

FACERES-FACULDADE DE CERES

CURSO DE FARMÁCIA

KAMYLLA RAFAELLA SENA

NAIRTON JOSÉ TAVARES

STEFANIA LAÍS DE OLIVEIRA PIRES

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA OBESIDADE COM ENFOQUE NA
SIBUTRAMINA**

CERES

2011

KAMYLLA RAFAELLA SENA
NAIRTON JOSÉ TAVARES
STEFANIA LAÍS DE OLIVEIRA PIRES

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA OBESIDADE COM ENFOQUE NA
SIBUTRAMINA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial à
conclusão do Curso de Farmácia da
Faculdade de Ceres.

Orientadora: Msc. Prof.^a Thaís Cristine
de Carvalho de Araújo

CERES
2011

KAMYLLA RAFAELLA SENA
NAIRTON JOSÉ TAVARES
STEFANIA LAÍS DE OLIVEIRA PIRES

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA OBESIDADE COM ENFOQUE NA
SIBUTRAMINA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial à conclusão do Curso de Farmácia da Faculdade de Ceres. Este Trabalho de Conclusão de Curso foi aprovado em ___/___/___, pela banca examinadora constituída pelos professores:

PROFESSORA THAÍS CRISTINE DE CARVALHO ARAÚJO

ORIENTADORA E PRESIDENTE DA BANCA

PROFESSORA MIRELLA ANDRADE SILVA– EXAMINADOR

PROFESSOR DANIEL FERNANDES DE OLIVEIRA– EXAMINADOR

Ceres
2011

Dedico ao meu amor Fernando, que sempre acreditou em mim, mesmo quando as circunstâncias mostravam o contrário, por toda sua compreensão, auxílio e incentivo que foram essenciais na elaboração deste trabalho, e à minha família por todo o carinho e motivação.

Kamylla Rafaella Sena

Dedico o presente trabalho aos meus pais Airton e Lucivalda, minha irmã Nádia, ao meu querido sobrinho Tales e a todos os meus familiares e amigos que com certeza sem seu amor, carinho e compreensão não conseguiria concluir mais esta etapa tão importante da minha vida.

Nairton José Tavares

Dedico este trabalho aos meus pais Martimelo e Lindamar que sempre estiveram ao meu lado me apoiando em todos os momentos, a minha irmã Dhamilla pelas palavras de incentivo nas horas difíceis, aos meus amigos e familiares pelas orações e palavras de conforto quando mais precisei e a todos que torceram pela minha vitória.

Stefania Laís de Oliveira Pires

AGRADECIMENTO

Agradecemos primeiramente a Deus por nos amparar em nossas orações e nos momentos de angústias e preocupação;

À nossa querida orientadora Msc. Thaís pelo incentivo, suporte, tempo e atenção disponibilizados, fundamentais em momentos tão importantes e decisivos para a realização deste trabalho;

À nossa querida professora Msc. Ariana por todos os estímulos, dedicação e disponibilidade oferecidos para que este trabalho fosse finalizado com êxito;

E a todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para a conclusão deste trabalho.

RESUMO

A obesidade pode ser considerada uma doença crônica e sua definição primária é de excesso de células adipócitas, que se agregam formando um tecido adiposo que é encontrado acumulado em algumas regiões do organismo. Atualmente, é considerada uma epidemia mundial e um grave problema de saúde pública, principalmente por causa das doenças associadas. Seu diagnóstico é feito através do IMC (índice de massa corporal) ou a medida da circunferência abdominal que diferente do IMC indica a distribuição do tecido adiposo no organismo, fator mais importante que interfere nos riscos à saúde. O tratamento da obesidade é complexo e multidisciplinar, podendo ser conduzido de forma não medicamentosa, medicamentosa e cirúrgica. No tratamento farmacológico usam-se drogas supressoras do apetite como as catecolaminérgicas (anfepramona, femproporex e mazindol), substâncias com uso proibido no Brasil desde outubro de 2011, drogas serotoninérgicas (sertralina e fluoxetina), Inibidores da digestão de gordura (orlistate), agentes termogênicos (efedrina). Outro anorexígeno de ação central bastante utilizado e ainda disponível no Brasil é a sibutramina, cujo mecanismo de ação é seletivo, impedindo a recaptação dos neurotransmissores serotonina, noradrenalina. Sua eficácia e segurança tem sido questionadas pelos órgãos regulatórios, e os estudos indicam que deve haver restrição de uso em pacientes hipertensos e a longo prazo. Neste contexto, o tratamento dietético e a mudança de estilo de vida ainda são as medidas mais eficazes e essenciais no controle e perda de peso, mesmo quando se opta pelo tratamento farmacológico e cirúrgico da obesidade.

Palavras chaves: Obesidade, Inibidores de Apetite, Sibutramina.

ABSTRACT

Obesity may be considered a chronic disease and is defined by the excess of adipose cells, that aggregates themselves to form the adipose tissue, found accumulated in some regions of the body. Nowadays, it's considered a pandemic and a serious public health problem, especially because of other associated diseases. Its diagnosis is made through the BMI (body mass index) or through the measure of the waist circumference, that differs from the BMI because it indicates the distribution of adipose tissue in the body, a major factor that interferes on health risks. The treatment of obesity is complex and multidisciplinary, it may be conducted through drug therapy, non-drug therapy and surgery. In the pharmacological treatment some drugs can be used, such as, appetite suppression drugs like the catecholaminergics drugs (anfepramone, femproporex and mazindol), prohibited in Brazil since 2011, serotoninergics drugs (sertraline and fluoxetine), fat digestion inhibitors (orlistat), thermogenics drugs (ephedrine). Sibutramine is an anorexigen that acts in the central nervous system, it is still available in Brazil and it has selective actions, inhibiting the re-uptake of serotonin and noradrenaline. Its efficacy and safety have been questioned by the control organs and their studies indicate that its use should be proscribed to patients that have hypertension, and long term usage. Therefore, the dietetic treatment and the change of life style are still the most effective and important measures in weight loss and control, even when opting for surgical and pharmacological treatment of obesity.

Keywords: Obesity, Appetite suppressants, Sibutramine.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores de IMC associados a risco de comorbidades.....	pág. 21
Tabela 2 - Resultado do estudo de Apfelbaum.....	pág. 33
Tabela 3 - Resultados do estudo de Ferreira e Gomes.....	pág. 36

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Mecanismo de ação da Sibutramina.....pág. 28
- Figura 2- Estrutura química da sibutramina e estrutura de seus metabólitos....pág. 29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT	5-hidroxitriptamina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVC	Acidente vascular cerebral
CC	Circunferência da cintura
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
DICOL	Diretoria Colegiada
DIGEMID	<i>Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas</i>
DM	Diabetes Mellitus
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FC	frequencia cardíaca
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GEB	Gasto energético basal
GET	Gasto energético total
GFARM	Gerencia de Farmacovigilância
HA	Hipertensão arterial
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IECA	Inibidor da enzima conversora da angiotensina
IMC	Índice de massa corpórea
IMAO	Inibidor da monoaminoxidase
ISRS	Inibidor seletivo da recaptção da serotonina
ISRSN	Inibidor seletivo da recaptção da serotonina e noradrenalina
LDL	<i>low density lipoprotein</i>
MEV	Modificações no estilo de vida
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão arterial
POF	Pesquisa de Orçamentos Familiares
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SCOUT	<i>Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial</i>
SNC	Sistema nervoso central

SVS/MS Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde
TGA *Therapeutic Goods Administration*
TSH Hormônio estimulante da tireóide

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO	13
2 - JUSTIFICATIVA	16
3 - OBJETIVOS	17
3.1 - Objetivo Geral	17
3.2 - Objetivos Específicos	17
4 - METODOLOGIA	18
5 - DESENVOLVIMENTO	19
5.1 - Definição e epidemiologia da obesidade	19
5.2 - Etiologia da obesidade	19
5.4 - Fisiopatologia da obesidade	21
5.5 - Tratamento da obesidade	24
5.5.1 - Tratamento não farmacológico	24
5.5.2 - Tratamento cirúrgico da obesidade	25
5.5.3 - Tratamento farmacológico da obesidade	25
5.6 - Tratamento Farmacológico da Obesidade com Sibutramina	26
5.6.1 - Farmacodinâmica	27
5.6.2 - Farmacocinética	30
5.6.3 - Posologia	31
5.6.4 - Eficácia e Segurança	31
5.6.5 - Efeitos Adversos	37
5.6.6 - Interações Medicamentosas	38
5.6.7 - Riscos Associados ao Uso da Sibutramina	38
5.6.8 - Risco Cardiovascular	39
5.6.9 - Outros Riscos	41
5.7 - Outros Medicamentos para Tratamento da Obesidade	42
5.7.1 - Drogas Supressoras de Apetite (Anorexígenos)	42
5.7.2 - Drogas Serotoninérgicas	43
5.7.3 - Inibidores da Digestão de Gordura	44
5.7.4 - Agentes Termogênicos	44
5.8 - Ações Regulatórias Mundiais e Nacionais dos Medicamentos a Base de Sibutramina	45

6 - CONCLUSÃO	49
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50

1 - INTRODUÇÃO

A obesidade pode ser considerada uma doença crônica e sua definição primária é de excesso de células adipócitas, que se agregam formando um tecido adiposo que é encontrado acumulado em algumas regiões do organismo (Ferreira; Gomes, 2009). Ela é causada por vários fatores, sendo decorrente de um processo de transição nutricional, onde um indivíduo muda sua alimentação de baixa caloria, rica em grãos e cereais para uma dieta hipercalórica e abundante em gorduras, interferindo negativamente na maioria dos sistemas do corpo humano, estando associada a prováveis pré-disposições a inúmeros danos saúde, como Diabetes *Mellitus* tipo II, doenças cardiovasculares, doenças respiratórias e problemas ortopédicos (CORRÊA et al., 2005).

Atualmente, é considerada uma epidemia mundial e um grave problema de saúde pública, principalmente devido às doenças associadas. Estudos epidemiológicos mostram uma tendência de aumento de peso da população tanto de países desenvolvidos quanto de países em desenvolvimento. A doença vem ganhando proporções de pandemia, sendo que 50 a 60% da população da América do Norte podem ser classificada como tendo sobrepeso e desse percentual 35% dos americanos são considerados obesos. Paralelamente, a mesma tendência de aumento de peso verificado em países desenvolvidos também é encontrada no Brasil. (NONINO-BORDES, 2006). Dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) mostram que em um universo de 188 mil pessoas de todas as idade, 50% dos homens e 40% de mulheres possuem excesso de peso, e destes; 12,5% e 16,9% respectivamente são consideradas obesas (IBGE, 2010).

O principal parâmetro que determina a obesidade é estabelecido pelo índice de massa corpórea (IMC) que é calculado através da razão do peso pela altura ao quadrado; se o resultado obtido for de 25,0 Kg/m² a 29,9 Kg/m² o indivíduo é considerado como sobrepeso, de 30,0 Kg/m² a 34,9 Kg/m² é considerado obesidade moderada e de 35,0 Kg/m² a 39,0 Kg/m² é tido como obesidade grave e obesidade mórbida acima de 40,0 Kg/m² (CARNEIRO et al., 2008). Embora o IMC reporte os valores de massa corporal o mesmo não relata qual a distribuição ou

depósito específico do tecido adiposo. Um parâmetro com valores que refletem melhor o conteúdo de gordura visceral seria o perímetro da cintura (CC), que é definido pela medida da circunferência abdominal; os resultados acima de 94 cm para homens e 80 cm para mulheres representa a concentração excessiva de tecido adiposo indicando sobrepeso ou obesidade (IEZZI; COZER, 2010).

O tratamento farmacológico da obesidade vem sendo considerado uma opção terapêutica controversa e sujeita a inúmeras críticas. Isso se deve a vários fatores; entre eles, erros no uso racional dos agentes disponíveis, generalização da prescrição de medicamentos, abusos na comercialização de cápsulas manipuladas e a desvalorização da orientação do tratamento clássico (orientação dietética hipocalórica, aumento de atividade física programada ou não programada, técnicas de modificação comportamental). Um conceito emergente é uso a longo prazo de medicações anti-obesidade como adjunto a outras terapias para perda de peso, ou, ainda mais importante, no sentido de ajudar a manter o peso corporal ao longo do tempo. (MANCINI; HALPERN, 2006)

Segundo Rang et al. (2007) no tratamento inicial da obesidade devem ser adotadas um conjunto de medidas para auxiliar a perda de peso, no qual o paciente deve ser submetido à reeducação alimentar e incentivo à prática de exercícios físicos. Infelizmente, essas medidas costumam falhar ou mostrar apenas eficácia por curto prazo, deixando apenas as técnicas cirúrgicas ou a terapia medicamentosa como alternativas viáveis.

