



## **SIBUTRAMINA SOB A ÓPTICA DA QUÍMICA MEDICINAL**

*SIBUTRAMINE FROM THE PERSPECTIVE OF MEDICINAL CHEMISTRY*

*SIBUTRAMINA EN PERSPECTIVA DE LA QUÍMICA MEDICINAL*

**Talita Massoni<sup>1</sup>, Edna Sayuri Suyenaga<sup>2\*</sup>.**

<sup>1</sup>Discente do curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade Feevale.

<sup>2</sup>Professora Titular do curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade Feevale.

\*autor para correspondência: [suyenaga@feevale.br](mailto:suyenaga@feevale.br)

***Recebido em 20/07/2011, Aceito em 29/12/2012***

### **RESUMO**

A obesidade é uma enfermidade que desencadeia diversas comorbidades. O tratamento farmacoterapêutico se faz necessário em alguns casos, sendo a sibutramina um dos principais agentes anti-obesidade. Atualmente, a sua utilização em nível mundial é controversa. Há relatos de vantagem quanto ao seu emprego em relação aos demais anorexígenos, porém dados atuais apresentam resultados preocupantes, principalmente riscos em nível de sistema cardiovascular. Visando compreender a sua química medicinal foi realizado um levantamento bibliográfico. Após análise de sua correlação estrutura química *versus* atividade farmacológica, pode-se observar que a sibutramina é um derivado anfetamínico, com afinidade aos receptores adrenérgicos tipo alfa-1 e beta-3, o que sugere a sua aplicação na redução do peso, porém também podem ser os responsáveis pelos prováveis efeitos indesejados.

**Palavras chaves:** sibutramina, estrutura química, química medicinal, REA

### **ABSTRACT**

Obesity is a disease that triggers several comorbidities. The pharmacotherapeutic is necessary in some cases and sibutramine is one of the main anti-obesity agents. Currently, its use is controversial worldwide. There are reports of advantage of using this drug in the treatment of obesity in relation to other anorectic agents, but current data show worrying results, especially at the level of the cardiovascular system. A review was conducted in order to understand its medicinal chemistry. After analysis of its correlation of chemical structure versus pharmacological activity may be noted that sibutramine is an amphetamine derivative with affinity to alpha-1 and beta-3 adrenergic receptors, which suggests its use in weight reduction as well as promote the colateral effects.

**Keywords:** sibutramine, chemical structure, medicinal chemistry, SAR.

### **RESUMEN**

La obesidad es una enfermedad que provoca varias enfermedades concomitantes. El tratamiento farmacoterapéutico es necesario en algunos casos, siendo uno de los principales agentes contra la obesidad, la sibutramina. En la actualidad, su uso es controvertido en todo el mundo. Hay informes de las ventajas de usar este medicamento en el tratamiento de la obesidad en relación con otros anorexígenos, pero los datos actuales muestran resultados preocupantes, especialmente a nivel del sistema cardiovascular. A fin de comprender la química medicinal se realizó una revisión de la literatura. El análisis de la correlación entre la estructura química en comparación con su actividad farmacológica, cabe señalar que la sibutramina es un derivado anfetamínico con afinidad a los receptores adrenérgicos alfa-1 y beta-3, lo que sugiere su uso en la reducción de peso, así como promover los probables efectos no deseados.

**Palabras-clave:** sibutramina, estructura química, química medicinal, REA.

### **INTRODUÇÃO**

A obesidade é uma doença caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, que pode levar ao surgimento de alterações metabólicas provocando comorbidades importantes como

dislipidemias, alterações cardiovasculares, diabetes, alguns tipos de câncer, entre outras<sup>1,2,3</sup>.

Atualmente é considerada uma das mais importantes enfermidades nutricionais do mundo prevendo-se em 2015, mais de 2,3 bilhões de pessoas com excesso de peso e 700

milhões obesos no mundo<sup>1</sup>. Este aumento do peso, muitas vezes é justificado pela modernização e pelo reflexo do dia-a-dia, em que os indivíduos apelam ao consumo de alimentos processados, de rápido preparo, que possuem elevado nível energético pelo alto teor de lipídeos e carboidratos, além da reduzida quantidade de atividade física, o que leva ao acúmulo de gordura corporal<sup>3</sup>.

