

Eficácia e Tolerabilidade das Substâncias Calorigênicas: Ioimbina, Triiodotironina, Aminofilina Combinada a Efedrina e Fenilpropanolamina no Tratamento da Obesidade a Curto Prazo

artigo original

RESUMO

Objetivo: Determinar a eficácia e tolerabilidade de 4 substâncias calorigênicas: ioimbina, triiodotironina (T3), combinação efedrina-aminofilina e fenilpropanolamina (FPA). Material, Métodos e Desenho da Pesquisa: 103 mulheres obesas ($30 < \text{BMI} < 40\text{kg/m}^2$), de 18 a 55 anos, foram submetidas a estudo cego comparativo das 4 substâncias associadas a uma dieta com 1.200 calorias (55% HC, 30% gordura e 15% proteínas). As doses utilizadas foram 8mg de ioimbina, 25mcg de T3, 100mg de aminofilina + 25mg de efedrina e 25mg de FPA. Foi ainda incluído um grupo placebo. Os 4 medicamentos e o placebo foram dados 3 vezes ao dia, antes do desjejum, do almoço e do jantar. O estudo se realizou num período de 12 semanas, para cada paciente e no início e o fim do mesmo foram avaliados peso, composição corpórea por bioimpedância, metabolismo de repouso (por calorimetria), pulso e pressão arterial e eventos adversos. Resultados: Houve perda de peso em todos os grupos, mas o único que perdeu peso significativamente em relação ao grupo placebo foi o que recebeu FPA ($p < 0,05$). Não houve diferença quanto à composição corpórea e metabolismo de repouso entre os 5 grupos. Conclusão: Em nossa amostra, a FPA se revelou mais eficaz, embora este fato não possa ser atribuído a uma maior queima energética em repouso, já que não houve diferença apreciável no metabolismo de repouso entre os grupos. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 2000;44/1: 95-102)

Unitermos: Obesidade; Substâncias calorigênicas; Iombina; Triiodotironina; Aminofilina; Efedrina; Fenilpropanolamina

ABSTRACT

Objective: To determine weight loss efficacy of four thermogenic drugs often used in obesity treatment. Design, Material and Methods: 103 obese women ($30 < \text{BMI} < 40\text{kg/m}^2$) aged 18 to 55 years-old were assigned to receive in a blind protocol and by random order yohimbine 8mg, triiodothyronine (T3) 25mcg, amminophiline 100mg plus ephedrine 25mcg, phenylpropanolamine (PPA) 25mcg or placebo t.i.d. for 12 weeks. They received a 1,200kcal diet and were evaluated every two weeks for weight, blood pressure, heart rate, adverse events and adherence. Each subject was submitted to bioimpedance and calorimetry analysis in the beginning and in the end of the study. Results: Patients who were taking PPA lost significantly more weight (measured by DBMI) as compared to the other groups in relation to placebo group ($p < 0.05$). Changes in percentual fat mass, percentual lean body mass and calorimetry analysis showed no significant differences between the groups. Conclusion: PPA can be considered the best drug in respect of short-term weight loss, but we cannot explain this fact on increase in the resting metabolic rate, which was not different among the groups. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 2000;44/1: 95-102)

Keywords: Obesity; Calorigenic substances; Yoimbine; Triiodotironine; Aminophylin; Efhedrin; Phenylpropanolamine

Rascovski A.
Millner T.H.
Batalha L.
Reis C.
Mancini M.C.
Halpern A.

*Grupo de Obesidade e Doenças
Metabólicas do Serviço de
Endocrinologia da Faculdade de
Medicina da Universidade de
São Paulo, SP.*

NAS ÚLTIMAS DÉCADAS, OS CONTÍNUOS avanços na atenção à saúde, com aumento da expectativa de vida, melhora das condições sanitárias, piora dos hábitos alimentares com maior ingestão de alimentos gordurosos, diminuição da atividade física não programada, entre outros fatores, fazem com que patologias que previamente tinham pouca expressão na saúde passem a aparecer como verdadeiras epidemias. É neste contexto atual que desponta a Obesidade.

