

Avaliação do Efeito da Sibutramina Sobre a Saciedade por Escala Visual Analógica em Adolescentes Obesos

Lívia L. Corrêa
Monique W. Platt
Lucia Carraro
Rodrigo O. Moreira
Raul Faria Júnior
Amélio F. Godoy-Matos
Ricardo M.R. Meirelles
Luiz César Póvoa
José C. Appolinário
Walmir F. Coutinho

Grupo de Obesidade e Transtornos Alimentares (LLC, MWP, ROM, RFJ, RMR, LCP, JCA, WFC), Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia / Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IEDE/IPUB) e Serviço de Nutrologia e Metabolgia (LC, AFGM), Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia, Rio de Janeiro, RJ.

Recebido em 21/06/04
Revisado em 31/08/04
Aceito em 04/10/04

RESUMO

Inicialmente empregadas para mensuração de sintomas álgicos, as escalas visuais analógicas (EVAs) podem ser também um instrumento útil para avaliação da saciedade. O agente antiobesidade sibutramina, ao contrário dos anorexígenos, parece exercer seu efeito de redução de ingestão alimentar principalmente por estímulo da saciedade. Com o objetivo de avaliar o efeito da sibutramina sobre a saciedade, utilizamos uma EVA em adolescentes obesos que participaram de um estudo duplo-cego randomizado, comparando sibutramina 10mg com placebo. Cada paciente recebeu 13 escalas para serem preenchidas em intervalos de uma hora, num único dia, das 9 às 21h. Uma dieta com déficit de 500kcal diárias foi dividida em 3 refeições, com horários previamente estipulados: 9:30h, 12:30h, 18:30h. A partir da pontuação obtida em cada uma das escalas, construiu-se um gráfico de linha representativo da pontuação média de saciedade ao longo do dia. Comparando-se a área sob a curva dos 2 grupos, encontramos 4.609 ± 1.309 para o grupo tratado com sibutramina e 4.141 ± 1.432 para o grupo placebo ($p = NS$). Desta forma, a sibutramina não parece apresentar efeito sobre a saciedade de adolescentes obesos, pelo menos quando avaliado através de uma EVA. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/2:286-290)

Descritores: Sibutramina; Saciedade; Escala visual analógica; Obesidade; Adolescentes

ABSTRACT

Evaluation of the Sibutramine Effect on Satiety With a Visual Analogue Scale in Obese Adolescents.

Initially used to measure algic symptoms, visual analogue scales (VAS) can also be useful for the evaluation of satiety. The antiobesity agent sibutramine, unlike anorectic agents, decreases food intake mainly by stimulating satiety. To evaluate the effect of sibutramine on satiety, we used a VAS in obese adolescents participating in a double-blind, randomized trial comparing 10mg of sibutramine to placebo. Each patient received 13 scales to be checked at hourly intervals, in a single day, from 9am to 9pm. A 500kcal deficit diet was divided into 3 meals, with previously fixed times: 9:30h, 12:30h, 18:30h. Using the scores obtained from each scale, a line graph was designed to represent the average satiety score throughout the day. Comparing the area under the curve for the 2 groups, we found $4,609 \pm 1,309$ for the group treated with sibutramine and $4,141 \pm 1,432$ for the placebo group, not reaching statistical significance ($p = NS$). Therefore, sibutramine does not seem to have an effect on satiety of obese adolescents, at least when satiety is evaluated by a VAS. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/2:286-290)

