

RIMONABANTO: UM FÁRMACO ANTI-OBESIDADE?

RIMONABANT: DOES IT AN ANTI-OBESITY DRUG?

Raquel Villa¹

Magda Susana Perassolo²

Edna Sayuri Suyenaga³

RESUMO

A obesidade é uma condição clínica grave que necessita de tratamento adequado, o qual visa à manutenção de um peso saudável e redução dos riscos à saúde. Há várias opções de tratamento para a obesidade, a escolha deve ser baseada na gravidade do problema e na presença de complicações associadas. O novo fármaco descoberto, rimonabanto, é um antagonista seletivo de receptores canabinoides do tipo 1 e é o primeiro membro de uma nova classe de compostos que aponta o sistema endocanabinoide como envolvido no regulamento central e periférico da ingestão de alimentos e no sistema de recompensa. Esse fármaco foi lançado ao mercado em 2006 e já teve sua comercialização suspensa em outubro de 2008. O presente trabalho visa a demonstrar a utilização do rimonabanto, suas principais propriedades, os efeitos adversos, o mecanismo de ação, a administração e a dosagem recomendada e os motivos que levaram a uma suspensão temporária da comercialização desse fármaco. Foram utilizados artigos publicados referentes ao rimonabanto e à relação desse fármaco com obesidade, por meio de revisão sistemática nas bases de dados *Science Direct*, *Scielo PubMed*, *Medline*, *Lilacs* e consulta em livros e revistas especializadas, teses, monografias, entre outros, publicados no período de 2000 a 2014. Através dos estudos realizados, constatou-se que o fármaco pode auxiliar no tratamento da obesidade, porém, seus inúmeros efeitos adversos, dentre eles, a depressão, levaram à suspensão de sua comercialização no Brasil.

Palavras-chave: Rimonabanto. Acomplia. Síndrome metabólica. Obesidade. Sistema endocanabinoide.

ABSTRACT

The obesity is a grave clinical condition that needs adequate treatment, it aims for maintenance of a healthy weight and reduction of the risks to the health. There are several options of handling for the obesity, the choice should be based in the gravity of the problem and in the presence of complications associated. The new drug discovered, rimonabant is a selective antagonist of the cannabinoid receptor type 1, and is the first member of a new class of compounds that aims the system endocannabinoid, as involved in the central and peripheral regulation of food intake and the system of reward. This drug was

¹ Acadêmica do Curso de Farmácia da Universidade Feevale.

² Professora Doutora do Curso de Farmácia da Universidade Feevale. E-mail: magdaperassolo@feevale.br.

³ Professora Doutora do Curso de Farmácia da Universidade Feevale. suyenaga@feevale.br. E-mail: suyenaga@feevale.br.

launched to the market in 2006 and has had its trading suspended in October 2008. The present work is going to show the utilization of the rimonabant, its main properties, adverse effects, mechanism of action, administration and dosage recommended and the reasons that led to a temporary suspension of the marketing of this drug. Published articles concerning rimonabant and its relation with obesity was obtained through systematic review in the databases Science Direct, SciELO PubMed, Medline, Lilacs and consultation in books and journals, monographs among others, published between 2000 to 2014. It was found that the drug may help treat obesity. However, for its numerous adverse effects, among them depression led to the suspension of its marketing in Brazil.

Keywords: Rimonabant. Metabolic syndrome. Obesity. Endocannabinoid system.

1 INTRODUÇÃO

Obesidade não é apenas um problema estético, mas importante fator de risco para doenças cardiovasculares, diabetes melito e outras condições. O controle da obesidade previne e controla algumas doenças crônicas (WANNMACHER, 2004; ABESO, 2010).

A descoberta do fármaco antagonista de receptor CB1 (rimonabanto) (DI MARZO et al., 2004; DESPRÉS et al., 2005), com seus papéis relatados na regulação do balanço energético e da composição corporal, oferece um novo alvo para induzir perda de peso e melhorar o metabolismo de carboidratos e lipídios (DI MARZO et al., 2004; HORVATH, 2003; DESPRÉS et al., 2005).

O objetivo do presente artigo é realizar um levantamento bibliográfico sobre o fármaco rimonabanto quanto às suas principais propriedades, os efeitos adversos, o mecanismo de ação, a administração e a dosagem recomendada.

O levantamento bibliográfico foi realizado através de artigos científicos encontrados nos sistemas de banco de dados, como: *Science Direct*, *SciELO PubMed*, *Medline*, *Lilacs* e consulta em livros e revistas especializadas, teses, monografias, entre outros, publicados no período de 2000 a 2014. Foram utilizadas como palavras-chave: rimonabanto, síndrome metabólica, obesidade, sistema endocanabinoide e seu respectivo vocábulo em inglês e em espanhol.

2 TERAPIA DA OBESIDADE

O tratamento atual da obesidade baseia-se em terapias comportamentais dirigidas no sentido de modificação das atividades e dos hábitos relacionados à alimentação, ao exercício para aumentar o gasto calórico e às orientações nutricionais para diminuir o consumo de calorias, particularmente, de gordura (MANCINI; HALPERN, 2006). O insucesso dessas medidas, principalmente quanto à manutenção dos resultados, tem enfatizado a necessidade de recursos terapêuticos coadjuvantes que favoreçam o balanço energético pretendido. Tais recursos correspondem principalmente à farmacoterapia (TABELA 1) e à cirurgia bariátrica (FANDIÑO et al., 2004; FORTES et al., 2006; ABESO,

2010). A cirurgia compreende um tratamento eficaz e possivelmente custo-efetivo, mas se restringe à obesidade mórbida (WANNMACHER, 2004).