A etiologia multifatorial da obesidade propicia estudos da etiopatogenia e consequentemente abordagens terapêuticas diversas. Persiste bem definido, no entanto, o princípio termodinâmico, onde uma maior ingestão de calorias em relação ao seu gasto ocasiona a obesidade. Esse desequilíbrio na homeostase pode ser desencadeado por um aumento da ingestão energética em relação às necessidades metabólicas normais, ou por uma taxa metabólica anormalmente baixa associada a uma ingestão energética normal ou em alguns casos até menor que o normal, gerando um acúmulo de energia sob a forma de gordura, além de outras anormalidades metabólicas, como hiperinsulinismo, dislipidemia, resistência periférica à insulina e doenças cardiovasculares. A obesidade não é só um importante fator de risco cardiovascular, mas também está associada a um aumento de até 10 vezes no risco de hipertensão arterial e favorece o desenvolvimento de cálculos biliares, de apnéia do sono, de diversos tipos de câncer (de endométrio, ovário e mama), de artrite gotosa e de osteoartrite.

A idéia de utilizarmos medicamentos que elevem o gasto calórico, com pouca ação em sistema nervoso central e com a menor quantidade possível de efeitos colaterais, surge então como alternativa terapêutica.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia e tolerabilidade dos medicamentos calorigênicos ioimbina, triiodotironina, aminofilina combinada a efedrina e fenilpropranolamina como opção no tratamento da obesidade.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo prospectivo, cego, randomizado, no ambulatório de obesidade do HCFMUSP, no período de 1994 a 1999.

Foram avaliadas 103 pacientes do sexo feminino, com idade variando entre 18 e 55 anos, sem doenças associadas e com índice de massa corpórea entre 30 e 40kg/m². Foram excluídas as pacientes portadoras de diabetes mellitus ou glicemia de jejum alterada (glicemia < 110mg/dL), hipertensão arterial (consideradas elegíveis para o estudo as pacientes

com PA < 130 x 85mmHg), dislipidemia (colesterol total < 240mg/dL, sendo LDL < 160mg/dL e triglicérides < 250mg/dL), insuficiência hepática, cardiopatia, nefropatia ou tireoidopatias. As pacientes foram incluídas desde que não tivessem feito uso de nenhum medicamento que pudesse alterar peso corporal (inclusive anticoncepcional oral) ou interferir com os processos de absorção, metabolização ou excreção, nem tivessem apresentado variação de peso > 2kg nos dois meses que antecederam a admissão no estudo clínico.

Todas as pacientes foram orientadas para fazer dieta hipocalórica de 1.200 calorias com 55% de hidratos de carbonos, 30% gorduras e 15% de proteínas após realização de exames laboratoriais que excluam patologias associadas. Foram realizados os exames de calorimetria (3,4) e bioimpedância no início e no final do estudo, apenas nas pacientes admitidas após 1996, sendo que estas correspondem a 71% (n = 61) do total de pacientes estudadas. A análise da composição corporal foi feita utilizando-se o aparelho de bioimpedância (1,2) RJL 101-A e a medida do metabolismo de repouso foi mensurada através do calorímetro DELTA-TRAC.

O acompanhamento clínico foi feito por um mesmo observador, numa frequência quinzenal, durante doze semanas, período no qual as pacientes foram interrogadas sobre reações adversas; foi checada a aderência à dieta e ao medicamento (por contagem de cápsulas utilizadas, tendo sido retiradas do estudo as pacientes que não utilizaram pelo menos 75% da medicação) e registrado peso, pressão arterial, frequência cardíaca, além de outras alterações no exame físico.

As pacientes foram aleatoriamente distribuídas em cinco grupos para receber, respectivamente, as seguintes medicações: placebo, ioimbina 24mg/dia, triiodotironina (T3) 75mcg/dia, associação de aminofilina 300mg/dia com efedrina 75mg/dia e fenilpropranolamina (FPA) 75mg/dia; a administração desta posologia total foi fracionada em três tomadas ao dia, trinta minutos antes das refeições.

Todas as pacientes receberam informações sobre o protocolo de estudo e deram seu consentimento informado por escrito.

