

# O TRATAMENTO DA OBESIDADE NO PACIENTE PORTADOR DE HIPERTENSÃO ARTERIAL

Alfredo Halpern<sup>1</sup>, Marcio C. Mancini<sup>2</sup>

A associação entre obesidade (notadamente o acúmulo visceral de gordura) e hipertensão arterial é bem documentada, já sendo parte essencial da síndrome de resistência à insulina. Em pacientes hipertensos obesos resistentes ao tratamento clássico, com dieta hipocalórica, aumento orientado da atividade física e medidas cognitivo-comportamentais, está indicado o tratamento medicamentoso. A presença de hipertensão arterial grave é contra-indicação do uso de medicações termogênicas e de mecanismo de ação catecolaminérgico (fenilpropranolamina, efedrina combinada ou não a metilxantinas, anfepramona, femproporex, mazindol, sibutramina). Hipertensos leves a moderados bem controlados podem utilizá-las sob supervisão médica cuidadosa. Existem evidências bastante claras de que, com a perda de peso induzida por esses medicamentos, também há uma melhora das co-morbidades associadas à obesidade, inclusive da hipertensão arterial. O orlistat, medicamento que inibe a absorção de gordura ingerida, e os antidepressivos fluoxetina e sertralina (que também podem auxiliar na perda de peso) não são contra-indicados em nenhum tipo de obesidade associada à hipertensão arterial.

*Palavras-chave: hipertensão arterial, tratamento, obesidade.*

*Rev Bras Hipertens 2000;2:166-71*

<sup>1</sup> Professor Livre Docente da Disciplina de Endocrinologia e Metabolologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Chefe do Grupo de Obesidade e Doenças Metabólicas do Serviço de Endocrinologia e Metabolologia do Hospital das Clínicas da FMUSP

<sup>2</sup> Médico do Grupo de Obesidade e Doenças Metabólicas do Serviço de Endocrinologia e Metabolologia e do Pronto-socorro Médico do Serviço de Clínica Médica de Emergência do Hospital das Clínicas da FMUSP.

*Endereço para correspondência*

*Alfredo Halpern*

*Rua Romilda Margarida Gabriel, 81 – CEP 04530-090 – Itaim-Bibi – São Paulo – SP.*

Recebido para aprovação: 13/1/2000. Aceito para publicação: 24/3/2000.

## INTRODUÇÃO

A associação entre obesidade e hipertensão arterial é bem documentada. Resultados de vários estudos epidemiológicos importantes indicam que obesidade é fator de risco independente para hipertensão<sup>(1-3)</sup>, sendo sua prevalência 50% a 300% maior nos obesos quando comparados a indivíduos de peso normal. O ganho de peso associa-se de forma independente com a pressão arterial. O peso corporal também se correlaciona com a pressão arterial em pessoas sem hipertensão (dentro da faixa de variação normal da pressão arterial)<sup>(4,5)</sup>.

Vários estudos também demonstraram uma associação positiva entre a distribuição de gordura corporal e a pressão arterial, sendo a adiposidade regional um determinante mais forte que outras

medidas antropométricas, em obesos diabéticos e não-diabéticos<sup>(6,7)</sup>.

A hipertensão é parte da síndrome de resistência à insulina, tendo sido identificadas correlações entre pressão arterial e insulina plasmática<sup>(2,8)</sup>. Indivíduos hipertensos são mais insulino-resistentes que seus controles normotensos.

A etiopatogenia da hipertensão arterial na obesidade não está bem esclarecida. Vários mecanismos ligando obesidade à hipertensão foram propostos: hipervolemia com aumento do débito cardíaco e falha na redução apropriada da resistência vascular<sup>(9)</sup>, estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>(10)</sup>, aumento da ingestão de sal devido a aumento da ingestão calórica<sup>(11)</sup>, aumento da atividade do sistema nervoso simpático, aumento da reabsorção renal

de sódio e água e alterações na atividade da bomba de sódio e potássio (Na/K ATPase)<sup>(12)</sup>.

A síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono merece uma consideração à parte por ser freqüentemente uma causa de hipertensão arterial de difícil tratamento associada à obesidade<sup>(13-15)</sup>. A hiperativação aguda e repetitiva do sistema nervoso autônomo (SNA), relacionada com as pausas respiratórias, causa um aumento tônico da atividade do SNA com alteração da sensibilidade dos quimiorreceptores e receptores de pressão. Esse aumento do tônus durante o sono aparece também durante a vigília em função da gravidade e do tempo de evolução, determinando o aparecimento de hipertensão arterial sistêmica. Este aumento tônico da atividade do SNA, durante o sono e a vigília em pacientes com essa síndrome, causa a manutenção da pressão arterial durante a noite, quando, em pessoas normais, a curva de 24 horas da pressão arterial apresenta uma queda fisiológica durante o sono. Além disso, outras alterações neuroendócrinas ocorrem como aumento da secreção do fator natriurético atrial e redução da secreção do hormônio de crescimento<sup>(15,16)</sup>.

## TRATAMENTO DA OBESIDADE

O tratamento da obesidade deve objetivar melhora do bem-estar e da saúde metabólica do indivíduo, diminuindo os riscos de doença e de mortalidade precoce.

O conceito de melhora da saúde metabólica do paciente tem por base o fato de que a perda de peso é apenas a fase inicial do tratamento, sendo a manutenção do peso perdido o objetivo principal. Muito embora os estudos a longo prazo mostrem que a manutenção do peso perdido seja freqüentemente não conseguida em tratamentos não-cirúrgicos da obesidade, foi apenas em anos recentes que o tratamento farmacológico, a longo prazo em casos selecionados para a obesidade, tem sido aceito.

A idéia de sucesso no tratamento da obesidade tem sido profundamente influenciada por evidências acumuladas de que perdas modestas de peso podem produzir ganhos significantes para a saúde. Perdas da ordem de 5% a 10% podem melhorar a pressão arterial, as alterações das lipoproteínas, o número de apnéias e hipopnéias durante o sono e o diabetes<sup>(17)</sup>.

Os objetivos não se aplicam somente ao peso em si, mas, também, a outros comportamentos desejáveis, como aumento de atividade física espontânea ou programada, que podem relacionar-se diretamente à melhora das condições mórbidas associadas. Enfatizando os benefícios de perda de peso modesta e manutenção, os pacientes estarão menos propensos a aceitar as mensagens apregoadas pela mídia e o apelo comercial de produtos potencialmente danosos que prometem perdas grandes e rápidas de peso<sup>(13)</sup>.

Perdas maiores de peso podem ser conseguidas com intervenções cirúrgicas e, potencialmente, com farmacoterapia, desde que o risco-benefício seja válido para justificar esses tratamentos.

A maior parte dos tratamentos dietéticos da obesidade envolve redução da ingestão de energia. Embora pareça simples aderir a um programa com essas características, na prática, a maior parte dos pacientes obesos apresenta muita dificuldade a longo prazo.

Deve-se incentivar o consumo de alimentos pobres em gordura, uma vez que alimentos gordurosos, além de serem mais calóricos, são mais propensos a depositar-se como tecido adiposo quando comparados a carboidratos e proteínas, além de alimentos gordurosos propiciarem um consumo excessivo de calorias. Da mesma forma, incentiva-se o consumo de alimentos ricos em fibras, como frutas e vegetais e carboidratos, como pão, macarrão, arroz e feijão<sup>(13)</sup>.

O tratamento cognitivo-comportamental pode fazer parte de qualquer tratamento da obesidade, independente do uso de outros adjuvantes como medicação antiobesidade<sup>(14)</sup>.

