

ATUALIZAÇÃO

OBESIDADE E O TRATAMENTO QUE EMAGRECE

Sibutramine is a combined serotonin(5-HT) and noradrenaline (NA)re-uptake inhibitor. Sibutramine works predominantly through its two pharmacologically active metabolites (i.e. primary and secondary amines) which induce marked weight loss by affecting both food intake and energy expenditure. It is able to enhance the physiological process of satiety, and to stimulate thermogenesis, increasing the efferent sympathetic activity to thermogenically active brown fat. There is a dose-related reduction in body weight in clinical trials with sibutramine, with weight loss up to 11% below baseline, which can last up to 18 months with continued treatment. When weight loss is induced with a very low calorie diet (VLCDL), patients randomized to the sibutramine treatment continued to lose weight over a 1 year period, reaching 15% below baseline, whereas the placebo-treated patients regained some weight. Sibutramine improves metabolic fitness, by decreasing the biochemical risk factors associated with obesity, such as plasma triglycerides, total cholesterol and low density lipoprotein (LDL) cholesterol, glucose and insulin, and increasing HDL-cholesterol. In controlled studies, 84% of sibutramine-treated patients reported side effects, most commonly including dry mouth, constipation and insomnia, compared with 71% of patients receiving placebo. A small increase in heart rate and blood pressure also occurs and persists for as long as treatment is continued, which, therefore, requires monitoring. Nevertheless, successful treatment of moderately hypertensive obese patients with sibutramine has been demonstrated without undue blood pressure problems and even a mean lowering of blood pressure associated with weight loss. Finally, sibutramine does not have the potential for abuse that is characteristic of amphetamine and it is indistinguishable from placebo in abuse potential studies.

OBESIDADE E O TRATAMENTO QUE EMAGRECE

O RISCO DA OBESIDADE

O peso corporal excessivo está associado ao aumento do risco de mortalidade precoce e do risco de aparecimento de diversas doenças crônicas, como as doenças cardiovasculares, diabetes e alguns tipos de neoplasias¹. Segundo dados do Ministério da Saúde do Brasil, as taxas de sobrepeso e obesidade aumentaram rapidamente, em todas as faixas etárias, nos últimos anos. Estima-se que 50% dos homens e 48% das mulheres tenham sobrepeso, enquanto que 12,5% dos homens e 16,9% das mulheres sejam obesos². O índice de massa corpórea (IMC) é um importante indicador de obesidade e epidemiológico (**Tabela 1**), enquanto que a circunferência abdominal é um marcador indireto da proporção de tecido adiposo visceral (**Tabela 2**)².

Tabela 1. Classificação do risco conforme o IMC (adaptada Radominski RB, et al²)

Classificação	IMC (kg/m ²)	Risco de comorbidades
Peso normal	18,5 a 24,9	Sem aumento do risco
Sobrepeso	25 a 29,9	+
Obesidade grau I	30,0 a 34,9	++
Obesidade grau II	35,0 a 39,9	+++
Obesidade grau III	≥ 40	++++

Tabela 2. IMC, circunferência abdominal e risco de diabetes ou doença cardiovascular (adaptada Radominski RB, et al²)

Classificação	IMC (kg/m ²)	Circunferência abdominal normal	Circunferência abdominal aumentada
Peso normal	18,5 a 24,9	Sem aumento do risco	Risco ++
Sobrepeso	25 a 29,9	Risco ++	Risco +++
Obesidade	≥ 30	Risco +++	Risco ++++

Diretrizes mais recentes recomendam que, para os indivíduos com IMC ≥ 30 kg/m² ou aqueles com IMC ≥ 27 kg/m², com doença associada à obesidade concomitante, além de histórico de insucesso para perda e/ou manutenção do peso, seja considerada terapia farmacológica como estratégia adjunta a mudanças do estilo de vida³.

FOME, SACIEDADE E SATISFAÇÃO⁴

A saciedade é um mecanismo inibitório que ocorre ao finalizar a ingesta alimentar e que evita o ressurgimento da fome durante um tempo variável. Entretanto, nos seres humanos, o momento da alimentação é definido por valores culturais. No caso de controle eficiente do apetite, a fome, a satisfação e a saciedade são mecanismos que ocorrem sucessivamente, permitindo o ajuste do consumo energético às necessidades reais. É muito importante estudar o processo de fome e saciedade no contexto atual de epidemia de obesidade, já que a saciedade é um dos mecanismos envolvidos na ingesta de energia e no controle do peso corporal.

