEXO C – Escala de Jadad

**Please read the article and try to answer the following questions (see attached instructions):**

1. Was the study described as randomized (this includes the use of words such as randomly, random, and randomization)?
2. Was the study described as double blind?
3. Was there a description of withdrawals and dropouts?

### Scoring the items:

Either give a score of 1 point for each “yes” or 0 points for each “no”. There are no in-between marks.

Give 1 additional point if: For question 1, the method to generate the sequence of randomization was described and it was appropriate (table of random numbers, computer generated, etc.)

and/or: If for question 2 the method of double blinding was described and it was appropriate (identical placebo, active placebo, dummy, etc.)

Deduct 1 point if: For question 1, the method to generate the sequence of randomization was described and it was inappropriate (patients were allocated alternately, or according to date of birth, hospital number, etc.)

and/or: For question 2, the study was described as double blind but the method of blinding was inappropriate (e.g., comparison of tablet vs. injection with no double dummy)

### Guidelines for Assessment

1. Randomization: A method to generate the sequence of randomization will be regarded as appropriate if it allowed each study participant to have the same chance of receiving each intervention and the investigators could not predict which treatment was next. Methods of allocation using date of birth, date of admission, hospital numbers, or alternation should be not regarded as appropriate.

2. Double blinding: A study must be regarded as double blind if the word “double blind” is used. The method will be regarded as appropriate if it is stated that neither the person doing

the assessments nor the study participant could identify the intervention being assessed, or if in the absence of such a statement the use of active placebos, identical placebos, or dummies is mentioned.

3. Withdrawals and dropouts: Participants who were included in the study but did not complete the observation period or who were not included in the analysis must be described. The number and the reasons for withdrawal in each group must be stated. If there were no withdrawals, it should be stated in the article. If there is no statement on withdrawals, this item must be given no points.

Fonte: Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clin. Trials* 1996; 17: 1-12.