Baseia-se em avaliar e adequar a motivação do paciente, avaliar e adequar os desajustes do comportamento alimentar (como *binges* ou compulsões alimentares, *night eating* ou hiperfagia prandial noturna, velocidade e estado de humor durante a alimentação, alimentação secundária a apelos de ordem emocional) e mesmo transtornos do comportamento alimentar propriamente ditos (como *binge eating disorder* ou transtorno do comer compulsivo e bulimia nervosa), avaliar e adequar o grau de atividade física (espontânea, como aumentar atividades físicas não-programadas, como reduzir o tempo em que se permanece sentado, aumentando as caminhadas, o uso de escada e reduzir o uso de automóvel para trajetos

curtos, ou programados, como instituir um programa de atividade física supervisionada<sup>(14)</sup>.

Os elementos do tratamento cognitivo-comportamental objetivam controlar o estímulo à alimentação, ou os gatilhos que deflagram o início da ingestão de alimento e aumentar o auto-controle<sup>(18)</sup>.

A atividade física não programada e o exercício (atividade física programada) são recomendados como uma estratégia importante para prevenção da obesidade e também como um método adjunto efetivo no tratamento<sup>(15,16)</sup>.

Vários estudos epidemiológicos dão suporte à noção de que um nível elevado de atividade física protege contra o ganho de peso e obesidade. O exercício aeróbico (como andar de bicicleta, caminhar, correr, nadar) pode promover perda de peso e de massa adiposa, que é mais pronunciada em indivíduos obesos. Exercícios de resistência (como musculação, ginástica localizada) têm efeito menor sobre o peso, porém aumentam a massa livre de gordura (músculo). Em combinação com uma dieta com restrição calórica, a perda de peso com exercício é pequena, porém adicional à perda da dieta. O exercício de resistência pode ajudar a preservar a massa livre de gordura durante a dieta hipocalórica. Em pacientes obesos hipertensos, é essencial a avaliação da resposta pressórica ao exercício antes de sua prescrição<sup>(15,16)</sup>.

Além disso, o exercício regular é um importante preditor de manutenção de peso com sucesso após o período de perda de peso<sup>(19,20)</sup>.

O tratamento medicamentoso da obesidade está indicado na presença de índice de massa corpórea maior que 25 kg/m<sup>2</sup> ou adiposidade central ou andróide, com outras doenças associadas à obesidade (inclusive hipertensão arterial) ou em pacientes com IMC maior que 30 kg/m<sup>2</sup> quando da falência do tratamento não-medicamentoso isoladamente. Pode-se, didaticamente, dividir os fármacos para o tratamento da obesidade em três grupos básicos: medicamentos anorexiantes de ação central, medicamentos termogênicos e medicamentos que afetam a absorção de nutrientes<sup>(21,22)</sup>.

As drogas termogênicas podem levar ao aumento da perda de peso por estimulação adrenérgica e ao aumento da lipólise. Há estudos, inclusive em nosso meio, no Ambulatório de Obesidade e Doenças Metabólicas do HC-FMUSP, com associação de efedrina e metilxantinas, fenilpropranolamina, triiodotironina (embora não

preconizemos o seu uso) e iombina contra placebo<sup>(23)</sup>. A presença de hipertensão arterial é uma contra-indicação relativa do uso dessas drogas. Hipertensos leves a moderados bem controlados podem utilizá-las sob supervisão médica cuidadosa<sup>(24,25)</sup>.

No grupo de drogas que afetam a absorção de nutrientes, encontram-se os inibidores de lipases (*orlistat*), que atuam no nível gastrointestinal, diminuindo a absorção de gordura. O *orlistat* apresenta a capacidade de inibir lipases que agem no tubo gastrointestinal. A inibição da ação dessas enzimas provoca uma menor absorção de gordura no nível intestinal, porém, essa inibição não é total, sendo de aproximadamente 1/3 da gordura ingerida, o que leva a uma perda de peso gradual. Existem evidências bastante claras de que também há uma melhora nas comorbidades associadas à obesidade, como hiperglicemia, dislipidemia e hipertensão arterial<sup>(26-30)</sup>.