Análise estatística: inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis contínuas, esta análise foi feita através da observação dos valores mínimos e máximos e do cálculo de médias, desvios-padrão e medianas. Para as variáveis classificatórias, calculou-se frequências absolutas e relativas.

A comparação das médias dos grupos que utilizaram as diferentes fórmulas foi realizada utilizando-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. As comparações múltiplas foram realizadas através do teste de Dunn. A comparação entre as proporções foi avaliada através do teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher (22).

O nível de significância usado para os testes foi de 5%.

RESULTADOS

Das pacientes que foram selecionadas para entrada no estudo, 103 entraram na fase de randomização duplo-cego. Destas, 8 foram retiradas do protocolo pela baixa aderência às orientações ou falta às consultas (4 do grupo ioimbina, 2 do grupo placebo, 1 do grupo aminofilina/efedrina e 1 do grupo FPA), 2 pacientes abandonaram o protocolo por considerarem a medicação ineficiente (1 do grupo placebo e 1 do grupo aminofilina/efedrina) e 8 pacientes abandonaram o estudo em decorrência dos efeitos colaterais (tabela 1).

Todos os grupos estudados apresentaram perda de peso, quando comparamos peso inicial e final dentro do mesmo grupo de droga. A figura 1 ilustra o padrão de perda ponderal média em cada grupo tratado. Uma perda de peso média significativamente

maior ocorreu no grupo tratado com FPA, quando comparado ao grupo placebo, sendo que 76,5% das pacientes deste grupo apresentaram perda de peso > 5% do peso inicial durante o estudo (tabelas 3 e 4).

Consequentemente, para todas as fórmulas, a alteração do IMC (índice de massa corpórea) inicial em relação ao final também foi significativa (figura 2 e tabela 5).

Nos cinco grupos analisados, houve perda de massa magra e de massa adiposa em números absolutos. Analisando-se a variável massa magra, houve tendência à conservação da mesma em todos os grupos, inclusive no grupo T3 (tabela 6).

Quanto à porcentagem de massa gorda e ao peso de massa gorda (kg), todos os grupos apresentaram redução significativa das médias do momento inicial para o momento final ($p = 0,0001$), sendo que aparentemente a T3 e a FPA diminuíram de um modo mais relevante o peso de massa gorda, não havendo, no entanto, significância estatística (tabela 6).

Na avaliação obtida pelos dados da calorimetria, quanto ao gasto energético (kcal) inicial em relação ao final não houve diferença significativa entre os grupos tanto no momento inicial quanto no momento final ($p = 0,1099$), e também não houve diferença significativa das médias do momento inicial para o momento final ($p = 0,3667$) para todos os grupos. Analisando-se a variável DMB (diferença da taxa metabólica basal, em

Tabela 1. Distribuição dos efeitos colaterais das pacientes que abandonaram o protocolo.

	Ioimbina	T3	Placebo	Aminofilina/ efedrina	Fenilpropranolamina
Pacientes retiradas devido à reações adversas	1 (aumento da PA)	1 (tremores e aumento do apetite) 1 (cefaléia)	0	1 (náuseas) 1 (obstipação, cefaléia e taquicardia) 1 (ansiedade)	1 (insônia) 1 (dispnéia)

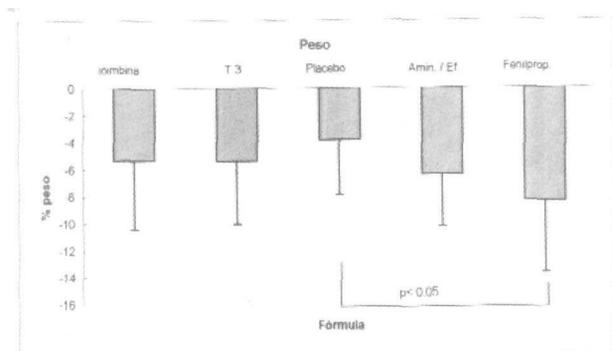


Figura 1. Padrão de perda ponderal média em cada grupo.

