

ARTIGO DE REVISÃO

Pancreatite aguda associada ao uso de orlistate: uma revisão narrativa da literatura

Orlistat drug-induced acute pancreatitis: a narrative review of the literature

CAIO NIELA SOUZA DE JESUS^{1*} | DANIELE REUTER DE OLIVEIRA DUARTE² | MARISELMA BRITO MIRANDA SANTOS³ | QUEZIA CARVALHO CRISTAL PAES⁴ | SAMARA ROCHA LAGE⁵ | VANESSA ANDRADE DE MOURA⁶ | MATHEUS DA SILVA FERREIRA⁷ | DANILLO RODRIGUES DE SÁ GODOI⁸ | ANÍBAL DE FREITAS SANTOS JÚNIOR⁹

^{1,2,3,4,5,6,7,8} Faculdade UNICAMPS, Rua 210 nº 386, Setor Coimbra. 74535-280 – Goiânia, Goiás, Brasil.

⁹ Universidade do Estado da Bahia, Rua Silveira Martins, 2555, Cabula. 41195-001 – Salvador, Bahia, Brasil.

Histórico:

Recebido em 26/01/2023

Revisado em 11/05/2023

Aceito em: 24/05/2023

Publicado em: 02/06/2023

Palavras-chave

Orlistate;
Obesidade;
Pancreatite;
Lipase;
Atenção Farmacêutica.

Keywords

Orlistat;
Obesity;
Pancreatitis;
Lipase;
Pharmaceutical Care.

Resumo. A pancreatite aguda induzida por medicamentos é uma doença rara, representando cerca de 2% dos casos de pancreatite. Um crescente número de fármacos, a exemplo do Orlistate, têm sido implicados como potenciais causadores de pancreatite aguda. O objetivo deste trabalho foi abordar o risco do desenvolvimento de pancreatite aguda em pacientes que fazem uso de Orlistate para tratamento da obesidade, através de uma revisão narrativa da literatura. Foram consultadas as bases de dados voltadas à saúde (SciELO, LILACS, MEDLINE-Bireme, PubMed e ScienceDirect) e 12 artigos de revisão e casos clínicos foram incluídos para análise, relacionado o uso do Orlistate para tratamento da obesidade à pancreatite aguda. Apenas 5 casos clínicos relacionaram, de acordo com os critérios de probabilidade de Naranjo, a pancreatite aguda ao uso do Orlistate. Observou-se que o uso indiscriminado de Orlistate pode promover um aumento de casos de pancreatite aguda. Não foram encontradas informações acerca deste efeito adverso nas bulas dos medicamentos registrados e comercializados no Brasil. Portanto, é relevante que o farmacêutico e toda equipe multiprofissional de saúde, oriente o paciente em relação aos efeitos indesejáveis deste fármaco, visando coibir o uso não racional, e consequentemente, o aumento da incidência de casos de pancreatite aguda.

Abstract. Acute drug-induced pancreatitis is a rare disease, accounting for about 2% of pancreatitis cases. A growing number of drugs, such as Orlistat, have been implicated as potential causes of acute pancreatitis. The aim of this study was to address the risk of developing acute pancreatitis in patients who use Orlistat for the treatment of obesity, through a narrative review of the literature. Health-oriented databases were consulted (SciELO, LILACS, MEDLINE-Bireme, PubMed and ScienceDirect) and 12 review articles and clinical cases were included for analysis, relating the use of Orlistat for the treatment of obesity associated with acute pancreatitis. Only 5 clinical cases related, according to Naranjo's probability criteria, acute pancreatitis to the use of Orlistat. It has been observed that indiscriminate use of Orlistat may promote an increase in cases of acute pancreatitis. No information was found about this adverse effect in the package inserts of drugs registered and marketed in Brazil. Therefore, it is important that the pharmacist and the entire multidisciplinary health team guide the patient regarding the undesirable effects of this drug, in order to curb its non rational use, and, consequently the increased incidence of cases of acute pancreatitis.

¹ orcid.org/0000-0001-5044-322X

⁹ orcid.org/0000-0003-4148-8252

Introdução

A obesidade é uma doença crônica que atinge parte da população mundial. Por mecanismos fisiopatológicos ainda não totalmente definidos, caracteriza-se como um fator de risco associado à uma série de doenças, dentre as quais destacam-se o diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, certas formas de câncer, apneia do sono, osteoartrite, entre outras¹.

