

Orlistat e sibutramina: bons coadjuvantes para perda e manutenção de peso?

Orlistat and sibutramine: good aid for loss and maintenance of weight?

Orlistat y sibutramina: buena ayuda para la pérdida y el mantenimiento del peso?

**Renata costa Fortes¹, Norma Gonzaga Guimarães², Adriana Haack³, Andréia Araujo Lima Torres⁴,
Kênia Mara Baiocchi Carvalho⁵**

Resumo

A obesidade é uma condição clínica grave que necessita de tratamento adequado, objetivando a manutenção de um peso saudável e redução dos riscos à saúde. O maior desafio consiste em evitar que o paciente recupere o peso inicial e as morbidades que o levaram a procurar um tratamento. Para controlar a obesidade como uma condição crônica, os agentes farmacológicos, associados ao tratamento dietético, estímulo à atividade física e à terapia comportamental, têm sido utilizados na tentativa de melhorar a resposta dos pacientes em longo prazo. O orlistat e a sibutramina são as drogas atualmente aprovadas para uso prolongado no tratamento da obesidade. Esta revisão objetiva discutir a avaliação dos efeitos destes medicamentos no tratamento global da obesidade. (Rev Bras Nutr Clin 2006; 21(3):244-51)

UNITERMOS: obesidade, tratamento farmacológico, sibutramina, orlistat, perda de peso.

Abstract

Obesity is a serious clinical condition requiring appropriate treatment aiming health weight maintenance and health risks reduction. The greatest challenge consists of avoiding weight recovering and the morbidities that led the patient to seek for treatment. To control obesity as a chronic condition, pharmacological agents associated to diet, physical activity and behavioral therapy have been used as an attempt to improve patients' responses on the long run. Orlistat and sibutramine are the drugs approved for long-term use. This review sets out to discuss the evaluation of these medicaments effects on obesity global treatment. (Rev Bras Nutr Clin 2006; 21(3):244-51)

KEYWORDS: obesity, pharmacological treatment, sibutramine, orlistat, weight loss.

Resumen

La obesidad es una condición clínica grave que necesita tratamiento adecuado, teniendo como objetivo, el mantenimiento de un peso saludable y reducción de los riesgos a la salud. El mayor desafío consiste en evitar que el paciente recupere el peso inicial y las morbididades que lo llevaron a buscar un tratamiento. Para controlar la obesidad como una condición crónica, los agentes farmacológicos, asociados al tratamiento dietético, estímulo hacia la actividad física y a la terapia comportamental, han sido utilizados en el intento de mejorar la respuesta de los pacientes a largo plazo. El orlistat y la sibutramina son las drogas actualmente aprobadas para el uso prolongado en el tratamiento de la obesidad. Esta revisión tiene en vista discutir la evaluación de los efectos de dichos medicamentos en el tratamiento global de la obesidad. (Rev Bras Nutr Clin 2006; 21(3):244-51)

UNITÉRMINOS: obesidad, tratamiento farmacológico, sibutramina, orlistat, pérdida de peso.

1. Mestranda em Nutrição Humana da Universidade de Brasília, Professora de Nutrição da Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires, Especialista em Nutrição Clínica e Terapêutica Nutricional, Nutricionista da Secretaria de Saúde do DF.

2. Mestranda em Nutrição Humana da Universidade de Brasília, Professora do Curso de Nutrição da Universidade Católica de Brasília, Especialista em Nutrição Humana, Nutricionista da Secretaria de Estado de Saúde do DF.

3. Mestranda em Nutrição Humana da Universidade de Brasília, Especialista em Saúde Coletiva, Nutricionista-Chefe do NND/HRBz da Secretaria de Estado de Saúde do DF.

4. Mestranda em Nutrição Humana da Universidade de Brasília, Professora do Curso de Nutrição das Faculdades Integradas da Terra de Brasília, Especialista em Nutrição Clínica pela Secretaria de Estado de Saúde do DF.

5. Professora Adjunta do Departamento de Nutrição da Universidade de Brasília.

Endereço para correspondência: Renata Costa Fortes. QI 14. CJJ. CS 26. Guará I - DF. CEP: 71015-100 - E-mail: renatacfortes@yahoo.com.br

Submissão: 4 de junho de 2006

Aceito para publicação: 2 de setembro de 2006

Introdução

A obesidade é uma doença crônica ¹, considerada um dos maiores problemas de saúde pública nos Estados Unidos e na Europa, atingindo mundialmente proporções epidêmicas ². Estatísticas do *National Health and Nutrition Examination Survey* indicam que a prevalência da obesidade aumentou de 22,9% em 1994 para 30,5% em 1999 a 2000 ³ e que, atualmente, existem no mundo 250 milhões de obesos, podendo chegar a 300 milhões no ano de 2025 ⁴.

No Brasil, dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) ⁵, revelam que, entre os homens, o sobrepeso duplicou (de 18,6% para 41%) e a obesidade triplicou (de 2,8% para 8,8%), no período de 1974 a 2003, enquanto que, entre as mulheres, o sobrepeso e a obesidade aumentaram quase 50% de 1974 a 1989 e mantiveram-se estáveis entre 1989 e 2003 (40% com sobrepeso e 13,1% com obesidade) (figura 1), exceto na região nordeste que vem aumentando significativamente.

