



## ORLISTAT

### PUREZA GARANTIDA – SEGURANÇA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE

**Nome Químico:** (S)-((S)-1-((2S,3S)-3-hexyl-4-oxooxetan-2-yl)tridecan-2-yl) 2-formamido-4-methylpentanoate.

**CAS:** 96829-58-2

**Fórmula Molecular:** C<sub>29</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>5</sub>

**Peso molecular:** 495,435g/mol

**Molécula Polimorfo B:** 495,435g/mol

#### Propriedades

**Orlistat** é um fármaco direcionado para o tratamento da obesidade e do excesso de peso, e atua através da modificação da absorção das gorduras no intestino, acelerando a perda de peso, bem como a manutenção do peso perdido nas dietas de emagrecimento. Como se sabe, as gorduras que ingerimos são moléculas grandes que, para dissolver-se, necessitam ser rompidas e transformadas em moléculas menores por ação enzimática. **Orlistat** não é considerado um supressor do apetite, pois atua de modo diferente, atingindo as enzimas pancreáticas e gástricas responsáveis pela digestão da gordura (Sizer, et al., 2003).

Existem duas formas cristalinas distintas da substância: o polimorfo A apresentando-se na forma fermentada e o polimorfo B disponível na forma sintética. O polimorfo B é a forma mais termodinamicamente estável e purificada dos dois polimorfos e foi a única forma utilizada nos estudos clínicos, constituindo portanto, a forma desejável e prevista para a comercialização (EMA, 2005; Taylor et al., 2010).

O **Orlistat** sintetizado quimicamente (polimorfo B) envolve métodos estereoespecíficos e resulta no produto com pureza  $\geq 99,5\%$  em relação ao **Orlistat** produzido por processo fermentativo (polimorfo A), um processo mais econômico mas que resulta na formação de consideráveis quantidades de impurezas no insumo final. Estas impurezas podem não ser assimiladas pelo organismo, podendo gerar desde reações adversas e alergias, caso o organismo apresente predisposição.

O medicamento de referência Xenical® produzido pelo laboratório Roche é composto exclusivamente pelo **Orlistat** na forma sintética, devido sua pureza e maior segurança na administração. Além disso, o polimorfo B (forma sintética), foi a única utilizada nos estudos clínicos, constituindo portanto a forma desejável e prevista para comercialização (EMA, 2005; Taylor et al., 2010).

#### Mecanismo de ação

**Orlistat** é um potente inibidor irreversível das lipases gastrintestinais que hidrolisa os triacilgliceróis (triglicérides) no trato gastrintestinal em ácidos graxos livres e monoacilgliceróis, promovendo dessa forma a sua excreção (Taylor, 2010).

Seu efeito terapêutico é exercido na cavidade gástrica e na luz do intestino delgado mediante formação de uma ligação covalente no sítio ativo da serina das lipases gástrica e pancreática. A inativação enzimática impede a hidrólise das gorduras, em forma de triglicérides, para originar ácidos graxos livres e monoglicérides absorvíveis.



## INFORMATIVO TÉCNICO

Por ação do **Orlistat** sobre as lipases, mais de 30% das gorduras ingeridas na alimentação atravessam o tubo digestivo sem ser digeridas nem absorvidas. Deste modo, o organismo não pode transformar estas calorias em excesso em tecido adiposo de reserva. Sendo assim, não é necessária a absorção sistêmica do fármaco para que exerça sua atividade. A absorção gastrointestinal deste agente é muito baixa após administração por via oral e, 8 horas após, já não é detectado no plasma. O volume de distribuição e a farmacocinética são difíceis de determinar; detectou-se uma elevada ligação protéica (>99%), principalmente com as lipoproteínas plasmáticas. Sua bio-transformação metabólica é realizada na parede gastrointestinal; identificaram-se dois metabólitos principais:  $M_1$  e  $M_3$  que são praticamente desprovidos de ação inibitória sobre as lipases (1000 a 2500 vezes menos potentes que o **Orlistat**). A principal via de eliminação do fármaco é a fecal (97% da dose administrada) e a maior parte (83%) é feita sem modificações; eliminação renal do fármaco e dos seus metabólitos é mínima.