Os primeiros supressores de apetite utilizados, os catecolaminérgicos-anorexígenos (anfetamina, metamphetamine e fenmetrazina), não são mais uma opção devido ao seu alto potencial para causar dependência e por apresentarem inúmeros outros efeitos adversos (NAMMI et al., 2004; FORTES et al., 2006). Os fármacos catecolaminérgicos atualmente encontrados no mercado brasileiro têm menor poder para induzir dependência que os anteriormente citados. São eles: dietilpropiona (anfepromona), femproporex e mazindol (FERREIRA, 2005). Como anorexígenos, apresentam eficácia aguda, mas não respostas de longo prazo, pois se desenvolve tolerância ao efeito desejado. Além disso, o surgimento de reações adversas limita o emprego terapêutico (WANNMACHER, 2004).

Inibidores da recaptção da serotonina 5-hidroxitriptamina (5-HT), fenfluramina e dexfenfluramina foram aprovados para obesidade, mas estiveram implicados na causa de hipertensão pulmonar e aumento de doença cardíaca valvular, tendo sido, portanto, retirados do mercado (NAMMI et al., 2004; FORTES et al., 2006). Atualmente, os fármacos mais utilizados dessa classe são a fluoxetina e a sertralina, com indicação para tratamento de depressão e bulimia nervosa, mas sem indicação formal de uso no tratamento da obesidade (MANCINI; HALPERN, 2006; ABESO, 2010).

Os únicos fármacos aprovados pelo FDA para tratamentos da obesidade em longo prazo são a sibutramina e o orlistat (FORTES et al., 2006). A sibutramina é um fármaco com boa tolerabilidade (MANCINI; HALPERN, 2006); porém, como afeta o sistema nervoso simpático e o sistema nervoso central, é contraindicada em algumas situações especiais (ALI, 2002; FORTES et al., 2006; ABESO, 2010).

O orlistat é um agente farmacológico que inibe a lipase pancreática (VASQUES et al., 2004). Tem pouco efeito em pessoas com uma dieta pobre em gordura e pode causar pequena, mas significativa diminuição na absorção das vitaminas lipossolúveis. Os níveis geralmente se mantêm dentro do alcance normal, mas alguns pacientes podem precisar de suplementação com essas vitaminas (BRAY; RYAN, 2007). O perfil de efeitos indesejados (gastrointestinais) também precisa ser considerado antes de prescrever o fármaco (WANNMACHER, 2004).

Os antagonistas dos receptores canabinoides CB1 são atualmente objeto de intensas investigações devido a suas propriedades terapêuticas, à produção de saciedade e à diminuição da sensação de “prazer pela comida” (MANCINI; HALPERN, 2006). O primeiro antagonista CB1 a alcançar o uso clínico é o rimonabanto, que, bloqueando a ação dos receptores CB1, leva a uma diminuição do apetite (WIERZBICKI, 2006).

3 RIMONABANTO

O primeiro antagonista altamente seletivo de receptores CB1, rimonabanto (Acomplia®), foi desenvolvido pela Sanofi-Aventis (BIFULCO et al., 2007) e aprovado pela Agência Europeia de Avaliação de Produtos Medicinais (EMA), em junho de 2006 (DI MARSO; MATIAS, 2005; CHRISTENSEN et al., 2007). Foi aprovado em 42 países e comercializado em 20. No Brasil foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) apenas em 2007 e retirado do mercado em outubro de 2008.

No Reino Unido, aproximadamente 41.000 pacientes tinham tomado rimonabanto até junho de 2007 (WRIGHT et al., 2008). No entanto, o FDA ainda não aprovou esse agente para perda de peso nem para qualquer outra indicação por causa de questões de segurança que precisam ser abordadas em estudos posteriores (STEINBERG; CANNON, 2007).

O rimonabanto é um 1,5-diaril derivado pirazol que representa o protótipo antagonista seletivo CB1 humano até hoje (CICHERO et al., 2008) (FIGURA 1). Estudos recentes demonstraram os efeitos benéficos de rimonabanto na obesidade, na cessação tabágica e na síndrome metabólica (SINGH; BUDHIRAJA, 2006).

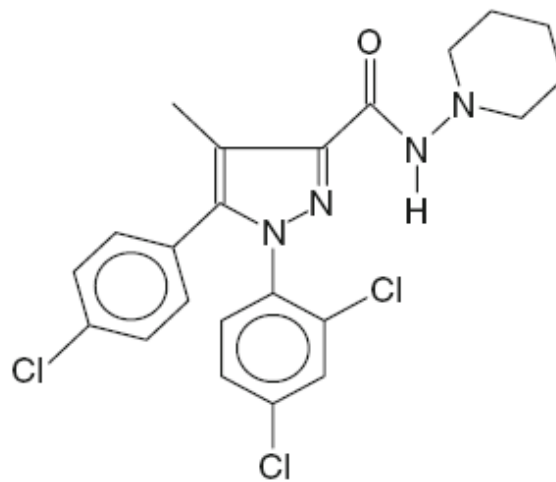


FIGURA 1 - Estrutura do rimonabanto

[5-(4clorofenil)-1-(2,4- diclorofenil) 4-N-metil (1-piperidinil)-1H-pirazol-3-carboxamida]

Fonte: DIEPEN, 2008

Alguns estudos de fase clínica III com o antagonista do receptor CB1, rimonabanto, já estão em andamento. O programa RIO (*Rimonabant In Obesity*) tem selecionado mais de 6.600 pacientes com sobrepeso/obesidade em todo o mundo para quatro estudos fase III: um estudo de dois anos de duração (*RIO-North America*) e três estudos de um ano (*RIO-Europe*, *RIO-Lipids* e *RIO-Diabetes*) (DALE et al., 2004; GODOY-MATOS et al., 2006). O objetivo desses estudos foi a avaliação do papel de rimonabanto no manejo da obesidade, na manutenção da perda de peso, na prevenção da recuperação do peso após a perda de peso inicial e a melhora dos fatores de risco relacionados à obesidade, como diabetes e dislipidemia. Em geral, os resultados preliminares desses estudos apontam para um efeito significativo do rimonabanto em todos os parâmetros da síndrome metabólica (VAN GAAL et al., 2005; DESPRÉS et al., 2005; GODOY-MATOS et al., 2006).