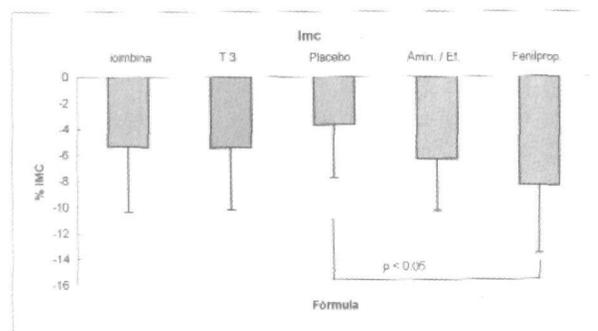


Figura 2. Variação do IMC.

Tabela 2. Descritiva geral da amostra (valores em médias e variação entre parênteses).

	Ioimbina	T3	Placebo	Aminofilina/ efedrina	Fenilpropano- lamina
Nº. de pacientes	17	17	17	17	17
Idade	37,9 (21-53)	33,4 (18-51)	39,1 (18-54)	35,3 (18-57)	37,2 (18-54)
Peso inicial (kg)	89,9	85,0	86,0	87,2	84,4
Peso final (kg)	85,1	80,3	82,7	81,6	77,3
IMC inicial (kg/m ²)	35,9	33,8	35,1	34,5	34,6
IMC final (kg/m ²)	34,0	32,	33,8	32,3	31,7
Massa magra inicial (%)	57,3	58,9	59,9	59,7	59,1
Massa magra final (%)	60,8	62,1	61,0	60,6	63,0
Peso massa magra inicial (kg)	52,0	50,6	52,4	53,2	49,3
Peso massa magra final (kg)	52,3	50,1	50,9	50,4	47,8
Massa gorda inicial (%)	42,7	40,4	40,1	40,3	40,9
Massa gorda final (%)	39,2	37,9	39,0	39,8	37,0
Peso massa gorda inicial (kg)	38,2	37,5	35,3	36,4	34,4
Peso massa gorda final (kg)	34,3	31,2	33,4	33,6	28,6
Calorimetria inicial (gasto energético inicial em kcal)	1609,2	1527,5	1458,3	1450,0	1463,8
Calorimetria final (gasto energético final em kcal)	1631,5	1575,0	1455,8	1470,8	1461,2
Diferença taxa metabólica basal inicial (%)	-1,08	-0,60	-8,45	-10,64	-5,53
Diferença taxa metabólica basal final (%)	1,46	0,70	-6,09	-6,09	-3,67

Tabela 3. D% médio de perda de peso (kg).

	Média	DP	mediana	mínimo	máximo
Ioimbina	-5,32	5,05	-4,24	-17,85	2,86
T3	-5,41	4,63	-4,54	-17,89	1,20
Placebo	-3,86	4,01	-2,46	-13,37	2,94
Aminofilina/efedrina	-6,39	3,83	-6,54	-14,29	1,52
Fenilpropanolamina	-8,39	5,29	-7,87	-19,63	-0,82

Tabela 4. Pacientes com perda de peso maior ou ≤ a 5%.

	Ioimbina	T3	Placebo	Aminofilina/efedrina	Fenilpropanolamina
Perda de peso > 5%	6 pacientes 35,3%	8 pacientes 47,1%	5 pacientes 29,4%	10 pacientes 58,8%	13 pacientes 76,5%
Perda de peso ≤ 5%	11 pacientes 64,7%	9 pacientes 52,9%	12 pacientes 70,6%	7 pacientes 41,2%	4 pacientes 23,5%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

%), também não houve diferença significativa entre os grupos (tabela 7).

A análise dos efeitos colaterais mostra que os grupos ioimbina e aminofilina/efedrina apresentaram maior número de efeitos colaterais em comparação aos outros medicamentos, sem alcançar significância estatística ($p = 0,09$). Os eventos colaterais considerados foram os seguintes: aumento de pressão arterial, tontura, taquicardia, tremores, aumento da sudorese, alteração do sono, cefaléia, irritabilidade, nervosismo, depressão, alteração

de paladar, náuseas, boca seca, pirose, epigastralgia, dores abdominais, diarreia, obstipação, aumento ou diminuição da fome ou compulsão por doces, cansaço, prurido e alterações em relação à diurese.