### Eficácia comprovada

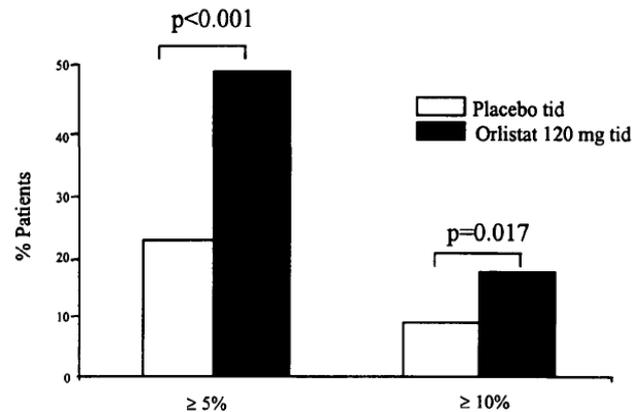
A obesidade é um fator de risco importante para diabetes tipo 2. Perda de peso em pacientes com diabetes tipo 2 está associada ao controle glicêmico controlado e redução dos fatores de risco para doenças cardiovasculares. No entanto, a perda de peso é notavelmente difícil de alcançar e sustentar apenas com restrição calórica e exercícios físicos.

A equipe de Hollander, *et al*, 1998, realizou um estudo multicêntrico, randomizado por 57 semanas duplo-cego controlado por placebo, que avaliou o impacto da administração do **Orlistat** na perda de peso e controle glicêmico, e os níveis séricos em pacientes obesos portadores de diabetes tipo 2 em uso de medicações a base de sulfoniluréias. Foi administrado 120mg de **Orlistat** ou placebo via oral, três vezes ao dia com uma dieta moderadamente hipocalórica em 391 homens e mulheres obesos com Diabetes tipo 2 estáveis e sob uso de sulfoniluréias orais. Alterações no peso corporal, controle glicêmico e os níveis de lipídeos e tolerabilidade da droga foram medidos.

Após 1 ano de tratamento, o grupo que recebeu **Orlistat** perdeu  $6,2 \pm 0,45\%$  de seu peso corporal inicial e  $4,3 \pm 0,49\%$  no grupo placebo ( $P < 0,001$ ). O dobro de muitos pacientes recebendo **Orlistat** (49 vs 23%) perdeu  $\geq 5\%$  do peso corporal inicial ( $P < 0,001$ ). O tratamento com **Orlistat** mais a dieta em comparação com o placebo mais a dieta foi associada à melhora significativa do controle glicêmico, como refletido na diminuição da HbA1c ( $P < 0,001$ ) e glicemia de jejum ( $P < 0,001$ ) e em reduções de dosagem de medicamentos orais sulfoniluréia ( $P < 0,01$ ). O tratamento com Orlistat também resultou em melhorias significativamente maiores do que o placebo em vários parâmetros lipídicos, ou seja, maiores reduções nos níveis de colesterol total, ( $P < 0,001$ ), colesterol LDL ( $P < 0,001$ ), triglicerídeos ( $P < 0,05$ ), apolipoproteína B ( $P < 0,001$ ) e a proporção de colesterol LDL para HDL ( $P < 0,001$ ). Os níveis de vitaminas lipossolúveis permaneceram dentro do limite normal de referência e poucos pacientes necessitaram de suplementação, conforme figuras 1.



Figura 1: Percentual média da variação do peso inicial.



Fonte: Hollander P.A., *et al*, Role of Orlistat in the Treatment of Obese Patients With Type 2 Diabetes, *Diabetes Care*, vol.21, Number 8, august 1998.

A prevalência do aumento da obesidade em crianças e adolescentes vem aumentando significativamente a cada dia. Nesta população, a terapia comportamental sozinha teve um sucesso limitado no fornecimento de resultados e a redução de peso sustentada, além disso, tratamentos farmacológicos não tem sido extensivamente estudados neste público.

