

Filipa Rosário de Sousa Gonçalves

**Abordagens Farmacoterapêuticas no Tratamento da Obesidade**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2011



Filipa Rosário de Sousa Gonçalves

**Abordagens Farmacoterapêuticas no Tratamento da Obesidade**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2011

Filipa do Rosário de Sousa Gonçalves

**Abordagens Farmacoterapêuticas no Tratamento da Obesidade**

Declaro que este trabalho foi realizado por mim e que todas as fontes utilizadas foram devidamente referenciadas na sua totalidade

---

(Filipa Rosário Sousa Gonçalves)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

## Resumo

A prevalência da obesidade tem aumentado progressivamente em todo o Mundo. As comorbilidades e os custos inerentes a esta patologia são preocupantes e demonstram uma necessidade de se estabelecerem medidas efectivas na sua prevenção e tratamento.

As abordagens para o tratamento da obesidade compreendem modificações do estilo de vida, farmacoterapia e/ou cirurgia bariátrica. A farmacoterapia para a perda de peso é recomendada para doentes obesos que não conseguem atingir as metas de perda de peso com dieta e exercício e que apresentam um  $IMC \geq 30 \text{ kg m}^{-2}$  ou  $IMC \geq 27 \text{ kg m}^{-2}$  associados a factores de risco.

A terapêutica anti-obesidade foi introduzida no início do século XX com a comercialização de estimulantes metabólicos, e desde então foram vários os princípios activos aprovados para a terapêutica da obesidade. No entanto, apenas um - o orlistato, se encontra actualmente aprovado pela EMA para uso prolongado. Para além deste, a FDA autoriza outras moléculas mas para utilização a curto prazo.

A presente monografia tem por objectivo realizar uma revisão cuidada dos fármacos desenvolvidos, até à data, para a terapêutica da obesidade, debatendo a sua eficácia, os seus mecanismos de acção, bem como os seus efeitos secundários. Será dado especial destaque às três moléculas que estão ou já estiveram aprovadas para uso na terapêutica prolongada anti-obesidade: o orlistato - um inibidor da lipase gástrica e pancreática; a sibutramina - um inibidor da recaptção da serotonina, da noradrenalina e da dopamina; e o rimonabanto - um antagonista dos receptores canabinóides de tipo 1. Algumas das novas moléculas que se têm revelado mais promissoras (caso da, tesofensina (inibidor da recaptção pré-sináptica da noradrenalina, dopamina e serotonina), do cetilistato (inibidor da lipase gástrica) e do lorcaserin (agonista selectivo dos receptores 5-HT<sub>2c</sub>), bem como os fármacos que se encontram aprovados para outros fins, mas que demonstraram também eles contribuir para uma perda significativa de peso, serão igualmente debatidos.

## Abstract

The prevalence of obesity is increasing worldwide. The comorbidities and costs inherent to this pathology are alarming and show a need to establish effective measures for its prevention and treatment.

Approaches for the treatment of obesity include lifestyle modifications, pharmacotherapy and/or bariatric surgery. Pharmacotherapy for weight loss is recommended for obese patients who fail to meet the goals of weight loss with diet and exercise and who have a BMI  $\geq 30$  kg m<sup>-2</sup> or a BMI  $\geq 27$  kg m<sup>-2</sup> with associated risk factors.

The anti-obesity therapy was introduced in the early twentieth century with the commercialization of metabolic stimulants, and since there several drugs were approved for the treatment of obesity. However, only one - orlistat, is currently approved by the EMA for extended use. FDA also authorizes other molecules but only for short term use.

The aim of this monography is to provide a careful review of the drugs developed, to date, for the treatment of obesity. It will be focused on the effectiveness, mechanisms of action, and side effects of drugs. Particular emphasis will be done on three molecules that are or have been approved for use in long term therapy: orlistat - an inhibitor of gastric and pancreatic lipase, sibutramine - an inhibitor of serotonin, norepinephrine and dopamine, and rimonabant - a cannabinoid receptor antagonist type 1. The most promising new molecules (such as tesofensine - an inhibitor of presynaptic reuptake of norepinephrine, dopamine and serotonin, cetilistat - an inhibitor of gastric and pancreatic lipase and lorcaserin - selective agonist of 5-HT<sub>2c</sub> receptors), as well as drugs that are approved for other purposes, but also demonstrated that they contribute to a significant weight loss, will also be discussed.

## **Dedicatórias**

.... a todos que contribuíram para a minha formação.

## **Agradecimentos**

Um trabalho acadêmico é sempre executado com grande esforço por parte de quem realiza, orienta e ajuda.

Neste sentido, agradeço às professoras orientadoras Rita Catarino e Fernanda Leal, pela orientação científica, disponibilidade, incentivo e conhecimentos transmitidos que tornaram possível a execução e conclusão desta dissertação.

Torna-se também imprescindível demonstrar o meu agradecimento a todos os meus professores que ao longo destes cinco anos contribuíram para o aumento dos meus conhecimentos.

Por último, e não com menos importância, agradeço à minha família e amigos pelo carinho, compreensão e apoio incondicional em todos os momentos.

A todos, que contribuíram para a minha formação, o meu muito obrigado.

## Índice

I.	Introdução.....	1
II.	Obesidade: Abordagem geral .....	5
2.1	Prevalência da obesidade .....	5
2.2	Regulação da homeostasia energética.....	7
2.3	Causas da obesidade .....	8
2.4	Complicações da obesidade .....	10
2.5	Custos associados à obesidade.....	12
III.	Farmacoterapia .....	14
3.1	Orlistato (Xenical <sup>®</sup> , Alli <sup>®</sup> ) .....	15
i.	Eficácia do orlistato na perda de peso .....	16
ii.	Benefícios do orlistato noutras patologias .....	18
iii.	Efeitos adversos do orlistato .....	20
iv.	Interações associadas à utilização do orlistato .....	21
v.	Medicamentos aprovados com o princípio activo orlistato .....	23
3.2	Sibutramina (Zelium <sup>®</sup> , Reductil <sup>®</sup> , Meridia <sup>®</sup> ) .....	25
i.	Eficácia da sibutramina na perda de peso .....	27
ii.	Benefícios da sibutramina noutras patologias .....	29
iii.	Interações associadas à utilização da sibutramina .....	31
iv.	Efeitos adversos da sibutramina .....	32
3.3	Rimonabanto (Acomplia <sup>®</sup> ) .....	34
i.	Eficácia do rimonabanto na perda de peso .....	36
ii.	Efeitos adversos do rimonabanto .....	39
IV.	Novos fármacos em investigação .....	42
4.1	Fármacos comercializados que reduzem o peso corporal.....	42
4.2	Cetilistato .....	45

4.3	Tesofensina .....	46
4.4	Lorcaserin .....	47
V.	Conclusão .....	49
VI.	Bibliografia.....	51

## **Índice de Figuras**

Figura 1 - Resumo da regulação da homeostasia energética.....	8
Figura 2 - Estrutura química do tetrahidrolipstatin e lipstatin.....	15
Figura 3 - Estrutura química da sibutramina .....	26
Figura 4 - Estrutura química do rimonabanto.....	35
Figura 5 - Estrutura química do orlistato e do cetilistato .....	45
Figura 6 - Estrutura química da tesofensina .....	46
Figura 7 - Estrutura química do lorcaserin .....	47

## **Índice de Tabelas**

Tabela 1 - Classificação do excesso de peso e da obesidade em adultos de acordo com o IMC.....	1
Tabela 2 - Fármacos associados ao aumento de peso.....	10
Tabela 3 - Fármacos desenvolvidos para o tratamento da obesidade desde 1930 até à actualidade .....	14
Tabela 4 - Perda de peso associada a diferentes dosagens de orlistato. ....	17
Tabela 5 - Efeitos adversos observados no estudo clínico CRESCENDO. ....	40

## Índice de abreviaturas

AgRP - Péptido relacionado a Agouti, do inglês *Agouti-related peptide*

AVC - Acidente vascular cerebral

CC - Circunferência da cintura

CDC - Centro para Controlo e Prevenção de Doenças, do inglês *Centers for Disease Control and Prevention*

CEA - Antígeno carcino embriogénico

DA - Doença de Alzheimer

$\Delta^9$ -THC - Delta-9-tetrahidrocannabinol

EMA - Agência Europeia do Medicamento, do inglês *European Medicines Agency*

EUA - Estados Unidos da América

FAS - Ácido gordo sintase, do inglês *fatty acid synthase*

FDA - Administração de Alimentos e Medicamentos, do inglês *Food and Drug Administration*

GLP-1 - Péptido semelhante ao glucagon-1, do inglês *glucagon-like peptide-1*

HDL - Lipoproteína de elevada densidade, do inglês *high density lipoprotein*

IASO - Associação Internacional para o Estudo da Obesidade, do inglês *International Association for the Study of Obesity*

IMC - Índice de massa corporal

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

LDL - Lipoproteína de baixa densidade, do inglês *low density lipoprotein*

LM - Libertação modificada

NPY - Neuropeptido Y

OMS - Organização Mundial de Saúde

POMC - Proopiomelanocortina

RPSGB - Sociedade Real Farmacêutica da Grã-Bretanha, do inglês *Royal Pharmaceutical Society of Great Britain*

SNC - Sistema nervoso central

SNPs - Polimorfismos num único nucleótido, do inglês *single-nucleotide polymorphism*

SOP - Síndrome dos ovários policísticos

## I. Introdução

Actualmente a obesidade é considerada a desordem nutricional mais comum em todo o mundo e os seus efeitos clínicos, psicológicos, sociais e económicos acarretam consequências importantes, suscitando uma preocupação generalizada (Chan e Woo, 2010; Wilding, 2011).

As mais recentes projecções da Organização Mundial de Saúde (OMS) indicam que até 2015 cerca de 2,3 biliões de adultos apresentarão excesso de peso e mais de 700 milhões serão obesos (Glandt e Raz, 2011).

Segundo a mesma organização a obesidade e o excesso de peso são definidos como uma acumulação de gordura excessiva ou anormal que implica riscos para a saúde (OMS, 2010), sendo comumente avaliados através do índice de massa corporal (IMC), dado este ser um método simples, rápido e de baixo custo (Nguyen e El-Serag, 2010). O IMC é calculado tendo em consideração a altura e o peso do indivíduo [IMC = Peso (Kg) / Altura (m<sup>2</sup>)]. Para os adultos de ambos os sexos, o excesso de peso é definido por um IMC entre 25 e 29,9 Kg m<sup>-2</sup> e a obesidade por um IMC igual ou superior a 30 Kg m<sup>-2</sup> (Lobcorzilius, 2007; Li e Cheung, 2009; Nejat, Polotsky e Pal, 2010). A obesidade pode ser dividida, ainda, em obesidade grau 1, com IMC entre 30 e 34,9 Kg m<sup>-2</sup>, obesidade grau 2, com IMC entre 35 e 39,9 Kg m<sup>-2</sup>, e obesidade grau 3, com um IMC igual ou superior a 40 Kg m<sup>-2</sup>, como se pode observar na Tabela 1 (Chan e Woo, 2010).

<b>Classificação</b>	<b>IMC</b>	<b>Risco de comorbilidades</b>
<b>Baixo peso</b>	<18,5	Baixa
<b>Normal</b>	18,5-24,9	Média
<b>Excesso de peso</b>	25,0-29,9	Aumentada
<b>Obesidade grau 1</b>	30,0-34,9	Moderada
<b>Obesidade grau 2</b>	35,0-39,9	Elevada
<b>Obesidade grau 3</b>	≥40	Muito elevada

**Tabela 1** - Classificação do excesso de peso e da obesidade em adultos de acordo com o IMC (adaptado de Chan e Woo, 2010).

O IMC em crianças deve ser realizado como rastreio e não como diagnóstico, sendo avaliado utilizando pontos de corte percentil para comparar os valores entre crianças com a mesma idade e sexo a partir de uma amostra nacional (Cunningham, 2004). A nível mundial, o excesso de peso apresenta-se com o percentil 90, mas na Europa está definido como percentil 97 e nos Estados Unidos da América (EUA) como percentil 95. Sendo assim, é necessário tomar estas considerações nas comparações internacionais (Lobcorzilius, 2007).

Porém, o IMC não distingue o peso associado ao tecido adiposo ou muscular, sendo que a relação entre o IMC e a gordura corporal varia de acordo com a configuração do corpo e com a proporção. Por exemplo, adolescentes e idosos podem apresentar um IMC com igual valor mas a composição corporal ser muito variável (Li e Cheung, 2009; Chan e Woo, 2010). Além do mais, esta medida varia entre as populações e não reflecte a gordura intra-abdominal que está associada a um síndrome metabólico (relacionado com a presença de três de cinco factores de risco cardiovasculares avaliados: obesidade abdominal, redução da lipoproteína de elevada densidade (HDL, do inglês *high density lipoprotein*), triacilglicerois elevados, hipertensão arterial e glicose em jejum elevada), não sendo uma medida eficaz da obesidade (Mozlin, 2005; Li e Cheung, 2009; Graves, 2010; Wilding, 2011). Vários estudos têm comparado a adequação de vários índices antropométricos para avaliação da obesidade e previsão dos seus riscos de saúde, incluindo o IMC, a relação cintura-quadril, a circunferência da cintura (CC) e a relação cintura-altura. Apesar de não existir consenso sobre qual o índice que deve ser aplicado a nível universal, no que respeita à avaliação da obesidade abdominal, o índice que melhor se adapta é o da CC (Guh *et al.*, 2009; Chan e Woo, 2010).

Actualmente a obesidade é reconhecida como uma condição que necessita atenção médica, especialmente por conduzir ao aparecimento de várias patologias associadas (diabetes, hipertensão, dislipidémia, etc.) (Glandt e Raz, 2011). As abordagens para o tratamento da obesidade compreendem modificações do estilo de vida, farmacoterapia e/ou cirurgia bariátrica (Kloet e Woods, 2010), sendo que o objectivo fundamental da perda de peso em obesos ou em indivíduos que apresentam excesso de peso é melhorar a sua qualidade de vida e reduzir o risco de doenças associadas (Dyson, 2010).

Seguindo uma estratégia para incorporar cuidados primários na prática clínica, a Agência de Investigação de Saúde e Qualidade recomendou a construção dos 5 A's (*assessing readiness to change* (avaliar a vontade de mudança), *advice*

(aconselhamento), *agree* (concordar), *assist with a plan* (ajudar com esquema), *arrange follow-up* (organizar o comportamento)) com o objectivo de modificar o comportamento dos pacientes obesos. Inicialmente, pretende-se uma redução do peso corporal em cerca de 10 % durante um período de 6 meses, somente modificando o estilo de vida, sem medicamentos ou cirurgia. Para as mulheres com IMC de 27 a 35 Kg m<sup>-2</sup>, uma redução da ingestão calórica de 300 a 500 kcal por dia chegaria para o cumprimento desse objectivo assim como uma redução de 500 a 1000 kcal por dia em indivíduos cujo IMC é igual ou superior a 35 Kg m<sup>-2</sup>. Existem vários estudos que ditam que uma dieta baixa em gordura apresenta melhores resultados de perda de peso corporal, porém, o que irá condicionar os resultados será a adesão do indivíduo à estratégia da dieta (Dyson, 2010). Para além da recomendação de uma dieta, também é necessária a recomendação de actividade física, o qual constitui uma alternativa excelente para perder peso, mas é mais eficaz quando combinado com dieta e terapia comportamental (de realçar que os programas em grupo apresentam-se com maior sucesso em comparação com o aconselhamento individual e as intervenções psicológicas baseadas na família são eficazes em crianças) (Dyson, 2010; Graves, 2010; Kloet e Woods, 2010). A actividade física apresenta como vantagem adicional o facto de melhorar a sensibilidade à insulina e o tónus muscular, independentemente da perda de peso, contudo, é mais complicado a adesão de obesos ou indivíduos com excesso de peso comparativamente à instituição da dieta (Kloet e Woods, 2010).

A cirurgia bariátrica promove a perda de peso em indivíduos com obesidade grau 3, através de um procedimento cirúrgico que possibilita a redução ou mesmo tratamento de comorbidades associadas à obesidade. Porém, é necessária a ponderação do paciente pois existem riscos associados (Khwaja e Bonanomi, 2010). Para a realização da cirurgia é necessário que os indivíduos tenham um IMC maior que 40 Kg m<sup>-2</sup> ou então maior que 35 Kg m<sup>-2</sup> associado a comorbidades e em que a perda de peso falhou com tentativas sob supervisão médica (Reedy, 2009).

A farmacoterapia para a perda de peso só é recomendada para doentes obesos que não conseguem atingir as metas de perda de peso com dieta e actividade física e com IMC  $\geq 30$  kg m<sup>-2</sup> ou IMC  $\geq 27$  kg m<sup>-2</sup> associados a factores de risco (Graves, 2010; Powell e Khera, 2010). Em pacientes obesos, devem ser considerados os factores etiológicos, a resposta terapêutica, doses adequadas, interacções medicamentosas e contra-indicações médicas e psiquiátricas (Carrasco *et al.*, 2009).

Apesar de toda a investigação que tem vindo a ser conduzida na área da farmacoterapia da obesidade, actualmente as opções são muito limitadas. Para a terapêutica prolongada somente o orlistato está aprovado pela Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA, do inglês *Food and Drug Administration*) e pela Agência Europeia do Medicamento (EMA, do inglês *European Medicines Agency*) (Powell e Khera, 2010; FDA, 2011). Alguns agentes simpaticomiméticos, encontram-se aprovados pela FDA, para um tratamento a curto prazo ( $\leq 1$  ano), como a fentermina, dietilpropion e fendimetrazina (Powell e Khera, 2010; FDA, 2011). Alguns princípios activos tais como a sibutramina e o rimonabanto apresentaram-se eficazes na perda de peso, mas foram retirados do mercado devido a efeitos adversos inaceitáveis (Glandt e Raz, 2011).

