

# ESTUDO DOS EFEITOS DA SIBUTRAMINA

## STUDY OF THE EFFECTS OF SIBUTRAMINE

LARISSA SOARES CAMPOS<sup>1</sup>, LORENA AMARAL DE OLIVEIRA<sup>2\*</sup>, PAULA KAROLINNE PIRES DA SILVA<sup>3</sup>, ANDRES MARLO RAIMUNDO DE PAIVA<sup>4</sup>

1. Acadêmica de graduação do curso de Biomedicina da Universidade FUMEC; 2. Acadêmica de graduação do curso de Biomedicina da Universidade FUMEC; 3. Acadêmica de graduação do curso de Biomedicina da Universidade FUMEC; 4. Professor da Universidade FUMEC.

\* Rua Desterro de Melo, 96, Providência, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 31814-190. [lorenaloliveira01@gmail.com](mailto:lorenaloliveira01@gmail.com)

Recebido em 28/10/2014. Aceito para publicação em 07/11/2014

### RESUMO

A sibutramina foi desenvolvida como antidepressivo no final dos anos 80, no entanto durante os ensaios clínicos observou-se sua capacidade efetiva na perda de peso, e desde então vem sendo utilizada como anorexígeno. Por ser um medicamento utilizado para a redução de peso, é usado indiscriminadamente, e devido a isso, muitos efeitos adversos têm sido relatados, o que já gerou sua suspensão na Europa e controle de prescrição no Brasil. Porém, apesar das orientações da ANVISA, a sibutramina teve sua comercialização liberada por votação no senado, o que gerou inúmeras discussões sobre o assunto. O objetivo desse estudo é avaliar a ação da sibutramina destacando os efeitos positivos e negativos provocados no organismo. Utilizou-se como estratégia metodológica a revisão integrativa de literatura de treze artigos selecionados durante uma busca nas bases de dados LILACS e MEDLINE, publicados no período de 2005 a 2014. De acordo com o resultado encontrado, 85% dos autores concordam com a perda de peso e 77% discutiram sobre o aumento da pressão arterial, além desses, 38% dos autores relataram outras complicações cardiovasculares citadas após o uso da sibutramina. Diante do encontrado na amostra selecionada, não é possível concluir acerca da efetividade e segurança do medicamento.

**PALAVRAS-CHAVE:** Sibutramina, Cardiovascular, Efeitos.

### ABSTRACT

Sibutramine was developed as an antidepressant in the late 80s, however during clinical trials was observed the actual capacity in weight loss, and has since been used as an anorectic. Being a drug used to reduce weight, is used indiscriminately, and because of this, many adverse effects have been reported, which has already generated in Europe and its suspension control prescription in Brazil. However, despite the guidelines of ANVISA, the sibutramine was released by marketing their vote in the Senate, which generated numerous discussions on the subject. The aim of this study is to evaluate the effects of sibutramine highlighting the positive and negative effects caused in the body. It was used as a methodological strategy to integrative review of thirteen articles selected during a literature search in LILACS and MEDLINE databases, published from

2005 to 2014. According to the results found, 85% of authors agree with the loss of weight and 77% had discussed the increase in blood pressure, in addition, 38% of authors reported other cardiovascular complications reported after the use of sibutramine. Found in front of the selected sample, it is not possible to conclude about the effectiveness and safety of the drug.

**KEYWORDS:** Sibutramine, cardiovascular, effects.

### 1. INTRODUÇÃO

A sibutramina foi desenvolvida como antidepressivo no final dos anos 80 e durante os ensaios clínicos foi verificado que o medicamento era capaz de reduzir o apetite<sup>1</sup>.

Dentre as opções farmacológicas disponíveis, a sibutramina, é o medicamento mais indicado para indivíduos com excesso de peso ou quando os tratamentos convencionais não tiveram sucesso<sup>2</sup>.

