

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – Unb

Discente: Pedro de Melo Guimarães

Matrícula: 13/0016152

Orientadora: Angélica Amorim Amato

Efetividade do tratamento farmacológico da obesidade na população brasileira: uma revisão da literatura

Brasília, 2018

SUMÁRIO

1. Introdução.....	3
2. Objetivo.....	6
3. Metodologia.....	7
4. Resultados.....	8
4.1 Estudo de Halpern e cols (2000).....	16
4.2 Estudo de Godoy-Matos e cols (2004).....	17
4.3 Estudo de Correa e cols (2004).....	19
4.4 Estudo de Franco e cols(2014).....	21
5. Discussão.....	25
6. Conclusão.....	26
7. Referências Bibliográficas.....	27

1. Introdução

Se o peso ideal de um indivíduo é o que maximiza a sua expectativa de vida, a obesidade pode ser definida como a doença em que a saúde é afetada adversamente por excesso de gordura corporal (RANG, H.P. et al, 2012). Mas quando pode-se dizer que o indivíduo se torna obeso? Em geral, a marca aceita é o índice de massa corporal (IMC). (RANG, H.P. et al, 2012) O IMC é expresso como P/A^2 , onde P = Peso corporal (em kg), A = altura (em metros). (RANG, H.P. et al, 2012) Embora não seja o índice perfeito o IMC, em geral, correlaciona-se bem com outras medidas da gordura corporal e é amplamente empregado em estudos de obesidade. (RANG, H.P. et al, 2012) Conquanto haja problemas em definir o peso “saudável” para determinada população, a Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica pessoas com $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ como “abaixo do peso”, aquelas com IMC de $18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$ como tendo peso “aceitável” ou “normal”. O IMC entre $25,0$ e $29,9 \text{ kg/m}^2$ está relacionado com o sobrepeso de grau 1. (RANG, H.P. et al, 2012) Se estiver entre $30,0$ e $39,9 \text{ kg/m}^2$, o paciente será avaliado como obeso ou com “sobrepeso de grau 2”, enquanto se diz que aqueles com $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$ têm “sobrepeso de grau 3” ou obesidade mórbida. (RANG, H.P. et al, 2012)

A obesidade é uma doença crônica, conseqüente de alguns fatores tais como: Fatores genéticos, baixa atividade metabólica, sedentarismo e maus hábitos alimentares. (VEISSCHER, T.S.; SEIDELL, J.C., 2001) Um estudo proposto por Velloso, L. (2006) teve como foco a ação hipotalâmica da insulina e da leptina, sugerindo que a resistência à ação central destes hormônios possa ser um elo entre a obesidade e a outras doenças nas quais a resistência à insulina atua como um fator patogênico importante, como por exemplo, a diabetes. Visto que, segundo Kopelman, P.G. (2000), a obesidade é o mais importante fator de risco para a contração da diabetes mellitus tipo 2.

Atualmente, a obesidade representa um dos maiores desafios de saúde pública em todo o mundo. (VEISSCHER, T.S.; SEIDELL, J.C.,2001). À medida que consegue se erradicar a miséria entre as camadas mais pobres da população brasileira, a obesidade desponta como um problema mais frequente e mais grave que a desnutrição. A obesidade, neste caso, é conseqüência de um fenômeno descrito como de transição nutricional, que é a mudança de hábitos alimentares, de uma alimentação rica em cereais para uma rica em gorduras. Nos Estados Unidos, a prevalência da obesidade infanto-juvenil é de 25%, demonstrando um aumento de 40% nos últimos 16 anos. No Brasil, a prevalência de obesidade é de 14%. Entretanto, houve um crescimento proporcionalmente maior do que nos Estados Unidos nos

últimos anos. De acordo com a World Health Organization, atualmente, a população mundial obesa em 2018 é, aproximadamente, o triplo da população obesa em 1975. Em 2016, mais de 1,9 bilhões de pessoas adultas (18 anos ou mais) tinham sobrepeso. Destes, mais de 650 milhões eram obesos. A importância de se tratar o mais precocemente possível este problema consiste no fato de que são graves as suas consequências, tais como inaptidão psicossocial, hipertensão arterial, intolerância à glicose e alteração dos lipídeos plasmáticos, favorecendo a aterogênese e a ocorrência de doenças cardiovasculares no decorrer da vida. A obesidade também pode predispor a doenças respiratórias, como apnéia do sono, como consequente hipoxemia crônica e hipertensão pulmonar, problemas ortopédicos e puberdade precoce. Um programa completo de tratamento na obesidade na adolescência inclui aumento da atividade física, orientação dietética individual e familiar, modificação comportamental e suporte emocional. Estas estratégias, no entanto, são frequentemente insuficientes para tratar adequadamente a obesidade infanto-juvenil, tornando-se necessário o tratamento farmacológico para auxiliar a implementação das mudanças de estilo de vida. (CORRÊA, L. et al, 2004).

Estas estratégias adotadas para adolescentes com obesidade também são utilizadas para adultos. Existem estudos internacionais em que são utilizados pacientes de 18 a 65 anos durante 3 anos a fim de verificar a efetividade de um medicamento anti-obesidade, como por exemplo o estudo proposto por Richelsen et al. (2007)

Entre os medicamentos contra a obesidade, a sibutramina e seus metabólitos agem no sistema nervoso central, inibindo a receptação de serotonina e noradrenalina sem atividade de liberação e, dessa forma, modulando a neurotransmissão e aumentando a saciedade. (CONONOLEY, I.P.; HEAL, D.J., 1995 e HALFORD, J.C.G; HEAL, D.J.; BLUNDELL, J.E., 1995)

O Orlistat, um derivado hidrogenado da lipstatina sintetizado quimicamente, age por inibindo parcialmente a atividade das lipases gástrica, pancreática e carboxil-ester no trato gastrointestinal, reduzindo a hidrólise dos triglicérides ingeridos e impedindo a absorção de parte da gordura diária ingerida. (GUERCIOLINI, R., 1997 e ZHI, J. et al., 1996)

