



# Obesidade: Evidências e fantasias

Lenita Wannmacher

## Resumo

Obesidade não é apenas problema estético, mas importante fator de risco para doenças cardiovasculares, diabetes melito e outras condições. Sua prevalência tem aumentado no mundo, com notório comprometimento de crianças e adolescentes. Controle de obesidade não modifica taxas de mortalidade, mas previne e controla algumas doenças crônicas. As estratégias de controle da obesidade têm falhado no sentido de manter reduzido o peso atingido com a intervenção, o que causa incertezas sobre a eficácia e a efetividade de tratamentos por parte de pacientes e profissionais. O controle da obesidade se faz com medidas não-medicamentosas, cirúrgicas e medicamentosas.

As primeiras devem ser encorajadas em todos os pacientes, com o objetivo de manter a saúde. Restrição calórica, aumento da atividade física e terapia comportamental são estratégias bem avaliadas. A composição recomendada na dieta é de alto teor de carboidratos complexos, baixo conteúdo de gorduras e moderada concentração de proteínas. Alternativa estudada consta de rígida restrição de ingestão de carboidratos, sem limitação de ingestão calórica total e de gorduras. Resulta em maior redução aguda de peso (até 6 meses), mas, ao fim de um ano, o peso não difere significativamente entre dietas comparadas. A atividade física colabora modestamente para a perda de peso, mas aumenta a capacidade física independente da perda ponderal. Abordagem cirúrgica deve restringir-se a obesos mórbidos. Medicamentos de diferentes classes promovem modesta perda (10%) e manutenção de peso em indivíduos obesos. É comum pacientes reganharem peso em período de 1 a 3 anos após a cessação do tratamento. Medicamentos nunca devem ser usados isoladamente, mas sim como coadjuvantes de programa de restrição dietética e acentuação de atividade física.



*"O controle da obesidade deve ser feito por profissionais competentes, responsáveis e éticos. Prudência e profissionalismo devem vencer o oportunismo".*

*Robert Kushner 1*

## Introdução

É comum a existência de mitos e fantasias a respeito dos medicamentos. Para muitos indivíduos, tratamentos farmacológicos constituem a única solução para seus males, principalmente os que se apresentam como novidade - os "de última geração" -, na crença de que representam indubitável avanço sobre o já existente, o que nem sempre acontece. Particularmente no controle da obesidade, tomar uma pílula pode ser muito prático, mas não necessariamente eficaz, nem destituído de riscos. Resultados do uso isolado de medicamentos naquela condição são pobres, demonstrando, no momento, a falácia da assertiva "Gordura tem remédio!", segundo a qual um medicamento pode resolver o problema de sobrepeso e obesidade, sem os sacrifícios da dieta e do exercício físico.

Embora evidências científicas apontem em sentido oposto, médicos continuam a prescrever, de forma indiscriminada, medicamentos para controle da obesidade e a defendê-los publicamente, talvez como autodefesa para uma conduta sem embasamento racional. Mesmo na literatura especializada vê-se um discurso expectante, mas não desaprovador em princípio, supostamente justificado por obesidade associar-se a co-morbidade<sup>2,3</sup> e representar fator de risco para mortalidade.

Tem havido aumento mundial da obesidade, o qual se tornou mais notório dos anos 80 para os 90<sup>4</sup>. Aquela condição deixou de ser problema estético para tornar-se importante fator de risco para inúmeras doenças que comprometem o homem contemporâneo.

Lenita Wannmacher é professora de Farmacologia Clínica, aposentada da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e atualmente da Universidade de Passo Fundo, RS. Atua como consultora do Núcleo de Assistência Farmacêutica da ENSP/FIOCRUZ para a questão de seleção e uso racional de medicamentos. É membro do Comitê de Especialistas em Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da OMS, Genebra, para o período 2000-2004. É autora de três livros de Farmacologia Clínica.