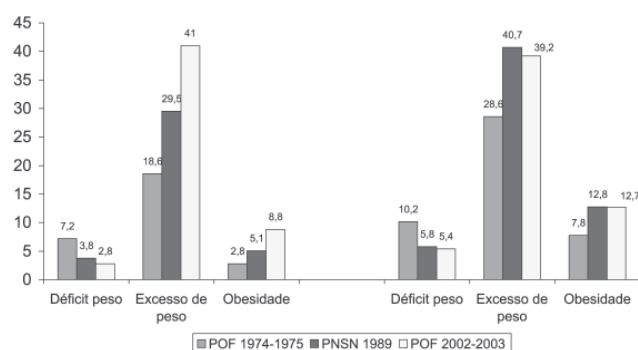


Figura 1 - Prevalência de déficit de peso, excesso de peso na população com 20 ou mais anos de idade, por sexo, no Brasil – períodos 1974-1975, 1989, 2002-2003.⁵

A obesidade é um fator predisponente para diversas enfermidades, tais como: câncer, calculose biliar, doenças respiratórias e ósteo-articulares ², hipertensão arterial, dislipidemia, resistência à insulina, diabetes, além de estar associada a efeito negativo na saúde reprodutiva ^{6,7}.

Existe também uma considerável morbidez psicológica que está relacionada à discriminação do indivíduo obeso, favorecendo o aparecimento de quadros depressivos que culminam com a redução da auto-estima, das perspectivas de relacionamento social. Todos estes aspectos psico-emocionais podem ser identificados como causadores ou retroalimentadores de sua condição de obeso juntamente com uma condição clínica e educacional alterada ⁸.

O tratamento da obesidade é de suma importância e deve objetivar a melhoria do bem-estar e da saúde metabólica do indivíduo, reduzindo significativamente os riscos de morbimortalidade ⁹. Para tanto, o indivíduo obeso deve ser avaliado profundamente, em relação a erros alimentares, práticas de atividade física, presença de sintomas depressivos e de complicações ou doenças associadas à obesidade ¹.

A implementação de um plano dietoterápico hiponegético aliado ao aumento da atividade física e educação nutricional constituem o tratamento convencional da obe-

sidade. O insucesso dessas medidas, principalmente quanto à manutenção dos resultados, tem enfatizado a necessidade de recursos terapêuticos coadjuvantes que favoreçam o balanço energético pretendido. Tais recursos correspondem principalmente à farmacoterapia ¹ e à cirurgia bariátrica ¹⁰.

O tratamento farmacológico da obesidade poderá ser indicado quando o indivíduo possuir um Índice de Massa Corpórea (IMC) > 30 kg/m² ou IMC > 25 kg/m² associado a doenças relacionadas ao excesso de peso, em situações nas quais o tratamento com dieta, exercício ou aumento da atividade física e modificações comportamentais não obtêm resultados satisfatórios e significantes ^{1,11}.

Evidências científicas demonstram que o sucesso no tratamento da obesidade está associado a perdas ponderais na ordem de 5% a 10%. Tal emagrecimento pode melhorar significativamente os níveis de pressão arterial, o número de apnéias e hipopnéias durante o sono e o controle do diabetes e da dislipidemia ^{9,12}. Da mesma forma, o tratamento da obesidade associado à farmacoterapia terá a mesma meta para perda ponderal e parâmetros metabólicos.

É imprescindível o conhecimento das propriedades e limitações dos medicamentos utilizados para esse fim com o intuito de esclarecer os profissionais não médicos, como os nutricionistas, o papel coadjuvante dessas medicações. Não devem existir preconceitos, com relação ao uso da terapia medicamentosa aprovada pelos organismos institucionais. Da mesma forma, a informação deve atingir não apenas àqueles que prescrevem a medicação, mas todos que trabalham com o manejo da obesidade e enfrentam as dificuldades para atingir um bom nível de adesão ao tratamento.

O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão crítica de alguns ensaios clínicos publicados nos últimos cinco anos em revistas indexadas nas bases de dados Medline, Lilacs, NCBI, Capes, Scielo e Cochrane, que avaliaram os efeitos das principais drogas, sibutramina e orlistat, utilizadas no tratamento farmacológico da obesidade.

Drogas utilizadas no tratamento da obesidade

A maioria dos estudos que relatam a perda de peso após tratamento para obesidade têm mostrado resultados desapontadores. Grande parte dos pacientes recupera todo ou quase todo o peso perdido dentro de 3 a 5 anos após tratamento. Estudos em longo prazo evidenciam quadros ainda mais desfavoráveis. Pesquisa realizada por Gosselin e Cote ¹³ na qual mulheres foram acompanhadas por 11 anos após a perda de peso, mostrou que 49,5% das mesmas haviam recuperado ou até ultrapassado seu peso anterior ao tratamento. Esta limitação contribuiu para o desenvolvimento de novas estratégias para a manutenção do peso perdido, como a farmacoterapia ¹⁴.

Porém, a prescrição de medicamentos na perda ou na manutenção de peso deve ser criteriosa e algumas características são imprescindíveis para que tenha utilidade no tratamento da obesidade. São elas: demonstrar potencial para reduzir o peso corpóreo e conduzir a melhorias das co-morbidades; pos-

suir efeitos colaterais toleráveis e/ou transitórios; não apresentar propriedades de dependência; possuir eficácia e segurança mantidas em longo prazo e ter um custo razoável ¹.

Os medicamentos não devem ser utilizados com finalidades estéticas sendo recomendados como um complemento da dieta, exercício, aconselhamento nutricional e tratamento comportamental ¹⁵, uma vez que o uso das drogas não garante a eficácia na perda ou no controle do peso após a cessação da terapia medicamentosa ¹⁶.

As drogas utilizadas no tratamento da obesidade podem ser divididas em duas principais categorias: supressoras de apetite e inibidoras da lipase¹⁷. Em geral, a monoterapia em pacientes obesos produz perda de peso subótima, porém o uso de mais de uma droga concomitantemente ainda não é prática suficientemente testada no meio científico. ¹⁵.