A liraglutida e a lorcaserina são outros dois medicamentos anti-obesidade registrados pela ANVISA, enquanto que outros agentes simpatomiméticos como a anfepramona, o femproporex e o mazindol foram proscritos pela ANVISA visto que os laboratórios que tinham registro desses produtos no Brasil não apresentaram estudos de eficácia e segurança dentro dos

padrões exigidos pela ANVISA e cobrados em outros países do mundo. (ASCOM; ANVISA, 2011)

A liraglutida é um análogo de GLP-1 com 97% de homologia ao GLP-1 humano, que se liga e ativa o receptor de GLP-1. O receptor de GLP-1 é o alvo do GLP-1 nativo, um hormônio incretina endógeno que potencializa a secreção de insulina dependente de glicose pelas células beta pancreáticas. (VICTOZA® NOVO NORDISK, 2014). Já a lorcasserina atua como um agonista serotoninérgico, auxiliando na sensação de saciedade. (NATURE REVIEWS DISEASE PRIMERS, 2018)

A lorcasserina é um princípio ativo que tem como mecanismo de ação o agonismo seletivo sobre o receptor serotoninérgico 5-HT_{2c}. Alguns estudos sugerem que este medicamento pode aumentar a taxa metabólica basal, bem como provocar um aumento na saciedade, resultando numa inibição de apetite. (PILITSI, E. et al., 2018) Outros medicamentos que podem atuar como inibidores de apetite são: Anfepramona, o femproporex e o mazindol, porém, como dito anteriormente, estes três medicamentos foram proscritos pela ANVISA.

Há também algumas combinações de medicamentos que auxiliam no tratamento anti-obesidade, por exemplo, as combinações fentermina-topiramato e naltrexona-bupropiona. (NATURE REVIEWS DISEASE PRIMERS, 2018) A combinação fentermina-topiramato atua como um inibidor de apetite por meio de liberação de serotonina, noradrenalina e dopamina, enquanto que a combinação naltrexona-bupropiona atua aumentando a saciedade e diminuindo o apetite por meio de inibição da receptação de noradrenalina, dopamina, do bloqueio de receptores opióides do tipo μ e ativando pro-opiomelanocortina. (NATURE REVIEWS DISEASE PRIMERS, 2018)

O objetivo primário deste trabalho é investigar a efetividade do tratamento farmacológico da obesidade na população brasileira por meio de revisão de literatura.

2. Objetivo

Objetivo primário: Investigar a efetividade do tratamento farmacológico da obesidade na população brasileira por meio de revisão de literatura.

Objetivo secundário:

- Descrever características demográficas e clínicas dos sujeitos brasileiros incluídos em estudos clínicos que investigaram a efetividade do tratamento farmacológico da obesidade;

- Descrever o efeito de sibutramina e orlistat sobre a massa corporal de sujeitos brasileiros.

3. Metodologia

Para o desenvolvimento deste trabalho, foi realizada busca de artigos na base de dados Pubmed e Google Acadêmico, nos últimos 10 anos, que abordassem a eficácia dos fármacos anti-obesidade utilizados na população brasileira, bem como estudos de toxicidades sobre estes fármacos. Foram utilizadas as palavras-chave “Sibutramine”; “orlistat”; “Obesity treatment”; “Clinical trial”, “Brazil”.

Operadores booleanos utilizados: “AND” e “OR”

Utilizando-se destas palavras-chave e destes operadores booleanos no período dos últimos 10 anos, foram encontrados apenas 5 artigos no Pubmed. Todos eles foram excluídos da pesquisa, pois não eram ensaios clínicos voltados essencialmente para o estudo da obesidade. Depois disso, resolveu-se não restringir artigos pela data de publicação a fim de ampliar o espectro da pesquisa. Feito isto, foram encontrados 21 artigos no Pubmed e apenas 1 foi incluído no estudo, pois se tratava de um ensaio clínico, feito no Brasil, utilizando-se de sibutramina visando o tratamento da obesidade.

No Google Acadêmico, a pesquisa foi feita utilizando-se das mesmas palavras-chave e dos mesmos operadores booleanos. Inicialmente, não foi feito o filtro em relação ao ano de publicação do estudo e, assim, foram encontrados 3920 resultados. Devido ao grande número de resultados, resolveu-se filtrar a pesquisa para apenas aqueles estudos que foram publicados em 2018, obtendo-se 232 resultados. Porém, percebeu-se que estes 232 estudos ou não foram feitos na população brasileira, ou não eram ensaios clínicos, ou não tinham como objetivo principal observar o efeito do orlistat e da sibutramina em relação ao tratamento da obesidade, portanto, foram excluídos do estudo. Resolveu-se então ampliar o espectro para artigos publicados de 2014 a 2018. Neste período, foram encontrados 1520 resultados e, dos artigos lidos, apenas 1 artigo obedecia todos os critérios desejados. Como até então haviam apenas 2 artigos selecionados para o estudo, foi retirado o filtro em relação ao ano de publicação dos estudos, voltando-se a encontrar os 3920 resultados iniciais. Foi encontrado novamente o valor inicial de 3920 resultados e, dentre os artigos lidos, apenas 2 artigos obedeciam todos os critérios desejados.

Dos estudos selecionados e incluídos, foram extraídas informações demográficas, clínicas e relativas aos resultados dos estudos, descritos em uma tabela.

4. Resultados

Foram encontrados somente 4 estudos clínicos envolvendo exclusivamente a população brasileira para avaliação de fármacos anti-obesidade. Suas características estão descritas na Tabela 1 e serão abordadas individualmente.

Tabela 1. Características dos 4 estudos incluídos na presente revisão.

