

Efeitos da Sibutramina no Tratamento da Obesidade em Pacientes com Hipertensão Arterial

Alessandra Nunes Faria, Fernando Flexa Ribeiro Filho, Daniel Diniz G. Lerário, Nárcia Kohlmann, Sandra Roberta Gouvea Ferreira, Maria Teresa Zanella

São Paulo, SP

Objetivo - Avaliar, em 86 pacientes obesos e hipertensos, os efeitos da redução de peso com sibutramina 10mg ou placebo, por seis meses, sobre a pressão arterial nas 24h (MAPA), a massa ventricular esquerda e a terapia anti-hipertensiva.

Métodos - Antes e após o tratamento com sibutramina ou placebo os pacientes foram submetidos a ecocardiograma, à Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) e às determinações dos níveis das enzimas hepáticas.

Resultados - O grupo sibutramina apresentou perda ponderal maior que o placebo (6,7% vs 2,5%; $p < 0,001$), aumento da frequência cardíaca (78,3±7,3 para 82±7,9bpm; $p = 0,02$) e redução da massa ventricular esquerda/altura (105±29,3 vs 96,6±28,58g/m; $p = 0,002$). Nos dois grupos ocorreram aumentos semelhantes nos níveis da fosfatase alcalina e ajustes comparáveis na terapia anti-hipertensiva, enquanto a pressão arterial não mostrou alterações.

Conclusão - O uso da sibutramina promoveu perda ponderal e redução da massa ventricular esquerda em pacientes obesos e hipertensos, sem interferir na pressão arterial ou na terapia anti-hipertensiva.

Palavras-chave: sibutramina, obesidade e hipertensão arterial

A prevalência da obesidade, assim como as morbidades associadas, vem aumentando em diversos países do mundo, incluindo o Brasil^{1,2}. Aumento no índice de massa corporal tem se mostrado fator determinante para a elevação da pressão arterial, tanto em crianças como em adultos obesos ou não obesos^{3,4}. Adicionalmente, a presença de obesidade está relacionada a um risco 2,5 vezes maior de hipertensão arterial, principalmente no indivíduo com distribuição central da gordura corporal⁵. Existem várias hipóteses para a fisiopatologia da hipertensão arterial nessa população de obesos. A primeira, e mais aceita, propõe que a hiperinsulinemia secundária à resistência à insulina presente nesses indivíduos, levaria a uma maior atividade simpática e a uma retenção renal de sódio, mecanismos que seriam responsáveis pela elevação dos níveis pressóricos⁶⁻⁸. Uma segunda hipótese, associa à hipertensão arterial nesses pacientes a compressão mecânica do parênquima renal pela gordura visceral, levando a hiperativação do sistema renina angiotensina aldosterona (SRA), maior reabsorção de sódio e conseqüente elevação da pressão arterial por mecanismo independente da insulinemia^{9,10}.

Embora não se tenha consenso quanto à causalidade da hipertensão arterial no obeso, diversos estudos clínicos comprovam a importância da perda ponderal para o melhor controle dos níveis pressóricos^{11,12}.

O grande desafio vem sendo encontrar tratamentos clínicos eficazes na indução da perda de peso em indivíduos hipertensos, que não comprometam o controle pressórico. Dentre os vários tratamentos disponíveis para o controle do peso, contamos com drogas hiporexígenas, classe genericamente derivada da anfetamina, que exerce seus efeitos via receptores adrenérgicos, apresentando, portanto, risco de agravar a hipertensão. Mais recentemente, outras opções incluem o orlistat que atua inibindo a absorção gastrointestinal de gordura e a sibutramina, uma droga sacietógena, que exerce seus efeitos bloqueando a recaptção de serotonina, dopamina e noradrenalina¹³.