Os primeiros supressores de apetite utilizados (anfetamina, metamfetamina e phenmetrazina) não são mais uma opção devido a seu alto potencial para causar dependência. Inibidores da reutilização da 5-hidroxitriptamina (5-HT), fenfluramina e dexfenfluramina foram aprovadas para obesidade, mas estiveram implicados na causa de hipertensão pulmonar e aumento de doença cardíaca valvular sendo, portanto, retiradas do mercado. Drogas como fendimetrazina, dietilpropiona e fentermina, estão sendo comercializadas, contudo, foram classificadas pelo *Food and Drug Administration* (FDA), como substâncias recomendadas apenas para tratamentos de curto prazo ¹⁵.

Várias drogas encontram-se atualmente sendo testadas, como a sertralina, leptina os canabinóides, dentre outros ¹⁵. A sertralina é um agente antidepressivo inibidor seletivo da recaptção de serotonina, sendo útil em pacientes obesos com humor depressivo, no tratamento de pacientes com síndrome do comer compulsivo (*binge eating syndrome*), e em pacientes com bulimia nervosa ⁹. A leptina é um hormônio secretado pelos adipócitos que parece funcionar primeiramente como um sinalizador periférico do hipotálamo para saciedade. Sua eficiência parece estar restrita a indivíduos com deficiência do gene para a expressão deste hormônio ¹⁸, já que, praticamente todos os indivíduos obesos apresentam um excesso de leptina circulante em proporção direta ao IMC¹⁹. A leptina ainda não foi aprovada para uso pelo FDA nos EUA, nem pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ²⁰ no Brasil, para o tratamento da obesidade, estando atualmente nos estudos clínicos de fase II ¹⁵, sem demonstrar grande potencial para modificação de peso ^{19,21}.

Os canabinóides são medicamentos que se encontram na fase III das investigações e desempenham importante papel no controle do apetite e, conseqüentemente, do peso corporal. Os neurotransmissores endocanabinóides conhe-

cidos são a anandamida e o delta-tetrahydrocannabinóide. Os receptores conhecidos são o canabinóide-1 (CB1), localizado principalmente no Sistema Nervoso Central e o canabinóide-2 (CB2), localizado nas células imunes. A estimulação deste sistema está associada com um aumento da ingestão, dos depósitos de gordura e da dependência à nicotina. Os antagonistas dos receptores canabinóides CB1 são atualmente objeto de intensas investigações devido a suas propriedades terapêuticas, produção de saciedade e diminuição da sensação de “prazer pela comida” ¹².

As únicas drogas aprovadas pelo FDA para tratamentos em longo prazo são a sibutramina e o orlistat (Quadro 1). No Brasil, estas duas drogas também estão aprovadas pela ANVISA ²⁰ juntamente com outros 3 medicamentos atualmente registrados para o tratamento da obesidade: dietilpropiona (anfepromona), femproporex e mazindol ²².

Sibutramina é uma droga derivado 2-fenetilamínico, inibidor da recaptção da serotonina e da norepinefrina, o que induz a diminuição do consumo alimentar e aumenta a termogênese. Em vários ensaios clínicos, a sibutramina promoveu redução estatisticamente significativa do peso, da concentração de colesterol total, triglicéridos, LDL-colesterol e hemoglobina glicada de pacientes obesos diabéticos ou não, conforme ilustra a figura 2. É uma droga com boa tolerabilidade ¹; porém, como afeta o sistema nervoso simpático e o sistema nervoso central, é contra-indicada em algumas situações especiais ^{23,24}.

Orlistat é um potente e irreversível inibidor das lipases gástrica e pancreática e foi aprovado para tratamento de

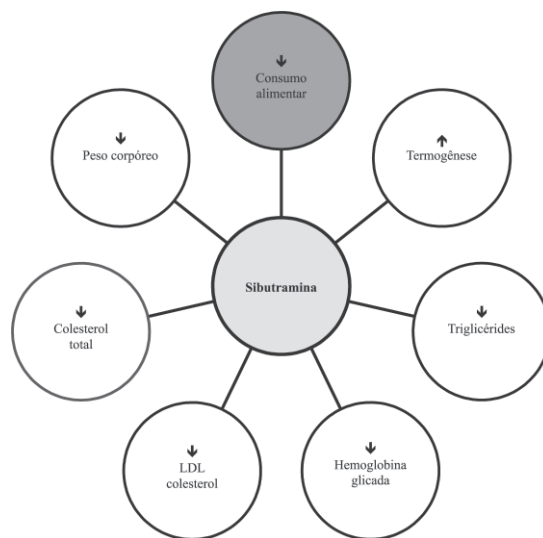


Figura 2 - Efeitos da sibutramina.

Quadro 1 – Drogas aprovadas pelo FDA

Tratamento de curta duração	Tratamento de longa duração
Fentermina (Ionamin, Adipex, Fastin, Banobese, Obenix, Zantril)	Orlistat (Xenical)
Dietilpropiona (Dualid S, Hipofagin, Inibex, Moderate, Obesil)	Sibutramina (Meridia, Plenty, Reductil)
Mazindol (Dasten, Fagolipo)	
Fendimetrazina (Bontril PDM, Phendiet, Phenzone, Plegine)	
Benzofetamina	

Fonte: adaptado de Korman ²⁴, Poston e Foreyt ¹⁴

longa duração. A droga não possui efeitos sobre circuitos neuronais reguladores do apetite¹. Sua ação resume-se ao bloqueio da digestão de aproximadamente 30% dos triglicerídios dietéticos ingeridos¹⁵, sendo a perda de peso geralmente dependente da dose. O tratamento com a droga foi associado com diminuição do LDL-c, colesterol total e da concentração plasmática de insulina^{14,18}, auxiliando no controle dos fatores de risco cardiovasculares. Ainda assim, o aconselhamento dietético é necessário já que a droga deve ser utilizada juntamente com dieta hipocálica e com controle na ingestão de lipídios (25-30% de gordura, no máximo). Tem-se observado que o orlistat pode auxiliar no estabelecimento de hábitos alimentares saudáveis²³. A figura 3 ilustra os principais efeitos do orlistat.