Autor do estudo	Ano de publicação	Tipo de estudo	Duração do estudo	Método	Amostra	Resultados	Conclusão
Halpern, et al.	2000	Aberto	3 meses	Foram analisados os resultados do tratamento com sibutramina 10 mg uma vez por dia e orlistat 120 mg 3 vezes por dia associada a uma dieta hipocalórica e recomendações de atividade física regular	114 pacientes não diabéticos com sobrepeso ou obesidade	42 dos 114 pacientes foram excluídos do estudo por má aderência (36) ou efeitos colaterais (6). Após dois meses, a diminuição média do peso corporal em relação aos valores iniciais foi 7,1 kg (6,5%). 72, 48 e 24 pacientes, respectivamente, perderam mais que 3%, 5% e 10% do peso inicial após a utilização da	O presente estudo é a primeira documentação de uma experiência clínica de sibutramina e orlistat no tratamento da obesidade. A perda de peso foi evidente, 75% dos indivíduos que participaram do estudo perderam, pelo menos, 5% do

						combinação orlistat + sibutramina	peso corpóreo nos primeiros dois meses. Isto mostra que o tratamento farmacológico da obesidade pode ser indicado em caso de falha no tratamento convencional.
Godoy-Matos, et al.	2004	Duplo-cego	7 meses	Os pacientes selecionados deveriam passar por um processo de <i>run-in</i> , controlado com placebo, durante 4 semanas e, posteriormente, uma fase de 24 semanas de tratamento com	Foram selecionados 68 pacientes ambulatoriais, de ambos os sexos, com idade entre 14 e 17 anos com IMC entre 30 e 45 kg/m ²	Dos 68 pacientes selecionados, oito foram retirados do estudo na fase de <i>run-in</i> por diversos motivos. Dos 60 pacientes que concluíram o estudo, pôde-se observar que os pacientes em uso	Devido aos resultados apresentados, a sibutramina parece ser eficiente para o tratamento de adolescentes obesos. Uma conclusão

				<p>10 mg/dia de sibutramina em combinação com restrição alimentar de 500 kcal/dia</p>		<p>de sibutramina obtiveram uma redução, estatisticamente significativa, no peso corpóreo e no IMC. Além disso, o grupo que utilizou sibutramina teve uma redução, estatisticamente significativa, nas taxas de triglicédeos e lipoproteínas de baixíssima densidade (VLDL) em relação aos valores basais</p>	<p>definitiva a respeito da eficiência da sibutramina pode ser um pouco precipitada por causa do baixo número de pacientes que aderiram ao estudo e também porque os pacientes do grupo que utilizou o placebo tiveram reduções ponderais significativas. No entanto, os resultados</p>
--	--	--	--	---	--	---	---

							positivos da sibutramina, no que diz respeito a redução ponderal e a certas taxas bioquímicas, sugerem um efeito positivo na prevenção de possíveis doenças metabólicas e ateroscleróticas.
Correa, et al.	2004	Duplo-cego	7 meses	Os pacientes selecionados deveriam passar por um processo de <i>run-in</i> , controlado com placebo, durante 4 semanas e,	Foram selecionados 60 pacientes ambulatoriais, de ambos os sexos, com idade entre 14 e 18 anos com	As escalas foram entregues para 47 dos 60 pacientes, já que 13 se recusaram a participar da pesquisa. Dezesete não as devolveram	Apesar da média de pontuações para a saciedade demonstrar uma tendência a ser maior nos pacientes usando

				<p>posteriormente, uma fase de 24 semanas de tratamento com 10 mg/dia de sibutramina em combinação com restrição alimentar de 500 kcal/dia (GODOY-MATOS et al., 2004)</p>	<p>IMC entre 30 e 45 kg/m². Foi utilizado o método de Escalas Visuais Analógicas (EVA), com o objetivo de descrever o grau de saciedade dos pacientes em uso de sibutramina em relação aos pacientes que utilizaram o placebo</p>	<p>ou preencheram inadequadamente. Trinta adolescentes, 26 do sexo feminino e 4 do sexo masculino concluíram o estudo. Quinze fizeram o uso de sibutramina e 15 de placebo. Apesar de a saciedade demonstrar uma tendência a ser maior em todos os horários, esta diferença não foi estatisticamente significativa</p>	<p>sibutramina, não houve uma diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos. (sibutramina e placebo). Este achado provavelmente deveu-se ao pequeno número de adolescentes envolvidos. São necessárias novas pesquisas, com um maior número de pacientes, assim como estudos</p>
--	--	--	--	---	--	--	---

							longitudinais, comparando a saciedade antes e após o tratamento medicamentoso, isto é necessário para melhor validação das EVAs na avaliação da saciedade em pacientes obesos em tratamento para redução ponderal.
Franco, et.al.	2014	Duplo-cego com <i>cross-over</i>	13 meses	Os pacientes foram randomizados e iniciaram o estudo com o uso do placebo ou da	73 adolescentes obesos de ambos os sexos com idade entre 10 e 18 anos	Dos 73 pacientes que iniciaram o estudo, oito desistiram de participar. Após isso, foram randomizados	Algumas lacunas acerca deste tema ainda faltam ser esclarecidas e

				<p>sibutramina por 6 meses, depois passaram por um período de 30 dias (<i>wash-out</i>) sem receber medicação nem placebo e, nos seis meses seguintes, receberam sibutramina ou placebo inversamente ao que tinham iniciado o estudo</p>		<p>63 pacientes. Destes 63, 40 pacientes realizaram somente uma parte do estudo e somente 23 completaram todo o estudo. Quando utilizaram sibutramina, os pacientes tiveram uma redução maior no IMC, principalmente aqueles pacientes que utilizaram primeiro o placebo e depois a sibutramina. A utilização de sibutramina também evidenciou uma tendência à</p>	<p>devem ser mais bem avaliadas. A questão do melhor momento para se iniciar uma medicação antiobesidade durante o tratamento é uma delas. No início do tratamento, os pacientes estavam mais motivados e, mesmo fazendo uso do placebo, também conseguiram perder peso, porém nos seis meses finais esse</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