As drogas anti-obesidade visam reduzir a ingestão de alimentos, aumentando o gasto energético ou aumentando a lipólise. Os agentes farmacológicos são classificados em quatro grupos usados no tratamento da obesidade; supressores do apetite (anorexígenos), agentes termogênicos, inibidores da digestão e terapia hormonal (SILVA, 2006). Entre os anorexígenos estão os derivados da anfetamina, a anfepramona, femproporex, sibutramina e o mazindol, um imidazoisindol. O femproporex, a anfepramona e o mazindol atuam na perda de peso com ação inibitória do apetite, porém como agem no Sistema Nervoso Central (SNC) podem causar dependência e apresentam grande incidência de efeitos colaterais mesmo em índices terapêuticos normais. (RODRIGUES et al., 2010; BRASIL, 2011a).

A Sibutramina também é um anorexígeno de ação central, pertencente à classe dos inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina. Este perfil

seletivo de ação a diferencia dos derivados anfetamínicos e, segundo estudos clínicos, tem uma real eficácia, menos efeitos colaterais e eficácia mais prolongada (LEMOS JÚNIOR, 2000). De acordo com um levantamento da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), foi o anorexígeno mais prescrito em 2009 e 2010 no Brasil (BRASIL, 2011a).

Os estudos sobre eficácia e segurança dessa substância ainda são controversos, e um relatório da ANVISA publicado em abril de 2011 afirma que a relação risco/benefício da sibutramina é desfavorável (BRASIL, 2011a). A questão principal envolvida nas ações regulatórias restritivas com relação à sibutramina é decorrente principalmente do risco cardiovascular, o qual está relacionado ao seu mecanismo de ação: a estimulação provocada pela noradrenalina ultrapassa o sistema regulador de apetite e eleva a neurotransmissão simpática a nível cardiovascular. Na maioria de pacientes tratados com sibutramina há um leve aumento da Pressão Arterial (PA) e da Frequência Cardíaca (FC), porém alguns pacientes demonstram elevações maiores que 20 mmHg na PA sistólica ou diastólica e maiores que 20 batimentos por minuto na FC (WILLIAMS, 2010).

A polêmica envolvendo a relação risco/benefício da sibutramina chegou ao Brasil no ano de 2002: a ANVISA emitiu um alerta no site em forma de carta aos profissionais da área com a informação da suspensão da substância na Itália (BRASIL, 2011a). Em fevereiro de 2011 a ANVISA chegou a anunciar o cancelamento do registro dos medicamentos anorexígenos anfepramona, femproporex, mazindol e sibutramina, mas em outubro do mesmo ano anunciou o cancelamento do registro apenas dos três primeiros (ABESO, 2009).

Neste trabalho procurou-se fazer um levantamento da literatura científica disponível com relação à obesidade e o seu tratamento farmacológico, com especial enfoque na sibutramina, procurando apresentar e/ou discutir seu mecanismo de ação, eficácia e segurança e a relação risco/benefício.

2 - JUSTIFICATIVA

O suporte oferecido pela terapia medicamentosa através da sibutramina no tratamento da obesidade tem mostrado uma redução do peso significativa em curto prazo. Contudo tem sido atribuído a essa alternativa de tratamento o surgimento de tolerância, efeitos adversos e riscos a saúde como problemas cardiovasculares (PINTO; MANRIQUE, 2010; BRASIL, 2011a).

Outra preocupação em relação à sibutramina e os outros medicamentos anorexígenos é a falta de estudos conclusivos sobre sua eficácia e segurança principalmente quando se refere ao uso prolongado (BRASIL, 2011a).

Em janeiro de 2011 o órgão de fiscalização sanitária europeu proibiu o uso da sibutramina em seu mercado e logo em seguida em outubro do mesmo ano os Estados Unidos fizeram o mesmo baseados nos primeiros resultados do estudo *Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial (SCOUT)* que apresentaram agravos como problemas cardiovasculares. Esses fatos levaram a ANVISA, órgão sanitário brasileiro a aumentar o controle da sibutramina e até mesmo cogitar a hipótese da retirada da sibutramina do mercado (WILLIAMS, 2010; BRASIL, 2011a).

Desta forma, este trabalho justifica-se pelo elevado risco sanitário da sibutramina e sua importância como única droga anorexígena atualmente disponível para tratamento farmacológico da obesidade.

3 - OBJETIVOS

3.1 - Objetivo Geral

Realizar um levantamento da literatura científica disponível com relação à obesidade e o seu tratamento farmacológico, com especial enfoque na sibutramina.

3.2 - Objetivos Específicos

- Apresentar dados a ser considerados quando a sibutramina for utilizada como tratamento farmacológico da obesidade;
- Comparar estudos de eficácia e segurança da sibutramina;
- Comparar as formas de tratamento farmacológico e não farmacológico da obesidade;

4 - METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica sistematizada, de aspecto qualitativo relacionada ao tratamento farmacológico da obesidade com enfoque especial na sibutramina, que foi realizada através de levantamento de dados em artigos científicos publicados no período de 1999 a 2011, utilizando-se no primeiro momento os termos: Obesidade, Tratamento da Obesidade e Sibutramina. Posteriormente, foram acrescentados os termos: Tratamento Farmacológico da Obesidade, Eficácia e Segurança da Sibutramina, e finalmente, utilizou-se os termos: SCOUT, Sibutramine, Pharmacological Treatment of Obesity, dentre outros. A principal fonte de pesquisa foi o SCIELO (*Scientific Electronic Library Online*), livros nacionais, e materiais do Ministério da Saúde.

Por intermédio deste procedimento, reuniu-se um conjunto de artigos, pesquisados via *Internet*, livros pesquisados na biblioteca da Faculdade de Ceres - FACERES e também na *Internet* e materiais do Ministério da Saúde (MS) disponíveis no *site* da ANVISA, incluindo: nota técnica, cadernos, Portarias e Resoluções da Diretoria Colegiada considerando o período de 1998 a 2011. Para fins de análise desse material, utilizaram-se os pressupostos que se referiam direta ou indiretamente ao tema. Foram, então, feitas leituras e discussão sistemáticas de todos os textos obtidos, com destaque para os principais achados e evidências que enfatizavam o tratamento farmacológico da obesidade com enfoque especial na sibutramina. Para comprovar essa efetividade, foi realizada uma revisão de literatura dando ênfase ao estudo de vários autores. Dessa forma, o que antes aparecia de forma isolada em outros textos, neste estudo foi reunido e articulado.

5 - DESENVOLVIMENTO

5.1 - Definição e epidemiologia da obesidade

A obesidade pode ser definida, resumidamente, como o alto grau de acúmulo de gordura no organismo associado a riscos para a saúde, devido a sua relação com várias complicações metabólicas (MARQUEZINE; FREIRE, 2007).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) no mundo existem 2 bilhões de pessoas com sobrepeso acima de 15 anos de idade e entre esses 2 bilhões, 400 milhões são considerados obesos. A estimativa é de que até 2025 o número de pessoas com excesso de peso aumente para 3 bilhões de indivíduos com sobrepeso e 700 milhões obesos (CARVALHO et al., 2009).

A Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009, realizada em parceria entre o IBGE e o MS, analisando dados de 188 mil brasileiros em todas as idades, mostrou que a obesidade e o excesso de peso têm aumentado rapidamente nos últimos anos, em todas as faixas etárias. Neste levantamento, 50% dos homens e 48% das mulheres se encontram com excesso de peso, sendo que 12,5% dos homens e 16,9% das mulheres apresentam obesidade (IBGE, 2010).

O aumento mundial da prevalência da obesidade atribui-se principalmente às mudanças nos estilos de vida (aumento do consumo de alimentos ricos em gordura, redução da atividade física, etc.), que incidem sobre certa susceptibilidade ou predisposição genética para ser obeso (MARQUES-LOPES et al., 2004).

5.2 - Etiologia da obesidade

A etiologia da obesidade é multifatorial e pode ser causada por anormalidades de diversas variáveis, tais como: quantidade e composição dos

alimentos ingeridos, controle central da saciedade, controle hormonal da assimilação ou do armazenamento e atividade física ou taxa metabólica (CARVALHO et al., 2009).

O desequilíbrio do metabolismo energético é um dos principais fatores para a origem da obesidade, ou seja, o consumo de uma dieta calórica diariamente é maior que a queima calórica, ou gasto energético total (GET) onde está incluso o gasto energético basal (GEB) (MARQUEZINE; FREIRE, 2007).

Segundo SILVA (2006), o controle do equilíbrio de energias envolve mecanismos de sensibilidade à quantidade de energia e gordura do organismo. Uma mensagem é levada a sistemas de controle no hipotálamo por meio de liberação de mediadores que agem a nível do SNC, sistemas autônomos e endócrinos. A partir daí é determinada a demanda necessária de calorias a serem ingeridas e a queima calórica. Entre esses mediadores está a leptina, uma proteína derivada do gene Ob, que atua nos centros hipotalâmicos como um sensor de adiposidade corporal. A insulina, produzida no pâncreas, age como um sensor das reservas energéticas e promove uma estimulação de secreção de leptina pelas células adiposas (SILVA, 2010).

Diversos estudos demonstram de forma evidente a participação do componente genético na incidência da obesidade. Estima-se que entre 40% e 70% da variação no fenótipo associado à obesidade tem um caráter hereditário. A influência genética como causa de obesidade pode manifestar-se através de alterações no apetite ou no gasto energético. (MARQUES-LOPES, et al. 2004).

5.3 - Diagnóstico da obesidade

Medidas de peso e altura são, atualmente, os passos iniciais na determinação clínica da presença de sobrepeso ou obesidade. O grau de sobrepeso pode ser expresso de diversas formas, sendo uma das mais úteis a relação que corrige o peso pela altura: o IMC, que é a relação entre peso medido em quilogramas dividido pela estatura medida em metros elevada à segunda potência (NONINO-BORGES, et al, 2006).

A classificação adaptada pela OMS apresentada na figura 1, baseia-se em padrões internacionais desenvolvidos para pessoas adultas caucasianas (ABESO, 2009).

Classificação de Peso pelo IMC		
Classificação	IMC(kg/m²)	Risco de Comorbidade
Baixo peso		Baixo
Peso normal	18,5-24,9	Médio
Sobrepeso	≥25	-
Pré-obeso	25-29,9	Aumentado
Obeso I	30,0-34,9	Moderado
Obeso II	35,0-39,9	Grave
Obeso III	≥40	Muito Grave

Tabela 1 Valores de IMC associados a risco de comorbidades (adaptado de ABESO, 2010 p. 03)

Embora o IMC represente um bom indicador, não é capaz de quantificar a gordura corporal e leva em consideração apenas o peso e não a composição corporal de cada indivíduo. Possui algumas limitações como: não distinguir a massa gordurosa da massa magra, o que pode ser pouco estimado em indivíduos idosos, em decorrência de sua perda de massa magra e diminuição do peso, e superestimado em indivíduos musculosos; não indicar o mesmo grau de gordura em populações diversas, particularmente por causa das diferentes proporções corporais; e não refletir a distribuição da gordura corporal, pois a medida da distribuição de gordura é importante na avaliação de sobrepeso e obesidade, visto que a gordura visceral (intra-abdominal) é um fator de risco potencial para a doença, independentemente da gordura corporal total (ABESO, 2010).

A distribuição do excesso de gordura no organismo também é importante, pois o acúmulo central de gordura (gordura visceral) aumenta o risco de desenvolvimento de hipertensão arterial, hiperlipemia e diabete *mellitus* tipo II. A medida da circunferência abdominal está intimamente relacionada à presença de gordura visceral e a OMS estabelece como indicativo para risco cardiovascular, valores da medida da circunferência abdominal igual ou superior a 80 cm em mulheres e 94 cm em homens caucasianos (NONINO-BORGES et al., 2006 ; ABESO, 2009).