O uso da sibutramina é associado a aumentos dos escores de saciedade e ausência de declínio no gasto energético de 24h^{14,15}, tornando-a eficiente na indução de perda ponderal. Vários estudos demonstram um adequado perfil de tolerabilidade para a droga, entretanto aspectos referentes ao paciente hipertenso são ainda inconclusivos, sendo

Hospital do Rim e Hipertensão - Universidade Federal de São Paulo
Correspondência: Alessandra Nunes Faria - Fundação Oswaldo Ramos - Rua Borges Lagoa, 960 - 04038-002 - São Paulo, SP - E-mail: ale_faria@uol.com.br
Recebido para publicação em 16/4/01
Aceito em 3/8/01

possível que a presença de maior atividade adrenérgica comprometa os benefícios advindos da perda de peso.

Neste trabalho avaliamos em estudo prospectivo, duplo cego, com duração de seis meses, os efeitos do uso da sibutramina ou placebo, sobre os níveis pressóricos, a massa ventricular esquerda e a evolução da terapia anti-hipertensiva de indivíduos obesos e hipertensos. Adicionalmente, avaliamos a tolerabilidade da droga, através da análise da frequência de efeitos adversos clínicos e laboratoriais.

Métodos

Selecionamos 109 pacientes obesos ($30\text{kg/m}^2 < \text{IMC} < 50\text{kg/m}^2$), acompanhados no ambulatório de obesidade da UNIFESP, portadores de hipertensão arterial ($95\text{mmHg} < \text{PAD} < 110\text{mmHg}$; ou $\text{PAD} < 95\text{mmHg}$ se em uso de medicação) e com distribuição preferencialmente central da gordura corporal, conforme razão cintura / quadril superior a 0,85 em mulheres e 0,95 em homens. Foram excluídos pacientes diabéticos, em vigência de qualquer tratamento para perda ponderal, pacientes em uso de medicamentos, como corticosteróide ou derivados tricíclicos, e os portadores de doenças endócrinas que pudessem interferir no peso corporal. Após a randomização, os pacientes foram orientados para a realização de uma dieta de 1.200 e 1.500 calorias (mulheres e homens, respectivamente) e receberam placebo ou sibutramina 10mg, por período de seis meses, comparecendo mensalmente para exame físico completo (peso, altura, pressão arterial, frequência cardíaca, circunferência da cintura e quadril), avaliação de efeitos adversos e ajustes necessários na medicação anti-hipertensiva concomitante. Foram excluídos durante o estudo, pacientes que apresentaram alterações das enzimas hepáticas superiores a duas vezes o limite da normalidade; níveis diastólicos da pressão arterial, embora tratados, superiores a 110mmHg, bem como aqueles que iniciaram uso de medicação indevida (corticosteróides) ou que interromperam a medicação prescrita por período superior a uma semana. Coletas de sangue foram realizadas na 1ª, 12ª e 24ª semanas para dosagem de fosfatase alcalina (FA), gama GT (GGT) e transaminases glutâmica oxaloacética (TGO) e pirúvica (TGP) (método: espectrofotometria). Dosagens de colesterol total, HDL-colesterol, e triglicérides (método: enzimático colorimétrico) e teste oral de tolerância a glicose, com dosagens de glicose (método: glicose oxidase) em jejum e a cada 30min até 2h após a sobrecarga de glicose foram realizadas no início do estudo. Ao início e final do estudo a massa cardíaca foi aferida por ecodopplercardiograma (*Escote Biomédica; Florence-Italy*) e um índice de massa calculado, considerando a altura do indivíduo, conforme sugerido por Levy¹⁶⁻¹⁸ foi utilizado para caracterizar hipertrofia ventricular nessa população de obesos. O perfil da pressão arterial nas 24h foi obtido por monitorização ambulatorial da pressão arterial nas 24h (*Spacelabs 90202, Redmond, WA Equipment*). O percentual de descenso (% Δ) da pressão arterial sistólica (pasm) durante o sono foi calculado pela fórmula: $\text{DN} = \frac{\text{pasm}(\text{vigília}) - \text{pasm}(\text{sono})}{\text{pasm}(\text{vigília})} \times 100$.