Segundo o Consenso Latino-Americano de Obesidade, a dietilpropiona, o femproporex e o mazindol fazem parte de medicações que podem ser usadas em pacientes que não possuem condições de utilizar orlistat e/ou sibutramina,



Figura 3 - Efeitos do orlistat.

naqueles não responsivos a esse tratamento, ou naqueles onde esses medicamentos estão contra-indicados¹¹.

O dietilpropiona é um medicamento anorexígeno que tem a capacidade de estimular o consumo de oxigênio e influenciar a transmissão serotoninérgica e dopaminérgica¹.

O Femproporex é uma droga anorexígena noradrenérgica, metabolicamente dealquilada em anfetamina em animais. Seu uso resulta em testes positivos para anfetamina em humanos. Apesar disso, os efeitos estimulatórios no SNC são menos notórios na prática clínica do que outros agentes como o mazindol e a dietilpropiona¹.

O Mazindol também é uma droga anorexígena que estimula o consumo de oxigênio e aumenta a estimulação da noradrenalina na gordura marrom (assim como a anfetamina, a fenfluramina e a dexfenfluramina) em ratos. Leva à redução da insulina e do Hormônio do Crescimento¹.

A fluoxetina é um derivado oxitrifluorfenil da fenilpropanolamina que inibe seletivamente a recaptação de serotonina no terminal pré-sináptico demonstrando grande eficácia no tratamento da obesidade em longo prazo e indicada para o tratamento da depressão e dos transtornos obsessivos compulsivos²⁵.

Há uma tendência ao menor uso destes agentes anorexiantes catecolaminérgicos, como as três drogas supracitadas, após a chegada de agentes com menos efeitos colaterais e maior tolerabilidade. Esses agentes, porém, ainda têm utilidade no tratamento de alguns pacientes obesos (por exemplo, em casos de hiperfagia acentuada), principalmente levando-se em conta seu baixo custo quando comparado a outras drogas como o orlistat e a sibutramina⁹, conforme o quadro 1.

Até o momento, todos os tipos de terapia medicamentosa podem desencadear efeitos colaterais como diarreia, poliúria, xerostomia, distúrbios do sono, nervosismo, disfunções sexuais, aumento da pressão arterial, depressão, neurotoxicidade, doenças valvulares, hipertensão pulmonar primária (Quadro 2), e ainda dependência ou desenvolvimento de tolerância¹⁴.

Quadro 2 – Mecanismo de ação e efeitos colaterais de drogas utilizadas no tratamento da obesidade

Drogas	Mecanismo de ação	Posologia	Efeitos colaterais	
Supressores de apetite	Sibutramina*	Supressão do apetite através da supressão da recaptação da serotonina e norepinefrina, diminuição do apetite e estímulo do tecido adiposo marrom	10-20mg/dia	Aumento moderado de batimentos cardíacos e pressão arterial, nervosismo, insônia, rinite, faringite, cefaléia, boca seca, constipação.
	Fentermina*	Amina simpatomimética: causa supressão do apetite. Aprovada para uso em conjunto com dieta hipocalórica e atividade física	30mg/dia	Cardiovascular, gastrointestinal, pacientes desenvolvem tolerância à droga.
	Dietilpropiona*	Amina simpatomimética: causa supressão do apetite. Tem estrutura similar ao antidepressivo bupropiona	75 mg/dia	Palpitações, taquicardia, insônia, gastrointestinal
	Mazindol	Diminui a ingestão alimentar por mecanismo noradrenérgico e dopaminérgico. Estimula o consumo de O ₂	1 – 3 mg/dia	Xerostomia, insônia, taquicardia, ansiedade
	Fluoxetina	Supressor de apetite: inibidor da recaptação da serotonina	20-60mg/dia	Agitação, nervosismo, gastrointestinal
	Sertralina	Supressor do apetite: inibidor da recaptação da serotonina	100-200mg/dia	Agitação, nervosismo, gastrointestinal
Inibidor de lipase	Femproporex	Supressor do apetite por mecanismo noradrenérgico	20-50 mg/dia	Xerostomia, insônia, taquicardia, ansiedade
	Topiramato	Agente anticonvulsivante. Mecanismo desconhecido	200 mg/dia	Parestesia, alterações de paladar
	Zonisamida	Aprovado em 2000 para o tratamento de pacientes epilépticos com convulsões. Provavelmente bloqueia canais de sódio e cálcio.	600 mg/dia	Sonolência, tontura, náusea.
	Orlistat*	Inibidor de lipase: reduz absorção de lipídios	360 mg/dia	Diarreia, flatulência, dor abdominal, fezes gordurosas, dispepsia, urgência fecal

Fonte: adaptado de Snow¹⁷, SBH²², Manzini e Halpern¹, Martin e Antón²⁵, Zhaoping²⁶, ABESO¹¹. *Drogas aprovadas pelo FDA.

Ensaio clínico realizado com sibutramina

Em 2004, Ozkan et al.²⁷ estudaram 58 pacientes obesos, em ensaio clínico randomizado, controlado com placebo. No protocolo, todos os pacientes foram submetidos à restrição energética e tiveram o IMC, a relação cintura-quadril, lipídios séricos e pressão sanguínea, avaliados antes e depois de 12 semanas de tratamento. Ao término do estudo o peso corporal do grupo sibutramina e placebo diminuíram significativamente ($p < 0,05$), sem que houvesse diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos. Porém, outros parâmetros de avaliação de risco cardiovascular, como relação cintura quadril, colesterol total, LDL-c e TG diminuíram significativamente apenas no grupo sibutramina. Os autores concluíram que dietas com restrições de energia, associadas com 10 mg por dia de sibutramina são mais efetivas e afetam favoravelmente os parâmetros lipídicos, em comparação ao grupo placebo, ainda que a perda de peso não tenha sido superior.