Conforme estimativas baseadas em levantamentos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 35% da população adulta brasileira têm peso acima do desejável, afetando 13% das mulheres, 7% dos homens e 15% das crianças. Os índices estão crescendo. Comparando dados dos estudos do IBGE em 1974 com os do Programa Nacional de Saúde e Nutrição (PNSN) em 1989, verifica-se expressivo aumento da obesidade em adultos entre 25 e 64 anos de idade<sup>5</sup>. Segundo a primeira Pesquisa de Padrão de Vida (PPV) do IBGE, existem 8,7% de nordestinos obesos e, na Região Sudeste, o índice é de 10,5%. No total das duas regiões, os obesos somam 9,8% - crescimento expressivo em relação à Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição (PNSN) de 1989, quando o índice encontrado foi de 8,2%.

Nos Estados Unidos a prevalência da obesidade aumentou de 12% em 1991 para 17,9% em 1998, ocorrendo em todo o país. O aumento de peso foi observado em ambos os sexos, em todas as faixas etárias, raças e níveis educacionais<sup>6</sup>. Em 2001, a prevalência de obesidade atingiu 20,9% versus os 19,8% verificados em 2000, um aumento de 5,6%<sup>7</sup>.

## A obesidade como fator de risco

Ainda se desconhecem muitos dos mecanismos fisiopatológicos que levam à obesidade, o que dificulta o manejo. Dentre alguns



fatores causais podem ser citados hábitos alimentares incorretos, inatividade física, obesidade secundária - a alterações neuroendócrinas, medicamentos (glicocorticóides, antidepressivos tricíclicos, lítio, fenotiazinas, ciproptadina, medroxiprogesterona) e cirurgia hipotalâmica - e obesidade genética, associada a alterações cromossômicas e mutações gênicas.

Sobrepeso e obesidade determinam risco maior de adquirir diferentes enfermidades e alterações metabólicas. Diabetes melito tipo 2, hipertensão arterial, osteoartrite de joelhos, dores lombares, doença do refluxo gastroesofágico, gota e apnéia do sono são frequentemente associados à obesidade. Mas outras condições mórbidas também estão relacionadas, como câncer<sup>8</sup> e insuficiência cardíaca<sup>9</sup>.

As estratégias de controle da obesidade têm falhado no sentido de reduzir o peso e manter o peso atingido, o que causa incertezas sobre quais tratamentos são mais eficazes<sup>10</sup>. Isso se deve à falta de adesão dos pacientes, bem como a falha no treinamento dos profissionais para aconselhar e motivar os obesos a mudar comportamentos. Por parte dos profissionais, há também um grau de descrença nos resultados da terapia, bem como falta de tempo para detectar e corrigir a não-adesão dos pacientes<sup>11,12</sup>.

## A importância da adoção de estilo de vida saudável



Estudos observacionais mostraram relação entre redução de mortalidade e perda de peso intencional, o mesmo não ocorrendo em ensaios clínicos. Essa falta de evidência, aliada à dificuldade de manutenção dos efeitos do tratamento ao longo do tempo, levou a questionamentos sobre a utilidade das intervenções para redução de peso<sup>13,14</sup>. No entanto, há definida associação de redução intencional de peso, mediante intervenções em estilo de vida, com prevenção e controle de doenças crônicas como diabetes melito tipo 2 e cardiopatias<sup>15</sup>.

O manejo da obesidade compreende medidas não-medicamentosas, cirúrgicas e medicamentosas. As primeiras devem ser encorajadas em todos os pacientes, com o objetivo de manter a saúde. O fato de condicionarem modesta e gradual perda de peso (5-10% do peso inicial) não deve servir de desestímulo. Restrição calórica, aumento da atividade física e terapia comportamental são estratégias bem avaliadas<sup>10</sup>. A composição recomendada na dieta é de alto teor de carboidratos complexos, conteúdo baixo de gorduras e moderada concentração de proteínas.

Recentemente, dois ensaios clínicos<sup>16,17</sup> compararam o efeito de dieta hipocalórica com a dieta preconizada pelo Dr. Atkins e reconhecida por seu nome, a qual se baseia em rígida restrição de ingestão de carboidratos, sem limitação de ingestão calórica total e de gorduras. No primeiro estudo, os indivíduos randomizados para a dieta do Dr. Atkins perderam  $5,8 \pm 8,6$  kg em 6 meses, comparativamente a  $1,9 \pm 4,2$  kg no grupo tratado com dieta hipocalórica. No segundo estudo, também houve maior perda de peso nos alocados para dieta pobre em carboidratos até o sexto mês, mas, ao fim de um ano, as diferenças de peso não eram mais significativas. Surpreendentemente, o perfil lipídico modificou-se favoravelmente nos pacientes que tinham livre ingestão de gorduras em ambos os estudos.