Recentemente novos princípios activos têm sido testados, encontrando-se em ensaios clínicos de fase III. Destaca-se a tesofensina, um agente farmacológico que inibe a recaptação de noradrenalina, dopamina e serotonina (Ioannides-Demos, Piccenna e McNeil, 2011), o cetilistato, um inibidor das lipases gastrointestinais e pancreáticas e o lorcaserin, um agonista selectivo dos receptores 5-HT<sub>2c</sub> (Faria *et al.*, 2010).

Esta revisão bibliográfica tem por objectivo apresentar dados recentes da literatura científica actualmente publicada sobre as várias abordagens farmacoterapêuticas direccionadas para a prevenção e tratamento da obesidade. Para isso, esta dissertação será dividida em quatro partes: a) abordagem geral da obesidade; b) farmacoterapia: fármacos actualmente comercializados (orlistato) ou recentemente retirados de comercialização (sibutramina, rimonabanto); c) novos fármacos em investigação: fármacos que reduzem o peso corporal mas não licenciados para o mesmo, como a metformina, liraglutide, topiramato e d) fármacos em fase III de ensaios clínicos (lorcaserin, tesofensina e cetilistato).

## II. Obesidade: Abordagem geral

### 2.1 Prevalência da obesidade

A prevalência da obesidade a nível mundial é monitorizada pela OMS e pela Base de dados de IMC Global através de colaboradores ou a partir da literatura (Nguyen e El-Serag, 2010). Em 1997, a OMS reconheceu formalmente a extensão global da obesidade. Em 2008, 1,5 biliões de adultos apresentavam excesso de peso, destes 200 milhões de homens e quase 300 milhões de mulheres eram obesos (Nejat, Polotsky e Pal, 2010; OMS, 2010). As projecções para 2015 apontam para a existência de 2,3 biliões de adultos com excesso de peso e mais de 700 milhões de obesos, pressupondo proporções de pandemia, que será manifestada também em países subdesenvolvidos (Nejat, Polotsky e Pal, 2010).

De acordo com a Base de dados de IMC Global, existem variações na prevalência da obesidade a nível mundial. Por exemplo, na Índia 1 % ou menos da população é obesa, enquanto em algumas regiões das ilhas do Pacífico a prevalência da obesidade pode chegar aos 80 % (Nguyen e El-Serag, 2010). Nos EUA, entre 1960 e 2004 houve um aumento significativo da prevalência de adultos obesos, de 13,3 para 32,1 %, enquanto os dados de excesso de peso, no mesmo período de tempo, aumentaram de 44,8 para 66 %, sendo que, foi a partir de 1980 que se verificou um maior aumento (Bruce-Keller, Keller e Morrison, 2009). Actualmente, estima-se que aproximadamente 72500 mil adultos nos EUA e mais de um quinto dos adultos nos países ocidentais da Europa são obesos (CDC, 2010; Roberts, Dive e Renehan, 2010). Por exemplo, em Inglaterra cerca de 65 % dos homens e 56 % das mulheres são obesos ou apresentam excesso de peso, tendo a prevalência da obesidade aumentado em quase 400 % desde 1980. As projecções apontam para que em 2020 mais de 40 % dos adultos ingleses tenham excesso de peso e mais de 35 % sejam obesos, ou seja, mais de três quartos da população adulta inglesa terá excesso de peso ou será obesa (Dyson, 2010; Greener, Douglas e Teijlingen, 2010).

De acordo com a Associação Internacional para o Estudo da Obesidade (IASO, do inglês *International Association for the Study of Obesity*), os dados colhidos em Portugal entre 2003 e 2005 demonstraram que numa população de 5123 indivíduos, com idades compreendidas entre os 16 e os 64 anos, a percentagem de homens com

IMC entre 25 e 29,9 Kg m<sup>-2</sup> era de 44,1 % e nas mulheres 31,9 %. Por outro lado, 14,6 % das mulheres e 14,5 % dos homens apresentavam um IMC superior a 30 Kg m<sup>-2</sup> (IASO, 2010). Ainda no que respeita a Portugal, um levantamento nacional na população adulta indicou um aumento na prevalência da obesidade de 49,6 % em 1995-1998 para 53,6 % em 2003-2005. No referido estudo a obesidade abdominal apresentava uma maior prevalência, afectando 23,9 % dos indivíduos da população, nomeadamente 27,0 % das mulheres e 19,1 % dos homens (Camões *et al.*, 2010).

Entre 1999-2003 e 2005-2008 foi realizado um estudo por Camões *et al* (2010), utilizando uma amostra representativa de adultos urbanos, agrupados por sexo, idade e nível de ensino, considerando o IMC e a CC. Concluíram que 10,1 % das mulheres e 5,1 % dos homens se tornaram obesos durante o período de estudo, evidenciando-se um aumento preferencialmente a nível abdominal (aumentos de 29,1 % e 11,4 %, respectivamente para mulheres e homens). Também verificaram um aumento da obesidade mais significativa em níveis socioeconómicos mais baixos, principalmente em mulheres.

A taxa de obesidade em crianças e adolescentes também aumentou consideravelmente nas últimas décadas (Lobcorzilius, 2007). Nos EUA, entre 1963-1965 e 2003-2006 as taxas de obesidade em crianças com idades compreendidas entre os 6 e os 11 anos aumentaram consideravelmente de 4 para 17 % e em adolescentes com idades entre 12 e 19 anos aumentaram de 5 para 17,6 % (Mahoney, 2010). A Europa segue a mesma tendência dos EUA, verificando-se, no entanto, algumas diferenças regionais. Por exemplo, enquanto na Holanda cerca de 12 % das crianças são obesas ou apresentam excesso de peso, na Alemanha 6,3 % apresentam obesidade e 15 % têm excesso de peso (Lobcorzilius, 2007; Dyson, 2010). Em Portugal, Marques-Vidal *et al.* (2008) procederam a um estudo transversal com uma amostra de 2494 rapazes e 2519 raparigas, com idades compreendidas entre os 10 e 18 anos. Cerca de 19,7 e 4,7% das raparigas e 17,4 e 5,3 % dos rapazes apresentaram excesso de peso e obesidade, respectivamente. De realçar que é nos países do Sul da Europa que se verifica uma maior percentagem de obesidade infantil, como por exemplo, em Itália (35 %), não existindo grandes evidências que apoiem a eficácia do tratamento e da prevenção (Lobcorzilius, 2007; Dyson, 2010).

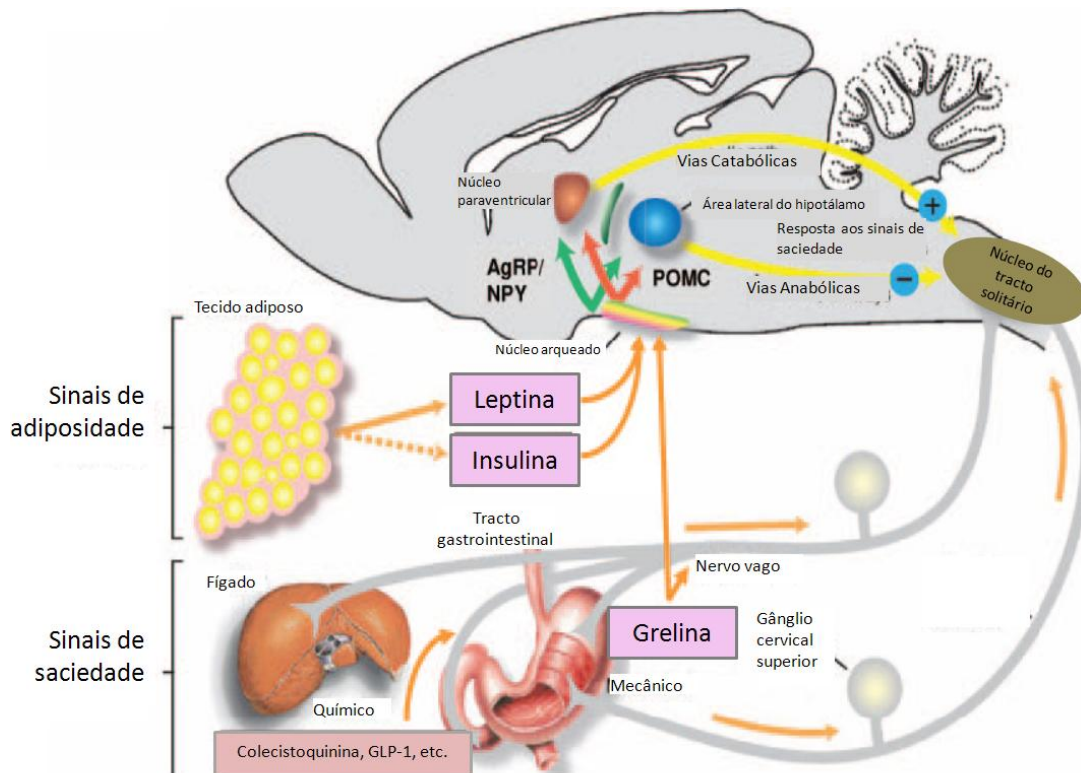
## 2.2 Regulação da homeostasia energética

Apesar de, em média, um indivíduo ingerir mais de 700000 Kcal durante um ano, o peso corporal mantém-se regularmente dentro de um intervalo de  $\pm 1$  Kg, havendo uma precisão de mais de 99 % na regulação das reservas de gordura a longo prazo, pelo sistema nervoso central (SNC) e pelo sistema digestivo, devido a um mecanismo complexo neuroendócrino de homeostasia energética, como se pode observar na Figura 1 (Hofbauer, Nicholson e Boss, 2007).

Os factores periféricos comunicam o estado de reservas corporais de energia ao cérebro, sendo que podem ser anorexigénicos, que promovem a redução na ingestão de alimentos e do peso corporal, ou orexigénicos cujo efeito é antagónico (Cummings, 2006). A hormona grelina é um péptido gastrointestinal secretado pelo estômago entre as refeições, que promove o aumento do apetite pela libertação do neuropéptido Y (NPY), por ligação a neurónios orexigénicos no hipotálamo (Cummings, 2006; Wilding, 2011). Para contrabalançar o efeito da grelina, o péptido YY, a leptina e a insulina, actuam ao nível dos neurónios anorexigénicos, diminuindo o apetite (Wilding, 2011). A leptina e a insulina são libertadas do tecido adiposo e do pâncreas, respectivamente, e inibem o NPY e o péptido relacionado a Agouti (AgRP, *do inglês Agouti-related peptide*) promovendo uma diminuição na ingestão de alimentos, um aumento do gasto energético e consequentemente perda de peso (Figura 1) (Waseem *et al.*, 2007; Woods e D'Alessio, 2008; Marcelin e Chua, 2010). Quando simultaneamente há uma ingestão calórica em excesso e uma baixa actividade física, ou na presença de determinadas alterações genéticas, o balanço de energia inclina-se para o armazenamento de energia, sendo os ácidos gordos livres esterificados a triacilgliceróis e depois incorporados em gotículas lipídicas (Marcelin e Chua, 2010). A sua deposição ocorre preferencialmente a nível abdominal, o que aumenta a CC e promove um maior risco de doenças cardiovasculares e metabólicas. O sexo feminino apresenta uma maior distribuição de gordura subcutânea, enquanto o masculino apresenta proporcionalmente mais gordura abdominal (Kloet e Woods, 2010).

O tecido adiposo, responsável pelo armazenamento de gorduras, pode ser de dois tipos morfológicamente diferentes: o tecido adiposo branco e o tecido adiposo castanho. O tecido adiposo branco é o mais abundante, localizando-se preferencialmente nas regiões

subcutâneas e em órgãos internos, sendo responsável pelo armazenamento de energia e pela secreção de adipocinas, tais como a leptina e a adiponectina, as quais são fundamentais na regulação do equilíbrio energético global. O tecido adiposo castanho funciona da mesma forma que um órgão termogénico e tem sido demonstrado que em adultos normais é funcional na resposta à estimulação  $\beta$ -adrenérgica e produção de calor (Marcelin e Chua, 2010).



**Figura 1** - Resumo da regulação da homeostasia energética (adaptado de Woods e D'Alessio, 2008).

### 2.3 Causas da obesidade

A obesidade é provocada por uma interacção complexa entre o meio ambiente, o comportamento humano e factores genéticos, sendo os factores ambientais os que, provavelmente, colaboram com maior relevo para a epidemia da obesidade (Nguyen e El-Serag, 2010). Acredita-se que a obesidade seja uma consequência natural de um ambiente que favorece o consumo de elevada quantidade de calorias e baixo gasto das

mesmas, verificando-se um aumento do peso corporal ao longo do tempo (Hofbauer, Nicholson e Boss, 2007; Kloet e Woods, 2010). Nos países Ocidentais, têm ocorrido mudanças alimentares profundas nos últimos 30 - 40 anos, particularmente por aumento do consumo de alimentos muito energéticos ricos em gordura e/ou açúcar e refrigerantes (Wilding, 2011). A fácil disponibilidade de produtos hipercalóricos e o aumento dos custos associados aos vegetais e às frutas contribuem para a epidemia da obesidade. Alguns investigadores avaliaram o efeito de ganho de peso entre amigos e familiares, descobrindo que o risco de um indivíduo se tornar obeso aumenta em cerca de 57 % se o amigo se tornar obeso, 40 % no caso de irmãos e 37 % em cônjuges. Para além disso, vários estudos apontam que o aumento de horas televisivas e a utilização de automóvel como meio de deslocação promovem a inactividade física (Nguyen e El-Serag, 2010).

Além dos factores ambientais, existem variações genéticas que podem predispor ou não ao desenvolvimento da obesidade. É conhecido que variações genéticas comuns ou polimorfismos num único nucleótido (SNPs, do inglês *single-nucleotide polymorphism*) são importantes na epidemia da obesidade e da diabetes *mellitus* tipo 2 (Das, 2010; Nguyen e El-Serag, 2010). Devido à elevada frequência dos SNPs, há uma acentuada contribuição a nível populacional e destacam-se os SNPs que conduzem a alterações ao nível do gene-FOXC2 (o qual é importante no controlo do peso corporal, na regulação da glicemia e dos níveis de triacilglicerois plasmáticos), do gene FTO, das proteínas desacopladoras (associadas a obesidade infantil em diversas raças) e da adiponectina (Das, 2010; Nguyen e El-Serag, 2010). Os factores genéticos assumem um papel muito importante na obesidade infantil, não sendo no entanto por si só justificação de tal epidemia (dado que as alterações nos genes não foram assim tão marcadas nos últimos 30 anos), sendo os factores ambientais considerados como a causa primária (Mozlin, 2005). No entanto, alguns casos de obesidade infantil grave são característicos de várias síndromes hereditárias, sendo o síndrome PraderWilli o mais comum. As crianças afectadas apresentam falta de desenvolvimento nos primeiros dois anos de vida, desenvolvendo posteriormente um apetite voraz, o que conduz a obesidade severa e ao aparecimento de complicações como diabetes *mellitus* tipo 2 e apneia obstrutiva do sono (Wilding, 2011).

Para além de factores ambientais, de factores genéticos e de problemas endócrinos (tais como o hipotireoidismo e a doença de Cushing), também muitos medicamentos, principalmente os que actuam a nível central (caso dos anticonvulsivantes e dos

neurolépticos), promovem o aumento de peso (Tabela 2). Embora os mecanismos ainda não se encontrem bem esclarecidos, pensa-se que podem envolver efeitos centrais no apetite (neurolépticos) e efeitos metabólicos periféricos (hipoglicemiantes orais e os inibidores da protease) (Wilding, 2011).

<b>Fármacos associados ao aumento de peso</b>	
<b>Classe</b>	<b>Exemplos</b>
Anticonvulsivantes	Valproato de sódio, gabapentina
Andidepressores	Citalopram, mirtazapina, amitriptilina
Antipsicóticos	Clozapina, risperidona, olanzepina
β-bloqueadores	Atenolol
Corticosteróides	Prednisolona, dexametasona
Insulina	Todas
Medicamentos usados na enxaqueca (antagonistas da serotonina)	Pizotifeno
Esteróides sexuais	Acetato de medroxiprogesterona, progesterona, contraceptivos orais combinados
Hipoglicemiantes orais	Glibenclamida, gliclazida, rosiglitazona, pioglitazona
Inibidores da protease	Indinavir, ritonavir

**Tabela 2** - Fármacos associados ao aumento de peso (adaptado de Wilding, 2011).

## 2.4 Complicações da obesidade

Hoje em dia, é amplamente aceite que a obesidade é não só um problema de estética, mas também um problema de saúde, responsável pelo aparecimento de doenças graves e pelo aumento da mortalidade e da morbilidade (Hofbauer, Nicholson e Boss, 2007). É reconhecida como um distúrbio inflamatório crónico de baixo grau e vários estudos sugerem que este estado inflamatório favorece o aumento do risco de várias doenças, incluindo doenças cardiovasculares, osteoartrite, gota (Dyson, 2010), doença de refluxo gastroesofágico, pólipos, (Nguyen e El-Serag, 2010), artrite reumatóide, fibromialgia, enxaquecas (Graves, 2010), além de acelerar o processo de envelhecimento (Bruce-Keller, Keller e Morrison, 2009). De entre os factores de risco para a doença cardiovascular, destacam-se dislipidemia, hipertensão, resistência à insulina, diabetes, glicemia em jejum e intolerância à glicose. Em conjunto, estes factores aumentam o risco de aterosclerose (Dyson, 2010; Graves, 2010).