5.4 - Fisiopatologia da obesidade

O desenvolvimento da obesidade é caracterizado pelo aumento do número de células de gordura e seus lipídeos, num processo chamado de mitogênese e diferenciação, que é regulado pela genética, eixo endócrino, metabólico, neurológico, farmacológico, meio ambiente e fatores nutricionais (ALTERIO, et al, 2007). Há prováveis teorias que sugerem que a obesidade em adultos é resultante do crescimento dos adipócitos (hipertrofia) ao contrario do aumento do seu número (hiperplasia) (ELSE et al., 2007).

O local de armazenagem de gordura parece ser mais importante do que a quantidade armazenada. Com isto, a obesidade central ou visceral (tecido adiposo presente na dobra do peritônio que flutua livremente no abdome, na frente do intestino) se mostra mais relevante como predisposição para obesidade mórbida, do que o depósito de gordura subcutânea ou periférica (ginecóide, região inferior do organismo) (HALPERN; MANCINI, 1999).

A gordura andróide ou visceral tem maior sensibilidade às catecolaminas do que a insulina. Logo este hormônio serve como marcador de resistência. De acordo com essas informações, pode-se estabelecer que pessoas obesas que praticam exercícios físicos pesados e que são obesas pelo alto índice de ingestão calórica possuem mais gorduras periféricas que gordura visceral, e não demonstram maior resistência a insulina. No entanto a obesidade visceral, ou seja, aquela relacionada ao sedentarismo está relacionada a uma maior resistência a insulina, tanto em pacientes que sejam diabéticos ou não (ELSE et al., 2007; GUYTON, 2006).

Estudos epidemiológicos evidenciaram que a obesidade apresenta grande relação com comorbidades e suas fisiopatologias, como por exemplo: hipertensão, Diabetes *Mellitus*, doenças arteriais coronarianas, apnéa do sono, litíase na vesícula biliar e câncer (de mama, endométrio, ovário, próstata entre outros) (BRASIL, 2006).

Quando ocorre uma maior ingestão calórica, há um acúmulo da gordura visceral, com isto os ácidos graxos livres presentes no sangue também aumentam seus níveis, o que gera uma maior resistência à insulina, esta resistência por sua vez, provoca hiperinsulinemia o que desencadeia vários processos fisiológicos que prejudicam o organismo como, hipertrofia da musculatura lisa vascular, provocando um quadro de hipertensão; maior tônus simpático, que nos rins, promove mais absorção de sódio, no coração, aumenta o débito cardíaco, nos vasos sanguíneos

aumenta a vasoconstrição periférica, essa serie de alterações podem causar hipertensão. Além disso, o aumento do tônus simpático pode promover uma elevação da taxa metabólica, e isto leva ao aumento de débito cardíaco e como conseqüência insuficiência cardíaca (ELSE et al., 2007; KUMAR et al., 2008).

O surgimento da hipertensão, denominada primaria, ocorre por volta dos 25 aos 55 anos de idade, faixa etária relacionada ao surgimento da maioria dos casos de obesidade. No caso de hipertensão, o aumento do peso corporal está intimamente ligado ao aumento da pressão arterial, e a diminuição desse peso corporal esta ligada geralmente a diminuição da pressão arterial. Estudos evidenciaram que a perda de 1Kg de peso corporal leva uma redução de 1,2 a 1,6 mmHg na pressão sistólica e 1,0 e 1,3 na pressão diastólica. A perda de peso deve estar associada ao tratamento medicamentoso da hipertensão dos pacientes obesos, onde há benefícios claros na diminuição da hipertensão arterial (BRASIL, 2006).

A relação entre obesidade e DM tipo II é bem estabelecida. Indivíduos com sobrepeso ou obesidade têm um aumento significativo do risco de desenvolverem diabetes, risco este cerca de tres vezes superior ao da população com peso considerado normal (SILVEIRA, [s.d.]) . O aumento dos ácidos graxos livres no sangue, provocado pela obesidade, aumenta a resistência à insulina, o que promove maior quantidade de glicose no sangue originando assim uma hiperplasia das ilhotas pancreáticas, o que por sua vez gera falência das mesmas, causando a DM tipo II (ELSE et al., 2007).

A tolerância a glicose, diminuída ou DM tipo II é atualmente reconhecida como parcela da síndrome metabólica ou de resistência a insulina, a qual é composta pelos seguintes: hiperinsulinemia, obesidade central, abdominal, Hipertensão Aterial (HA), dislipidemia, microalbuminuria, entre outros. Em pacientes obesos a DM pode se desenvolver logo depois de estados de intolerância a glicose, ou seja, quando os níveis glicêmicos se tornam aumentados, levando maior parte dos pacientes à hiperinsulinemia (BRASIL, 2006.).

O balanço positivo gerado pelo aumento de ingestão de calorias e a diminuição do consumo calórico pelo organismo, resulta no excesso de tecido adiposo acumulado na região abdominal, o que gera armazenamento de gordura visceral, as conseqüências desse processo podem o aumento nos níveis de *High Density Lipoprotein* (HDL) e a elevação dos níveis de *Low Density Lipoprotein*

(LDL), estes fatores colaboram para o aparecimento de doenças arteriais coronarianas (GUYTON, 2002).

Outra importante alteração fisiológica resultante da obesidade é uma maior quantidade de estrogênio. Este hormônio está intimamente ligado à estimulação da excreção do colesterol, sendo que a diminuição dos níveis deste hormônio no organismo provoca o aparecimento de cálculos na vesícula biliar, além da síndrome metabólica (KUMAR et al., 2008).

O excesso de peso está ligado também ao risco de desenvolvimento de osteoartrite e alguns casos de câncer, como de colón, de reto, de próstata, de mama, de ovário, e de endométrio. Outro distúrbio, como a apnéia do sono, também é apontado como resultado de quadros de obesidade (BRASIL, 2006).

5.5 - Tratamento da obesidade

O tratamento da obesidade é complexo e multidisciplinar, podendo ser conduzido de forma não medicamentosa, medicamentosa ou cirúrgica. Essas medidas devem ser empregadas seguindo uma lógica que envolve o grau de obesidade e a presença e gravidade de complicações (MARQUEZINE; FREIRE, 2007).

Independente da maneira a ser conduzido, o tratamento da obesidade exige identificação e mudança de componentes inadequados de estilo de vida do indivíduo incluindo mudanças na alimentação e prática de atividade física (NONINO-BORGES et al., 2006).

Não existe nenhum tratamento farmacológico a longo prazo que não envolva mudança de estilo de vida. A terapia com medicamentos, por si só tem menores chances de sucesso quando comparada ao uso da medicação acompanhada com alterações no estilo de vida e atitudes comportamentais (MARQUEZINE; FREIRE, 2007).

5.5.1 - Tratamento não farmacológico

O tratamento clínico não farmacológico inclui prática de atividade física formal, aumento da atividade física informal e mudanças de hábito alimentar como realizar refeições sem pressa e em ambientes tranquilos, evitar associar emoções com ingestão alimentar, mastigar bem os alimentos, além da correção dos erros alimentares (tratamento dietético) (NONINO-BORGES et al., 2006).

A principal finalidade das Modificações do Estilo de Vida (MEV) é diminuir o balanço energético diário, tendo em vista a utilização dos estoques do tecido adiposo como fonte de energia e conseqüente perda de peso. Este processo é alcançado mais prontamente, em grande parte de obesos, com mudanças quantitativas e qualitativa dos alimentos (MARQUEZINE; FREIRE, 2007).

5.5.2 - Tratamento cirúrgico da obesidade

Uma opção considerada para o tratamento de pacientes obesos mórbidos resistentes ao tratamento clínico é a cirurgia bariátrica, ou seja, cirurgia para obesidade, realizada em centros especializados. Possuem basicamente o intuito de promover a redução do volume de ingestão total do paciente (com restrição mecânica gástrica, que provoca sensação de saciedade precoce) e/ou de reduzir a absorção total ou seletiva do conteúdo alimentar ingerido (PINTO, 2007)

5.5.3 - Tratamento farmacológico da obesidade

O tratamento farmacológico da obesidade é uma área de bruscas mudanças e desenvolvimento de novos produtos e proposta. Em qualquer discussão sobre o uso racional de medicamentos antiobesidade é importante entender alguns conceitos: 1) O tratamento farmacológico só se justifica em conjunção com orientação dietética e mudanças de estilo de vida. Os agentes farmacológicos somente ajudam a aumentar a aderência dos pacientes a mudanças nutricionais e comportamentais. 2) O tratamento farmacológico da obesidade não cura a

obesidade – quando descontinuado, ocorre reganho de peso. (MANCINI; HALPERN, 2002)

A terapia farmacológica adjuvante deve ser aplicada quando as terapias de mudanças comportamentais por si só não obtiveram resultados esperados de perda de peso de no mínimo 1% do peso inicial por mês no decorrer de 1 a 3 meses aproximadamente. O tratamento farmacológico é recomendado a pacientes com IMC superior que 30 kg/m² ou se possuir algum agravante à saúde, pois a utilização destes medicamentos possui restrições e riscos, além de apresentam efeitos colaterais (PAUMGARTTE, 2011 ; FERNANDES et al., 2002).

Os medicamentos antiobesidade são contra-indicados à pacientes gestantes e lactantes, ou que possuam qualquer doença cardíaca não controlada, problemas psiquiátricos, hipertensão arterial não controlada (maior de 180/110mmhg), glaucoma de ângulo fechado ou antecedente de anorexia nervosa. O uso de drogas que não possuem compatibilidade com as drogas anti obesidade, como os Inibidores da Monoamino-Oxidase (IMAO), medicamentos para enxaqueca e agonistas adrenérgicos também são contra-indicados (MARQUEZINHE; FREIRE, 2007 e CARVALHO et al., 2009).

Didaticamente, pode-se dividir os fármacos para o tratamento da obesidade em três grupos básicos: 1. Medicamentos que afetam a absorção de nutrientes, como Orlistate. 2. Medicamentos termogênicos, como a Efedrina e, 3. Medicamentos anorexígenos de ação central como Anfepramona, Femproporex e Sibutramina (MANCINI; HALPERN, 2002).

5.6 - Tratamento Farmacológico da Obesidade com Sibutramina

A sibutramina é um dos medicamentos mais utilizados no tratamento da obesidade, podendo se enquadrar na classe dos anorexígenos de ação combinada. Seu perfil seletivo de ação a diferencia dos derivados anfetamínicos, com perfil mais tolerável de efeitos colaterais e eficácia mais prolongada (MANCINI; HALPERN, 2006).

Assim como outros anorexígenos de ação central (anfepramona e femproporex), a sibutramina é derivada da β -fenetilamina e demonstra uma ação

reduzidora da ingestão de alimentos, sendo esta ação o mecanismo primário de indução de perda de peso. Foi criada no início como um antidepressivo, mas no decorrer do estudo foi ineficaz quando usada em humanos, demonstrando como reação adversa a diminuição de peso, levando a um redirecionamento dos estudos, e reclassificada um medicamento antiobesidade (BRASIL, 2011a).

No Brasil, o medicamento de referência da sibutramina é o Reductil®, que pode ser encontrado nas dosagens 10 mg e 15 mg. Existe ainda sob a apresentação de medicamento genérico e similares como: Plenty®, Redulip®, Saciette®, Sibus®, Sibutran® e Slenfig® (DEF, 2010/2011).

5.6.1 - Farmacodinâmica

Os estudos clínicos de eficácia e tolerância foram realizados com a sibutramina na forma de cloridrato monohidratado (cloridrato de N-{1-[1-(4-Clorofenil)ciclobutil]-3-metibutil}-N, N-dimetilamina cloridrato monohidrato). Estudos indicam que essa substância é um inibidor seletivo da recaptação da serotonina, noradrenalina e em menor intensidade de dopamina (ISRSN), fazendo com que esses neurotransmissores permaneçam mais tempo na sinapse neural (figura 3). Esse perfil de ação seletivo, ISRSN diferencia a sibutramina dos demais anorexígenos que atuam sobre os neurônios dopaminérgicos (anfepramona e femproporex) e noradrenérgicos (femproporex) (SILVA, 2006; GOODMAN et al., 2006).