A terapia farmacológica da obesidade, nos dias atuais, está indicada nos casos em que os pacientes apresentam um índice de massa corporal (IMC) maior que 30. A indicação de tais fármacos também acontece quando o paciente sofre de doenças associadas ao excesso de peso com IMC superior a 27, nas quais a abordagem dietética, o aumento de atividades físicas e modificações comportamentais demonstraram ineficácia<sup>3</sup>.

Devido ao aumento da prevalência da obesidade, a prevenção e o tratamento do excesso de peso tornou-se um importante problema de saúde pública<sup>4,5</sup>. A automedicação através de fármacos que promovem a redução de peso corporal está muitas vezes ligada à busca do perfil ideal de autoimagem, sem a devida preocupação global com a saúde, e esta conduta pode resultar em efeitos indesejáveis<sup>2</sup>.

Um estudo denominado SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial*) realizado na Europa foi desenhado para avaliar prospectivamente a eficácia e segurança da sibutramina em uma população com sobrepeso ou obesidade de alto risco, e mostrou que em longo prazo, no período de cinco anos, o tratamento com sibutramina expôs indivíduos com doença cardiovascular anteriormente relatadas a um

risco significativamente aumentado infarto de miocárdio e de acidente vascular cerebral (AVC) não-fatais<sup>5</sup>.

De acordo com os resultados obtidos nesse estudo, em 2010 a *European Medicines Agency* (EMA), recomendou a suspensão da venda da sibutramina, devido ao aumento do risco de acidentes cardiovasculares. No Brasil, no ano de 2009, apensar de 37 notificações ocorridas e a possibilidade de ocorrência de aumento de pressão arterial e arritmias cardíacas o medicamento continua a ser vendido, apesar de algumas orientações da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Em março de 2010 e outubro de 2011, através da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 13 e 52, a ANVISA adotou novas medidas de controle da prescrição e dispensa de medicamentos a base de sibutramina. Em 2010 foi determinada a transferência dessa substância da lista “C1” para “B2” da portaria 344/98 do Ministério da Saúde. No ano seguinte, além da proibição na comercialização de alguns anorexígenos, a prescrição da sibutramina passou a ser feita mediante termo de responsabilidade do prescritor<sup>1</sup>.

Em setembro de 2014 o plenário do senado aprovou um projeto de decreto legislativo para suspender a resolução da ANVISA que proibiu a comercialização de inibidores de apetite feitos à base de anfetamina. O texto teve amplo apoio entre os senadores, que o aprovaram em votação simbólica, sem necessidade de contabilizar os votos. O projeto já tinha sido aprovado pela Câmara em abril. Como se trata de um projeto de decreto legislativo, não necessita de sanção presidencial – será promulgado pelo Congresso. A proposta suspende a proibição imposta em 2011 pela ANVISA. Com a promulgação do projeto, as restrições à sibutramina também serão suspensas<sup>6</sup>.

Entretanto, como a sibutramina também é capaz de melhorar o perfil lipídico do usuário e conseqüentemente reduzir o peso, ela pode ser responsável pela diminuição das comorbidades associadas à obesidade<sup>7</sup>. Ela atua na redução do peso promovendo um aumento da sensação de saciedade agindo também sobre a compulsão alimentar e como inibidora da sensação de fome. O medicamento age inibindo a reabsorção, recaptção e a degradação de neurotransmissores como a serotonina, noradrenalina e a dopamina, fazendo com que essas substâncias fiquem disponíveis por mais tempo estimulando os neurônios<sup>8</sup>. São os efeitos simpaticomiméticos os responsáveis pelas reações adversas da droga.

Este artigo tem como objetivo analisar a ação da sibutramina destacando os efeitos positivos e negativos provocados no organismo.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica realizada por meio de um estudo descritivo. Para a fundamentação do arcabouço teórico, foi feita uma revisão da literatura disponível entre 2005 e 2014 sobre a sibutramina e seus efeitos. Realizou-se uma busca sistemática da bibliografia

publicada nas bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System* (Medline), e na literatura Latinoamericana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Foram encontrados 13 artigos que se encaixaram nos critérios de inclusão, sendo eles: Período de publicação entre janeiro de 2005 a agosto de 2014; Idioma: português e inglês; Apenas as publicações que responderam a questão do estudo; Apenas artigos de acesso liberado pelas bases de dados.