3.1 MECANISMO DE AÇÃO

Dois dos principais subtipos de receptores CB existem no homem: CB1 e CB2 (WIERZBICKI, 2006). Os receptores CB1 são amplamente distribuídos por todo o cérebro numa rede complexa de circuitos

interligados, unindo-se partes do córtex, da amígdala, do núcleo *accumbens* e de outras áreas do sistema límbico. Essa rede é envolvida na regulação da fome e da saciedade, assim como nos aspectos de comportamento na alimentação. Também compartilha conexões neurais com o hipotálamo, que afeta sinais de saciedade, entrada de alimento e metabolismo (ENGELI et al., 2005; WRIGHT et al., 2008). Encontram-se presentes também no trato gastrointestinal, nas mesmas regiões onde se expressam peptídeos envolvidos no controle alimentar, sugerindo um possível papel do sistema endocanabinoide na modulação da alimentação através de uma sinalização intestino-cérebro (CANI et al., 2004; GODOY-MATOS et al., 2006). Elevadas concentrações de receptores CB1 foram também encontrados em adipócitos (JBILO et al., 2005; WIERZBICKI, 2006). Os receptores CB2 predominantemente estão localizados no sistema imune (PERKINS; DAVIS, 2008) e acredita-se que não estão envolvidos na regulação de ingestão de alimento e de energia (KYROU et al., 2006; ISOLDI; ARONNE, 2008).

Os principais agonistas endógenos dos receptores canabinóides são a anandamida (N-araquidonoil etanolamina) e o 2-AG (2-araquidonoil glicerol), que agem como mediadores locais em muitos tecidos, sendo produzidos por demanda após alterações agudas ou crônicas da homeostase celular. Esses agonistas então se encontram aumentados no plasma de humanos obesos (GODOY-MATOS et al., 2006).

A maconha e o seu princípio ativo (Δ^9 -tetrahydrocannabinol), que também estimulam o receptor CB-1, aumentam as altas ingestões de gordura e alimentos doces, e a abstinência aumenta os níveis de endocanabinóides (JUAN-PICO et al., 2006; BRAY; RYAN, 2007). A hiperativação do sistema endocanabinoide não só causa aumento de peso como pode induzir fenótipos dislipidêmicos e disglucêmicos (PAGOTTO et al., 2006; DI MARZO et al., 2005; FRANCISCHETTI; ABREU, 2006). O estímulo dos receptores CB1 nos adipócitos promove lipogênese e inibe a produção de adiponectina (COTA et al., 2003; DESPRÉS et al., 2005), uma citocina derivada do tecido adiposo que tem importante potencial antidiabético e propriedades antiarteroscleróticas (MATSUZAWA et al., 2004; DESPRÉS et al., 2005).

Uma forma de demonstrar o papel do sistema endocanabinoide no controle do balanço energético é, naturalmente, a sua inativação. Isso pode ser feito inativando geneticamente o seu principal receptor (CB1) ou utilizando um antagonista CB1 específico (GODOY-MATOS et al., 2006). O rimonabanto é o primeiro de uma nova classe de medicamentos que agem seletivamente bloqueando receptores canabinóides-1, resultando em efeitos centrais e metabólicos periféricos, diminuindo assim a ingestão alimentar (HOWLETT et al., 2002; SINGH; BUDHIRAJA, 2006) (FIGURA 2).

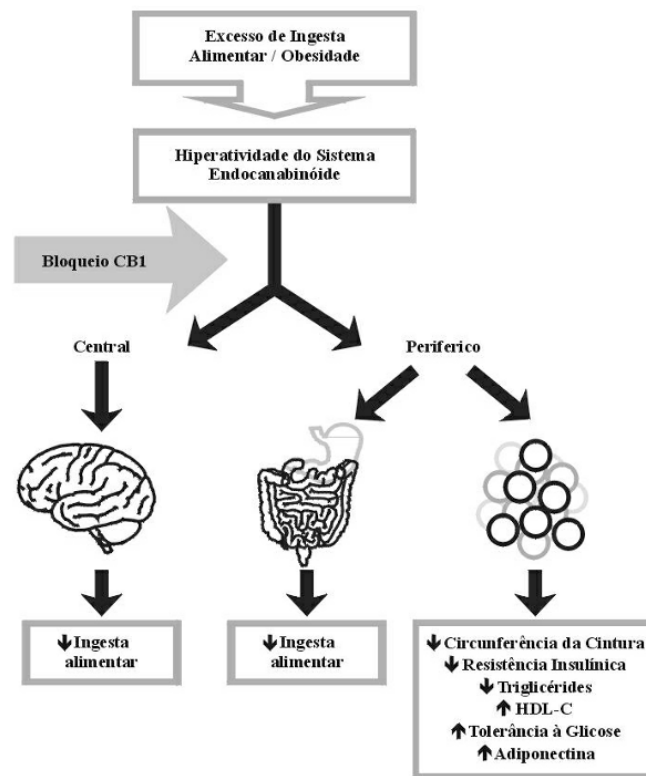


FIGURA 2 - Efeitos do bloqueio do receptor CB1

Fonte: GODOY MATOS et al., 2006

3.3 PRINCIPAIS PROPRIEDADES

Antagonistas seletivos CB1 têm potencial para tratar fatores de risco cardiometabólicos associados com resistência à insulina e obesidade abdominal (FDA, 2007; WRIGHT et al., 2008). O rimonabanto é o primeiro antagonista CB1 que foi estudado em pacientes muito pesados e obesos com múltiplos fatores de risco cardiometabólicos, incluindo diabetes e dislipidemia (WRIGHT et al., 2008).