Análise estatística: usado o programa *Sigma Stat (SPSS Industry)*. Dados expressos como média \pm desvio padrão. Teste t de Student para variáveis dependentes e não dependentes utilizado para comparação intra e inter grupos respectivamente. Frequências de efeitos adversos, causas de retirada do estudo e modificações na medicação anti-hipertensiva entre os grupos comparadas pelo qui-quadrado. Considerou-se significativamente um valor de $p < 0,05$.

Resultados

Não completaram o estudo 23 pacientes (13/10, placebo/sibutramina) por causas diversas: alterações bioquímicas no sangue (1/1; ns), má aderência (8/7; ns), crise hipertensiva por interrupção do tratamento anti-hipertensivo (1/1; ns); uso indevido de corticosteróides (2/1; ns); pielonefrite (1/0; ns). Ao final do estudo, avaliamos 43 pacientes em cada grupo, 88% e 83% do sexo feminino, respectivamente no grupo placebo e sibutramina. Exceto pela idade ($50,6 \pm 8,1$; placebo x $46,4 \pm 8,2$; sibutramina, $p < 0,01$), não houve diferenças significantes entre as características clínicas iniciais dos dois grupos (tab. I). A prevalência de intolerância a glicose, valores de colesterol total $> 200\text{mg/dl}$ e triglicérides $> 180\text{mg/dl}$ foi respectivamente de 34%, 52% e 29% na população estudada.

Considerando-se apenas os pacientes que completaram o estudo, observou-se perda ponderal de $6,8 \pm 2,3\text{kg}$ (6,7%) no grupo sibutramina e $2,4 \pm 4,2\text{kg}$ (2,5%) no grupo placebo ($p < 0,001$). Perda ponderal superior a 5% ocorreu em 27 (62,8%) e 10 (23,2%) pacientes dos grupos sibutramina e placebo, respectivamente ($p < 0,001$). Como demonstrado na tabela I, houve redução da razão cintura / quadril significante no grupo sibutramina, indicando melhora na distribuição de gordura corporal.

A pressão arterial sistólica e diastólica aferida no consultório, as médias da pressão arterial sistólica (PASM) e diastólica (PADM) durante a MAPA, bem como o percentual de descenso (%D) da pressão arterial sistólica média durante o sono e a média da frequência cardíaca nas 24h, não se alteraram significativamente em nenhum dos grupos (tab. I). A frequência cardíaca aferida no consultório apresentou significativo aumento no grupo sibutramina ($78,3 \pm 7,3$ vs $82 \pm 7,9$ bpm; $p = 0,02$), mas não no grupo placebo ($76,3 \pm 9,6$ vs $75,68 \pm 8,8$ bpm; ns).

As características do tratamento anti-hipertensivo no início e as alterações feitas na medicação anti-hipertensiva encontram-se detalhadas na tabela II. Como observado, a proporção de pacientes não tratados ou tratados com um ou mais agentes não diferiu nos dois grupos. Também as proporções de indivíduos utilizando agentes das diferentes classes de anti-hipertensivos não diferiu nos dois grupos. Apenas 18,6% dos pacientes dos dois grupos estavam sem medicação anti-hipertensiva no início do estudo. Após seis meses de tratamento, verificou-se nos grupos placebo e sibutramina, respectivamente que 27,9% vs 16,2% dos pacientes ($p = 0,28$) haviam evoluído com redução do número ou da dose dos agentes anti-hipertensivos utilizados inicialmente; manutenção da medicação foi observada em 39,5% vs 53,5% dos pacientes ($p = 0,29$) enquanto 32,5% vs 30,2% necessitaram aumento no número ou dose dos agentes anti-hipertensivos utilizados ($p = 1,0$).

