

# REAÇÕES ADVERSAS DA SIBUTRAMINA E METFORMINA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE

LEONARDO RÉGIS LEIRA PEREIRA<sup>1</sup>  
REGINA HELENA COSTA QUEIROZ<sup>2</sup>.

1. Departamento de Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP.
2. Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP.

Autor Responsável: L.R.L. Pereira.  
E-mail: lpereira@fcfrp.usp.br

## INTRODUÇÃO

Desde o primeiro tratamento farmacológico para o controle da obesidade, realizado, em 1893, tem sido relatado na literatura um número cada vez maior de reações adversas provocadas por fármacos dotados de atividade anorexígena. Dessa forma, torna-se necessária bastante cautela, antes de se prescrever um medicamento anorexígeno a um paciente obeso (2).

Historicamente, o tratamento da obesidade com medicamentos tem ocasionado diversos desastres terapêuticos, como a utilização de hormônios tireoidianos que podem causar hiper ou hipotireodismo nos pacientes, ou a utilização do dinitrofenol que provocou vários casos de cataratas e neuropatias. O aminorex foi retirado do mercado por estar relacionado com o aumento do número de casos de hipertensão pulmonar e a fenfluramina por promover doença valvular cardíaca (5, 7).

Atualmente, os fármacos indicados para o tratamento da obesidade são: 1) inibidores da recaptção da serotonina e nor-adrenalina (sibutramina), 2) derivados anfetamínicos (mazindol, fentermina) e 3) inibidores específicos da absorção de gorduras (orlistat). Segundo o último Consenso Latino-Americano de Obesidade (1998), apenas a sibutramina e o orlistat devem ser prescritos para tratamentos longos, por serem considerados os mais seguros (5, 13).

A metformina, neste trabalho, foi utilizada para o tratamento da obesidade por existir uma forte relação entre resistência à insulina e obesidade. Além disso, segundo alguns pesquisadores, esse fármaco também tem demonstrado leve efeito anorexígeno (4).

Estudos demonstraram que pacientes tratados com sibutramina têm apresentado como reações adversas mais comuns: secura na boca, aumento da pressão arterial, dor nas costas, palpitações, diminuição do apetite, vertigem, sudoração, taquicardia, anorexia, insônia, dor de cabeça e reações de hipersensibilidade (1).

Em contrapartida, segundo a literatura, os pacientes que recebem metformina apresentam as seguintes reações adversas: náuseas, pirose, vômitos, diarreia (em pelo menos 30% dos pacientes), sabor metálico e, com menor incidência, acidose lática, que ocorre de forma mais freqüente em idosos e pacientes com insuficiência renal. Além disso, a metformina pode reduzir a absorção de vitamina B12 e é contra-indicada a pacientes com insuficiência renal ou com riscos de hipóxia (insuficiência cardíaca grave, insuficiência respiratória e infecções agudas). Esse medicamento também não deve ser prescrito a etilistas, gestantes, pacientes com hipersensibilidade a metformina e indivíduos em períodos pré ou pós-operatório (14).

A redução de peso corpóreo depende, principalmente, do balanço energético, ou seja, da quantidade de caloria ingerida e consumida. Na maioria das vezes, para que os pacientes consigam manter esse controle energético, torna-se necessária a utilização de um fármaco que diminua a ingestão de alimentos pela inibição do apetite, acelere o metabolismo basal ou promova a termogênese (3).

A partir de 1990, nos EUA, a obesidade foi considerada uma doença epidêmica, pois naquela década cerca de 34% dos adultos e 22% das crianças, na faixa etária de 6 a 18 anos, eram classificados como obesos (6). Na Inglaterra, por volta de 1980, 6% dos homens e 8% das mulheres possuíam índice de massa corpórea (IMC) acima de 30 kg/m<sup>2</sup>. Sendo que atualmente esses números aumentaram para 17% e 20% respectivamente (8).

No Brasil, os Dados do Estudo Nacional de Despesa Familiar (ENDEF) e da Pesquisa Nacionais de Saúde e Nutrição (PNSN), respectivamente, publicados nos anos de 1975 e 1989, revelaram que a obesidade tem aumentado entre homens e mulheres de todas as classes sociais. Contudo de forma mais evidente entre àquelas pessoas de menor poder aquisitivo (9). Entretanto, para as crianças, a prevalência de obesidade no Brasil foi estimada em torno de 2% (10).

Em muitos países, independentemente da condição sócio-econômica, o aumento dramático de obesidade,

observado nas últimas décadas, confere a esta patologia uma grande preocupação em termos de saúde pública. Nos EUA, a obesidade e suas comorbidades custam cerca de 100 bilhões de dólares por ano com previdência social e atendimentos hospitalares (16).