A busca foi realizada utilizando os descritores de assunto “*Sibutramine*”, “*Sibutramina*”, “*Sibutramine*” AND “cardiovascular”, “*Sibutramine*” AND “*effect*”.

## 3. DISCUSSÃO

A sibutramina age inibindo a reabsorção, recaptção e a degradação de neurotransmissores como a serotonina, noradrenalina e a dopamina, fazendo com que essas substâncias fiquem disponíveis por mais tempo estimulando os neurônios<sup>8</sup>. O medicamento é uma monoamina inibidora seletiva da recaptção. É administrada pela via oral e de ação central. As aminas derivadas de seu metabolismo são farmacologicamente ativas e induzem os processos naturais que levam ao aumento da saciedade<sup>9</sup>.

A noradrenalina é uma catecolamina liberada pelas suprarrenais e pelas terminações nervosas simpáticas que tem como principais efeitos: elevação do metabolismo, aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial. Ao inibir a recaptção da noradrenalina na fenda sináptica, a sibutramina potencializa os efeitos deste hormônio, aumentando o gasto energético pelo organismo<sup>10</sup>. Já a serotonina é produzida a partir do aminoácido triptofano em células cromóafins e neurônios. Funciona tanto como um neurotransmissor como um hormônio local (no sistema vascular periférico), promovendo vasoconstrição, estimulação da musculatura lisa, regulação do sono, do apetite e do humor. A sibutramina, ao inibir a recaptção da serotonina, aumenta sua concentração no sistema nervoso central, diminuindo a ansiedade e aumentando a saciedade<sup>10</sup>.

A sibutramina age nesses neurotransmissores, e de acordo com os estudos realizados (13 artigos) gera alguns efeitos adversos, que são relatados nas Figuras 1 e 2.

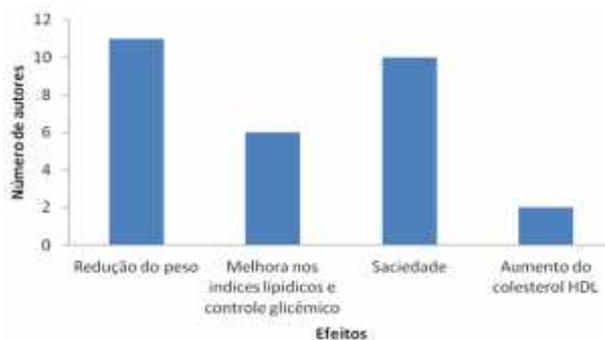


Figura 1. Principais vantagens da sibutramina

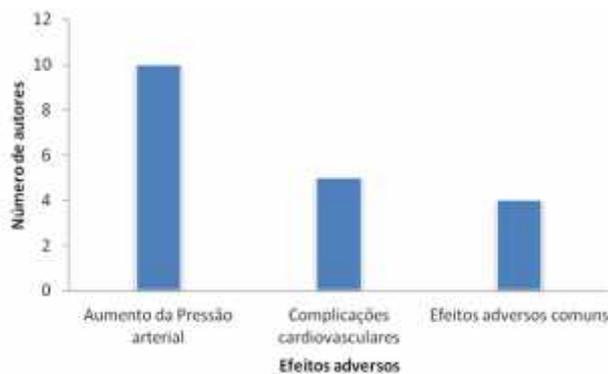


Figura 2. Principais desvantagens da sibutramina

De acordo com os estudos feitos dos artigos foi possível verificar algumas das vantagens e desvantagens mais citadas, como redução de peso (85%)<sup>5,7,9,11,12,13,14,15,16,17,18</sup> e aumento da pressão arterial (77%)<sup>2,5,7,9,11,12,14,15,18</sup>, respectivamente.