Boldrin, *et al*, 2005 e sua equipe realizaram um estudo, a fim de determinar a eficácia e a segurança do **Orlistat** no controle de peso dos adolescentes. O estudo randomizado, duplo-cego foi realizado durante 54 semanas em 539 adolescentes obesos com idade entre 12 – 16 anos, em 32 centros nos Estados Unidos e Canadá. Foram administrados uma dose de 120mg de Orlistat (n=357) ou placebo (n=182) 3 vezes ao dia durante um ano, além de uma dieta moderadamente hipocalórica (30% de calorias de gordura) e exercícios físicos e terapia comportamental.

Os resultados afirmaram que houve uma diminuição do IMC em ambos os grupos de tratamento até a semana 12, sendo que o grupo que ingeriu **Orlistat** apresentou resultados acima do esperado, em relação ao grupo placebo. Medidas secundárias incluíram mudanças na circunferência da cintura e do quadril, perda de peso, medidas de lipídios e normalização dos níveis de glicose e insulina.

No final do estudo, o IMC diminuiu 0,55 com o **Orlistat**, mas aumentou de 0,31 com placebo (P=0,001). Comparado com 15,7% do grupo placebo, 26,5% dos participantes que ingeriram **Orlistat** teve uma diminuição de 5% ou mais do IMC (P= 0,005); 4,5% e 13,3%, respectivamente, tiveram uma redução de 10% ou mais do IMC (P= 0,002). Ao final do estudo, a circunferência da cintura diminuiu no grupo **Orlistat**, mas aumentou no grupo placebo (-1,33 vs 0,12 centímetros ; P < 0,05). Geralmente ligeiros a moderados eventos adversos do trato gastrointestinal ocorreu em 9% a 50% do grupo **Orlistat** e em 1% a 13% do grupo placebo.

Além disso, o uso do **Orlistat** durante 1 ano pelos adolescentes testados não levantou problemas graves de segurança gastrointestinal, embora os efeitos adversos esperados foram mais comuns no grupo que ingeriu **Orlistat**.

Os estudos comprovam que em combinação com alimentação balanceada, exercícios físicos e modificação comportamental, **Orlistat** estatisticamente promove o



## INFORMATIVO TÉCNICO

gerenciamento do peso em indivíduos obesos de forma segura, sem causar danos à saúde.

### Indicações

Controle de peso à longo prazo, manutenção de peso e prevenção do efeito sanfona. O mecanismo inibidor enzimático do **Orlistat** previne a absorção de até um terço (30%) de toda a gordura dietética e, portanto pode promover a perda de peso bem como manter esta perda ao longo do tempo e evitar que o indivíduo recupere o peso perdido (ZHL., et al., 1994; LUCAS & KAPLAN-MACHIS, 2001).

### Posologia

Adultos: a dose recomendada é de 1 cápsula de 120mg antes ou juntamente com cada refeição principal. Se determinada refeição não contém gordura, a dose pode ser omitida. Os benefícios terapêuticos (incluindo o controle de peso e a maioria dos fatores de risco) são mantidos com a administração de longo prazo. O paciente deve seguir uma dieta nutricionalmente equilibrada e moderadamente hipocalórica, na qual cerca de 30% das calorias provenham das gorduras. Recomenda-se que a dieta seja rica em frutas e verduras. A quantidade de gorduras, carboidratos e proteínas ingeridas diariamente deve ser distribuída entre as 3 principais refeições. Com doses superiores a 120mg 3 vezes ao dia, os resultados obtidos não são aumentados. Nos idosos não é necessário ajuste de dose. Nas determinações de gorduras fecais, o efeito do **Orlistat** é observado já 24-48 horas após a administração.

Quando a terapia é interrompida, o conteúdo de gorduras fecais retorna aos níveis basais em geral no espaço de 48 a 72 horas. Na insuficiência hepática ou renal, não é necessário ajuste de dose. Não está estabelecida a inocuidade do medicamento em crianças e adolescentes menores de 18 anos.