De entre estas complicações, a diabetes é a que se relaciona mais fortemente com a obesidade, devido à diminuição de alguns factores importantes para a sua prevenção, como da adiponectina (Dyson, 2010; Kloet e Woods, 2010). Segundo alguns estudos, em países ocidentais cerca de 58 % dos casos de diabetes *mellitus* tipo 2 estão relacionados com o aumento de peso (Graves, 2010). Existem evidências que a obesidade e a diabetes *mellitus* tipo 2 predispõem para a Doença de Alzheimer (DA). Vários estudos têm confirmado alterações da morfologia do cérebro em adultos jovens obesos ou com excesso de peso, demonstrando, sobretudo a nível do lóbulo frontal, uma diminuição da massa cinzenta e uma amplificação da massa branca a nível orbitofrontal, podendo reflectir-se na perda de neurónios (Bruce-Keller, Keller e Morrison, 2009; CDC, 2010). Estudos retrospectivos, demonstraram que a elevação de uma única unidade no IMC aumenta em 36 % a probabilidade de desenvolver DA em mulheres, enquanto um estudo prospectivo realizado em Nova Iorque revelou que uma dieta pobre em calorias ou gorduras apresenta expressivamente um risco menor para a doença do que uma dieta excessiva em calorias. Porém, esta questão é ainda controversa (Bruce-Keller, Keller e Morrison, 2009).

A hipertensão associada à obesidade parece resultar do aumento da actividade simpática, por aumento de várias substâncias envolvidas, incluindo o óxido nítrico que actua sobre o músculo liso vascular subjacente (Naderali, 2009). Tem sido demonstrado que uma redução do peso corporal entre 5 a 10 % diminui significativamente a pressão arterial em hipertensos (Hofbauer, Nicholson e Boss, 2007).

A Pesquisa Nacional de Análise de Saúde e Nutrição (1999-2004) constatou que a prevalência de dislipidemia em indivíduos com peso normal era de 8,9 % enquanto nos que apresentavam um IMC entre 35 a 39,9 Kg m<sup>-2</sup> aumentava para 20,6 %. Um IMC elevado está associado ao aumento de colesterol total e da lipoproteína de baixa densidade (LDL, do inglês *low density lipoprotein*) e a uma diminuição de colesterol HDL. Um estudo de corte retrospectivo com 5881 voluntários demonstrou que mulheres com IMC superior a 30 Kg m<sup>-2</sup> apresentavam 2,1 % mais probabilidade de desenvolver insuficiência cardíaca quando comparadas com mulheres com IMC normal (Graves, 2010).

A obesidade para além de complicações cardiovasculares pode induzir complicações respiratórias, como dispneia, apneia do sono, doença pulmonar obstrutiva crónica e asma. Um estudo de corte transversal realizado em crianças, adolescentes e adultos

revela uma associação significativa entre obesidade e asma, demonstrando um risco relativo de desenvolver asma de 1,4 para 2,2 em pacientes obesos, aumentando proporcionalmente a prevalência consoante o IMC (Rabec, Lucas e Veale, 2011).

Embora, muitas vezes, se considere que a obesidade é um factor relevante no síndrome dos ovários policísticos (SOP), esta não é um dos critérios de diagnóstico para esta disfunção dos ovários. Entre 30 a 70 % das mulheres com este síndrome são obesas apresentando complicações associadas, tais como, resistência à insulina, diabetes *mellitus* tipo 2, hiperlipidemia e hipertensão (Graves, 2010).

Existe, também, uma associação relevante entre obesidade e vários tipos de cancro, tais como cancro do útero, colorectal, próstata e tiróide, leucemia, adenocarcinoma do esófago, linfoma não-Hodgkin e mieloma múltiplo (Graves, 2010; Roberts, Dive e Renehan, 2010). Estudos recentes, conduzidos ao longo de um período alargado, demonstraram que em mulheres submetidas a cirurgia bariátrica a incidência de vários tipos de cancro diminuiu (Roberts, Dive e Renehan, 2010).

Para além das complicações acima referidas, a obesidade também está associada a incontinência, amenorreia e doença da vesícula biliar (Graves, 2010).

A obesidade também é um factor de risco para distúrbios psicológicos, tais como depressão, ansiedade e fúria e está associada a uma redução da qualidade de vida, estigmatização social e discriminação, levando a graves precursões na vida privada e profissional, podendo diminuir a expectativa de vida especialmente em pessoas mais jovens (Hofbauer, Nicholson e Boss, 2007; Naderali, 2009; CDC, 2010; Micciolo *et al.*, 2010).

Tal como nos adultos, as crianças obesas apresentam maior propensão para o desenvolvimento de hipertensão, aterosclerose, asma e apneia do sono. Um IMC superior ao percentil 95 poderá ser um indicador precoce de doença cardiovascular. Por outro lado, as crianças obesas desenvolvem frequentemente doença de Blount, caracterizada por uma curvatura externa da tíbia e do fémur devido à maior pressão exercida pelo excesso de peso. A pressão conjunta ao longo dos anos é susceptível de provocar outras complicações ortopédicas na idade adulta, tal como osteoartrite, hérnia de disco e dor crónica na coluna vertebral (Mozlin, 2005).

## **2.5 Custos associados à obesidade**

O aumento da prevalência da obesidade tem como consequência um aumento acentuado dos custos directos relacionados com os cuidados médicos, e indirectos relacionados com a perda de produtividade, colocando um elevado encargo financeiro sobre a economia (Hofbauer, Nicholson e Boss, 2007; CDC, 2010; Nguyen e El-Serag, 2010). Os custos médios nos EUA em doenças associadas à obesidade aumentaram cerca de 27 % entre 1987 e 2001 (CDC, 2010). Alguns investigadores, com base em dados de uma revisão sistemática, estimaram que os custos totais indirectos nos EUA foram de 65,67 biliões de dólares em 1999 e um outro estudo indica que os gastos médicos anuais constituem cerca de 9 % das despesas em saúde (Nguyen e El-Serag, 2010). Nos últimos 20 anos, os custos relativos ao tratamento de morbilidades associadas à obesidade infantil com ou sem diabetes em crianças com idades compreendidas entre 6 e 17 anos, mais que quadruplicou, passando de 35 para 127 milhões de dólares (Mozlin, 2005). Relativamente a Portugal, em 2002 estimaram-se os custos indirectos totais num valor de 200 milhões de euros, sendo que a mortalidade contribuiu com 58,4 %, ou seja, 116,2 milhões de euros e a morbilidade com 41,6 %, mais especificamente cerca de 83,2 milhões de euros (Pereira e Mateus, 2003).

### III. Farmacoterapia

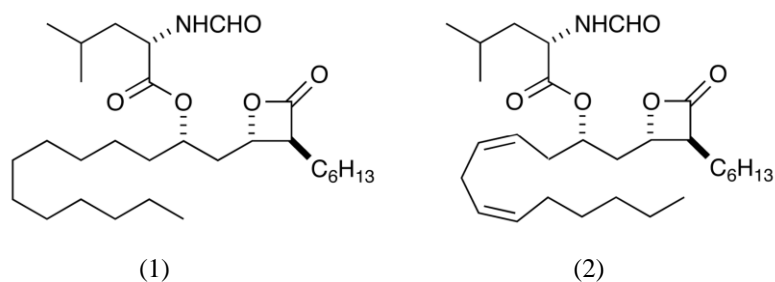
Os medicamentos anti-obesidade actuam por diferentes mecanismos, quer a nível do SNC, quer a nível dos tecidos periféricos. Estes mecanismos incluem: redução da ingestão calórica (inibindo o apetite ou aumentando a saciedade), aumento do gasto energético e da oxidação dos lípidos ou inibição da ingestão e absorção de macronutrientes da dieta (Carrasco *et al.*, 2009; Hainer, 2011). A eficácia destes fármacos depende da capacidade de reduzir a acumulação de gordura, manter a perda de peso, diminuir riscos para a saúde associados à obesidade de forma a reduzir a mortalidade e comorbilidade, e consequentemente melhoria da qualidade de vida (Hainer, 2011). A terapêutica anti-obesidade foi introduzida no início do século XX com a comercialização de estimulantes metabólicos, tais como extractos da glândula tiróide. Desde então foram vários os princípios activos aprovados para a terapêutica da obesidade, tais como dinitrofenol, aminorex, fenfluramina, dexfenfluramina e rimonabanto (Tabela 3). Destes, muitos vieram a ser retirados do mercado devido a problemas de toxicidade (Novotna *et al.*, 2010; Ioannides-Demos, Piccenna e McNeil, 2011).

Medicamento	Introdução mercado	Mecanismo de acção	Estado
Dinitrofenol	1930	Aumenta a taxa metabólica	Retirado - risco de neuropatia e cataratas
Anfetaminas: dexanfetamina, metanfetamina	1936	Supressão apetite	Proibição - potencial de dependência e abuso e efeitos adversos cardiovasculares
Análogos da anfetamina: fentermine dietilpropiona, fenilpropanolamina	1959 - EUA	Supressão apetite	Dietilpropiona - disponível para uso a curto prazo ( $\leq 12$ meses) Fentermine - disponível para uso a curto prazo ( $\leq 12$ meses) em alguns países, retirado em 2000 (Reino Unido) Fenilpropanolamina - retirado em 2000 - aumento do risco de AVC hemorrágico
Aminorex	1965	Supressão apetite	Retirado em 1968 - hipertensão pulmonar
Mazindol	1970	Supressão apetite	Descontinuado em 1993 - Austrália
Fenfluramina	1963 - Europa 1973 - EUA	Supressão apetite	Retirado em 1968 - Doença valvular cardíaca, hipertensão pulmonar
Dexfenfluramina	1985 - Europa 1996 - EUA	Supressão apetite	Retirado em 1997 - Doença valvular cardíaca, hipertensão pulmonar
Orlistato	1998 - Europa e EUA	Diminui absorção gorduras	Disponível como <i>over-the-counter</i> em vários países
Sibutramina	1997 - EUA 2001 - Europa	Supressão apetite	Temporariamente retirado em 2002 Itália - preocupação do aumento do risco de problemas cardíacos e AVC Aumento das contra-indicações em 2010 - EUA, Austrália, Europa Suspensão da autorização de comercialização em 2010
Rimonabanto	2006 - Europa		Retirado em 2009 - Potencial para distúrbios psiquiátricos graves

**Tabela 3** - Fármacos desenvolvidos para o tratamento da obesidade desde 1930 até à actualidade (adaptado de Ioannides-Demos, Piccenna e McNeil, 2011).

### 3.1 Orlistato (Xenical®, Alli®)

O tetrahidrolipstatin (Figura 2), comercializado com o nome genérico de orlistato, é uma forma estável saturada do lipstatin natural, um inibidor irreversível da lipase pancreática (Venukadasula *et al.*, 2010). Foi isolado pela primeira vez em 1987 de bactérias do solo *Streptomyces toxytricini* encontradas nas ilhas Baleares, Espanha (Ballinger e Peikin, 2002; Finer, 2002). A primeira síntese total foi conseguida por Schneider e os seus colaboradores no mesmo ano, através da olefinação de Wittig e condensação aldólica como etapas fundamentais no processo (Venukadasula *et al.*, 2010).



**Figura 2** - Estrutura química do tetrahidrolipstatin (1) e lipstatin (2) (adaptado de Venukadasula *et al.*, 2010).

O orlistato é um composto lipofílico que exerce a sua actividade no lúmen do estômago e do intestino delgado através do estabelecimento de uma ligação covalente ao local activo das lipases gástrica e pancreática. Consequentemente, as referidas enzimas são inactivadas, impedindo a hidrólise dos triacilglicerois, provenientes dos alimentos, em ácidos gordos livres e monoacilglicerois. Dado que os triacilglicerois não digeridos não são absorvidos há um défice calórico e um efeito positivo na perda de peso (Ballinger e Peikin, 2002; Derosa *et al.*, 2010a). Assim, o orlistato produz uma redução na absorção intestinal de gorduras da dieta em cerca de 30 %, podendo promover a perda de peso, a manutenção da perda de peso a longo prazo e impedir a sua recuperação em pacientes obesos em conjunto com uma dieta de restrição calórica (Hsu *et al.*, 2010; Powell e Khera, 2010).

Vários estudos demonstram que a biodisponibilidade do orlistato é inferior a 1 %, devido à sua baixa absorção sistémica e ao metabolismo de primeira passagem, sendo a sua excreção praticamente inalterada nas fezes. Apenas uma pequena fracção de fármaco é absorvido após ingestão oral, o que o torna relativamente seguro (Hsu *et al.*, 2010). Além do mais, devido ao facto deste fármaco ser específico para as lipases, não apresenta efeitos inibitórios significativos noutras enzimas digestivas, tais como a amilase, a tripsina, a quimotripsina e as fosfolipases, e como não interfere com neurotransmissores, não apresenta nenhum potencial para dependência (Ballinger e Peikin, 2002; Hsu *et al.*, 2010; Novotna *et al.*, 2010).

Até à data, foram vários os autores que direccionaram a sua investigação para o estudo deste princípio activo, não só no que respeita à sua eficácia, mas também ao seu potencial interesse na terapêutica e na prevenção de diversas patologias e na promoção de mudanças comportamentais. Foram igualmente conduzidos estudos de avaliação da segurança da administração do orlistato conjuntamente com outros princípios activos (Hollywood e Ogden, 2011).

#### **i. Eficácia do orlistato na perda de peso**

Relativamente à eficácia do orlistato na perda de peso, vários estudos resumem os resultados obtidos em ensaios clínicos demonstrando perdas de peso significativas (Finer, 2002). Neff e Aronne (2007) realizaram uma revisão de ensaios clínicos randomizados demonstrando que o orlistato é uma terapia eficaz coadjuvante da perda de peso. Em média, os pacientes medicados com orlistato perderam mais 2,7 kg (ou 2,9 %) do que os que receberam placebo, além de que apresentaram uma redução de triacilglicerois e colesterol LDL. Outras pesquisas sugerem, também, que este fármaco estimula a perda de peso, evita ganhos de peso posteriores, reduz os níveis de triacilglicerois e colesterol sanguíneos, melhora a tolerância oral à glicose e diminui a pressão arterial (Hsu *et al.*, 2010). Um estudo a curto prazo, 12 semanas, demonstrou que o aumento das doses de orlistato, juntamente com uma dieta pobre em gordura e hipocalórica produziu uma maior perda de peso, ver Tabela 4 (Finer, 2002).

Perda de peso (12 semanas)			
Placebo	Orlistato		
	30 mg/dia	180 mg/dia	360 mg/dia
2,9 Kg	3,61 Kg	3,69 Kg	4,7 Kg

**Tabela 4** - Perda de peso associada a diferentes dosagens de orlistato (adaptado de Finer, 2002).

Um outro estudo controlado, de 1 ano, com uma dose de 360 mg de orlistato diária em 267 pacientes obesos demonstrou uma perda de peso em 8,5 % comparando com 5,4 % em pacientes tratados com placebo (Finer, 2002). Num estudo de grupo randomizado num multicentro Europeu com 743 pacientes cujo IMC se apresentava entre 28 e 47 Kg m<sup>-2</sup>, com administrações de 120 mg de orlistato três vezes por dia ou placebo juntamente com uma dieta hipocalórica, verificou-se que, ao final de um ano, a perda de peso no grupo com orlistato foi de 10,2 % e no grupo com placebo 6,1 %. Durante o segundo ano, o grupo que continuou com orlistato apresentou uma perda de 0,9 Kg enquanto no grupo com placebo, verificou-se um ganho de peso de 2,5 Kg (Finer, 2002). A partir da análise de vários estudos clínicos, Finer (2002) conclui que o grupo com orlistato demonstrou uma perda média de peso de 2,90 Kg em relação ao grupo com placebo.

Castro *et al.* (2009) citam um estudo, realizado em centros de saúde nacionais, sobre a redução do excesso de peso e comorbilidades com o orlistato, com o objectivo de comparar os resultados obtidos em meio hospitalar. Os resultados revelaram-se semelhantes a outros já realizados: 87 % dos doentes apresentaram uma redução de pelo menos 5 % do peso e 51 % uma redução de no mínimo 10 %, não se verificando diferenças significativas entre homens e mulheres. Os mesmos autores publicaram em 2009 um estudo com o objectivo de avaliar, em indivíduos obesos com hipercolesterolemia, a eficácia do orlistato na perda de peso e na melhoria do perfil lipídico, incluindo 10 centros portugueses por um período de 6 meses. Dos 106 doentes que completaram a análise, divididos em dois grupos, com orlistato 120 mg e com placebo, apresentaram uma redução média de peso de 5,9 % (5,6 Kg) e 2,3 % (2,2 Kg), respectivamente, tendo a maior diferença de redução ocorrido nas primeiras 4 semanas. No período de tratamento não se observaram diferenças significativas dos níveis de triacilglicerois entre grupos, porém verificaram-se reduções nos valores de colesterol total e colesterol LDL no grupo com orlistato, enquanto no grupo com placebo se

verificou o inverso, tendo os valores de colesterol total e colesterol LDL aumentado (Castro *et al.*, 2009).

## **ii. Benefícios do orlistato noutras patologias**

No que respeita ao benefício do orlistato noutras patologias, especula-se que o orlistato poderá ser um medicamento útil, quer na prevenção da DA (por reduzir a absorção da gordura da dieta), quer na melhoria dos factores de risco cardiovascular (Du e Wang, 2009). O uso de orlistato em diabéticos obesos ou com excesso de peso, tem também vindo a ser avaliado (Finer, 2002). Por exemplo, Torgerson *et al.* (2004) conduziram a maior e mais prolongada observação realizada até à data com um medicamento indicado para a perda de peso, designado XENDOS (do inglês, *Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects*), com 3305 pacientes obesos com tolerância normal ou diminuída à glicose, durante 4 anos. Foi realizado para determinar a segurança, a tolerabilidade e o efeito a longo prazo do orlistato combinado com mudanças no estilo de vida, na redução do peso e progressão de diabetes *mellitus* tipo 2, assim como avaliar o efeito do tratamento sobre anomalias metabólicas associadas ao aumento do risco de doenças cardiovasculares. O estudo demonstrou uma perda de peso média de 5,8 Kg no grupo orlistato em comparação com 3,0 Kg no grupo controlo e uma redução na ocorrência de diabetes *mellitus* tipo 2 de 9,0 % para 6,2 %, ou seja, perder peso com o orlistato reduz em 37 % o risco de desenvolver esta patologia, associada a mudanças de estilo de vida. Além do mais, os pacientes tratados com orlistato apresentaram estatisticamente uma redução significativa da CC, pressão arterial, colesterol total e colesterol LDL, e melhorias na concentração sanguínea de glicose e resistência à insulina em comparação com pacientes que receberam apenas placebo e dieta. Por outro lado, demonstrou também segurança e tolerabilidade a longo prazo.