Segundo Junior 2008<sup>11</sup> o que resulta na perda de peso, é o controle glicêmico e efeitos sobre o perfil lipídico<sup>7,14,18</sup>. Outros autores retratam a redução da glicemia jejum, aumento do HDL (*high density lipoprotein*)<sup>7,13</sup>, redução do colesterol total, do tecido adiposo intra-abdominal e de ácido úrico<sup>11,14,15</sup>.

A redução de peso também é justificada pela ação de saciedade que a sibutramina exerce no organismo<sup>2,9,14,16,17</sup>.

Porém, algumas publicações juntamente como a justificativa da saciedade para a perda de peso, também conotam a ação termogênica do medicamento<sup>9,13,14,16,17</sup>, e destacam a redução de peso com o aumento do consumo de energia<sup>13,16,17</sup>.

Entretanto, segundo Menezes (2010)<sup>13</sup> a redução da glicemia jejum se deve ação de metabólitos de sibutramina diretamente no músculo, facilitando o transporte de glicose mediado pela insulina e inibindo a recaptção da noradrenalina em menor proporção que a serotonina e dopamina.

Dentre as desvantagens citadas nos resultados, a principal é o aumento da pressão arterial, que pode ser vista em 10 dos 13 artigos. Desses autores, dois justificaram o efeito: Junior (2008)<sup>11</sup> relatou que a pressão arterial aumentou proporcionalmente ao aumento da dose de sibutramina e Sulburska (2012)<sup>14</sup> faz associação do efeito simpaticomimético da sibutramina com a elevação da pressão arterial. Essa reação adversa, entre outras, como: constipação, boca seca, alteração de humor, insônia, tontura, cefaleia, náuseas e palpitação também são explicadas por esse efeito do medicamento<sup>2,7,9,12,16</sup>.

Há mais de 10 anos, eventos cardiovasculares com maior gravidade em pacientes usuários de sibutramina têm sido relatados: taquicardia, arritmias, infarto do miocárdio, AVC<sup>5,7,12,13,16,18</sup>. Conforme Paumgartten (2011)<sup>5</sup>, isso levou a uma contra indicação da utilização deste fármaco em pacientes com doenças coronárias cardíacas estabelecidas, ou

que tenha ocorrido um acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca ou arritmias cardíacas anteriormente. Segundo esse autor, resultados de um estudo chamado Scout mostraram que em vez de reduzir o risco, a sibutramina, de fato, aumenta o risco de ataque cardíaco e AVC, e que o tratamento da obesidade com este supressor de apetite foi ineficaz em relação aos resultados cardiovasculares.

Além desses, foram encontrados outros efeitos, como por exemplo, um relato de caso em que a paciente apresentou uma vasculite necrosante induzida pela sibutramina. Foi relatada a possibilidade de se desenvolver urticárias, petéquias, erupções cutâneas leves, e reações alérgicas de hipersensibilidade. A doença inflamatória dos vasos sanguíneos, neste caso é explicada através da inibição da serotonina, já que ela aumenta a agregação plaquetária seguindo a inflamação vascular. A paciente apresentou todos os sintomas de uma vasculite, tais como extravasamento de células vermelhas do sangue, poeira nuclear, inchaço das células endoteliais, infiltrações das células perivasculares e deposição fibrinóide. Concluiu-se que inflamação cessou após a suspensão do medicamento<sup>9</sup>.

Outro efeito cardiovascular associado foi o relato de uma mulher que se apresentou ao serviço de urgência com dor torácica retroesternal intermitente, náuseas e sudorese durante três dias, período em que fez uso diário de sibutramina. A paciente apresentou um quadro de infarto do miocárdio, que foi o resultado do vasoespasm coronário associado com o uso terapêutico de pílulas de emagrecimento contendo sibutramina<sup>12</sup>.

