



O USO OFF LABEL DE MEDICAMENTOS PARA OBESIDADE

Karin Juliana Bitencourt Zaros

Obesidade ocorre quando há um aumento do armazenamento de energia, resultante de um desequilíbrio entre energia consumida e energia gasta durante um período de tempo.⁽¹⁾

Obesidade e sobrepeso são definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal que origina risco para a saúde; são aferidos pelo Índice de Massa Corporal (IMC), expresso pelo peso (em quilogramas) dividido pelo quadrado da altura em metros (kg/m^2). Adultos com IMC igual ou superior a 30 são geralmente considerados obesos. Valores de IMC iguais ou superiores a 25 a 29,9 configuram sobrepeso.⁽²⁾

O IMC não permite aferir diferenciadamente o peso de músculos e gordura,⁽²⁾ podendo ser menos preciso em indivíduos mais idosos, em decorrência da perda de massa magra e diminuição do peso, e superestimado em indivíduos musculosos. O IMC não reflete a distribuição da gordura corporal. A medida da distribuição de gordura é importante na avaliação de sobrepeso e obesidade, porque a gordura visceral (intra-abdominal) é um fator de risco potencial para certas doenças, independentemente da gordura corporal total. Indivíduos com o mesmo IMC podem ter diferentes níveis de massa gordurosa visceral.⁽³⁾

Para diagnóstico mais preciso, é indicado medir circunferência de cintura e quadril, e estabelecer a relação cintura-quadril. Medidas de circunferência da cintura acima de 102 cm para homens e 88 cm para mulheres são indicativas de alto risco para múltiplas doenças associadas à obesidade. Estudos sugerem que essas aferições sejam utilizadas em conjunto para avaliação de fatores de risco de mortalidade.⁽²⁾

■ PREVALÊNCIA:

Nos últimos 40 anos, a prevalência de obesidade cresceu rápida e globalmente. Num estudo que inclui dados brasileiros, identificou-se que, em homens, o IMC aumentou

de 21,7 kg/m^2 em 1975 para 24,2 kg/m^2 em 2014. Nas mulheres o aumento foi de 22,1 kg/m^2 em 1975 para 24,4 kg/m^2 em 2014.⁽²⁾

O Ministério da Saúde divulgou, em abril de 2017, dados que revelam o aumento da obesidade no Brasil. De acordo com o levantamento, uma em cada cinco pessoas no país está acima do peso. A prevalência da doença passou de 11,8%, em 2006, para 18,9%, em 2016. Segundo os dados, o crescimento da obesidade também pode ter colaborado para o aumento da prevalência de diabetes e hipertensão. As doenças crônicas não transmissíveis pioram a condição de vida e podem matar. O Ministério da Saúde ainda afirma que apenas um entre três adultos consome frutas e hortaliças em cinco dias da semana. Esse quadro mostra a transição alimentar no Brasil, que no passado se destacava pela desnutrição e nos dias atuais está entre os países que apresentam altas prevalências de obesidade.⁽⁴⁾

Segundo Diretrizes de 2016 da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO), a maior taxa de aumento da obesidade ocorre em populações com maior grau de pobreza e menor nível educacional. Pode-se explicar essa associação pela maior palatabilidade e pelo baixo custo de alimentos de grande densidade energética.⁽³⁾

■ ETIOLOGIA:

A etiologia específica para este desequilíbrio é multifatorial, com fatores genéticos e ambientais contribuindo em diferentes graus. Exemplos de fatores que contribuem para maiores índices de sobrepeso e obesidade são inatividade física e ausência de emprego, especialmente em homens de meia-idade.⁽²⁾

O estilo de vida moderno também favorece o ganho de peso por diversos fatores que interferem na ingestão alimentar: a necessidade de se realizar refeições em curto

espaço de tempo atrapalha os mecanismos de saciedade, e atividades de lazer podem resultar em alterações comportamentais relacionadas ao hábito alimentar.⁽³⁾

Mudanças sócio-comportamentais da população estão implicadas no aumento da ingestão alimentar e, portanto, no aparecimento da obesidade. A diminuição do número de refeições realizadas em casa, o aumento compensatório da alimentação em redes de *fast food* e o aumento do tamanho das porções “normais” levam ao aumento do conteúdo calórico de cada refeição.⁽³⁾

Nas últimas décadas, a população está aumentando o consumo de alimentos agradáveis ao paladar, com alta densidade calórica, baixo poder sacietógeno e de fácil absorção e digestão. Estas características favorecem o aumento da ingestão alimentar e, portanto, contribuem para o desequilíbrio energético.⁽³⁾