Numerosas outras mudanças metabólicas, incluindo redução da síndrome metabólica e doença cardiovascular associada (CVD) a fatores de risco, redução da glicose em jejum, redução da proteína C-reativa (PCR) e adiponectina elevada, foram demonstradas com a administração de rimonabanto (HOLLANDER, 2007). Em estudos realizados pelo "RIO-Lipids", os níveis de adiponectina aumentaram em 57,7 % com o emprego de 20 mg de rimonabanto. É importante mencionar que mais de 50% desse aumento ocorreu independentemente da perda de peso. Ademais, os níveis de adiponectina correlacionaram-se positiva e significativamente com as mudanças do HDL-C e Apo-I. Nesse mesmo ensaio, os níveis de leptina diminuíram significativamente com a administração de rimonabanto. As concentrações plasmáticas de proteína C-reativa reduziram significativamente, mostrando que o fármaco interfere favoravelmente nesse marcador inflamatório (PI-SUNYER et al., 2006; FRANCISCHETTI; ABREU, 2006).

Embora considerado como o componente menos proeminente da síndrome metabólica (MEIGS et al., 1997; DESPRÉS et al., 2005), hipertensão é mais predominante entre pacientes abdominalmente

obesos com resistência a insulina. Rimonabanto em dose de 20 mg reduziu também a pressão arterial total, especialmente entre pacientes com hipertensão (DESPRÉS et al., 2005).

A síndrome metabólica possui reconhecido fator de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular e está fortemente associada ao excesso de peso. Caracteriza-se pela presença de três ou mais dos seguintes critérios: pressão arterial elevada, HDL colesterol baixo, triglicérides elevados, presença de resistência insulínica e obesidade abdominal (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 2001; BUFF et al., 2007). O acúmulo de tecido adiposo, principalmente na região abdominal, é fundamental para o desencadeamento da síndrome metabólica (HEPTULLA et al., 2001; LOTTENBERG et al., 2007).

A análise conjunta de três ensaios clínicos (*RIO–Europe*, *RIO–Lipids* e *RIO–Diabetes*) caracterizou um subgrupo de pacientes pré-diabéticos (n = 1.290) cujos níveis de glicose em jejum variaram entre iguais ou superiores a 100 mg/dl e inferiores a 126 mg/dl. Os resultados mostraram que, em 46,5 % dos pacientes pré-diabéticos que receberam 20 mg/dia de rimonabanto durante um ano, os valores da glicemia em jejum retornaram ao normal (abaixo de 100 mg/dl) (FRANCISCHETTI; ABREU, 2006).

À primeira vista, parece que os efeitos do rimonabanto nos parâmetros metabólicos estariam relacionados à perda de peso. Entretanto, estudos apresentados usando a perda de peso como covariável mostraram que a melhora nos níveis de triglicérides e HDL-C eram parcialmente independentes da perda de peso (cerca de 40% para o HDL e 55% para os triglicérides) (VAN GAAL et al., 2005; GODOY-MATOS et al., 2006).

Recentemente foi comprovada a interação funcional específica entre nicotina e o sistema endocanabinoide, através do receptor CB1. A nicotina, presente no cigarro, é a substância responsável pelo desenvolvimento da dependência. O consumo de nicotina é motivado pela liberação de dopamina no *nucleus accumbens*. O uso crônico de nicotina resulta em hiperestimulação persistente do sistema endocanabinoide no *nucleus accumbens*, com reforço da liberação de dopamina e abuso da nicotina (DE VRIES et al., 2005; GODOY-MATOS et al., 2006). O bloqueio seletivo do receptor CB1 tem demonstrado ser eficaz no tratamento da dependência à nicotina (DALE et al., 2004; GODOY-MATOS et al., 2006).

Três estudos com rimonabanto e usuários de tabaco (Estudos STRATUS) foram executados, recrutaram 6.500 pacientes nos EUA e na Europa e investigaram os efeitos de rimonabanto contra placebo na cessação tabágica em 10 semanas (CLELAND et al., 2004; WIERZBICKI, 2006). O resultado primário foi abstinência durante sete a 10 semanas. Esses estudos mostraram que o rimonabanto 20 mg asperamente dobrou os índices de abstinência comparados com placebo. Além do mais, o ganho médio de peso no grupo com rimonabanto 20 mg foi menos que 1 kg, enquanto o grupo placebo ganhou 4 kg (STEINBERG; FOULDS, 2007).

Considerando o papel do tabagismo como expressivo fator de risco cardiovascular, aliado ao ganho de peso associado à interrupção do tabagismo e ao possível desenvolvimento da síndrome metabólica, esses estudos orientam para o potencial terapêutico do bloqueio do sistema endocanabinoide nessa situação (GODOY-MATOS et al., 2006).

