



ROSANA ROSA DA SILVA

**O USO DA SIBUTRAMINA NO CONTROLE DA OBESIDADE: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Ji-Paraná – RO

2020

ROSANA ROSA DA SILVA

**O USO DA SIBUTRAMINA NO CONTROLE DA OBESIDADE: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Artigo científico apresentado à Banca Examinadora do Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná, como requisito de aprovação para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^a: Dra. Taline Canto Tristão.

Ji-Paraná-RO

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Gerada automaticamente mediante informações fornecidas pelo(a) autor(a)

S586u Silva, Rosana Rosa da.

O uso da sibutramina no controle da obesidade: uma revisão sistemática. / Rosana Rosa da Silva. -- Ji-Paraná, RO, 2020.

25, p.

Orientador(a): Profa. Dra. Taline Canto Tristão.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) -
Centro Universitário São Lucas

1. Tratamento farmacoterapêutico. 2. Tratamento da obesidade.
3. Psicotrópico anorexígeno. I. Tristão, Taline Canto. II. Título.

CDU 612.3

ROSANA ROSA DA SILVA

**O USO DA SIBUTRAMINA NO CONTROLE DA OBESIDADE: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Artigo científico apresentado à Banca Examinadora do Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná, como requisito de aprovação para obtenção do Título de Bacharel Farmácia.

Orientadora: Prof. Dra. Taline Canto Tristão.

Ji-Paraná, 16 de dezembro de 2020.

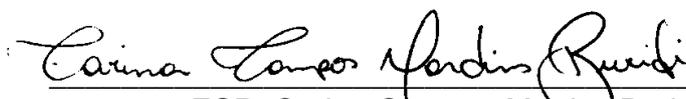
Avaliação/Nota: 8,4

BANCA EXAMINADORA:

Resultado: Aprovada



Doutora Taline Canto Tristão
Centro Universitário São Lucas



ESP. Carina Campos Martins Buriti
Centro Universitário São Lucas



ESP. Cleidiane dos Santos Orsatto
Centro Universitário São Lucas

O USO DA SIBUTRAMINA NO CONTROLE DA OBESIDADE: Uma revisão sistemática¹

Rosana Rosa da Silva²

RESUMO: A obesidade é considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma epidemia global que pode ocasionar à redução expressiva da qualidade e da expectativa de vida, a obesidade está ligada a múltiplos fatores que envolvem questões biológicas, ambientais, sociais, genéticas, psicológicas, hormonais e sem cura definitiva. No mundo moderno as pessoas estão adaptadas a terem tudo muito rápido, não gostam das coisas que demandam tempo, seja com dietas ou exercícios, por isso a sibutramina tem ganhado espaço, porque com ela é possível perder peso sem muito esforço. Neste contexto o presente trabalho objetivou avaliar algumas variáveis que a sibutramina possui, causas do uso indiscriminado, efeitos colaterais e eficácia do uso da sibutramina. Para tanto a metodologia adotada foi revisão sistemática. Dentro da pesquisa realizada foram encontradas 1.776 publicações, sendo aceitas dentro dos critérios criados para inclusão 25 artigos, estão todos referenciados ao final deste trabalho. É possível identificar que o número de estudos que apontam para a eficácia da sibutramina na perda de peso é maior que os estudos que buscam mostrar o oposto. A permanência da sibutramina no mercado brasileiro com o consentimento da Anvisa apenas ganha força com os estudos realizados em prol das pessoas que são acometidas pela obesidade, doença crônica cada vez mais presente no nosso meio, pois essas pessoas muitas das vezes necessitam dessa intervenção farmacêutica.

Palavras-chave: Sibutramina. Obesidade. Anorexígeno. Inibidores de apetite.

ABSTRACT: Obesity is considered by the World Health Organization (WHO) as a global epidemic that can cause a significant reduction in quality and life expectancy, obesity is linked to multiple factors involving biological, environmental, social, genetic, psychological factors, hormonal and without definitive cure. In the modern world people are adapted to everything very fast, they do not like the things that take time, whether with diets or exercises, so sibutramine has gained space, because with it you can lose weight without much effort. In this context, the present study aimed to evaluate some variables that sibutramine has, causes of indiscriminate use, side effects and effectiveness of using sibutramine. For that, the methodology adopted was the systematic review. In the research, 1,776 publications were found, being accepted within the criteria created for the inclusion of 25 articles, all referenced at the end of this work. It is possible to identify that the number of studies that point to the effectiveness of sibutramine in weight loss is greater than the studies that try to show the opposite. The permanence of sibutramine in the Brazilian market with the consent of Anvisa only gains strength with the studies carried out in favor of people suffering from obesity, a chronic disease increasingly present in our country, since these people often need this pharmaceutical intervention.

Keywords: Sibutramine. Obesity. Anorectic. Appetite suppressants.

¹ Artigo apresentado no curso de Farmácia do Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná, 2020 como requisito de aprovação para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, sob orientação da professora. Dra. Taline Canto Tristão. E-mail taline.tristao@saolucas.edu.br

² Rosana Rosa da Silva, graduanda em Farmácia do Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná, 2020. E-mail rosana-opo@hotmail.com

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma epidemia global que pode ocasionar à redução expressiva da qualidade e da expectativa de vida. Essa condição clínica está ligada a múltiplos fatores que envolvem questões biológicas, ambientais, sociais, genéticas, psicológicas, hormonais e sem cura definitiva. Nas últimas décadas a agenda pública internacional vem dando destaque a questão da obesidade, pois vê-se como um acontecimento global e crescente (MAKSIMOVE *et al.*, 2016; DIAS, *et al.*, 2017; ANDRADE, 2019).

Essa doença pode ser controlada com hábitos alimentares saudáveis e prática de atividades físicas, que podem ser aliados a um tratamento farmacoterapêutico acompanhado por profissional especializado, que deverá avaliar as particularidades de cada indivíduo, devendo priorizar não somente a perda de peso, e sim a diminuição das comorbidades que a doença pode acarretar. Este fenômeno pode ocasionar sérios riscos à saúde do indivíduo, como por exemplo problemas respiratórios, problemas no sistema esquelético e muscular, dessa maneira acaba contribuindo para o acometimento de novas doenças, que podem inclusive ser fatais como diabetes tipo 2 e hipertensão arterial (LIMA *et al.*, 2016; MAKSIMOVE *et al.*, 2016; ANDRADE, 2019).