Um estudo piloto, em desenvolvimento, apoiado pelo *Hoffmann-La Roche Limited* que produz o Xenical (orlistato 120 mg), pretende determinar o efeito do uso de medicação para a perda de peso e investigar a eficácia deste medicamento sobre os factores de risco de doença cardíaca, por um período de três meses (Clinical Trials, 2011). Hollywood e Ogden (2011) exploraram a perda de peso acompanhada de mudanças comportamentais durante uma terapia de 6 meses com orlistato em 566 doentes. Concluíram que, ao final

de 6 meses, a maioria perdeu peso e apresentou melhorias na dieta. Os pacientes que perderam um maior peso demonstraram uma diminuição na crença de soluções médicas, diminuição da alimentação pouco saudável, confiança no controlo de tratamento e uma crença crescente de que as consequências desagradáveis são devidas ao comportamento alimentar e apenas a uma parte do fármaco. Concluíram que o orlistato pode potenciar a perda de peso se usado em conjunto com modificações comportamentais e de estilo de vida. Estes resultados apresentam implicações na atitude dos pacientes e no uso deste fármaco, pois pode encorajar os pacientes, facilitando a promoção de mudanças no comportamento alimentar necessárias para a perda de peso, tanto a curto como a longo prazo, e na sua manutenção. Além do mais, Derosa *et al.* (2010a) compararam o uso de orlistato com orlistato associado a L-carnitina em pacientes diabéticos obesos, concluindo que a associação de orlistato à L-carnitina apresentou melhores resultados na perda de peso, perfil glicémico e lipídico, resistência à insulina e parâmetros inflamatórios e não se verificaram efeitos adversos significativos. Assim, estes efeitos positivos poderão estar associados a um efeito sinérgico entre os dois fármacos.

O orlistato também tem sido estudado em adolescentes. Em 2003, o orlistato foi aprovado pela FDA para o tratamento da obesidade em adolescentes de idade compreendida entre os 12 e os 16 anos (Li e Cheung, 2009). Chanoine *et al.* (*cit. in* Li e Cheung 2009) citam um estudo com 539 adolescentes, com a administração de orlistato 120 mg três vezes por dia, durante 54 semanas, em que o IMC diminuiu  $0,55 \text{ Kg m}^{-2}$  nos grupos tratados com o fármaco e no grupo com placebo verificou-se um aumento de  $0,31 \text{ Kg m}^{-2}$ . Concluiu-se que o orlistato melhora significativamente a gestão do peso corporal em adolescentes obesos juntamente com a dieta, modificações comportamentais e exercício em comparação com o placebo. Já Hsu *et al.* (2010) indicam um estudo randomizado duplo cego efectuado durante 6 meses em 40 adolescentes em que não se verificou uma redução significativa de IMC. Porém, relativamente à obesidade infantil, os efeitos do orlistato ainda não são totalmente compreendidos, sendo necessários mais estudos.

### iii. Efeitos adversos do orlistato

Apesar de ser um princípio activo relativamente seguro, o orlistato também apresenta alguns efeitos adversos, relacionados predominantemente com efeitos gastrointestinais resultantes da deficiente absorção de gorduras (Finer, 2002). Cerca de 15 a 30 % dos pacientes apresentam sintomas que incluem fezes líquidas gordurosas, diarreia, flatulência, dor e distensão abdominal, dispepsia e incontinência anal que são particularmente evidentes após uma refeição rica em gordura. Outros efeitos secundários descritos são a ansiedade, diverticulose, reacções de hipersensibilidade, bolhas na pele, colelitíase e sangramento rectal (Finer, 2001; RPSGB, 2009; Hollywood e Ogden, 2011; Ioannides-Demos, Piccenna e McNeil, 2011). Através de medições da gordura fecal verifica-se que o efeito do orlistato a 120 mg três vezes por dia se observa dois dias após o tratamento. Contudo, com a descontinuação do tratamento, a gordura nas fezes geralmente normaliza dentro de 48 - 72 horas. A inibição da absorção da gordura da dieta depende da dose, sendo que doses superiores a 360 mg por dia inibem pouco a absorção. Assim, através de vários estudos estipulou-se que a dose recomendada seja de 120 mg três vezes por dia (Ballinger e Peikin, 2002). Dados conjuntos de 1 a 2 anos sugerem que 25 % dos pacientes tratados podem relatar efeitos secundários durante o primeiro ano de tratamento, e estes são suficientemente graves para justificar o abandono do tratamento em 1 % dos pacientes. Tem sido sugerido que estes efeitos sejam adicionados à eficácia do fármaco para impôr a mudança, ajudando, o paciente a evitar refeições ricas em gordura, embora não exista uma correlação entre a frequência dos efeitos adversos e a eficácia em estudos clínicos (Finer, 2002).

Além dos efeitos adversos citados, Ahmad e Mahmud (2010) relataram dois casos de pacientes que desenvolveram dor aguda abdominal e aumento de enzimas pancreáticas logo após o início do tratamento. Recomenda-se precaução na utilização em pacientes com risco de lesão pancreática, dada a possibilidade do orlistato poder provocar pancreatite aguda. Por outro lado, há alguma preocupação com o facto do orlistato poder estar associado ao risco aumentado de cancro do cólon. Um estudo efectuado em ratos revelou a existência de associação entre o orlistato e o aumento de marcadores pré-neoplásicos do cólon (Hsu *et al.*, 2010). Pelo contrário, Kridel (2004) descreveu que orlistato apresenta propriedades anti-tumorais por inibir selectivamente a enzima ácido gordo sintase (FAS, do inglês *fatty acid synthase*) das células tumorais. A expressão da

FAS é alta em células cancerígenas e baixa em células epiteliais normais, sendo implicada na progressão de vários tipos de tumores. O mesmo autor menciona que o orlistato oferece um potente efeito antiproliferativo em muitas células tumorais, incluindo da mama e cólon, além de que também induz a apoptose de células tumorais. Sendo assim, o orlistato poderá ser útil na terapia antitumoral (Kridel, 2004). Fernandes *et al.* (2010) expuseram um caso de um paciente medicado com orlistato que apresentava aumento dos níveis do antígeno carcino embriogénico (CEA, do inglês *carcinoembryonic antigen*), marcador do soro comumente utilizado no acompanhamento de pacientes com tumores. Curiosamente, o nível de CEA voltou ao normal após a suspensão de orlistato, sendo que o aumento deste marcador pode ser devido à presença de fezes gordurosas no tracto gastrointestinal. Assim, dado o grande número de pacientes que tomam orlistato, pode este ser uma causa importante de falsos positivos na determinação de CEA. Além do mais, devido ao facto de aumentar os ácidos gordos livres no intestino grosso, por inibição da lipase, aumenta a absorção de oxalato, apresentando um aumento do risco de hiperoxalúria e nefropatia. Tal implica que pacientes com problemas renais devam consultar um médico antes da utilização de orlistato (Hsu *et al.*, 2010).

Ainda no que se refere a efeitos adversos, Lazic *et al.* (2011) relataram um caso de vasculite leucocitoclástica cutânea, com bolhas, associado ao orlistato, somente existindo um outro caso descrito na literatura associado à terapêutica com este fármaco mas de menor gravidade. Recentemente foi relatada a associação do uso de orlistato com falência hepática. A FDA recebeu 32 relatórios de lesões hepáticas graves entre 1999 e 2008, incluindo 6 casos de falência hepática. Após revisão de segurança foram identificados 13 casos de lesão hepática grave, incluindo orlistato de venda livre (Ioannides-Demos, Piccenna e McNeil, 2011).

#### **iv. Interações associadas à utilização do orlistato**

Um outro problema associado ao orlistato debate-se com a alteração da absorção de fármacos lipofílicos, tais como o aciclovir, ciclosporina, levotiroxina, amiodarona e varfarina, quando usados concomitantemente com orlistato (Bigham, McGuigan e MacDonald, 2006; Bray, 2010; Powell e Khera, 2010). Relativamente à ciclosporina,

pensa-se que há uma diminuição da biodisponibilidade clinicamente relevante por um mecanismo ainda não conhecido. Assim, recomenda-se que os transplantados tomem a ciclosporina com pelo menos 2 horas de intervalo em relação à administração de orlistato, de modo a diminuir o risco de uma inadequada imunossupressão (Novotna *et al.*, 2010). As *guidelines* da Sociedade Real Farmacêutica da Grã-Bretanha contra-indicam mesmo o uso concomitante destes dois fármacos. No que respeita à utilização de amiodarona, as mesmas *guidelines* indicam que os pacientes devem aconselhar-se antes da utilização de orlistato, devido ao facto de se observar uma diminuição dos níveis plasmáticos da amiodarona quando tomada concomitantemente com orlistato, o que poderá implicar um ajuste da dose de amiodarona durante o tratamento com orlistato (RPSGB, 2009).

Ainda no que refere a interações, alguns estudos com orlistato em voluntários saudáveis revelaram que uma dose de 120 mg três vezes ao dia não alterava significativamente a farmacocinética e farmacodinâmica de uma dose única de 30 mg de varfarina oral. Porém os autores MacWalter, Fraser e Amstrong (2003) sugerem a possibilidade de que estes resultados iriam ser alterados com o uso continuado. Os mesmos autores apresentam um caso que sugere que o desequilíbrio entre a vitamina K e a varfarina é alterado pelo orlistato, que pode ser provocado pela diminuição de vitamina K e vitaminas lipossolúveis. Bigham, McGuigan e MacDonald (2006) notificam convulsões em doentes tratados concomitantemente com orlistato e antiepilépticos (lamotrigina 200 mg/dia) não se podendo excluir uma relação casual de interação. Os mesmos autores sugerem uma redução da absorção de antiepilépticos lipofílicos quando usados concomitantemente com orlistato (Xenical<sup>®</sup>), sendo que necessitam de acompanhamento pois pode haver um descontrolo da epilepsia. Relativamente à fluoxetina, atenolol, captopril, furosemida e nifedipina não se verificaram alterações da absorção.

Quanto aos contraceptivos orais, o orlistato pode reduzir indirectamente a disponibilidade dos mesmos e conduzir a uma inesperada gravidez em alguns casos individuais. Recomenda-se a utilização de um método contraceptivo adicional, no caso de se verificar diarreia grave. A utilização do orlistato também não é recomendada concomitantemente com acarbose, por ausência de estudos de interação farmacocinética. Por outro lado, o tratamento com orlistato diminui a absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), sendo recomendada a toma de suplementos

multivitamínicos preferencialmente ao deitar, ou seja, num horário diferente do da toma de orlistato (RPSGB, 2009). De modo a atenuar os efeitos negativos associados a este fármaco, Dolenc *et al.* (2010) desenvolveram, recentemente, um novo sistema terapêutico assente numa nanosuspensão. Esta nova formulação pode potencialmente levar a uma diminuição da dose e, conseqüentemente, dos efeitos adversos dependentes da dose.

#### **v. Medicamentos aprovados com o princípio activo orlistato**

As recomendações actuais sugerem que o orlistato deve ser utilizado por pacientes com um histórico de tentativas frustradas de emagrecimento, demonstrando uma perda de peso menor a 2,5 Kg com dieta e exercício no mês antes da sua primeira prescrição (Hollywood e Ogden, 2011). Actualmente existem dois medicamentos aprovados na União Europeia contendo como principio activo orlistato, Xenical<sup>®</sup> e Alli<sup>®</sup>.

O Xenical<sup>®</sup> (cápsulas, 120 mg), produzido pela F. *Hoffmann-La Roche* (Basel, Suíça) e aprovado em 1998 pela EMA para tratamento prolongado (> 12 meses) da obesidade, é utilizado para o tratamento de doentes obesos ou com excesso de peso com um IMC igual ou superior a 30 kg m<sup>-2</sup> ou a 28 kg m<sup>-2</sup>, respectivamente, passível de provocar doença (EMA, 2011). A dose recomendada é de uma cápsula de 120 mg três vezes por dia, durante ou 1 hora após cada refeição principal com gorduras. Estudos demonstraram que a administração do orlistato às refeições não interfere significativamente com a sua eficácia: uma dose de 80 mg durante, 1 ou 2 horas depois da refeição produz uma eficácia de 33, 34 e 27 %, respectivamente (Finer, 2002).

O Alli<sup>®</sup> (cápsulas, 60 mg), produzido pela *GlaxoSmithKline PLC* (Londres, Inglaterra) foi aprovado em 2008 pela EMA, em toda a Europa, sem prescrição médica, coincidindo com a suspensão da autorização de introdução no mercado de dois fármacos inibidores do apetite, sibutramina e rimonabanto, retirados pelos seus efeitos adversos (Neff e Aronne, 2007; Weidmann *et al.*, 2011). Actualmente Alli<sup>®</sup> é o único medicamento para a perda de peso no mercado internacional que não necessita de prescrição médica (Weidmann *et al.*, 2011). A autorização de comercialização restringe a utilização a adultos com excesso de peso e com um IMC igual ou superior a 28 kg m<sup>-2</sup> (Neff e Aronne, 2007; Weidmann *et al.*, 2011). Dados de estudos randomizados

indicam que o orlistato, na dose de 60 mg é seguro e eficaz para uso em cuidados de saúde primários (Weidmann *et al.*, 2011). Dados de ensaios clínicos sugerem que esta dose mais baixa, embora ligeiramente menos eficaz do que a dose prescrita de 120 mg três vezes ao dia, bloqueia a absorção de  $\approx 25\%$  da gordura ingerida e permite uma perda de peso de  $\approx 5\%$  do peso corporal total, sendo associada a uma incidência ligeiramente menor de efeitos adversos gastrointestinais (Neff e Aronne, 2007; EMA, 2011; Weidmann *et al.*, 2011). Dois estudos envolvendo 1353 pacientes com um IMC igual ou superior a  $28\text{ kg m}^{-2}$ , medicados com Alli<sup>®</sup> 60 mg demonstraram ocorrer uma perda de peso corporal de cerca de 4,8 Kg ao fim de um ano, comparativamente a 2,3 kg no placebo. Contudo, um outro estudo que utilizou Alli<sup>®</sup> em 391 pacientes com um IMC entre 25 e  $28\text{ kg m}^{-2}$ , durante 4 meses, não conseguiu demonstrar uma perda de peso com relevância para os pacientes (EMA, 2011). Schwartz *et al.* (2008) realizaram um estudo sobre a utilização de orlistato 60 mg sem supervisão médica, verificando que, ao final de 3 meses de estudo, este fármaco pode ser usado em segurança e promove uma elevada satisfação dos consumidores. A maioria dos participantes apresentou mudanças comportamentais na dieta e actividade física, assim como perda de peso durante o período de estudo. Alli<sup>®</sup> está contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer excipiente, pacientes que tomam concomitantemente ciclosporina, varfarina ou outros anticoagulantes orais, pacientes com síndrome de má absorção crónica ou colestase, assim como mulheres grávidas ou a amamentar (EMA, 2011). A perda de peso pode ser acompanhada por uma melhoria dos níveis de pressão arterial ou colesterol, sendo necessário sensibilizar para a possível necessidade de ajuste da dose de medicamentos para a hipertensão ou hipercolesterolemia aquando da toma concomitante com orlistato. No caso de esteatorreia é necessário o aconselhamento junto de profissionais de saúde pois não é aconselhado o uso de agentes antimotilidade (RPSGB, 2009).

Recentemente, entrou uma prorrogação da Autorização de Introdução no Mercado para incluir uma nova dosagem e uma nova forma farmacêutica, Alli<sup>®</sup> 27 mg em comprimidos mastigáveis. A dosagem é muito inferior e o facto de ser mastigável melhora a eficiência da mistura da substância activa com as gorduras da dieta (EMA, 2011).

Embora a pesquisa indique que o orlistato pode promover a perda de peso, continuam a existir problemas com a adesão e com a grande variabilidade dos resultados entre os

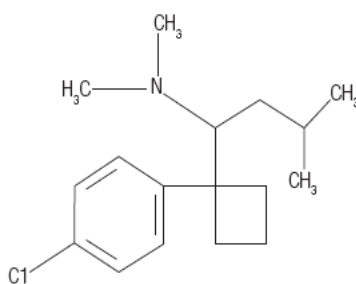
pacientes (Hollywood e Ogden, 2011). Weidmann *et al.* (2011) investigaram as experiências, opiniões e a atitude do farmacêutico comunitário para a venda de orlistato. Concluíram, num total de 4026 questionários, que apesar das evidências de que o fornecimento de orlistato é clinicamente eficaz e seguro através da farmácia comunitária, tem havido um contínuo debate sobre como garantir as modificações do estilo de vida e a importância do acompanhamento do paciente em conjunto com medicamentos para a perda de peso para conseguir resultados sustentáveis. A Sociedade Real Farmacêutica da Grã-Bretanha emitiu uma orientação para as boas práticas recomendando que o IMC dos utentes deve ser sempre calculado antes da dispensa do medicamento e devem ser aconselhados a tomar um suplemento multivitamínico para compensar a perda de vitaminas lipossolúveis (RPSGB, 2009). Na dispensa de orlistato, não se deve apenas alertar os pacientes para a possibilidade das consequências de ingerir alimentos ricos em gordura, mas também incentivá-los, de modo a facilitar e a promover mudanças no comportamento alimentar necessárias para a perda de peso a curto e a longo prazo, assim como da sua manutenção (Hollywood e Ogden, 2011).