O número de horas de sono por noite está inversamente relacionado ao IMC e obesidade. Em animais, a privação do sono produz hiperfagia (ingestão excessiva de alimentos), além de provocar diminuição da secreção de leptina e do hormônio estimulador da tireoide (TSH), aumento dos níveis de grelina e diminuição da tolerância à glicose em animais e em seres humanos, incluindo aumento da fome e do apetite. Estas mudanças são consistentes com a privação de sono crônica levando ao aumento do risco de obesidade.⁽³⁾

Ocasionalmente, pacientes apresentam obesidade secundária a uma condição médica identificável. As condições associadas com ganho de peso incluem Síndrome de Cushing idiopática e iatrogênica, deficiências hormonais, insulinoma (tumor pancreático raro, que secreta alta quantidade de insulina), deficiência de leptina e vários distúrbios psiquiátricos, como depressão, compulsão alimentar e esquizofrenia.⁽¹⁾

Num pequeno número de indivíduos, o excesso de peso pode ser atribuído a uma condição médica subjacente ou a um efeito não intencional de uma medicação, como por exemplo, alguns anticonvulsivantes (carbamazepina, gabapentina, pregabalina e ácido valproico), antidepressivos (mirtazapina e antidepressivos tricíclicos), antipsicóticos atípicos (clozapina, olanzapina, quetiapina e risperidona), antipsicóticos convencionais (haloperidol) e hormônios (corticosteroides, insulina e medroxiprogesterona).⁽¹⁾

■ FISIOPATOLOGIA:

A fisiopatologia da obesidade envolve numerosos fatores que regulam o apetite, o armazenamento e o gasto da energia.⁽¹⁾

A sensação de apetite é um sistema complexo, resultado de muitos processos dentro da rede neuronal que envolve principalmente hipotálamo, sistema límbico, tronco cerebral, hipocampo e elementos do córtex. Dentro desta rede, muitos neurotransmissores e neuropeptídeos têm

sido identificados como estimulantes ou inibidores da rede de apetite cerebral, afetando assim o consumo calórico total.⁽¹⁾

Os neurotransmissores são a base pela qual a maioria de intervenções farmacológicas para obesidade tem sido desenvolvida. Serotonina (5-HT), e células que respondem a 5-HT são encontradas no sistema nervoso central e periférico. Atualmente, dois receptores noradrenérgicos são conhecidos (α e β), cada um com múltiplos subtipos. A estimulação direta de 5-HT_{1A} e de receptores noradrenérgicos α_2 aumenta a ingestão de alimentos; o oposto ocorre com a ativação de 5-HT_{2C} e receptores noradrenérgicos α_1 ou β_2 . Histamina e dopamina também demonstram múltiplos receptores, mas sua regulação nos comportamentos alimentares e na ingestão de alimentos é menos documentada.⁽¹⁾

Os neuropeptídeos que influenciam o apetite exercem seus efeitos no hipotálamo. Neuropeptídeo Y é o estimulador mais potente conhecido, e a ação do hormônio estimulante de α -melanócitos sobre receptores de melanocortinas 3 e 4 promove uma inibição na ingestão alimentar.⁽¹⁾

Sinais periféricos de apetite também afetam a ingestão alimentar. De especial importância são os sinais advindos do tecido adiposo, o maior local de estoque energético do organismo. Leptina, um hormônio secretado pelas células adiposas, age no hipotálamo a fim de diminuir o apetite e aumentar o gasto energético. Outros sinais periféricos para o processamento do apetite pelo cérebro incluem muitos hormônios intestinais que são liberados em resposta à passagem da alimentação digerida, tais como peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e peptídeo YY. Cada um desses sinais hormonais suprime a vontade de comer em humanos e animais. Grelina, outro importante hormônio intestinal, é um estimulante do apetite.⁽¹⁾

■ POSSÍVEIS COMPLICAÇÕES DA OBESIDADE:

Obesidade e sobrepeso constituem-se em risco maior para diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, osteoartrite, dislipidemias e câncer (endometrial, de mama e de cólon). A obesidade, principalmente em níveis mais altos de IMC, e a obesidade abdominal, medida pela circunferência da cintura, associam-se significativamente a maior mortalidade de todas as causas em comparação a peso normal. Contribuem também, significativamente, para inúmeras outras comorbidades, como apneia do sono, hipoventilação crônica, trombose venosa, coletíase (cálculos biliares), esteatose (acúmulo de gordura no fígado), refluxo gastroesofágico e transtornos psicossociais.⁽²⁾

A pressão arterial frequentemente está elevada em indivíduos obesos e pode explicar em parte o aumento da incidência de acidentes vasculares cerebrais e outras doenças cardiovasculares. A combinação de obesidade e hipertensão está associada com o espessamento da pare-

de ventricular, isquemia e aumento do volume do coração. Isto leva mais rapidamente à insuficiência cardíaca, uma associação que tem sido reconhecida há mais de duas décadas.⁽¹⁾