						<p>diminuição do colesterol total, LDL, triglicérides, insulina, leptina e PCR, assim como uma tendência à elevação de HDL. Porém, tanto em relação ao IMC quanto aos parâmetros bioquímicos, essas diferenças não foram estatisticamente significativas.</p>	<p>fato não ocorreu. A sibutramina mostrou ser um forte aliado no tratamento da obesidade, principalmente no momento em que as mudanças dietético-comportamentais não são mantidas a longo prazo</p>
--	--	--	--	--	--	---	--

4.1 Estudo de Halpern e cols (2000)

Num estudo proposto por Halpern et al. (2000), foram analisados os resultados do tratamento com sibutramina 10 mg uma vez por dia e orlistat 120 mg três vezes por dia associada a uma dieta hipocalórica e recomendações de atividade física regular, em 114 pacientes com sobrepeso ou obesidade (52 homens e 62 mulheres), que retornaram pelo menos uma vez à consulta.

O paciente de 15 anos de idade sofria de obesidade grave ($IMC = 32,5 \text{ kg/m}^2$) e os pacientes com $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ tinham pelo menos duas comorbidades associadas à obesidade (hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia ou problemas ortopédicos). (HALPERN, A. et al, 2000)

Todos os pacientes receberam prescrição de uma dieta hipocalórica, contendo até 30% do conteúdo energético sob a forma de gordura. A prescrição da dieta baseou-se em entrevista individual. Na primeira visita, técnicas de mudanças comportamentais foram orientadas e atividade física foi também encorajada. Os pacientes foram avaliados em visitas periódicas a cada duas semanas durante um período de dois (72 pacientes) e três meses (61 pacientes). Peso, frequência cardíaca, pressão arterial e efeitos adversos foram registrados. (HALPERN, A. et al, 2000)

Setenta e dois dos 114 pacientes que iniciaram o estudo foram avaliados nos primeiros dois meses de seguimento. Quarenta e dois pacientes foram excluídos por má aderência (36) ou colaterais (6). Após dois meses, a diminuição média do peso corporal em relação aos valores iniciais foi 7,1 kg (6,5%). Sessenta e dois, 48 e 24 pacientes, respectivamente, perderam mais que 3%, 5% e 10% do peso corporal inicial. (HALPERN, A. et al, 2000)

Outros 11 pacientes foram excluídos no terceiro mês, todos por má adesão, de modo que 61 pacientes puderam ser avaliados nesse período. Após três meses, a redução média do peso corporal foi 8,9 kg (8,2%). Cinquenta e três, 49 e 27 pacientes, respectivamente, perderam mais que 3%, 5% e 10% do peso inicial. (HALPERN, A. et al, 2000)

Oitenta e nove pacientes relataram pelo menos um efeito adverso, enquanto que 25 pacientes não apresentaram nenhum efeito colateral. Alguns eventos gastrintestinais foram atribuídos ao orlistat, enquanto outros eventos, no julgamento do investigador principal (AH), estiveram relacionados com o tratamento com sibutramina. Não foi observada elevação significativa na frequência cardíaca (estabelecida como uma variação maior que cinco

batimentos por minuto) ou na pressão arterial (estabelecida como uma variação maior que 4 mmHg). (HALPERN, A. et al, 2000)

4.4 Estudo de Godoy-Matos e cols (2004)

O objetivo deste estudo foi determinar se a utilização de sibutramina combinada com dieta e exercícios físicos seria seguro e eficaz num cenário clínico.

Os pacientes deste estudo foram meninos e meninas com idade entre 14 e 17 anos com um IMC de 30 a 45 kg/m². Para evitar uma variação de crescimento, todos os participantes deveriam ter um desenvolvimento ósseo adulto, sendo determinado por radiografia da mão esquerda. (GODOY-MATOS, A. et al, 2004)

O estudo consiste, primeiramente, num período de 4 semanas de utilização de placebo, de forma unicega, servindo como um *run-in*. Posteriormente, segue-se tal estudo durante os próximos 6 meses de forma randomizada, duplo-cego e com dois grupos distintos, um grupo utilizando sibutramina e o outro utilizando placebo. Os candidatos que, após o período de *run-in*, retornassem com mais de 25% das cápsulas de placebo sem terem sido ingeridas estariam excluídos do estudo. (GODOY-MATOS, A. et al, 2004)

Algumas contraindicações para seleção de pacientes deste estudo incluíram problemas como: diabetes mellitus, doenças endócrinas que predisõem a obesidade (ex.: Síndrome de Cushing), hiperlipidemia severa (colesterol total > 300mg/dl ou triglicerídeos > 500 mg/dl), desordens psiquiátricas, hipertensão não controlada (pressão sanguínea diastólica >110 mmHg) ou outras doenças cardiovasculares, histórico de bulimia ou anorexia, dentre outros. (GODOY-MATOS, A. et al, 2004)

Todos os pacientes se submeteram a uma dieta que consistia num déficit energético de 500 kcal/dia no começo da fase *run-in*. A composição recomendada foi de, aproximadamente, 30% de gordura, 20% de proteína e 50 % de carboidrato. Os pacientes também foram instruídos pela equipe médica a praticarem exercícios aeróbicos moderados, com o tempo máximo de 30 minutos por dia. (GODOY-MATOS, A. et al, 2004)

Durante as visitas iniciais, foram medidos vários parâmetros, tais como: Altura e peso para o cálculo do IMC, as circunferências do quadril e da cintura e pressão sanguínea. Os

mesmos procedimentos foram feitos nas visitas subsequentes. (GODOY-MATOS, A. et al, 2004) Um exame clínico completo também foi feito durante a última visita.