Outra reação adversa encontrada foi uma análise do efeito da sibutramina sobre o estado mineral e parâmetros bioquímicos selecionados em mulheres obesas. O estudo foi realizado em 24 pacientes que receberam 15 mg de doses diárias de sibutramina durante 12 semanas, e em 20 pacientes que receberam placebo. O aumento de  $Mg^{+2}$  e  $Cu$  foi observada no soro após a sexta e décima segunda semana de tratamento. Verificou-se que o nível de  $Zn^{+2}$  em soro diminuiu após esse mesmo período. A eliminação de  $Ca^{+2}$ ,  $Mg^{+2}$ ,  $Fe$ ,  $Zn^{+2}$ ,  $Cu$  e na urina também caiu. Não foram encontradas diferenças estatísticas significantes nas mulheres que tomaram o placebo. Em conclusão, verificou-se que a sibutramina tem, a capacidade de perturbar o equilíbrio de minerais, especialmente  $Zn^{+2}$  e  $Mg^{+2}$ <sup>14</sup>.

Já um estudo realizado em ratos apresentou as alterações no sistema reprodutor masculino dos mesmos provocando ejaculação anormal, aceleração no tempo de trânsito dos espermatozoides na cauda do epidídimo, diminuição do peso dos órgãos reprodutores masculinos (epidídimo, próstata, e vesícula seminal), diminuição das reservas de espermatozoide, e problema na maturação do espermatozoide<sup>17</sup>.

Além desses, um estudo duplo-cego randomizado feito para a avaliação do efeito da sibutramina sobre a

saciedade por Escala Visual Analógica (EVA) em adolescentes obesos comparando sibutramina 10mg com placebo demonstrou que a sibutramina não parece apresentar efeito sobre a saciedade de adolescentes obesos, pelo menos quando avaliado através de uma EVA<sup>4</sup>.

#### 4. CONCLUSÃO

O índice de obesidade tem aumentado nos últimos anos, no entanto o padrão de beleza estipulado pela mídia é outro. A busca pelo corpo perfeito leva muitas pessoas à recorrerem às formas fáceis e rápidas de emagrecimento, como por exemplo, a utilização de fármacos anorexígenos como a sibutramina.

Mesmo sendo considerado por grande parte dos autores um medicamento que auxilia na redução do peso, a sibutramina pode trazer algumas ações indesejáveis, sendo os mais comuns os efeitos cardiovasculares, entretanto, também vistas encontradas inesperadas como, por exemplo, a vasculite. Em alguns dos estudos há relatos de que ao interromper a medicação os pacientes voltam ao seu peso anterior com grande facilidade e algumas vezes engordam mais, ultrapassando o peso anterior.

O estudo da sibutramina tem provocado um debate sobre a sua segurança que perdura até hoje. Dentre todos os artigos estudados, não é possível concluir acerca da efetividade e segurança da Sibutramina, já que foram relatados muitos efeitos cardiovasculares.

São necessários estudos para uma melhor avaliação dessas ações, além monitorar a comercialização da sibutramina, para que não haja o uso indiscriminado do medicamento só por vaidade e sim por indicação médica e acompanhamento adequado durante o seu uso, para minimizar os possíveis efeitos.

