Revista de Ciências
Farmacêuticas
Básica e Aplicada
Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences

Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2010;31(3):159-164
ISSN 1808-4532

Efeito da sibutramina na redução do peso e no perfil metabólico em indivíduos obesos de uma população brasileira

Menezes, C.A.[1*]; Rios-Santos, F.[1]; Santos, A.M.B.[2]; Souza, M.E.A.[3]; Di Pietro, G.[1]

[1]Departamento de Ciências da Saúde, Colegiado de Medicina da Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC). Ilhéus, Bahia.
[2]Bolsista de Iniciação Científica do Curso de Medicina da Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC). Ilhéus, Bahia.
[3]Departamento de Ciências Exatas e Tecnológicas, Colegiado de Matemática da Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC). Ilhéus, Bahia.

Recebido 08/06/2010 / Aceito 26/10/2010

RESUMO

O objetivo deste trabalho é avaliar a eficácia e a segurança da dose de 20 mg/dia de sibutramina em voluntários obesos, com IMC superior a 35, e compará-las com a dose de 10 mg/dia e à mudança de estilo de vida de pacientes com IMC inferior a 35 (a avaliação e a comparação foram realizadas em um período de 24 semanas). Foram submetidos a um estudo transversal 54 voluntários, distribuídos em três grupos de observação: grupo sem tratamento farmacológico (GMEV), grupo com IMC inferior a 35 e uma dose de 10 mg/ dia de sibutramina (G1) e grupo com IMC superior a 35 e dose de 20 mg/ dia de sibutramina (G2). Os parâmetros avaliados foram peso, circunferência abdominal e perfil metabólico. Os grupos submetidos ao tratamento farmacológico demonstraram maior redução do peso (G1: redução média de 9,4% ; G2: redução média de 20,6%) quando comparados a indivíduos sem tratamento farmacológico (GMEV: redução de 3,9%), assim como da circunferência abdominal (redução de 7,1%, 12,8% e 3,1% em G1, G2 e GMEV, respectivamente). Em relação aos achados laboratoriais, foram observados redução da glicemia de jejum (14,8%, 22,9% e 5% em G1, G2 e GMEV, respectivamente), aumento do HDL colesterol (31,2%, 40% e 14,2% em G1, G2 e GMEV, respectivamente) e redução do colesterol total (29,0%, 32,8% e 13,7% em G1, G2 e GMEV, respectivamente). Os resultados deste estudo demonstram que a dose de 20 mg de sibutramina é uma indicação segura e eficaz em pacientes obesos com IMC superior a 35.

Palavras-chave: Sibutramina. Obesidade. Circunferência Abdominal. Dislipidemia. Diabetes Mellitus, Tipo 2. Ciclobutanos.

Autor correspondente: Carlos Alberto Menezes - Departamento de Ciências da Saúde - Colegiado de Medicina da Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC) - Ilhéus - BA - Av. Ivo do Prado 820 - apto 602 - Ed. Atalaia - Bairro - São José - CEP.490015-070 - Aracaju - SE - telefone: 73-36805293 e-mail:cam1883@bol.com.br

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a prevalência global de obesidade é de 8,2% da população. Contudo, esses valores podem alcançar 17,1% em países em desenvolvimento, como o Brasil, onde aproximadamente 50% da população adulta apresenta sobrepeso (IBGE, 2010). O número de óbitos devido à obesidade no Reino Unido e nos EUA aproxima-se, respectivamente, de 30.000 e 300.000, tornando-se a principal causa de doença e morte prematura (Flegal et al., 2002). Indivíduos obesos apresentam maior risco de dislipidemia, diabetes tipo 2, hipertensão arterial e síndrome metabólica, reduzindo a expectativa de vida nessa população e aumentando os gastos com saúde pública (Atkinson, 2003; Avenell et al., 2004).

Apesar de diversos componentes estarem envolvidos na gênese da obesidade, a dieta hipercalórica, decorrente do consumo exagerado de carboidratos e gorduras, associada ao sedentarismo, têm sido os principais fatores relacionados a essa morbidade nos últimos 20 anos (Kushner et al., 2003). Nesse contexto, o seu tratamento referencial se sustenta nos pontos cardinais, dieta e atividade física. Por outro lado, o suporte farmacológico tem demonstrado uma redução segura do peso em menor tempo (Lean, 1997; Finer, 2001; Smith et al., 2001; Phelan & Wadden, 2002). Contudo, os efeitos adversos, o abuso e uso dissociado de dietas e atividade física, podem limitar o sucesso terapêutico (Goldstein, 1992).