3.4 EFEITOS ADVERSOS

Os acontecimentos adversos mais comuns com a administração de rimonabanto 20mg, tais como náuseas, tonturas, diarreia, irritabilidade, tensão, nervosismo, agitação, pesadelos, dores de cabeça e

insônia, foram suaves e geralmente ocorridos nos primeiros meses do tratamento. Os efeitos colaterais gastrintestinais talvez sejam explicados pelo mecanismo de ação do fármaco, visto que receptores CB1 estão envolvidos no controle da motilidade intestinal (COUTTS; IZZO, 2004; IZZO, 2006).

Com referência a efeitos neurológicos, a distribuição de receptores CB1 por todo o cérebro pode colocar pacientes em risco não só para os efeitos psiquiátricos, mas também potencialmente para efeitos adversos neurológicos (FDA, 2007; STEINBERG; CANNON, 2007).

Os ensaios clínicos do PROGRAMA-RIO forneceram evidências de que o rimonabanto está associado com o desenvolvimento de efeitos adversos psiquiátricos severos. Alguns pacientes que receberam rimonabanto 20 mg descontinuaram o tratamento por causa de depressão ou de sintomas depressivos e ansiedade. A análise de sobrevivência mostrou que esses efeitos adversos se desenvolveram no início do tratamento (ONYIKE et al., 2003; CHRISTENSEN et al., 2007). Nos pacientes que receberam o mesmo tratamento durante dois anos, a taxa de descontinuidade por efeitos adversos se tornou comparável, sugerindo que ocorrem precocemente (PI-SUNYER et al., 2006; FRANCISCHETTI; ABREU, 2006).

Além do mais, em um conjunto mais amplo de estudos sobre o rimonabanto, o FDA (*Food and Drug Administration*) identificou evidência substancial para um risco aumentado de tentativas de suicídio ou ideias suicidas em participantes que tomaram rimonabanto 20 mg (CHRISTENSEN et al., 2007).

A Agência Europeia de Medicina, que aprovou o rimonabanto em junho de 2006, reafirmou, em julho de 2007, sua posição de que os benefícios de rimonabanto continuam a exceder seus riscos, exceto em pacientes com depressão importante ou os que tomam antidepressivos. A agência recomendou contraindicar seu uso em pacientes com depressão ou que estão sendo tratados com antidepressivos por causa do risco de efeitos colaterais psiquiátricos (EMEA, 2007; WRIGHT et al., 2008).

3.5 POSSÍVEIS INTERAÇÕES

De acordo com os dados disponíveis até o momento no PROGRAMA-RIO, não foram registradas interações relevantes entre anti-hipertensivos, vastatinas, antidiabéticos orais e fibratos com a administração de rimonabanto (VAN GAAL et al., 2005; PI-SUNYER et al., 2006; FRANCISCHETTI; ABREU, 2006).

Rimonabanto é metabolizado em parte pela enzima hepática CYP3A4 (citocromo P 450 3 A4), podendo ocorrer interações com inibidores comuns dessa enzima, tais como cetoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina, rifampicina, fenitoína, fenobarbital e carbamazepina (GADDE; ALLISON, 2006; BRONANDER; BLOCH; 2007), que podem aumentar significativamente os níveis de rimonabanto circulante (KAKAFIKA et al., 2007).

4 COMUNICADO

No dia 23 de outubro de 2008, a Sanofi-Aventis, responsável pela comercialização do Acomplia® (rimonabanto), anunciou que a Agência Europeia de Medicamentos recomendou à Comissão Europeia

a suspensão temporária da comercialização de Acomplia® nas indicações aprovadas para pacientes obesos ou com sobrepeso (SANOFI-AVENTIS, 2008).

A agência do Comitê de Produtos Medicinais para Uso Humano concluiu que os benefícios do Acomplia® não excedem mais seus riscos. O Comitê confirmou que o risco de efeitos colaterais psiquiátricos, incluindo depressão, distúrbios do sono, ansiedade e agressividade, aproximadamente, é dobrado em pacientes que tomaram Acomplia®, comparado com pacientes obesos que tomaram placebo. Além do mais, entre junho e agosto de 2008, cinco casos de suicídio foram informados em pacientes que tomaram Acomplia® em estudos continuados, comparado com o caso dos pacientes que tomaram placebo. O Comitê também se preocupou que Acomplia® foi prescrito para alguns pacientes que tomavam antidepressivos, apesar da apresentação da contraindicação para esses pacientes em 2007 (EMEA, 2008).

A Sanofi-Aventis acredita que o Acomplia® continuará sendo uma importante resposta terapêutica para uma necessidade médica altamente prevalente, crescente e ainda não atendida. Conforme discussões com a Agência Europeia de Medicina, a Sanofi-Aventis prosseguirá com seu programa de estudos clínicos em andamento, com exceção dos estudos de fase IV, e está comprometida em prover evidências adicionais para uma reavaliação positiva do perfil de risco/benefício do Acomplia® em pacientes com diabetes ou com doenças cardiovasculares. Esses dados serão submetidos à Agência Europeia de Medicamentos (SANOFI-AVENTIS, 2008).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O fármaco rimonabanto está sendo alvo de diversos estudos para comprovação de sua eficácia e segurança. A avaliação dos dados desses estudos mostra que a intervenção farmacológica sobre o sistema endocanabinoide é alternativa não só inovadora como bastante promissora no tratamento dos fatores de risco cardiometabólico que acompanham a obesidade abdominal e, possivelmente, um instrumento de real potencialidade na interrupção do tabagismo e suas consequências. Apontam também que a melhora do perfil metabólico aconteceu, em parte, independentemente da perda de peso.