Nas visitas 1,2 (semana 0), 5 (semana 12) e 8 (semana 24), foram feitos exames de sangue comuns na rotina. Depois de 12 horas de jejum, foi coletado o sangue venoso dos pacientes a fim de mensurar diversos parâmetros bioquímicos, tais como: lipídios, glicemia e insulina. Por outros métodos foram medidos outros parâmetros, tais como: colesterol total no plasma, lipoproteínas de alta densidade (HDL), triglicerídeos, lipoproteínas de baixa densidade (LDL). (GODOY-MATOS, A. et al, 2004)

Também foi realizado um eletrocardiograma nos pacientes na segunda visita (semana 0) e na oitava visita (semana 24). (GODOY-MATOS, A. et al, 2004)

Os efeitos adversos também foram avaliados e registrados em cada visita. Aqueles pacientes que tomaram menos de 60% da quantidade de cápsulas prescritas foram retirados do estudo e, conseqüentemente, os efeitos adversos relatados por eles não constam nos resultados. (GODOY-MATOS, A. et al, 2004)

68 pacientes estavam inclusos no período de *run-in*, porém, 8 pacientes não passaram desta etapa, por diversos motivos. Dos 60 pacientes que completaram o período *run-in* e foram selecionados para o estudo propriamente dito, 10 desistiram de participar do estudo. Oito do grupo que utilizou placebo e dois do grupo que utilizou sibutramina, mas nenhuma das desistências do grupo que utilizou sibutramina esteve relacionada com efeitos adversos. (GODOY-MATOS, A. et al, 2004)

Na semana 24, os participantes do grupo que utilizou sibutramina tiveram uma redução de peso, IMC e das circunferências de quadril e cintura estatisticamente significativas quando comparados ao grupo que utilizou o placebo. (GODOY-MATOS, A. et al, 2004)

No que diz respeito aos parâmetros cardiovasculares, não houve diferença estatística entre os grupos que utilizaram sibutramina e placebo. (GODOY-MATOS, A. et al, 2004)

Sete variáveis bioquímicas foram analisadas, conforme mostra a tabela 5. Não houve diferença estatística significativa quando os grupos foram comparados em diversos momentos do estudo. Porém, houve um significativo decréscimo dos triglicerídeos e das lipoproteínas de baixíssima densidade (VLDL) na semana 24 no grupo sibutramina quando comparada aos valores basais. (GODOY-MATOS, A. et al, 2004)

Os efeitos adversos que ocorreram em mais de 10% dos pacientes são mostrados na tabela 6. A diferença entre os dois grupos foi estatisticamente significativa apenas para constipação. Nenhum paciente retirou-se do estudo devido aos efeitos adversos e nenhum efeito adverso grave foi constatado. (GODOY-MATOS, A. et al, 2004)

4.3 Estudo de Correa e cols (2004)

Num estudo elaborado por Correa et al. (2004) foram recrutados alguns adolescentes obesos para avaliar o efeito da sibutramina sobre a saciedade por Escala Visual Analógica (EVA). Para avaliação da saciedade, alguns estudos têm demonstrado a utilidade da Escala Visual Analógica (EVA), que permite uma avaliação objetiva de uma sensação subjetiva. (CORRÊA, L. et al, 2004)

A EVA submete ao doente uma linha não graduada cujas extremidades correspondem a: ausência de dor, em geral situada na extremidade inferior nas escalas verticais e à esquerda naquelas dispostas horizontalmente e a pior dor imaginável, nas extremidades opostas, conforme o exemplo abaixo: (CORRÊA, L. et al, 2004)

Ausência de dor----- Pior dor imaginável

Logo, quanto menos dor o paciente estiver sentindo, mais perto do termo “Ausência de dor” ele irá fazer uma marcação na linha tracejada e quanto mais dor ele estiver sentindo, mais perto do termo “Pior dor imaginável” ele irá fazer uma marcação na linha tracejada.

Neste estudo, os parâmetros “Ausência de dor” e “Pior dor imaginável” foram substituídos por “pouco cheio” e “muito cheio”, respectivamente, com o objetivo de definir o grau de saciedade dos adolescentes submetidos ao estudo.

O objetivo primário desta pesquisa era avaliar durante seis meses o efeito da sibutramina (10mg/dia) na perda de peso em adolescentes obesos, em combinação com restrição alimentar de 500 kcal/dia e programa de exercícios. Foram selecionados 60 pacientes ambulatoriais de ambos os sexos, com idade entre 14 e 18 anos incompletos, com idade óssea adulta e IMC entre 30 e 45 kg/m² para participar do estudo duplo-cego, randomizado, prospectivo, controlado com placebo, com período de *run-in* de 4 semanas e uma fase de tratamento de 24 semanas. (CORRÊA, L. et al, 2004)

Foram excluídos do estudo pacientes que apresentavam algumas características, tais como: diabetes mellitus, doença endócrina predispondo à obesidade, hiperlipidemia grave (colesterol > 300mg/dl ou triglicérides > 500mg/dl), insuficiência renal ou hepática, glaucoma, hipertensão arterial descontrolada, doença cardíaca, história de depressão requerendo terapia medicamentosa, ou qualquer outra desordem neurológica ou psiquiátrica, dentre outras. (CORRÊA, L. et al, 2004)

Na fase de tratamento, o adolescente era randomizado para placebo ou sibutramina de forma duplo cega. Neste período, 47 participantes da pesquisa receberam 13 folhas para serem preenchidas a intervalos horários, das 9 às 21 horas, cada uma delas com uma escala de 10cm disposta horizontalmente com as palavras “pouco cheio” e “muito cheio”, conforme o modelo mostrado anteriormente. (CORRÊA, L. et al, 2004)