Existem diferentes opções de tratamento farmacológico para obesidade, sendo a sua escolha baseada em critérios como indução da perda de peso sustentada, boa tolerabilidade ao fármaco e interferência favorável nos fatores cardiovasculares (Wadden & Osei 2002). Dentre esses agentes, o mono hidrato de sibutramina [cloridrato de 1-(4-clorofenil)-N,N-dimetil-a-(2-Metilpropil)-ciclobutanometanamina] apresenta melhores relações custo-benefício em comparação a terapias anteriores (James et al., 2001; Weigle, 2003).

A sibutramina inibe a recaptação da noradrenalina em menor proporção de serotonina e dopamina, induz

a saciedade e aumenta o gasto energético termogênico (James et al., 2001; Berke & Morden 2001; Weigle, 2003). Os efeitos sobre a saciedade envolvem ações centrais nos adenoreceptores alfa-1 e beta-1, receptores de serotonina 5-HT2c e, provavelmente, 5-HT2a (Rolls et al, 1997). O tratamento crônico com a sibutramina minimiza a redução adaptativa no gasto de energia de repouso, contribuindo com o aumento metabólico para a perda de peso (Hanson et al., 1998).

Mais de 13 estudos duplo-cegos, controlados com placebo utilizando sibutramina nas doses de 5 a 30 mg/dia durante 12 a 96 semanas, foram documentados (Cuellare et al., 2000). De fato, o efeito dose-resposta com até 30mg sugere a relação direta entre a dose administrada e o tempo de resultado observado. Nesse contexto, estão apenas disponíveis as apresentações de 10 ou 15 mg no Brasil, indiretamente desestimulando a prescrição ou adesão terapêutica de doses superiores a 15 mg/dia. Além disso, o aumento da dose em subgrupos de pacientes pode ser farmacologicamente aceitável devido ao volume de distribuição aparente da sibutramina aumentar proporcionalmente com o percentual de tecido adiposo acumulado. Tal fenômeno teoricamente dificultaria a distribuição do fármaco para outros compartimentos e, com isso, reduziria a concentração considerada ótima no SNC. Diante dos poucos dados disponíveis sobre o efeito da sibutramina na população brasileira, avaliamos nesse estudo a eficácia e segurança da dose de 20mg/dia de sibutramina em um grupo de obesos com IMC superior a 35.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram incluídos no estudo 54 indivíduos selecionados de forma aleatória, a partir do levantamento de prontuários e busca ativa por via telefônica. Todos os participantes assinaram o Termo de consentimento livre e esclarecido e a pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Estadual de Santa Cruz. O método utilizado foi o estudo epidemiológico, transversal de coorte observacional, com controle clínico durante 24 semanas no Centro de Especialidades Médicas em Aracaju/SE. Os 54 pacientes (46F, 8M) apresentavam idade entre 18 e 35 anos (média: 25,3 ± 3,4) e índice de Massa Corpórea (IMC) maior que 30, sendo submetidos à dieta hipocalórica balanceada de 1000 calorias/dia, compostas de 25% de gorduras, 60% de carboidratos e 15% de proteínas para mulheres e 1200 calorias/dia para os homens. A dieta hipocalórica foi orientada por nutricionista, teve controle mensal ambulatorial e a atividade física aeróbia foi acompanhada por um educador físico de forma grupal. Foi recomendada a todos os grupos a mesma forma de distribuição dos alimentos e exercício aeróbico 3x/semana/40 minutos. Desses voluntários, dez (6F, 4M) integraram o grupo de mudança de estilo de vida (GMEV), com IMC inferior a 35, e foram submetidos às mesmas condições, porém sem uso da medicação antiobesidade. Os demais participantes do estudo foram alocados em dois grupos, G1 (IMC < 35 kg/m^2) e G2 (IMC > 35 kg/m^2), ambos com 22 indivíduos, e utilizaram dose única diária de cloridrato de sibutramina na concentração de 10 mg e 20 mg, respectivamente.