Sendo um fármaco que atua no sistema nervoso central, devemos considerar, além de seus efeitos terapêuticos, seus inúmeros efeitos adversos, tendo como principal a depressão, os quais surgem, na maioria das vezes, precocemente e que podem muitas vezes gerar uma descontinuação do tratamento. Isso provocou a suspensão da comercialização do Acomplia® (rimonabanto) até a finalização de todos os estudos clínicos em andamento, para que sejam tomadas decisões definitivas sobre o potencial terapêutico desse medicamento. Cabe ao farmacêutico informar aos pacientes que atualmente tomam Acomplia® sobre a suspensão do medicamento e orientá-los a consultar seu médico para discutir seu tratamento.

O farmacêutico deve manter-se sempre atualizado e orientar sobre o uso correto dos medicamentos, principalmente, dos novos fármacos lançados no mercado, quanto à forma de administração adequada, a possíveis interações medicamentosas, efeitos adversos e malefícios que podem lhes causar, ao serem

utilizados de forma incorreta ou abusiva. Além disso, o farmacêutico deve salientar que, apesar do resultado satisfatório dos fármacos, a utilização da farmacoterapia isoladamente não será suficiente para a perda de peso, devendo-se levar em conta o estilo de vida, que inclui uma alimentação saudável aliada à prática de atividade física.

REFERÊNCIAS

- ABESO – **Associação Brasileira de Estudos Sobre Obesidade**. Atualização das Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da Obesidade e do Sobrepeso. 2010. <<http://www.abeso.org.br/pdf/diretrizes2010.pdf>>. Acesso em: 17 set. 2014.
- ALI, O. Get to grips with obesity pharmacotherapy. **The Pharmac. Journ.** v. 268, p. 687-689, 2002.
- APPOLINARIO, J. C.; BACALTCHUK, J. Tratamento farmacológico dos transtornos alimentares. **Rev. Bras. Psiquiatr.** v. 24, n. 3, p. 54-59, 2002.
- ARONNE, L.J. Current pharmacological treatments for obesity. In: Fairbairn & Brownell (Eds).- **Eating disorders and obesity**. 2. ed. New York: Guilford Press, 2003, p. 551-6.
- ARTERBURN, D.; NOEL, P.H. Extracts from “Clinical Evidence”. Obesity. **B.M J.** v. 322, p. 1406-9, 2001.
- BIFULCO, M.; GRIMALDI, C.; GAZZERRO, P.; PISANTI, S.; SANTORO, A. Rimonabant: Just an Antiobesity Drug? Current Evidence on Its Pleiotropic Effects. **Aspet Journ.** v. 71, n. 6, p. 1445-1456, 2007.
- BRAY, G.; RYAN, D. Drug Treatment of the Overweight Patient. *Gastroent.* v. 132, p. 2239 - 2252, 2007.
- BRONANDER, K. A.; BLOCH, M. J. Potential role of the endocannabinoid receptor antagonist rimonabant in the management of cardiometabolic risk: a narrative review of available data. **Vasc. Health Risk Manag.** v. 3, p. 181-190, 2007.
- BUFF, C. G.; RAMOS, E.; SOUZA, F. I. S.; SARNI, R. O. S. Frequência de síndrome metabólica em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade. **Rev. Paul. Pediatr.** v. 25, n. 3, p. 221-226, 2007.
- CANI, P. C.; MONTOYA, M. L.; NEYRINCK, A. M.; DELZENNE, N. M.; LAMBERT, D. M. Short communication – Potential modulation of plasma ghrelin and glucagon-like peptide-1 by anorexigenic cannabinoid compounds, SR141716A (rimonabant) and oleoylethanolamide. **BR. Journ. Nutr.** v. 92, p. 757-61, 2004.
- CENTRALX BULAS. Disponível em: <<http://x.bulas.med.br/index.pl?C=A&V=66506F737449443D-3136343130266163743D73686F7752656164436F6D6D656E7473>>. Acesso em: 15 set. 2014.
- CHRISTENSEN, R.; KRISTENSEN, P. K.; BARTELS, E. M.; BLIDDAL, H.; ASTRUP, A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. **Lancet.** v. 370, p. 1706-1713, 2007.
- CICHERO, E.; MENOZZI, G.; SPALLAROSSA, A.; MOSTI, L.; FOSSA, P. Exploring the binding features of rimonabant analogues and acyclic CB1 antagonists: docking studies and QSAR analysis. **J. Mol. Model.** v. 14, p. 1131-45, 2008.
- CLELAND, J. G.; GHOSH, J.; FREEMANTLE, N. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronization therapy in heart failure. **Eur J Heart Fail.** v. 6, p. 501-8, 2004.

CLINICAL INVESTIGATOR BROCHURE. Sanofi-Synthelabo Recherche SR141716,

Rimonabant. p. 35-38, 2004.

COTA, D.; MARSICANO, G.; TSCHOP, M. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. **J. Clin. Invest.** v. 112, p. 423-31, 2003.

COUTTS, A. A.; IZZO, A. A. The gastrointestinal pharmacology of cannabinoids: an update. **Curr Opin Pharmacol.** v. 4, p. 572-579, 2004.

DALE, L.; ANTHENELLI, R.; DESPRES, J. P.; GOLAY, A.; SJOSTROM L. Effects of rimonabant in the reduction of major cardiovascular risk factors. Results from the STRATUS-US Trial (Smoking Cessation in Smokers Motivated to Quit) and the RIO - Lipids Trial (Weight Reducing and Metabolic Effects in Overweight/Obese Patients with Dyslipidemia). **Am. College of Card. Scient. Session.** P. 7-10, 2004.