MECANISMO DE AÇÃO DA SIBUTRAMINA

A sibutramina, diferentemente de outros fármacos utilizados no tratamento da obesidade, caracteriza-se por dois mecanismos de ação⁵:

⚙️ A sibutramina é um inibidor da recaptação de serotonina, noradrenalina e dopamina, sem efeitos diretos sobre os receptores destas moléculas ou sobre outros neurotransmissores.

Ainda, a sibutramina não promove inibição da monoamino oxidase ou alterações na liberação pré-sináptica de substâncias. A ação da sibutramina sobre a recaptação de catecolaminas aumenta a sensação de saciedade precoce e, assim, diminui a ingesta alimentar⁵.

⚙️ A sibutramina também promove aumento do gasto energético, o que permite atenuar a característica redução do metabolismo basal que ocorre em pacientes com perda ativa de peso⁵.

Estes efeitos estão relacionados à termogênese no tecido adiposo marrom, que parece manter esta capacidade fisiológica quando os indivíduos são estimulados pelas catecolaminas⁶ (**figura 1**).



Figura 1. Mecanismo de ação da sibutramina (Adaptada de Poston WSC e cols.⁵)

A sibutramina não induz estado de anorexia, porém aumenta a saciedade, ao provocar sensação de plenitude após ingestão alimentar⁶.
O aumento do gasto energético basal está associado à termogênese no tecido adiposo marrom⁶.

BENEFÍCIOS DA SIBUTRAMINA

- **Redução do peso corporal:** a sibutramina tem probabilidade duas vezes maior de diminuir o peso em 5% e três vezes maior em 10%, em comparação ao placebo, em estudos com 44 e 52 semanas de duração².
- **Melhora dos parâmetros metabólicos:** em pacientes obesos com diabetes tipo 2, a sibutramina parece melhorar o controle da glicemia e os parâmetros do perfil lipídico, além de contribuir para a redução do peso corporal⁷.
- **Ações sobre a manutenção do peso:** junto com a dieta, a sibutramina contribui para a manutenção da redução do peso corporal obtida com o tratamento inicial, com as melhoras da sensibilidade à insulina e do perfil lipídico⁸.
- A sibutramina é uma opção para o tratamento da obesidade resistente à terapia não farmacológica² (**figura 2**).

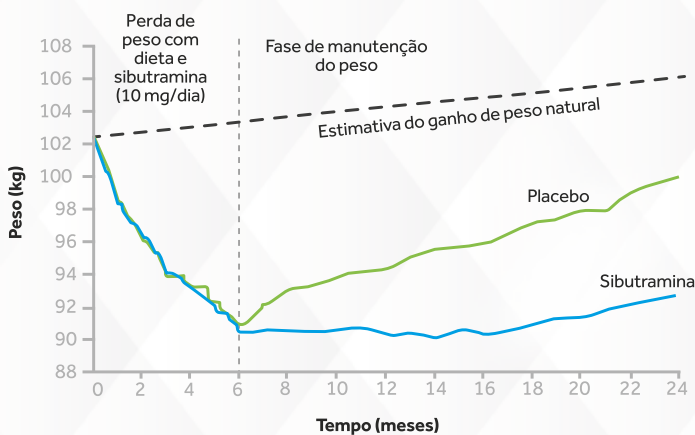


Figura 2. Alteração do peso corporal durante as fases de redução e de manutenção do peso com a sibutramina, em comparação às alterações esperadas sem nenhuma intervenção (Adaptada de Poston WSC e cols.²)