A prevalência de hipertrofia ventricular (MVE/ALT $> 110\text{g/m}$), considerando os pacientes dos dois grupos submetidos a ecocardiograma, foi de 31/80 (38,7%) ao início do estudo, e 26/81 (32%) ao final do estudo ($p = 0,36$; ns). A massa ventricular esquerda e o índice de massa do ventrículo esquerdo corrigido para a altura mostraram significativa diminuição após o tratamento no grupo sibutramina ($p = 0,002$), mas não no grupo placebo (tab. I e fig. 1). No grupo sibutramina, houve tendência à correlação entre o percentual de perda ponderal e a redução do índice de massa de ventrículo esquerdo ($r = 0,27$; $p = 0,08$). Procedemos a mesma análise considerando apenas aqueles pacientes que alcançaram perda ponderal superior a 5% e, mais uma vez, observamos significativa diminuição do ín-

Tabela I - Características clínicas, laboratoriais e valores da MAPA e ecocardiograma iniciais e finais dos grupos placebo e sibutramina (média±DP)

Exame físico	Placebo (n=43)		Sibutramina (n=43)	
	Basal	Final	Basal	Final
IMC (kg/m ²)	38,8±5,4	37,7±5,5	40,1±5,5	37,5±5,6*
RCQ	0,97±0,08	0,96±0,08	0,97±0,09	0,94±0,07*
PAS (mmHg)	149,5±15,0	148,9±21,7	150,2±18,15	145,6±15,1
PAD (mmHg)	94,16±11,5	92,1±13,5	91,0±12,3	92±13,3
FC (bpm)	76,3±9,6	75,68±8,8	78,3±7,3	82±7,9*
Bioquímica				
FA (U/l)	81,4±29,6	99,46±47,1*	83,9±28,7	104,2±38,5*
GGT (U/l)	23,9±15,8	25,28±16,1	26,25±12,8	30,75±21,4
TGO (U/l)	21,5±9,0	21,46±10,4	20,2±5,7	21,36±12,9
TGP (U/l)	23,3±14,8	22,2±13,88	24,37±12,4	24,1±16,7
MAPA				
PASM diurno (mmHg)	131,4±13,5	130,6±14,9	137,6±14,5	135,7±11,1
PADM diurno (mmHg)	82,9±9,7	81,2±9,3	84,6±9,08	84±8,2
PASM noturno (mmHg)	120,8±12,6	123±15,5	124,5±16,2	127,43±13,1
PADM noturno (mmHg)	71,7±9,5	72,4±9,2	71,4±9,7	74,84±9,4
%Δ (%)	7,9±5,5	7,44±5,2	9,3±7,8	7,9±6,0
24h-FC (bpm)	97,2±9,9	97,8±10,8	100,1±10,0	101,9±8,4
ECO				
MVE(g)	176±38,2	164,8±45,0	168,5±51,4	154,6±50,8*
MVE/ALT (g/m)	110,1±22,4	103,9±27,9	105±29,3	96,6±28,6*

*p<0,05 vs basal; IMC- índice de massa corporal; RCQ- razão cintura/quadril; PAS- pressão arterial sistólica; PAD- pressão arterial diastólica; FC- frequência cardíaca; FA- fosfatase alcalina; GGT- gama-glutamyl-transpeptidase; TGO- transaminase glutâmico oxaloacético; TGP- transaminase glutâmico pirúvica; PASM- pressão arterial sistólica média; PADM- pressão arterial diastólica média; %Δ- percentual de descensão da pressão arterial sistólica durante o sono; 24h-FC- frequência cardíaca nas 24h; MVE- massa de ventrículo esquerdo; MVE/ALT- massa do ventrículo esquerdo corrigido para altura.

Tabela II - Características do tratamento anti-hipertensivo vigente em cada grupo. Número de agentes, distribuição qualitativa das drogas anti-hipertensivas em ambos os grupos e a evolução das mesmas após seis meses de tratamento (placebo e sibutramina, respectivamente)