Juntamente com as folhas, os pacientes também receberam orientação verbal por escrito de como preencher a escala adequadamente; esta era preenchida em um único dia escolhido pelo adolescente e devolvida para os pesquisadores na consulta seguinte. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido dos participantes e dos seus respectivos responsáveis. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa. (CORRÊA, L. et al, 2004)

No dia escolhido, a medicação (placebo ou sibutramina) foi tomada às 09 horas da manhã e as refeições foram feitas em suas próprias casas, conforme havia sido prescrita pelo nutricionista, consistindo em dieta com déficit energético de 500kcal/dia (30% de gordura, 50% de carboidrato e 20% de proteína). Foram estipulados horários para as refeições: 9h30 (café da manhã), 12h30 (almoço) e 18h30 (jantar). As folhas das 9, 12 e 18 h foram preenchidas respectivamente antes do café, almoço e jantar e as das 10, 13 e 19h após estas refeições. Os adolescentes foram orientados a seguir de forma rigorosa os horários das refeições, bem como a não desempenhar nenhuma atividade física no dia da avaliação.

A distância da extremidade esquerda da EVA até a marca assinalada pelo paciente foi medida pelos pesquisadores. Este valor obtido em cada uma das 13 escalas podia variar de 0 a 10. (CORRÊA, L. et al, 2004)

As escalas foram entregues para 47 dos 60 pacientes, já que 13 se recusaram a participar da pesquisa. Dezesete não as devolveram ou preencheram inadequadamente. Trinta

adolescentes, 26 do sexo feminino e 4 do sexo masculino concluíram o presente estudo. 15 fizeram uso de sibutramina e 15 de placebo. (CORRÊA, L. et al, 2004)

A saciedade medida pela EVA foi calculada para cada um dos grupos através da área sob a curva. Não houve diferença estatisticamente significativa quando a área sob a curva do grupo que utilizou sibutramina ($4,609 \pm 1,309$) foi comparada com o grupo placebo ($4,141 \pm 1,432$). Também foram calculados as médias dos valores obtidos, em cada hora, nos 2 grupos. (CORRÊA, L. et al, 2004) Embora as médias dos pacientes que fizeram uso de sibutramina tenham tido uma tendência a ser maior em todos os horários, esta diferença não foi significativa.

4.2 Estudo de Franco e cols (2014)

Num estudo proposto por Franco et al. (2014), buscou-se saber o efeito da sibutramina na perda de peso de adolescentes obesos. O objetivo deste trabalho foi avaliar a efetividade e a segurança da sibutramina associada a um programa multidisciplinar para tratamento da obesidade e verificar a sua influência sobre as mudanças metabólicas laboratoriais

O estudo foi duplo-cego placebo controlado tipo *cross-over* com duração de 13 meses. Os pacientes foram randomizados e iniciaram o estudo com o uso do placebo ou da sibutramina por 6 meses, depois passaram por um período de 30 dias (*wash-out*) sem receber medicação nem placebo e, nos seis meses seguintes, receberam sibutramina ou placebo inversamente ao que tinham iniciado o estudo. (FRANCO, R.; COMINATO, L.; DAMIANI, D. 2014)

Foram incluídos no estudo 73 adolescentes obesos de ambos os sexos com idades entre 10 e 18 anos, regularmente acompanhados no ambulatório de endocrinologia pediátrica no grupo de obesidade infantil do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr/HC-FMUSP). A inclusão dos pacientes foi feita por convite aos adolescentes na primeira consulta do ambulatório de obesidade e com autorização dos pais ou responsável legal. Para a inclusão inicial o paciente necessitava já ter realizado algum tratamento convencional (dietético/comportamental) prévio, por pelo menos seis meses. Todos os pacientes e seus responsáveis legais foram informados por meio de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O projeto foi previamente analisado e aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP. (FRANCO, R.; COMINATO, L.; DAMIANI, D. 2014)

Foram utilizados os seguintes critérios para inclusão ao estudo: idade ≥ 10 anos e < 18 anos, diagnóstico de obesidade (classificação segundo a Organização Mundial de Saúde), capacidade para entender as orientações, e consentimento do adolescente e do responsável legal. Os critérios de exclusão foram: problemas cardiovasculares e ou arritmias, história de anorexia, bulimia e transtornos psiquiátricos, hipertensão arterial, doenças crônicas prévias, uso de qualquer outra modificação que interferisse na mudança do peso, síndromes genéticas e ou atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, glaucoma, uso de drogas ilícitas, tabaco e ou álcool, meninas grávidas ou que mantinham relações sexuais sem contraceptivos. Os critérios de retirada de um paciente durante o estudo foram os seguintes: elevação da pressão arterial $>$ do que o percentil 95 para a idade, qualquer distúrbio de comportamento encontrado após o início do uso da medicação, qualquer sintoma que afetasse negativamente a rotina do paciente e fosse persistente após a segunda semana do início do uso da medicação, como insônia, cefaleia intensa, ansiedade e mal-estar. (FRANCO, R.; COMINATO, L.; DAMIANI, D. 2014)

A confecção da cápsula placebo foi realizada pela equipe da farmácia hospitalar para que ficasse externamente idêntica à da cápsula da medicação. Essas cápsulas foram entregues aos pacientes em potes vedados com 30 cápsulas. A dosagem das cápsulas era de 10 mg e a orientação era de que a medicação fosse ingerida diariamente às 10 horas da manhã. (FRANCO, R.; COMINATO, L.; DAMIANI, D. 2014)

Os pacientes foram acompanhados ambulatorialmente a cada 40 dias em média. Durante esses retornos, os pacientes passam por avaliação nutricional, avaliação médica e orientação para realização de atividade física com o educador físico. A orientação dietética proposta foi de uma dieta hipocalórica com restrição de 25% do total de calorias recomendado para a faixa etária de um adolescente eutrófico. A consulta foi realizada pelo pediatra endocrinologista. Durante a consulta foram realizadas as medidas antropométricas como: peso e estatura para cálculo do índice de massa corporal (IMC), medida de pressão arterial (em repouso de 5 minutos e com manguito adequado para a circunferência do braço (no terço médio do braço esquerdo)). Os efeitos adversos foram investigados sobre a forma de questionários preestabelecidos e descritos voluntariamente pelo paciente em cada retorno. (FRANCO, R.; COMINATO, L.; DAMIANI, D. 2014)