É comum que a população busque por alternativas ágeis para perda de peso, isso leva diretamente aos fármacos anorexígenos, faz-se relevante enfatizar que o uso abusivo além de efeitos colaterais, pode gerar também dependência e outros riscos à saúde. No Brasil existe em torno de 16 milhões de pessoas obesas, que não conseguem perder peso apenas alterando a rotina de vida, essas pessoas recorrem aos fármacos (ANDRADE, 2019; SILVA *et al.*, 2019; TESKE, 2019).

A sibutramina é o fármaco de indicação ao tratamento de obesidade mais usada no Brasil, aliada a bons hábitos alimentares e atividades físicas, é indicado para pacientes com índice de massa corpórea (IMC) acima de 27 kg / m² ou 30 kg / m² (MAKSIMOVE *et al.*, 2016; SILVA., 2018; TESKE, 2019).

Desta forma, este trabalho tem como objetivo investigar o contexto desta opção farmacoterapêutica, avaliando a ação do uso da sibutramina, as causas do

uso indiscriminado, bem como os possíveis efeitos colaterais através de uma revisão sistemática.

1.1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1.1 Obesidade

A obesidade é classificada como uma doença crônica, conceituada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como acúmulo excessivo ou anormal de gordura corporal no indivíduo. Segundo informações da OMS, a obesidade demonstra números maiores ano após ano, em 2016, aproximadamente 2 bilhões de jovens após a maior idade apresentavam sobrepeso. Desse total, mais de 30% eram obesos (OMS, 2018).

O aumento considerável tanto da obesidade quanto do sobrepeso vem ocorrendo no mundo desde a década de 1980, este aumento é tão expressivo que acomete cerca de um terço da população global atualmente, essa problemática torna-se mais sensível ainda quando os fatores de risco para outras patologias crônicas são detectados. Este acontecimento crescente é umas das consequências trazidas pela vida moderna, os hábitos alimentares das pessoas foram bruscamente alterados, o consumo exacerbado de alimentos industrializados com alto teor de calorias somente favorece a estatística da obesidade/sobrepeso e suas consequências, os números causam preocupação a toda sociedade científica (COSTA, 2016; FEOLA *et al.*, 2017; NORDSTRON *et al.*, 2017; CHOOI *et al.*, 2018).

Um estudo coordenado pela Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel, 2019) que monitora a composição e frequência dos fatores determinantes das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) indicou que a taxa de obesidade no Brasil subiu de 11,8% para 20,3% entre os anos de 2006 e 2019, isso demonstra um aumento de 72% em um espaço de treze anos, os números podem ser mais simplificados, significa dizer que 2 em cada 10 brasileiros estão obesos. Para o secretário de Vigilância em Saúde da época, todo esse aumento é impulsionado pelo consumo exagerado de produtos ultraprocessados, com teor de açúcar e gordura extremamente elevado. Outro fator que influencia no aumento da taxa de obesidade no Brasil é a falta de atividades físicas ou número reduzido de exercícios realizados.

Em razão desses fatores, considera-se a importância da adesão ao tratamento farmacoterapêutico antiobesidade, isto quando o tratamento convencional e atividades físicas e alimentação saudável não obtiverem o resultado esperado (AL-TAHAMI *et al.*, 2017; BERNAL *et al.*, 2017; VIGITEL, 2019).

1.1.2 Sibutramina

A sibutramina foi desenvolvida com intuito inicial de ser utilizado para o tratamento antidepressivo, no entanto durante os ensaios clínicos sua ineficácia para tratar depressão foi observada, assim como foi observada a eficiência em reduzir o peso do indivíduo que faz uso desse fármaco. Após essa descoberta, a sibutramina passou a ser comercializada nos Estados Unidos da América em 1997 e em 1999 na Europa, o nome de referência desse medicamento é *Reductil*. (LIMA *et al.*, 2018; REZENDE *et al.*, 2018; TESKE, 2019).

Este fármaco está classificado na categoria dos medicamentos inibidores seletivos de recaptação, sua ação é bloquear a recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSN ou SNRI) potencializando os efeitos anorexígenos dos neurotransmissores do sistema nervoso central (SNC), causando, por consequência, a sensação de saciedade mais rapidamente. Em sua farmacocinética o metabolismo de passagem é longo atinge a sua máxima concentração plasmática em 1 a 2 horas o tempo de meia vida deste fármaco dura até 16 horas, sua eliminação ocorre através do metabolismo hepático, fezes e urina (REZENDE *et al.*, 2018; ANDRADE, 2019; TESKE, 2019). A seguir a figura 1 representa a estrutura química da sibutramina.

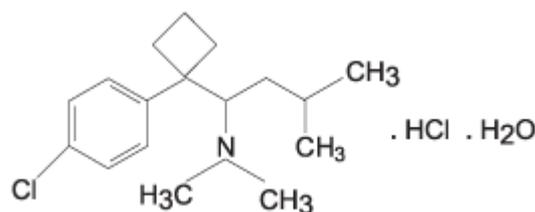


Figura 1. Estrutura química do cloridrato de sibutramina mono-hidratado.

Fonte: Adaptado de Maluf et al, 2010.

Conforme dito acima e ainda segundo os autores Dutra, Souza e Peixoto (2015) a função da sibutramina não consiste necessariamente em controlar o apetite, mas sim em gerar a sensação de saciedade de forma mais acelerada. Por

meio dessa sensação de saciedade, a sibutramina impedi a reprodução da memória alimentar demasiada que existia anteriormente e induz a lipogênese no organismo do indivíduo pois acelera o metabolismo basal em até 30% a mais, mesmo estando em estado de repouso (DUTRA *et al.*,2015; OLIVEIRA *et al.*,2016; ANDRADE, 2019).

Este anorexígeno é apontado como um medicamento que pode aumentar o risco de doenças cardiovasculares, apesar disso, ela é um dos medicamentos mais prescritos por endocrinologistas aos seus pacientes no Brasil, sendo este o país consumidor de 50% da produção total deste medicamento no mundo, reconhecido no Brasil por seus resultados positivos. Estudos realizados nas últimas décadas evidenciam que a incidência dessas doenças cardiovasculares está relacionada a usuários com comorbidades pré-existentes, com diabetes do tipo 2, hipertensão arterial e em pessoas acima de 55 anos de acordo com os resultados do estudo SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial*) feito por James *et al.* Após a publicação do estudo, em 2010 a EMEA (*European Medicines Agency*) e a FDA (*Food and Drug Administration*) suspenderam o uso da sibutramina.

Em 2011 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou a “Nota Técnica sobre a Eficácia e Segurança dos Medicamentos Inibidores de Apetite”, onde constava a afirmativa que a sibutramina apresentava relação benefício/risco desfavorável para a sua utilização clínica como adjuvante no tratamento da obesidade. Dessa forma a medida adotada no Brasil foi a alteração do receituário C1 para B2, passando a constar na lista de substâncias psicotrópicas anorexígenas, conforme a portaria do Ministério da Saúde nº 334/1998, respeitando as restrições impostas pela ANVISA (ANVISA, 2011; CASSIN, 2018; ANDRADE, 2019; TESKE, 2019).