Em determinados casos de obesidade, a busca do tratamento farmacoterapêutico se faz necessário. A terapia antiobesidade apresenta uma variedade considerável de agentes farmacológicos, como os derivados  $\beta$ -fenetilamínicos (anfepiramon, fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina e sibutramina), derivados tricíclicos (mazindol), derivados fenilpropanolamínicos (efedrina, fenilpropanolamina), derivado oxitri fluorfenil da fenilpropanolamina (fluoxetina), derivado naftilamínico (sertralina) e derivado da lipstatina (orlistat)<sup>2,4</sup>.

Um dos medicamentos atualmente controversos quanto ao seu emprego, está a sibutramina. As agências *Food and Drugs Administration* (FDA) e a *European Medicines Agency* (EMA), baseando-se em dados obtidos no estudo que durou 6 anos pelo SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial*- que envolveu mais de

10.000 pacientes obesos, acima de 55 anos, com diabetes, história de cardiopatia ou outros fatores de risco cardiovascular), recomendaram em 2010, a suspensão da venda de sibutramina, devido ao aumento do risco de acidentes cardiovasculares<sup>4,5</sup>.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) deverá decidir neste ano a comercialização, ou não, de medicamentos contendo este fármaco. Em contrapartida, a classe médica considera que se trata de um fármaco que apresenta segurança clínica nos seus usuários, não sendo necessária a sua proibição<sup>6</sup>.

Desta forma, presente trabalho visa realizar uma breve revisão bibliográfica sobre a sibutramina, focando as características de sua química medicinal, para melhor compreensão deste fármaco na terapia anti-obesidade.

### **SIBUTRAMINA**

A sibutramina apresenta estrutura básica da ciclobutanometenamina. Apresenta a fórmula química  $C_{17}H_{26}ClN$  (PM=279,85 g), sendo um pó cristalino branco a branco leitoso, o qual funde-se à temperatura de 192,5 °C. Sua solubilidade em água é 2,9 mg/mL<sup>7</sup>.

Estruturalmente possui um centro esterogênico, o qual resulta em dois enantiômeros ( $\pm$ )-1-[1-(4-

clorofenil)ciclobutil]-*N,N,3-*

trimetilbutan-1-amina<sup>7</sup> (**Figura 1**).

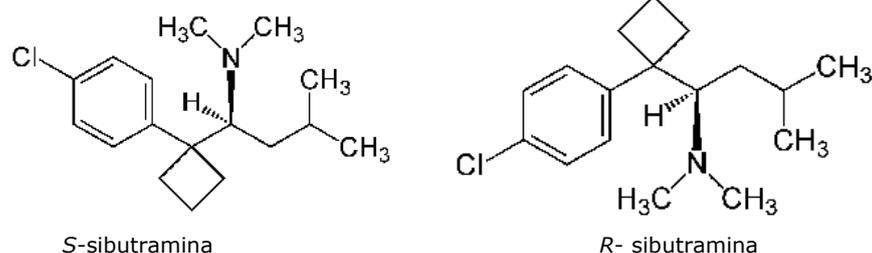


Figura 1: Fórmula estrutural dos enantiômeros da sibutramina

Este fármaco foi sintetizado na década de 80, cuja proposta inicial foi para o tratamento da depressão. Porém, não foi verificado efeito farmacológico significativo que justifique o seu emprego, uma vez que não apresentou vantagem terapêutica, quando comparado aos demais medicamentos atualmente disponíveis no mercado farmacêutico. Mas, observou-se a redução significativa na ingestão de alimentos pelos seus usuários, bem como promoveu elevação na termogênese em alguns pacientes, como consequência, a redução do peso corporal, o que motivou a sua utilização para o controle da obesidade<sup>8</sup>.

Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da recaptação da noradrenalina e serotonina, exercendo suas ações farmacológicas predominantemente através de seus metabólitos ativos  $M_1$  e  $M_2$ . O bloqueio da recaptação destes neurotransmissores promoveu a redução da ingestão alimentar<sup>9</sup>.

Por não induzir a liberação de serotonina, diminui a possibilidade de provocar disfunção valvar cardíaca e hipertensão pulmonar primária<sup>10</sup>, um dos fatos que pode justificar a sua alta prescrição. Além disso, a sibutramina e seus metabólitos ( $M_1$  e  $M_2$ ) não apresentam afinidade para um grande número de receptores de neurotransmissores, incluindo os dopaminérgicos ( $D_1$  e  $D_2$ ), muscarínicos, histaminérgicos ( $H_1$ ) e glutamato (NMDA)<sup>8</sup>.