A tolerância prejudicada à glicose e o diabetes tipo 2 estão associados com resistência insulínica e obesidade. À medida que a resposta à insulina diminui, as células beta-pancreáticas aumentam a produção e liberação de insulina, resultando em hiperinsulinemia, que está associada com aumento do risco de doença cardiovascular. Essa resistência à insulina também frequentemente leva ao metabolismo prejudicado de lipídios, aumentando os níveis de colesterol e triglicérides e diminuindo os níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL) circulantes.⁽¹⁾

Osteoartrite em articulações de suporte de peso, como joelhos, pode estar relacionada diretamente com os efeitos do excesso de peso corporal e às forças resultantes exercidas sobre essas superfícies articulares. Osteoartrite e seus sintomas, como dor, são barreiras significativas para atividades físicas e impedimento chave na manutenção da perda de peso.⁽¹⁾

A obesidade afeta o sistema reprodutivo de diversas maneiras, sendo associada com menarca precoce em meninas e hiperandrogenismo (aumento de hormônios andrógenos), hirsutismo (crescimento excessivo de pelos) e ciclos menstruais anovulatórios em mulheres. Em algumas mulheres, este distúrbio manifesta síndrome dos ovários policísticos, uma condição na qual a resistência à insulina é comum.⁽¹⁾

■ TRATAMENTO:

Obesidade e sobrepeso são problemas contornáveis, mas de difícil resolução. Para que redução de peso seja alcançada e permaneça por tempo mais prolongado, as

medidas de correção devem ser de fácil acesso e economicamente suportáveis.⁽²⁾

As modalidades disponíveis para o tratamento de obesidade em adultos incluem aconselhamento clínico, técnicas de mudança de comportamento, tratamento farmacológico e cirurgia bariátrica (nos casos de obesidade mórbida).⁽²⁾

A terapia medicamentosa pode ser considerada como um adjunto para pacientes que falharam em atingir perda de peso adequada após seis meses de dieta, exercícios físicos e mudanças comportamentais. Independente da escolha do plano de tratamento, o manejo da obesidade é um processo vitalício que requer suporte ao paciente e monitoramento cuidadoso para segurança e eficácia.⁽¹⁾

Referências:

1. SHEEHAN, A. H. et al. Obesity. In: DIPIRO, J.T. *et al.* *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 9. ed. New York: McGraw-Hill, 2014. p. 2445 - 2464.
2. WANNMACHER, L. Obesidade e sobrepeso. In: FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L. *Farmacologia Clínica e Terapêutica*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p. 718 - 728.
3. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DE OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. *Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016*. 4. ed. São Paulo: ABESO, 2016. Disponível em: <<http://www.abeso.org.br/uploads/downloads/92/57fccc403e5da.pdf>>. Acesso em 18 jan. 2018.
4. BRASIL. *Obesidade cresce 60% em dez anos no Brasil*. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2017/04/obesidade-cresce-60-em-dez-anos-no-brasil>>. Acesso em 18 jan. 2018.

MEDICAMENTOS OFF LABEL UTILIZADOS PARA OBESIDADE

Rafaela Grobe

O debate acerca das opções para o tratamento farmacológico da obesidade continua, seja pela necessidade de tratamento dessa condição (que alguns consideram como uma epidemia em crescimento), seja pela retirada dos fármacos que eram aprovados para essa indicação (como anfepramona, femproporex e mazindol, que tiveram seus registros na Anvisa cancelados e até agora não foram apresentados novos pedidos de registro).

Atualmente, aprovados para tratamento para perda de peso, temos no Brasil liraglutida, lorcasserina, orlistate, e sibutramina.⁽¹⁾ Uma variedade de classes de fármacos

aprovados para outras indicações tem sido utilizada *off label* para promover perda de peso em pacientes obesos. Entre esses fármacos, encontram-se anticonvulsivantes, como topiramato, fármacos utilizados no controle de diabetes, como metformina, antidepressivos, como fluoxetina e bupropiona, além de agentes considerados “alternativos”, como sais de cromo, quitosana, alguns fitoterápicos e até mesmo hormônios.

A seguir, estão dados da literatura sobre o uso para perda de peso com tais fármacos *off label* ou agentes alternativos.