Este trabalho tem a finalidade de observar a eficácia e a segurança da sibutramina e da metformina, comparando as prováveis reações adversas desses medicamentos no tratamento da obesidade.

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram selecionados 16 pacientes obesos (12 mulheres e 4 homens), situados na faixa etária entre 19 e 51 anos, com IMC acima de 30 Kg/m<sup>2</sup>. Os voluntários foram divididos aleatoriamente em dois grupos contendo 8 indivíduos, sendo que cada grupo apresentou 2 homens e 6 mulheres cada.

Dos 16 pacientes incluídos no estudo, um admitiu ser fumante. Durante os seis meses em que receberam o tratamento farmacológico, os pacientes foram proibidos de consumir bebida alcoólica. Além disso, os etilistas, gestantes, lactantes, diabéticos, portadores do HIV/AIDS e pacientes com infecções virais hepatotrópicas foram excluídos do estudo. Pacientes com histórico de alterações de função hepática, também não foram incluídos.

O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Ribeirão Preto. Os pacientes foram incluídos após serem informados, em detalhes, sobre o estudo e preencherem corretamente o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os pacientes, antes e durante o estudo foram submetidos a uma avaliação antropométrica. Além disso, o mesmo voluntário foi avaliado clínica e laboratorialmen-

te. Todos os pacientes selecionados receberam um plano alimentar visando um balanço energético negativo, calculado de acordo com o metabolismo basal de cada indivíduo.

Após ser considerado apto, o paciente foi selecionado para receber a sibutramina (15 mg/dia de Reductil®, lote 901308F01) ou a metformina (1700 mg/dia de Glifage®, lote 1021133). Durante o tratamento os pacientes foram monitorados semanalmente.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A sibutramina, no presente estudo, foi prescrita na dose de 15 mg/dia, sendo administrada todos os dias por volta das 9 horas da manhã. Esse horário foi considerado seguro para evitar episódios de insônia nos pacientes. A dose inicial usual de sibutramina é de 10 mg/dia, entretanto optamos por 15 mg/dia, pois segundo Gokcel et al. (2002) pacientes que receberam 10 mg/dia relataram fome durante a noite.

A dose de metformina prescrita aos pacientes, durante a pesquisa, foi de 1700 mg/dia, divididos em duas administrações de 850 mg, sendo a primeira durante o almoço e a segunda durante o jantar. Essa dosagem tem sido descrita na literatura como segura e eficaz na promoção dos efeitos anoréxicos (4, 12).

Durante as entrevistas semanais, foram aplicados aos pacientes questionários previamente validados em relação aos efeitos clínicos e reações adversas dos medicamentos. O efeito anoréxico da sibutramina e da metformina foi um dos objetos principais de estudo. Dessa forma, analisando as tabelas 1 e 2, pode-se observar que a sibutramina, segundo relato dos pacientes, obteve um melhor resultado no controle da sensação de fome.

**Tabela 1.** Porcentagem de pacientes que relataram anorexia e reações adversas, através de questionários, durante os três meses de tratamento com a sibutramina.

| Reações Adversas     | Início  | 3 meses | 6 meses |
|----------------------|---------|---------|---------|
| Anorexia             | 100,0 % | 100,0 % | 82,5 %  |
| Boca-seca            | 75,0 %  | 100,0 % | 62,5 %  |
| Cefaléia             | 25,0 %  | 12,5 %  | 12,5 %  |
| Constipação          | 25,0 %  | 50,0 %  | 50,0 %  |
| Insônia              | 0 %     | 37,5 %  | 25,0 %  |
| Sudoração            | 25,0 %  | 62,5 %  | 50,0 %  |
| Náuseas              | 25,0 %  | 0 %     | 0 %     |
| Diarréia             | 12,5 %  | 0 %     | 12,5 %  |
| Parestesia           | 12,5 %  | 0 %     | 12,5 %  |
| Vertigem             | 0 %     | 12,5 %  | 0 %     |
| Alteração do paladar | 12,5 %  | 12,5 %  | 12,5 %  |

**Tabela 2.** Porcentagem de pacientes que relataram anorexia e reações adversas, através de questionários, durante os três meses de tratamento com a metformina.