Em relação à sua farmacocinética, a sibutramina após ser ingerida por via oral, é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, apresentando biodisponibilidade média em torno de 77%<sup>7</sup>. O seu metabolismo ocorre principalmente em nível hepático, através da ação das isoenzimas do citocromo  $P_{450}$ , principalmente  $CYP_{2B6}$ , responsável pela reação de desmetilação. Isto permite a formação de seus principais metabólitos ativos, o metabólito  $M_1$  (mono-desmetil) e do  $M_2$  (di-desmetil). Posteriormente estes compostos  $M_1$  e  $M_2$  sofrem

hidroxilação e conjugação glicurônica, formando metabólitos inativos M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub>, M<sub>5</sub> e M<sub>6</sub> que são excretados principalmente pela via urinária<sup>7,11</sup>.

A sibutramina apresenta concentração plasmática máxima em 1,2 hora após sua administração, quanto os metabólitos em cerca de 3 horas. Liga-se altamente às proteínas plasmáticas, em cerca de 95%, tanto na sua forma original, como seus metabólitos ativos<sup>7</sup>.

Em indivíduos obesos, a farmacocinética da sibutramina e de seus metabólitos foi similar àquela em indivíduos com peso normal, não havendo evidências de diferença significativa na farmacocinética entre sexo e idade<sup>12,13</sup>.

Em geral, os principais efeitos indesejáveis relatados pelos pacientes são: boca seca, constipação, insônia, discreta elevação da pressão sanguínea e aumento da frequência cardíaca<sup>7,10</sup>.

É contra-indicada para indivíduos com doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial não controlada, arritmias e problemas cardiovasculares graves<sup>7</sup>.

### RELAÇÃO ESTRUTURA QUÍMICA *versus* ATIVIDADE FARMACOLÓGICA (REA)

Todos os medicamentos anorexígenos de ação central, exceto o mazindol, são derivados da β-fenetilamina (**Figura 2**). Modificações da estrutura química da anfetamina permitiram à síntese de uma gama de compostos, com ações e respostas farmacológicas variadas<sup>14</sup>.

A sibutramina é um derivado anfetamínico que apresenta na estrutura básica a β-fenetilamina formada por um anel benzênico e uma cadeia lateral etanolamina<sup>15</sup>.

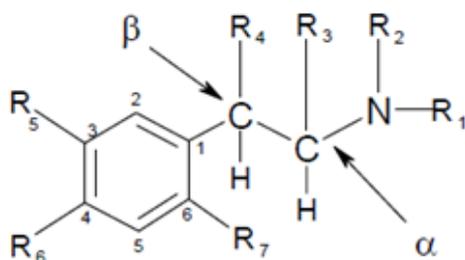


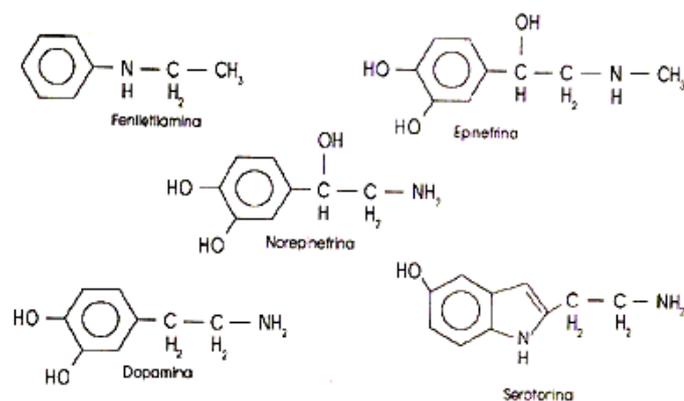
Figura 2. Estrutura básica da β-fenetilamina

O esqueleto β-fenetilamínico é também a estrutura química dos neurotransmissores monoaminérgicos noradrenalina (norepinefrina),

adrenalina (epinefrina) e dopamina (**Figura 3**). Esses neurotransmissores são sintetizados a partir da tirosina em terminações nervosas,

armazenado em grânulos e liberado na fenda sináptica para agir em receptores pós-gangliônicos. Após agir nesses receptores, as monoaminas

podem ser inativadas pela catecol-O-metiltransferase (COMT) ou recaptadas pela terminação nervosa<sup>14</sup>.