A atividade física colabora modestamente para a perda de peso, mas aumenta a capacidade cardiovascular independente da perda ponderal<sup>18</sup>.

O monitoramento contínuo aumenta a perda de peso, devendo ser combinado com restrição calórica e aumento da atividade física. Há evidência limitada de que o contato continuado com um profissional ou grupos de auto-ajuda possam manter a perda de peso por mais longo tempo<sup>18</sup>. Os pacientes que têm mais sucesso na manutenção de perda de peso são os que referem baixa ingestão semanal de calorias, fazem 1 hora diária de exercício moderado e realizam monitoramento freqüente<sup>19</sup>.

Tratamentos cirúrgicos são eficazes e possivelmente custo-efetivos, mas devem restringir-se à obesidade mórbida (índice de massa corporal - IMC = 40) e aos pacientes em que o aumento de peso

(IMC entre 35 e 40) associa-se à comorbidade<sup>10</sup>. São candidatos a essa indicação pessoas incapazes de manter perda de peso após adequadas medidas não-cirúrgicas, sem contra-indicações para anestesia e cirurgia e devidamente motivadas para engajar-se em longo seguimento<sup>20</sup>. A cirurgia supera as demais intervenções na manutenção de longo prazo da perda de peso, mas acarreta potenciais complicações operatórias, perioperatórias e de longo prazo.

## Prudência na utilização de medicamentos

Medicamentos promovem modesta perda e manutenção de peso em indivíduos obesos<sup>21</sup>. Essa terapia, em comparação ao placebo, mostra redução de peso de 10% ou pouco mais. No entanto, é comum pacientes reganharem peso em período de um a três anos após a cessação do tratamento. Medicamentos nunca devem ser usados isoladamente, mas sim como coadjuvantes de programa de restrição dietética e acentuação de atividade física, em indivíduos com IMC igual ou superior a 30 kg/m<sup>2</sup>, nos quais as medidas não-medicamentosas, realizadas adequadamente por pelo menos três meses, não lograram trazer o peso aos níveis desejados. Em presença de doenças superajuntadas, como hipertensão, diabetes melito ou hiperlipidemia<sup>1</sup>, medicamentos podem ser prescritos a pacientes com IMC igual ou superior a 27 kg/m<sup>2</sup>. É preciso monitorizar regularmente o tratamento que deve ser suspenso se a perda de peso for inferior a 5% depois de 12 semanas de uso ou se houver aumento de peso em qualquer tempo da vigência do fármaco. É preciso conferir sempre o nível de segurança dos fármacos.

A anfetamina foi o primeiro anorexígeno utilizado no manejo da obesidade. A seguir, vários derivados ou congêneres de anfetamina (dextro-anfetamina, metanfetamina, benzfetamina, fendimetrazina, fenmetrazina, fenproporex, dietilpropiona, fenfluramina, fenilpropanolamina, fentermina e mazindol) foram desenvolvidos. Como anorexígenos, apresentam eficácia aguda (até 20 semanas), mas não respostas de longo prazo, pois se desenvolve tolerância ao efeito desejado. Além disso, o surgimento de reações adversas (estimulação central e efeitos simpáticos periféricos, como aumento de pressão arterial e indução de arritmias cardíacas em pacientes suscetíveis) limita o emprego terapêutico. Não foi a primeira vez, nem será a última, em que medicamentos aprovados pelo crivo supostamente severo da Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA) foram retirados do comércio. Isso ocorreu com fenfluramina e dexfenfluramina. A partir de um estudo randomizado que recomendou o uso combinado de fenfluramina (agonista serotoninérgico) e fentermina (agente adrenérgico) para controle do peso<sup>22</sup>, reacendeu-se o interesse pelos anorexígenos, dando origem aos programas "fen-fen" (fenfluramina-fentermina) que prometiam duradoura cura do problema. Entretanto, o uso da associação por mais de três meses aumentou o risco de hipertensão pulmonar (condição associada a alta mortalidade)<sup>23-25</sup>. Também se descreveu doença valvular cardíaca com uso combinado de fenfluramina-fentermina<sup>26</sup>. Três outros estudos<sup>27-29</sup> e um editorial<sup>30</sup> confirmaram as associações

anteriormente vistas, justificando a retirada desses medicamentos do comércio. Em função da eficácia parcial e da pouca segurança, não é racional prescrever anfetaminas para o manejo da obesidade.