	Placebo (n=43)	Sibutramina (n=43)	
Número de agentes anti-hipertensivos iniciais (n) (%)			
Nenhuma	8 (18,6%)	8 (18,6%)	NS
Um agente	11 (25,6%)	22 (51,1%)	NS
Dois agentes	16 (37,2%)	10 (23,2%)	NS
Três ou mais agentes	8 (18,6%)	3 (6,9%)	NS
Classes de agentes Anti-hipertensivos iniciais (n) (%)			
Diuréticos	26 (60,5%)	22 (51,1%)	NS
Betabloqueadores	7 (16,2%)	6 (13,9%)	NS
Inibidores da ECA	18 (41,8%)	13 (30,2%)	NS
Bloqueadores de cálcio	9 (20,9%)	6 (13,9%)	NS
Outros	3 (6,9%)	5 (11,6%)	NS
Variação da medicação (n) (%)			
Redução	12 (27,9%)	7 (16,2%)	P = 0,28 (NS)
Manutenção	17 (39,5%)	23 (53,5%)	P = 0,29 (NS)
Aumento	14 (32,5%)	13 (30,2%)	p= 1,00 (NS)

ECA- enzima conversora da angiotensina.

dice de massa ventricular corrigido para a altura apenas no grupo sibutramina (106,9±31,8 vs 99,8±29,7g/m; p=0,04). A prevalência de hipertrofia não se alterou em nenhum dos dois grupos.

Os efeitos colaterais mais frequentes foram boca seca, insônia, nervosismo, cefaléia, constipação e artralgia, nenhum deles precipitando a interrupção da medicação. Apenas boca seca (37,2% vs 9,3%; p<0,005) e artralgia (16,2% vs 2,3%; p=0,03) foram mais frequentes no grupo sibutramina.

Alterações bioquímicas na fosfatase alcalina (valores >200 U/l) precipitaram a retirada de um indivíduo de cada grupo. Oscilações bioquímicas inferiores a este parâmetro foram acompanhadas e a frequência de valores acima de 100 U/l antes e após o tratamento foi comparada nos dois grupos. Embora a frequência de valores de fosfatase alcalina superiores a 100 u/l tenha sido significativamente maior ao final do estudo no grupo sibutramina (44,2%, vs 18,6%; p=0,02), a média dos valores da fosfatase alcalina nesses pacientes não diferiu nos dois grupos (137,3±29,5 vs 147,0±57,7; sibutramina vs placebo; p=0,5). Adicionalmente, considerando-se todos os indivíduos que completaram o estudo, aumentos estatisticamente significantes e de magnitude semelhante nos valores da fosfatase alcalina ocorreram nos dois grupos (tab. I).

Discussão

Em nossa casuística, o tratamento de pacientes obesos hipertensos com sibutramina foi mais eficiente em induzir perda ponderal do que o placebo. No período de seis meses, esta perda de peso atingiu 6,7% no grupo sibutramina e 2,5% no grupo placebo, valor semelhante aos obtidos em outros estudos^{19,20}.

Sabe-se que parte dos efeitos da sibutramina deve-se à inibição da recaptação de noradrenalina, com conseqüente manutenção do tônus adrenérgico desses indivíduos, o que poderia ser benéfico por impedir a queda do gasto energético que se segue ao emagrecimento, de acordo com os estudos de Hansen e cols¹⁴ e Seagle e cols¹⁵. Este efeito, entretanto, poderia ter como ônus a elevação da pressão arterial e a redução nos benefícios anti-hipertensivos da perda ponderal. De fato, estudos anteriores em indivíduos normotensos descreveram elevações na frequência cardíaca e na pressão arterial associadas ao uso da sibutramina¹⁵.

Em nosso estudo, no grupo sibutramina, embora tenha sido demonstrada elevação da frequência cardíaca aferida no consultório, o mesmo não foi observado na MAPA. Não observamos alteração nos níveis pressóricos, tanto de consultório quanto da MAPA. Ajustes concomitantes da medicação anti-hipertensiva, visando evitar oscilações da pressão arterial, foram realizados e observamos que aumentos na dose ou número de drogas anti-hipertensivas foram