A perda de peso associada à sibutramina também foi demonstrada em um estudo duplo cego realizado por Halpern et al.²⁸ com a mesma dosagem e maior período de seguimento (6 meses). Neste caso, foi verificada maior perda de peso no grupo sibutramina (8% vs 2,8%), quando comparado ao placebo. Houve redução de 12,8% dos níveis de TG e aumento de 17% do HDL-colesterol. Mais uma vez, o fármaco apresentou boa tolerância, eficácia e segurança.

No estudo de Cuellar et al.²⁹, envolvendo indivíduos com IMC acima de 30 Kg/m², todos participantes receberam material ilustrativo, aconselhamento nutricional e plano alimentar com 30 Kcal/Kg/peso ideal por período de 6 meses. Além de encontrarem repostas nos perfis antropométrico e metabólico significativamente melhores com a sibutramina, chamou a atenção o baixo nível de adesão do grupo controle, possivelmente decorrente da ineficácia do tratamento.

Exatamente a mesma tendência de boa adesão e resultados satisfatórios quanto ao emagrecimento, manutenção de peso e perfil metabólico, foi demonstrada em estudo multicêntrico, STORM – *The Sibutramine Trial on Obesity Reduction and Maintenance*, envolvendo um número maior de pacientes ($n = 605$). Aqueles pacientes que apresentaram perda de peso maior que 5% nos primeiros 6 meses de acompanhamento, foram randomizados em grupos sibutramina ($n = 352$) e placebo ($n = 115$) por um período de 18 meses. No grupo sibutramina 204 pacientes completaram o tratamento e 43% destes mantiveram 80% da perda de peso original, comparados com 9 pacientes (16%) dos 57 indivíduos do grupo placebo que mantiveram o tratamento.

Contudo, contrapondo estes resultados, Porter et al.³¹, utilizando metodologia similar, não encontraram alteração significativa do perfil lipídico ou glicemia de jejum após um ano de seguimento.

A sibutramina é bem absorvida e afeta o sistema nervoso central e o sistema simpático. Dessa maneira, não deve ser indicada em casos de enfermidade mental, arritmias, arteriopatias obstrutivas severas, cardiopatia isquêmica, aci-

dente vascular cerebral e hipertensão arterial descontrolada²³. Os efeitos adversos mais frequentes são cefaléia, boca seca, constipação, insônia e elevação da pressão arterial¹.

Os efeitos adrenérgicos ocasionados pelo uso da sibutramina podem elevar a pressão arterial em pacientes obesos e a etiopatogenia pode estar relacionada a vários fatores como a estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, hipervolemia com elevação do débito cardíaco e falha na diminuição adequada da resistência vascular, aumento da ingestão de sódio diretamente relacionado à elevação da ingestão calórica, resistência insulínica, entre outros⁹.

A administração da sibutramina em pacientes hipertensos deve ser cautelosa e monitorada a cada duas semanas nos primeiros três meses, a cada quatro semanas nos próximos três meses, e pelo menos a cada três meses após esse período²³.

O estudo STORM realizado por James et al.³⁰, revelou um aumento, em média, de 0,5 mmHg na pressão sistólica e 2,3 mmHg na diastólica. Resultados semelhantes foram relatados por Mc Mahon et al.³²

Contudo, Faria et al.³³ avaliando o efeito do uso da sibutramina na perda de peso de pacientes hipertensos, concluíram que a droga produzia diminuição da massa ventricular esquerda, além de não interferir na pressão sanguínea ou terapia antihipertensiva. Assim, embora seja necessário um monitoramento dos pacientes com hipertensão, estes podem utilizar a sibutramina, desde que sejam respeitadas a individualidade e a tolerância à droga.

Em um ensaio clínico randomizado, 224 adultos (180 mulheres e 44 homens) obesos ($30 \leq \text{IMC} \leq 45 \text{ kg/m}^2$), idade entre 18 a 65 anos, foram divididos aleatoriamente nos seguintes grupos: 1) sibutramina: 55 indivíduos receberam apenas 15 mg/dia de sibutramina cuja dosagem foi aumentada gradativamente (5 mg na primeira semana; 10 mg na terceira semana; 15 mg na sexta semana), além de 8 visitas de 10 a 15 minutos cada; 2) modificação do estilo de vida: 55 indivíduos receberam apenas terapia comportamental conduzida em sessões de 30 grupos cujo programa incluía mudanças no estilo de vida, exercício físico, atitudes, relacionamentos e nutrição; 3) terapia combinada: 60 indivíduos receberam sibutramina mais terapia comportamental adaptada por incluir sibutramina, conduzida em sessões de 30 grupos e 4) sibutramina mais aconselhamento de modificação do estilo de vida com 8 visitas de 10 a 15 minutos cada que incluía a participação de 54 indivíduos. Todos os participantes receberam um plano dietético de 1.200 a 1.500 kcal/dia e o mesmo regime de atividade física. O período deste estudo foi de 12 meses, com exclusão dos indivíduos portadores de hipertensão, doenças cerebrovasculares, diabetes ou que apresentaram perdas ponderais $\geq 5 \text{ kg}$ nos últimos 6 meses. Ao final do estudo, os indivíduos que receberam terapia combinada apresentaram uma perda ponderal média de $12.1 \pm 9.8 \text{ kg}$; os que receberam apenas sibutramina perderam $5.0 \pm 7.4 \text{ kg}$; aqueles indivíduos tratados apenas com a modificação do estilo de vida tiveram uma perda de $6.7 \pm 7.9 \text{ kg}$ e aqueles que receberam sibutramina mais a terapia breve perderam em média $7.5 \pm$

8,0 kg ($P < 0,001$). Os autores concluíram que a combinação de sibutramina com a modificação do estilo de vida resultou em maior perda ponderal do que a medicação ou a terapia comportamental utilizadas isoladamente, demonstrando a importância da prescrição de medicações para perda de peso como adjuvante no tratamento da obesidade, enfatizando, dessa forma, o uso combinado com as modificações no estilo de vida, prática de atividade física, mudanças de atitudes, relacionamentos e hábitos alimentares³⁴.