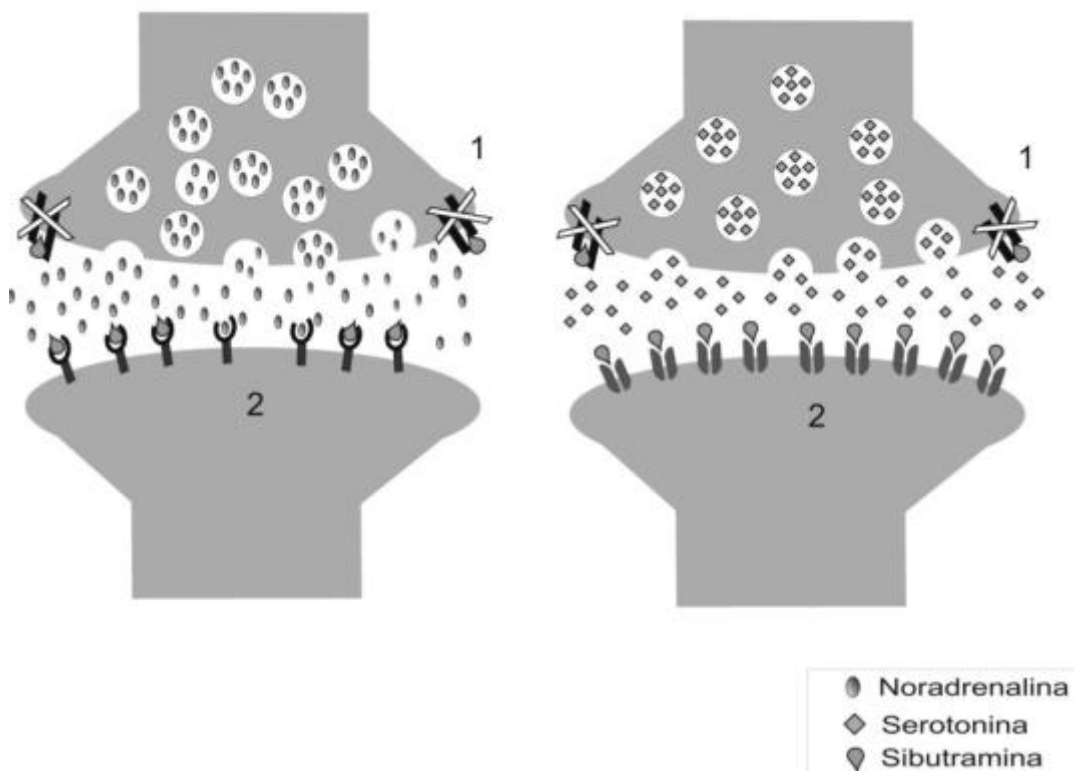


Fig. 1 - Mecanismo de ação da Sibutramina (adaptado de VALDELAMAR, et al., 2007)

A sibutramina é uma amina terciária, derivada da β -fenetilamina (anfetamina) e que sofre desmetilação rápida ao ser ingerida, exercendo seus efeitos in vivo através de seus metabólitos, aminas primárias e secundárias (figura 3). Em modelos animais, contribui para redução do peso através de uma dupla ação: diminui a ingestão calórica pelo aumento das respostas à saciedade pós-ingestão e aumenta o gasto de energia pelo aumento da taxa metabólica. Este fato se deve ao aumento da função da serotonina e da noradrenalina central mediada pelos receptores 5-HT 2A/2C e β -1, respectivamente, e aumento da taxa metabólica pelo aumento da função da noradrenérgica periférica, mediada pelos receptores β -3 (REDUCTIL [s. d.]; MENEZES et al., 2010).

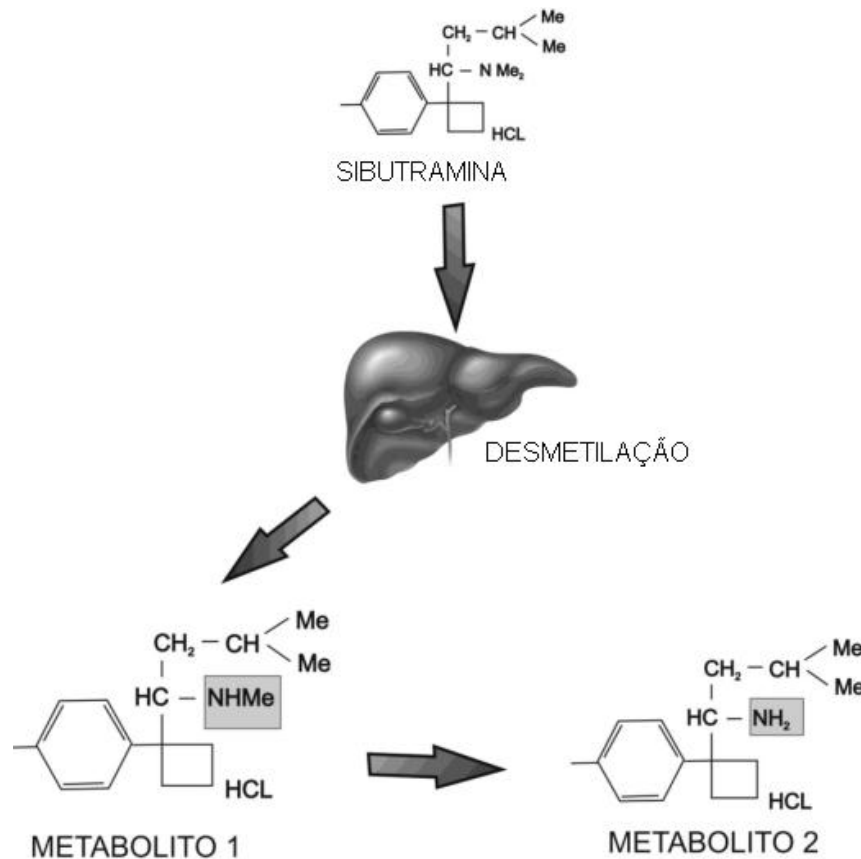


Fig. 2 - Estrutura química da sibutramina e estrutura de seus metabólitos (adaptado de VALDELAMAR, et al., 2007)

O esqueleto β -fenetilamínico da sibutramina é também a estrutura dos neurotransmissores; dopamina, noradrenalina e adrenalina (monoaminas ou catecolaminas). Esses neurotransmissores são sintetizados a partir da tirosina em terminações nervosas, armazenado em grânulos e liberado na fenda sináptica para agir em receptores pós-ganglionares. Após agir nesses receptores, as monoaminas podem ser inativadas pela catecol-o-metiltransferase ou ser recaptadas pela terminação nervosa (MANCINI; HALPERN 2006).

O cloridrato de sibutramina possui mecanismo de ação indireta, uma vez que age como inibidor da recaptção; não é considerado um real agente simpático, porém causa efeitos similares aos agentes simpatomiméticos (GOODMAN et al., 2006).

Segundo Goodman et al. (2006), as catecolaminas e simpatomiméticos promovem alterações fisiológicas, as quais não são expressas por todos os simpatomiméticos, como o mesmo vigor:

- 1- Excitação periférica da musculatura lisa, presente nos rins, mucosas em geral, glândulas salivares e sudoríparas, e vasos sanguíneos periféricos.
- 2- Outra ação decorrente dos efeitos simpatomiméticos é o processo de inibição de outros grupos formados por musculatura lisa como os tecidos da parede intestinal, complexo brônquio-alveolar, vasos sanguíneos dos músculos esqueléticos.
- 3- Aumento da frequência cardíaca e da força dos batimentos.
- 4- Estimulação metabólica no fígado e músculos, promovendo a quebra de glicogênio e aumento dos níveis de ácidos graxos livres presentes no tecido adiposo.
- 5- Promoção de estímulo do sistema endócrino, o que acarreta maior ou menor nível de secreção de substâncias endógenas do organismo como os hormônios insulina, renina e hormônios hipofisários.
- 6- Ação no sistema nervoso central, induzindo a alterações no sistema respiratório, no estado de alerta, nas atividades psicomotoras, e supressão da fome.
- 7- Na comunicação interneuronal, agindo na liberação ou inibição dos neurotransmissores.

5.6.2 - Farmacocinética

A sibutramina é rapidamente absorvida após a administração oral e sua distribuição é rápida e vasta nos tecidos corporais. Esse fármaco sofre extenso metabolismo de primeira passagem, principalmente por isoenzimas do Citocromo P450. Após a formação dos metabólitos farmacologicamente ativos, os mesmos são hidroxilados e depois conjugados se tornando metabólitos inativos, após este processo são eliminados preferencialmente na urina (GOODMAN, 2006; KOROLKOVAS et al., 2007; USP-DI, 2005).

O nível do pico plasmático máximo do fármaco é obtido de 1 a 2 horas após a administração, e a meia vida é em média 1,1 horas. Em relação aos metabólitos ativos, a concentração plasmática máxima ocorre por volta de 3 horas

após a administração, com meia vida de eliminação de 14 horas para metabólito 1 e de 16 horas para metabólito 2. Estas propriedades farmacocinéticas permitem o emprego do medicamento em dose única diária (ABBOTT, 2006; KOROLKOVAS et al., 2007).

Em um estudo, 18 pacientes obesos foram tratados com dose única de 15 mg de sibutramina e a média dos picos de concentrações plasmáticas foram de $4 \pm 0,8$ ng/ml para o metabólito 1, e de $6,4 \pm 0,8$ ng/ml para o metabólito 2. Este estudo comprovou também, que problemas na função renal não produzem alterações significativas na concentração plasmática, tempo de meia vida ou área sob a curva do fármaco (USP-DI, 2005). No entanto medidas cautelares devem ser adotadas quando houver administração deste medicamento em nefropatas (KOROLKOVAS et al., 2007).

5.6.3 - Posologia

A dose que parece ter a melhor relação eficácia/tolerabilidade é a de 10 mg, ingerida uma vez ao dia (LEMOS JUNIOR, 2000), embora existam estudos com doses de 5 até 30mg/dia, no Brasil estão disponíveis as apresentações de 10 ou 15mg (MENEZES et al., 2010) . De acordo com a RDC 52/2011 a dose diária máxima recomendada da sibutramina é de 15 mg/dia (BRASIL, 2011b).

5.6.4 - Eficácia e Segurança

Existem vários estudos de eficácia, tolerabilidade e segurança de uso da sibutramina. Os principais foram discutidos em fevereiro do corrente ano pela ANVISA, no documento “Nota técnica sobre eficácia e segurança dos inibidores de apetite”, que possui argumentação técnico-científica para justificar o cancelamento do registro de medicamentos anorexígenos no Brasil, entre eles a sibutramina. Em outubro deste ano, a ANVISA publicou a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 52/2011, que mantém apenas a comercialização dos medicamentos à base de

sibutramina, cancelando o registro de medicamentos à base de anfepramona, femproporex e mazindol (BRASIL, 2011a; BRASIL, 2011b).

A seguir são apresentados diversos estudos sobre eficácia e tolerância da sibutramina. Em todos os estudos houve constatação de eficácia da sibutramina, com perda de peso significativa, em média 5Kg; no entanto, os estudos sobre segurança ainda são controversos.

Um destes estudos utilizou como critério de inclusão pacientes de 18 e 55 anos de idade, com IMC maior que 30Kg/m². Os pacientes foram submetidos a uma dieta rígida de 220-800 Kcal diária no período de um mês. O estudo contou com 160 pacientes no período duplo-cego, onde destes, 82 (51%) receberam sibutramina e 78 (49%), receberam o placebo. Foram observados os seguintes resultados demonstrados na tabela 2, de perda de peso e medida: nos pacientes que utilizaram a sibutramina de 5,2Kg e no grupo placebo 0,5. Ao término do estudo houve perda de 5% do peso corporal para 86% dos pacientes tratados com sibutramina, e 55% para pacientes que receberam placebo, e houve perda de 10% do peso em 54% dos pacientes tratados com sibutramina e 23% dos pacientes que receberam placebos, e ainda a redução 20% do peso em 17% dos sujeitos que usaram placebo. Um mês depois do final do tratamento houve ganho de peso médio de 1,6Kg para os pacientes que receberam sibutramina e de 1,0Kg para os pacientes que receberam o placebo, depois de três meses foram observados ganho de peso médio de 4,3Kg para os indivíduos que receberam sibutramina e 2,3Kg para os indivíduos que receberam o placebo. Apesar de que não foram observadas elevações significativas, na pressão arterial sistêmica sistólica, no 6º mês foi observado um aumento de 1,5 mmHg no valor da PA sistêmica diastólica nos pacientes que usaram sibutramina e diminuição de 1,9 mmHg no grupo placebo. Foram relatados valor da FC nos 12 meses de estudos nos dois grupos observado através de eletrocardiograma, os valores foram de mais de 8 batimentos por minuto no grupo sibutramina e de mais de 1 batimento por minuto para o grupo placebo (APFELBAUM, 1999).