Os medicamentos anorexiantes com ação simpatomimética levam ao aumento do tônus noradrenérgico e/ou dopaminérgico. Os efeitos secundários são decorrentes do estímulo do sistema nervoso central (SNC) (insônia, irritabilidade, agitação psicomotora, sudorese), do sistema nervoso simpático (SNS) (aumento da pressão arterial), com efeito cronotrópico (notadamente taquicardia). Há uma tendência ao menor uso de agentes anorexiantes catecolaminérgicos (dietilpropiona, femproporex e mazindol), após a recente chegada ao mercado de outros agentes com menos efeitos secundários e melhor tolerabilidade, que serão discutidos a seguir. Esses agentes, porém, ainda têm utilidade no tratamento de pacientes obesos (por exemplo, em casos de hiperfagia acentuada), principalmente levando-se em conta seu baixo custo (quando comparados à sibutramina e ao *orlistat*), podendo, inclusive, serem utilizados mesmo por pacientes com hipertensão arterial leve à moderada controlada após avaliação clínica cuidadosa com supervisão médica minuciosa e na dependência da relação benefício/risco, diante de cada caso, quando o tratamento clássico da obesidade com orientação nutricional e atividade física adaptada não tiver a aderência esperada. Frequentemente, na prática clínica, observa-se, nos pacientes com boa resposta e perda de peso, uma melhora dos níveis pressóricos e, não raramente, ocorre necessidade de diminuição da dose ou do número de medicamentos anti-hipertensivos utilizados pelo paciente.

Os agentes farmacológicos de ação central com mecanismo serotoninérgico (fenfluramina e dexfenfluramina, e agentes antidepressivos inibidores seletivos da recaptção da serotonina, como a fluoxetina, a sertralina e a fluvoxamina) levam ao aumento da saciedade. A fluoxetina e a sertralina são úteis em pacientes obesos com humor depressivo, no tratamento de pacientes com síndrome do comer compulsivo (do inglês *binge eating syndrome*) e em pacientes com bulimia nervosa. Em pacientes obesos com síndrome da apnéia obstrutiva do sono, a fluoxetina mostra-se também de grande utilidade, melhorando a ventilação e a capacidade respiratória, uma vez que suprime a fase REM do sono, em que ocorrem as maiores dessaturações de oxigênio. Deve-se lembrar que os agentes serotoninérgicos prolongam a meia-vida dos benzodiazepínicos, potencializam os efeitos do álcool e dos depressores do SNC, devendo, por esse motivo, serem usados com cautela<sup>(31,32)</sup>. A documentação de casos de lesões valvulares cardíacas em pacientes que usaram por período prolongado a fenfluramina e a dexfenfluramina<sup>(33)</sup> levou à suspensão da comercialização dessas drogas. Em nosso meio, tivemos a oportunidade de constatar a presença de alterações ecocardiográficas em 49% de um grupo

de 76 mulheres obesas que utilizou dexfenfluramina por, pelo menos, seis meses. Em um segundo estudo, as lesões regrediram em 5/10 pacientes reexaminadas (dados não publicados)<sup>(34)</sup>.

A sibutramina, um agente com mecanismo serotoninérgico e noradrenérgico, age pela inibição da recaptção de noradrenalina e serotonina, levando à redução de peso por diminuição da ingestão de alimentos (aumento da saciedade) e por aumento da atividade termogênica<sup>(35-37)</sup>. Estudos com obesos normotensos mostraram um aumento discreto da frequência cardíaca (da ordem de 4 a 6 bpm) e da pressão arterial (da ordem de 2 a 4 mmHg), o que justifica a monitorização desses parâmetros. Não obstante, em um estudo com pacientes hipertensos, a perda média de 4,7 kg, em 12 semanas com sibutramina, 10 mg levou a reduções na PA diastólica e sistólica supina, respectivamente, da ordem de 4 e 5,5 mmHg<sup>(38)</sup>. Por outro lado, estudos com um e dois anos de duração mostraram que a sibutramina é útil para a perda de peso e para a manutenção do novo peso. Os efeitos colaterais mais observados com a sibutramina são boca seca, insônia, cefaléia e constipação intestinal, mas, em geral, não levam à suspensão do tratamento<sup>(39,40)</sup>.