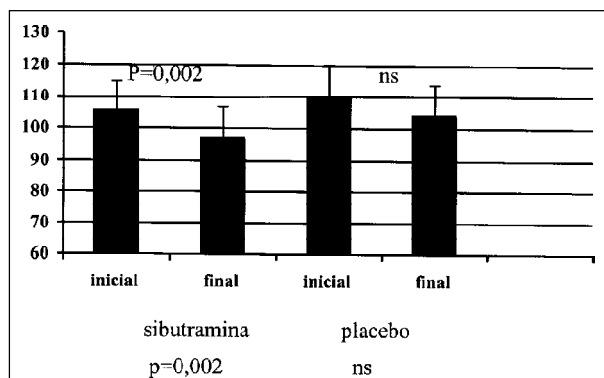


Fig. 1 - MVE/ALT iniciais e finais nos dois grupos (sibutramina e placebo) média ± DP.

realizados na mesma proporção em ambos os grupos, sugerindo que a elevação da atividade simpática não seja de magnitude suficiente para interferir no controle pressórico de pacientes hipertensos tratados. Por outro lado, uma vez que a perda ponderal foi significativamente maior no grupo sibutramina, e a magnitude da redução na terapia anti-hipertensiva foi semelhante nos dois grupos, observamos perda dos benefícios anti-hipertensivos decorrentes do emagrecimento.

Em nossa população de obesos, a classe de droga mais frequentemente usada para o tratamento da hipertensão, isolada ou em associação, foi o diurético, seguido por inibidores da enzima conversora de angiotensina, conforme tabela II. Devido à constante sobrecarga de volume existente em pacientes obesos hipertensos¹², frequentemente é necessária a associação de drogas diuréticas para o adequado controle pressórico.

Embora não tenha sido observada redução na prevalência de hipertrofia miocárdica no período estudado, houve redução significativa da massa do ventrículo e de seu índice corrigido para altura no grupo sibutramina e não no grupo placebo, a despeito de ausência de variações nos diversos parâmetros da MAPA nos dois grupos, demonstrando benefícios cardiovasculares da perda ponderal, não relacionados, portanto, aos níveis pressóricos. Sabe-se que a hipertrofia miocárdica no paciente obeso e hipertenso é consequência de dois fatores fisiopatológicos: a sobrecarga de volume determinada pelo peso e o aumento da resistência vascular periférica. Assim, pacientes obesos normotensos, após ajustes para altura, apresentam hipertrofia ventricular de magnitude semelhante a indivíduos hipertensos não obesos, enquanto pacientes hipertensos obesos apresentam maior grau de hipertrofia, quando comparado aos grupos anteriores²¹. Nossos dados sugerem que a diminuição da massa ventricular ocorra preferencialmente pela diminuição da sobrecarga de volume secundária ao emagrecimento, uma vez que os níveis pressóricos

se mantiveram estáveis. Portanto, o emagrecimento *per se*, mesmo não associado a queda da pressão arterial, associou-se a benefício cardiovascular nesse grupo de pacientes.

Aumentos na fosfatase alcalina, mas não em outras enzimas hepáticas, foi observado em nossos pacientes durante o estudo. Ao final do tratamento, ambos os grupos demonstraram aumentos da fosfatase alcalina estatisticamente significantes, embora apenas no grupo sibutramina tenha sido evidenciado aumento na frequência de valores acima de 100 U/l. Estudos avaliando indivíduos obesos grau 3 (IMC >40kg/m²) portadores de esteatose hepática têm demonstrado que a perda ponderal, a despeito de associar-se a diminuição da esteatose hepática, pode resultar em moderada lesão inflamatória hepática, o que poderia ser consequência da rápida mobilização de ácidos graxos e citocinas do tecido adiposo, especialmente o tecido adiposo visceral^{22,23}.

Concluindo, a sibutramina mostrou-se eficaz na indução da perda de peso, levando a redução da massa ventricular esquerda em pacientes obesos e hipertensos. Não houve interferência significativa nos níveis da pressão arterial, permitindo-nos afirmar que em pacientes obesos hipertensos, nos quais seja possível supervisão clínica e ajustes na terapia anti-hipertensiva, o uso da sibutramina não apresenta riscos adicionais. Os efeitos colaterais mais frequentes associados ao uso da sibutramina nessa população foram boca seca e artralgia, não sendo encontrada maior frequência de insônia ou irritabilidade, como sugerem outros estudos. As alterações descritas com relação a fosfatase alcalina não puderam ser atribuídas ao uso da sibutramina e podem estar associadas a mobilização de gordura visceral, porém maiores estudos são necessários para confirmação desta hipótese.