O orlistat, inibidor seletivo de lipase pancreática, demonstrou diminuir em um terço a absorção de gorduras da dieta<sup>31</sup>. Foi liberado no Reino Unido<sup>32</sup>, havendo licença para uso por não mais de 2 anos por haver insuficiente experiência além desse período<sup>33</sup>. Na vigência de seu uso, refeições altamente lipídicas levam a incontinência fecal e expulsão de fezes oleosas, o que encoraja os pacientes a se manterem em dieta hipocalórica. Ocasionalmente ocorre perda de peso (10% do peso inicial) que suplanta a do grupo placebo, mas cerca de 50% dos resultados obtidos devem-se à dieta<sup>34</sup>. Para alguns autores, a reaquisição de peso após cessação de tratamento é menor com orlistat<sup>35</sup>, porém a reversão ao peso inicial ocorre de forma gradual<sup>33</sup>. Sugeriu-se que concentrações séricas de betacaroteno e vitaminas A, D e E diminuam. Em revisão sistemática<sup>36</sup> de 14 ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo, os autores alertam para a incerteza do significado clínico das melhoras, em termos de perda de peso e sua manutenção. O perfil de efeitos indesejados (gastrointestinais e menores níveis séricos de vitaminas lipossolúveis) também precisa ser considerado antes de prescrever o fármaco, que só deveria ser selecionado para obesos que ingerem alto teor de gorduras.

A sibutramina, inibidor da recaptação de serotonina e norepinefrina, estaria indicada para obesos que não conseguem controlar sua vontade de comer, como coadjuvante de outras intervenções (redução calórica, exercício físico e monitoramento). Foi licenciada no Reino Unido para uso por período não superior a um ano<sup>31</sup>. Uma Revisão sistemática<sup>37</sup> de 11 ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo (2561 participantes) mostrou que o fármaco (em doses de 10 a 15 mg/dia) determina moderada e sustentada perda de peso, a qual é maior do que a do placebo. Alguns pacientes queixaram-se de cefaléia (na dose de 20 mg/dia), dificuldades de sono, aumento de irritabilidade, impaciência, excitação e boca seca.

O balanço entre potenciais benefícios e riscos deve ser considerado antes da indicação de medicamentos com objetivo de diminuir apetite e peso, ainda mais porque há falta de evidência sobre eficácia e segurança de longo prazo. Esses fármacos são considerados como medidas coadjuvantes das modificações de estilo de vida, sendo indicados para pacientes selecionados e com obesidade relacionada com co-morbidades.

Associações de dois ou mais fármacos usados no controle da obesidade são totalmente contra-indicadas<sup>33</sup>.

Hormônios da tireóide, diuréticos, laxativos e sedativos não têm lugar no tratamento medicamentoso da obesidade<sup>33</sup>, apesar de, isolada ou conjuntamente, serem prescritos por oportunistas e usados inadvertidamente pelos pacientes.

É de todo recomendável que o manejo da obesidade - na medida em que for sendo mais conhecida sua fisiopatogenia - seja baseado em evidências, em relação a medicamentos atuais e aos que vierem a ser desenvolvidos, com vistas ao atendimento ético e racional dos pacientes com excesso de peso.