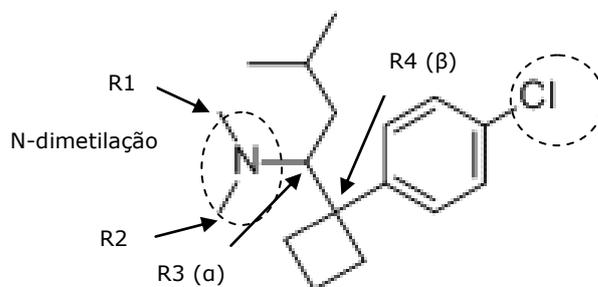


**Figura 3:** Estrutura química das catecolaminas

Estudos realizados em ratos tratados com derivados fenetilamínicos (marcados com próton deuterado), demonstraram a afinidade destes aos de sítios de ligação no hipotálamo e em outras regiões cerebrais. Foi sugerido que esta interação correlacione com a sua potência anoréxica, uma vez que psicoestimulantes utilizados como inibidores da fome, em sua maioria, promovem a redução da ingestão de alimentos e o aumento do

metabolismo<sup>16</sup>. O centro da fome no hipotálamo lateral seria provavelmente o local envolvido na ação destes medicamentos<sup>9,16</sup>.

Analisando-se a estrutura da sibutramina, observa-se substituição no grupo amino da fenetilamina (R1, R2) com a *N*-dimetilação, como destacado na **Figura 4**. A *N*-metilação presente na amina dos derivados fenetilamínicos é responsável pelo efeito anoréxico<sup>17</sup>.



**Figura 4:** Posições importantes para substituições da sibutramina

Este tipo de substituição permite também a afinidade aos receptores adrenérgicos, com aumento da seletividade aos receptores adrenérgicos tipo alfa<sup>15</sup>. BALCIOGLU e WURTMANO<sup>9</sup> afirmaram que a sibutramina apresentou menor afinidade aos receptores adrenérgicos tipo alfa-2 e maior para alfa-1 adrenérgicos. Para a redução de peso, a ativação dos receptores alfa-1 é importante para a ativação da proteína G da fosfolipase C, que ocasiona queima importante de gordura nas células<sup>17</sup>.

A presença da porção isobutila na posição R3 pode contribuir no aumento do tempo de meia-vida da sibutramina, bem como do substituinte ciclobutila em R4, permite a proteção metabólica da sibutramina. O impedimento espacial destes grupamentos impede a ação da enzima MAO (monoamino oxidase)<sup>15</sup>, favorecendo assim, a formação de seus metabólitos ativos M<sub>1</sub> e M<sub>2</sub>, que são derivados aminados ativos.

A ausência de hidroxila alcoólica no carbono β (R4), bem como a ausência de grupamentos alquílicos volumosos em R1 e R2, diminui a afinidade da sibutramina aos receptores adrenérgicos tipo beta-1 ou 2<sup>9,15</sup>.

Em relação ao anel aromático, a presença de cloro na posição *para* aumenta a lipoafinidade, e a ausência de hidroxilas vicinais (anel catecol)

favorece a passagem do fármaco pela barreira hematoencefálica, promovendo maior ação sobre o sistema nervoso central<sup>15</sup>, permitindo a inibição da recaptção de serotonina e noradrenalina. Segundo PERRONE e SCILIMATI<sup>18</sup> a presença do halogênio (Cl) na posição *meta*, ou *para*, proporciona a formação de pontes de hidrogênio com receptor adrenérgico tipo beta-3, com efeito agonista, promovendo a termogênese, além da interação de *van der Waals* do anel aromático com este sítio de ligação.

A sibutramina possui um centro esterogênico, resultando na existência de dois enantiômeros. Apesar de ser comercializada na forma de racemato, a forma *R* é mais potente. Os enantiômeros *S* da sibutramina e de seus metabólitos parecem contribuir com os efeitos colaterais em ratos<sup>19</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A obesidade é um problema mundial que requer atenção, já que outras comorbidades se originam com o sobrepeso.

A sibutramina é um derivado anfetamínico, que atua inibindo a recaptção de noradrenalina e serotonina. Estruturalmente, apresenta afinidade aos receptores adrenérgicos tipo alfa-1 e beta-3, os quais podem contribuir na redução de peso. A afinidade a estes tipos de receptores, bem como a

comercialização da sibutramina na forma de racemato, pode levar ao aparecimento das reações indesejáveis. Além disso, a presença de efeitos cardiovasculares simpatomiméticos com o uso de substâncias  $\beta$ -fenetilamínicas é previsível, uma vez que a estrutura básica dessas substâncias é comum às monoaminas.