Agradecimentos

Abbott Laboratórios do Brasil.

Referências

1. Monteiro CA, Conde WL. A tendência secular da obesidade segundo extratos sociais: nordeste e sudeste, 1975-1989-1997. Arq Bras Endocrin Metab 1999; 43: 186-94.
2. World health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on Obesity: Geneva, 1998.
3. He Q, Ding ZY, Fong DY, Kalberg J. Blood pressure is associated with body mass index in both normal and obese children. Hypertension 2000; 36: 165-70.
4. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Weight gain-induced blood pressure elevation. Hypertension 2000; 35: 1135-40.
5. Lurbe E, Alvarez V, Laio Y, et al. The impact of obesity and body fat distribution on ambulatory blood pressure in children and adolescents. Am J Hypertens 1998; 11(4pt1): 418-24.
6. Berne C. Insulin resistance in hypertension: a relationship with consequences? J Intern Med 1991; 229(Suppl. 2): 65-73.
7. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities - the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. N Engl J Med 1996; 334: 374-81.
8. Moan A, Nordby G, Rostrup M, et al. Insulin sensitivity, sympathetic activity, and cardiovascular reactivity in young men. Am J Hypertension 1995; 8: 268-73.
9. Hall JE, Zappe D, Kassab S. Mechanisms of obesity induced hypertension. N Physiol Science 1996; 11: 255-61.
10. Hall JE. Renal and cardiovascular mechanisms of hypertension in obesity. Hypertension Dallas 1994; 23: 381-94.
11. Sjostrom CD, Lissner L, Wedel H, Sjostrom L. Reduction in incidence in diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS interventional study. Obes Res 1999; 7: 477-84.
12. Benotti PN, Forse RA, Blackburn G, Benotti JR, Bistram B. Heart disease and hypertension: the benefits of weight reduction. Am J Clin Nutr 1992; 55(2 suppl): 586s-90s.
13. Grundläh C, Heal DJ, Auerbach SB. In vivo criteria to differentiate monoamine reuptake inhibitors from releasing agents: sibutramina is a reuptake inhibitor. J Pharmacol Exp Ther 1997; 283: 581-91.
14. Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, Macdonald IA, Astrup A. The effect of sibutramine on energy expenditure and appetite during chronic treatment without dietary restriction. Int J Obes 1999; 23: 1016-24.
15. Seagle HM, Bessesen DH, Hill JO. Effects of sibutramina on resting metabolic rate and weight loss in overweight women. Obes Res 1998; 6: 115-21.
16. Levy D, Savage DD. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. Am J Cardiol 1987; 59: 960-5.
17. Levy D, Anderson KM. Echocardiographically detect left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. Ann Intern Med 1988; 108: 7-13.
18. Lauer MS, Anderson KM, Kannel WB. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. JAMA 1991; 266: 231-6.
19. Finer N and Storm Study Group. Sibutramine trial of obesity reduction and maintenance: efficacy during the six month run-in phase. Int J Obes Relat Metab Disord 1998; 22(suppl 3): s272.
20. Apfelbaum M, Vague P, Ziegler O, Hanotin C, Thomas F, Leutenegger E. Long term maintenance of weight loss after very low calorie diet: a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramina. Am J Med 1999; 106: 179-84.
21. Ribeiro Filho FF, Rosa EC, Faria AN, et al. Obesidade, hipertensão arterial e suas influências sobre a massa e função do ventrículo esquerdo. Arq Bras Endocrin Metab 2000; 44: 64-71.
22. Luyckx FH, Lefebvre PJ, Scheen AJ. Non alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. Diabetes 2000; 26: 98-106.
23. Luyckx FH, Desai C, Thiry A, et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. Int J Obes Relat Metab Disord 1998; 22: 222-6.