Diante de todo o imbróglio criado referente ao uso da sibutramina, em junho de 2017 a Câmara dos Deputados aprovou a lei nº 13.454/2017, esta lei autoriza a produção, a comercialização e o consumo, sob prescrição médica no modelo B2, dos anorexígenos: sibutramina, anfepramona, femproporex e mazindol. A decisão da Câmara dos Deputados contou o apoio tanto do Conselho Federal de Medicina (CFM), quanto Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), o CFM e a SBEM entendem que a fiscalização e o controle da comercialização desses

anorexígenos devem ser realizadas, porém é indispensável que estes fármacos estejam disponíveis no mercado, para, quando necessário ser utilizado no tratamento de pacientes (BRASIL, 2017).

A ANVISA em 2011 estabeleceu algumas ações regulatórias para uso da sibutramina, conforme tabela abaixo:

Tabela 1. Ações regulatórias ANVISA (2011).

Inclusão da sibutramina na lista de substâncias sujeitas a controle especial (lista “B2” substâncias psicotrópicas anorexígenas), conforme Portaria nº 344/1998;
Limitação de prescrição de dose máxima diária de sibutramina para 15 mg/dia;
Restrição de prescrição da sibutramina mediante o “Termo de Responsabilidade do Prescritor” (documento que descreve todos os riscos associados ao uso da substância e deve ter uma via anexada ao prontuário do paciente, uma arquivada na drogaria e uma entrega ao paciente);
Determinação de compulsoriedade da notificação de eventos adversos ao medicamento ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) por parte dos profissionais de saúde, das empresas detentoras do registro de medicamentos e das farmácias e drogarias;
Determinação de apresentação, por parte das empresas detentoras de registro da sibutramina, de um Plano de Minimização de Risco;
Determinação de apresentação, por parte das farmácias de manipulação, de relatório semestral sobre as notificações de eventos adversos relacionados ao uso da sibutramina.

Fonte: adaptado de Cruz, 2020.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 DESENHO DO ESTUDO

Com base nos objetivos deste estudo, a metodologia adotada foi a revisão sistemática, de análise exploratória, experimental, transversal, com abordagem qualitativa, consistindo em reunir e sintetizar sistematicamente o conhecimento científico sobre o uso da sibutramina no tratamento de obesidade nos últimos cinco anos.

2.2 TAMANHO DA AMOSTRA

A amostra compreende nos estudos encontrados com a estratégia de busca e que preenche os critérios de inclusão.

2.3 MÉTODOS DE EXECUÇÃO DA PESQUISA

2.3.1 Fontes de pesquisa

As bases de dados utilizadas para as pesquisas foram: LILACS (de 2015 até 2020) e PUBMED (de 2015 até 2020).

2.3.2 Período Considerado na Busca

A coleta dos dados da pesquisa foi executada no período de setembro a outubro de 2020, considerando os critérios de inclusão e de exclusão das publicações, a população dos estudos e as estratégias de busca nas bases de dados. A busca considerou artigos originais ou resumo de artigos publicados de 2015 até 2020.

2.3.3 Estratégias de Busca

Para realizar a seleção dos estudos, a busca foi desenvolvida através de operadores booleanos (delimitadores), representados pelos termos conectores “AND” (combinação de restrição), “OR” (combinação de aditiva) e “NOT” (combinação excludente), sendo este último não utilizado. Esses termos são utilizados em conjunto com os descritores (MOKHLES et al., 2016).

Esses termos possibilitam efetuar combinações dos descritores. Seguidamente, a seleção dos termos de busca e o emprego dos operadores booleanos para todos os quatro componentes da estratégia deve possibilitar um inter-relacionamento dos termos através da estratégia PICO: (P) AND (I) AND (C) AND (O). Essa estratégia deve ser introduzida na caixa de busca (searchbox) das bases de dados, para que sejam localizadas as publicações apropriadas (MOKHLES et al., 2016).

2.3.3.1 Estratégia de Pesquisa no MEDLINE/PubMed

Optou-se pela adoção dos descritores obtidos no Medical Subject Headings (MeSH). Tal opção ocorreu devido a vantagem de aplicação de descritores, tendo em vista que eles proporcionam a recuperação de registros com termos variantes em seus campos semânticos, como por exemplo os sinônimos. Os descritores utilizados foram os termos Mesh.

a) Pesquisa de termo MeSH:

- 1 “obesity”;

- 2 “appetite depressants”;
- 3 “tratament”.
- 4 “(1) AND (2)” OR “(1) AND (3)” OR “(2) AND (3)”

b) Pesquisa por palavra-chave direta:

- 5 “sibutramine”;
- 6 “sibutramine use”;
- 7 “effects of sibutramine”;
- 8 “apetite depressants”;
- 9 “(5) OR (6)” OR “ (5) AND (6)” OR “ (5) AND (8)” OR (7) AND (5)”
OR “(6) OR (8)” OR “(5) OR (8)”

2.3.3.2 Estratégia de Pesquisa no LILACS

Como o LILACS é uma base de dados latino-americana e caribenha, foi elaborada uma estratégia de busca só para os idiomas (espanhol e português) utilizando a tradução oficial do descritor de acordo com o DeCs.

- #1 (obesity);
- #2 (appetite depressants);
- #3 (anti-obesity gents).

2.3.4 Etapas de seleção

Como critérios de inclusão foram adotados os seguintes fatores:

- Review (estudo de revisão);
- Artigos com acesso livre;
- Artigos completos grátis;
- Resumos de artigos;
- Estudos que abordam tratamento da obesidade;
- Estudo que abordam a eficácia da sibutramina;
- Estudos datados do período de 2015 a 2020;
- Artigos em língua estrangeira inglês e espanhol.