A ANVISA deverá decidir brevemente sobre a comercialização

de medicamentos contendo sibutramina. Enquanto isso, o emprego deste medicamento para a redução de peso, deve ser feito com cautela, seguida de avaliação e monitoramento de pacientes, principalmente os que apresentam doenças cardíacas. É importante salientar que junto com o tratamento farmacológico, são necessárias alterações de conduta alimentar e a prática de atividades físicas.

### Referências bibliográficas

1. Borges CBN, Borges RM, Santos ES. Tratamento clínico da obesidade. Rev. Medicina. 2006; 39(2): 246-252.
2. Mancini MC, Halpern A. Tratamento farmacológico da obesidade. Arq. Bras. Endocrinol. Metab. 2002; 46(5): 497-513.
3. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation on obesity. Geneva, Switzerland. World Health Organization; 1998.
4. INFARMED. Autoridade nacional do medicamento e produtos de saúde, I. P. 2010 Jan 21 [cited 2011 Mai 15]. Available from: <<http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED>>
5. James WP; CATERSON ID; COUTINHO W; FINER N; GAAAL LFV; MAGGIONI AP et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. The New Engl. J. Med. 2010; 363(10): 905-917.
6. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Painel técnico internacional sobre eficácia e segurança dos medicamentos inibidores de apetite. 2011 Jun 14 [cited 2011 Jun 24]. Available from: <[http://www.anvisa.gov.br/hotsite/anorexigenos/pdf/Termo%20de%20Refer%EAncia%20Painel\\_14062011.pdf](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/anorexigenos/pdf/Termo%20de%20Refer%EAncia%20Painel_14062011.pdf)>

7. USP-DI. Drug information for the health care professional. 25<sup>th</sup> ed. Greenwood Village: Thomson Micromedex, v.1, 2005. p. 2644-2648.
8. Stock MJ. Sibutramine: a review of the pharmacology of a novel anti obesity agent. *Int. J. Obes. Metab. Disord.* 1997; 21: 25-9.
9. Balciogli A.; Wuktman RJ. Sibutramine, a serotonin uptake inhibitor, increases dopamine concentrations in rat striatal and hypothalamic extracellular fluid. *Neuropharmacol.* 2000; 39: 2352-9.
10. James WP, Astrup A, Furner N. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Lancet.* 2000; 356: 2119-2125.
11. Bae SK, Cao S, Seo KA, Kim H, Kim MJ, Shon JH et al. Cytochrome P450 2B6 Catalyzes the formation of pharmacologically active sibutramine (n-{1-[1-(4-chlorophenyl)cyclobutyl]-3-methylbutyl}-n,n-dimethylamine) metabolites in human liver microsomes. *Drug Met. Dispos.* 2008; 36(8):1679-1688.
12. Chaput JP, St-Pierre S, Tremblay A. Currently available drugs for the treatment of obesity: sibutramine and orlistat. *Medicinal Chemistry.* 2007; 7 (1):3-10.
13. Corrêa LL, Platt MW, Carraro L, Moreira R, Faria Júnior R, Godoy-Matos A et al. Avaliação do efeito da sibutramina sobre a saciedade por escala visual analógica em adolescentes obesos. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2005; 49(2): 286-290.
14. ONU. United Nations Office on Drugs Crime. Recommender methods for the identification and analysis of amphetamine, methamphetamine and their ring-substituted analogues in seized materials. New York, 2006.
15. Lemke TL; Willims DA; Roche V.F; Zito SW. Foye's principles of medicinal chemistry. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008, 1377p.
16. Paul SM, Hulihan-Giblin B, Skolnick P. (+)-Amphetamine binding to rat hypothalamus: relation to anorexic potency of phenethylamines. *Science.* 1982; 218:487-90.

17. GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. G.; HARDMAN, J. G. The pharmacological basis of therapeutics. 10<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2001. 2148p.
  
18. Perrone MG.; Scilimati A.  $\beta$ -3 Adrenoceptor agonists and (antagonists as) inverse agonists: history, perspective, constitutive activity, and stereospecific binding. In P. Michael Conn, editor: Methods in Enzymology, Burlington: Academic Press, 2010, pp. 197-230.
  
19. Glick SD, Haskew RE, Maisonneuve IM, Carlson JN, Jerussi TP. Enantioselective behavioral effects of sibutramine metabolites; 2000 Eur. J. Pharmacol. 397: 93-102.