■ FLUOXETINA:

Fluoxetina é um agente serotoninérgico que tem sido prescrito para perda de peso, embora seu mecanismo de ação na obesidade seja desconhecido.⁽²⁾ Resultados de estudos em animais indicam que a ação inibitória do apetite produzida por fluoxetina seja consequência do bloqueio de recaptação de serotonina e o aumento da disponibilidade desse neurotransmissor nas sinapses neuronais.⁽³⁾ Serotonina é um neurotransmissor importante envolvido em muitos sistemas fisiológicos humanos, como nos ciclos de sono-vigília, sensibilidade à dor, pressão sanguínea, humor e comportamento alimentar.⁽⁴⁾ Acredita-se que serotonina possa estar envolvida na regulação da saciedade, mas tem sido demonstrado também que aumenta a taxa de metabolismo basal e a temperatura basal corpórea.⁽²⁾

De acordo com a literatura, normalmente são utilizadas doses mais altas (60 mg) do que no tratamento de depressão (20 mg), pois parece que fluoxetina tem um efeito relacionado à dose quanto à perda de peso.⁽²⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾ Revisões de estudos concordam que fluoxetina possa ajudar na redução de peso em curto prazo; entretanto, após 16 a 20 semanas, alguns pacientes começaram a ganhar peso novamente e sua eficácia em longo prazo é desconhecida.⁽²⁾ Segundo a literatura, os estudos que demonstraram maiores benefícios com fluoxetina também utilizaram aconselhamento nutricional e comportamental.⁽⁵⁾

Um estudo duplo-cego realizado com 45 pacientes obesos comparou fluoxetina e placebo. Vinte e um pacientes completaram o programa de um ano do estudo, que incluiu instruções para modificação do comportamento (nas primeiras 20 semanas do estudo) e o tratamento com placebo ou fluoxetina 60 mg diários. Os pacientes tratados com fluoxetina perderam significativamente mais peso do que aqueles no grupo placebo. Os dados obtidos pelo acompanhamento de 15 dos pacientes que completaram o estudo demonstraram que, entre três e seis meses após o final do estudo, os pacientes do grupo fluoxetina recuperaram significativamente mais peso do que os pacientes do grupo placebo.⁽⁵⁾

Outro estudo, multicêntrico, com duração de 52 semanas, demonstrou que o tratamento com fluoxetina resultou em uma perda de peso significativa até a semana 28, porém, ao final do período do estudo, não houve diferença entre fluoxetina e placebo. Esse estudo comparou a eficácia de fluoxetina 60 mg/dia e placebo na promoção de perda de

peso, utilizando também modificações do comportamento e aconselhamento nutricional.⁽⁵⁾

Em um estudo avaliando a segurança de fluoxetina no tratamento de obesidade, o fármaco foi geralmente bem tolerado. O perfil de eventos adversos em pacientes obesos sem depressão pareceu ser ligeiramente diferente do que aquele em pacientes deprimidos recebendo doses semelhantes; pacientes obesos apresentaram uma maior incidência de fadiga e menor incidência de náusea, ansiedade e tremores. Não há relatos de tolerância aos efeitos anoréticos e de redução de peso produzidos por fluoxetina até o momento, após a administração em curto prazo. Porém, são necessários estudos de longa duração para determinar se a tolerância pode se desenvolver com a terapia crônica com fluoxetina e para determinar a eficácia relativa e a segurança de fluoxetina no tratamento de obesidade.⁽³⁾

A Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO) não indica o uso de fluoxetina para tratamento em longo prazo da obesidade, justamente por haver demonstrado efeito transitório na perda de peso, especialmente nos primeiros seis meses, e recuperação do peso perdido logo após os seis meses iniciais.⁽⁶⁾

■ TOPIRAMATO:

A perda de peso tem sido associada com o tratamento com topiramato, sendo um efeito adverso relatado com incidência entre 4% e 21% em pacientes que fazem uso desse fármaco para tratamento de epilepsia ou prevenção de enxaquecas (indicações aprovadas).⁽⁵⁾ Topiramato tem sido testado como adjunto para tratar obesidade, parecendo ser razoavelmente bem tolerado.⁽²⁾ Há, em alguns países, um medicamento associando topiramato com fentermina (estruturalmente semelhante a uma anfetamina, mas com menor estímulo no sistema nervoso central e menor potencial de abuso) para tratamento de obesidade.⁽²⁾ A dose de topiramato nessa combinação (23-92 mg) é significativamente menor do que a dose terapêutica de topiramato utilizada como monoterapia para epilepsia (400 mg).⁽⁴⁾

Apesar de não ser conhecido o mecanismo exato de sua ação no manejo da perda de peso, acredita-se que topiramato possa diminuir o apetite e aumentar a sensação de saciedade através de vários mecanismos, incluindo efeitos sobre receptores