### **3.2 Sibutramina (Zelium<sup>®</sup>, Reductil<sup>®</sup>, Meridia<sup>®</sup>)**

O cloridrato monohidratado de sibutramina ou sibutramina (BTS54524; N-[1-[1(4-cloro fenil) ciclobutil]-3metil N, N-dimetilamina – Figura 3) foi desenvolvido nos anos 80 como tendo um potencial antidepressivo. Porém, os primeiros ensaios clínicos revelaram uma significativa perda de peso dos pacientes, principalmente os obesos. Esta constatação conduziu a uma nova abordagem terapêutica para o referido princípio (Luque e Rey, 2002; Frassetto *et al.*, 2010). Assim, como este fármaco não apresentava os efeitos indesejáveis presentes nos antidepressivos tricíclicos, como sonolência, efeitos anticolinérgicos, hipotensão e cardiotoxicidade, mas sim efeitos na inibição do apetite, foi desenvolvido para o tratamento da obesidade (Luque e Rey, 2002).

A sibutramina pertence a uma classe de medicamentos designados de inibidores do apetite, que actua sobre os centros de controlo do apetite no cérebro para aumentar a saciedade. Tem sido sugerido que a sibutramina possui uma dupla acção na perda de peso: um efeito anorexígeno (equivalente a cerca de 100 Kcal por dia) mediado por receptores adrenérgicos centrais  $\alpha 1$  e  $\beta 1$  e um efeito termogénico através de receptores

adrenérgicos periféricos  $\beta_3$  (Ioannides-Demos, Piccenna e McNeil, 2011). Como a sibutramina é rapidamente metabolizada pelo sistema hepático citocromo P450 (isoenzima CYP3A4), forma dois metabolitos activos, sibutramina *N*-desmetil e *N*-bidesmetil, que actuam não só no gasto energético como na diminuição do apetite (Bray, 2010; Derosa *et al.*, 2010b). Assim, tanto a sibutramina como os seus metabolitos, que actuam a nível cerebral, inibem a recaptação da serotonina, noradrenalina e, em menor intensidade, da dopamina (Derosa *et al.*, 2010b; Hsu *et al.*, 2010; Kloet e Woods, 2010). Ao bloquear a recaptação destes neurotransmissores, aumenta a quantidade destes no cérebro, reduzindo o apetite por provocar uma sensação de saciedade e aumentar o gasto energético. Estudos demonstram que a sibutramina permite uma redução no consumo médio de cerca de 300 Kcal/dia em relação a placebo (Li e Cheung, 2009; Hsu *et al.*, 2010; EMA, 2011; Lean, 2011).



**Figura 3** - Estrutura química da sibutramina (adaptado de Frassetto *et al.*, 2010).

Estudos evidenciam que para além do aumento da actividade simpática, o tratamento com sibutramina em animais e seres humanos pode alterar os níveis do NPY, do gene proopiomelanocortina (POMC) e das hormonas anorexígenas como a leptina e insulina. Sobre os efeitos na leptina foi relatado que a sibutramina pode manter ou mesmo aumentar o transporte da leptina no cérebro durante a perda de peso, o que não ocorria com o tratamento com orlistato (Tziomalos, Krassas e Tzotzas, 2009).

A sibutramina, o primeiro fármaco antiobesidade de acção central, foi aprovada na maioria dos países, incluindo os EUA em 1997 e a União Europeia em 1999, estando disponível na forma de cápsulas de 10 ou 15 mg de substância activa, sob as designações comerciais de Meridia<sup>®</sup>, Reductil<sup>®</sup>, Zelium<sup>®</sup>, entre outras, incluindo

medicamentos genéricos, para utilização até 1 ano (Branca, Nikogosian e Lobstein, 2007; Hsu *et al.*, 2010; EMA, 2011). Devido ao tempo de semi-vida prolongado associado aos metabolitos activos, a sibutramina deve ser administrada numa dose única matinal (Carrasco *et al.*, 2009). Em associação com dieta e actividade física é utilizada em pacientes com  $IMC \geq 30 \text{ Kg m}^{-2}$  ou com  $IMC \geq 27 \text{ Kg m}^{-2}$  associado a factores de risco como diabetes *mellitus* tipo 2 ou hipercolesterolemia, em pacientes com idade superior a 16 anos (Branca, Nikogosian e Lobstein, 2007; Tziomalos, Krassas e Tzotzas, 2009). As *guidelines* recomendam como tratamento de primeira linha a alteração do estilo de vida em crianças obesas e adolescentes. Caso não seja suficiente, o tratamento com sibutramina pode ser utilizado em centros especializados em crianças com idade superior a 11 anos e IMC acima do percentil 95 associado a doenças graves ou acima do percentil 99 (Tziomalos, Krassas e Tzotzas, 2009).

#### **i. Eficácia da sibutramina na perda de peso**

Vários estudos clínicos têm demonstrado a capacidade da sibutramina na redução e manutenção do peso corporal após a dieta. O maior efeito positivo da utilização da sibutramina está principalmente associado à redução da gordura visceral ou abdominal, a que representa o maior risco de doenças como diabetes e problemas cardiovasculares (Kloet e Woods, 2010). Estudos prospectivos, aleatórios e controlados demonstram a eficácia da sibutramina na perda de peso, especialmente quando combinada com modificação de estilo de vida e acompanhamento periódico (Carrasco *et al.*, 2009). Brennan *et al.* (2006) estimaram a eficácia da sibutramina através da análise de 5 estudos clínicos com sibutramina: estudo alemão SAT, do inglês *Sibutramine Adiposity Therapy*, estudo de Smith, estudo STORM, do inglês *Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance*, estudo INTERVAL e o estudo alemão SMOS, do inglês *Post-Marketing Surveillance Study*. O estudo Smith forneceu informação sobre a proporção de pacientes que respondeu ao tratamento. Já o estudo SAT, para além das informações sobre a resposta ao tratamento, também forneceu dados sobre a qualidade de vida dos pacientes. O estudo STORM demonstrou que os pacientes tratados com 10 mg de sibutramina, juntamente com uma dieta baixa em calorias, perderam 11,3 Kg em 6 meses, e em 2 anos, 10,2 Kg em comparação com o grupo placebo (Carrasco *et al.*,

2009; Hsu *et al.*, 2010). Dos resultados do estudo, 77% perderam peso nos primeiros 6 meses, principalmente pacientes que continuaram com a toma de sibutramina por mais de 2 anos (Haehling, Lainscak e Anker, 2007). Para além destes valores, o estudo STORM forneceu provas sobre a recuperação de peso após a cessação do tratamento com a sibutramina. No mesmo estudo, a tomografia computadorizada mostrou uma redução preferencialmente da gordura visceral. Já o estudo INTERVAL demonstra que a reintrodução do tratamento com sibutramina após uma pausa de 6 semanas é segura e eficaz e o PMOS fornece dados sobre a proporção dos que responderam ao tratamento. A característica desses ensaios é apresentada na Tabela 5 (Brennan *et al.*, 2006).

Resumo das evidências de estudos clínicos com sibutramina com 10 e 15 mg					
Estudo	SAT	Smith	STORM	INTERVAL	PMOS
Número de pacientes	362	485	605	1102	6360
Comparação	Cuidado não-farmacológico intensivo / placebo	Tratamento padrão usual / placebo	Cuidado não-farmacológico intensivo / placebo	Tratamento padrão usual / placebo	Tratamento padrão usual / placebo
Duração (semanas)	52	52	104	48	12
Perda média de peso (Kg)					
Sibutramina/Controlo	8,1/5,1	4,4/6,4	10,2/4,7	7,9/3,8	10, Não aplicado
País	Alemanha	Reino Unido	Reino Unido, Dinamarca, Suécia, Holanda e Bélgica	Alemanha	Alemanha

**Tabela 5** - Tabela resumo da evidência da eficácia da sibutramina em estudos clínicos (adaptado de Brennan *et al.*, 2006).

Para além dos estudos acima mencionados, vários autores que realizaram revisões sistemáticas com sibutramina constataram que a perda média de peso foi de 4,45 Kg após um ano de tratamento, com melhorias em vários parâmetros metabólicos (Hsu *et al.*, 2010). Este valor médio de perda de peso é semelhante ao verificado numa metanálise, que abordou a eficácia da sibutramina em pacientes com  $IMC \geq 25 \text{ Kg m}^{-2}$  demonstrando que a sibutramina foi mais eficaz que o placebo na promoção de perda de peso em 12 meses. Porém o peso foi recuperado após cessar o tratamento em estudos com uma duração igual ou superior a 24 semanas (Li e Cheung, 2009). Por um período de 3 meses, a perda de peso obtida com sibutramina é de cerca de 3 a 5 Kg em relação

ao placebo, a longo prazo a perda reflecte-se entre 12 e 15 Kg (Lean, 2011). Além do mais, alguns estudos demonstraram que a sibutramina baixa os níveis de ácido úrico no soro, sendo essa redução proporcional à perda de peso (Tziomalos, Krassas e Tzotzas, 2009).

A utilização da sibutramina em crianças também tem sido observada. Um estudo com 498 adolescentes com idades compreendidas entre 12 e 16 anos, durante 12 meses, demonstrou uma mudança no IMC de 2,9 Kg m<sup>-2</sup> no grupo sibutramina comparando com 0,3 Kg m<sup>-2</sup> no grupo placebo. Procedendo a um tratamento com sibutramina com um mínimo de intervenção, a perda de peso ao longo de 12 meses foi de 5,0 Kg, com modificação do comportamento houve uma perda de peso de 6,7 Kg. Adicionando uma sessão de terapia comportamental breve, verificou-se uma perda de peso de 7,5 Kg. Aquando de intervenção intensiva de estilo de vida combinado com sibutramina, a perda de peso aumentou para 12,1 Kg (Bray, 2010). Berkowitz *et al.* (*cit in* Hsu *et al.* 2010) relatam que 10 - 15 mg de sibutramina por dia, em 498 adolescentes obesos, promoveu uma perda corporal de 8,4 e 2,9 Kg m<sup>-2</sup> no IMC, após 12 meses de tratamento. Os mesmos autores, também relatam que a adição da sibutramina induz maior perda de peso que apenas terapia comportamental.

## **ii. Benefícios da sibutramina noutras patologias**

A esteatose hepática está frequentemente presente em pacientes com excesso de peso e obesos e pode progredir para esteatohepatite não alcoólica ou cirrose, sendo que estudos demonstram que a sibutramina reduz os níveis de transaminases e  $\gamma$ -glutamyl transaminases. Além do mais, a utilização de sibutramina juntamente com dieta e actividade física reduz os níveis de citocinas pró-inflamatórias, do factor de necrose tumoral  $\alpha$ , da interleucina 6 e aumenta os níveis séricos de citocinas anti-inflamatórias (Tziomalos, Krassas e Tzotzas, 2009). Um estudo controlado com placebo, durante 1 ano, demonstrou que a sibutramina melhora os parâmetros de risco bioquímicos associados à obesidade, como triacilglicerois, colesterol total, colesterol LDL e colesterol HDL, glucose e insulina. Porém, a pressão arterial sistólica e diastólica aumentaram em 4,6 e 2,8 mmHg, respectivamente e a frequência cardíaca subiu 5,9 bpm (Hofbauer, Nicholson e Boss, 2007; Li e Cheung, 2009). Como já verificado

noutros estudos, o aumento da pressão arterial foi mais evidente em pacientes com mais de 44 anos e com um peso médio inicial superior a 92 Kg (Li e Cheung, 2009). Existem outros estudos controlados com placebo que não demonstraram um aumento da pressão arterial em normotensos ou hipertensos. Um estudo efectuado durante 6 meses demonstrou que, comparando a combinação de verapamil LM/trandolapril e sibutramina/verapamil LM/trandolapril, em pacientes hipertensos obesos, a pressão arterial reduziu e as variáveis antropométricas e metabólicas, como colesterol total, colesterol HDL e triacilgliceróis melhoraram (Li e Cheung, 2009).

Ao iniciar o tratamento deve controlar-se os pacientes nas 2 semanas de tratamento de modo a avaliar a tolerância, com especial atenção na pressão arterial. Numa metanálise, 1,1 % dos pacientes tratados com sibutramina em comparação com 0,6 % dos pacientes com placebo foram retirados do estudo devido ao aumento da pressão arterial. Verificou-se que uma diminuição de 5 - 10 % do peso corporal está associado a uma melhoria dos factores de risco associados ao excesso de peso. No mesmo estudo, os pacientes tratados com sibutramina demonstram uma melhoria de colesterol HDL, triacilgliceróis, ácido úrico, CC e melhor controlo glicémico em diabéticos (Carrasco et al., 2009).

Tziomalos *et al.* (2009) citam um estudo, com 235 pacientes obesos ou com excesso de peso, que demonstrou que 10 mg de sibutramina por dia foi tão eficaz como a dose de 15 mg por dia. Já um outro com 485 homens obesos, tratamento com sibutramina a 10 ou 15 mg por dia, durante 1 ano, demonstrou que os grupos com sibutramina perderam pelo menos 5 ou 10 % do peso corporal em comparação ao grupo com placebo. Ambas as doses apresentaram-se mais eficazes que o placebo, porém a dose de 15 mg por dia foi mais eficaz. Num estudo com 322 pacientes obesos ou com excesso de peso, a utilização de 20 mg por dia de sibutramina durante 24 semanas promoveu uma redução do peso, IMC e CC, além de promover uma melhor qualidade de vida em relação ao grupo com placebo.

Um estudo com 53 mulheres obesas, combinado com um tratamento de sibutramina de 10 a 15 mg por dia e dieta durante um ano, demonstrou melhores resultados na redução do peso que o observado com apenas sibutramina. Alguns estudos mostram que o tratamento intermitente com sibutramina pode ser tão eficaz como a administração contínua deste fármaco. Num tratamento contínuo com sibutramina em 1001 pacientes obesos, por um período de 48 semanas, a redução do peso corporal e da CC foi

semelhante ao tratamento intermitente com sibutramina 15 mg por dia durante as semanas 1-12, 19-30 e 37-48. Além do mais, a proporção de pacientes que sofreram de efeitos adversos graves foi menor no grupo tratado de forma intermitente (Tziomalos, Krassas e Tzotzas, 2009).

### **iii. Interações associadas à utilização da sibutramina**

Resultados preliminares sugerem que genes específicos podem regular a resposta do tratamento com sibutramina. Num estudo com 149 mulheres obesas, os genótipos GG e AA do gene feniletanolamina *N*-metiltransferase foram associados a uma maior perda de peso com sibutramina que o genótipo AG (Tziomalos, Krassas e Tzotzas, 2009).

Pelo risco de induzir síndrome serotoninérgica, deve ter-se precaução com o uso concomitante de antidepressivos inibidores da recaptação da serotonina (fluoxetina, sertralina) e antiemético (ergotamina, sumatriptano) (Carrasco *et al.*, 2009). A sibutramina não deve ser usada em conjunto com inibidores da recaptação da serotonina ou da monoamina oxidase, devendo haver um intervalo de duas semanas entre o final da toma de inibidores da serotonina e o início da toma de sibutramina. Além do mais, como este fármaco é metabolizado pelo citocromo P450, pode interferir com o metabolismo da eritromicina e do cetoconazol além de apresentar um pequeno efeito no metabolismo da sinvastatina, mas não nas outras estatinas (Bray, 2010). Relativamente ao uso de sibutramina concomitantemente com  $\beta$ -bloqueadores, um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, durante 16 semanas, verificou que, em 84 pacientes, a utilização da sibutramina em obesos permitiu uma diminuição significativa do peso corporal, CC, IMC e pressão arterial sistólica quando comparado com placebo (Haehling, Lainscak e Anker, 2007).

Apesar de serem demonstrados alguns benefícios da acção central da sibutramina em pacientes com hiperactividade do sistema nervoso simpático, é evidente que as acções cardiovasculares periféricas poderiam compensar parte dos efeitos benéficos da redução do peso corporal sobre o risco cardiovascular (Hofbauer, Nicholson e Boss, 2007).

Autores que estudaram a influência do tratamento com sibutramina sobre o tonus vasomotor simpático em indivíduos obesos reforçaram o conceito de que o efeito estimulante periférico da sibutramina é contrabalançado por um efeito inibidor central

sobre o sistema nervoso simpático. O equilíbrio entre as alterações periféricas e centrais da actividade simpática determina a resposta da pressão do sangue, que podem variar entre as populações de pacientes (Li e Cheung, 2009).

#### **iv. Efeitos adversos da sibutramina**

Os efeitos adversos verificados no uso da sibutramina relacionam-se com o aumento da actividade adrenérgica e incluem boca seca, cefaleias, insónias e obstipação (Gómez-Barrado *et al.*, 2010). Estes efeitos adversos adrenérgicos são preocupantes em pacientes com hipertensão não controlada, taquicardia ou doença cardiovascular preexistente (Hsu *et al.*, 2010). A nível cardiovascular, verifica-se aumento da pressão sistólica e aumento da frequência cardíaca como já anteriormente mencionado (Gómez-Barrado *et al.*, 2010; Hsu *et al.*, 2010).

Como a sibutramina aumenta a pressão arterial sistólica e diastólica em normotensos, numa média de 0,8 e 0,6 mmHg, respectivamente, e o pulso cerca de 4-5 bpm, é necessária precaução aquando da utilização combinada da sibutramina com outros fármacos que aumentem a pressão arterial (Bray, 2010). Recentemente encontrou-se uma possível associação entre a sibutramina e o prolongamento do intervalo QT, podendo levar a paragem cardíaca e a fibrilhação ventricular em casos raros. Sendo assim, os pacientes devem ser monitorizados regularmente com electrocardiogramas quando tratados com sibutramina. Além do mais, a combinação da sibutramina com outros medicamentos, incluindo antipsicóticos, antidepressivos e antiarrítmicos podem prolongar o intervalo QT (Hsu *et al.*, 2010).

Gómez-Barrado *et al.* (2010) apresentam um caso de uma mulher obesa de 39 anos de idade, com pressão arterial alta, fez tratamento com candersartan e desde a iniciação do tratamento com sibutramina, a pressão arterial tornou-se mais elevada até enfarte de miocárdio. Embora não possam associar directamente o enfarte de miocárdio ao uso de sibutramina, tudo leva a concluir essa situação. Assim, devido a estudos efectuados e dados de casos clínicos, a sibutramina como aumenta a pressão arterial e a frequência cardíaca, é contra-indicada em pacientes com história de doença arterial não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias cardíacas ou AVC, cardiopatia coronária, bulimia e anorexia nervosa (Bray, 2010; Powell e Khera, 2010).