Parâmetros alterados	Sibutramina	Placebo
Perda de peso	5,2 Kg	0,5 Kg
PA diastólica	+1,5(±2,0) mmHg	-1,9(±2,0) mmHg
FC	+8(±11)BPM	+1(±9) BPM
Peso médio pós- tratamento (3 meses)	+1,6 Kg	+1,0 Kg
Peso médio pós- tratamento (6 meses)	+4,3 Kg	+2,3 Kg

Tabela 2 - Resultado do estudo de Apfelbaum (adaptado de APFELBAUM, 1999)

Outro estudo com objetivo de avaliar a eficácia e aceitação do tratamento da obesidade feito pela associação de sibutramina 10mg 1x/dia e orlistat 120mg 3x/dia, em conjunto com uma dieta baixa em calorias, e estímulos a pratica de exercícios físicos. Contou com 114 pacientes com excesso de peso ou obesos, com IMC em media 37,3 (27,8 a 54,3) em (52 homens e 62 mulheres). Alterações no peso, pressão arterial, freqüência cardíaca e reações adversas foram registradas por três meses com avaliação em (61) pacientes a cada 2 semanas, e por dois meses, em 72 pacientes também avaliação a cada duas semanas. Os resultados obtidos foram os seguintes: dos 72 pacientes avaliados nos dois primeiros meses, 42 pacientes foram retirados do estudo, 36 por não se adequarem ao estudo, e 6 por efeitos colaterais, a perda de peso foi de 7,1Kg do peso de origem de quando se iniciou o estudo. 62 pacientes perderam peso acima que 3% de seu peso inicial, 48 perderam 5% e 24 perderam 10%. Dos outros 61 pacientes avaliados no terceiro mês 11 pacientes foram tirados no ultimo mês, por não de adequarem ao tratamento, mas foram avaliados seus valores, o que resultou na perda de peso em media de 8,9Kg sendo que 53 pacientes perderam peso acima de 3% do peso inicial, 49 perderam 5% e 27 perderam 10%. 89 pacientes apresentaram reações adversas, como desconforto gastrointestinal, associados ao orlistat e outros associados a sibutramina. Não foram observadas alterações relevantes na freqüência cardíaca e na pressão arterial (HALPERN et al., 2000).

Um diferente ensaio foi controlado por placebos, utilizando sibutramina 10mg e 15mg, feito com pacientes entre 18 e 65 anos de idade com obesidade ou sobrepeso, diagnosticados com IMC de 27 a 40Kg/m² que não tiveram sucesso na redução de peso utilizados outros métodos. Em repouso, os pacientes

apresentavam 100 batimentos por minuto de frequência cardíaca e 100 mmHg ou menos de pressão arterial sistêmica sistólica. 464 pacientes completaram o estudo. Desses, dos 157 que foram submetidos ao placebo houve perda média de 1,6Kg, e 154 no grupo sibutramina de 10mg perderam em média 4,4Kg, e 153 pacientes no grupo sibutramina 15mg perderam 6,4Kg. Foi observado também diminuição dos valores do IMC 1,7Kg/m² para sibutramina 10mg, 2,4Kg/m² para sibutramina 15mg e 0,6Kg/m² para placebo. Pode se notar alterações também nos valores da relação, cintura, quadril houve redução de 0,4cm e 2,6cm, respectivamente no grupo placebo, 6,4 cm e 3,8 cm no grupo sibutramina 10mg e 7,4 cm e 5,2 cm no grupo sibutramina 15mg. Em relação ao placebo, foi notado aumento com relevância na pressão diastólica no grupo sibutramina 10mg e da frequência cardíaca no grupo sibutramina 15mg (SMITH; GOULDER, 2001).

McMahon, (2002) realizou um estudo duplo cego controlado por placebo, com duração de 52 semanas, que avaliou os resultados de sibutramina 20mg em indivíduos obesos com hipertensão arterial sistêmica, controlado por anti-hipertensivos da classe dos Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA). Foram selecionados pacientes com IMC de 27 a 40 Kg/m² com idade maior ou igual 18 anos de idade, 220 pacientes divididos em 2 grupos 146 para os que receberam sibutramina e 74 receberam placebo. Do grupo da sibutramina 84 terminaram o estudo e 36 do grupo placebo. Os pacientes que receberam sibutramina tiveram uma perda média de peso registrado em 4,5Kg e os pacientes que receberam o placebo apresentara 0,4Kg de perda de peso, notou-se diminuição da circunferência abdominal de 5,3cm nos que receberam sibutramina e 1,3 cm nos que receberam placebo. Apesar da perda de peso ter sido observada há 52 semanas, houve elevação de 3,8 mmHg na pressão arterial sistêmica sistólica para o grupo da sibutramina em comparação a 1,1 mmHg para o grupo placebo, já a diastólica houve elevação de 3,0 mmHg nos pacientes que usaram sibutramina e a que de 0,1 mmHg para os que usam placebo, e também elevação de 5,7 batimentos por minutos na FC para o grupo sibutramina, e queda de 0,3 batimentos por minutos em média relação ao placebo. No final do tratamento os pacientes, tiveram os valores menores na PAI sistólica de 4,3 mmHg, para os pacientes que usaram sibutramina e de 1,4 mmHg para o placebo e para a PA diastólica de 3,3 mmHg para os que usaram sibutramina e diminuição de 0,1 mmHg nos pacientes que usaram o

placebo, frequência cardíaca teve aumento de 5,6 batimentos por minuto para o grupo sibutramina, o grupo placebo não houve mais alterações desses níveis.

Rucker (2007) desenvolveu um estudo que objetivou analisar a eficácia de drogas antiobesidade na redução de peso e melhora da saúde geral. Foram revisados 30 estudos duplo cego randomizados com placebo, realizados com adultos (maiores que 18 anos), durante 1 ano ou mais. Desses 30 estudos 16 eram do orlistate (n 10631), 10 da sibutramina (n 2623) e 4 do rimonabanto (n 6365). Os estudos com a sibutramina tiveram diferentes critérios de inclusão: 3 foram com obesos portadores DM tipo II, 2 foram com obesos portadores de HA sistêmica controlada, 2 incluíram obesos da atenção primária e 3 incluíram obesos em processo de emagrecimento prévio. Em relação aos resultados do grupo placebo, obteve-se em média, perda de peso de 4,2 kg (3,6kg - 4,7kg) em 8 estudos ou 4,3% (3,7% a 5%) nos 10 estudos. A manutenção do peso foi 10-30% melhor em pacientes usando sibutramina que placebo (manutenção de 80 a 100% da perda de peso inicial). Houve redução do IMC, CC, triglicérides e aumento de HDL, mas as mudanças no perfil glicêmico e LDL foram irrisórias. Os efeitos adversos relatados foram: aumento da PA sistólica em 1,7mmHg em sete estudos, aumento da PA diastólica em 2,4 mmHg em 7 estudos; aumento da FC em 4,5 batimentos por minuto em 7 estudos. Além disso, cerca de 7 a 20% dos pacientes apresentar efeitos colaterais como; náuseas, insônia, boca seca ou constipação.

Em outro trabalho foi feita a análise de 487 prontuários de pacientes que utilizaram a terapia farmacológica para o tratamento de obesidade. Todos esses pacientes eram de uma clinica de endocrinologia de Maringá, Paraná e tinham entre 18 e 60 anos de idade. Dentre 487 prontuários foram escolhidos 62 prontuários onde 41 eram tratados com sibutramina e 21 tratados com sibutramina mais fluoxetina. A duração de tratamento foi de 2 a 4 meses. Para os pacientes que usam só a sibutramina 10mg no tratamento, no 2º mês houve perda de peso media de 4,9Kg, no 3º mês, 6,6Kg e no 4ºmês 9,6Kg. Já no grupo que usou a associação de sibutramina 10mg mais fluoxetina no 2º mês houve a perda de peso de 3,3Kg, no 3º mês 3,6 Kg, no 4º mês 1,7Kg (Tabela 3) (FERREIRA; GOMES 2009).

Tempo de tratamento	Sibutramina	Sibutramina + Fluoxetina
2° mes	Perda de 4,9 Kg	Perda de peso 3,3 Kg
3° mes	Perda de 6,6 Kg	Perda de 3,6 Kg
4° mes	Perda de 9,6 Kg	Perda de 1,7 Kg

Tabela 3 - Resultados do estudo de Ferreira e Gomes (adaptado de FERREIRA; GOMES 2009)

Guimarães et al. (2006) desenvolveu um estudo randomizado simples cego, com 35 pacientes com IMC maior que 30 Kg/m², com idade entre 18 e 51 anos, sendo que 38 eram mulheres e 4 eram homens. 6 meses antes, os pacientes foram submetidos ao tratamento da obesidade com diminuição da ingestão calórica, mas não observaram resultados satisfatórios; após essa etapa, foram divididos em 4 grupos, onde os pacientes de um grupo com 8 pacientes receberam sibutramina 15mg uma vez ao dia, outro com 9 pacientes receberam fluoxetina 60mg um vez por dia, o terceiro com 8 pacientes recebeu metformina 1,700mg por dia, e o quarto com 10 pacientes era o grupo controle que receberam placebo com 3 comprimidos por dia, duração do tratamento foi de 90 dias, onde era feita entrevista com os pacientes a cada semana. Os resultados foram: os pacientes que usaram fluoxetina tiveram diminuição média do IMC com 11,0% do peso de 10,0%, da circunferência abdominal de 11,0% e tecido adiposo 12,8%. Os pacientes com sibutramina houve diminuição média na circunferência abdominal de 7,9% e diminuição do tecido adiposo de 9,65%. O grupo que usou a metformina mostrou uma diminuição média do IMC de 4,03%, circunferência abdominal 6,92%. A fluoxetina e a sibutramina não apresentaram uma diminuição do peso corporal satisfatório, inúmeros estudos mostram que a partir de 5% de perda de peso em relação ao peso inicial já apresenta sinais de melhoras em alguns parâmetros fisiológico do indivíduo que possui algumas comorbidades, como HA, DM tipo II, entre outros. Em relação a circunferência abdominal, a média de perda obtida pela fluoxetina, sibutramina, metformina e placebo, foram superiores aos valores considerados de referência, que são de 102 cm para homens, e 88 cm para mulheres. O resultado da redução média dos valores de tecido adiposo, ficaram acima dos valores freqüentes recomendados de (20 a 30%), sendo que a fluoxetina obteve a redução mais significativa. A sibutramina promoveu o aumento de pressão arterial diastólico em média de 6,7%, o que não apresenta grande significado, mas que já pode ser considerado, um risco

ao indivíduo quanto ao uso discriminado. Em uma forma ampla, a metformina foi o medicamento com maior tolerabilidade, a sibutramina mostrou a diminuição de parâmetros antropocêntricos, mas o uso dessa droga deve ser cuidadoso, pois apresentou aumento da pressão arterial.

Em um estudo feito com pessoas de 18 a 65 anos de idade com valores de IMC de 30 a 45Kg/m², com duração de 18 meses, 94 pacientes receberam sibutramina 10mg e 95 placebo, destes pacientes que iniciaram o tratamento no grupo da sibutramina e 58 no grupo do placebo. Os resultados foram de 10,7Kg em média de perda de peso para o grupo da sibutramina e de 8,5Kg média para o grupo do placebo. Aqueles que terminaram o estudo apresentaram perda de peso de 12,3Kg em média no grupo que usava sibutramina e de 7,9Kg em média para o grupo placebo (MATHUS-VLIEGEN, 2005).

O estudo SCOUT foi um ensaio clínico com longa duração (5 anos), realizado em 16 países com 10.744 pacientes com idade maior que 55 anos, obesos, que apresentavam problemas cardiovasculares, DM tipo II, associada a outras doenças como; dislipidemia e HA, onde foi levado em consideração os efeitos do tratamento com sibutramina 10mg nesses pacientes. Logo na sexta semana já foram notados que os indivíduos com hipertensão arterial que não obtiveram redução da massa corpórea, incluindo também aqueles indivíduos que tiveram aumento do peso amostraram um aumento de 3,5 mmHg nos valores da pressão sistólica, e 1,5 mmHg nos valores da pressão diastólica (PAUMGARTTEN, 2011; FDA, 2010; BRASIL, 2011a).