## Evidências contemporâneas sobre o manejo medicamentoso da obesidade

- Diferentes manejos da obesidade têm falhado em reduzir peso e manter o peso atingido, substancialmente por falta de adesão ao tratamento.
- Restrição calórica, aumento da atividade física e terapia comportamental são estratégias bem avaliadas dentre as não-medicamentosas.
- Redução intencional de peso, mediante intervenções em estilo de vida, associa-se com prevenção e controle de doenças crônicas como diabetes melito tipo 2 e cardiopatias.
- A atividade física colabora modestamente para a perda de peso, mas aumenta a capacidade física independentemente da perda ponderal.
- Tratamentos cirúrgicos são eficazes e possivelmente custo-efetivos, mas se restringem à obesidade mórbida.
- Medicamentos promovem modestas (cerca de 10%) e transitórias (1-3 anos) perda e manutenção de peso em indivíduos obesos.
- Medicamentos devem coadjuvar programa de restrição dietética e acentuação de atividade física.
- A eficácia medicamentosa é moderada, logo a seleção de fármacos deve ser condicionada pela segurança dos fármacos.
- Associações de dois ou mais fármacos usados no controle da obesidade são totalmente contra-indicadas.

## Referências Bibliográficas

1. KUSHNER, R. The treatment of obesity: a call for prudence and professionalism. **Arch Intern Med**, [S.l.], v. 157, p. 601-604, 1997.
2. RYAN, D. H. Medicating the obese patient. **Endocrinol Metab Clin North Am**, [S.l.], v. 25, p. 989-1004, 1996.
3. WEISER, M. et. al. The pharmacologic approach to the treatment of obesity. **J Clin Pharmacol**, [S.l.], v. 37, p. 453-473, 1997.
4. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. Geneva, 1997. (WHO Technical Report Series, No. 894) - Disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO\\_NUT\\_NCD\\_98.1\\_\(p1-158\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO_NUT_NCD_98.1_(p1-158).pdf) e [http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO\\_NUT\\_NCD\\_98.1\\_\(p159-276\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO_NUT_NCD_98.1_(p159-276).pdf)
5. MONTEIRO, C. A. et. al. Da desnutrição para a obesidade: a transição nutricional no Brasil. In: MONTEIRO, C. A. (org). **Velhos e novos males da saúde no Brasil: a evolução do país e de suas doenças**. São Paulo: Hucitec, 1995. p. 248-255.
6. MOKDAD, A. H. et. al. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. **JAMA**, [S.l.], v. 282, p. 1519-1522, 1999.
7. MOKDAD, A. H. et. al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. **JAMA**, [S.l.], v. 289, p. 76-79, 2003.
8. CALLE, E. E. et. al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. **N Engl J Med**, [S.l.], v. 348, p. 1625-1638, 2003.
9. KENCHAIHAH, S. et. al. Obesity and the risk of heart failure. **N Engl J Med**, [S.l.], v. 347, p. 305-313, 2002.
10. NOËL, P. H.; PUGH, J. A. Management of overweight and obese adults. **BMJ**, [S.l.], v. 325, p. 757-761, 2002. Disponível em: <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/325/7367/757>
11. NAWAZ, H.; KATZ, D. L. American College of Preventive Medicine Practice Policy Statement: weight management counseling of overweight adults. **Am J Prev Med**, [S.l.], v. 21, p. 73-78, 2001.
12. LYZNICKI, J. M. et. al. Obesity: assessment and management in primary care. **Am Fam Physician**, [S.l.], v. 63, p. 2185-2196, 2001.
13. LEE, I. M. et al. Epidemiologic data on the relationships of caloric intake, energy balance, and weight gain over the life span with longevity and morbidity. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, [S.l.], v. 56, p. 7-19, 2001.
14. TAYLOR JR, D. H.; OSTBYE, T. The effect of middle- and old-age body mass index on short-term mortality in older people. **J Am Geriatr Soc**, [S.l.], v. 49, p. 1319-1326, 2001.
15. KNOWLER, W. C. et. al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. **N Engl J Med**, [S.l.], v. 346, p. 393-403, 2002.
16. SAMAHA, F. F. et al. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. **N Engl J Med**, [S.l.], v. 348, p. 2074-2081, 2003.
17. FOSTER, G. D. et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. **N Engl J Med**, [S.l.], v. 348, p. 2082-2090, 2003.
18. EXECUTIVE summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. **Arch Intern Med**, [S.l.], v. 158, p. 1855-1867, 1998.
19. WING, R. R.; HILL, J. O. Successful weight loss maintenance. **Annu Rev Nutr**, [S.l.], v. 21, p. 232-341, 2001.
20. NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE. Surgery to aid weight reduction for people with morbid obesity: final appraisal determination. Disponível em: [www.nice.org.uk/article.asp?a=32081](http://www.nice.org.uk/article.asp?a=32081). Acesso em: 28 abr 2003.