Todos os indivíduos do estudo foram submetidos à avaliação clínica e laboratorial, nas quais foram observados peso (kg) e altura (cm) com posterior cálculo do IMC (peso/altura^2). Para a medida da circunferência abdominal (CA), utilizou-se a área da metade da distância entre a face inferior da última costela e a porção superior da crista ilíaca. Essa medida é utilizada para definir o grau de risco de comorbidade cardíaca na obesidade. Durante consultas mensais, foram monitoradas a pressão arterial e a frequência cardíaca, bem como as determinações bioquímicas de glicemia de jejum (mg/dl), colesterol total, HDL (lipoproteína de alta densidade), ácido úrico, creatinina, TGO/AST (Transaminase glutâmico-oxaloacética) e TGP/ALT (Transaminase glutâmico-pirúvico). A função tireoidiana foi avaliada com dosagem de TSH e T4 livre e cortisol urinário (urina de 24 horas) para excluir os portadores de hipercortisolismo. Os parâmetros laboratoriais foram realizados no início do estudo e com seis meses de tratamento.

Não participaram do estudo os indivíduos menores de 18 anos, mulheres grávidas e portadores de doença psiquiátrica, insuficiência hepática e renal, hipertensão pulmonar ou arterial sistêmica e usuários de medicações antiobesidade em tratamentos anteriores. Dois pacientes foram retirados do estudo por apresentarem intolerância medicamentosa com episódios de taquicardia e insônia.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados estatísticos foram avaliados utilizando os testes de variância seguidos da correção de Bonferroni, considerando-se significativos às diferenças entre os grupos com $p<0,05$. O software estatístico utilizado foi o *Statistical Package of Social Science (release 10.0.1, 27 Oct 1999, CD-ROM).*

RESULTADOS

Nossa coorte de 54 indivíduos com obesidade foi dividida em três grupos: grupo G1, com 22 pacientes em que foram administrados 10 mg de sibutramina, grupo G2, com 22 indivíduos que utilizaram 20 mg de sibutramina, e dez voluntários controles, que fizeram parte do grupo de apenas mudança de estilo de vida.

Os resultados referentes à evolução dos parâmetros antropométricos, analisados nos pacientes estudados, foram expressos na tabela 1. Observa-se que há uma relação proporcional da dose de sibutramina utilizada e redução do peso em G1 (9,4%) e G2 (20,6%) quando comparados ao GMEV ($p<0,05$). No 6º mês de tratamento, a redução do IMC foi apenas significativa em G2 (17,3%) quando comparado ao G1 e GMEV. Com relação à circunferência abdominal (CA), houve redução de 7,1% e 12,8% nos grupos G1 e G2, respectivamente, durante os seis meses de tratamento, enquanto o GMEV reduziu 3,1% no mesmo período. A tabela 2 ilustra as variações da glicemia de jejum, colesterol total, lipoproteína de alta densidade e ácido úrico no início e com seis meses de tratamento nos grupos GMEV, G1 e G2, respectivamente.

Em relação aos achados laboratoriais, foram observados redução da glicemia de jejum (14,8%, 22,9% e 5% em G1, G2 e GMEV, respectivamente), aumento

do HDL colesterol (31,2%, 40% e 14,2% em G1, G2 e GMEV) e redução do colesterol total (29,0%, 32,8% e 13,7% em G1, G2 e GMEV). Por fim, o ácido úrico apresentou uma redução estatisticamente significativa nos grupos G1 e G2 dos pacientes analisados, tanto no primeiro mês de observação (10,2%, 14% e 3,9% em G1, G2 e GMEV, respectivamente) quanto ao final dos seis meses de tratamento (30,4%, 43,1% e 33,1% G1, G2 e GMEV).

Tabela 1 -Média e Desvio padrão dos parâmetros Antropométricos dos Pacientes do Estudo.