DISCUSSÃO

Alguns estudos vêm tentando demonstrar a utilidade do uso dos medicamentos calorigênicos no tratamento da obesidade. Neste estudo, visamos comparar a

Tabela 5. Diferença entre IMC inicial e final (kg/m²).

	Média	DP	Mínimo	Máximo
Ioimbina				
IMC inicial	35,91	3,41	30,80	40,70
IMC final	34,01	3,92	26,90	39,30
T3				
IMC inicial	33,78	3,45	28,50	39,00
IMC final	31,96	3,78	23,40	37,80
Placebo				
IMC inicial	35,09	3,11	28,20	39,50
IMC final	33,80	3,49	27,00	38,90
Aminofilina/efedrina				
IMC inicial	34,47	2,67	29,90	38,70
IMC final	32,31	3,26	28,00	38,60
Fenilpropanolamina				
IMC inicial	34,59	4,33	29,90	46,80
IMC final	31,69	4,54	25,30	46,00

eficácia e segurança das medicações calorigênicas mais estudadas, entre elas, ioimbina, hormônio tireoidiano (T3), a combinação de aminofilina com efedrina e fenilpropanolamina (FPA). Esta abordagem, de acordo com nosso conhecimento, nunca foi publicada na literatura.

Ressaltamos que o uso de hormônios tireoidianos não está indicado no tratamento da obesidade comum, sem hipotireoidismo. Foram incluídos neste estudo, pela sua importância histórica, como termogênicos e pelo fato de que ainda atualmente alguns autores defendem sua administração para prevenir a queda dos níveis de T3 que ocorre em geral em dietas pobres em carboidratos, porém acredita-se que isto possa gerar um aumento do catabolismo protéico, perda de massa óssea e aumento de risco cardiovascular (5,6). Em nosso estudo, observamos que a perda

Tabela 6. Perda de peso de massa magra e massa gorda (em kg e %). Valores representam média ± DP, mediana (em itálico) e variação (entre parênteses).

	Ioimbina	T3	Placebo	Aminofilina/efedrina	Fenilpropanolamina
Perda de peso de massa magra (kg)	0,76 ± 7,98 <i>-1,94</i> (-7,56 a 17,58)	-0,49 ± 8,40 <i>-3,08</i> (-6,12 a 26,23)	-2,13 ± 6,73 <i>-0,91</i> (-14,53 a 8,81)	-5,36 ± 4,90 <i>-4,41</i> (-15,57 a 0,37)	-2,51 ± 6,07 <i>-3,15</i> (-14,52 a 6,70)
Perda de peso de massa magra (%)	6,41 ± 10,76 <i>2,72</i> (-3,33 a 35,29)	5,80 ± 7,48 <i>3,13</i> (-1,82 a 24,53)	1,97 ± 6,84 <i>1,88</i> (-12,90 a 10,53)	1,61 ± 4,49 <i>1,77</i> (-9,52 a 7,94)	6,90 ± 8,23 <i>5,26</i> (-6,15 a 25,86)
Perda de peso de massa gorda (kg)	-10,15 ± 11,25 <i>-7,19</i> (-36,90 a 2,95)	-14,61 ± 15,29 <i>-10,32</i> (-55,52 a 1,39)	-6,04 ± 12,32 <i>-3,90</i> (-20,58 a 21,23)	-7,38 ± 6,61 <i>-9,40</i> (-15,31 a 5,32)	-16,01 ± 14,04 <i>-13,27</i> (-45,64 a 2,07)
Perda de peso de massa gorda (%)	-7,32 ± 12,11 <i>-3,27</i> (-36,73 a 5,88)	-6,31 ± 6,79 <i>-5,59</i> (-21,43 a 2,22)	-2,40 ± 10,70 <i>-2,22</i> (-13,95 a 21,05)	-1,24 ± 6,44 <i>-2,47</i> (-7,89 a 16,22)	-8,99 ± 11,66 <i>-7,32</i> (-35,71 a 11,43)

Tabela 7. Variação de gasto energético inicial e final (Kcal) e diferença de taxa metabólica basal inicial e final (%). Valores representam média ± DP, mediana (em itálico) e variação (entre parênteses).