DESPRÉS, J. P.; GOLAY, A.; SJÖSTRÖM, L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. **N.E.Journ.Med.** v. 353, p. 2121-34, 2005.

DE VRIES, T. J.; DE VRIES, W.; JANSSEN, M. C. W.; SCHOFFELMEER, A. N. M. Suppression of conditioned nicotine and sucrose seeking by the cannabinoid-1 receptor antagonist SR141716A. **Behav. Brain Res.** v. 8, p. 161-164, 2005.

DIEPEN, H. V.; SCHLICKER, E.; MICHEL, M. C. Prejunctional and peripheral effects of the cannabinoid CB1 receptor inverse agonist rimonabant (SR 141716). **Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.** v. 378, n. 4, p. 345-369, 2008.

DI MARSO, V.; MATIAS, I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. **Nat. Neurosci.** v. 8, p. 585-89, 2005.

DI MARZO, V.; BIFULCO, M.; DE PETROCELLIS, L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. **Nat. Rev. Drug Discov.** v. 3, p. 771-84, 2004.

EMA (Agência Europeia de Medicamentos) press release, 2007. Disponível em: <<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acompia/32982607en.pdf>>. Acesso em: 10 ago. 2014.

_____. **Questions and answers on the recommendation to suspend the marketing authorisation of Acomplia (rimonabant)**, 2008. Disponível em: <<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acompia/53715308en.pdf>>. Acesso em: 10 set.2014.

ENGELI, S.; BÖHNKE, J.; FELDPAUSCH, M. Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. **Diabetes.** v. 54, p. 2838-2843, 2005.

FANDIÑO, J.; BENCHIMOL, A. K.; COUTINHO, W. F.; APPOLINÁRIO, J. C. Cirurgia bariátrica: aspectos clínico-cirúrgicos e psiquiátricos. **Rev. Psiquiatr.** v. 26, n. 1, p. 47-51, 2004.

FDA (Food and Drug Administration). Rimonabant Hearing, 2007. Disponível em: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/slides/2007-4306s1-04-Sanofi_AventisRosenzweig.pdf>. Acesso em: 2 set. 2014.

_____. **US. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION BRIEFING DOCUMENT, NDA 21-888. Zimulti (rimonabant) tablets, 20 mg; sanofi-aventis, Advisory Committee, 2007.** Disponível em: <www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/07/briefing/2007-4306b1-fda-background.pdf>. Acesso em: 02 set.2014.

FERREIRA, E.J.M. Obesidade: um risco á saúde. **Saúde Rev.** v. 7, n. 17, p. 1-72, 2005.

FORTES, R. C.; GUIMARÃES, N. G.; HAACK, A.; TORRES, A. A. L.; CARVALHO, K. M. B. Orlistat e sibutramina: bons coadjuvantes para perda e manutenção de peso?. **Rev. Bras. Nutr. Clin.** v. 2, p. 244-51, 2006.

- FRANCISCHETTI, E. A.; ABREU, V. G. O sistema endocanabinóide: nova perspectiva no controle de fatores de risco cardiometabólico. **Arq. Bras. Card.** v. 87, n. 4, p. 548-558, 2006.
- GADDE, K. M.; ALLISON, D. B. Cannabinoid-1 receptor antagonist,rimonabant, for management of obesity and related risks. **Circulat.** v. 114, p. 974-84, 2006.
- GODOY-MATOS, A. F.; GUEDES, E. P.; SOUZA, L. L.; VALÉRIO, C. M. O sistema endocanabinóide: novo paradigma no tratamento da síndrome metabólica. **Arq. Bras. de Endocr. e Metab.** v. 50, n. 2, p. 390-399, 2006.
- HALPERN, A.; MANCINI, M. C. Perspectivas no tratamento medicamentoso da obesidade. **Einstein.** v. 4 ,n. 1, p. 66-70, 2006.
- HASLAM, D. W.; JAMES, W. P. Obesity. **Lancet.** v. 366, p. 1197-209, 2005.
- HEPTULLA, R.; SMITTEN, A.; TEAGUE, B.; TAMBORLANE, W. V.; MA, Y. Z.; CAPRIO, S. Temporal patterns of circulating leptin levels in lean and obese adolescents: relationships to insulin, growth hormone, and free fatty acids rhythmicity. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** v. 86, p. 90-6, 2001.
- HOLLANDER, P. Endocannabinoid Blockade for Improving Glycemic Control and Lipids in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. **Am. Journ.of Med.** v. 120, p. 18-28, 2007.
- HORVATH, T.L. Endocannabinoids and the regulation of body fat: the smoke is clearing. **J.Clin. Invest.** v. 6, p. 112-323, 2003.
- HOWLETT, A. C.; BARTH, F.; BONNER, T. I. Classification of cannabinoid receptors. **Pharmacol. Rev.** v. 54, p. 161-202, 2002.
- HVIZDOS, K. M.; MARKHAM, A. Orlistat: a review of its use in the management of obesity. **Drugs.** v. 58, p. 1093-124, 1999.
- ISOLDI, K. K.; ARONNE, L. J. The Challenge of Treating Obesity: The Endocannabinoid System as a Potential Target. **Journ. Am. Diet Assoc.** v. 108, p. 823-831, 2008.
- IZZO, A.A. The endogenous cannabinoid system in the control of food intake and energy balance. **Pharm.Rev.** p. 189-200, 2006.
- JBILO, O.; RAVINET-TRILLOU, C.; ARNONE, M. The CB1 receptor antagonist rimonabant reverses the diet-induced obesity phenotype through the regulation of lipolysis and energy balance. **FASEB J.** v. 19 p. 1567-9, 2005.
- JUAN-PICO, P.; FUENTES, E.; JAVIER, B. S. F.; MOLINA, F. J. D.; RIPOLL, C.; FONSECA F. R.; NADAL, A. Cannabinoid receptors regulate Ca(2+) signals and insulinsecretion in pancreatic beta-cell. **Cell Calc.** v. 39, p. 155-162, 2006.
- KAKAFIKA, A. I.; DIMITRI, P.; MIKHAILIDIS, A. K.; ATHYROS,V. G. The Role of Endocannabinoid System Blockade in the Treatment of the Metabolic Syndrome. **J. Clin. Pharmacol.** v. 47, p. 642-652, 2007.
- KYROU, J.; VALSAMAKIS, G.; TSIGOS, C. The endocannabinoid system as a target for the treatment of visceral obesity and metabolic syndrome. **Ann N Y Acad Sci.** v. 1083, p. 270-305, 2006.
- LOTTENBERG, S.A.; GLEZER, A.; TURATTI, L.A. Síndrome metabólica: identificando fatores de risco. **J. Pediatr.** v. 83, n. 5, p. 204-208, 2007.
- MANCINI, M. C.; HALPERN, A. Tratamento farmacológico da obesidade. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** v. 46, n. 5, p. 497-513, 2006.
- _____.HALPERN, A. Tratamento Medicamentoso atual. **Einstein.** v. 53 p. 53-65, 2006.