Keywords: Sibutramine; Satiety; Visual analogue scale; Obesity; Adolescents

A OBESIDADE É UMA DOENÇA CRÔNICA, multifatorial, e atualmente representa um dos maiores desafios de saúde pública em todo o mundo (1). À medida que se consegue erradicar a miséria entre as camadas mais pobres da população brasileira, a obesidade desponta como um problema mais freqüente e mais grave que a desnutrição. A obesidade, neste caso, é conseqüência de um fenômeno descrito como de transição nutricional (2,3), que é a mudança de hábitos alimentares, de uma alimentação rica em cereais para uma rica em gorduras. Nos Estados Unidos, a prevalência da obesidade infanto-juvenil é de 25%, demonstrando um aumento de 40% nos últimos 16 anos (4). No Brasil, a prevalência de obesidade é de 14%. Entretanto, houve um crescimento proporcionalmente maior do que nos Estados Unidos nos últimos anos (4). A importância de se tratar o mais precocemente possível este problema consiste no fato de que são graves as suas conseqüências, tais como inadaptação psicossocial, hipertensão arterial, intolerância à glicose e alteração dos lipídeos plasmáticos, favorecendo a aterogênese e a ocorrência de doenças cardiovasculares no decorrer da vida (5-10). A obesidade também pode predispor a doenças respiratórias, como apnéia do sono, com conseqüente hipoxemia crônica e hipertensão pulmonar, problemas ortopédicos e puberdade precoce (11,12). Um programa completo de tratamento da obesidade na adolescência inclui aumento da atividade física, orientação dietética individual e familiar, modificação comportamental e suporte emocional (13-15). Estas estratégias, no entanto, são freqüentemente insuficientes para tratar adequadamente a obesidade infanto-juvenil, tornando-se necessário o tratamento farmacológico para auxiliar a implementação das mudanças de estilo de vida.

Atualmente, inúmeros estudos controlados com placebo com um agente anti-obesidade, o cloridrato de sibutramina, têm demonstrado tratar-se de uma medicação eficaz e segura no tratamento da obesidade em adultos (16-21). Trata-se de um inibidor da recaptação de serotonina (5-hidroxitriptamina) e noradrenalina. Sua habilidade em reduzir o peso corporal, diminuindo a ingestão de alimentos, parece dever-se principalmente à sua ação sobre a saciedade (22-24). Berkowitz e cols. (25) demonstraram recentemente que a sibutramina também parece ser segura e eficaz no tratamento de adolescentes obesos.

Para avaliação da saciedade, alguns estudos têm demonstrado a utilidade da Escala Visual Analógica (EVA), que permite uma avaliação objetiva de uma sensação subjetiva (26-28). Inicialmente usadas para mensuração da dor, as escalas de avaliação podem ser uní ou multidimensionais. Escalas unidimensionais

avaliam somente uma das dimensões da experiência dolorosa e, dentre as mais usadas, destacam-se a Escala Visual Numérica (EVN) e a Escala Visual Analógica (EVA). Na primeira delas, o doente é informado sobre a necessidade de classificar sua dor em notas que variam de 0 a 10, de acordo com a intensidade da sensação. Nota zero corresponderia à ausência de dor, enquanto nota 10 à maior intensidade já imaginável.

A EVA submete ao doente uma linha não graduada cujas extremidades correspondem a: ausência de dor, em geral situada na extremidade inferior nas escalas verticais e à esquerda naquelas dispostas horizontalmente e a pior dor imaginável, nas extremidades opostas conforme o exemplo abaixo:

Ausência de dor ————— Pior dor imaginável

A utilização da EVA para avaliação da saciedade segue os mesmos princípios da avaliação da dor. É um instrumento de grande utilidade, pois é de fácil aplicabilidade e adequa-se ao nível de compreensão do paciente. O objetivo deste trabalho é avaliar os efeitos da sibutramina na saciedade através da utilização de uma Escala Visual Analógica.

PACIENTES E MÉTODOS

Os adolescentes recrutados para o estudo faziam parte de uma pesquisa intitulada: "Tratamento da obesidade em adolescentes com a sibutramina: um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo", que foi realizada no Ambulatório de Obesidade do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia (IEDE). O objetivo primário desta pesquisa era avaliar durante seis meses o efeito da sibutramina (10mg/dia) na perda de peso em adolescentes obesos, em combinação com restrição alimentar de 500kcal/dia e programa de exercícios. Foram selecionados 60 pacientes ambulatoriais, de ambos os sexos, com idade entre 14 e 18 anos incompletos, com idade óssea adulta e índice de massa corporal (IMC) entre 30 e 45 kg/m² para participar do estudo duplo-cego, randomizado, prospectivo, controlado com placebo, com período de *run-in* de 4 semanas e uma fase de tratamento de 24 semanas (29).