	Ioimbina	T3	Placebo	Aminofilina/efedrina	Fenilpropanolamina
Variação de gasto energético inicial e final (kcal)	1,26 ± 10,05 <i>1,81</i> (-18,90 a 16,49)	3,38 ± 10,83 <i>0,36</i> (-10,43 a 26,16)	-0,95 ± 9,90 <i>1,10</i> (-14,94 a 18,58)	1,21 ± 7,30 <i>2,24</i> (-11,90 a 15,89)	-0,07 ± 10,18 <i>0</i> (-16,41 a 18,71)
Diferença de taxa metabólica basal inicial e final (%)	15,05 ± 188,47 <i>0</i> (-188,89 a 550,00)	40000041 ± 126491092 <i>6,49</i> (-288,89 a 400000000)	-127272764 ± 422115870 <i>-56,25</i> (-1,49 a 166,67)	-42,00 ± 72,01 <i>-40,00</i> (-150,00 a 71,43)	-8,36 ± 91,57 <i>-25,00</i> (-100,00 a 200,00)

de peso obtida com o uso de T3 não foi significativamente maior em relação ao placebo, contudo não se constatou perda de porcentagem de massa magra ou peso de massa magra conforme descrito em alguns estudos clínicos prévios.

Ahlquist verificou, em 1980, que a adrenalina e a noradrenalina estimulavam dois tipos de receptores adrenérgicos, α e β (7). Outros agentes simpatomiméticos, como a efedrina e a FPA causam uma estimulação não seletiva do sistema nervoso simpático, gerando um aumento da termogênese (8-11,15).

A efedrina, em estudos com mulheres obesas, na dose de 60mg por dia por 12 semanas, elevou o gasto energético basal de 7% para 11% e, na dose de 150mg por dia por um mês, levou a uma perda de peso significativamente maior quando comparada ao placebo ($-2,41 \pm 0,61\text{kg}$ vs. $-0,64 \pm 0,50\text{kg}$; $p < 0,05$) (12).

Quanto às metil-xantinas (caféina, teofilina, aminofilina, teobromina, etc.) e/ou aspirina quando combinadas com efedrina, provocam uma potencialização da termogênese, resultando em manutenção da perda de peso e permitindo o uso de doses menores de efedrina. O mecanismo de potencialização da ação da efedrina pela aspirina e caféina parece ser o aumento da duração da atividade da noradrenalina. A efedrina estimula a secreção de noradrenalina pelas terminações nervosas simpáticas, enquanto a atividade da noradrenalina é diminuída por adenosina e prostaglandinas, cujos efeitos são inibidos, respectivamente, pela caféina e aspirina. Além disso, a caféina inibe a fosfodiesterase, responsável pela metabolização do AMP cíclico, aumentando ainda mais a ação da noradrenalina (13).

Utilizando-se a associação de efedrina (22mg), caféina (20mg) e aminofilina (50mg) em 30 pacientes em estudo duplo-cego randomizado contra placebo, obteve-se perda de peso maior ($p < 0,05$) no grupo de pacientes que recebeu a associação (14,15).

Os resultados dos estudos que avaliam a eficácia da FPA em programas de redução de peso em associação à dieta hipocalórica são bastante controversos. Estudos pré-clínicos em ratos e primatas não humanos, inicialmente, indicaram associação da FPA à supressão de apetite e perda de peso. Uma metanálise realizada em 1992 mostrou que a FPA, na dose de 75mg por dia, promove perda de peso significativamente maior quando comparada com placebo e é relativamente segura, com efeitos colaterais leves que cessam com a suspensão da medicação, além de ser desprovida de potencial de abuso (16).

Schteingart também demonstrou a efetividade da FPA no manejo da obesidade moderada,

com uma perda ponderal maior no grupo tratado com FPA em relação ao grupo placebo ($p = 0,01$), sendo que não houve relato de maior efeito anorético no grupo tratado com FPA, nem diferença significativa entre os grupos quanto aos níveis de pressão arterial, frequência cardíaca ou outras queixas subjetivas (17).