Grupos	GMEV		G1		G2	
Medidas	Inicial	6º mês	Inicial	6º mês	Inicial	6º mês
Peso (kg)	83,3 ± 1,3	80,1 ± 3,2	85,5 ± 1,4	77,5 ± 1,2*	95,7 ± 3,2	76,0 ± 3,4*
IMC (kg/m2)	30,7 ± 1,2	30,4 ± 4,9	31,0 ± 2,0	30,1 ± 5,0	35,7 ± 1,0	29,4 ± 8,0*
CA (cm)	97,0 ± 27	94,0 ± 18	99,0 ± 12	92,0 ± 22*	102 ± 33	89,0 ± 10*

Fonte: Elaborado pelos autores com dados da pesquisa.
GMEV: grupo com mudança de estilo de vida; G1: grupo tratado com 10 mg/dia de sibutramina; G2: grupo tratado com 20 mg/dia de sibutramina;
IMC: índice de massa corpórea; CA: circunferência abdominal.
* Estatisticamente diferente quando comparado o tempo de tratamento com o tempo inicial do estudo. (P<0,01, segundo teste de ANOVA, seguido de análise de Bonferroni).

Tabela 2 - Distribuição dos dados bioquímicos dos pacientes do estudo por grupo de tratamento.

Grupos / Dados Bioquímicos	GMEV		G1		G2	
	Inicial	6º mês	Inicial	6º mês	Inicial	6º mês
GJ (mg/dL)	100 ± 12	95,0 ± 3,6	95,0 ± 2,4	81,0 ± 1,4*	105 ± 4,5	81,0 ± 1,6*
CT (mg/dL)	220 ± 30	190 ± 31	217,0 ± 39	146,0 ± 35*	214 ± 40	152,0 ± 2*
HDL (mg/dL)	35 ± 4,1	40 ± 6,7	32,0 ± 10	42,0 ± 5,0*	35 ± 1,8	49,0 ± 8,0*
AU (mg/dL)	7,8 ± 2,9	6,0 ± 4,1	7,9 ± 1,8	5,5 ± 3,0*	7,9 ± 1,0	4,5 ± 3,0*

Fonte: Elaborado pelos autores com dados da pesquisa
GMEV: grupo de mudança de estivo de vida; G1: grupo tratado com 10 mg de sibutramina; G2: grupo tratado com 20 mg de sibutramina.
GJ: glicemia de jejum; CT: colesterol total; HDL: lipoproteína de alta densidade; AU: ácido úrico.
* Estatisticamente diferente quando comparado o tempo de tratamento com o tempo inicial do estudo. (P< 0,02, segundo teste de ANOVA, seguido da análise de Bonferroni).

DISCUSSÃO

O suporte farmacoterapêutico no tratamento da obesidade, quando associado à reeducação alimentar e atividade física, potencializa a redução e manutenção do peso (Van Gaal et al., 1998). Contudo, em virtude dos extensos efeitos colaterais que os agentes antiobesidade apresentam, ou muitas vezes até o potencial de abuso, a prescrição de agentes farmacológicos limitam-se ao estabelecido na literatura. A exemplo, poucos estudos com a sibutramina disponível na dose 20 mg buscaram avaliar os potenciais efeitos terapêuticos do aumento da dose em indivíduos com maior grau de obesidade. Um desses estudos avaliou o uso da sibutramina em 1047 pacientes nas doses de 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, ou 30 mg/dia durante 6 meses, demonstrando a relação direta entre a perda de peso e o aumento da dose (Bray et al., 1999). Propositadamente, em função de a posologia e a resposta clínica da sibutramina nas doses usuais estarem bem estabelecidas em pacientes com obesidade, em nosso trabalho diferenciamos o tratamento em voluntários com IMC superior a 35 (grupo G2), os quais receberam aumento da dose do fármaco.

Semelhante ao observado em nosso estudo, outros autores demonstraram que o tratamento com sibutramina possibilitou uma perda de peso aproximadamente 10 vezes maior nas quatro primeiras semanas em relação ao grupo tratado com placebo (Van Gaal et al., 1998; Dujovne et al., 2001).

De fato, em nosso estudo, no início do tratamento, o grupo G2 possuía 22 pacientes com peso elevado, enquanto nos grupos G1 e GMEV apresentava menor peso. Decorrido o primeiro mês, observou-se que no G2 ocorreu uma maior perda de peso de forma mais homogênea que nos demais grupos (Tabela 1) e que, em GMEV, houve mais instabilidade/dificuldades para que os membros conseguissem reduzir o peso, pois houve registros de ganho de peso em alguns indivíduos desse grupo. Ao final do tratamento, o grupo G2 demonstrou maior redução de peso que os demais, ao passo que o G1 exibiu redução de peso, mas com menor variabilidade, quando comparado aos outros grupos.