Na sequência de um relatório com duas mortes relacionadas com a sibutramina na Grã-Bretanha e efeitos adversos graves em França, a EMA exigiu um processo de longo prazo em pacientes de alto risco de doença cardiovascular. Assim foi iniciado em Dezembro de 2002 pela empresa *Abbott Laboratories*, responsável pelo fabrico do Redutil<sup>®</sup>, o estudo de ensaio de resultados cardiovasculares com a sibutramina (SCOUT, do inglês *Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial*) (EMA, 2011; Ioannides-Demos, Piccenna e McNeil, 2011). SCOUT, estudo duplo-cego, randomizado, controlado com placebo, utilizou 10742 pacientes com idade superior a 55 anos e história de doença cardiovascular ou diabetes *mellitus* tipo 2, durante 6 meses. Avaliou a longo prazo o impacto da perda de peso com sibutramina sobre problemas cardiovasculares em pacientes com excesso de peso ou obesos associados a problemas cardiovasculares. O estudo SCOUT teve como objectivo a determinação dos efeitos do tratamento com sibutramina ou placebo combinado com mudança de estilo de vida, sobre a perda de peso e ocorrência de eventos cardiovasculares, como ataque cardíaco, AVC e paragem cardíaca (Haehling, Lainscak e Anker, 2007; EMA, 2011). Eventualmente, verificou-se aumento da pressão arterial e frequência cardíaca em 7,6 % dos pacientes (791 em 10742), variando de 10,3 % nos diabéticos e 6,2 % para diabéticos e doentes cardiovasculares (Haehling, Lainscak e Anker, 2007). Do total dos pacientes 97 % apresentaram doença cardiovascular, 88 % hipertensão, 84 % diabetes *mellitus* tipo 2. Ao final de 6 semanas verificou-se uma redução significativa do peso corporal (2,2 Kg), CC (2,0 cm), pressão arterial sistólica (3,0 mmHg), pressão arterial diastólica (1,0 mmHg) e frequência cardíaca (1,5 bpm) (Li e Cheung, 2009). Dados preliminares divulgados no final de 2009, sugeriram que a sibutramina foi associada a uma maior taxa de eventos cardiovasculares do que o placebo, em pacientes com doença cardiovascular e diabetes *mellitus* (Ioannides-Demos, Piccenna e McNeil, 2011).

O estudo SCOUT demonstrou um maior risco de doença cardiovascular no tratamento com sibutramina, sendo que a EMA concluiu que os benefícios da sibutramina não compensavam os riscos e recomendou, em Janeiro de 2010, que todas as autorizações de comercialização dos medicamentos contendo sibutramina fossem suspensas em toda a Europa (EMA, 2011). A FDA permitiu a disponibilidade da sibutramina, mas colocando fortes advertências nos folhetos informativos dos produtos. O aviso recomenda que a sibutramina não deve ser usada por pacientes com um histórico de ataques cardíacos, AVC ou hipertensão arterial não controlada, e estudos preliminares

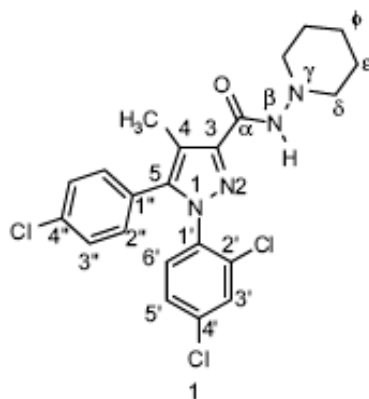
mostraram que a sibutramina pode ser usada em determinadas situações patológicas, como SOP, síndrome de apneia do sono, obesidade hipotalâmica e em adolescentes obesos (Tziomalos, Krassas e Tzotzas, 2009; Ioannides-Demos, Piccenna e McNeil, 2011). Actualmente, a FDA, após solicitar à empresa *Abbott Laboratories*, fabricante do Meridia<sup>®</sup>, para retirar a sua comercialização nos EUA em 2011, está a rever o potencial benefício e o risco da sibutramina (FDA, 2011; Ioannides-Demos, Piccenna e McNeil, 2011).

Apesar das limitações acima mencionadas, uma outra grande limitação é o facto de se observar, frequentemente, a recuperação do peso perdido após interrupção do tratamento. Assim, o tratamento com este fármaco deve ser realizado a longo prazo. Entretanto, a maioria da perda de peso durante o tratamento com sibutramina ocorre durante os primeiros seis meses de tratamento e pouca perda de peso adicional é observada depois. Além disso, não há estudos com sibutramina com duração acima dos dois anos e esta apenas é aprovada para utilização por um limitado período de tempo (Tziomalos, Krassas e Tzotzas, 2009).

### **3.3 Rimonabanto (Acomplia<sup>®</sup>)**

O [N-piperidino-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-pirazol carboxamida] (Figura 4), comercializado com o nome genérico de rimonabanto pela empresa francesa *Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.*, foi aprovado em 2006 pela EMA como adjuvante da dieta e actividade física para a perda de peso, manutenção do peso perdido e prevenção da recuperação de peso em pacientes obesos (INFARMED, 2011; Alkorta *et al.*, 2009).

O rimonabanto foi o primeiro fármaco a ser desenvolvido de uma nova classe terapêutica, os antagonistas potentes dos receptores canabinóides. Este foi inicialmente concebido para ajudar no controlo do peso e na cessação tabágica.



**Figura 4** - Estrutura química do rimonabanto (adaptado de Alkorta *et al.*, 2009).

Sabe-se que o delta-9-tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), principal componente psicoactivo da marijuana ou *Cannabis sativa*, estimula a ingestão de alimentos, preferencialmente os que são ricos em gordura e glicose (Maynadier, Basile e Gary-Bobo, 2009). Os homólogos endógenos de  $\Delta^9$ -THC, os endocanabinóides produzidos pelo hipotálamo, o principal centro da saciedade, são a *N*-araquidonoiletanolamina ou anandamida e o 2-araquidonoilglicerol. Estes endocanabinóides são neurotransmissores lipídicos com capacidade de induzirem efeitos sobre a ingestão alimentar (Vemuri, Janero e Makriyannis, 2008; Maynadier, Basile e Gary-Bobo, 2009).

Os endocanabinóides juntamente com os seus receptores e as enzimas, responsáveis pela biossíntese e metabolismo endocanabinóide, compõem o sistema endocanabinóide (Vemuri, Janero e Makriyannis, 2008). Este sistema é um importante modulador da ingestão de energia através da regulação que exerce, em várias áreas do hipotálamo, sobre a expressão/acção de mediadores orexígenos (NPY, orexinas, grelina) e anorexígenos (leptina, hormona libertadora de corticotrofina, hormona  $\alpha$ -estimuladora de melanócitos) (Vemuri, Janero e Makriyannis, 2008). O sistema endocanabinóide, tanto endógeno, exógeno e sintético, exerce a sua actividade farmacológica através da interacção com dois subtipos de receptores canabinóides: receptor canabinóide tipo 1 (CB1) e tipo 2 (CB2) (Vemuri, Janero e Makriyannis, 2008; Maynadier, Basile e Gary-Bobo, 2009). Os receptores CB1 são abundantes no SNC (por exemplo córtex cerebral, cerebelo, hipocampo, gânglios da base e hipotálamo), bem como em tecidos periféricos (por exemplo adipócitos, fígado, útero) que ajudam na regulação de processos

fisiológicos básicos como o balanço energético e a reprodução. Os receptores CB2 estão presentes nas células do sistema imune e hematopoiético.

Conforme resumido em vários artigos, o rimonabanto apresenta uma afinidade 100 vezes maior para os receptores CB1 do que para os CB2, sendo que a eficácia do rimonabanto, como um agente para a perda de peso, parece envolver mecanismos centrais e periféricos mediados pelo receptores CB1. Os maiores contributos a nível central incluem a inibição da transmissão dos receptores CB1 nos sistemas mesolímbico e da melanocortina e a potencialização dos sinais da colecistoquinina e do nervo vago do tronco cerebral. A nível periférico incluem a inibição da lipogénese do tecido hepático e adiposo, reforço da oxidação dos ácidos gordos do músculo esquelético e aumento da adiponectina circulante (Vemuri, Janero e Makriyannis, 2008). Esse aumento da adiponectina ocorre pela estimulação directa da sua secreção cuja função assenta na capacidade de estimular a oxidação de ácidos gordos e melhorar a sensibilidade à insulina no músculo-esquelético (Vemuri, Janero e Makriyannis, 2008; Clapham e Arch, 2011).

#### **i. Eficácia do rimonabanto na perda de peso**

A capacidade do rimonabanto para suprimir a ingestão de alimentos e reduzir o peso corporal foi demonstrada em diversos estudos pré-clínicos utilizando ratos como modelo (Vemuri, Janero e Makriyannis, 2008). Maynadier, Basile e Gary-Bobo (2009) demonstraram que o rimonabanto reduz a ingestão alimentar e o peso ponderal em ratos Zucker geneticamente obesos (fa/fa). Porém, observou-se uma discordância entre a redução da ingestão alimentar e a redução ponderal obtida durante o período de tratamento com o fármaco. De facto, esta perda ponderal compreende duas fases, uma primeira dependente do controlo da ingestão alimentar, uma vez que durante os primeiros dias de tratamento com rimonabanto observaram uma redução da ingestão alimentar e do peso ponderal. Esta redução ponderal foi devida à supressão do apetite, mediada por mecanismos de regulação da expressão e secreção de neuropeptídeos hipotalâmicos relacionados quer com a ingestão alimentar, quer com o controlo ponderal. A segunda fase é independente do controlo da ingestão alimentar, ou seja, após a primeira fase e durante todo o tratamento, a perda ponderal induzida pelo

rimonabanto manteve-se, embora tenha ocorrido um aumento da ingestão de alimentos. Assim, estas observações sugeriram o envolvimento metabólico e o gasto energético na regulação em efeitos anti-obesidade a longo prazo.

Estes factos também foram observados em estudos clínicos com seres humanos. Foram mais de 13000 pacientes obesos ou com excesso de peso que aceitaram participar nos ensaios clínicos pré-comercialização, incluindo ensaios clínicos de fase III, 6600 dos quais em ensaios de tratamento de obesidade e 7000 em ensaios tendo em vista a cessação tabágica (Drug Development Technology, 2011; EMA, 2011).

De entre os vários estudos, destaca-se um dos mais importantes sobre o rimonabanto, o programa RIO (do inglês, *Rimonabant in Obesity*). Participaram mais de 6600 pacientes com excesso de peso/obesos em todo o mundo para quatro grandes estudos de Fase III: um estudo com a duração de 2 anos (RIO-América do Norte) e três estudos de um ano (RIO-Europa, RIO-Lípidos e RIO-Diabetes). O objectivo deste programa foi avaliar o papel do rimonabanto na obesidade, manutenção da perda de peso, prevenção da recuperação do peso após perda de peso inicial e investigar a eficácia e a segurança do rimonabanto na melhoria de factores de risco cardiovasculares e metabólicos (Li e Cheung, 2009; Ioannides-Demos, Piccenna e McNeil, 2011).

No estudo RIO-Europa, foram randomizados 1507 pacientes com excesso de peso/obesos e associados a dislipidemia ou hipertensão, de forma duplo-cego, para receber placebo ou rimonabanto nas doses de 5 ou 20 mg por dia. Ao final de um ano, a perda de peso foi significativamente maior nos grupos com rimonabanto (3,4 Kg para a dose de 5 mg e 6,6 Kg para a dose de 20 mg em comparação com 1,8 Kg para o grupo com placebo). Além do mais, os parâmetros CC, colesterol HDL, triacilglicerois e resistência à insulina melhoraram no grupo com 20 mg de fármaco (Godoy-Matos *et al.*, 2006; Hofbauer, Nicholson e Boss, 2007).

Os dados do estudo RIO-América do Norte são semelhantes aos relatados para o RIO-Europa, sugerindo benefícios por um período mais prolongado. Comparando com o placebo, verificou-se uma perda de peso significativa (6,3 Kg *versus* 1,6 Kg) e da CC no grupo de 20 mg de rimonabanto. Além do mais, a melhoria nos parâmetros cardiovasculares foram verificados no grupo rimonabanto. Ao final de um ano, a manutenção do peso perdido foi verificada nos pacientes tratados com o fármaco (Gelfand e Cannon, 2006; Hofbauer, Nicholson e Boss, 2007)

O estudo RIO-Lípidos envolveu 1036 pacientes obesos (IMC médio de 34 Kg m<sup>-2</sup>) e hiperlipidemia não tratada, com o objectivo de avaliar os efeitos do rimonabanto sobre os factores de risco metabólicos em pacientes de alto risco. Os pacientes foram orientados para uma dieta hipocalórica juntamente com placebo ou rimonabanto, 5 ou 20 mg por dia, durante um ano (Gelfand e Cannon, 2006; Hofbauer, Nicholson e Boss, 2007). Os pacientes tratados com rimonabanto 20 mg obtiveram uma redução significativa do CC e do peso corporal. No grupo com placebo verificou-se uma redução de 2,3 Kg, enquanto no grupo com 5 e 20 mg de rimonabanto, 4,2 e 8,6 Kg, respectivamente. Consistentes foram também os dados relativos ao perfil lipídico, por se verificar uma redução de triacilglicerois e um aumento de colesterol HDL. Já os valores de colesterol LDL não foram alterados, mas melhoraram os valores da tolerância à glicose. A pressão arterial sistólica e diastólica também foi reduzida, especialmente em pacientes com hipertensão. Os níveis plasmáticos de adiponectina aumentaram ligeiramente e os de leptina e proteína C reactiva diminuíram com 20 mg de rimonabanto (Hofbauer, Nicholson e Boss, 2007).

No estudo RIO-Diabetes, participaram 1047 pacientes com excesso de peso ou obesos, diabetes *mellitus* tipo 2 e IMC entre 27 a 40 Kg m<sup>-2</sup>, tendo-se avaliado a segurança e eficácia da terapêutica com rimonabanto em diabéticos controlados inadequadamente por metformina ou sulfonilureias. Após 1 ano com tratamento de 5 ou 20 mg por dia de rimonabanto e placebo juntamente com uma dieta hipocalórica e actividade física, verificou-se uma redução clinicamente relevante do peso corporal (5,3 Kg *versus* 1,4 Kg), optimização dos valores da hemoglobina glicosilada e melhorias nos factores de risco metabólico e cardiovascular (Gelfand e Cannon, 2006; Sam, Salem e Ghatei, 2011).

No geral, o programa RIO demonstrou que a terapêutica com rimonabanto em pacientes obesos, incluindo aqueles com problemas cardiovasculares, reduz significativamente o peso corporal e a CC, além de que promove mudanças favoráveis no perfil de risco cardiometabólico, incluindo uma melhoria no perfil de glicemia em diabéticos tipo 2, no perfil lipídico e uma diminuição global na prevalência do síndrome metabólico. Neste programa as taxas de descontinuação foram semelhantes nos grupos com placebo e rimonabanto, porém, apesar da demonstração de boa tolerabilidade, mais pacientes interromperam o tratamento devido a efeitos adversos, como depressão, ansiedade e

náuseas, conseqüentemente a outros grupos (Drug Development Technology, 2011; Sam, Salem e Ghatei, 2011).

Simultaneamente ao programa RIO foi efectuado um estudo designado de STRATUS (do inglês, *Studies with Rimonabant and Tobacco Use*) para analisar o potencial do rimonabanto como adjuvante na cessação tabágica (Gelfand e Cannon, 2006). Neste estudo os resultados não foram consistentes, pelo que a empresa decidiu retirar o seu pedido para esta indicação (EMA, 2011).

## **ii. Efeitos adversos do rimonabanto**

No que respeita a efeitos adversos, foi desenvolvido um estudo designado de CRESCENDO (do inglês, *Comprehensive Rimonabant Evaluation Study of Cardiovascular Endpoints and Outcomes*) que testou se o rimonabanto a longo prazo tinha potencial para reduzir o risco de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio ou AVC numa população com doença cardiovascular ou com factores de risco significativos para o desenvolvimento de aterosclerose. Os resultados não forneceram evidências da eficácia do rimonabanto, mas fundamentaram ainda mais a capacidade do fármaco induzir efeitos adversos neuropsiquiátricos graves tais como depressão entre outros, tal como se pode observar na Tabela 5 (Topol *et al.*, 2010).

Uma metanálise de todos os ensaios clínicos publicados sugeriram que rimonabanto 20 mg por dia aumenta 1,4 vezes o risco de efeitos adversos psiquiátricos, tais como transtornos de humor, depressão e ansiedade em comparação com o placebo. Pacientes tratados com rimonabanto apresentaram uma probabilidade de 2,5 vezes mais para interromper o tratamento pela apresentação dos efeitos supra mencionados (Sam, Salem e Ghatei, 2011).

Para além dos vários efeitos adversos, o rimonabanto apresenta várias contra-indicações. O fármaco não deve ser utilizado em doentes que possam ser hipersensíveis ao fármaco ou a qualquer outro componente, nem em mulheres que amamentam (EMA, 2011). A sua utilização deve ser cuidada quando associado a determinados medicamentos, nomeadamente com antifúngicos (cetoconazol ou itraconazol), ritonavir e alguns antibióticos (telitromicina ou claritromicina) (EMA, 2011).