Ensaio clínico realizado com o orlistat

A administração de 120 mg de Orlistat, três vezes ao dia, está associada à redução de cerca de 30% na absorção intestinal de gordura¹⁵. Desde que esta droga foi aprovada pelo FDA e no Brasil, pela ANVISA, estudos clínicos têm sido conduzidos para avaliar o efeito do uso deste medicamento no tratamento da obesidade com até quatro anos de seguimento como demonstrado a seguir.

Inicialmente, dois estudos pequenos testaram o efeito dose dependente do orlistat, em ensaio clínico placebo-controlado, randomizado, com período de acompanhamento de três meses, envolvendo adultos obesos. No primeiro estudo³⁵ foi utilizado 50 mg de orlistat (três vezes ao dia) associado à dieta hipocalórica. Ao final do estudo, estavam disponíveis dados completos de 39 pacientes e a perda de peso total foi de $4,3 \pm 3,4$ kg no grupo orlistat vs $2,1 \pm 2,8$ kg no controle; $p = 0,025$. O segundo estudo avaliou os efeitos deste fármaco em doses de 10, 60 e 120mg, três vezes ao dia. Somente a dose de 120 mg produziu melhores resultados na perda de peso comparado ao placebo: $4,74$ vs $2,98$ Kg, $p = 0,001$ ($n = 93$). Em relação à mudança de fatores de risco cardiovascular, o estudo também detectou melhora do perfil lipídico somente com a dose maior do orlistat³⁶.

A maioria dos resultados observados em outras pesquisas é favorável ao uso do orlistat na perda de peso inicial. Finer et al.³⁷ demonstraram que 35% dos pacientes tratados com o orlistat perderam no mínimo 5% do peso enquanto que no grupo placebo somente 21% apresentou o mesmo nível de emagrecimento ($p < 0,05$) durante um período de 01 ano.

Segundo Davidson et al.³⁸, após dois anos, os pacientes tratados com 120 mg de orlistat, três vezes ao dia, recuperaram menos peso ($3,2 \pm 0,45$ kg) quando comparados ao grupo com 60 mg e ao placebo, respectivamente ($4,26 \pm 0,57$ e $5,63 \pm 0,42$ Kg). Outros estudos como os de Rössner et al.³⁹ e Hill et al.⁴⁰ também demonstraram melhor nível de sustentação de peso entre os pacientes que recebiam orlistat por um período de até 2 anos, na dosagem de 120 mg, 3 vezes ao dia.

O *XENDOS study* é o estudo controlado mais importante, que avaliou o tratamento com orlistat na manutenção da perda de peso em longo prazo, além de investigar o possível efeito desta droga na prevenção do *diabetes mellitus* (DM) tipo 2 em pacientes obesos com graus variáveis de tolerância à glicose. Este trabalho foi conclusivo com relação à eficácia e segurança do Orlistat. Foram randomizados 3.305 pacientes para receber placebo ou orlistat em três doses diárias de 120 mg. Todos os pacientes foram estimulados a modificar o estilo de vida (dieta hipocalórica e

atividade física). A perda média de peso até o fim dos 4 anos do estudo foi maior com orlistat em relação ao placebo ($-5,8$ vs $-3,0$ kg; $p < 0,001$). Quando avaliado apenas o subgrupo de pacientes que completou o estudo, a perda de peso foi ainda maior ($-6,9$ vs $4,1$ kg; $p < 0,001$). Além disso, a proporção de pacientes que perderam no mínimo 5% do peso inicial foi de 53% vs 37% e no mínimo 10% foi de 26% vs 16%, a incidência acumulativa de DM tipo 2 em todos os pacientes foi de 6,2% vs 9,0%, a incidência de DM em pacientes com intolerância à glicose foi de 18,8% vs 28,8%, quando comparados os grupos do orlistat e o controle, respectivamente, o que demonstrou seu efeito preventivo para incidência de DM tipo 2⁴¹.

A maior parte dos estudos relata que a perda de peso associada ao uso do orlistat se mostrou capaz de melhorar em muitos aspectos o perfil lipídico desfavorável associado à obesidade. Houve uma melhora estatisticamente significativa dos valores médios do colesterol total, LDL-colesterol e HDL-colesterol. Nos estudos de seguimento por dois anos, observou-se uma redução dos valores médios da circunferência da cintura entre o grupo com orlistat (120 mg) e o placebo ($-4,52$ cm \pm $0,8$ vs $2,38$ cm \pm $1,0$; $p < 0,05$), além da redução na pressão arterial sistólica e diastólica^{36,37,38,39,40}. No estudo *XENDOS*, observou-se uma maior redução da pressão arterial nos pacientes tratados com orlistat, que se correlacionou com a maior perda de peso atingida e mantida em longo prazo⁴¹.

Os eventos adversos mais associados ao uso do orlistat citados nos estudos revisados foram esteatorréia, urgência fecal, aumento no número de evacuações por dia, incontinência fecal, flatulência, flatos com descarga oleosa, náusea, vômitos e dor abdominal. Os estudos mostraram que a incidência destes eventos era consideravelmente maior no grupo de pacientes que recebeu orlistat e que não seguiram uma orientação de dieta hipolipídica, porém eram de intensidade moderada a baixa e geralmente aconteciam no início do tratamento, mas apresentavam resolução espontânea. As perdas relatadas pelos estudos em decorrência dos efeitos adversos do uso do orlistat (120 mg / três vezes ao dia) variaram de 11,7% no período de um ano, 3,3% no estudo com acompanhamento de dois anos e de 8% no *XENDOS study*. Os autores consideram boa a adesão ao uso de orlistat no tratamento da obesidade^{35, 37, 38, 39, 40, 41}.