GABA, receptores excitatórios de glutamato ou anidrase carbônica.⁽⁴⁾

Estudos randomizados, duplo-cegos, verificaram que o tratamento com topiramato em quatro doses diferentes produziu reduções significativas no peso corporal de adultos obesos, aliado a programas de mudanças de estilo de vida. Foram testadas doses diárias de 64 mg a 384 mg, gerando uma redução no peso de 2,6% e 6,3% a partir do peso inicial, respectivamente, com o uso das doses mínima e máxima. Os eventos adversos mais frequentes incluíram parestesia, sonolência, alterações no humor e dificuldade com memória, concentração e atenção, sendo a maioria dos eventos relacionada à dose. Os autores de um desses estudos concluíram que os resultados com doses mais baixas podem justificar mais estudos com topiramato para o tratamento em longo prazo de obesidade.⁽⁵⁾

De acordo com a ABESO, alguns pacientes têm excelente resposta clínica ao topiramato em termos de perda ponderal e boa tolerabilidade, apesar de ser possível um número elevado de eventos adversos, como parestesias, alterações de memória, dificuldade de concentração, dificuldade com a linguagem (confusão ou dificuldade de encontrar as palavras), alterações de humor e teratogenicidade. Salienta que há potencial de interferência com a farmacocinética de contraceptivos orais (devendo ser usado com métodos contraceptivos de barreira, preferencialmente duplos), litíase renal (pois aumenta levemente o pH urinário), acidose metabólica e/ou miopia aguda. Contraindica o uso de topiramato para pacientes com glaucoma de ângulo fechado e ressalta que mulheres em idade fértil devem ser alertadas sobre a toxicidade fetal.⁽⁶⁾

■ BUPROPIONA:

Bupropiona é um inibidor seletivo de dopamina e, em menor grau, de norepinefrina. Foi originalmente aprovada para tratar depressão e para tratar dependência de nicotina, como adjuvante na cessação tabágica. Durante os estudos clínicos para seu uso em depressão maior (com duração de até um ano), suprimiu o apetite e conseguiu reduzir significativamente o peso corporal.⁽⁷⁾ Entretanto, esses mesmos estudos clínicos demonstram que bupropiona pode causar tanto diminuição quanto aumento de peso, embora com incidências diferentes.⁽⁵⁾

Em estudos controlados com pacientes com depressão maior, a perda de peso de mais de

2 kg ocorreu como evento adverso em 14% dos 339 pacientes que receberam bupropiona em liberação prolongada (SR) 300 mg/dia, em 19% dos 112 pacientes que receberam bupropiona SR 400 mg/dia e em 6% dos 347 pacientes que receberam placebo. Nos mesmos estudos, houve ganho de peso de mais de 2 kg em 3% dos pacientes que receberam bupropiona SR 300 mg/dia, em 2% dos pacientes que receberam bupropiona SR 400 mg/dia e em 4% dos pacientes que receberam placebo.⁽⁵⁾

Há relatos de anorexia em 5% dos pacientes que receberam bupropiona SR 300 mg/dia, 3% dos pacientes que receberam bupropiona SR 400 mg/dia e 2% dos pacientes que receberam placebo, em estudos controlados com pacientes com depressão maior. Porém, em outros estudos controlados com pacientes com a mesma indicação de uso, foi relatado aumento de apetite em 4% dos pacientes tratados com bupropiona de liberação imediata 300 mg/dia a 600 mg/dia, comparado a 2% dos pacientes que receberam placebo.⁽⁵⁾

Em outros países, bupropiona está disponível em uma preparação combinada com o antagonista opioide naltrexona para o tratamento da obesidade.

⁽²⁾ A forma farmacêutica é de liberação modificada e contém 8 mg de cloridrato de naltrexona e 90 mg de cloridrato de bupropiona.⁽²⁾⁽⁶⁾ A dose inicial recomendada é um comprimido pela manhã na primeira semana, aumentando para um comprimido pela manhã e um comprimido no início da noite na segunda semana, seguindo-se para dois comprimidos pela manhã e um comprimido no início da noite na terceira semana, até a dose máxima de dois comprimidos pela manhã e dois comprimidos no início da noite, alcançada na quarta semana. O tratamento deve ser interrompido se o paciente não tiver perdido 5%, no mínimo, de seu peso inicial após 12 semanas na dose de manutenção, pois a continuidade do tratamento não deve ser benéfica nesses casos.⁽²⁾

A reação adversa mais comum observada com a combinação entre bupropiona e naltrexona é náusea, chegando a mais de 30% dos pacientes, seguido de constipação, cefaleia, vômitos e tonturas. Há potencial de interações medicamentosas com inibidores seletivos da reuptake de serotonina ou inibidores da monoaminoxidase.⁽⁶⁾