21. ARTERBURN, D.; NOËL, P. H. Extracts from "Clinical Evidence": Obesity. **BMJ**, [S.l.], v. 322, p. 1406-1409, 2001. Disponível em: <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/322/7299/1406>
22. WEINTRAUB, M. Long-term weight control: the National Heart, Lung, and Blood Institute funded multimodel intervention study. **Clin Pharmacol Ther**, [S.l.], v. 51, p. 581-646, 1992.
23. MARK, E. et. al. Brief report: fatal pulmonary hypertension associated with short-term use of fenfluramine and phentermine. **N Engl J Med**, [S.l.], v. 337, p. 602-606, 1997.
24. MCCANN, U. D. et. al. Brain serotonin neurotoxicity and primary pulmonary hypertension from fenfluramine and dexfenfluramine: a systematic review of the evidence. **JAMA**, [S.l.], v. 278, p. 666-672, 1997.
25. ABENHAIM, L. et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. **N Engl J Med**, [S.l.], v. 335, p. 609-616, 1996.
26. CONNOLLY, H. M. et. al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. **N Engl J Med**, [S.l.], v. 337, p. 581-588, 1997.
27. JICK, H. et. al. A population-based study of appetite-suppressant drugs and the risk of cardiac-valve regurgitation. **N Engl J Med**, [S.l.], v. 339, p. 719-724, 1998.
28. KHAN, M. A. et. al. The prevalence of cardiac valvular insufficiency assessed by transthoracic echocardiography in obese patients treated with appetite-suppressant drugs. **N Engl J Med**, [S.l.], v. 339, p. 713-718, 1998.
29. WEISSMAN, N. J. et. al. An assessment of heart-valve abnormalities in obese patients taking dexfenfluramine, sustained-release dexfenfluramine, or placebo. **N Engl J Med**, [S.l.], v. 339, p. 725-732, 1998.
30. DEVEREUX, R. B. Appetite-suppressant and valvular heart disease. **N Engl J Med**, [S.l.], v. 339, p. 765-767, 1998.
31. DRENT, M. L.; VAN DER VEEN, E. A. Lipase inhibition: a novel concept in the treatment of obesity. **Int J Obes Relat Metab Disord**, [S.l.], v. 17, p. 241-244, 1993.
32. BROOKS, A. Obesity drug is licensed in the UK. **BMJ**, [S.l.], v. 317, p. 835, 1998. Disponível em: <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/short/317/7162/835>
33. BRITISH MEDICAL ASSOCIATION AND THE ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. 4.5 Drugs used in the treatment of obesity. In: BRITISH MEDICAL ASSOCIATION AND THE ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. **BNF 44**. London, 2002. Disponível em: <http://www.bnf.org>. Acesso em: 12 mai 2003.
34. GARROW, J. Flushing away the fat. **BMJ**, [S.l.], v. 317, p. 830-831, 1998. Disponível em: <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/317/7162/830>
35. SJÖSTRÖM, L. et. al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients: European Multicentre Orlistat Study Group. **Lancet**, [S.l.], v. 352, p. 167-172, 1998.
36. O'MEARA, S. et. al. A rapid and systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of orlistat in the management of obesity. **Health Technology Assessment**, [S.l.], v. 5, p. 1-81, 2001. Disponível em: <http://www.hta.nhsweb.nhs.uk/execsumm/summ518.htm>
37. MCNEELY, W.; GOA, K. L. Sibutramine: a review of its contribution to the management of obesity. **Drugs**, [S.l.], v. 56, p. 1093-1124, 1998.

## Glossário em Investigação Farmacológico-clínica - I

**Investigação farmacológico-clínica** objetiva estimar a ocorrência de determinados eventos em populações específicas, evidenciar associação entre fator de interesse e desfecho clinicamente relevante, avaliar efeito de fármaco, tratamento ou intervenção sobre redução de incidência, gravidade ou mortalidade de doenças. Além disso, permite quantificar o risco de tais medidas em indivíduos ou populações.