### Excipientes

Alguns excipientes indicados: celulose microcristalina, glicolato de amido sódico, lauril sulfato de sódio e talco.

### Superdosagem

A dosagem usual recomendada é de 60 a 120mg, 3 vezes ao dia antes das principais refeições.

Em doses terapêuticas (até 120mg antes das principais refeições), administrado junto a uma dieta equilibrada, moderadamente hipocalórica, a inibição da absorção de gordura (aproximadamente 30% da gordura ingerida) contribui para um déficit calórico adicional de aproximadamente 200 calorias (Guerciolini, 1997).

Não foi ainda estabelecida a superdosagem. Estudaram-se doses únicas de 800mg e doses múltiplas de até 400mg 3 vezes por dia durante quinze dias em indivíduos com peso normal e em obesos, sem que se obtivessem achados adversos significativos. Além disso, administraram-se doses de 240mg 3 vezes por dia, durante 6 meses a pacientes obesos. As doses superiores à recomendada (120mg três vezes por dia) não melhoraram a eficácia do medicamento, porém podem exacerbar as reações gastrintestinais. Em caso de superdosagem, recomenda-se observar o paciente durante 24 horas. Segundo estudos realizados em seres humanos e animais, qualquer efeito sistêmico atribuível às propriedades do **Orlistat** em função de inibição das lipases deve ser rapidamente reversível.



### **Reações adversas**

Segundo Guerciolini, 1997, **Orlistat** não produz perturbações significativas para os processos fisiológicos TGI (o esvaziamento gástrico e a acidez, motilidade da vesícula biliar, composição da bile e litogenicidade) ou para o equilíbrio sistêmico de minerais e eletrólitos. Da mesma forma, **Orlistat** não afeta a absorção e farmacocinética de drogas com um índice terapêutico estreito (fenitoína, varfarina, digoxina) ou compostos usados com frequência por pacientes obesos (contraceptivos orais, glibenclamida, pravastatina, nifedipina de liberação lenta).

A maioria dos efeitos adversos está relacionada a sua ação sobre a absorção das gorduras ingeridas e correspondem a fenômenos gastrintestinais como fezes gordurosas, flatulência, premência fecal, entre outros, ou manchas gordurosas na pele. Estes efeitos são mais frequentes quando o conteúdo de gorduras na dieta aumenta, sendo por isto que os pacientes devem ser aconselhados quando a este aspecto da dieta.

### **Precauções**

Nos ensaios clínicos de longa duração realizados até o presente não foram registrados efeitos adversos graves ou riscos para a saúde. Pode haver aumento de probabilidade de reações gastrintestinais (ver Reações adversas) se o **Orlistat** for tomado com dieta rica em gorduras (por exemplo: numa dieta de 2000 calorias/dia, >30% de conteúdo lipídico correspondem a >67 g de gorduras). A ingestão diária de gorduras deve ser distribuída entre as 3 principais refeições. Não foi estabelecida a inocuidade em mulheres grávidas. Nos estudos de reprodução animal não foram observados efeitos embriotóxicos nem teratogênicos. Apesar disto, dado que os estudos em animais nem sempre são preditivos da resposta em seres humanos, não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o benefício esperado supere os possíveis riscos. Dado que a eliminação do **Orlistat** pelo leite materno não é conhecida, as mulheres lactantes não devem fazer uso do medicamento, salvo que o benefício esperado seja maior que os possíveis riscos.

### **Contra indicações**

**Orlistat** é contra-indicado em indivíduos que apresentam colestase, síndrome da má-absorção crônica, Chrohn ou que possuem hipersensibilidade conhecida aos componentes presentes no **Orlistat**.

**Orlistat** inibe a ação de Fabules<sup>TM</sup> (ativo para gerenciamento do peso - óleo de palma revestido por galactolípideos de óleo de aveia que aumenta a produção do hormônio GLP<sub>1</sub>) e, portanto o uso concomitante é contra-indicado.