PERFIL FARMACOLÓGICO FAVORÁVEL

- Devido a seu mecanismo de ação, a sibutramina não tem ação direta sobre os receptores dopaminérgicos, embora é um inibidor da recaptação da dopamina². Assim, seu potencial de abuso é baixo, diferentemente de outros fármacos que induzem perda de peso, como as anfetaminas, as quais, além da adição, podem desencadear alterações do humor⁶.
- A sibutramina não está associada a um maior risco de hipertensão pulmonar ou à valvopatias em indivíduos com obesidade⁶.
- Em comparação a outros medicamentos para o tratamento da obesidade, como o orlistat, a taxa de abandono do tratamento por eventos adversos da sibutramina é semelhante à do placebo⁹.
- A sibutramina é um fármaco bem tolerado pela maioria dos pacientes obesos⁸. Devido à alta frequência de comorbidades da obesidade com outras doenças crônicas, como o diabetes tipo 2, é importante destacar que também neste subgrupo de pacientes a sibutramina tem altas taxas de tolerabilidade⁷ (**figura 3**).

A sibutramina é uma medicação bem tolerada, indicada para o tratamento da obesidade ou sobrepeso quando associada a comorbidades ou aumento da circunferência abdominal

A sibutramina tem efeitos anorexígenos e sacietógenos. Estes efeitos causam perda de peso e podem melhorar parâmetros da síndrome metabólica (*)

É indicado para adultos até os 65 anos de idade e pode ser utilizado a partir dos 18 anos de idade

Figura 3. Recomendações para o uso de sibutramina. (*) Em pacientes hipertensos, são necessárias as avaliações frequentes da pressão arterial e da frequência cardíaca. É contraindicada para pacientes com doença arterial coronariana, doença cerebrovascular, arritmias cardíacas ou hipertensão arterial não controlada (Adaptada de Radominski RB e cols.²)

CONCLUSÃO

A sibutramina é um fármaco com atividade sacietógena que facilita a perda de peso e melhora parâmetros metabólicos, com altas taxas de tolerabilidade na maior parte dos pacientes.

Referências Bibliográficas: 1. Patel AV, Hildebrand JS, Gapstur SM. Body mass index and all-cause mortality in a large prospective cohort of white and black U.S. Adults. *PLoS One*. 2014 Oct 8;9(10):e109153. 2. Radominski RB, Mancini M, Benchimol AK, Halpern A, Godoy-Mattos A, Gelonese B, et al. Posicionamento Oficial da ABESO/ SBEM - 2010. Atualização das Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da Obesidade e do Sobrepeso. [Internet]. São Paulo: ABESO; [citado em 2010 Out; acesso em: 09 de Junho de 2017]. Disponível em: <http://www.abeso.org.br/uploads/downloads/2/5521af637d07c.pdf>. 3. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S102-38. 4. Tremblay A, Bellisle F. Nutrients, satiety, and control of energy intake. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2015;40(10):971-9. 5. Poston WSC, Foreyt JP. Sibutramine and the management of obesity. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5(3):633-42. 6. Lean MEJ. How does sibutramine work? *Int J Obes*. 2001;25(Suppl 4):S8-11. 7. Vettor R, Serra R, Fabris R, Pagano C, Federspil G. Effect of sibutramine on weight management and metabolic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of clinical studies. *Diabetes Care*. 2005;28(4):942-9. 8. Nisoli E, Carruba MO. An assessment of the safety and efficacy of sibutramine, an anti-obesity drug with a novel mechanism of action. *Obes Rev*. 2000;1(2):127-39. 9. Johansson K, Neovius K, DeSantis SM, Rössner S, Neovius M. Discontinuation due to adverse events in randomized trials of orlistat, sibutramine and rimonabant: a meta-analysis. *Obes Rev*. 2009;10(5):564-75.

Copyright© Sociedade Iberoamericana de Informação Científica (SIIC), 2017
Indexado na SIIC Data Bases www.siicalud.com/pdf/hiz1_sibutramina_v2_02417.pdf
http://siicalud.com/saludiciencia/imagenes/suplementos/farmacologia_clinica/claves_farmacologia_6_2_32018.pdf

Edição em Português feita pela SIIC Brasil. O texto que está nesta publicação expressa a opinião dos autores que escreveram o artigo na íntegra e não reflete necessariamente a opinião do Laboratório Supera Material desenvolvido pelo comitê médico da SIIC. "Direitos autorais sobre o projeto Atualização: Obesidade e o tratamento que emagrece - páginas 2 e 3."