No Brasil, não há registro de produto associando naltrexona e bupropiona.⁽¹⁾ A ABESO afirma que a utilização das formas disponíveis comercialmente no país, de naltrexona 50 mg e de bupropiona 150 mg em liberação lenta, faz as reações adversas serem mais intensas.⁽⁶⁾

■ LISDEXANFETAMINA:

Lisdexanfetamina é um pró-fármaco de dextroanfetamina, que inibe a recaptação de dopamina e norepinefrina e promove a liberação de neurotransmissores de monoaminas. É aprovada para o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e, nos Estados Unidos, foi aprovada para o transtorno de compulsão alimentar periódica moderada a severa (que é caracterizado por episódios recorrentes de consumo de grande quantidade de alimento, com a sensação de perda de controle).⁽⁵⁾⁽⁶⁾

Em dois estudos randomizados envolvendo 724 adultos com compulsão alimentar moderada a severa, a administração de lisdexanfetamina 50 mg ou 70 mg diários, via oral, diminuiu significativamente o número de episódios de compulsão alimentar por semana, comparada com placebo (-3,87 e -3,92 dias contra -2,51 e -2,26 dias, respectivamente), após 12 semanas de tratamento.⁽⁵⁾

Baseada nesses estudos, a ABESO refere o uso de lisdexanfetamina para perda de peso como promissor.⁽⁶⁾ No entanto, a literatura internacional ressalta que lisdexanfetamina não é indicada para perda de peso, sendo que sua segurança e eficácia não estão estabelecidas para o tratamento da obesidade.⁽⁵⁾

Os efeitos supressores do apetite das anfetaminas foram bem reconhecidos nos anos de 1930. Entretanto, anfetaminas não são mais utilizadas para o tratamento de obesidade, por causa de seus intensos efeitos estimulantes e potencial para abuso e dependência.⁽⁴⁾ É possível ocorrer morte súbita e eventos cardiovasculares sérios, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC).⁽⁵⁾

■ METFORMINA:

A literatura traz relatos de anorexia como efeito adverso de metformina, sendo provavelmente a responsável pela perda de peso notada com o fármaco. Como resultado, essa redução de peso é considerada benéfica em diabéticos não dependentes de insulina, os quais frequentemente são obesos e levando-se em consideração que a obesidade está associada com resistência à insulina. Entretanto, outros mecanismos de perda de peso podem estar envolvidos, incluindo um efeito direto do fármaco no centro da saciedade; além disso, a diminuição da hiperinsulinemia observada com metformina pode também estar envolvida.⁽⁵⁾

Um estudo prospectivo randomizado, com 20 homens obesos, não diabéticos e com idades entre 14 e 18 anos, encontrou que metformina aparentemente aumenta as concentrações plasmáticas de GLP-1, que pode ser associado com os sintomas de anorexia e, potencialmente, com perda de peso. Mas esses pacientes, que foram randomizados para receber metformina 850 mg três vezes ao dia (2.550 mg/dia) ou placebo durante o período do estudo (duas semanas), não apresentaram diferenças significativas no peso corporal após duas semanas.⁽⁵⁾

Há estudos sobre a ação de metformina no tratamento de obesidade associada à hiperinsulinemia. Embora não seja uma indicação aprovada, as evidências indicam eficácia. Estudo realizado com mulheres obesas, não diabéticas e com hiperinsulinemia demonstrou que estas conseguiram manter a perda de peso em longo prazo com a combinação de metformina e uma dieta específica, que consistia de um déficit planejado de 600 quilocalorias/dia com ênfase em carboidratos com alto teor de fibras e baixo índice glicêmico, restrição de açúcares refinados e de alimentos com alto teor de gordura e açúcar, e aumento da ingestão de vegetais e proteínas de baixa gordura. Metformina foi iniciada em doses de 500 mg duas vezes ao dia e aumentada conforme a tolerância individual, após 3 semanas, até uma dose final de 1.500 a 2.000 mg/dia, por três anos. Ao final do estudo, a perda média de peso foi de 12,7% do peso inicial (pré-tratamento). A circunferência abdominal, que foi reduzida em 8,7% durante o ano inicial do tratamento, continuou a ser reduzida: houve redução de 9,6% em relação à circunferência abdominal inicial.⁽⁵⁾

Também se encontram estudos com metformina para tratar o aumento de peso induzido por tratamento antipsicótico. Da mesma forma, não é uma indicação aprovada, embora as evidências demonstrem eficácia. Em um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, com duração de 12 semanas, metformina e intervenções no estilo de vida isolados ou em combinação foram efetivos na prevenção de maior ganho de peso e na melhora das alterações na sensibilidade à insulina comumente associados à terapia antipsicótica em pacientes com esquizofrenia. O maior benefício foi observado com a combinação de metformina e intervenções no estilo de vida. Porém, outro estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo demonstrou que adultos com esquizofrenia (com duração aproximada de uso de clozapina de cinco anos), após perda de peso com 24 semanas

de terapia com metformina, voltaram aos pesos iniciais com a descontinuação do antidiabético.⁽⁵⁾