---

## TREATMENT OF OBESITY IN THE PATIENT WITH HYPERTENSION

*Alfredo Halpern, Marcio C. Mancini*

The association between obesity (particularly the visceral accumulation of fat) and hypertension is well documented, being essential part of the insulin resistance syndrome and sleep apnea syndrome, common in obese patients. Pharmacological treatment is indicated in hypertensive patients that offer resistance to the classic treatment (hypocaloric diet, physical activity and cognitive-behavioral treatment). Thermogenic and catecholaminergic drugs (phenylpropanolamine, ephedrine-methylxantine combination, amphetamine, mazindol, fenproporex, sibutramine) must not be used in severe hypertensive patients. Patients with moderate hypertension well controlled can use these drugs under careful medical assistance. Drug induced weight loss reduces the arterial pressure levels. Orlistat, and the serotoninergic antidepressives (which help in the weight loss) are not contraindicated in hypertensive patients.

*Key words: hypertension, treatment, obesity.*

*Rev Bras Hipertens 2000;2:166-71*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stamler R, Stamler J, Riedlinger W, et al. Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening 1 million Americans. *JAMA* 1978;240:1607-1610.
2. Modan M, Halkin H, Almog S, et al. Hyperinsulinemia. A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985;75:809-816.
3. Friedman G, Selby J, Quesenberry C, et al. Precursors of essential hypertension: body weight, alcohol and salt use, and parental history of hypertension. *Prev Med* 1988;17:387-402.
4. Hypertension prevention trial research group. The hypertensive prevention trial: Three-year effects of dietary changes on blood pressure. *Arch Intern Med* 1990;150:152-162.
5. Pi-Sunyer F. Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med* 1993;199:655-660.
6. Blair D, Habicht JP, Sims E, et al. Evidence for an increased risk for hypertension with centrally located body fat and the effect of race and sex on this risk. *Am J Epidemiol* 1984;119:526-540.
7. Troisi R, Weiss S, Segal M, et al. The relationship of body fat distribution to blood pressure in normotensive men: the normative ageing study. *Int J Obes Metab Disorders* 1990;14:515-525.
8. Feskens E, Tuomilehto J, Stengard J, et al. Hypertension and overweight associated with hyperinsulinemia and glucose tolerance: a longitudinal study of the Finnish and Dutch cohorts of the Seven Countries Study. *Diabetologia* 1995;38:836-847.
9. Reisin E, Abel R, Modan M, et al. Effect of weight loss without salt restriction on the reduction of blood pressure in overweight hypertensive patients. *N Engl J Med* 1978;298:1-6.
10. Tuck M, Sowers J, Dornfeld L, et al. The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity, and plasma aldosterone levels in obese patients. *N Engl J Med* 1981;304:930-933.
11. Tuck M. Role of salt in the control of blood pressure in obesity and *diabetes mellitus*. *Hypertension* 1991;17(Suppl 1):135-142.
12. DeFronzo R, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diab Care* 1991;14:173-194.
13. Mancini MC, Vale SSP, Coelho BP, et al. Correlação clínico-polissonográfica em 94 pacientes com síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS) (abstracted). *Arq Bras Endocrinol Metab* 1996;40:60.
14. Mancini MC, Radominski R, Azzolini R, et al. Use of Epworth Sleepiness Scale in morbid obesity: relationship to gender, body mass index and fat distribution (abstracted). *Int J Obes Relat Metab Disorders* 1996;20(Suppl 4):154.
15. Grunstein RR. Metabolic aspects of sleep apnea. *Sleep* 1996;19:S218-S220.
16. Horner RL. Autonomic consequences of arousal from sleep: mechanisms and implications. *Sleep* 1996;19:S193-195.
17. Finer N. Clinical assessment, investigation and principles of management: realistic weight goals. In: *Clinical Obesity*, Kopelman PG & Stock MJ Eds., Blackwell Science, London, 1998, pp. 350-376.
18. Wilson GT, Fairburn CG. Cognitive treatments for eating disorders. *J Consulting Clin Psychol* 1993;61:261-9.
19. Tremblay A, Buemann B. Exercise-training, macronutrient balance and body weight control. *Int J Obesity* 1995;19:79-86.
20. Tremblay A, Simoneau J, Bouchard C. Impact of exercise intensity on body fatness and skeletal muscle metabolism. *Metabolism* 1994;43:814-8.
21. Thomas PR (ed.). *Weighing the options: criteria for evaluating weight-management programs*. National Academy Press: Washington DC, 1996.
22. National task force on the prevention and treatment of obesity. Long-term pharmacotherapy in the management of obesity. *JAMA* 1996;276:1907-1915.
23. Halpern A, Mancini MC, Reis C, et al. Effect of triiodothyronine, yohimbine, ephedrine-aminophylline and phenylpropranolamine on short-term weight loss. *Obes Res* 5(Suppl.1):16S,1997.
24. Mancini MC. Tratamento farmacológico da obesidade: medicamentos calorigênicos. In: *Obesidade*, Halpern A, Matos AFG, Suplicy H, Mancini MC & Zanella MT, Ed. Lemos, São Paulo, 1998, pp. 297-303.