**Amostragem** pela impossibilidade de avaliar toda a população de interesse, os estudos utilizam apenas uma parte dela, constituída de indivíduos representativos de toda a população.

**"Cegamento"** corresponde ao desconhecimento por parte de participantes dos ensaios clínicos da intervenção de que são alvo, o mesmo devendo ocorrer com o investigador que administra ou avalia o tratamento. Quando ambos estão "cegados" para a intervenção, diz-se que o ensaio clínico é **duplo-cego**. Essa precaução é especialmente importante quando julgamentos subjetivos estão envolvidos.

**Desfecho clinicamente relevante** (*hard endpoint ou hard clinical outcome*) é desfecho clínico que expressa os resultados da pesquisa sobre características relevantes como sobrevida, morbidade, qualidade de vida, prevenção de doença, desconforto, incapacidade funcional e custo.

**Desfecho clínico** (*clinical outcome ou clinical endpoint*) é o evento a ser medido ou observado.

**Desfecho intermediário** corresponde a parâmetro fisiológico, fisiopatológico, comportamental ou de outra natureza que esteja associado ao desfecho clinicamente relevante.

**Desfecho substituto** (*surrogate endpoint*) corresponde a desfecho mais facilmente aferível e considerado como podendo espelhar o efeito da intervenção sobre o desfecho clínico. Pode não estar relacionado à produção do desfecho clínico.

**Efeito placebo** é resultante de fatores não-farmacológicos (segurança proveniente do atendimento médico, crença no benefício do tratamento e evolução natural para a cura), devendo ser isolado do efeito intrínseco da intervenção. Isso é feito por ensaios clínicos randomizados **controlados por placebo**.

**Ensaio clínico randomizado** (*Randomized clinical trial*) é o principal método utilizado pela Farmacologia Clínica para determinar a eficácia de tratamentos. Nele o tratamento é administrado a um grupo de indivíduos (grupo intervenção), sendo seus resultados comparados com os verificados em outro grupo (grupo controle) que pode receber substância desprovida de efeito intrínseco (**placebo**) ou tratamento convencional (medicamento padrão) ou nenhum tratamento.

**Ensaio clínico randomizado cruzado** os mesmos indivíduos participam dos grupos intervenção e controle, em tempos sucessivos; a seqüência de uso das preparações é feita aleatoriamente; após a aferição do desfecho clínico, inverte-se a seqüência, daí procedendo a expressão "cruzado". Assim, os participantes são seus próprios controles. Estudos cruzados apresentam a desvantagem de possível efeito residual da primeira intervenção sobre a segunda (efeito *carry-over*), amenizado pelo espaçamento entre as duas intervenções (período de *wash-out*).

**Ensaio clínico randomizado em paralelo** após randomização, um grupo recebe tratamento ativo e outro, formado por indivíduos diferentes, recebe placebo ou tratamento convencional, sendo os dois grupos acompanhados em paralelo.

**Estudo de casos e controles** (*Case-control Study*) é o que começa com a observação do estado de doença dos indivíduos, o qual se tenta associar com a exposição prévia aos fatores de interesse. Comparam-se os casos a controles ou não-casos, em que também se afere a existência de exposição. Esse modelo é particularmente apropriado para investigar eventos raros, pois requer amostra bem menor do que aquela necessária em estudo de coorte.

**Estudo de coorte** (*Cohort Study*) ou longitudinal ou de seguimento (*follow-up study*) caracteriza-se pela identificação da população em risco de apresentar o desfecho clínico, classificando-se os indivíduos em expostos ou não-expostos a uma determinada condição. Acompanham-se todos os indivíduos para detectar a ocorrência de eventos incidentes em cada grupo.

**Estudo de série de casos** é aquele em que se descrevem características clínicas de pacientes com uma condição em particular, quanto a aspectos diagnósticos, de tratamento ou mesmo de efeitos adversos de fármacos. Têm menor utilidade em avaliar eficácia de fármacos, pois falta o grupo controle. Quando o número de participantes é reduzido, fala-se em relato de casos.

**Estudo quase-experimental** (*Quasi-experiment*) define-se pela manipulação artificial do fator em estudo sem randomização.