Rushing et al. (1997) avaliou os efeitos da FPA sobre a taxa metabólica basal em uma população de 20 homens saudáveis de peso normal, com idade variando entre 18 e 29 anos, sendo que metade dos pacientes recebeu FPA de liberação imediata, na dose de 75mg e metade recebeu placebo. Após esta administração, constatou-se aumento dos níveis pressóricos, sem ocorrer mudança significativa no gasto energético basal ou no coeficiente respiratório, o que sugere que a FPA não contribuiria para a perda de peso (18).

A segurança desta medicação tem sido amplamente enfocada e os dados também são bastante diversos. Silvermann et al. (1980) descreveu efeitos colaterais mínimos com o uso deste medicamento administrado por via oral. Contudo, uma série de relatos da Austrália, Inglaterra, Suécia e EUA demonstraram aumento da pressão arterial com esta medicação e, embora alguns autores advoguem que este efeito esteja relacionado a uma dose excessiva, já foram descritos casos de elevação de PA com doses tão baixas quanto 50mg/dia. Além disso, vários trabalhos mostram o efeito hipertensivo da FPA, quando seu uso é associado com caféina (19,20).

A ioimbina é o protótipo de antagonista de α_2 -receptores, promovendo um aumento da atividade do sistema nervoso simpático (SNS), com uma mobilização de gordura mais eficaz e sem efeitos significativos sobre o sistema cardiovascular. A principal função dos receptores adrenérgicos do adipócito é controlar a atividade da lipase hormônio-sensível e regular o processo de lipólise. A ativação do receptor α_2 adrenérgico leva à inibição da adenilciclase e da produção de AMP cíclico pela ativação de uma proteína G inibitória (G_1). O nível intracelular de AMP cíclico controla a ativação da proteína - cinase A que regula a fosforilação e ativação da lipase, que por sua vez promove a lipólise. O bloqueio dos receptores α_2 adrenérgico nas células adiposas *in vitro* promove aumento da lipólise induzida por catecolaminas.

Em humanos, há poucos estudos testando sua efetividade, sendo que Kucio et al. (1991) mostrou um aumento significativo da perda de peso em relação ao placebo em 24 mulheres obesas, num estudo randomizado, duplo-cego, em associação à dieta

hipocalórica, num período de três semanas, onde a análise da calorimetria demonstrou que não houve diminuição do gasto energético basal e a atividade do SNS avaliada por dosagem de concentração sérica de noradrenalina ficou mantida (21).

Nosso estudo aponta a FPA como medicamento mais eficaz em relação à perda ponderal, contudo, não podemos associar a sua eficiência a um maior efeito termogênico. Além disso, quando avaliamos a perda de massa gorda, não observamos diferença significativa entre os cinco grupos e, por outro lado, também não constatamos uma perda preferencial de massa magra com o uso de T3.

CONCLUSÃO

Concluimos pelos dados obtidos em nosso estudo, que a FPA pode ser considerada a melhor droga entre os medicamentos calorigênicos estudados, pelo menos no tocante à perda de peso; mas devemos aventar outro mecanismo de ação para explicar sua eficiência, já que não se constatou aumento da termogênese basal avaliada pela calorimetria. Por outro lado, se aceitarmos o fato de que em vigência de uma dieta hipocalórica, a queda na taxa de metabolismo basal é inevitável, podemos constatar o benefício do uso destes medicamentos, em especial a FPA, como instrumento para manutenção da perda de peso. Entre as possíveis hipóteses para explicar o melhor efeito da FPA quando comparada às outras drogas, podemos apontar um maior efeito anorético, conforme já foi demonstrado em estudos anteriores, o que não foi estritamente avaliado em nosso acompanhamento ou ainda um maior efeito na termogênese induzida pela dieta ou pelo exercício físico.

No tocante à perda de peso de massa gorda, não se nota diferença significativa entre os cinco grupos, assim como não observamos uma perda preferencial de massa magra com o uso de T3, como relatado na literatura.