Foram excluídos do estudo pacientes que apresentavam as seguintes características: diabetes mellitus, doença endócrina predispondo à obesidade, hiperlipidemia grave (colesterol >300mg/dl ou triglicerídeos >500mg/dl), insuficiência renal ou hepática, glaucoma, hipertensão arterial descontrolada (pressão arterial diastólica supina >110mmHg), doença cardíaca,

história de depressão requerendo terapia medicamentosa, ou qualquer outra desordem neurológica ou psiquiátrica, perda de peso superior a 3kg nos últimos 12 meses, história prévia de bulimia ou anorexia nervosa, abuso de álcool ou drogas, participação concomitante em qualquer estudo clínico com sibutramina ou história de uso anterior da droga, uso concomitante, ou nos últimos 3 meses, de forma crônica e com posologia constante, de beta-bloqueadores, agonista beta, diuréticos (a menos que usados como anti-hipertensivos e a dose tenha permanecido constante por 3 semanas), anti-depressivos, neurolépticos, ciproheptadina, bromocriptina, ergotamina e derivados, atropina, hormônios tireoidianos (exceto para reposição hormonal, sob controle médico e doença compensada), esteróides sistêmicos (exceto no caso de reposição de hormônios sexuais), anorexígenos, drogas que interfiram com a motilidade gastrointestinal como anti-diarrêicos e anti-nauseantes, anticoagulantes, digitálicos, anti-parkinsonianos, drogas que interfiram com a atividade de aminas ou para tratamento de distúrbios psiquiátricos, cessação de tabagismo nos últimos 3 meses ou intenção de fazê-lo durante o período do estudo, infarto do miocárdio, implante de *by-pass* de artéria coronariana (CABG) ou angioplastia transluminal percutânea (PTCA) no prazo de 3 meses antes da triagem, doenças respiratórias, renais neurológicas, gastrointestinais ou endócrinas que possam ter impacto sobre os parâmetros de segurança do estudo ou dos pacientes, doença vascular periférica significativa, incluindo claudicação severa e úlcera de estase venosa, distúrbios psiquiátricos requerendo medicação que possa ter impacto sobre os requisitos do protocolo, gestantes e lactentes, paciente incapaz ou que não deseje cumprir os requisitos do protocolo, paciente que tenha recebido qualquer outra droga investigacional nos últimos 30 dias, antecedentes de cirurgia gastrointestinal com a finalidade de perda de peso, história de neoplasia nos últimos 5 anos com as seguintes exceções: carcinomas cutâneos de células escamosas ou de células basais que tenham sido tratados com sucesso ou mulheres que tenham apresentado neoplasia intra-epitelial cervical I, II ou III (neoplasia intra-epitelial do colo uterino) com tratamento bem sucedido com laser, biópsia em cone ou histerectomia com esfregaço normal no seguimento de controle e doença sistêmica significativa.

Na fase de tratamento, o adolescente era randomizado para placebo ou sibutramina de forma duplo cego. Neste período, 47 participantes da pesquisa receberam 13 folhas para serem preenchidas a intervalos horários, das 9 às 21 horas, cada uma delas com uma escala de 10cm disposta horizontalmente

com as palavras “pouco cheio” e “muito cheio” nas suas extremidades como no exemplo abaixo:

“pouco cheio” _____ “muito cheio”

Juntamente com as folhas, receberam também orientação verbal e por escrito de como preencher a escala adequadamente: esta era preenchida em um único dia escolhido pelo adolescente e devolvida para os pesquisadores na consulta seguinte. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido dos participantes e dos seus respectivos responsáveis. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP-IEDE)