25. Halpern A, Mancini MC. Tratamento farmacológico da obesidade: drogas termogênicas. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1996;40:224-7.
26. Guerciolini R. Mode of action of orlistat. *Int J Obes Metab Dis* 1997;21(suppl.3):S12-S23.
27. Zhi J, Melia AT, Funk C, et al. Metabolic profile of minimally absorbed orlistat in obese/overweight volunteers. *J Clin Pharmacol* 1996;36:1006-1011.
28. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet* 1998;352:167-172.
29. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1288-1294.
30. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for two years with orlistat. *JAMA* 1999;281:235-242.
31. Halpern A, Mancini MC. Como diagnosticar e tratar obesidade. *Rev Bras Med* 1999;56:131-140.
32. Greeno CG, Wing RR. A double-blind placebo-controlled trial of the effect of fluoxetine on dietary intake in overweight women with and without binge eating disorder. *Am J Clin Nutr* 1996;64:267-273.
33. Connolly HM, Crary JL, McGroon MD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997;337:581-588.
34. Leite CC, Mancini MC, Medeiros CCJ, Sbrano JCN, Grinberg M, Halpern A. Echocardiographic evaluation of 70 patients using dexfenfluramine (abstracted). *Int J Obes Relat Metab Disorders* 22(Suppl.3):S227, 1998.
35. Connoley IP, Heal DJ, Stock MJ. A study in rats of the effects of sibutramine on food intake and thermogenesis. *Br J Pharmacol* 1995;114(suppl.):388P.
36. Halford JCG, Heal DJ, Blundell JE. Effects in the rat of sibutramine on food intake and the behavioural satiety sequence. *Br J Pharmacol* 1995;114(suppl.):387P.
37. Connoley IP, Liu Y-L, Frost I, et al. Thermogenic effects of sibutramine and its metabolites. *Br J Pharmacol* 1999;126:1487-1495.
38. Hazenberg BP, Johnson SG, Kelly F. Sibutramine in the treatment of obese subjects with hypertension (abstracted). 7<sup>th</sup> European Congress on Obesity 1996.
39. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obesity Res* 1999;7:189-198.
40. Fujioka K, Mooradian A, Rowe E. Sibutramine enhances weight loss and maintenance in obese hypertensive patients taking calcium channel blockers (abstracted). *Int J Obes Relat Metab Disorders* 1999;23(Suppl 5):S164-S182.