Já os critérios adotados para exclusão foram:

- Citações duplicadas;
- Estudos de acesso limitado;
- Estudos publicados a mais de cinco anos;
- Artigos incompletos ou não compatíveis com tema.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

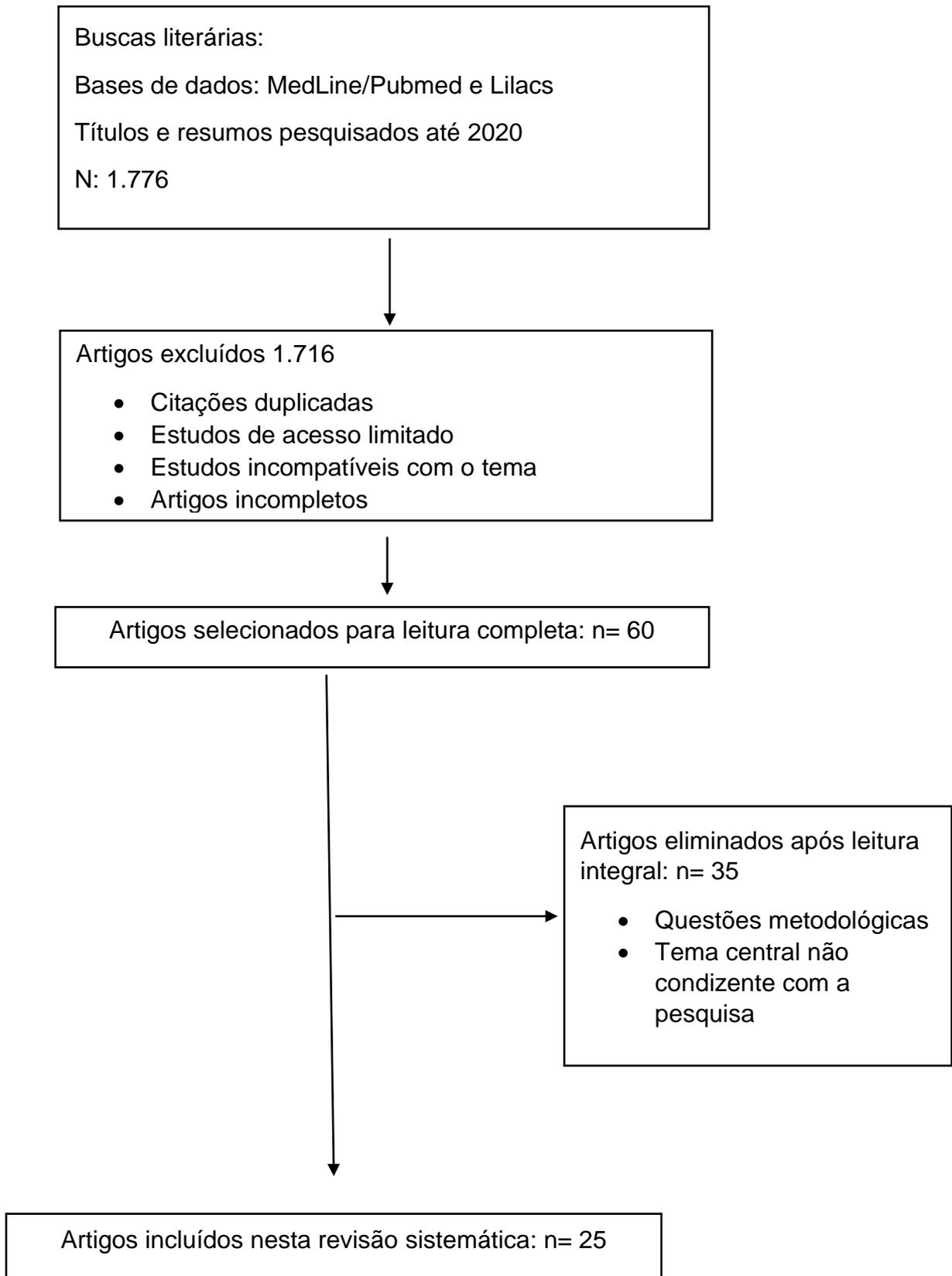
A busca foi executada após a compreensão dos objetivos que engloba este estudo, a pesquisa foi realizada utilizando os descritores, palavras chaves e os critérios de inclusão e exclusão. Dentro das delimitações foram encontrados cerca de 1.776 artigos. Foram analisados os títulos, resumos e palavras chaves, um número expressivo de artigos foi eliminado da fase de leitura pois não correspondiam ao tema proposto.

Após a exclusão dos artigos divergentes do tema, foi realizada a leitura completa de 60 artigos finais, findando com 25 artigos coerentes com o tema, esses artigos estão incluídos e referenciados neste estudo.

A pesquisa incluiu artigos completos, publicado de janeiro de 2015 a junho de 2020, nos idiomas inglês, português e espanhol, disponibilizados nas bases de dados citadas.

Os 25 estudos selecionados, abordavam temas relativos à sibutramina no tratamento da obesidade, os efeitos colaterais da sibutramina, o uso indiscriminado e os que tratavam sobre a eficácia da sibutramina.

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos:



Fonte: Elaborado pela própria autora, 2020.

Tabela 1. Características dos artigos selecionados para revisão

Título	Autor/Ano	Periódico	Tipo de publicação	Desenho de estudo	Local
Perfil de segurança e eficácia da sibutramina e alternativas terapêuticas para o tratamento da obesidade no Brasil.	Cruz, 2020	Repositório UFC	Dissertação de mestrado	Estudo descritivo de revisão de literatura	Brasília.
O risco do uso dos anorexígenos disponíveis no brasil para o tratamento da obesidade.	Silva et al. 2019.	Revista Saberes da Faculdade São Paulo.	Artigo	Revisão Sistemática	Rolim de Moura, RO. Brasil.
Análise por simulação computacional de derivados teóricos da sibutramina	Teske, 2019.	Repositório Roca UTFPR	Artigo	Estudo experimental	Curitiba, PR. Brasil.
Os riscos do uso indiscriminado da sibutramina como inibidor de apetite	Andrade, 2019.	Repositório FAEMA	Artigo	Revisão de literatura	Ariquemes, RO. Brasil.
Uso indiscriminado da sibutramina como anorexígeno	Cassin, 2018.	Repositório Institucional Banco de Produção Acadêmica e Intelectual	Artigo	Revisão de literatura	Cuiabá, MT. Brasil.
Análise das prescrições de sibutramina em drogaria	Lima et al. 2018	Revista Eletrônica de Farmácia	Artigo	Estudo retrospectivo e descritivo exploratório	Brasil.
Efeitos do anorexígeno sibutramina no metabolismo de carboidratos em células hepáticas	Rezende et al. 2018	Revista Thêma et Scientia	Artigo	Estudo experimental	Cascavel, PR. Brasil.
Body Weight Reduction Associated with the Sibutramine Treatment: Overall Results of the PRIMAVERA Primary Health Care Trial.	Dedov et al. 2018	Obesity Facts	Artigo	Estudo observacional de coorte	Rússia
Análise dos efeitos adversos associados ao uso do anorexígeno sibutramina: revisão	Vargas et al. 2018	Journal of Health & Biological Sciences	Artigo	Revisão Sistemática	Brasil