5.6.5 - Efeitos Adversos

As reações adversas mais comuns decorrentes do uso da sibutramina são as decorrentes do estímulo do sistema nervoso central como: insônia, irritabilidade, agitação psicomotora, sudorese e do sistema nervoso simpático, que se caracteriza pelo aumento da pressão arterial, desencadeando taquicardia (HALPERN, 2000). Outros sintomas também relatados são: Dores de cabeça, boca seca, constipação, ansiedade, rinite, faringite, dor lombar, fraqueza, náusea, alterações do paladar, artralgia, dispesia, sinusite, palpitação, parestesia, delírio,

dificuldade de concentração, agravamento de hemorróidas, edema generalizado, edema periférico (ABBOTT, 2006, BRASIL 2011a; FIGUEROA; CASTANO, 2005).

5.6.6 - Interações Medicamentosas

O uso da sibutramina está contra indicado quando há uso concomitante com outras drogas como; as IMAO há menos de uma semana; drogas que exercem efeito sobre o sistema nervoso central, pois essa associação ainda não possui estudos que certifiquem sua segurança; medicamentos que inibem a recaptação de serotonina, pois podem ocasionar um conjunto de sintomas conhecidos como síndrome serotoninérgica, que tem caráter grave e raro; e com bebidas alcoólicas (ABBOTT, 2006).

Há estudos que relatam desenvolvimento de quadros de surtos psicóticos em pacientes que já usava sibutramina para o tratamento da obesidade e começaram a usar finasterida para queda de cabelo. Os autores acreditam que a finasterida tenha mais afinidade as isoesimas do grupo citocromo P450 que também metabolizam a sibutramina o que leva a uma maior concentração da sibutramina no organismo, ocasionando maior inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina elevando o nível de liberação de dopamina e esse aumento de neurotransmissores pode ter levado ao surto psicótico (SUCAR, et al. 2002).

5.6.7 - Riscos Associados ao Uso da Sibutramina

Nos últimos anos foram realizados estudos em que constataram vários riscos associados ao uso da sibutramina, sendo os principais em nível cardio e cérebro vascular, os quais são descritos abaixo. O mais relevante trabalho com relação a segurança da sibutramina é o SCOUT, um estudo pós-registro de longa duração sobre a segurança cardiovascular da sibutramina solicitado pela European Medicines Agency (EMA) ao laboratório farmacêutico ABBOTT, detentor do registro

do medicamento de referência, cujos resultados levaram à retirada da sibutramina do mercado europeu ainda no início de 2010 (WILLIAMS, 2010).

5.6.8 - Risco Cardiovascular

O estudo SCOUT foi um ensaio abrangente de caráter randômico, duplo-cego, placebo-controlado, realizado para verificar se a sibutramina oferece segurança e eficácia no tratamento da obesidade a longo prazo, em relação aos efeitos cardiovasculares (HEALTH CANADA, 2010a).

Os critérios de inclusão para a escolha de por volta de 10.000 pacientes que participaram do estudo foram a obesidade ou sobrepeso e que possuísem maior risco de episódios cardiovasculares. Desta forma, o estudo incluiu indivíduos com idade igual ou superior a 55 anos, com valores de IMC de 27 Kg/m² a 45 Kg/m² ou e 25 Kg/m² a 27 Kg/m², que deveriam apresentar além do excesso de peso alguma comorbidade associada como, DM tipo II, problemas cardiovasculares, HA sistêmica entre outros (FDA, 2010).

O grupo que recebeu o tratamento com a sibutramina foi observado por um período de seis anos. Os dados resultantes do SCOUT comprovaram um risco 16% maior de eventos cardiovasculares nos pacientes tratados com sibutramina do que os tratados com placebo, entre os eventos estão o infarto do miocárdio não-fatal, acidente vascular cerebral (AVC) não-fatal, parada cardíaca com ressuscitação ou morte cardiovascular (HEALTH CANADA, 2010a).

Membros do Serviço de Cardiologia de um hospital na Espanha relataram um caso de uma mulher com 39 anos de idade com hipertensão e utilizava como tratamento da hipertensão o *Candesartan* e concomitantemente iniciou o tratamento da obesidade com sibutramina. Logo quando começou o uso da sibutramina notou-se elevação dos valores da PA e palpitação. Após 12 dias a paciente deu entrada no hospital com dores retroesternal que irradiavam para o braço esquerdo, apresentando também sudorese. Foram feitos testes bioquímicos para avaliar os valores de creatina quinase e troponina I. A creatina quinase estava a 388 UI/l, onde o normal é de até 140 UI/l e a troponina I foi de 0,23 mg/ml onde o normal é de até 0,035 mg/ml, o que indica os valores bioquímicos de infarto do

miocárdio. Os exames de eletrocardiograma e ecocardiograma não apresentaram alterações, o mesmo ocorreu à angiografia coronária. Os autores afirmaram que pela pouca chance da HA por si só causar esse tipo de problema na faixa etária que a paciente se encontrava, concluíram que o uso da sibutramina estava relacionado com o infarto do miocárdio (GÓMEZ-BARRADO, et al. 2010).

Lemos Júnior, (2000) a fim de avaliar a eficácia da sibutramina como redutor de peso, bem como averiguar a inexistência de efeitos colaterais sobre o sistema nervoso central e aparelho cardiovascular, realizou um estudo envolvendo doze pacientes do sexo feminino, com IMC entre 30 e 35 e com idade de 28 a 35 anos. As pacientes receberam orientações sobre a alimentação e atividade física e foram tratadas com sibutramina, na dose de 10 mg ao dia pela manhã, sem adição de nenhum medicamento, num períodos de 3 meses. Após o período de observação alguns efeitos adversos foram notados, os mais comuns foram: dor de cabeça (33,3%), secura na boca (25%), vertigem (16,6%) e náuseas (16,6%). Os demais, como anorexia, constipação e parestesia, foram pouco valorizados pelas próprias pacientes e, portanto, não computados. Os dados hemodinâmicos não mostraram alterações significativas a nível clínico e estatístico, na PA sistólica e diastólica, e na frequência cardíaca não houve alteração significativa a nível clínico porém significativa a nível estatístico, no início do tratamento os valores eram de 75,41 +/- 7,3788 e no final eram de 77,5 +/- 6,3098. Os resultados deste estudo não evidenciaram efeitos significativos clínicos ou estatísticos na PA sistólica e diastólica. Não houve efeito clínico apreciável na FC, porém com efeito estatístico significativo.

Faria et al. (2002) realizaram um levantamento com 109 pacientes obesos ($30\text{kg/m}^2 < \text{IMC} < 50\text{kg/m}^2$), acompanhados no ambulatório de obesidade da Universidade Federal de São Paulo, 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. Concluíram que não houve interferência significativa nos níveis da PA, afirmando 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.

5.6.9 - Outros Riscos

Surto psicótico foi outro fator de risco levantado por um estudo de caso feito por médicos do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Chile, onde relataram que uma mulher de 42 anos que deu entrada no departamento com quadros psicóticos. A paciente não possuía doenças psiquiátricas, não era usuária de drogas ilícitas nem apresentava outras doenças de relevância, estava em tratamento de obesidade e depressão com a seguinte associação: sibutramina 15 mg/dia; sertralina 45mg/dia e clordiazepóxido 22,5 mg/dia. No decorrer do tratamento por volta de nove semanas, a paciente teve início de surtos psicóticos, com alucinações audíveis, síndrome de perseguição, episódio paranóico, irritabilidade entre outros. Após o diagnóstico a paciente foi tratada com queitiapina, um antipsicótico, e voltou ao seu estado de saúde normal. Os autores concluíram que apesar da sertralina apresentar surto psicóticos nos pacientes que fazem seu uso, descartaram esta hipótese, pois no caso da sertralina os episódios se manifestam logo nas primeiras semanas de seu uso. Este é o terceiro caso no país que associa o uso de sibutramina ao aparecimentos de eventos psicóticos, o que levanta a hipótese que a administração de sibutramina ou associações de outras drogas com a sibutramina aumente o risco de desenvolvimento de quadros psicóticos (FIGUEROA; CASTANO, 2005).

Um segundo estudo relatando um surto psicótico foi realizado por pesquisadores do Hospital Universitário da Faculdade do Rio Grande do Norte envolvendo a sibutramina com uma provável interação medicamentosa com finasterida. O surto psicótico foi apresentado por um paciente de sexo masculino, 30 anos, 92 Kg, que fazia uso de sibutramina 10 mg/dia para a redução de peso, prescrita por um endocrinologista, não apresentava histórico de doenças psiquiátricas, nem outras doenças relevantes. Após 8 semanas o paciente teve a perda de 20 Kg, durante esse tempo começou a utilizar a finasterida 1,0 mg/dia prescrita por um dermatologista para controlar a calvície. No decorrer de 15 dias o paciente começou a apresentar irritabilidade, hiperatividade, alucinações e delírios (SUCAR, et al. 2002).

O paciente chegou ao hospital e foi diagnosticado, e o surto psicótico foi justificado devido à interação medicamentosa dos dois medicamentos que

estavam sendo usados concomitantemente. As primeiras medidas que os médicos tomaram foi a retirada da sibutramina, houve leve melhora no 12º dias mas ainda persistiam sintomas como alucinações visuais ou auditivas em menor grau, estado de depressão, o que levou a retirada da finasterida, administração de 1,5 mg/da de risperidona e clonazepan 2 mg/dia, decorridos 30 dias o paciente já apresentava melhoras do surto, após um ano manteve o mesmo quadro pesando 76 Kg (SUCAR, et al. 2002).

5.7 - Outros Medicamentos para Tratamento da Obesidade

5.7.1 - Drogas Supressoras de Apetite (Anorexígenos)

As drogas catecolaminérgicas, com exceção do mazindol, são drogas derivadas do β -fenetilamina. As estruturas moleculares dessas drogas possuem certas semelhanças a substâncias do próprio organismo, como os neurotransmissores dopamina, noradrenalina e adrenalina (COUTINHO, 2006).

A anfepramona atua sobre o SNC inibindo o apetite do paciente e possui seu efeito terapêutico pela atuação sobre os neurônios dopaminérgicos, provocando a liberação de dopamina na fenda pré-sináptica mesmo administrada em doses consideradas terapêuticas (75mg), produz efeitos de psicoestimulações no SNC com alto potencial de promover casos de dependência e reações adversas grave como problemas cardiovasculares, agranulocitose e leucemia. O uso da amfepramona tem inúmeras contra-indicações, como nos estados de agitação, de anorexia, insônia, tendências suicidas, DM, doenças cardiovasculares (angina, hipertensão e arritmia), uso de IMAO, entre outros (BRASIL, 2011a).

O femproporex também possui efeito a nível de sistema nervoso central. Foi sintetizado a partir de modificações na estrutura das anfetaminas, com intuito de aumentar seu efeito anorexígeno e reduzir os efeitos colaterais e de dependência. Seu mecanismo de ação se baseia na ação sobre neurotransmissores; noradrenalina e dopamina, com ação nas vesículas pré-sinápticas, promovendo uma

maior liberação de noradrenalina e no caso da dopamina impedindo sua recaptação no hipotálamo lateral; outro mecanismo secundário é a capacidade de inibição da enzima monoamino oxidase, o que provoca um estímulo adrenérgico circulatório e respiratório (MARIZ, 2004). Apesar da modificação sofrida na estrutura do femproporex, não houve resultados satisfatórios na diminuição de seus efeitos colaterais e os pacientes tratados demonstraram crises cardiovasculares, neurológicas, problemas hepáticos, delírios, dislipidemia entre outros. (BRASIL, 2011a)

Diferentes dos demais catecolaminérgicos, o mazindol não é derivado do anel anfetaminico, sendo considerado um imidazoisoindol. Seu mecanismo de ação ocorre através da inibição da recaptação da serotonina e noradrenalina, além de inibição da dopamina. O mazindol possui o efeito no centro da alimentação no hipotálamo, ocorrendo então diminuição do apetite, diminuição da absorção da glicose e diminuição da secreção gástrica e da insulina. Apesar de apresentar resultado positivo na perda de peso a curto prazo, não há muitas informações sobre o mazindol acerca de sua segurança e eficácia, pois não são encontrados estudos de fase 3, devido a desistência dos pacientes em razão dos efeitos adversos que levaram cerca de 6 a 18% a deixarem os estudos. Os principais efeitos são: insônia, euforia, dores de cabeça, tontura, náuseas, palpitação, taquicardia e aumento da pressão arterial (BRASIL, 2006).