No dia escolhido, a medicação (placebo ou sibutramina) foi tomada às 9 horas da manhã e as refeições foram feitas em suas próprias casas, conforme havia sido prescrita pelo nutricionista, consistindo em dieta com déficit energético de 500kcal/dia (30% de gordura, 50% de carboidrato e 20% de proteína). Foram estipulados horários para as refeições: 9h30 (café da manhã), 12h30 (almoço) e 18h30 (jantar). As folhas das 9, 12 e 18h foram preenchidas respectivamente antes do café, almoço e jantar e as das 10, 13 e 19h após estas refeições. Os adolescentes foram orientados a seguir de forma rigorosa os horários das refeições, bem como a não desempenhar nenhuma atividade física no dia da avaliação.

A distância da extremidade esquerda da EVA até a marca assinalada pelo paciente foi medida pelos pesquisadores. Este valor obtido em cada uma das 13 escalas podia variar de 0 a 10. O teste t de Student foi aplicado para avaliar a diferença entre as médias dos valores em cada hora, bem como as áreas sob a curva nos dois grupos.

RESULTADOS

As escalas foram entregues para 47 dos 60 participantes, já que 13 se recusaram a participar da pesquisa. Dezesete não as devolveram ou preencheram inadequadamente. Trinta adolescentes, 26 do sexo feminino e 4 do sexo masculino concluíram o presente estudo. Quinze fizeram uso de sibutramina e 15 de placebo.

A saciedade medida pela EVA foi calculada para cada um dos grupos através da área sob a curva. Não houve diferença estatisticamente significativa quando a área sob a curva do grupo que utilizou sibutramina (4.609 ± 1.309) foi comparada com o grupo placebo (4.141 ± 1.432). Também foram calculadas as médias dos valores obtidos, em cada hora, nos 2 grupos (grá-

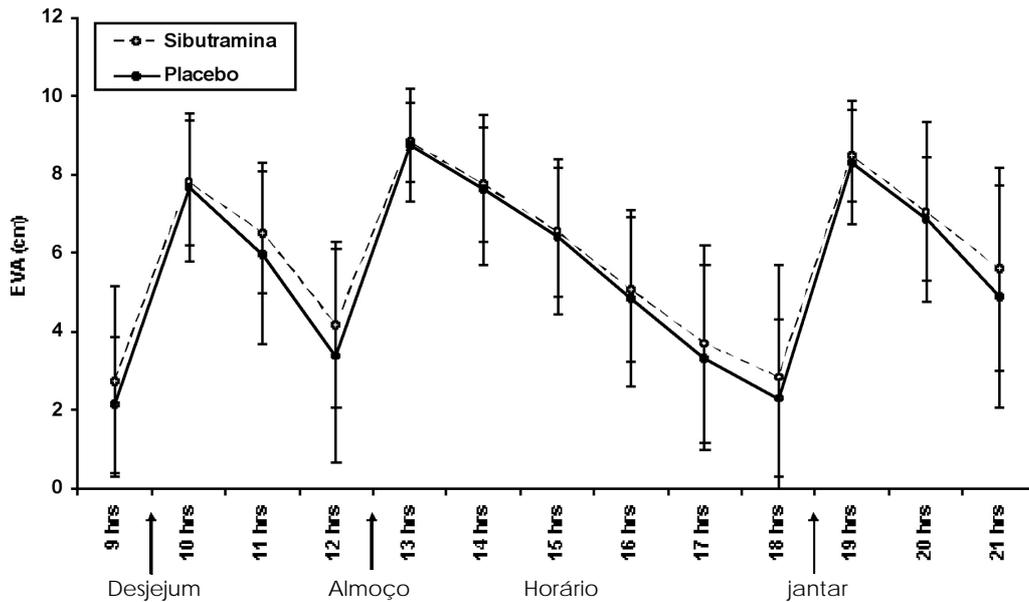


Gráfico 1. Médias dos valores nos horários. p= ns.

fico 1). Embora as médias dos pacientes que fizeram uso de sibutramina tenham tido uma tendência a ser maior em todos os horários, esta diferença não foi estatisticamente significativa. Apesar de a saciedade demonstrar uma tendência a ser maior nos pacientes usando sibutramina, não houve uma diferença significativa entre os dois grupos.