■ CENTELLA ASIÁTICA:

De acordo com a ABESO, estudos não demonstraram diferença na redução de peso entre indivíduos que usaram *Centella asiatica* e os que utilizaram placebo. Embora não tenham sido documentados eventos adversos significativos, não existem estudos de longo prazo. Portanto, não há evidências para o uso de *Centella asiatica* para tratar obesidade.⁽⁶⁾

■ CROMO:

Cromo é considerado um nutriente essencial e, experimentalmente em animais, é um cofator ativo de insulina no metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios. Em humanos, tem sido relatada resistência à insulina em poucos casos de deficiência grave de cromo durante longos períodos de nutrição parenteral total. Atualmente, não há nenhuma forma confiável de mensurar o estado total de cromo no organismo, dificultando o diagnóstico de deficiência de cromo.⁽⁴⁾

O metabólito de triptofano, ácido picolínico, forma um complexo com cromo trivalente, que aumenta a sua biodisponibilidade. Porém, até o momento, estudos clínicos sobre tratamento da obesidade utilizando picolinato de cromo como adjuvante a exercícios aeróbicos não demonstraram efetividade.⁽⁴⁾

■ EPHEDRA SINICA (EFEDRINA):

Ephedra sinica já foi frequentemente utilizada para perder peso, comumente em combinação com outros compostos, como cafeína e/ou ácido acetilsalicílico. Em um estudo duplo-cego publicado em 1991, realizado com 23 pacientes sem medicação e sem problemas gastrintestinais, a efedrina inibiu o esvaziamento gástrico, o que poderia aumentar a sensação de saciedade.⁽⁸⁾ Apesar de alguns estudos demonstrarem a eficácia da combinação de efedrina (30-150 mg) com cafeína (150-600 mg) na perda de peso, revisões atuais do uso de efedrina isoladamente (60-150 mg) mostram efeito apenas modesto, de perda de menos de 1 kg quando comparado a placebo, mas com aumento aproximadamente de duas a 3,5 vezes

no risco de efeitos adversos psiquiátricos, gastrintestinais e cardíacos, incluindo acidente vascular cerebral.⁽⁶⁾ Portanto, o uso de efedrina para perda de peso não é recomendado, pois o efeito é modesto e acontece em curto prazo, o que não supera o risco de eventos adversos sérios.⁽⁸⁾

■ PHASEOLUS VULGARIS (FASEOLAMINA):

Phaseolus vulgaris, ou feijão comum, é uma fonte de faseolamina, um inibidor de alfa-amilase que é propagado como auxiliar na perda de peso e como adjunto para o tratamento do diabetes.⁽²⁾ Entretanto, até o momento, não há estudos clínicos conduzidos para justificar a eficácia e a segurança do seu uso no tratamento da obesidade.⁽⁶⁾

■ GARCINIA CAMBOGIA (ÁCIDO HIDROXICÍTRICO):

Garcinia cambogia possui, em sua casca, o ácido hidroxicítrico, que inibe a clivagem enzimática do citrato.⁽⁶⁾⁽⁸⁾ Segundo seus defensores, além de aumentar a taxa de síntese hepática de glicogênio, inibe o apetite e a estocagem de gordura corporal.⁽⁶⁾

Os resultados dos estudos sobre o uso de *Garcinia cambogia* para perda de peso são conflitantes e limitados devido aos desenhos destes. Por um lado, o acúmulo de gordura abdominal foi reduzido em 18 pessoas obesas com gordura visceral abdominal após o tratamento de 12 semanas com *Garcinia cambogia* em um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com 39 pessoas no total. Por outro lado, 84 pacientes obesos fazendo uso de *Garcinia cambogia* não conseguiram obter perda significativa de peso ou de massa gordurosa, quando comparados com pacientes recebendo placebo, em outro estudo controlado e randomizado.⁽⁸⁾

A maioria dos estudos que corroboram a eficácia da garcínia é de curta duração, inferior a 12 semanas.⁽⁶⁾ Outros estudos avaliaram *Garcinia cambogia* associada com outros produtos, colocando em dúvida a sua eficácia.⁽⁶⁾⁽⁸⁾ Apesar de não terem sido documentados eventos adversos significativos, não existem estudos de longo prazo a esse respeito.⁽⁶⁾ Portanto, é necessária mais pesquisa para verificar a afirmação de que *Garcinia cambogia* tenha potencial para auxiliar na perda de peso, e para avaliar a segurança do uso em longo prazo desse produto em humanos.⁽⁸⁾ Atualmente, não há evidências convincentes para o uso de *Garcinia cambogia* como agente antiobesidade.⁽⁶⁾

■ GONADOTROFINA CORIÔNICA HUMANA (HGC):

Um estudo duplo-cego, controlado por placebo, publicado em 1990, concluiu não haver diferenças significativas na perda de peso ou na diminuição do apetite quando a gonadotrofina coriônica foi utilizada em conjunto com restrições dietéticas.