Em outubro de 2011, a ANVISA cancelou o registro dos medicamentos à base de anfepramona, femproporex e manzindol, a exemplo dos Estados Unidos e Europa. A justificativa apresentada pela ANVISA foram as graves reações adversas, às importantes contra-indicações, ao risco de dependência e abuso, e ainda a ausência de estudos clínicos com padrão de qualidade regulatório que comprove sua eficácia e segurança (BRASIL, 2011b; BRASIL, 2011a).

5.7.2 - Drogas Serotoninérgicas

Dentre as drogas serotoninérgicas, a fluoxetina e sertralina são as principais representantes da classe. Esses medicamentos têm como mecanismo de ação a inibição da recaptação de serotonina (5-HT). Inicialmente, os inibidores

seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) são utilizados para o tratamento de depressão, ansiedade e bulimia nervosa. Para promover a perda de peso não é utilizado formalmente, porém há estudos que demonstraram que seus efeitos na redução de peso a curto prazo são bastante significativos (GUIMARÃES et al., 2006).

A adoção de ISRS é indicada principalmente para pacientes obesos deprimidos, bulímicos e com compulsão alimentar. Seus efeitos colaterais são raros e sutis, geralmente são; irritabilidade, dificuldade de concentração e mudanças no sono. O uso prolongado após 6 a 9 meses, tem apresentado uma média de perda de peso insatisfatória (MARQUEZINE; FREIRE, 2007).

5.7.3 - Inibidores da Digestão de Gordura

O orlistate atualmente é o único representante da classe dos inibidores da lipase aprovado para uso no tratamento da obesidade. Sua ação ocorre através da ligação com lípases pancreáticas, diminuindo a absorção de gordura ingerida na alimentação em 30% (COUTINHO, 2009).

Por não ser absorvido, esse medicamento não provoca efeitos a níveis sistêmicos do organismo, contudo não apresenta efeitos na compulsão alimentar, pois essa é de caráter central. Como o orlistate age no sistema gastrointestinal, também não promove alteração da biotransformação de outras drogas (VASQUES, et al. 2004).

Os principais efeitos colaterais observados são: diarreia, cólicas, flatulência e incontinência fecal, principalmente quando o paciente persiste em uma dieta gordurosa (COUTINHO, 2009).

5.7.4 - Agentes Termogênicos

Drogas termogênicas são aquelas utilizadas para aumentar os gastos energéticos. Os primeiros agentes termogênicos eram os hormônios tireoidianos, os

quais atualmente não são aplicados para o tratamento da obesidade (MANCINI; HALPERN, 2006)

A efedrina e a fenilpropanolamina são agonistas adrenérgicos com ação estimuladora do sistema nervoso simpático, que promovem maior gasto energético. Quando usados em combinação a algumas metilxantinas (como a cafeína, teofilina e aminofilina) ou aspirinas, promove maior perda de peso (MANCINI; HALPERN, 2006).

5.8 - Ações Regulatórias Mundiais e Nacionais dos Medicamentos a Base de Sibutramina

As substâncias psicotrópicas anorexígenas possuem elevado risco sanitário relacionado principalmente ao consumo indiscriminado, sendo necessária a efetivação de medidas regulatórias que possibilitem o seu uso seguro. Desta forma, são estabelecidas medidas de controle sanitário da fabricação, comércio, dispensação e uso de medicamentos à base de medicamentos com potencial de abuso.

No Brasil, a sibutramina está incluída na Portaria 344/98, regulamento técnico sobre medicamentos sujeitos a controle especial. A dispensação de medicamentos à base de sibutramina é feita mediante a apresentação de notificação de receita B2, sendo estabelecida uma dose diária recomendada para cada prescrição e tempo máximo de tratamento de 30 dias. Essas últimas restrições aconteceram nos últimos dois anos, acompanhando uma tendência mundial que impõe regras mais rígidas e até mesmo proíbe a comercialização de substâncias psicotrópicas anorexígenas, questionando a eficácia e segurança do seu uso. (BRASIL, 1998, BRASIL, 2011b).

As ações regulatórias restritivas da sibutramina tiveram início quando a EMA promoveu a primeira revisão da segurança deste medicamento, em 1999. Logo após, no início do ano de 2002, seu uso foi suspenso pelo órgão regulador Italiano e poucos meses depois foi impedida também sua reintegração comercial neste país. No Canadá a *Health Canada*, autoridade de normas regulatórias, em 2007 passou a indicar aos pacientes usuários deste fármaco, a averiguação constante da PA

durante o primeiro trimestre do tratamento. A EMA, com receio de a sibutramina causar possíveis danos cardiovasculares requisitou à empresa responsável pela fabricação, Abbott, um ensaio de verificação do risco do uso deste medicamento em pacientes obesos com histórico de episódios cardiovasculares – o estudo SCOUT- em contrapartida sua comercialização estaria liberada. Em 2009 foi feita uma comunicação dos resultados prévios do estudo pelo *Food and Drug Administration* (FDA) (BRASIL, 2011a).

Em janeiro de 2010 a EMA suspendeu o registro da Sibutramina, decorrente da deficiência da segurança e possíveis riscos, restando na Europa apenas o Orlistat como medicamento para o tratamento da crescente obesidade. Embora as evidências corroborem que a perda de peso diminui a mortalidade e morbidade ligadas a doenças cardiovasculares, se tornando assim uma justificativa para o tratamento não farmacológico ou/e farmacológico da obesidade, uma análise prévia do estudo SCOUT realizada pelo *Comittee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) demonstra que a sibutramina eleva a morbidade e mortalidade através de doenças cardiovasculares (WILLIAMS, 2010; EMA, 2010).

O estudo comprovou que apesar do resultado anual esperado de eventos do grupo controle fosse de 2%, 10% deste grupo foram vítimas de danos cardiovasculares não fatais e fatais, já os pacientes em tratamento com Sibutramina obtiveram índices de complicações cardiovasculares de 11,4%, entre os males sofridos a isquemia do miocárdio ou AVC não fatal, afetaram 70 pacientes de um total de 10.000, resultado suficiente para a justificativa da retirada deste medicamento da Europa (WILLIAMS, 2010).

Após a conclusão do estudo SCOUT, o FDA solicitou à Abbott que retirasse voluntariamente o Meridia (Nome comercial da Sibutramina) do mercado norte americano. A justificativa de acordo com o resultado do estudo foi o aumento de 16% no risco de episódios cardiovasculares em comparação com o grupo controle que utilizou placebo, além da perda de peso pelos usuários do medicamento ter sido irrisória levando então à interpretação que risco de qualquer evento cardiovascular ultrapassava qualquer benefício ocasionado pela droga em relação à pequena perda de peso (FDA, 2010).

No Canadá a interrupção voluntária da sibutramina se deu através da emissão de uma carta do Abbott Laboratories explicando que depois de uma discussão com a Health Canada sobre o potencial cardiopatológico deste

medicamento, ficou decidido que em outubro de 2010 o mesmo seria retirado do mercado com base nos resultados do estudo SCOUT (HEALTH CANADA, 2010b).

Na sequência de discussões entre a *Therapeutic Goods Administration* (TGA) e a Abbott, ficou decidido que o fornecimento de sibutramina ficará suspenso a contar a data de 09 de outubro de 2010 pelos mesmos motivos que o FDA e o EMA (TGA, 2010).

Em março de 2010 a *Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas* (DIGEMID), comunicou a suspensão do registro de comercialização da Sibutramina no Peru, sendo este cancelamento realizado a partir das considerações da EMA, baseadas no estudo SCOUT (PINTO; MANRIQUE. 2010).

No Brasil, a ANVISA emitiu um alerta em 2002 no site em forma de carta aos profissionais da área, que continha a informação da suspensão italiana da sibutramina (BRASIL, 2011a).

Em 15 de Junho de 2009 a Diretoria Colegiada da Agência de Vigilância Sanitária anunciou a atualização do Anexo I Portaria Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde (SVS/MS) nº. 344, de 12 de maio de 1998 que dispunha sobre a Lista de Substâncias entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras Sob Controle Especial. Esta resolução incluiu a Sibutramina na Lista de Outras Substâncias Sujeitas a Controle Especial, com prescrição em receita de controle especial em duas vias, enquanto os medicamentos da Lista de Substâncias Psicotrópicas Anorexígenos como a Anfepramona, o Femproporex e o Mazindol ficaram sujeitos a notificação de receita B2 (BRASIL, 2009).

A Gerencia de Farmacovigilância (GFARM) publicou um alerta SVS/Anvisa/Nugiv/Gfarm com as recentes contra-indicações de uso da sibutramina no Brasil. O debate entre a Diretoria Colegiada (DICOL) e a Anvisa em fevereiro de 2010 aumentou as restrições ao seu comércio, com na passagem da substância para a Lista B2 da Portaria 344/98, e passando a ser dispensada mediante notificação de receita B2. A Anvisa ainda publicou em julho de 2010 a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 25/2010 a respeito da modificação da prescrição, com dosagem diária máxima no valor de 15/mg a fim de promover o uso racional da droga (BRASIL, 2011a).

A partir de 04 de Outubro de 2011 a ANVISA proibiu a fabricação, importação, exportação e dispensação de quaisquer medicamentos que contivessem os anorexígenos: Anfepramona, Femproporex, Mazindol e seus sais e

isômeros. A sibutramina permanece como o único anorexígeno disponível no Brasil, e as empresas detentoras do registro dos medicamentos à base dessa substância terão um prazo de 60 (sessenta) dias, a contar da publicação da Resolução, para apresentarem à área de farmacovigilância da ANVISA um Plano de Minimização de Risco relacionado ao uso desses medicamentos, prevendo as condições para o monitoramento efetivo da segurança do produto por um período de 12 (doze) meses (BRASIL, 2011b).

Apesar de manter o registro da sibutramina, aumentaram as exigências Sibutramina quanto à prescrição, com o surgimento do o Termo de Responsabilidade do Prescritor em três vias, contendo informações a respeito da eficácia, dos riscos, da segurança, da indicação e das contra-indicações da Sibutramina. O farmacêutico é um dos profissionais encarregado à de notificar a ANVISA o aparecimento de possíveis efeitos adversos através do sistema NOTIVISA (BRASIL, 2011b).

6 - CONCLUSÃO

- Os efeitos adversos importantes, a restrição de uso em pacientes hipertensos e a ausência de dados de segurança do seu uso a longo prazo devem ser levados em consideração quando da sua escolha como tratamento farmacológico da obesidade.

- Apesar de promissores, os diversos estudos relacionados neste trabalho com relação ao tratamento farmacológico da obesidade, especialmente com relação à sibutramina, apresentam resultados negativos que comprometem seu uso em longo prazo como droga antiobesidade.

- O tratamento dietético e a mudança de estilo de vida ainda são as medidas mais eficazes e essenciais no controle e perda de peso, mesmo quando se opta pelo tratamento farmacológico e cirúrgico da obesidade.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBOTT. **Reductil**. Rio de Janeiro, 2006. 1 f. Bula.

ABESO. **Diretrizes brasileiras de obesidade**. 3ª ed. 83p. São Paulo 2009.

ABESO. **Atualização das Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da Obesidade e do Sobrepeso**. Edição Especial, 15p. 2010.

ALTERIO, A. A. et al. Interação da digestão diária de chá verde (*Canellia sinesis*) no metabolismo celular e na célula adiposa promovendo emagrecimento. **Revista brasileira de obesidade e emagrecimento**, v.1, n.3, p.27-37, 2007.

APFELBAUM, M. et al. Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie-diet: a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine. **Am. J. Med.**, v.106, n.2, p.179-184, 1999.

BRASIL. **Portaria N.º 344, DE 12 DE MAIO DE 1998**. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, em 19 de maio de 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção a Saúde. **Caderno de Atenção Básica Obesidade**. nº12. Brasília DF, 110p. 2006.

BRASIL. **RDC nº40 de 15 de julho de 2009**. Dispõe sobre a atualização do Anexo I, Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial, da Portaria SVS/MS nº. 344, de 12 de maio de 1998. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, nº 134, p. 16 quinta-feira, 16 de julho de 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Nota técnica sobre eficácia e segurança dos medicamentos inibidores de apetite**. Brasília, 89p, 2011a.