**Estudo transversal** (*Cross-sectional Study*) é aquele em que o pesquisador investiga exposição e prevalência do desfecho clínico em um único momento. Portanto, não há seguimento dos

participantes. Quando a prevalência de um desfecho clínico é aferida apenas no grupo exposto, chama-se de estudo de prevalência ou estudo transversal não comparado.

**Estudos experimentais ou de intervenção** são aqueles em que há manipulação artificial do fator em estudo pelo pesquisador que administra um tratamento (intervenção) e observa seu efeito sobre um desfecho.

**Estudos observacionais analíticos** têm seu desenho observacional moldado por hipóteses conceituais prévias, baseadas na teoria vigente, ou seja, são delineados para teste de hipóteses operacionais. Neste caso se exige a constituição de grupos de observação comparáveis que devem diferir pela presença do fator em estudo.

**Estudos observacionais descritivos** detectam a presença de caracteres e eventos em determinada população ou grupo. Não há, *a priori*, hipóteses a testar, sendo essas geradas a partir da quantificação dos dados coletados e da análise da associação entre eles.

**Estudos observacionais** são aqueles em que o pesquisador se limita à observação sistematizada do fator em estudo e analisa sua relação com o desfecho clínico.

## BIBLIOGRAFIA

FERREIRA, Maria Beatriz Cardoso. CAPÍTULO 3: Fundamentos de Bioestatística. In: FUCHS FD, WANNMACHER L (eds.). **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. [In prelo].

FUCHS, Sandra Costa; FUCHS, Flávio Danni. CAPÍTULO 2: Métodos de Investigação Farmacológico-clínica. In: FUCHS FD, WANNMACHER L (eds.). **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. [In prelo].

## Nº 4 - Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: uma guerra perdida?

© Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde - Brasil, 2003. Todos os direitos reservados.

É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que seja citada a fonte e não seja para venda ou qualquer fim comercial.

As opiniões expressas no documento por autores denominados são de sua inteira responsabilidade.

Endereço: SEN lote 19, Brasília - DF, CEP 70800-400

Site: <http://www.opas.org.br/medicamentos>

E-mail: [webmaster.hse@bra.ops-oms.org](mailto:webmaster.hse@bra.ops-oms.org)

Responsável pelo projeto de Medicamentos e Tecnologias:

Nelly Marin Jaramillo - OPAS/OMS

Diretor do Departamento de Assistência Farmacêutica:

Norberto Rech - Ministério da Saúde

Coordenação da publicação: Adriana Mitsue Ivama - OPAS/OMS

Texto e pesquisa: Lenita Wannmacher

Revisão de Texto: Ana Beatriz Marinho de Noronha

Consultor de Comunicação: Carlos Wilson de Andrade Filho - OPAS/OMS

Normalização: Centro de Documentação (CEDOC) - OPAS/OMS

Layout e Diagramação: Formatos Design

Conselho Editorial:

Antonio de Pádua Pithon Cyrino (UNESP), Cláudia Osório de Castro (NAF/ENSP/FIOCRUZ), Paulo Picon (UFRGS), Paulo Sérgio Dourado Arrais (UFC), Rogério Hoefler (CEBRIM).

Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados

é uma publicação do Projeto de Medicamentos e Tecnologias da Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde - Representação do Brasil e do Departamento de Assistência Farmacêutica, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde.



Ministério da Saúde



ISSN 1810-0791

Este Boletim é direcionado aos profissionais de saúde, com linguagem simplificada, de fácil compreensão. Representa a opinião de quem capta a informação em sólidas e éticas pesquisas disponíveis, analisa e interpreta criticamente seus resultados e determina sua aplicabilidade e relevância clínica no contexto nacional. Tal opinião se guia pela hierarquia da evidência, internacionalmente estabelecida e aceita. Assim, revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos de muito bom padrão metodológico são mais considerados que estudos quase-experimentais, estes, mais do que estudos observacionais (coortes, estudos de casos e controles, estudos transversais), e ainda estes, mais do que a opinião de especialistas (consensos, diretrizes, séries e relatos de casos). É pela validade metodológica das publicações que se fazem diferentes graus de recomendação de condutas.