	Placebo (N = 9302)	Rimonabanto (N = 9369)
	n (%)	n (%)
<b>Problemas gastrointestinais</b>		
<b>Total</b>	2084 (22,4%)	3083 (32,9%)
<b>Náusea</b>	436 (4,7%)	1362 (14,5%)
<b>Diarreia</b>	521 (5,6%)	760 (8,1%)
<b>Problemas psiquiátricos</b>		
<b>Total</b>	1989 (21,4%)	3028 (32,3%)
<b>Ansiedade</b>	533 (5,7%)	902 (9,6%)
<b>Depressão</b>	424 (4,6%)	716 (7,6%)
<b>Humor deprimido</b>	317 (3,4%)	539 (5,8%)
<b>Insónia</b>	427 (4,6%)	521 (5,6%)

**Tabela 5** - Efeitos adversos observados no estudo clínico CRESCENDO (adaptado de Topol *et al.*, 2010).

Como a principal limitação do rimonabanto se relaciona com o risco de induzir fenómenos depressivos suicidas e já tendo sido relatadas duas mortes por suicídio em pacientes a efectuar tratamento com este fármaco, a EMA, em 2007, recomendou alterações ao resumo das características do medicamento, contra-indicando este em doentes com depressão, ou a efectuar tratamento com medicamentos antidepressivos, interrupção do tratamento em doentes que desenvolvam depressão, além de informação adicional de segurança psiquiátrica (INFARMED, 2011; Carrasco *et al.*, 2009; Sam, Salem e Ghatéi, 2011). Em Janeiro de 2009, a EMA revogou a autorização de mercado, em todos os países da União Europeia, alegando que os seus benefícios não superam os seus potenciais riscos. A FDA nunca aprovou a utilização de rimonabanto (Zimulti®, como era para ser comercializado nos EUA), devido ao risco aumentado de efeitos adversos psiquiátricos, incluindo tendências suicidas (Drug Development Technology, 2011; Ioannides-Demos, Piccenna e McNeil, 2011).

Recentemente, Boustany-Kari *et al.* (2011) investigaram o efeito da combinação do rimonabanto com a leptina na redução do peso corporal em ratos obesos, tendo demonstrado que a perda de peso é significativamente maior na combinação de leptina e rimonabanto do que na monoterapia. Foi ainda evidenciada a utilidade da leptina na terapia de manutenção do peso após perda inicial. Os autores como observaram que o tratamento com a combinação do rimonabanto com a leptina apresentou uma maior perda de peso em comparação ao grupo só com rimonabanto, concluíram que essa

combinação permite o uso de uma menor dose de rimonabanto, compensando assim o risco de efeitos adversos. Assim, a descoberta destes autores poderá ter implicações futuras na farmacoterapia dos antagonistas dos receptores CB1.

#### **IV. Novos fármacos em investigação**

A recente retirada do mercado da sibutramina e do rimonabanto, juntamente com a limitada eficácia e efeitos adversos frequentemente associados ao orlistato, formam no seu conjunto as principais razões para explorar novas terapias toleráveis e eficazes para o tratamento da obesidade. Assim sendo, emerge uma necessidade de novas terapias para acompanhar a progressão da epidemia da obesidade (Barber, Begbie e Levy, 2010).

##### **4.1 Fármacos comercializados que reduzem o peso corporal**

Existem alguns fármacos comercializados com outras indicações terapêuticas e que demonstraram um efeito positivo na perda de peso, não se encontrando ainda licenciados para o efeito (Bray, 2010).

Há vários anos que a metformina, uma biguanida que inibe a produção de glicose e reduz a sua absorção no intestino, tem sido utilizada em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2. É o único desta classe que demonstrou, em ensaios clínicos de longo prazo, uma diminuição do peso corporal em pacientes não diabéticos. E, apesar de não se encontrar licenciado para o tratamento da obesidade, é o fármaco de primeira linha em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, principalmente se são obesos (EMA, 2011; Li, 2011). Actualmente encontra-se em execução um estudo clínico de fase IV pelo Instituto Lawson de Pesquisa em Saúde que irá avaliar a sustentabilidade de uma intervenção de dois anos com metformina na melhoria do IMC, de factores de risco para diabetes *mellitus* tipo 2 e doença cardiovascular relacionada com diabetes, e ainda comparar a implicação da adição da metformina a um programa de exercício inicial intensivo com um programa de exercício padrão (Clinical Trials, 2011).

Um outro fármaco que tem demonstrado reduções do peso corporal é a exenatide que se encontra autorizado pela EMA para tratamento de diabetes *mellitus* tipo 2, em pacientes não controlados adequadamente com metformina ou sulfonilureias (Bray, 2010; EMA, 2011). As incretinas endógenas, como o péptido semelhante ao glucagon-1 (GLP-1, do inglês *glucagon-like peptide-1*) facilitam a secreção de insulina após a sua libertação através do intestino para a circulação em resposta à ingestão de alimentos. A exenatide foi desenvolvida para imitar estes e outros efeitos do GLP-1 (EMA, 2011). Uma revisão

sistemática, utilizando uma terapia de incretinas em diabéticos, demonstrou uma perda de peso de 2,37 Kg no grupo exenatide *versus* grupo controlo, 1,44 Kg para o grupo exenatide *versus* grupo placebo e 4,76 Kg para grupo insulina *versus* grupo exenatide. A característica interessante dessa perda de peso é o facto de ter ocorrido sem modificações de estilo de vida, dieta ou actividade física (Bray, 2010). Actualmente, encontra-se em andamento um ensaio clínico de fase III desenvolvido pelo Instituto Nacional de Diabetes e Doenças digestivas e do Rim que pretende avaliar os efeitos da exenatide no gasto energético e na perda de peso em pacientes obesos não diabéticos (Clinical Trials, 2011).

A liraglutide, um análogo de GLP-1, encontra-se disponível em vários países para o tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2. Ensaio clínico em diabéticos verificaram uma redução do peso entre 2,0 e 2,5 Kg quando comparado com placebo ou glimepirida. Um estudo de 20 semanas, com 564 pacientes não diabéticos, randomizaram quatro doses de liraglutide (1,2 mg; 1,8 mg; 2,4 mg ou 3,0 mg), placebo, administrado uma vez ao dia ou orlistato 120 mg três vezes por dia. No final do estudo, o tratamento com liraglutide demonstrou uma maior perda de peso em todas as doses em comparação ao placebo e significativa para o orlistato nas doses de 2,4 e 3,0 mg de liraglutide. A média de perda de peso variou entre 4,8 e 7,2 Kg, dependendo da dose (Glandt e Raz, 2011). Actualmente, encontra-se em execução um estudo clínico de fase III, desde Janeiro do corrente ano, que pretende averiguar o potencial da liraglutide para induzir e manter a perda de peso corporal em pacientes obesos não diabéticos ou com excesso de peso associados a comorbilidades e em pacientes com excesso de peso e obesos com diabetes *mellitus* tipo 2, durante 56 semanas (Clinical Trials, 2011).

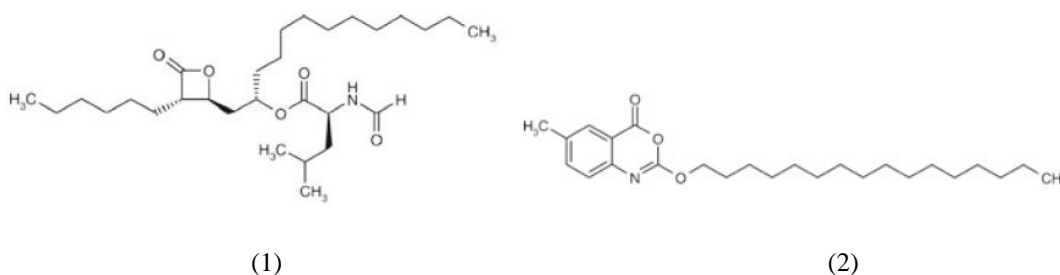
A zonisamida é um fármaco anti-epiléptico aprovado pela EMA para o tratamento de crises parciais em adultos com epilepsia por bloquear os canais de sódio e cálcio, impedindo a transmissão de impulsos eléctricos entre as células nervosas (EMA, 2011). A perda de peso foi observada em ensaios clínicos para o tratamento de epilepsia e apenas um estudo, controlado e randomizado, foi efectuado até agora. Utilizou 60 pacientes obesos juntamente com uma dieta hipocalórica e tratamento com zonisamida ou placebo. A média da perda de peso foi de 6,6 % no grupo zonisamida em comparação com 1% no grupo placebo. Em 37 pacientes que optaram por continuar o tratamento por mais 6 semanas, a perda de peso foi de 9,6 e 1,6 % nos grupos zonisamida e placebo, respectivamente (Glandt e Raz, 2011). Actualmente, encontra-se

em realização um estudo clínico desenvolvido pelo Instituto Nacional de Diabetes e Doenças digestivas e do Rim cujo principal objectivo é avaliar a eficácia a longo prazo da perda de peso da zonisamida em comparação a placebo juntamente com uma intervenção na dieta, em adultos obesos (Clinical Trials, 2011).

A associação de bupropion com naltrexona (Contrave<sup>®</sup>) desenvolvida pela *Orexigen Therapeutics*, é um medicamento anti-obesidade, que reduz o apetite ou inibe a absorção de gordura no intestino (Drug Development Technology, 2011). Os dois fármacos usados em combinação são o bupropion, um inibidor selectivo da recaptção neuronal de catecolaminas (noradrenalina e dopamina) com fraca acção na recaptção de serotonina, sem interferência na monoaminoxidase. Por também ser um antagonista nicotínico é utilizado para a cessação tabágica. O outro fármaco, a naltrexona é um antagonista não selectivo opióide, usado contra a dependência de drogas (Drug Development Technology, 2011; EMA, 2011). O Contrave<sup>®</sup> foi testado com diferentes combinações, mas a combinação mais eficaz até agora tem sido 360 mg de bupropion e 32 mg de naltrexona. A *Orexigen Therapeutics* iniciou quatro ensaios clínicos de fase III. COR-BMOD, com a duração de 56 semanas, incluiu 800 pacientes e avaliou a segurança e a eficácia. O segundo ensaio, designado de COR-Diabetes, com 505 pacientes, centrou-se na avaliação da segurança e eficácia do Contrave<sup>®</sup> em pacientes obesos com diabetes *mellitus* tipo 2. Em Outubro de 2007, foi iniciado o terceiro estudo designado de COR-I, para avaliar a segurança e a eficácia em indivíduos saudáveis, não diabéticos, obesos. Este estudo envolveu 1742 pacientes e mostrou que o grupo contrave perdeu até 5 a 10 % do peso corporal, comparando com o grupo placebo. Além de demonstrar melhorias significativas no colesterol HDL, resistência à insulina e risco cardiometabólico, em relação ao grupo placebo. Os resultados do último ensaio que envolveu 1496 pacientes, designado de COR-II, foram divulgados em Abril de 2011. Observou-se que os pacientes com Contrave<sup>®</sup> apresentaram uma perda de peso de 7,5 % em comparação a 2,5 % do placebo (Drug Development Technology, 2011). Em Fevereiro de 2011, o Contrave<sup>®</sup> foi rejeitado pela FDA, que exigiu um estudo mais aprofundado para responder às preocupações de segurança cardíaca. Assim, este encontra-se em espera até que a *Orexigen Therapeutics* envie mais informações para uma possível aprovação (Ioannides-Demos, Piccenna e McNeil, 2011).

## 4.2 Cetilistato

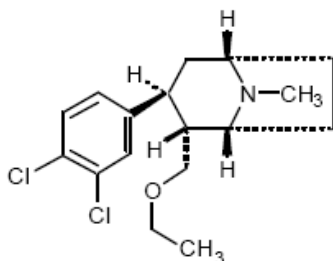
O cetilistato é o segundo fármaco da classe dos inibidores das lipases pancreáticas e gastrointestinais, sendo o orlistato o pioneiro dessa classe. Estudos clínicos de fase II com o cetilistato confirmaram que a eficácia se assemelha à do orlistato. Num estudo recente, com a duração de 12 semanas, 612 pacientes diabéticos tipo 2, com um IMC entre 28 e 45 kg m<sup>-2</sup>, foram medicados com cetilistato (40, 80 ou 120 mg três vezes ao dia), orlistato 120 mg três vezes ao dia ou placebo, acompanhados com dieta e actividade física. Após 12 semanas, observou-se uma perda de 2,91; 2,94; 3,88; 4,19 e 3,74 % do peso inicial no grupo placebo, cetilistato (40, 80 e 120 mg) e orlistato 120 mg, respectivamente. No grupo cetilistato, os efeitos adversos gastrointestinais foram mais frequentes do que no grupo placebo, porém menos de 30 % que no grupo orlistato. Em relação ao abandono do estudo, foram mais os pacientes do grupo orlistato devido aos efeitos adversos, além de apresentarem maior frequência de sintomas graves. No conjunto, o tratamento com cetilistato foi bem tolerado e apresentou menos efeitos adversos em comparação com o orlistato, o que pode ser atribuído às diferenças estruturais entre as duas moléculas, em termos de componentes hidrofílicos e lipofílicos, que podem influenciar o modo como as moléculas interagem com as micelas de gordura no intestino (Figura 5). O orlistato, ao contrário do cetilistato, pode promover a coalescência das micelas, formando óleos e aumentar a quantidade de efeitos adversos gastrointestinais (Faria *et al.*, 2010). Actualmente, o cetilistato encontra-se em estudo, envolvendo ensaios clínicos de fase III (Drug Development Technology, 2011).



**Figura 5** - Estrutura química do orlistato (1) e do cetilistato (2) (adaptado de Delorme *et al.*, 2011).

### 4.3 Tesofensina

A tesofensina (Figura 6), recentemente descoberta, é um inibidor da recaptação pré-sináptica da noradrenalina, dopamina e serotonina, originalmente desenvolvida para o tratamento da doença de Parkinson e DA (Drug Development Technology, 2011). Este fármaco, ao promover a inibição tripla de importantes neurotransmissores, promove um efeito considerável sobre a sensação de apetite e um efeito moderado no gasto de energia durante a noite, podendo contribuir para uma elevada perda de peso. Considerando estes efeitos, poderá ter potencial na perda de peso duas vezes superior aos fármacos actualmente aprovados (Faria *et al.*, 2010; Hainer, 2011).



**Figura 6** - Estrutura química da tesofensina (adaptado de OMS, 2011)

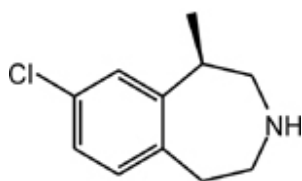
Um estudo randomizado de fase II, duplo-cego, controlado por placebo, avaliou a eficácia da tesofensina na redução do peso corporal de 203 pacientes obesos, durante 24 semanas. Juntamente com uma dieta hipocalórica e actividade física, os pacientes perderam uma média de peso corporal de 12,8; 11,3 e 6,7 Kg na dose de 1,0; 0,5 e 0,25 mg de tesofensina, respectivamente. Através da análise da composição corporal por densitometria, foi possível verificar que a perda de peso observada foi principalmente pela perda de massa gorda, acompanhada por uma diminuição significativa das medidas antropométricas abdominais, sem perda de massa muscular. Além do mais, apresentou benefícios nos níveis de colesterol total nas doses de 0,5 e 1,0 mg, assim como redução dos níveis de triacilgliceróis, insulina, adiponectina e hemoglobina glicosilada (Faria *et al.*, 2010).

A empresa farmacêutica *NeuroSearch A/S*, que detém os direitos da tesofensina, também reportou resultados preliminares de um estudo, de 48 semanas, em 140 pacientes. A análise às 24 semanas demonstrou que os pacientes anteriormente tratados

com a dose de 0,5 mg apresentaram uma perda total de peso entre 13 a 14 kg. Já o grupo placebo obteve uma perda de peso de 9,0 kg, o que confirma a eficácia da dose de 0,5 mg na perda de peso sob condições similares de tratamento e duração (Faria *et al.*, 2010; Drug Development Technology, 2011). Em geral, os efeitos adversos da tesofensina são semelhantes aos observados com outros fármacos anti-obesidade. Nos estudos já efectuados, os sinais/sintomas mais comumente observados incluem xerostomia, insónia, taquicardia, náuseas, diarreia, tonturas e aumento da pressão arterial, bem como da frequência cardíaca. Contudo, verificou-se uma melhoria estatisticamente significativa na qualidade de vida global relacionada com a perda de peso nos grupos com tratamento em comparação ao grupo placebo (Faria *et al.*, 2010). Actualmente, a tesofensina já se encontra em estudos de desenvolvimento de fase III (Drug Development Technology, 2011).

#### 4.4 Lorcaserin

O cloridrato de lorcaserin (lorcaserin) (Figura 7), desenvolvido pela empresa californiana *Arena Pharmaceuticals*, é uma molécula pequena que estimula selectivamente os receptores 5-HT<sub>2c</sub> localizados no hipotálamo, auxiliando na supressão do apetite e nas actividades metabólicas (Drug Development Technology, 2011).



**Figura 7** - Estrutura química do lorcaserin (adaptado de Drug Development Technology, 2011)

Estudos em ratos sugerem que quando estão isentos deste receptor apresentam uma taxa metabólica basal diminuída, assim como hiperfagia e desregulação da saciedade. Em humanos, alguns estudos sugerem que um agonista dos receptores 5-HT<sub>2c</sub> pode aumentar a taxa metabólica basal e a termogénese (Drug Development Technology, 2011).

Em Setembro de 2006, iniciaram-se os ensaios clínicos de fase III, sobre a eficácia de lorcaserin e incluíram três programas. O primeiro designado de BLOOM, envolveu cerca de 3200 pacientes, com IMC entre 30 e 45 kg m<sup>-2</sup>, com ou sem comorbilidades ou IMC entre 27 e 30 kg m<sup>-2</sup> com pelo menos uma comorbilidade. O tratamento foi com lorcaserin 10 mg duas vezes ao dia ou placebo, por um período de 2 anos. Dos resultados obtidos, 47 % dos pacientes tomando lorcaserin perderam pelo menos 5 % do peso inicial, comparando com o grupo placebo. Após um ano de tratamento verificaram-se melhorias estatisticamente significativas de vários parâmetros como pressão arterial sistólica e diastólica, frequência cardíaca, colesterol total, colesterol LDL, triacilglicerois, glicemia em jejum, insulina, proteína C reactiva e fibrinogénio (Drug Development Technology, 2011).