O uso do orlistat também foi associado ocasionalmente com a redução dos níveis séricos de vitaminas lipossolúveis (principalmente D e E), uma vez que pode produzir esteatorréia devido ao seu próprio mecanismo de ação e, além disso, caso a ingestão de gordura seja exacerbada, pode provocar diarreias e incontinência fecal, interferindo, dessa forma, na absorção de vitaminas lipossolúveis, sendo necessária uma recomendação dietética e/ou uma suplementação medicamentosa para a maioria dos pacientes suficiente para retornar esses valores à normalidade^{35,37,38,39,40,41}.

Estudos de associação do orlistat e sibutramina

Uma vez que o orlistat e a sibutramina possuem mecanismos de ação totalmente diversos, pode-se imaginar que

seria razoável associá-los potencializando os seus benefícios^{42,43}.

Halpern et al.⁴² acompanharam 114 pacientes obesos com IMC médio de 37,3 kg/m² por um período de três meses, com o objetivo de avaliar os resultados do tratamento com 10 mg de sibutramina ao dia e orlistat 120 mg (03 vezes ao dia) associados a uma dieta hipoenérgica e recomendação de atividade física regular. Ao final do estudo foram analisados os dados de 61 pacientes. A exclusão de pacientes para análise dos dados finais aconteceu por má aderência ao tratamento proposto. Verificou-se uma porcentagem de perda de peso de 6,5 e de 8,2 no 2º mês e 3º mês de acompanhamento, respectivamente. Os autores concluem que o percentual de pacientes (75%) que perderam pelo menos 5% do peso corpóreo inicial nos dois primeiros meses de acompanhamento foi comparável ao número obtido em estudos com sibutramina e orlistat em monoterapia por período de seis meses. A associação de medicamentos foi bem tolerada e os efeitos colaterais apresentados são compatíveis com a farmacologia conhecida.

Um segundo estudo⁴³ do tipo clínico, placebo controlado, foi realizado para avaliar se a associação de orlistat a sibutramina induziria uma maior perda de peso em mulheres obesas que perderam 11,6 ± 9,2% do peso inicial durante 01 ano tratadas com sibutramina isoladamente associado a um programa de mudança de estilo de vida. Todas as mulheres que completaram a fase inicial (n = 34) foram randomizadas em um grupo com sibutramina (15 mg/dia) associada a placebo e outro com associação de orlistat 120 mg / 03 vezes ao dia. As pacientes foram orientadas a consumirem uma dieta hipoenérgica (redução de 600 a 850 Kcal/dia do habitual) e limitarem o consumo de gordura em 60 g/dia com o objetivo de minimizar possíveis alterações do trato gastrointestinal. Os resultados mostraram que a associação de orlistat não alterou de maneira significativa a perda de

peso entre os grupos, sugerindo que as duas medicações não teriam efeitos adicionais. Os dados revelaram uma tendência dos pacientes que no primeiro ano perderam menos que 10% do peso inicial com a sibutramina perderam mais peso quando em uso de orlistat adicional. Entretanto, a perda foi de apenas 2,6 Kg ao final das 16 semanas e não foi significativamente diferente em relação aos pacientes que receberam sibutramina associada ao placebo. Assim sendo, é possível que os pacientes que tiveram essa perda conseguiriam resultados similares com o uso de orlistat isoladamente. Porém, ressaltam que a amostra era pequena e que mais estudos são necessários para obtenção de conclusões definitivas sobre os possíveis benefícios com a utilização da combinação de duas drogas no tratamento da obesidade.

Considerações finais

A sibutramina e o orlistat destacam-se entre as drogas aprovadas para o tratamento global da obesidade devido ao grande número de investigações realizadas e aos resultados obtidos que demonstram segurança e eficácia. Mesmo assim, outros estudos clínicos controlados e com amostras aleatórias são necessários, uma vez que ainda é escasso o número de trabalhos com período de seguimento superior a dois anos. Apesar dos resultados satisfatórios com estas drogas, até aqui demonstrados, a utilização da farmacoterapia isoladamente não será suficiente para deter os avanços da epidemia de obesidade, devendo-se levar em conta o estilo de vida com modificações comportamentais que incluem uma alimentação saudável aliada à prática de atividade física. A interação de todas as modalidades de tratamento e o reconhecimento da farmacoterapia segura como coadjuvante, parece ser mais coerente do que a busca de uma única solução para o problema ou a responsabilidade de apenas um profissional.