DISCUSSÃO

Flint e cols. (28), assim como Anne e cols. (26), estudaram a validade e reprodutibilidade da EVA na avaliação da saciedade. A validade foi avaliada através da correlação entre o grau da saciedade evidenciado na escala com a quantidade de energia ingerida subsequentemente. Os resultados obtidos pelos estudos, entretanto, foram contraditórios (26). A maioria, contudo, concorda que num segundo dia de teste, provavelmente por uma maior familiarização com a escala, a correlação tende a ser maior (28). Sua utilidade, porém, é de difícil determinação, pois não existe uma medida objetiva de avaliação da saciedade para ser comparada à EVA.

A EVA tem sua reprodutibilidade aceita para avaliação da dor. Estes resultados, porém, não podem ser extrapolados para a saciedade (26). Nos poucos trabalhos que utilizaram a escala na avaliação da saciedade sua reprodutibilidade foi baixa, por se tratar de uma sensação subjetiva que pode ser influenciada, por exemplo, pelo período do ciclo menstrual da mulher (28).

Em um estudo inglês randomizado e duplo cego, 32 pacientes utilizando sibutramina (15mg/dia) ou placebo tiveram a saciedade avaliada através de EVA, na linha de base e com 8 semanas de tratamento. A escala era preenchida das 8 às 23 horas, de hora em hora. Foi evidenciada uma diminuição da fome e aumento da saciação e da saciedade no grupo que usou sibutramina (27).

No presente estudo, apesar da média de pontuações para saciedade demonstrar uma tendência a ser maior nos pacientes usando sibutramina, como demonstrado no gráfico 2, não houve uma diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos. Este achado provavelmente deveu-se ao pequeno número de adolescentes envolvidos. Entretanto, houve uma homogeneidade na distribuição dos valores em todos os grupos, com picos após as refeições e nadir no pré-prandial. Nos pacientes usando sibutramina, o gráfico parece sugerir uma tendência a um menor declínio da saciedade no período que antecedeu as refeições, apesar de não ter sido atingida significância estatística.

Em resumo, a avaliação da saciedade em adolescentes obesos não se mostrou alterada pelo tratamento com sibutramina, pelo menos quando avaliada com a utilização de uma EVA. Entretanto, novas pesquisas, com um maior número de pacientes, assim como estudos longitudinais, comparando a saciedade antes e após o tratamento medicamentoso, são necessários para melhor validação das EVAs na avaliação da saciedade e saciação em pacientes obesos em tratamento para redução ponderal.