Posteriormente foi efectuado um segundo estudo clínico denominado BLOSSOM, que incluiu mais de 4008 pacientes e apresentou conclusões semelhantes ao ensaio clínico BLOOM, tanto em termos de eficácia como de segurança e tolerabilidade do lorcaserin (Faria *et al.*, 2010). Um terceiro estudo denominado BLOOM-DM foi conduzido em pacientes com excesso de peso ou obesos com diabetes *mellitus* tipo 2 (Drug Development Technology, 2011). O tratamento com lorcaserin foi bem tolerado em comparação ao grupo placebo. Os efeitos adversos mais frequentemente relatados no primeiro ano foram cefaleias, infecção do tracto respiratório superior, nasofaringite, sinusite e náuseas. Depressão, ansiedade e desenvolvimento de ideias suicidas foram infrequentes e com incidência semelhante em ambos os grupos (Faria *et al.*, 2010). Em Maio do corrente ano, decorreu em Istambul o 18º Congresso Europeu sobre Obesidade. As apresentações incluíram as metanálises dos três ensaios clínicos de fase III, porém o lorcaserin ainda não contém aprovação pela EMA e ainda não existem certezas da aprovação pela FDA (Arena Pharmaceuticals., 2011).

## V. Conclusão

A obesidade é, actualmente, considerada uma doença crónica definida como excesso de gordura corporal, que resulta da interacção entre factores de risco genéticos, ambientais e comportamentais. Constitui um problema grave de saúde pública a nível mundial, quer pelo número cada vez maior de pessoas que afecta, quer por ser responsável em larga escala pelo aumento da mortalidade e da morbilidade com implicações significativas no paciente, na família e na comunidade. Assim, é inegável a necessidade de se encontrar uma terapêutica segura e eficaz para fazer face a esta epidemia.

A farmacoterapia anti-obesidade revela-se, hoje, bastante limitada, existindo apenas um princípio activo - o orlistato, aprovado em Portugal para a terapia a longo prazo. Moléculas como a sibutramina, que actuam a nível cerebral, inibindo a recaptação da serotonina, noradrenalina e dopamina, e o rimonabanto, um antagonista selectivo dos receptores CB1, demonstraram eficácia na redução do peso corporal, mas falharam no que respeita à segurança. A indústria farmacêutica continua, no entanto, a investir nesta área de desenvolvimento, e disposta a arriscar a comercialização de moléculas com actuação a nível do SNC. Assim, a par com o desenvolvimento de novos inibidores da lipase gástrica - caso do cetilistato, destacam-se os estudos envolvendo a tesofensina (um inibidor da recaptação pré-sináptica da noradrenalina, dopamina e serotonina, originalmente desenvolvida para o tratamento da doença de Parkinson e DA) e o lorcaserin (um agonista selectivo dos receptores 5-HT<sub>2c</sub>).

Entre as terapias de combinação, o Contrave<sup>®</sup> (bupropion com naltrexona) é a única que apesar de ter sido rejeitada pela FDA em 2011, poderá vir a ser aprovada no caso de a *Orexigen Therapeutics* demonstrar segurança a nível cardíaco.

Para além das moléculas destacadas, estão a ser alvo de estudo novas estratégias terapêuticas à luz de novos conhecimentos sobre os efeitos das hormonas circulantes (leptina, grelina, oxintomodulina), mitocôndrias e tecido adiposo castanho, neuropeptídeos hipotalâmicos e sobre o gasto energético.

Assim, espera-se que na próxima década se produzam terapias eficazes para preencher as necessidades médicas não atendidas. Como a obesidade é uma condição cada vez mais prevalente, o seu tratamento é um dos maiores desafios do futuro e a farmacoterapia na obesidade é, de facto, uma área de investigação activa e prolífera cuja

evolução trará sem dúvida desenvolvimentos significativos no tratamento desta patologia.

## VI. Bibliografia

- Ahmad, F. e Mahmud, S. (2010). Acute Pancreatitis Following Orlistat Therapy: Report of Two Cases. *Journal of the Pancreas*, 11 (1), 61-63.
- Alkorta, I., *et al.* (2009). The structure of Rimonabant in the solid state and in solution: An experimental and theoretical study. *European Journal of Medicines*, 44, 1864-1869.
- Arena Pharmaceuticals. [Em linha]. Disponível em <<http://www.arenapharma.com/>>. [Consultado em 10/10/2011].
- Ballinger, A. e Peikin, S. (2002). Orlistat: its current status as an anti-obesity drug. *European Journal of Pharmacology*, 440, 109-117.
- Barber, T., Begbie, H. e Levy, J. (2010). The incretin pathway as a new therapeutic target for obesity. *Maturitas*, 67 (3), 197-202.
- Bigham, S., McGuigan, C. e MacDonald, B. (2006). Reduced absorption of lipophilic anti-epileptic medications when used concomitantly with the anti-obesity drug orlistat. *Epilepsia*, 47 (12), 2207.
- Boustany-Kari, C., *et al.* (2011). Leptin potentiates the anti-obesity effects of rimonabant. *European Journal of Pharmacology*, 658, 270-276.
- Branca, F., Nikogosian, H. e Lobstein, T. (2007). *The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response*. Geneva, WHO Regional Office for Europe.
- Bray, G. (2010). Medical Therapy for Obesity. *Mount Sinai Journal of Medicine*, 77, 407-417.
- Brennan, A., *et al.* (2006). Assessment of clinical and economic benefits of weight management with sibutramine in general practice in Germany. *European Journal Health Economics*, 7, 276-284.
- Bruce-Keller, A., Keller, J. e Morrison, C. (2009). Obesity and vulnerability of the CNS. *BBA - Molecular Basis of Disease*, 1792 (5), 395-400.
- Camões, M., *et al.* (2010). Overall and central obesity incidence in an urban Portuguese population. *Preventive Medicine*, 50 (1-2), 50-55.

- Carrasco, F., *et al.* (2009). Tratamiento farmacológico o quirúrgico del paciente con sobrepeso u obesidad. *Revista médica de Chile*, 137, 972-981.
- Castro, J., *et al.* (2009). Estudo comparativo, aleatorizado, em dupla ocultação, de orlistat versus placebo, de eficácia e segurança, em doentes obesos com hipercolesterolemia ligeira a moderada. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 28 (12), 1361-1374.
- CDC - *Centers for Disease Control and Prevention*. [Em linha]. Disponível em <<http://www.cdc.gov/>>. [Consultado em 15/12/2010].
- Chan, R. e Woo, J. (2010). Prevention of Overweight and Obesity: How Effective is the Current Public Health Approach. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 7 (3), 765-783.
- Clapham, J. e Arch, J. (2011). Targeting thermogenesis and related pathways in anti-obesity drug discovery. *Pharmacology & Therapeutics*, 131 (3), 295-308.
- Clinical Trials. [Em linha]. Disponível em <<http://clinicaltrials.gov/>>. [Consultado em 31/08/2011].
- Cummings, D. (2006). Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiology & Behavior*, 89 (1), 71-84.
- Cunningham, R. (2004). Is body mass index for children and adolescents assessed differently than for adults? *Journal of the American Dietetic Association*, 104 (4), 694-694.
- Das, U. (2010). Obesity: Genes, brain, gut, and environment. *Nutrition*, 26 (5), 459-473.
- Derosa, G., *et al.* (2010a). Orlistat and L-carnitine compared to orlistat alone on insulin resistance in obese diabetic patients. *Endocrine Journal*, 57 (9), 777-786.
- Derosa, G., *et al.* (2010b). Effects of One Year Treatment of Sibutramine on Insulin Resistance parameters in type 2 diabetic patients. *Journal of Pharmacy e Pharmaceutical Sciences*, 13 (3), 378-390.
- Dolenc, A., *et al.* (2010). Nanosized particles of orlistat with enhanced in vitro dissolution rate and lipase inhibition. *International Journal of Pharmaceutics*, 396 (1-2), 149-155.

- Drug Development Technology. [Em linha]. Disponível em <<http://www.drugdevelopment-technology.com/>>. [Consultado em 28/08/2011].
- Du, J. e Wang, Z. (2009). Therapeutic potential of lipase inhibitor orlistat in Alzheimer's disease. *Medical Hypotheses*, 73 (5), 662-663.
- Dyson, P. (2010). The therapeutics of lifestyle management on obesity. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 12, 941-946.
- EMA - *European Medicines Agency*. [Em linha]. Disponível em <<http://www.ema.europa.eu/>>. [Consultado em 17/12/2011].
- Faria, A., *et al.* (2010). Progressos recentes e novas perspectivas em farmacoterapia da obesidade. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 54 (6), 516-529.
- FDA - *Food and Drug Administration*. [Em linha]. Disponível em <<http://www.fda.gov/>>. [Consultado em 22/08/2011].
- Fernandes, G., *et al.* (2010). Reversible serum carcinoembriogenic antigen (CEA) elevation due to orlistat use: a case report. *Clinics*, 65 (6), 645-646.
- Finer, N. (2002). Pharmacotherapy of obesity. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 16 (4), 717-742.
- Frassetto, S., *et al.* (2010). Absence of sibutramine effect on spontaneous anxiety in rats. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 54 (4), 375-580.
- Gelfand, E. e Cannon, C. (2006). Rimonabant: A Cannabinoid Receptor Type 1 Blocker for Management of Multiple Cardiometabolic Risk Factors. *Journal of the American College of Cardiology*, 47 (10), 1919-1926.
- Glandt, M. e Raz, I. (2011). Present and Future: Pharmacologic Treatment of Obesity. *Journal of Obesity*, 2011, 1-13.
- Godoy-Matos, A., *et al.* (2006). O sistema endocanabinóide: novo paradigma no tratamento da síndrome metabólica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 50 (2), 390-399.
- Gómez-Barrado, J., *et al.* (2010). Acute Coronary Syndrome in a Young Woman Treated With Sibutramine. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 63 (2), 242-243.

- Graves, B. (2010). The Obesity Epidemic: Scope of the Problem and Management Strategies. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 55 (6), 568-578.
- Greener, J., Douglas, F. e Teijlingen, E. (2010). More of the same? Conflicting perspectives of obesity causation and intervention amongst overweight people, health professionals and policy makers. *Social Science & Medicine*, 70 (7), 1042-1049.
- Guh, D., *et al.* (2009). The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, 9 (1), 88.
- Haehling, S., Lainscak, M. e Anker, S. (2007). Sibutramine in cardiovascular disease: is SCOUT the new STORM on the horizon? *European Heart Journal*, 28, 2830-2831.
- Hainer, V. (2011). Comparative Efficiency and Safety of Pharmacological Approaches to the Management of Obesity. *Diabetes Care*, 34 (Supplement 2), S349-S354.
- Hofbauer, K., Nicholson, J. e Boss, O. (2007). The Obesity Epidemic: Current and Future Pharmacological Treatments. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 47 (1), 565-592.
- Hollywood, A. e Ogden, J. (2011). Taking Orlistat: Predicting Weight Loss over 6 Months. *Journal of Obesity*, 2011, 1-7.
- Hsu, Y., *et al.* (2010). Pharmacotherapy for Obesity: Past, Present and Future. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2(3), 118-123.
- IASO - *International Association for the Study of Obesity*. *Obesity prevalence*. [Em linha]. Disponível em <<http://www.iaso.org/iotf/obesity/>>. [Consultado em 04/11/2010].
- INFARMED - *Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.* [Em linha]. Disponível em <[www.infarmed.pt/](http://www.infarmed.pt/)>. [Consultado em 12/04/2011].
- Ioannides-Demos, L., Piccenna, L. e McNeil, J. (2011). Pharmacotherapies for Obesity: Past, Current, and Future Therapies. *Journal of Obesity*, 2011, 1-18.
- Khwaja, H. e Bonanomi, G. (2010). Bariatric surgery: techniques, outcomes and complications. *Current Anaesthesia & Critical Care*, 21 (1), 31-38.
- Kloet, A. e Woods, S. (2010). Introduction - Obesity and Food Intake: Basic and Clinical Approaches. *Frontiers in Eating and Weight Regulation*, 63, 1-8.
- Kridel, S. (2004). Orlistat is a Novel Inhibitor of Fatty Acid Synthase with Antitumor Activity. *Cancer Research*, 64 (6), 2070-2075.

- Lazic, T., *et al.* (2011). Orlistat-induced bullous leukocytoclastic vasculitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 64 (2), AB44-AB44.
- Lean, M. (2011). Management of obesity and overweight. *Medicine*, 39 (1), 32-38.
- Li, M. (2011). Rise and fall of anti-obesity drugs. *World Journal of Diabetes*, 2 (2), 19.
- Li, M. e Cheung, B. (2009). Pharmacotherapy for obesity. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 68 (6), 804-810.
- Lobcorzilius, T. (2007). Overweight and obesity in childhood - A special challenge for public health. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 210 (5), 585-589.
- Luque, C. e Rey, J. (2002). The discovery and status of sibutramine as an anti-obesity drug. *European Journal of Pharmacology*, 440, 119-128.
- MacWalter, R., Fraser, H. e Armstrong, K. (2003). Orlistat Enhances Warfarin Effect. *The Annals of Pharmacotherapy*, 37, 510-512.
- Mahoney, J. (2010). Adolescent summer care arrangements and risk for obesity the following school year. *Journal of Adolescence*, in press, 1-13.
- Marcelin, G. e Chua, S. (2010). Contributions of adipocyte lipid metabolism to body fat content and implications for the treatment of obesity. *Current Opinion in Pharmacology*, 10 (5), 588-593.
- Marques-Vidal, P., *et al.* (2008). Is thinness more prevalent than obesity in Portuguese adolescents? *Clinical Nutrition*, 27 (4), 531-536.
- Maynadier, M., Basile, I. e Gary-Bobo, M. (2009). Adiponectin normalization: a clue to the anti-metabolic syndrome action of rimonabant. *Drug Discovery Today*, 14 (3-4), 192-197.
- Micciolo, R., *et al.* (2010). Prevalence of Overweight and Obesity in Italy (2001-2008): Is There a Rising Obesity Epidemic? *Annals of Epidemiology*, 20 (4), 258-264.
- Mozlin, R. (2005). Childhood obesity - a public health crisis. *Optometry - Journal of the American Optometric Association*, 76 (12), 685-691.
- Naderali, E. (2009). Obesity and cardiovascular dysfunction: A role for resveratrol? *Obesity Research & Clinical Practice*, 3 (1), 45-52.

- Neff, L. e Aronne, L. (2007). Pharmacotherapy for Obesity. *Current Atherosclerosis Reports*, 9, 454-462.
- Nejat, E., Polotsky, A. e Pal, L. (2010). Predictors of chronic disease at midlife and beyond - the health risks of obesity. *Maturitas*, 65 (2), 106-111.
- Nguyen, D. e El-Serag, H. (2010). The Epidemiology of Obesity. *Gastroenterology Clinics of North America*, 39 (1), 1-7.
- Novotna, A., *et al.* (2010). Investigation of Orlistat effects on PXR activation and CYP3A4 expression in primary human hepatocytes and human intestinal LS174T cells. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 41, 276-280.
- OMS - *Organização Mundial de Saúde*. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/en/>>. [Consultado em 15/10/2010].
- Pereira, J. e Mateus, C. (2003). Custos indirectos associados à obesidade em Portugal. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, 3, 65-80.
- Powell, T. e Khera, A. (2010). Therapeutic Approaches to Obesity. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, 12 (4), 381-395.
- Rabec, C., Lucas, P. e Veale, D. (2011). Respiratory Complications of Obesity. *Arquivos de Bronconeumologia*, 47 (5), 252-261.
- Reedy, S. (2009). An evidence-based review of obesity and bariatric surgery. *The Journal for Nurse Practitioners*, 5 (1), 22-29.
- Roberts, D., Dive, C. e Renehan, A. (2010). Biological Mechanisms Linking Obesity and Cancer Risk: New Perspectives. *Annual Review of Medicine*, 61 (1), 301-316.
- RPSGB - *Royal Pharmaceutical Society of Great Britain*. (2009). *Practice guidance OTC: Orlistat*. [Em linha]. Disponível em <<http://www.rpharms.com/support-pdfs/rps-practice-guidance-otc-orlistat.pdf>>. [Consultado em 12/04/2011].
- Sam, A., Salem, V. e Ghatei, M. (2011). Rimonabant: From RIO to Ban. *Journal of Obesity*, 2011, 1-4.
- Schwartz, S., *et al.* (2008). Compliance, Behavior Change, and Weight Loss With Orlistat in an Over-the-Counter Setting. *Obesity*, 16 (3), 623-629.

- Topol, E., *et al.* (2010). Rimonabant for prevention of cardiovascular events (CRESCENDO): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 376 (9740), 517-523.
- Torgerson, J., *et al.* (2004). Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*, 27 (1), 155-161.
- Tziomalos, K., Krassas, G. e Tzotzas, T. (2009). The use of sibutramine in the management of obesity and related disorders: An update. *Vascular Health and Risk Management*, 5, 441-452.
- Vemuri, V., Janero, D. e Makriyannis, A. (2008). Pharmacotherapeutic targeting of the endocannabinoid signaling system: drugs for obesity and the metabolic syndrome. *Physiology & Behavior*, 93, 671-686.
- Venukadasula, P., *et al.* (2010). A Concise, Phosphate-Mediated Approach to the Total Synthesis of (-)-Tetrahydrolipstatin. *Organic Letters*, 12 (7), 1556-1559.
- Waseem, T., *et al.* (2007). Pathophysiology of Obesity: Why Surgery Remains the Most Effective Treatment. *Obesity Surgery*, 17, 1389-1398.
- Weidmann, A., *et al.* (2011). Over-the-counter orlistat: early experiences, views and attitudes of community pharmacists in Great Britain. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 33(4), 627-633.
- Wilding, J. (2011). Pathophysiology and aetiology of obesity. *Medicine*, 39 (1), 6-10.
- Woods, S. e D'Alessio, D. (2008). Central Control of Body Weight and Appetite. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93, S37-S50.
- Yao, F. e MacKenzie, R. (2010). Obesity Drug Update: The Lost Decade? *Pharmaceuticals*, 3, 3494-3521.