Referências bibliográficas

- Mancini MC, Halpern A. Tratamento farmacológico da obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002; 46(5):497-513.
- Júnior AJ. Obesidade uma epidemia da atualidade. *Revista Qualidade em Alimentação.* 2002; 12:12-4.
- Kottke TE, Wu LA, Hoffman RS. Economic and psychological implications of the obesity epidemic. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78:92-4.
- WHO. Life in the 21st century-A vision for all. *The World Health Rep.* 1998. World Health Org. Geneva. Switzerland.
- IBGE. Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2002-2003: Análise da Disponibilidade Domiciliar de Alimentos e do Estado Nutricional no Brasil.
- Matos AFG, Moreira RO, Guedes EP. Aspectos neuroendócrinos da síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003, 47(4): 410-420.
- Rosenbaum P, Ferreira SRG. Uma atualização em risco cardiovascular da síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003, 47(3):220-227.
- Vasques F, Martins FC, Azevedo AP. Aspectos psiquiátricos do tratamento da obesidade. *Rev. Psiq. Clin.* 2004; 31(4):195-198.
- Halpern A, Mancini MC. O tratamento da obesidade no paciente portador de hipertensão arterial. *Revista Brasileira de Hipertensão* 2000; 7(2):166-171.
- Fandiño J, Benchimol AK, Coutinho WF, Appolinário JC. Cirurgia bariátrica: aspectos clínico-cirúrgicos e psiquiátricos. *Rev. psiquiatr. Rio Gd. Sul* 2004, 26(1): 47-51.
- ABESO. Consenso Latino-Americano em Obesidade, 1998.
- Diaz M. Presente y futuro del tratamiento farmacológico de la obesidad. *Rev. Argent. Cardiol.* 2005; 73:137-144.
- Gosselin C, Cote G. Weight loss maintenance in women two to eleven years after participating in a commercial program: a survey. *BMC Womens Health.* 2001; 1:2.
- Poston II WSC, Foreyt JP. Successful management of the obese patient. *American Family Physician,* June 15, 2000.
- Nammi S, Koka S, Chinnala KM, Boini KM. Obesity: an overview on its current perspectives and treatment options. *Nutrition Journal* 2004; 3(3):1-8.
- Lyznicki JM, Young DC, Riggs JA, Davis RM. Obesity: assessment and management in primary care. *American Family Physician* 2001; 63(11):2185-2196.
- Snow V, Barry P, Fitterman N, Qaseem A, Weiss K. Pharmacologic and surgical management of obesity in primary care: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine* 2005; 142(7):525-531.
- McDuffie JR, Yanovski JA. Treatment of childhood and adolescent obesity. *The Endocrinologist,* v. 14, n.03, 2004.
- Hennessey J, Dobson A. Leptin as fat orchestrator. *Reviews of Undergraduate Research* 2003; 2:12-18.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA).

- Parecer da Câmara Técnica de Medicamentos (CATEME), Brasília, Julho de 2002. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/cateme/parecer/20020709.htm>.
21. ADA. Position of the American Dietetic Association: weight management. *J Am Diet Assoc* 2002, v.102, n.8.
 22. SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO. I diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. SBH, 2004. Disponível em <www.sbh.org.br>. Acessado em 20/01/2005.
 23. Ali O. Get to grips with obesity pharmacotherapy. *The pharmaceutical Journal* 2002; 268: 687-689.
 24. Korman L. The growing epidemic of obesity. *New Jersey Medicine* 2002, v. 99, n. 7-8.
 25. Martín G, Antón S. Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2002; 26:117-127.
 26. Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005; 142:532-546.
 27. Ozakan Y, Akdere T, Dönder M. Effects of sibutramine use on weight, body mass index, waist/hip ratio, and blood lipid parameters, compared to placebo, in obese individuals. *Turkish Journal of endocrinology and Metabolism* 2004; 8:35-42.
 28. Halpern A, Leite CC, Herszkowicz N, Barbato A, Costa APA. Evaluation of efficacy, reliability, and tolerability of sibutramine in obese patients, with an echocardiographic study. *Rev Hosp Clin* 2002; 57(3): 98-102.
 29. Cuellar GE, Ruiz AM, Monsalve MC, Berber A. Six-month treatment of obesity with sibutramine 15 mg; a double-blind, placebo-controlled monocenter clinical trial in a hispanic population. *Obesity Research* 2000; 8(1):71-82.
 30. James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rössner S, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356:2119-25.
 31. Porter JA, Raebel MA, Conner DA, Lanty FA, Vogel EA, Gay EC, et al. The long-term outcomes of sibutramine effectiveness on weight (LOSE weight) study: Evaluation the role of drug therapy within a weight management program in a group-model health maintenance organization. *The American Journal of Managed Care* 2004; 10 (6): 369-76.
 32. Mc Mahon FG, Fujioka K, Singh BN, Mendel CM, Rowe E, Rolston K, et al. Efficacy and safety of sibutramine of obese white and African American patients with hypertension: a 1 year, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arch Intern Med* 2000; 160(14):2185-2191.
 33. Faria AN, Ribeiro Filho FF, Lerario DD, Kohlmann N, Ferreira SR, Zanella MT. Effects of sibutramine on the treatment of obesity in patients with arterial hypertension. *Arq Bras Cardiol* 2002; 78(2):172-80.
 34. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, Sarwer DB, Phelan S, Cato RK et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med*. 2005; 353(20):2111-20.
 35. Drent ML, Van Der Veen EA. Lipase inhibition: a novel concept in the treatment of obesity. *Int J Obes* 1993; 17:241-44.
 36. Drent ML, Larsson I, William-Olsson T, Quaade F, Von Bergmann K, Ströbel W, et al. Orlistat (Ro 18-0647), a lipase inhibitor, in the treatment of human obesity; a multiple dose study. *Int J Obes* 1995; 19: 221-226.
 37. Finer N, James WP, Kopelman PG, Lean ME, Williams G. One-year treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(3):306-13.
 38. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281 (3): 235-42.
 39. Rossner S, Sjostrom L, Noack R, Meinders AE, Nosedá G. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. *Obesity Research* 2000; 8(1):49-61.
 40. Hill JO, Hauptman J, Anderson JW, Fujioka K, O'Neil PM, Smith DK, et al. Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1-y study. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:1108-16.
 41. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 155-61.
 42. Halpern A, Monegaglia AP, Oliva ABG, Beyruti M, Halpern ZS, Mancini MC. Experiência Clínica com o uso conjunto de sibutramina e orlistat em pacientes obesos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2000; 44: 103-05.
 43. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, Sarwer DB, Arnold ME, Steinberg CM. Effects of sibutramine plus orlistat in obese women following 1 year of treatment by sibutramine alone: a placebo-controlled trial. *Obes Res* 2000; 8: 431-37.