REFERÊNCIAS

1. Visscher TS, Seidell JC. The public health impact of obesity. **Ann Rev Public Health** 2001;22:355-7.
2. Coutinho WF. Consenso Latino-Americano em Obesidade. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1999;43:21-67.
3. Monteiro CA, Mondini L, Medeiros AL, Popkin BM. The nutrition transition in Brazil. **Eur J of Clin Nutrition** 1995;49:105-13.
4. Wang Y, Monteiro C, Popkin BM. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China and Russia. **Am J Clin Nutr** 2002;75(6):971-7.
5. Mossberg H. 40-year follow-up of overweight children. **Lancet** 1989;2:491-3.
6. Rocchini AP. Blood pressure in obese adolescents. **Pediatrics** 1988;82:16.
7. Must A. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. **N Engl J Med** 1992;327:1350-5.
8. Smoak CG, Burke GI, Webber LS, Harsha DW, Srinivasan SR, Beresnon GS. Relation of obesity to clustering of cardiovascular disease risk factors in children and young adults. **Am J Epidemiol** 1987;125:364-72.
9. Baumgarten RN, Siervogel RM, Chumlea WC, Roche AF. Associations between plasma lipoprotein cholesterol, adiposity, and adipose tissue distribution during adolescents. **Int J Obes** 1989;13:31-41.
10. Freedman DS, Burke GL, Harsha DW. Relationship of changes in obesity to serum lipid and lipoprotein changes in childhood and adolescence. **JAMA** 1985;254:515-20.
11. Fung KP, Lau SP, Chow OKW, Lee J, Wong TW. Effects of overweight on lung function. **Arch Dis Child** 1990;65:512-5.
12. Cole TJ. Weight/height P compared to weight/height² for assessing adiposity in childhood: influence of age and bone age on p during puberty. **Ann Hum Biol** 1986;13:433-51.
13. Epstein LH, Wing RR, Penner B, Kress MJ, Koeske R. The effect of controlled exercise on weight loss in obese children. **J Pedriatic** 1985;107:358-61.
14. Franklin FA, Figuerva-Colon R, von Almen K, Schuftan C, Suskind RM. Comparison of two hipocaloric diets in obese children. **Am J Dis Child** 1993;147:160-6.
15. Flodmark CE, Ohlsson T, Ryden O, Sveger T. Prevention of progressive to severe obesity in a group of obese school children treated with family therapy. **Pediatrics** 1993;91:880-4.
16. Heal DJ, Aspley S, Prow MR. Sibutramine: a novel anti-obesity drug. A review of the pharmacological evidence to differentiate it from D-Amphetamine and D-Fenfluramine. **Int J Obes** 1998;22:518-20.
17. Hansen DL, Astrup A, Tonbro S. Predictors of weight loss and maintenance during 2 years treatment by sibutramine. **Int J Obes Relat Metab Disord** 2000;24 (suppl.1):170.
18. James WP, Astrup A, Finer N. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. **Lancet** 2000;356:2119-25.
19. Halpern A, Leite CC, Herszkowicz N. Evaluation of efficacy, reliability and tolerability of sibutramine in obese patients, with an echocardiographic study. **Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo** 2002;57:98-102.
20. Hansen D, Astrup A, Finer N. Predictors of weight loss and maintenance during 2 years of treatment by sibutramine in obesity. Results from the European multi center STORM trial. **Int J Obes Relat Metab Disord** 2001;25:496-501.
21. Fujioka K, Seaton TB, Rowe F, Jelinek CA, Raskin P, Lebovitz RE, et al. Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. **Diabetes Obes Metab** 2000;2:175-87.
22. Stock MJ. Sibutramine: a review of the pharmacology of a novel anti obesity agent. **Int J Obes Metab Disord** 1997;21:25-9.
23. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM. Sibutramine produces dose-related weight loss. **Obes Res** 1999;7:189-98.
24. Stricker A, Bulet C, Souquet AM. Sibutramine effects on feeding behaviour: a dose-dependence and micro-structural analysis. Abstract presented at a Satellite Symposium at the 7th International Congress of Obesity, Saint Adele, Quebec, August 1994:18-20.
25. Berkowitz RI, Wadden TA, Tereshakovec AM, Cronquist JL. Behavior therapy and sibutramine for the treatment of adolescent obesity. **JAMA** 2003;289:1805-12.
26. Raben A, Tagliabue A, Astrup A. The reproducibility of subjective appetite scores. **Br J Nutr** 1995;73:517-30.
27. Hansen DL, Toubro S, Sotck MJ, Astrup A. The effect of sibutramine on energy expenditure and appetite during chronic treatment without dietary restriction. **Int J Obes** 1999;23:1016-24.
28. Flint A, Raben A, Blundell JE, Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. **Int J Obes** 2000;24:38-48.
29. Godoy-Matos A, Carraro L, Vieira A, Oliveira J, Guedes EB, Mattos L, et al. Treatment of obese adolescents with sibutramine, a randomized, double-blind, controlled study. **J Clin Endocrinol Metab** (in press).

Endereço para correspondência:

Livia Lugarinho de Aguiar Corrêa
Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia
Grupo de Obesidade e Transtornos Alimentares
Rua Moncorvo Filho 90
20211-340 Rio de Janeiro, RJ
E-mail: liviacorrêa@aol.com