Finalmente, nossos dados permitem sugerir que, como os medicamentos calorigênicos não são isentos de efeitos colaterais, seu uso deve ser judicioso, especialmente em idosos e em pacientes com distúrbios cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

1. Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk WW, Lykken GI. Assessment of fat free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr* 1985;41:810-7.
2. Segal KR, Gutin B, Presta E, Wang J, Van Itallie T. Estimation of human body composition by electrical impedance methods: a comparative study. *J Appl Physiol* 1985;58(5):1565-71.
3. Ferrannini E. The theoretical bases of indirect calorimetry: a review. *Metabolism* 1988;37:287-301.
4. McNeill G, Cox MD, Rivers JPU. The oxylog oxygen consumption meter: a portable device for measurement of energy expenditure. *Am J Clin Nutr* 1987;45:1415-9.
5. Kaptein EM, Fisler J, Duda MJ, Nicoloff JT, Drenick EJ. Relationship between the changes in serum thyroid hormone levels and protein status during prolonged protein supplemented caloric deprivation. *Clin Endocrinol* 1985;22:1-15.
6. Rozen R, Abraham G, Falcou R, Apfelbaum M. Effects of a "physiological" dose of triiodothyronine on obese subjects during a protein sparing diet. *Int J Obes* 1986;10:303-12.
7. Ahlquist RP. Historical perspective: Classification of adrenoceptors. *J Auton Pharmacol* 1980;1:101-7.
8. Astrup A, Toubro S, Christensen NJ, Quaade F. Pharmacology of thermogenic drugs. *Am J Clin Nutr* 1992;55:1246-8.
9. Liu YL, Toubro S, Astrup A, Stock MJ. Contribution of beta 3-adrenoceptor activation to ephedrine-induced thermogenesis in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19:678-85.
10. Dvorak R, Starling RD, Calles-Escandon J, Sims EA, Poehlman ET. Drug therapy for obesity in the elderly. *Drugs Aging* 1997;11(5):338-51.
11. Halpern A, Mancini MC. Tratamento farmacológico da obesidade: Drogas termogênicas. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1996;40:224-7.
12. Pasquall R, Cesari MP, Melchionda N, Stefanini C, Raitano A, Labo G. Does ephedrine promote weight loss in low-energy-adapted obese women? *Int J Obes* 1987;11:163-8.
13. Horton TJ, Geissler CA. Post-prandial thermogenesis with ephedrine, caffeine and aspirin in lean pre-disposed obese and obese women. *Int J Obes* 1996;20:91-7.
14. Mancini MC, Marsiaj HI, Hakoyama MM, Quantal IA, Correa NC, Halpern A. Ephedrine, caffeine and aminophylline preparation: an alternative in the treatment of obesity. *Int J Obes* 1990;14(suppl 2):141.
15. Molnar D. Effects of ephedrine and aminophylline on resting energy expenditure in obese adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993;17(1):49-52.
16. Greenway FL. Clinical studies with phenylpropranolamine: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;55(1):203-5.
17. Schteingart D. Effectiveness of phenylpropranolamine in the management of moderate obesity. *Int J Obes* 1992;16:487-93.
18. Rushing PA, Winders SE, Watson SL, Klesges RC. Acute administration of phenylpropranolamine fails to affect resting energy expenditure in men of normal weight. *Obes Res* 1997;5:470-3.

19. Brown NJ, Ryder D, Branch RA. A pharmacodynamic interaction between caffeine and phenylpropanolamine. **Clin Pharmacol Ther** 1991;50(4):363-71.
20. Lake CR, Rosemberg D, Quirk R. Phenylpropanolamine and caffeine use among diet center clients. **Int J Obes** 1990;14(7):575-82.
21. Kucio C, Jonderko K, Pliskorka D. Does yohimbine act as a slimming drug? **Isr J Med Sci** 1991;27(10):550-6.
22. Rosner B. **Fundamentals of Biostatistics**. Boston, PWS Publishers, 2nd ed., 1986.

Endereço para correspondência:

Alessandra Rascovski
Departamento de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da FMUSP
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar S/N, 8º andar
Prédio dos Ambulatórios - Secretaria da Endocrinologia
Fax: 814-9491