Um aspecto a ser destacado sobre os melhores resultados obtidos no grupo G2 é que a maior perda de peso conseguida com a dose de 20 mg/dia de sibutramina pode decorrer do fato de a população desse grupo apresentar uma média ponderal superior no início do tratamento, pois indivíduos com grau de obesidade maior tendem a perder mais peso do que indivíduos com menor grau de obesidade (Bittar et al., 2009).

De acordo com os dados obtidos pelo STORM (Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance), o aumento da dose de sibutramina de 10 mg para 20 mg em pacientes com baixa resposta farmacológica possibilitou uma redução e/ou manutenção do peso, ratificando a maior eficácia dessa posologia. Esse fato demonstra o benefício do uso em longo prazo da sibutramina, a fim de manter o peso perdido (James et al., 2000; Arterburn et al., 2004).

O estudo LOSE Weight (Long-Term outcomes of Sibutramine Effectiveness on Weight – Estudo de eficácia e desfechos em longo prazo da sibutramina) avaliou 588 pacientes obesos, designados aleatoriamente, para participarem de um programa de perda de peso com sibutramina durante 12 meses (Porter et al., 2004). A média de perda de peso nos seis meses foi de 6,8 kg no grupo medicado e de 3,1 kg no grupo controle ($p< 0,001$). Essa perda foi mantida por 12 meses e reduções significativas no IMC, na gordura corporal e na circunferência abdominal foram observadas no grupo que recebeu sibutramina (Porter et al., 2004).

Embora vários trabalhos tenham comprovado a eficácia da redução do peso corporal com a sibutramina, o interesse atual tem se concentrado na redução da gordura intra-abdominal. Em concordância com dados anteriores, o nosso estudo também demonstrou uma redução significativa desse parâmetro nos indivíduos que tomaram as doses de 10 mg/dia e de 20 mg/dia, visto que houve redução da circunferência abdominal, condição que avalia indiretamente a concentração de gordura intra-abdominal.

Uma meta-análise, que reuniu quatro estudos controlados com sibutramina na dose de 10 a 30 mg/dia, demonstrou uma troca favorável da distribuição de gordura, sendo que os pacientes que usaram sibutramina apresentaram uma acentuada redução da circunferência abdominal e da gordura visceral, em comparação aos usuários de placebo (Van Gaal et al, 1998). Segundo outro estudo, com ressonância magnética e medida da absorção de raios-X de energia dupla (Dexa), pacientes que utilizaram 10 mg/dia de sibutramina e dieta hipocalórica apresentaram maior redução de tecido gorduroso intra-abdominal do que do adiposo subcutâneo (Kamel et al., 2000). A densitometria (Dexa) também foi usada para medir as mudanças de composição corporal em um estudo com pacientes obesos, portadores de diabetes tipo 2. Após 12 semanas, reduções estatisticamente significativas na massa de tecido adiposo foram documentadas com sibutramina 15 mg e comparadas ao grupo placebo (Griffihts et al., 1995).

No estudo de Yip et al., 2001, a adiposidade abdominal foi avaliada em relação à perda de peso com sibutramina e dieta, por seis meses, em indivíduos com obesidade visceral e central. Ao final do estudo, houve uma redução de 16% do peso corporal e de 23% da gordura corporal total, dados esses comprovados com tomografia computadorizada de abdomen. Isso demonstra que a perda de peso com sibutramina ocorre em maior intensidade na gordura visceral, a qual está envolvida com comorbidade cardiovascular.

Além de proporcionar uma maior perda de peso**,** o uso de sibutramina apresenta benefícios na redução dos lipídeos séricos (Fujioka, 2002). Conforme ilustra a Tabela 2, todos os grupos apresentaram melhora no perfil metabólico, sendo que essa mudança foi mais proeminente no G2 quando comparada ao G1 e GMEV, com aumento do HDL colesterol (31,2%, 40% e 14,2%, em G1, G2 e GMEV, respectivamente) e redução significativa do colesterol total no primeiro mês de tratamento (11,2%, 14% e 4,9% em G1, G2 e GMEV, respectivamente) e no sexto mês (29%, 32,8% e 13,7 % em G1, G2 e GMEV, respectivamente).