| Reações Adversas     | início | 3 meses | 6 meses |
|----------------------|--------|---------|---------|
| Anorexia             | 50,0 % | 50,0 %  | 25,0 %  |
| Boca-seca            | 50,0 % | 50,0 %  | 12,5 %  |
| Cefaléia             | 12,5 % | 0 %     | 0 %     |
| Constipação          | 12,5 % | 12,5 %  | 0 %     |
| Taquicardia          | 37,5 % | 0 %     | 0 %     |
| Sudoração            | 37,5 % | 25,0 %  | 25,0 %  |
| Náuseas              | 37,5 % | 12,5 %  | 25,0 %  |
| Diarréia             | 62,5 % | 50,0 %  | 25,0 %  |
| Parestesia           | 12,5 % | 0 %     | 12,5 %  |
| Vertigem             | 37,5 % | 12,5 %  | 12,5 %  |
| Dispepsia            | 12,5 % | 0 %     | 0 %     |
| Vômitos              | 12,5 % | 0 %     | 0 %     |
| Dismenorréia         | 12,5 % | 0 %     | 0 %     |
| Alteração do paladar | 25,0 % | 25,0 %  | 12,5 %  |

Nas avaliações antropométricas, a sibutramina obteve maior êxito na redução do índice de massa corpórea (IMC) dos pacientes. A redução apresentada pelos grupos foi de 6,87% e 4,03% nos grupos sibutramina e metformina respectivamente (11).

A sibutramina ainda apresentou uma redução de 7,91% nos valores de circunferência abdominal, enquanto que a metformina proporcionou uma redução de 6,92% nesse mesmo parâmetro (11).

Em relação à redução do peso corpóreo, pode-se notar novamente uma vantagem da sibutramina, pois esse grupo de pacientes apresentou uma redução média de 6,86%, enquanto que o grupo metformina demonstrou uma redução de 3,77% no peso corpóreo (11).

Em relação ao efeito anorexígeno, nota-se que 100% dos pacientes que receberam sibutramina relataram uma diminuição na sensação de fome no período inicial e intermediário do estudo. Por outro lado, apenas 50% dos pacientes que utilizaram metformina, relataram uma menor sensação de fome no mesmo período de avaliação. Na fase final do estudo 82,5% dos pacientes que utilizaram a sibutramina ainda relatavam uma menor sensação de fome, enquanto apenas 12,5% dos pacientes do grupo metformina afirmavam o mesmo fato.

Além do efeito anorexígeno, as tabelas 1 e 2 também demonstram as reações adversas dos medicamentos. No grupo sibutramina podemos destacar os seguintes efeitos relatados pelos pacientes: secura na boca, sudoração, constipação intestinal, cefaléia, insônia e alteração do paladar. No grupo metformina, os principais efeitos descritos pelos pacientes foram: diarréia, secura na boca, sudoração, náuseas, vertigem e alteração do paladar.

De uma maneira geral, pode-se observar que os pacientes do grupo sibutramina foram mais acometidos pelas reações adversas, quando comparados ao grupo metformina. Segundo relatos dos pacientes, a secura na boca (79,2%) e a constipação intestinal (41,7%), foram os dois efeitos adversos mais incômodos da sibutramina. Esses valores médios descritos acima, quando comparado aos resultados encontrados por Gokcel et al. (2002), demonstram certa semelhança, pois segundo esses autores, 42% dos pacientes que receberam sibutramina queixaram-se de constipação, e cerca de 30% relatam secura na boca.

Observando ainda as reações adversas, pode-se notar que uma quantidade elevada de pacientes do grupo sibutramina relatou sudorese, e que esse número foi maior nas fases intermediária e final do estudo. Provavelmente, esse efeito possa estar intimamente relacionado ao efeito termogênico do medicamento.

A insônia, reação adversa esperada no grupo sibutramina, foi relatada por 37,5% e 25% dos pacientes nas fases intermediária e final do estudo, respectivamente. Esses números demonstraram um valor elevado, pois segundo Gokcel et al. (2002), apenas 2% dos pacientes relataram insônia durante o tratamento. Entretanto esses resultados podem estar relacionados com as doses diferentes utilizadas pelos estudos.

No grupo metformina, as reações adversas classificadas como mais incômodas pelos pacientes foram diarréia e náuseas. Esses resultados confirmam os achados de Gokcel et al. (2002), que descreveram que 42% dos pacientes relataram desconforto intestinal durante o tratamento com metformina. Entretanto, os efeitos provocados pela

metformina foram mais brandos, quando comparados ao grupo sibutramina.

Em oito centros europeus destinados ao tratamento da obesidade, foi realizado um trabalho com 605 pacientes obesos, com IMC entre 30 e 45 Kg/m<sup>2</sup>, com o objetivo de oferecer subsídios à avaliação clínica da sibutramina. Após 2 anos, 77% dos pacientes que concluíram o tratamento conseguiram reduzir significativamente seus pesos. Esse estudo evidenciou, ainda, que as pressões arterial sistólica e diastólica médias dos pacientes aumentaram em 0,1 e 2,3 mmHg, respectivamente. Os batimentos cardíacos desses pacientes, após o uso da sibutramina por dois anos, aumentaram em média 4,1 batimentos por minuto (15).