sistemática.						
The epidemiology of obesity	Chooi et al., 2018	Metabolism Clinical and Experimental	Artigo	Pesquisa documental	Dinamarca.	
Obesidade e políticas públicas: concepções e estratégias adotadas pelo governo brasileiro	Dias et al. 2017	Caderno de Saúde Pública	Artigo	Análise documental	Rio de Janeiro, RJ. Brasil.	
Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel): mudança na metodologia de ponderação.	Bernal et al., 2017.	Epidemiologia e Serviços de Saúde	Artigo	Estudo transversal	São Paulo, SP. Brasil.	
Metabolic and Inflammatory Changes with Orlistat and Sibutramine Treatment in Obese Malaysian Subjects.	Al-Tahami et al., 2017.	Journal Nippon Med Sch.	Artigo	Estudo experimental.	0 Kota Bharu, Malasia.	
Multifaceted Breast Cancer: The Molecular Connection With Obesity	Feola et al., 2017.	Journal of Cellular Physiology	Artigo	Revisão de literatura	Napoles, Itália.	
Análise Da Comercialização De Medicamentos E Produtos Para Emagrecer Em Uma Drogaria No Município De Ceres-GO	Tavares et al., 2017.	Centro Científico Conhecer	Artigo	Pesquisa observacional	Ceres, GO. Brasil.	
Risks of myocardial infarction, death and diabetes in identical twin pairs with different body mass indexes	Nordstron et al., 2017.	JAMA Internal Medicine	Artigo	Estudo observacional	Suécia.	
Fatores psicológicos da obesidade e alguns apontamentos sobre a terapia cognitivo-comportamental	Lima, 2016.	Portal Metodista de Periódicos Científicos e Acadêmicos	Artigo	Pesquisa de levantamento	Brasil.	
Approaches for the Development of Drugs for	Maksimovi et al., 2016.	Current Pharmaceutical Design	Artigo	Revisão de literatura	Estados Unidos da América.	

Treatment of Obesity and Metabolic Syndrome.						
A influência da mídia televisiva nas escolhas alimentares das crianças e na obesidade infantil: uma revisão da literatura	Costa, 2016.	Repositório UNICEUB	Artigo	Revisão de literatura	de	Brasília.
Sibutramina: efeitos e riscos do uso indiscriminado em obesos.	Oliveira et al., 2016.	Revista Universo	Artigo	Revisão bibliográfica narrativa		Brasil.
Long-term effects of weightreducing drugs in people with hypertension.	Siebenhofer A. 2016.	Cochrane Library	Artigo	Revisão Sistemática de Ensaio Clínicos randomizados	-	
Drug interventions for the treatment of obesity in children and adolescents.	Mead et al. 2016.	Cochrane Library	Artigo	Revisão Sistemática de Ensaio Clínicos randomizados	-	
A influência dos padrões de beleza veiculados pela mídia, como fator decisório na automedicação com moderadores de apetite por mulheres no município de Miracema-RJ	Dutra, 2015.	Revista Transformar	Artigo	Revisão de literatura	de	Miracema, RJ. Brasil.
Exposure-response model for sibutramine and placebo: suggestion for application to long-term weight-control drug development.	Han S. et al. 2015.	Journal Dove Pross: Design, Development and Therapy	Artigo	Modelo matemático para análise de estudo clínico duplocego, randomizado, multicêntrico e controlado por placebo		República da Coreia

Fonte: elaborado pela própria autora, 2020.

Tabela 2. Relação de Estudos Selecionados

Ano	Autor	Relação de Estudos Selecionados
2020	Cruz	A obesidade é uma doença crônica, mesmo existindo outros meios para emagrecer, a sibutramina ainda é mais requerida. (91% dos estudos analisados foram favoráveis em relação a eficácia da sibutramina.

2019	Silva et al.	Os medicamentos para emagrecimento não são procurados apenas por quem está acima do peso, as pessoas que não tem uma boa imagem do seu corpo também os procura, a sibutramina é um dos anorexígenos mais procurados.
2019	Teske	A sibutramina aumenta a sensação de saciedade, desta maneira diminui a ingestão de alimentos, porém o uso contínuo e/ou prolongado pode acarretar problemas cardiovasculares em casos que haja uma pré disposição para essas patologias.
2019	Andrade	Existem outros meios para a pessoa com obesidade ou sobre peso emagreça, no entanto, a maioria quer algo com efeito rápido e por isso buscam os fármacos. A sibutramina é mais utilizada entre os indivíduos que buscam a perda de peso.
2018	Cassin	A forma correta de perder peso é com uma rotina de alimentação saudável e exercícios físicos, porém é um processo mais lento e em decorrência disso as pessoas buscam ajuda de um anorexígeno que traz o resultado esperado mais rápido. É importante ressaltar importância da orientação profissional para uso de qualquer medicamento, mas nesse caso específico, usa da sibutramina.
2018	Lima et al.	Foram analisadas 240 prescrições de sibutramina, 93% dessas prescrições foram destinadas a mulheres, ainda tendo como parâmetro as 240 notificações, 70% foram solicitadas por endocrinologistas. Observou-se inconsistências no que diz respeito a omissão de idade, justificativa do motivo da prescrição, orientação contraindicadas, prescrições feitas por profissionais não capacitados para esta finalidade, recomendou-se a presença do farmacêutico para análise correta no momento da dispensação do medicamento.
2018	Rezende et al.	A sibutramina é um fármaco inibidor de apetite, sua ação é inibir a recaptção de serotonina e noradrenalina no sistema nervoso central. É metabolizada no fígado pelo sistema citocromo P450. Os dois metabólitos resultantes são mais ativos que a própria sibutramina.
2018	Chooi et al.	Apesar de em alguns países o índice de obesidade ter estabilizado, essa não é a realidade de outros vários países, desde 1980 o número de pessoas obesas aumentou consideravelmente.
2018	Dedov et al.	O resultado do estudo PRIMAVERA confirma a ausência de risco aumentado do uso de sibutramina na prática clínica de rotina em pacientes sem doença cardiovascular subjacente e baixa taxa de eventos adversos.
2018	Vargas et al.	Entre os medicamentos disponíveis no mercado para tratamento da obesidade, destaca-se o uso da sibutramina. Entretanto, este fármaco apresentou diversos efeitos adversos (EA), sendo os de maior relevância os cardiovasculares.
2017	Dias et al.	A obesidade é vista pelo Sistema Único de Saúde como doença, tendo enfoque individualizado, seu objetivo principal é chamar atenção para boa alimentação e exercícios.
2017	Al-Tahami et al.	Após nove meses observando indivíduos com sobrepeso fazendo uso uns de orlistate outros, de sibutramina, foi satisfatório a conclusão da pesquisa.
2017	Feola et al.	A prevalência da obesidade pode ocasionar sérios problemas à saúde como o câncer por exemplo, outras patologias também podem ser derivadas da obesidade como diabetes, hipertensão, doenças cardiovasculares.
2017	Tavares et al.	As mulheres preocupam-se exageradamente com sua imagem, seu corpo e com isso acaba utilizando formas medicamentosas