⁽⁵⁾ As evidências demonstram que a hGC não tem nenhuma utilidade no tratamento da obesidade e pode ser prejudicial, podendo levar a graves consequências clínicas, como aumento de risco tromboembólico, acidente vascular cerebral, síndrome de hiperestimulação ovariana, entre outros.⁽⁶⁾

■ QUITOSANA:

Quitosana é um polissacarídeo catiônico, especificamente uma forma de quitina parcialmente desacetilada. Essa fibra não hidrolisável exibe propriedades semelhantes às da celulose. Dados de estudos in vitro e pré-clínicos indicam que quitosana possa ser efetiva no bloqueio de absorção de gordura no intestino. Tem sido sugerido que quitosana administrada via oral possa ser um agente de redução de peso efetivo bloqueando as calorias ingeridas como gorduras. Apesar de um pequeno número de investigações em curto prazo relatarem que quitosana é mais efetiva que placebo para perda de peso, o grau de perda de peso não é considerado clinicamente significativo.⁽⁴⁾

■ CONCLUSÃO:

Entidades médicas internacionais não recomendam o uso *off label* de medicamentos aprovados para outras doenças para o fim exclusivo de perda de peso.⁽⁷⁾ No Brasil, a ABESO recomenda que os medicamentos aprovados para o tratamento da obesidade sejam prescritos preferencialmente em relação aos tratamentos *off label*. O paciente deve ser bem informado e ciente de que aquele medicamento não é aprovado pela Anvisa para essa indicação ou para uso crônico.⁽⁶⁾

Agentes alternativos, como sais de cromo, quitosana, faseolamina e *Centella asiatica*, não demonstraram efetividade ou demonstraram perda de peso não clinicamente significativa até o momento.⁽⁴⁾⁽⁶⁾ Alguns, como efedrina ou gonadotrofina coriônica, além de não demonstrarem perda de peso significativa, podem causar eventos adversos

sérios.⁽⁶⁾⁽⁸⁾ Os estudos com *Garcinia cambogia* são de curta duração, necessitando de mais estudos para verificar sua eficácia para perda de peso e sua segurança no uso em longo prazo.⁽⁶⁾⁽⁸⁾

Referências:

- 1) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consultas**. Medicamentos. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>>. Acesso em 18 jan. 2018.
- 2) SWEETMAN, S.C. (Ed). **Martindale: The Complete Drug Reference**. London: Pharmaceutical Press. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 18 jan. 2018.
- 3) McEVOY, G.K. (Ed). **AHFS Drug Information**. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2015.
- 4) SHEEHAN, A.H. et al. Obesity. In: DIPIRO, J.T. et al. **Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach**. 9. ed. McGraw-Hill: New York, 2014. p.2445-2464.
- 5) KLASCO, R.K. (Ed). **Drugdex System**. Greenwood Village: Truven Health Analytics Micromedex. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 26 jun. 2018.
- 6) ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. **Diretrizes brasileiras de obesidade 2016**. 4. ed. São Paulo: ABESO, 2016. Disponível em: <<http://www.abeso.org.br/uploads/downloads/92/57fcc403e5da.pdf>>. Acesso em 26 jun. 2018.
- 7) APOVIAN, C.M. et al. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline. **J Clin Endocrinol Metab**, v.100, n.2, p.342-362, fev. 2015. Disponível em: <<http://press.endocrine.org/doi/pdf/10.1210/jc.2014-3415>>. Acesso em 26 jun. 2018.
- 8) KLASCO, R.K. (Ed). **AltMedDex System**. Greenwood Village: Truven Health Analytics Micromedex. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 26 jun. 2018.

CENTRO DE INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS DO CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DO PARANÁ

CIM FORMANDO - Edição nº 02 - Ano XV - 2018

Pesquisa e elaboração: Centro de Informação sobre Medicamentos.

Gerente Técnico-Científico:

Jackson Carlos Rapkiewicz - CRF-PR 14.200

Farmacêuticas:

Rafaela Grobe - CRF-PR 16.311

Karin Juliana Bitencourt Zarus - CRF-PR 15.619

Diagramação: Michelly M T Lemes Trevisan

Twitter: twitter.com/cimcrfpr