Um estudo de 54 semanas de duração, com 389 indivíduos obesos sem diabetes tipo 2, demonstrou uma melhora significativa do perfil lipídico devido a sibutramina 10 mg de acordo com Haunerv et al., (2004). Outro estudo avaliou eficácia da sibutramina 10 mg e do orlistate em 100 mulheres obesas, demonstrando, além da redução do peso no grupo sibutramina, uma eficácia superior na redução dos parâmetros de colesterol total, LDL-c e elevação do HDL-c (Gokcel et al., 2002). Em nosso estudo, foi observada uma acentuada elevação do HDL-c e uma significativa redução dos níveis de colesterol total nos pacientes que usaram sibutramina quando comparadas com as do GMEV.

Em concordância com estudos anteriores, o nosso demonstrou uma redução estatisticamente significativa dos níveis plasmáticos de glicemia em pacientes tratados farmacologicamente, com redução da glicemia de jejum (14,8%, 22,9% e 5% em G1, G2 e GMEV, respectivamente). Outras pesquisas também apresentaram esses dados e o justificam pelo fato de a ação dos metabólitos farmacologicamente ativos agirem diretamente no músculo, facilitando o transporte da glicose mediado pela insulina (Berke & Morden, 2001; Bailey et al., 2001; Coutinho, 2009; Vettor et al., 2005).

Estudos recentes sugerem que o ácido úrico é um fator de risco independente para eventos cardiovasculares e sua redução pode ser promovida pela perda de peso, melhorando a função renal pelo efeito uricosúrico e a resistência à insulina (Athyros et al, 2004). Esses mesmos estudos demonstraram redução significativa do ácido úrico promovida pelo uso da sibutramina quando comparados ao controle não medicamentoso (Athyros et al., 2004). Neste estudo, o ácido úrico apresentou uma redução estatisticamente significativa nos grupos G1 e G2 dos indivíduos analisados, tanto no primeiro mês de observação (10,2%, 14% e 3,9% em G1, G2 e GMEV, respectivamente) quanto ao final do sexto mês de tratamento (30,4%, 43,1% e 33,1% G1, G2 e GMEV, respectivamente), o que demonstra a importância da mudança no estilo de vida e do papel farmacológico na redução desse parâmetro metabólico.

Em um trabalho multicêntrico realizado em 16 países (Scout - Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial) foi avaliado o efeito de 10 mg sibutramina sobre a pressão arterial (Sharma et al., 2009); neste estudo foram selecionados 10742 indivíduos com idade acima de 55 anos. Todos apresentavam história de doença cardiovascular ou diabetes tipo 2, com pelo menos outro fator de comorbidade, como dislipidemia e hipertensão arterial. Ao final da sexta semana, os pacientes hipertensos que não obtiveram perda de peso, ou até mesmo aqueles com ganho de peso, apresentaram uma redução de 3,5 mmHg na pressão sistólica e 1,5 mmHg na pressão diastólica (Sharma et al., 2009). Não observamos nenhuma alteração significativa nos níveis pressóricos sistólicos e diastólicos ou na frequência cardíaca dos voluntários em nosso estudo, esse dado decorre do fato da não recomendação do uso da sibutramina em pacientes hipertensos mal controlados ou com arritmias cardíacas (Sharma, 2001; Hazenburg, 2000). Exceto essa exigência de exclusão, a sibutramina apresentou um perfil seguro de uso, uma vez que a intolerância medicamentosa e a frequência e qualidade das reações adversas observadas não foram significativas clinicamente.

Contudo, em janeiro do corrente ano, a Agência Europeia de Medicamentos proibiu a venda da sibutramina,

baseada nos resultados do estudo Scout, que evidenciou um incremento de 16% de risco de complicações cardiovasculares nos pacientes do estudo. Diante desse episódio, a Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) decidiu restringir a venda da sibutramina no Brasil. Dessa forma, a sua classificação passou da classe C1 (controle especial comum) para classe B2 (controle especial).