		para chegar ao corpo desejado, a sibutramina é o anorexígeno mais comercializado.
2017	Nordstron et al.	Estudos vem demonstrando que a obesidade influencia expressivamente para o aparecimento de doenças cardiovasculares.
2016	Lima	A terapia cognitiva comportamental pode auxiliar no tratamento da obesidade, uma vez que estimula novos hábitos, podendo ser altamente eficaz para hábitos saudáveis como a própria alimentação.
2016	Maksimovi et al.	A farmacoterapia somente deve intervir quando o índice de IMC ultrapassar 30 kg / m ² ou 27 kg / m ² com comorbidade.
2016	Costa	Conclui-se que a mídia televisiva tem influência majoritária sobre o que as crianças comem ou gostariam de comer, as propagandas são sempre voltadas para alimentos com excesso de açúcar, enlatados, com muito conservante, além da alimentação ainda contribui para o sedentarismo, pois a criança fica horas entretida na frente da televisão.
2016	Mead et al.	A obesidade aumentou globalmente e está presente desde a infância até os adultos e pode estar associada a consequências significativas para a saúde a curto e longo prazo.
2016	Oliveira et al.	A utilização da sibutramina com acompanhamento médico e farmacêutico em conjunto com a rotina de atividades físicas e uma boa alimentação, pode trazer resultados altamente satisfatórios e duradouros, eliminando a chance de uso contínuo deste medicamento.
2015	Dutra	A importância do acompanhamento profissional é algo que não pode ser negociado em nenhuma hipótese, pois põe em risco o indivíduo que faz uso do medicamento sibutramina.
2015	Han et al.	Concluiu-se que não havia sido desenvolvida nenhum medicamento 100% eficaz para o controle de peso. Os mais eficazes entre os já existentes são sibutramina e orlistate.

Fonte: elaborado pela própria autora, 2020.

Na tabela 2, foram elencados os artigos selecionados por ordem de publicação, sendo dos mais recentes para os mais antigos, seguido do nome do autor e o resumo da obra.

Tabela 3. Motivo do uso indiscriminado da sibutramina

Ano	Autor	Motivo do uso indiscriminado
2019	Andrade	As pessoas acabam acreditando que os efeitos são mais rápidos e em proporção maior se tomarem doses maiores que as indicadas.
2019	Silva et al.	a busca incessante por um padrão de beleza imposto pela mídia leva as pessoas procurarem uma forma rápida e fácil de perder peso.
2018	Cassin	A busca por resultados imediatos, medicamentos milagrosos, faz com que a compra seja feita mesmo que de forma irregular.

Fonte: elaborado pela própria autora, 2020.

Como pode-se analisar na tabela 3 os motivos pelo uso desordenado da sibutramina se dão sobretudo pelo fato das pessoas almejam resultados de forma

imediatista e por esse motivo não se esforçam para perder peso de forma natural, outro fator que precisa de uma certa atenção é o fato da busca por um padrão de beleza, que na verdade nem existe mais, porém a mídia ainda contribui para esse tipo de pensamento (ANDRADE, 2019; SILVA, 2019; CASSIN, 2018).

Tabela 4. Efeitos colaterais da sibutramina

Ano	Autor	Efeitos Colaterais
2019	Andrade	Taquicardia, insônia, alteração de humor, boca seca, mal estar, náuseas e vômitos, ansiedade, dores nas costas.
2018	Cassin	Dor de cabeça, insônia, delírio, arritmia e pressão arterial.
2018	Rezende et al.	Boca seca, irritabilidade, aumento da frequência cardíaca, cefaleia, rinite, constipação e insônia.
2017	Tavares et al.	Constipação, cefaleia, boca seca, problemas cardiovasculares e insônia.
2015	Dutra et al.	Humor instável, dor de cabeça, depressão nervosa, irritabilidade, dentre outros.

Fonte: elaborado pela própria autora, 2020.

Como pode ser verificado na tabela 4 os efeitos colaterais mais comuns causados pelo uso da sibutramina são amenos, porém notáveis, alguns autores intitulam como efeitos colaterais modestos. A sibutramina é tida como um anorexígeno moderno, bem aceito, bastante utilizado e em decorrência disso é alvo de pesquisas recorrentes, fato que causa uma certa tranquilidade em seus usuários.

Tabela 5. Tipos de efeitos colaterais

Tipos de Efeitos Colaterais	Efeitos colaterais
Mais comuns	Apetite elevado, gosto estranho na boca, estômago irritado, constipação, problemas para dormir, tontura, dores menstruais, sonolência, dor em músculos e articulações.
Menos comuns e que requerem atenção médica.	Arritmia cardíaca, parestesia, alterações mentais e no humor.
Que requerem atenção médica urgente.	Ataque epilético, dor no peito, hemiplegia, visão anormal, dispneia e edema.

Fonte: adaptado de Andrade, 2019.

De acordo com a pesquisa realizada por Andrade (2019) é possível classificar em 3 tipos os efeitos colaterais causados pelo uso da sibutramina. Apesar da demonstração feita na tabela 4, não se pode deixar de lado o que a tabela 5 traz, ainda que sejam pouco comuns, os efeitos mais severos existem.

Tabela 6. Estudos sobre a eficácia da sibutramina

Ano	Autor	Posicionamento dos autores quanto a eficácia da sibutramina
-----	-------	---

2018	Dedov, I.I. et al.	Favorável
2018	Vargas, M.A. et al.	Favorável
2017	Al-Tahami et al.	Favorável
2016	Mead E. et al.	Favorável
2016	Siebenhofer A. et al.	Favorável
2015	Han S. et al.	Desfavorável

Fonte: elaborada pela própria autora, 2020.

Seguindo a ordem da tabela acima os estudos serão explanados a seguir.

Dedov et al., (2018) publicou um estudo denominado PRIMAVERA (Programa Não-Intervencional de Monitoramento de Segurança da Sibutramina para Redução de Peso em Pacientes com Obesidade Alimentar na Prática Clínica de Rotina), o estudo foi desenvolvido no período de novembro de 2012 a julho de 2015, na Rússia, abrangeu 143 cidades e acompanhou um total de 93.313 pacientes entre 25 e 54 anos em uso de sibutramina. O período de tratamento variou de três a doze meses. Foi observado que o resultado de um ano de tratamento provocou perda de peso clinicamente relevante em 37,7% dos pacientes (DEDOV et al., 2018).