No presente estudo, os valores médios da pressão arterial antes do início do tratamento era de 118/75 mmHg e de 148/96 mmHg, respectivamente para os grupos sibutramina e metformina. Após seis meses de tratamento, observou-se que os valores de pressão arterial foram melhores controlados nos pacientes que utilizaram metformina, com uma redução de 6,08% na sistólica e 2,08% na diastólica. Em contrapartida, os pacientes que utilizaram sibutramina apresentaram discreta diminuição da pressão arterial sistólica e aumento de 6,67% na pressão arterial diastólica. Entretanto nenhuma das alterações foram consideradas estatisticamente significativa (11).

Com relação à frequência cardíaca os pacientes do grupo sibutramina apresentaram um aumento de 2,88%, enquanto que os pacientes do grupo metformina demonstraram uma redução de 8,64%, mas nenhum dos valores também foi estatisticamente significativo. Esses resultados evidenciam que a metformina realmente pode trazer um melhor controle da pressão arterial e da frequência cardíaca, quando comparada à sibutramina (11).

A metformina demonstrou menor efeito anorexígeno e reações adversas mais brandas que a sibutramina. Entretanto, de uma maneira geral, a sibutramina mostrou-se uma opção eficaz e segura para o tratamento da obesidade, desde que seja prescrita de uma maneira racional principalmente a pacientes obesos com valores de pressão arterial e frequência cardíaca acima do normal.

Em contrapartida, a metformina pode ser considerada um fármaco de escolha para pacientes obesos portadores de diabetes mellitus tipo 2 ou resistência à insulina, pois esse fármaco está consolidado na literatura mundial como antidiabético oral, mas em estudos recentes têm apresentado resultados satisfatórios no controle do peso e da pressão arterial, mesmo não tendo indicação para essas patologias.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRAY GA. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res.* v.7,p.189-198, 1999.
2. BRAY GA. A concise review on the therapeutics of obesity. *Nutrition.* v.16,p.953-60, 2000.
3. CAMPFIELD LA. Strategic and potential molecular targets for obesity treatment. *Science.* v.280,p.1383-7, 1998.
4. GOKCEL A, GUMURDULU Y, KARAKOSE H, ERTORER EM, TANACI N, TUTUNCU NB et al. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. *Diab Obes and Metab.* v.4,p.49-55, 2002.
5. GREENWAY FL, SMITH SR. The future of obesity research. *Nutrition.* v.16,p.976-982, 2000.
6. KLISH WJ. Childhood obesity. *Pediatr Rev.* v.19,p.312-315, 1998.
7. KRAMER MS, LANE DA. Aminorex, dexfenfluramine, and primary pulmonary hypertension. *J Clin Epidemiol.* v.51,p.361, 1998.
8. MACDONALD IA. Obesity: are we any closer to identifying causes and effective treatments? *TIPS.* v.21,p.334-6, 2000.
9. MONTEIRO CA. The nutrition transition in Brazil. *Eur J Clin Nut.* v.49,p.105-13, 1995.
10. MOREIRA FL. Evolução antropométrica de crianças hospitalizadas com diarreia persistente e desnutrição grave, submetidas a suporte nutricional. *J Pediatr.* v.72,p.235-41, 1996.
11. PEREIRA LRL, CAROLO A, IUCIF JR N, QUEIROZ RHC, BIANCHI MLP, CARVALHO D. Clinical Efficacy and Adverse Reactions to Sibutramine and Metformin in the Treatment of Obesity. *Int J Pharm.* 2004; in press.
12. ROURU J, PESONEN U, KOULU M et al. Anorectic effect of metformin in obese Zucker rats: lack of evidence for the involvement of neuropeptide Y. *Eur J Pharmacol.* v.273,p.99-106,1995.
13. SCHEEN AJ. Pharmacological treatment of obesity: present status. *Drug Saf.* v.21,p.104-109, 2000.
14. STEPENSKY D. Preclinical evaluation of pharmacokinetics-pharmacodynamics rationale for oral CR metformin formulation. *J Control Release.* v.71,p.107-115, 2001.
15. TOUBRO S, HANSEN DL, HILSTED JC, PORSBORG PA, ASTRUP AV. The effect of sibutramine for the maintenance of weight loss. A randomized controlled clinical trial. *Ugeskr Laeger.* v.163,p.2935-40, 2001.
16. WOLF AM, COLDITZ GA. Current estimates of the economic cost of obesity in the USA. *Obes Res.* v.6,p.97-106, 1998.