#### REFERÊNCIAS

- [1] Souza FJZ, Rau C. O uso da sibutramina em pacientes obesos e seu efeito sobre a pressão arterial. [tese]. Goiás: Pontifícia universidade católica de Goiás. 2012.
- [2] Soares VCG, Vechiato C, Pierini EC, Demarchi GM, Francesconi EPMS, Oliveira DAG. Autoimagem corporal associada ao uso de sibutramina. *J Health Sci Inst.* 2011; 29(1): 45-51.
- [3] Filgueira II, Oliveira DC, Figueredo MRO, Ferraz DLM, Souza LS, Moreira J, *et al.* Perfil dos efeitos adversos e contra-indicações dos fármacos moduladores de apetite: uma revisão sistemática. *Nutrire Rev. Soc. Bras. Aliment. Nutr;* 2011; 36(2):137-60.
- [4] Corrêa LL, Platt MN, Carraro L, Moreira RO, Júnior RF, Godoy-Matos AF, *et al.* Avaliação do efeito da sibutramina sobre a saciedade por escala visual analógica em adolescentes obesos. *Arq Bras Endocrinol Metab;* 2005; 49(2):286-90.
- [5] Paumgarten FJR. Benefícios para a saúde a longo prazo de inibidores de apetite permanecem sem comprovação. *Rev. Saúde pública.* 2011 dez; 45(6): 1192-1196.
- [6] Mendes P. Senado aprova liberação de inibidor de apetite, texto vai a promulgação [acesso 18 set, 2014]. Disponível em: <http://g1.globo.com/bemestar/noticia/2014/09/senado-aprova-liberacao-de-inibidor-de-apetite-texto-vai-promulgacao.html>.
- [7] Franco RR, Cominato L, Damiani D. O efeito da sibutramina na perda de peso de adolescentes obesos. *Arq Bras Endocrinol Metab;* 2014; 58(3):243-50.
- [8] Alerta Terapêutico – Sibutramina. Centro de Vigilância Sanitária. Disponível em: [http://www.cvs.saude.sp.gov.br/zip/Alerta%20Terap%C3%AAAutico%2003\\_01%20SIBUTRAMINA.pdf](http://www.cvs.saude.sp.gov.br/zip/Alerta%20Terap%C3%AAAutico%2003_01%20SIBUTRAMINA.pdf).
- [9] Ha YJ, Han YJ, Choi YW, Myung KB, Choi HY. Sibutramine (Reductil®)-Induced Cutaneous Leukocytoclastic Vasculitis: A Case Report. *Ann Dermatol.* 2011; 23(4):544-7.
- [10] Bellentani FF. Efeitos da sibutramina sobre o sistema reprodutor masculino de ratos. [tese] São Paulo: Universidade Estadual Paulista. 2011.
- [11] Junior HPL, Atallah NA, Lemos ALA. Pode a sibutramina alterar a pressão arterial sistêmica em pacientes obesos? Revisão sistemática e meta-análise. *São Paulo Med.J.* 2008. 126(6):544-6.
- [12] Yim KM, Ng HW, Chan CK, Yip G, Lau FL. Sibutramine-induced acute myocardial infarction in a young lady. *Clin Toxicol (Phila)* 2008. 46(9):877-9.
- [13] Menezes CA, Rios-Santos F, Santos AMB, Souza MEA, Di Pietro G. Efeito da sibutramina na redução de peso e no perfil metabólico em indivíduos obesos de uma população brasileira. *Rev de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada.* 2010. 31(3):159-64.
- [14] Suliburska J, Bogdański P, Szulińska M, Pupek-Musialik D. Short-Term Effects of Sibutramine on Mineral Status and Selected Biochemical Parameters in Obese Women. *Biol Trace Elem Res.* 2012; 149(2):163-70.
- [15] Junior HPL, Lemos ALA, Atallah AN. Influence of sibutramine on heart rate in obese patients: systematic review. *Rev Bras Clin Med.* 2013; 11(3):274-9.
- [16] Heo SH, KANG MH. A Case of Dilated Cardiomyopathy with Massive Left Ventricular Thrombus after Use of a Sibutramine-Containing Slimming Product. *Korean Circulation Journal.* 2013; 43(6):632-5.
- [17] Borges CS, Missassi G, Pacini ES, Kiguti LR, Sanabria M, Silva RF *et al.* Slimmer or Fertile? Pharmacological Mechanisms Involved in Reduced Sperm Quality and Fertility in Rats Exposed to the Anorexigen Sibutramine. *PLoS One* 2013.
- [18] Scheen AJ. Sibutramine on Cardiovascular Outcome. *Diabetes Care.* 2011 mai; 34(2):114-9.