Vargas et al, (2018) também desenvolveram um estudo de revisão sistemática abordando sobre a segurança e eficácia da sibutramina. Concluíram que a eficácia da sibutramina na perda de peso esteve presente em 88% dos estudos pesquisados (VARGAS et al., 2018).

O estudo conduzido por Al-Tahami et al., (2017) comparou a eficácia da sibutramina com o orlistate no tratamento de indivíduos obesos com faixa etária entre 18 e 65 anos, o estudo foi desenvolvido com uma amostragem reduzida de pacientes, se comparada com estudo de Mead et al., (2016), participaram do estudo 76 pessoas, aleatorizados em dois grupos, foram medicados com orlistate ou sibutramina por nove meses. Essas 76 pessoas não tinham histórico de doenças cardiovasculares, elas receberam orientações de hábitos saudáveis, incluindo boa alimentação e atividades físicas. Ao fim do tratamento, foram observadas grandes evoluções nos dois grupos, tendo como parâmetros diminuições expressivas de peso, IMC, circunferência abdominal, dentre outros. Sugeriram que tanto o orlistate quanto a sibutramina podem auxiliar efetivamente no controle da obesidade e diminuir os riscos metabólicos e cardiovasculares relacionados a obesidade (AL-TAHAMI et al., 2017).

Ainda em 2016 o grupo Cochrane publicou outro estudo de revisão sistemática, estudo realizado por Mead et al., agora, avaliando a eficácia da sibutramina no tratamento da obesidade infantil e na adolescência, apesar da

limitação no estudo, foi possível extrair dados importantes sobre a aplicabilidade da sibutramina. Seis ensaios clínicos foram avaliados, tratava-se de ensaios clínicos randomizados com a sibutramina comparando ao placebo. O estudo contou com 778 envolvidos, a duração variou de 12 semanas e 12 meses, tendo a duração média de seis meses e meio, a primeira característica evidenciada foi a redução da circunferência do abdômen dos pacientes que utilizaram a sibutramina. Se comparado a última revisão desenvolvida pelo Cochrane, a redução no IMC em decorrência do uso da sibutramina foi menor, mesmo assim os autores reafirmam que os dados estatísticos continuam a favor da intervenção medicamentosa (MEAD et al., 2016).

O grupo Cochrane em 2016 publicou o estudo de revisão sistemática elaborado por Siebehofer et al. Este estudo abordava sobre a utilização de medicamentos no tratamento de obesidade de hipertensos. De acordo com os autores a sibutramina motivou a redução expressiva no peso dos pacientes, se comparado ao placebo dos estudos selecionados por eles. Foi realizado meta-análise acerca dos estudos o que apresentou uma redução média de 3,7 kg (SIEBENHOFER et al., 2016).

O estudo de Han et al., (2015) foi desenvolvido na Coreia, o estudo menciona que a administração do medicamento naquele país não são 100% seguros, são controversos segundo Han et al. O estudo de Han deu-se através de um modelo matemático afim de avaliar dados de um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, multicêntrico e controlado por placebo. Ambos os grupos foram medicados com a mesma dosagem, sendo 11,51 mg de mesilato de sibutramina (correspondente a 10 mg de cloridrato de sibutramina) pelo período de um mês. Se o peso do paciente reduzisse mais de 2 kg a dose era mantida, no entanto, caso não houvesse redução mínima de 2 kg a dose era elevada para 17,26 (correspondente a 15 mg de cloridrato de sibutramina) continuamente até o final de 24 semanas de estudo. Baseado na modelagem do estudo, Han et al. chegaram a conclusão que a eficácia da sibutramina não seria satisfatória, tendo em vista os pré-requisitos de aprovação do medicamento na Coreia. Os autores ainda relatam que o modelo de estudo utilizado no levantamento e análises não abrange todos os elementos que podem estimular na prática clínica, possuindo, portanto, limitações (HAN et al., 2015).

4 CONCLUSÃO

Ao contrário de países que suspenderam a comercialização e conseqüentemente o uso da sibutramina, no Brasil ela é o anorexígeno mais vendido. É possível verificar a eficácia da sibutramina presente em vários estudos clínicos realizados após a publicação do SCOUT em 2010. Esses estudos demonstraram a eficácia terapêutica da sibutramina na perda de peso são maiores que os estudos que relatam o oposto.

Ao que tange à segurança da sibutramina, as evidências decorrentes de estudos científicos indicam um perfil benefício/risco conveniente no uso desse fármaco no tratamento da obesidade, sendo esse tratamento realizado de acordo com as orientações contidas na bula do produto e orientações de médicos especialistas.

Este estudo faz-se relevante para trazer ao conhecimento da sociedade que apesar de ser liberado a comercialização da sibutramina, é necessário que haja acompanhamento profissional, pois desta forma evita o uso desnecessário/inadequado desta substância, eliminando todo e qualquer risco do paciente se tornar dependente do medicamento bem como reduzir os efeitos colaterais adversos.

Foi apresentado os três tipos de efeitos colaterais que a sibutramina pode causar, é esperado que ao detectar os primeiros sintomas de mal-estar a suspensão seja imediatamente realizada. O medicamento é contraindicado para pessoas com histórico de doenças cardiovasculares, cerebrovasculares, diabetes tipo 2 e com hipertensão arterial não controlada.

Os estudos que compuseram este artigo demonstraram que a permanência da sibutramina no mercado nacional visa auxiliar um grupo de pessoas que não tem mais opção terapêutica para perder peso, e por isso com acompanhamento médico podem fazer uso do anorexígeno.