Foram selecionados para o estudo 73 pacientes, dos quais oito desistiram da participação do estudo e não retornaram para a segunda consulta. (FRANCO, R.; COMINATO, L.; DAMIANI, D. 2014)

Foram randomizados 63 pacientes, sendo 28 do sexo masculino e 35 do sexo feminino com média de idade de $12,9 \pm 1,78$ anos. As características dessa população são apresentadas na tabela 1. (FRANCO, R.; COMINATO, L.; DAMIANI, D. 2014)

Dos 63 pacientes que iniciaram o estudo, somente 23 pacientes completaram todo o estudo (13 meses). Os outros 40 pacientes realizaram somente uma parte do estudo (5 a 10 meses), pois desistiram de manter o acompanhamento. Para melhor representação, a análise foi feita de duas formas: com todos os 63 pacientes e somente com 23 pacientes. (FRANCO, R.; COMINATO, L.; DAMIANI, D. 2014)

Para os 23 pacientes que completaram todo o estudo, os resultados evidenciaram uma diminuição no IMC nos primeiros seis meses de estudo em torno de $2,2 \pm 3,0$ kg/m² para quem usou sibutramina e uma diminuição de $1,2 \pm 1,7$ kg/m² para os pacientes que receberam o placebo. Após seis meses da mudança de placebo para sibutramina e vice-versa, os pacientes que receberam a sibutramina diminuíram o IMC em $1,7 \pm 1,3$ kg/m² e os que receberam o placebo elevaram o IMC em $0,9 \pm 2,1$ kg/m². As variações do peso e do IMC ao final dos 13 meses, após o uso de placebo e sibutramina, não mostraram alteração significativa. O grupo que iniciou com o placebo reduziu o IMC em $2,7 \pm 2,6$ kg/m² e o grupo que iniciou com sibutramina reduziu em $1,9 \pm 3,5$ kg/m² ($p = 0,5$). (FRANCO, R.; COMINATO, L.; DAMIANI, D. 2014)

A análise dos 63 pacientes, nos seis meses iniciais de intervenção, evidenciou ganho de 10% no peso inicial em 54% dos pacientes que receberam o placebo, enquanto nenhum paciente que usou sibutramina apresentou ganho de peso. (FRANCO, R.; COMINATO, L.; DAMIANI, D. 2014)

A perda de 10% do peso inicial ocorreu em 46% dos indivíduos que receberam o placebo e em 75% dos indivíduos que receberam a sibutramina. (FRANCO, R.; COMINATO, L.; DAMIANI, D. 2014)

Uma perda de peso mais significativa entre 10% e 16% do peso inicial ocorreu em um quarto dos pacientes que usaram sibutramina e não ocorreu em nenhum paciente que recebeu o placebo. (FRANCO, R.; COMINATO, L.; DAMIANI, D. 2014)

Ao término dos primeiros seis meses, o grupo que iniciou com placebo elevou o peso em média $1,6 \pm 4,5$ kg e o IMC reduziu em média $0,2 \pm 1,6$ kg/m², já o grupo que iniciou com sibutramina reduziu o peso em média $4,4 \pm 5,9$ kg e o IMC em média $2,4 \pm 2,4$

kg/m² ($p < 0,001$). No período do 7º mês ao 13º mês do estudo, o grupo que usou a sibutramina reduziu o peso em $1,7 \pm 2,5$ kg e o IMC em $1,4 \pm 1,3$ kg/m², e o grupo que usou o placebo elevou o peso em $4,4 \pm 5,2$ kg e o IMC em $0,9 \pm 1,9$ kg/m² ($p < 0,001$). (FRANCO, R.; COMINATO, L.; DAMIANI, D. 2014)

Em relação às medidas antropométricas, todas diminuíram significativamente acompanhando a perda de peso. A circunferência abdominal diminuiu em média $3,7 \pm 5,0$ cm no grupo sibutramina e elevou $0,6 \pm 4,9$ cm no grupo placebo no primeiro período do estudo ($p=0,01$) (FRANCO, R.; COMINATO, L.; DAMIANI, D. 2014)

As características como idade, sexo, raça e maturidade sexual não tiveram impacto nas mudanças de IMC em ambos os grupos. Não houve diferença significativa nos níveis de pressão arterial entre os grupos placebo e sibutramina. (FRANCO, R.; COMINATO, L.; DAMIANI, D. 2014)

Para os 23 pacientes que realizaram as dosagens laboratoriais nos momentos adequados de estudo, a análise dos dados evidenciou uma tendência à diminuição no nível de colesterol total, LDL-colesterol, triglicérides, insulina, leptina e PCR no momento em que usaram a sibutramina, assim como uma tendência à elevação do HDL colesterol, porém sem diferença estatística. (FRANCO, R.; COMINATO, L.; DAMIANI, D. 2014)

Os ecocardiogramas realizados durante o estudo não evidenciaram nenhuma mudança e ou anormalidade morfológica valvar e disfunção diastólica nos grupos estudados. Não houve mudança no padrão ultrassonográfico da região hepática durante as três avaliações feitas durante o estudo (Tabela 2) (FRANCO, R.; COMINATO, L.; DAMIANI, D. 2014)

Os efeitos adversos de maior frequência foram cefaleia e diarreia no grupo placebo e cefaleia e constipação no grupo sibutramina. Demais sintomas descritos e suas frequências estão descritos na tabela 3. (FRANCO, R.; COMINATO, L.; DAMIANI, D. 2014)

5. Discussão

Nos diversos estudos analisados, pôde-se perceber que os pacientes que utilizaram a sibutramina e orlistat, principalmente a sibutramina, obtiveram diminuição do peso, diminuição do IMC e também bons desfechos em relação aos parâmetros bioquímicos analisados. Porém, apenas no estudo proposto por Godoy-Matos et al. (2004) foi possível perceber que estes resultados foram estatisticamente significativos. Isso pode ter ocorrido devido a um tamanho reduzido da amostra utilizada para os estudos.