- MATSUZAWA, Y.; FUNAHASHI, T.; KIHARA, S.; SHIMOMURA, I. Adiponectin and metabolic syndrome. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.** v. 24, p. 29-33, 2004.
- MEIGS, J. B.; D'AGOSTINO, R. B.; WILSON, P. W.; CUPPLES, L. A.; NATHAN, D. M.; SINGER, D. E. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome: the Framingham Offspring Study. **Diabetes.** v. 46, p. 1594-600, 1997.
- MOREIRA, C. C. L.; FARIA M. J. S. S; MOREIRA, C. Q. Avaliação da toxicidade e da teratogenicidade do femproporex em fetos de camundongos provenientes de pais expostos à droga durante a vida intra-uterina. **Semina: Ciên. Biol. e Saúd.** v. 28, n. 2, p. 73-80, 2007.
- NAMMI, S.; KOKA, S.; CHINNALA, K.M.; BOINI, K.M. Obesity: an overview on its current perspectives and treatment options. **Nutri. Journ.** v. 3, n. 3, p. 1-8, 2004.
- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH: Adult treatment panel III. 6 ed. Washington: US Government Print Office, 2001.
- ONYIKE, C. U.; CRUM, R. M. LEE, H. B. Is obesity associated with major depression? Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Am J Epidemiol.** v. 158, p. 1139-47, 2003.
- PAGOTTO, U.; MARSICANO, G.; COTA, D.; LUTZ, B.; PASQUALI, R. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. **Endocr. Rev.** v. 27, p. 73-100, 2006.
- PERKINS, J. M.; DAVIS, S. N. Endocannabinoid System Overactivity and the Metabolic Syndrome: Prospects for Treatment. **C. Diab. Reports.** v. 8, p. 12-19, 2008.
- PI-SUNYER, F. X.; ARONNE, L. J.; HESHMATI, H. M., DEVIN, J.; ROSENSTOCK, J. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients. **JAMA.** v. 295, p. 761-775, 2006.
- SANOFI-AVENTIS. **Sanofi-aventis acata recomendação do EMEA de suspender temporariamente a comercialização de Acomplia® em pacientes obesos ou com sobrepeso**, 2008. Disponível em: <<http://www.sanofi-aventis.com.br/live/br/pt/layout.jsp?cnt=796BE0B5-481F-4F10-9D955A3D54BD7975&strSelectView=-CONTENT-NORMAL&strPageView=2>>. Acesso em: 30 ago. 2014.
- SINGH, J.; BUDHIRAJA, S. Rimonabant: A new class of drug to fight obesity. **Indian J.Pharmacol.** v. 38, n. 3, p. 220-21, 2006.
- STEINBERG, B. A.; CANNON, C. P. Cannabinoid-1 Receptor Blockade in Cardiometabolic Risk Reduction: Safety, Tolerability, and Therapeutic Potential. **Am. J. Cardiol.** v. 100, p. 27-32, 2007.
- _____, M. B.; FOULDS, J. Rimonabant for treating tobacco dependence. **Vasc Health Risk Manag.** v. 3, n. 3, p. 307-311, 2007.
- VAN GAAL, L. F.; RISSANEN, A.; SCHEEN, A. J.; ZIEGLER, O.; RÖSSNER, S. The RIO–Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO–Europe study. **Lancet.** v. 365, p. 1389-97, 2005.
- VASQUES, F.; MARTINS, F. C.; AZEVEDO, A. P. Aspectos psiquiátricos do tratamento da obesidade. **Rev. Psiquiatr. Clín.** v. 31, n. 4, p. 195-198, 2004.
- WANNMACHER, L. Obesidade: Evidências e fantasias. **Usó rac. Med.** v. 1, n. 3, p. 1-6, 2004.
- WIERZBICKI, S. Rimonabant: endocannabinoid inhibition for the metabolic syndrome. **Internat. Journ. of Clin. Practice.** v. 60, n. 12, p. 1697-1706, 2006.
- WRIGHT, S. M.; DIKKERS, C.; ARONNE, L. J. Rimonabant: New Data and Emerging Experience. **C. Ather. Reports.** v. 10, p. 71-78, 2008.