Os resultados do presente estudo corroboram com as evidências científicas para a individualização farmacológica da sibutramina em pacientes com IMC superior a 35, favorecendo a perda mais efetiva de peso aliada a mudança de estilo de vida, além de proporcionar melhor perfil metabólico pela redução da glicemia de jejum e do colesterol total e aumento do HDL - colesterol.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos profissionais do Centro de Especialidades Médicas em Aracaju/SE, ao Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB) pelos relevantes suportes às pesquisas realizadas pelo grupo. Os autores ainda declaram não haver conflitos de interesse científico neste estudo.

ABSTRACT

Effects of sibutramine on weight reduction and metabolic profile in obese individuals in a brazilian population

The aim of this study is to assess the efficacy and safety of an oral daily dose of 20 mg sibutramine in obese volunteers (BMI > 35), in comparison with a dose of 10 mg/day and changed lifestyle in patients whose BMI is less than 35. The testing and comparison were performed over 24 weeks. The 54 volunteers were subjected to a cross-sectional study in three observation groups: a reference group without pharmacological treatment (GMEV), a group with BMI < 35, treated with 10 mg /day sibutramine (G1), and another with BMI ≥ 35, on a dose of 20 mg/ day (G2). The variables assessed were weight, abdominal circumference and metabolic profile. The groups subjected to the drug treatments exhibited greater weight losses (G1: -9.4% and G2: -20.6%) than the group that took no drugs (GMEV: -3.9%). The abdominal circumference was reduced by 7.1%, 12.8% and 3.1% in G1, G2 and GMEV, respectively. Regarding the biochemical variables, there was a reduction in fasting glucose levels (-14.8%, -22.9% and -5% in G1, G2 and GMEV, respectively); an increase in HDL cholesterol (+31.2%, +40% and +14.2% in G1, G2 and GMEV, respectively) and a reduction in total cholesterol (-29.0%, -32.8% and –13.7% in G1, G2 and GMEV, respectively). The results of this study show that sibutramine, in doses of 20 mg/ day, is a safe and efficient drug for obesity treatment in patients whose BMI exceeds 35.

Keywords: Sibutramine. Obesity. Abdominal Circumference. Dyslipidemia. Diabetes Mellitus, Type 2. Cyclobutanes.

REFERÊNCIAS

Arterburn DE, Crane PK, Veenstra DL. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss. Arch Intern Med. 2004; 164(9):994-1003.

Atkinson RL. Management of morbid obesity In: Medeiros NG, Halpern H, Bouchard C. Progress in obesity research. Paris: John Libbey Eurotext; 2003. p. 942-50.

Athyros VG, Elisaf M, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, Pehlivanidis AN, Bouloukos VI, et al. GREACE Study Collaborative Group. Effect of statins versus untreated dyslipidemia on serum uric acid levels in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. Am J Kidney Dis. 2004; 43(4):589-99.

Avenell A, Broom J, Brown TJ, Poobalan A, Aucott L, Stearns SC, et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. Health Technol Assess. 2004; 8(21):1-182.

Bailey CJ, Turner SL, Bates SH, Jones RB Sibutramine metabolites increase glucose transport by cultured rat muscle cells. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001; 25(4):478-85.

Berke EM, Morden NE. Medical management of obesity. Am Fam Physician. 2000; 62(2):419-26. Review. Erratum in: Am Fam Physician. 2001; 64(4):570.

Bittar T, Moraes A, Benchimol A. Avaliação clínica pré e pós-operatórias na cirurgia bariátrica. Itapevi, SP: AC Farmacêuticas; 2009. p. 1-106.

Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, Greenway FL, Jain AK, Mendel CM, et al. Sibutramine produces doserelated weight loss. Obes Res. 1999; 7(2):189-98.

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 Metabol. 2009; 53(2):262-70.

Cuellare 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. Obes Res. 2000; 8(1):71-82.

Dujovne CA, Zavoral JH, Rowe E, Mendel CM; Silbutramine Study Group. Effects of sibutramine on body weight and serum lipids: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in 322 overweight and obese patients with dyslipidemia. Am Heart J. 2001;142(3):489-97.Comment in: Am Heart J. 2001;142(3):388-90. Summary for patients in: Curr Atheroscler Rep. 2002; 4(1):51.

Finer N. Sibutramine in clinical practice. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001; 25(4):S12-5.

Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence an trends in obesity among U. S. adults, 1999-2000. JAMA. 2002; 288(14):1723-27.