BRASIL. **RDC nº 52 de 10 de outubro de 2011**. Determina a proibição do uso das substâncias anfepramona, femproporex e mazindol, seus sais e isômeros, bem como intermediários constantes da Lista B2 da Portaria SVS/MS nº 344/98* e Resolução RDC nº 58/2007. A RDC estabeleceu ainda maior rigor no controle da substância "sibutramina" da Lista B2, acima mencionada. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, nº 195, p.55, segunda feira 10 de outubro de 2011b.

CARNEIRO, M. F. G.; GERRA JÚNIOR, A. A.; ACÚRCIO, R. A. Prescrição, dispensação e regulação do consumo de psicotrópicos anorexígenos em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 24, n. 8, p.1763-1772, 2008.

CORRÊA, L. L.; PLATT, M. W.; CARRARO, L.; MOREIRA, R. O.; FARIA JÚNIOR, R.; GODOY-MATOS, A. F.; MEIRELLES, R. M. R.; PÓVOA, L. C.; APPOLINÁRIO, J. C.; COUTINHO, W. F. Avaliação do efeito da sibutramina sobre a saciedade por escala visual analógica em adolescente obesos. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** v.49, n.2, p.286-290. 2005.

COUTINHO, W. Avaliação e tratamento da compulsão alimentar no paciente obeso. **Einstein**, Supl 1, p.49-52, 2006.

COUTINHO, W. The first decade of sibutramine and orlistat: a reappraisal of their expanding roles in the treatment of obesity and associated conditions. **Rev. Bras. Endocrinol. Metab.** São Paulo, v. 53, n. 2, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302009000200018>.> Acesso em: 18 de Nov. 2011.

CARVALHO, K. M. B.; DUTRA, E. S.; ARAÚJO, M. S. M. Obesidade e síndrome metabólica In: CUPPARRI, L. **Nutrição nas doenças crônicas não-transmissíveis**. Barueri: Manole, 2009. Cap. 3, p.71-142.

DEF, **Dicionário de Especialidades Farmaceuticas**. Rio de Janeiro: Publicações Científicas, 39 ed. 850p. 2010.

EMA, European Medicines Agency. **Questions and answers on the suspension of medicines containing sibutramin**, 2010. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Sibutramine_107/WC500094238.pdf> Acesso em: 25 de Out. 2011.

FARIA, A. N.; RIBEIRO FILHO, F. F.; LERÁRIO, D. D. G.; KOJLMANN, N.; FERREIRA, S. R. G.; ZANELLA, M. T. Efeitos da sibutramina no tratamento da obesidade em pacientes com hipertensão arterial. **Arq. Bras. Cardiol.** V.78, n.2, p.172-175, 2002.

FDA, Food na Drug Administration. **Memorandum to the File NDA 20-632 Meridia (sibutramine hydrochloride monohydrate)**, 2010. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM228795.pdf>> Acesso em: 17 de Nov. 2011.

FERNANDES, F. et al. Diretrizes para cardiologistas sobre excesso de peso e doença cardiovascular dos departamentos de aterosclerose, cardiologia clínica e FUNCOR da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.78, supl.01, 2002.

FERREIRA, L.; GOMES, E. Estudo sobre a eficácia do uso de inibidores da recaptação da serotonina de norepinefrina e serotonina no tratamento da obesidade. **Rev. Saúde e Pesquisa**, v.2, n.3, p.363-369, 2009.

FIGUEROA, C. R. A.; CASTANO C, C. Episodio maníaco asociado al uso de sibutraminne : Report de um nuevo caso. **Rev. Méd. Chile**, v.136, n.5, 2005. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872008000500019> > Acesso em: 18 de Out. 2011.

GÓMEZ-BARRADO, J. J.; TURÉGANO, S.; VARGAS, F. J. G.; PORRAS, Y. Síndrome coronário agudo em mujer joven tratada com sibutramina. **Rev. Esp. Cardiol.** v. 63, n.02, p.243-244, 2010.

GOODMAN, L. S. et al. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11ª ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 2006. 1821.

GUIMARÃES, C.; PEREIRA, L. R. L.; IUCIF JÚNIOR, N.;CESARINO, J.; ALMEIDA, C. A. N.; CARVALHO, D.; QUEIROZ, R. Tolerability and effectiveness of fluoxetine, metformin and sibutramine in reducing anthropometric and metabolic parameters in obese patients. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v.50, n.6, 2006.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 10ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 2002. p. 973.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 11ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 2006. p.1115.

HALPERN, A.; MANCINI, M. C. Obesidade. **Jovem Médico**, 1: 58-65 1999.

HALPERN, A.; MONEGAGLIA, A. B.; OLIVIA, A. B. G.; BEYRUTI, M.; HALPERN, Z. S. C; MANCINI, M. C. Experiência clínica com o uso conjunto de sibutramina e orlistat em pacientes obesos. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** v. 44, n. 1, 2000.

HEALTH CANADA. **Abbott Laboratories Voluntarily Withdraws Weight-loss Drug Sibutramine (Meridia®) from the Canadian Market**, 2010a. Disponível em: <http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2010/2010_169-eng.php> Acesso em: 17 Nov. 2011.

HEALTH CANADA. **Meridia (sibutramine) Capsules - Voluntary Withdrawal from the Canadian Market - For Health Professionals**, 2010b. Disponível em: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2010/meridia_hpc-cps-eng.php>. Acesso em: 17 de Nov. 2011.

IEZZI, D. D.; COZER, C. O. Considerações sobre o diagnóstico e tratamento da obesidade. **Revista Racine**, v.118, p.26-30. 2010.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa de orçamento familiares 2008/2009**. Rio de Janeiro 2010. Disponível em <<http://www.ibge.gov.br>> Acesso em 01 de Dez. 2011.

KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F. F. A. C.; CUNHA, B. C. A. **Dicionário terapêutico Guanabara**. Edição, 2007/2008. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. 628 p.

KUMAR, V.; ABBAS, A.K.; FAUSTO, N.; ASTER, J. C. Doenças ambientais e nutricionais. **Robbins: Patologia Básica**. 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier 2008, Cap.8, p.305-348.

LEMONS JUNIOR, H. P. Estudo da eficácia e tolerabilidade da sibutramina em pacientes obesos. **Acta Medica Misericordiae**, v. 03, n.02, p.68-71, 2000. Disponível em: http://www.actamedica.org.br/noticia.asp?codigo=157&COD_MENU=89

VALDELAMAR, L.; RODRÍGUEZ, M.; BERMÚDEZ, V.; LEAL, E.; BERMÚDEZ, F.; CABRERA, M.; MENGUAL, E.; SILVA, C.; AMELL, A.; TOLEDO, A. Tratamiento farmacológico de la obesidad: presente, pasado y futuro. **AVFT**, vol. 26, n. 01 Caracas, 2007.

MANCINI, M. C.; HALPERN, A. Tratamento Farmacológico da Obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, vol 46, nº 5, p. 497-513, 2002.

MANCINI, M. C.; HALPERN, A. Pharmacological treatment of obesity. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 50, n. 2, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302006000200024&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 02 de Nov. 2011.

MARIZ, S. R. Aspectos toxicológicos do femproporex. **Rev. Bras. Toxicol**, v.17, n.1, p.39-47, 2004.

MARQUES-LOPES, I.; MARTI, A.; MORENO-ALIAGA, M. G.; MARTINEZ, A. Aspectos genéticos da obesidade. **Rev. Nutr.**, v.17, n.3, p.327-328, 2004.

MARQUEZINE, G. F.; FREIRE, D. S. Obesidade e síndrome metabólica. In: CAVALCANTI, E. F. A.; MARTINS, H. S. **Clínica Médica: dos sinais e sintomas ao diagnóstico e tratamento**. Barueri: Manole 2007. cap.76, p.663-673.

MATHUS-VLIEGEN, E. M. H. Long-term maintenance of weight loss with sibitramine in a GP setting following a specialist guided very-low-calorie-diet: a double-blind placebo-controlled, parallel group study. **Eur. J. Clin. Nutr.** 2005. V.59, n.1, p.31-39.

MCPMAHON, F. et al. Sibutramine is safe and effective for weight loss in obese patients whose hypertension is well controlled with angiotensin-converting enzyme inhibitors. **J. Hum. Hypertens**, v.16, n.5, p. 5-11, 2002.

ELSE, T.; HAMMER, G. D.; LINGAPPA, V. R. Distúrbios do hipotálamo e da hipófise. In: MCPHEE, S. J.; GANONG, W. F. **Fisiopatologia da doença: Uma introdução à medicina clínica**. 5 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill 2007, cap.19, p.463-482.

MENEZES, C. A.; RIO-SANTOS, F.; SANTOS, A. M. B.; SOUZA, M. E. A.; DI PIETRO, G. Efeito da sibutramina na redução de peso e no perfil metabólico em indivíduos obesos de uma população brasileira. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v.31, n.3, p.159-164, 2010.

NONINO-BORGES, C. B.; BORGES, R. M.; SANTOS, J. E.. Tratamento clínico da obesidade. **Medicina**, Ribeirão Preto, v.39, n.2, p.246-252, 2006.

PAUMGARTTEN, F. J. R. Tratamento farmacológico da obesidade: a perspectiva da saúde pública. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n.3, p.:404-405, 2011.

PINTO, A. F. **Análise da segurança e da efetividade do balão intragástrico em pacientes com obesidade**: Revisão sistemática e metanálise. 2007. 133f. Tese

(Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Medicina Interna e Terapêutica.

PINTO, M. E.; MANRIQUE, H. A. Retiro de sibutramine por riesgo de enfermedad cardiovascular. **Rev. Peru Med Exp. Salud Publica**, v.27, n.3, 2010. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1590/S1726-46342010000300032>> acesso em 17 Set. 2011.

RANG. H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J. Obesidade. **Farmacologia**. 6 ed. Elsevier, 2007. Cap. 27, p. 410-419.

RODRIGUES, A.; SAMPAIO, A.; GULARTE, C.; VIDAL, D.; PEREIRA, L.; BASTIANELLO, J.; MATTUS, K. M.; SANTOS, V.; COLOMÉ, J. S.; COSTENARO, R. J. S. **Medicamentos para emagrecimento**: uma revisão bibliográfica. Trabalho apresentado a 3ª Jornada Interdisciplinar em Saúde. Promovendo Saúde na Contemporaneidade: desafios de pesquisa, ensino e extensão Santa Maria, RS, 2010.

RUCKER, D.; PADWAL, R.; LI, S. K.; CURIONI, C.; LAU, D. C. W. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. **BMJ**, ONLINE FIRST, p. 3-10, 2007. Disponível em: <<http://www.bmj.com/content/335/7631/1194.full>> Acesso em 03 Dez. de 2011.

SILVA, P. **Farmacologia**. 7ª ed. Rio de Janeiro Guanabara Koogan, 2006. 1369p.

SILVA, P. **Farmacologia**. 8ª ed. Rio de Janeiro Guanabara Koogan, 2010. 1325p.

SILVEIRA, L. A. G. **Correlação entre obesidade e diabetes tipo 2**. [s. l.], Pós Graduação latu-sensu fisiologia do exercício e avaliação morfofuncional Universidade Gama Filho, 7f. [s. d.].

SMITH, I. G; GOULDER, M. A. Randomized placebo-controlled trial of long-term treatment with sibutramine in mild to moderate obesity. **J. Fam. Pract.**.v.50, n.6, p.505-512, 2001.

SUCAR, D. D.; SOUGEY, E. B., BRADÃO NETO, J. Surto psicótico pela possível interação medicamentosa de sibutramina com finasterida. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v.24, n.1, p.30-33, 2002.

TGA, Therapeutic Goods Administration. Sibutramine. **(Reductil) - withdrawal in Australia**, 2010. Disponível em: <<http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-sibutramine-101008.htm>> Acesso em 17 de Nov. 2011.

USP-DI. *Drug Information for the Health Care Professional*. 25^a ed. Greenwood Village: Thompson Micromedex, v. 1, 2005. P. 2644-48.

VASQUES, F.; MARTINS, F. C.; AZEVEDO, A. P. Aspectos psiquiátricos do tratamento da obesidade. **Rev. Psiq. Clin.** v.31, n.4, p.195-198, 2004.

WILLIAMS, G. Retirada da sibutramina na Europa. **BMJ**, Porto Alegre, v. 3, n. 23, p. 132, 2010.