REFERÊNCIAS

- ANVISA. Nota Técnica sobre a Eficácia e Segurança dos Medicamentos Inibidores de Apetite. Brasília: [s.n.], 2011.
- AL-TAHAMI, Belqes Abdullah Mohammad; ISMAIL, Ab Aziz Al Safi; SANIP, Zulkefli, YUSOFF, Zurkurnai; SHIHABUDIN, Tg Muzaffar Tm; Taran SINGH, Singh Pall; RASOOL, Aida Hanum Ghulam. Metabolic and Inflammatory Changes with Orlistat and Sibutramine. **Journal Nippon Med Sch** v. 84, n 3, p. 125-132, 2017.
- ANDRADE, Tamires Barreto. Os riscos do uso indiscriminado da sibutramina como inibidor de apetite. **Repositório FAEMA**.2019.
- BERNAL, Regina Tomie Ivata; ISER, Betine Pinto Moehlecke; MALTA, Deborah Carvalho; CLARO, Rafael Moreira. Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel): mudança na metodologia de ponderação. **Epidemiol. Serv. Saúde**. v.26, n.4, p.701-712, 2017.
- BRASIL, **Secretaria-geral Subchefia para Assuntos Jurídicos**. Dispõe sobre a produção, a comercialização e o consumo, sob prescrição médica, dos anorexígenos sibutramina, anfepramona, femproporex e mazindol.DF,2017. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2017/lei/L13454.htm. Acesso em: 20 out. 2020.
- CASSIN, Jéssica Cristina Dambros. Uso indiscriminado da sibutramina como anorexígeno. **Repositório Institucional Banco de Produção Acadêmica e Intelectual**. 2018.
- CRUZ, Fernanda do Carmo Santa. Perfil de segurança e eficácia da sibutramina e alternativas terapêuticas para o tratamento da obesidade no Brasil. 2020. 98 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica) - Faculdade de Medicina, **Universidade Federal do Ceará**, Fortaleza, 2020.
- CHOOI, Yu Chung; DING, Cherlyn; Magkos, Faidon.The epidemiology of obesity. **Metabolism Clinical and Experimental**, v. 92 p.6-10, 2018.
- COSTA, Midia Ribeiro. A influência da mídia televisiva nas escolhas alimentares das crianças e na obesidade infantil: uma revisão da literatura. 2016. 23 f.artigo (graduação) **Faculdade de Ciências da Educação e Saúde**, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2016.
- DEDOV, I. I. et al. Body Weight Reduction Associated with the Sibutramine Treatment: Overall Results of the PRIMAVERA Primary Health Care Trial. **Obesity Facts**, v. 11, n. 4, p. 335–343, 2018.
- DIAS, Patricia Camacho; HENRIQUES, Patrícia; ANJOS, Luiz Antonio dos and BURLANDY, Luciene. Obesidade e políticas públicas: concepções e estratégias adotadas pelo governo brasileiro. **Cad. Saúde Pública** v. 33, n. 7, 2017.
- DUTRA, Josileyde Ribeiro; SOUZA, Sonia Maria da Fonseca; PEIXOTO, Mariana Chiesa. A influência dos padrões de beleza veiculados pela mídia, como fator

decisório na automedicação com moderadores de apetite por mulheres no município de Miracema-RJ. **Transformar**, v. 7, p.194-213, 2015.

FEOLA, Antonia; RICCI, Serena; KOUIDHI, Soumaya; RIZZO, Antonietta; PENON, Antonella; FORMISANO, Pietro; GIORDANO, Antonio; CARLO, Angelina Di; DOMENICO, Marina Di. Multifaceted Breast Cancer: The Molecular Connection With Obesity. **Journal off Cellular Physiology**, v. 232, n. 1, p.69-77, 2017.

HAN, S. et al. Exposure–response model for sibutramine and placebo: suggestion for 96 application to long-term weight-control drug development. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 9, p. 5185–5194, 2015.

LIMA, Tiago Aparecido Maschio de.; FRANCO, Thaisa Ferreira; PEREIRA, Luis Lênin Vicente; GODOY, Moacir Fernandes de. Análise das prescrições de sibutramina em drogaria. **Rev. Eletr. De Farmácia**, v. 15, 2018.

LIMA, Ana Carolina Rimoldi de.; OLIVEIRA, Angélica Borges. Fatores psicológicos da obesidade e alguns apontamentos sobre a terapia cognitivo-comportamental. **Portal Metodista de Periódicos Científicos e Acadêmicos**, v. 24, n. 1, 2016.

MAKSIMOV, Maksim; SVISTUNOV, Andrey; TARASOV, Vadim; CHUBAREV, Vladimir; RODRIGUEZ, Marco Ávila; BARRETO, George; DRALOVA, Olga; ALIEV Gjumrakch. Approaches for the Development of Drugs for Treatment of Obesity and Metabolic Syndrome. **Current Pharmaceutical Design**, v. 22, n. 7, p.895-903, 2016.

MALUF, Daniela Florencio et al. Determinação de sibutramina em formas farmacêuticas através de espectroscopia no infravermelho com refletância difusa e métodos de calibração multivariada. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 649-652, 2010 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422010000300031&lng=en&nrm=iso>. access on 02 Dec. 2020. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422010000300031>.

MEAD, E. et al. Drug interventions for the treatment of obesity in children and adolescents. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 11, 2016.

NORDSTRÖM, Peter; PEDERSEN, Nancy L.; GUSTAFSON, Yngve; MICHAËLSSON, Karl; NORDSTRÖM, Anna. Risks of myocardial infarction, death and diabetes in identical twin pairs with different body mass indexes. **JAMA Internal Medicine**, v. 176, n. 10, p. 1522-1529, 2016.

OLIVEIRA, Karla Rodrigues et al. Sibutramina: efeitos e riscos do uso indiscriminado em obesos. **Rev. Eletr. Trab. Acad.: Universo**. 1(3): 291-302, 2016.

OMS, O. M. DE S. Obesity and overweight, 2018. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 10 out. 2020.

REZENDE, Maicon Soares de.; PIVATO, Leandro Silva; SCHUBERT, Amanda Caroline; CONSTANTIN, Jorgete; PEREIRA, Maria Izabel. Efeitos do anorexígeno sibutramina no metabolismo de carboidratos em células hepáticas. **Thêma et Scientia**, v. 8, n. 2, 2018.

SILVA, Fernanda Izabel Lima; RODRIGUES, Giovana; BONELLI, Onélia Alyne. O risco do uso dos anorexígenos disponíveis no Brasil para o tratamento da obesidade. **Saberes**, v. 9, n. 1, 2019.

SIEBENHOFER, A. et al. Long-term effects of weight-reducing diets in people with hypertension. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2016.

TAVARES, Suzana Bruni; ÂNGELO, Letícia Jaqueline de Oliveira; SOUZA, Maria Juíva Marques de Faria. Análise Da Comercialização De Medicamentos E Produtos Para Emagrecer Em Uma Drogaria No Município De Ceres-GO. **ENCICLOPÉDIA BIOSFERA**, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.14 n.25; p. 2017.

TESKE, Luiza Pereira. Análise por simulação computacional de derivados teóricos da sibutramina. 2019. 38 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Química) - **Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR)**, Curitiba, 2019.

VARGAS, M. A. et al. Análise dos efeitos adversos associados ao uso do anorexígeno sibutramina: revisão sistemática. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 6, n. 3, p. 313–326. 2018.