O orlistat, quando associado com a sibutramina mostrou ter resultados positivos no estudo proposto por Halpern et al., embora alguns pacientes tenham apresentado alguns efeitos adversos próprios deste medicamento, tais como: fezes oleosas, aumento da evacuação e evacuação oleosa.

Mas, é importante ressaltar que, embora em muitos estudos a sibutramina não tenha apresentado resultados significativos do ponto de vista estatístico, em nenhum deles ela apresentou um efeito adverso grave estatisticamente significativo e apenas no estudo feito por Godoy-Matos et al. (2004) a sibutramina apresentou um efeito adverso estatisticamente significativo, que foi a constipação.

É importante ressaltar também que existem vários estudos internacionais relacionados com a efetividade de medicamentos anti-obesidade no tratamento da obesidade, mas estes estudos são escassos em território brasileiro, além de serem relativamente antigos e com um curto tempo de duração.

A população brasileira é bastante heterogênea, com hábitos bem distintos entre as diversas regiões. Uma pessoa que mora e trabalha na zona rural tem hábitos bem diferentes de uma pessoa que mora e trabalha na zona urbana. Provavelmente, aquele que trabalha na zona rural seja uma pessoa com melhor preparo físico do que quem mora na zona urbana, tendo, provavelmente, um metabolismo mais ativo do que quem mora na zona urbana. Devido a esta e tantas outras diferenças que temos na população brasileira, seria interessante que houvessem mais estudos, na população brasileira, a fim de verificar a efetividade dos fármacos anti-obesidade e que estes estudos fossem de longa duração, já que a obesidade é um problema de saúde crônico.

6. Conclusão

Conclui-se que, apesar de em alguns estudos os pacientes terem obtido uma perda ponderal, diminuição do IMC e melhora em relação a certos parâmetros bioquímicos, apenas no estudo proposto por Godoy-Matos et al. (2004) os pacientes apresentaram resultados estatisticamente significativos. Portanto, necessita-se de mais estudos a serem feitos com estes fármacos na população brasileira, com uma amostragem maior, para assim termos dados mais conclusivos quanto aos benefícios e malefícios destes medicamentos na saúde da população brasileira.

7. Referências Bibliográficas

ASCOM E ANVISA. SIBUTRAMINA E REMÉDIOS PARA EMAGRECER: ENTENDA Disponível em: < http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/id/3423550> Acesso em: 21 jun. 2018

CORRÊA, L. et al. **Avaliação do Efeito da Sibutramina Sobre a Sociedade por Escala Visual Analógica em Adolescentes Obesos.** Arq Bras Endocrinol Metab, v.49, n°2, p. 1-5, outubro, 2004

COUTINHO, W. **The First Decade of Sibutramine and Orlistat: a Reappraisal of their Expanding Roles in the Treatment of Obesity and Associated Conditions.** Arq Bras Endocrinol Metab, v. 53, n°2, março, 2009

FRANCO, R.; COMINATO, L.; DAMIANI, D. **O Efeito da Sibutramina na Perda de Peso de Adolescentes Obesos.** Arq Bras Endocrinol Metab v.58, n°3, janeiro, 2014

GODOY-MATOS, A. et al. **Treatment of Obese Adolescents with Sibutramine: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study.** J Clin Endocrinol Metab, v. 90, n°3, março, 2004

GUERCIOLINI R. **Mode of action of orlistat.** Int J Obes, 1997;21 (suppl.3): S12-S23.

HALPERN, A. et al. **Experiência Clínica com o Uso Conjunto de Sibutramina e Orlistat em Pacientes Obesos.** Arq Bras Endocrinol Metab, v.44, n°1, fevereiro, 2000

KOPELMAN, P.G. **Obesity as a medical problem.** Nature, 2000; 404:635-43

PILITSI, E. et al. **Pharmacotherapy of obesity: available medications and drugs under investigation.,** 2018

RANG, H.P. et al. Rang&Dale Farmacologia. Tradução da 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2012

RICHELSEN, B. et al. **Effect of Orlistat on Weight Regain and Cardiovascular Risk Factors Following a Very-Low-Energy Diet in Abdominally Obese Patients.** Diabetes Care, v.30, n°1, janeiro, 2007

US-FDA APPROVED DRUGS FOR THE TREATMENT OF OBESITY., 2018
Disponível em: < <https://www.nature.com/articles/nrdp201734/tables/1#ref227>> Acesso em:
24 nov. 2018

VELLOSO, L. **O Controle Hipotalâmico da Fome e da Termogênese –
Implicações no Desenvolvimento da Obesidade.** Arq Bras Endocrinol Metab, v.50, nº2,
abril, 2006

VICTOZA® NOVO NORDISK. FARM DO BRASIL LTDA. SISTEMA DE
APLICAÇÃO INJETÁVEL 100 UI/ML. v.14, 2014 Disponível
em:<[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4445
552015&pIdAnexo=2636425](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4445552015&pIdAnexo=2636425)> Acesso em: 24 nov. 2018

VISSCHER, T.S; SEIDELL, J.C. **The public health impact of obesity.** Ann Rev Public
Health, 2001;22:355-7.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and Overweight.** Disponível em:
<<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>

ZHI, J.; et al. **Metabolic profile of minimally absorbed orlistat in obese/overweight
volunteers.** J Clin Pharmacol, 1996;36:1006-11.