### **Interações**

Não se produzem interações com fármacos de uso frequente como digoxina, fenitoína, varfarina, anovulatórios orais, nifedipina GITS, nifedipina retard, gliburida, furosemida, captopril e atenolol, nem com o álcool. Não obstante o **Orlistat** aumenta a biodisponibilidade da pravastatina (aumento das concentrações plasmáticas em cerca de 30%), assim como seu efeito hipolipemiante. Nos ensaios clínicos foram utilizados concomitantemente uma série de medicamentos diferentes, sem que se observassem interações adversas clinicamente significativas. Nos estudos de interações farmacocinéticas, o **Orlistat** inibiu a absorção dos suplementos orais de alguns nutrientes lipossolúveis, como o  $\beta$ -caroteno (cerca de um terço) e o acetato de



## INFORMATIVO TÉCNICO

vitamina E (cerca da metade), porém não a do acetato de vitamina A, nem reduziu as concentrações da vitamina K ingerida com os alimentos. Nos ensaios clínicos, diminuíram as concentrações de algumas vitaminas lipossolúveis e os seus análogos. Na imensa maioria dos pacientes que prosseguiram em tratamento até 2 anos, as concentrações de vitaminas permaneceram dentro dos níveis normais, sem que se detectassem seqüelas clínicas. Nos pacientes diabéticos, a perda de peso induzida pelo **Orlistat** é acompanhada por melhora do controle metabólico, o que pode permitir ou requerer diminuição das doses do hipoglicemiante oral (p.ex.: sulfoniluréias).

### Exemplo de formulação

#### *Cápsulas para perda de peso*

<b>Componentes</b>	<b>Qtd</b>
<b>Orlistat</b>	120mg
Lauril sulfato de sódio	1%
Glicolato de amido sódico	5%
Talco	3%
Celulose microcristalina	qsp 100%

Tomar juntamente com as refeições principais durante ou até 1h após as mesmas.

### Referências bibliográficas

1. Boldrin M., Hauptman J., Effect of Orlistat on Weight and Body Composition in Obese Adolescents, *Jama*. 2005; 293 (23): 2873-2883. Doi: 10.1001 / jama. 293.23.2873;
2. Ferreira A. O., Orlistate: Qualidade, especificação da matéria-prima e aspectos farmacotécnicos que influenciam em sua eficácia, *Ortofarma Controle de Qualidade*, 2011.
3. Guerciolini R., Mode of action of Orlistat, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 1997 Jun; 21 Suppl 3:S12-23.
4. Hollander P.A., Elbein S.C., Hirsch I.B., Kelley D., McGill J., Taylor T., Weiss S.R., Crockett S.E., Kaplan R.A., Lucas C.P., Lodewick P.A., Canovatchel W., Chung J., Hauptman J., Role of Orlistat in the Treatment of Obese Patients With Type 2 Diabetes, *Diabetes Care*, vol.21, Number 8, august 1998.
5. [http://veja.abril.com.br/211098/p\\_112.html](http://veja.abril.com.br/211098/p_112.html)
6. Lucas K. H., Kaplan-Machlis B., Orlistat – a novel weight loss therapy. *Ann Pharmacother* 2001; 35:314-328.
7. P.R. Vade-mécum 2003/2004.
8. Taylor P.W., Arnet I., Fischer A., Simpson I.N., Pharmaceutical Quality of Nine Generic Orlistat Products Compared with Xenical®. *Obes. Facts* 2010; 3:000-000.
9. Zhi J., Melia A. T., Guerciolini R., Chung J., Kinberg J., Hauptman J. B., Patel I. H. L., Retrospective population based analysis of the dose-reponse (fecal fat



## ***INFORMATIVO TÉCNICO***

- excretion) relationship of orlistat in normal and obese volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56:82-85.
10. EMEA (European Medicines Agency). Scientific discussion for the approval of Xenical. EMEA, 2005.
- Sizer F. S., et al., *Nutrição: conceitos e controversias*, 8 ed. Barueri: Manole, 2003.

*Última atualização: 19/07/2012 CE*