Fujioka K. Management of obesity as a chronic disease: nonpharmacologic, pharmacologic, and surgical options. Obes Res. 2002; 110(2):116S-123S.

Gokcel A, Gumurdulu Y, Karakose H, Melek Ertorer E, Tanaci N, BascilTutuncu N, et al. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. Diabetes Obes Metab. 2002; 4(1):49-55.

Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. Int J Obes Relat Metab Disord. 1992; 16(6):397-415.

Griffihts J, Bloom SR, Finer N et al. Body composition changes following weight loss induced by sibutramine. Int J Obes. 1995; 19(l2):144.

Hanson DL ,Toubro S, Stock MJ, Macdonald IA, Astrup A . Thermogenic effects of sibutramine in humans. Am J Clin Nutr. 1998; 68(6):1180-6.

Hauner H, Meier M, Wendland G, Kurscheid T, Lauterbach K, Study Group SA; SAT Study. Weight reduction by sibutramine in obese subjects in primary care medicine: the SAT Study. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2004; 112(4):201-7.

Hazenburg BP. Randomized , double -blind, placebo-controlled, multicenterstudy of sibutramine in obese hypertensive patients. Cardiology 2000; 94(3):152-8.

James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rössner S, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss; a randomized trail. STORM Study Group Trial of obesity reduction and maintenance. Lancet 2000; 356:2119-25. Comment in: Lancet 2001; 357(9264):1287-8. Lancet 2001; 357(9264):1287; author reply 1288.

James WP, Finer N. The role of sibutramine in weight management: towards a blueprint for a sibutramine weight management system. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001; 25(4):S34-38.

Kamel EG, McNeill G, Van Wijk MC. Change in intra-abdominal adipose tissue volume during weight loss in obese men and women correlation between magnetic resonance imaging and anthropometic measurements. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000; 24(5):607-13.

Kushner RF, Roth JL. Assessment of the obese patient. Endocrinol Metab Clin North Am. 2003; 32(4):915-33.

Lean MEJ. Sibutramine: a review of clinical efficacy. Int J Obes Relat Metab Disord. 1997; 21(1):S30-36.

IBGE, Diretoria de Pesquisa. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: despesas, rendimentos e condições de vida. Rio de Janeiro: IBGE; 2010.

Phelan S, Wadden TA. Combining behavioral and pharmacological treatments for obesity. Obes Res. 2002; 10(6):560-74.

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: evaluating the role of drug therapy within a weight management program in a group-model health maintenance organization. Am J Manag Care. 2004; 10(6):369-76. Comment in: Am J Manag Care. 2004; 10(6):353-4.

Rolls BJ, Shide DJ, Thorwatt ML , Ulbrecht JS. Sibutramine reduces food intake in non-dieting women with obesity. Obesity Res. 1997; 6(1):1-11.

Sharma AM. Sibutramine in overweigt/obese hypertensive patients. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001; 25(4):S20-23.

Sharma AM, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal L, Maggioni AP, Torp-Pedersen C, Bacher HP, Shepherd GM, James WP. Investigators: Blood pressure changes associated with sibutramine and weight management – an analysis from the 6-week-lead-in period of the sibutramine cardiovascular outcomes trial (SCOUT). Diabetes Obes Metab. 2009; 11(3):239-50.

Smith IG, Goulder MA. Randomised placebo-controlled trial of long-term treatment with sibutramine in mild to moderate obesity. J Fam Pract. 2001; 50(6):505-12.

Van Gaal LF, Wauter MA, Peiffer FW, De Leeuw IH. Sibutramine and fat distribution: is there a role for phamacotherapy in abdominal/ visceral fat reduction. Int J Obes. 1998; 22(1):538-40.

Vettor R, Serra R, Fabris R, Pagano C, Federspil G. Effect of sibutramine on weight management and metabolic control in type 2 diabetes. Diabetes Care 2005; 28(4):942-9.

Wadden TA, Osei S. The treatment of obesity: an overview. In: Wadden TA, Stunkard AJ, editors. Handbook of obesity treatment. New York: Guilford Press; 2002. p. 229-48.

Weigle DS. Pharmacological therapy of obesity: past, present, and future. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88(6):2462-9.

Yip I, Hershman JM et al. Insulin – leptin visceral fat relation during weight loss. Pancreas. 2001; 23(2):197-203.