O tratamento da obesidade é complexo e multidisciplinar e deve melhorar o bem-estar e a saúde metabólica do indivíduo, diminuindo os riscos de outras doenças e de mortalidade precoce². Consiste na perda inicial de peso, com o grande desafio, para a maioria dos pacientes, na manutenção do peso perdido, influenciado, principalmente, pela adesão contínua à terapia. Existem diversos tipos de tratamento anti-obesidade, nos quais, podem-se citar: dietéticos, cognitivo-comportamental, exercícios e atividade física não programada, farmacológico e, em casos mais graves, intervenções cirúrgicas. Destaca-se que o tratamento deve ser individualizado e pode ser isolado ou combinar vários fatores^{3,4}.

O tratamento farmacológico da obesidade está indicado quando: i) o paciente tem um índice de massa corporal (IMC, calculado pela divisão do peso em kg, pela altura em m²) maior que 30; ii) quando o indivíduo tem doenças associadas ao excesso de peso com IMC superior a 25 e iii) em situações nas quais o tratamento com dieta, exercício ou aumento de atividade física e modificações comportamentais provaram ser infrutíferos⁵. Não existe nenhum tratamento farmacológico em longo prazo que não envolva mudança de estilo de vida. Em 2010, no Brasil, haviam cinco medicamentos registrados para o tratamento da obesidade: anfepramona (dietilpropiona), femproporex, mazindol, sibutramina e orlistate. De acordo com Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO), existem, atualmente, três medicamentos aprovados para tratamento da obesidade no Brasil: sibutramina, liraglutida e orlistate. A sibutramina é um inibidor da recaptação da serotonina e da noreadrenalina nas terminações nervosas do SNC, e esta ação tem efeitos anorexígenos e sacietógenos. A liraglutida é um agonista do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) que compartilham 97% de homologia com o GLP-1 nativo, sendo a meia-vida de circulação do GLP-1 aumentada de 1-2 minutos para 13 horas e na dose de 3,0 mg, e têm uma ação hipotalâmica em neurônios envolvidos no balanço energético, em centros ligados a prazer e recompensa e uma ação menor na velocidade de esvaziamento gástrico⁶.

O Orlistate está licenciado para uso em pacientes obesos com IMC ≥ 30 Kg/m² ou IMC ≥ 27 Kg/m² com outros fatores de risco como hipertensão, diabetes, dislipidemia, doenças cardiovasculares ou apneia do sono, sendo este, o primeiro medicamento

utilizado para tratamento da obesidade que não exerce ação central, não apresentando o risco de causar dependência, ao contrário da maioria dos medicamentos utilizados para o controle da obesidade⁷.

O Orlistate é um análogo da lipstatina (composto produzido pelo fungo *Streptomyces toxytricini*), modificador pós-absortivo do metabolismo de nutrientes. Atua no lúmen gastrointestinal, fazendo com que a atividade das lipases gástricas e pancreáticas sejam inibidas; essas, por sua vez, ao serem inativadas, não são mais capazes de hidrolisar a gordura da dieta em ácidos graxos livres e monoacilgliceróis que, conseqüentemente, não serão absorvidos sistematicamente.^{8,9,10,11} O Orlistate é pouco absorvido pelo trato gastrointestinal e a excessiva ingestão de alimentos gordurosos pode potencializar seus efeitos adversos, sendo o fármaco capaz de reduzir os níveis séricos de colesterol totais e LDL-C, independente da perda de peso dos usuários¹².

O Orlistate é comercializado em farmácias e drogarias sem que necessariamente o paciente apresente sua prescrição. Isto se traduz em uma maior frequência de eventos adversos importantes devido ao seu uso indiscriminado e/ou irracional. Os graves efeitos secundários do Orlistate são, sobretudo, gastrointestinais, danos hepatobiliares e a rara pancreatite, cujos mecanismos envolvidos implicam em efeitos locais nas enzimas pancreáticas/metabólitos nos dutos acinares e no duodeno, ou uma colelitíase relacionada¹³. Segundo o Food and Drugs Administration (FDA), 99 casos de pancreatite relacionadas com o uso do Orlistate já foram notificados¹⁴.

A pancreatite aguda (PA) é uma inflamação pancreática que pode determinar síndrome de resposta inflamatória sistêmica acarretando significativa morbidade e mortalidade em 20% dos pacientes¹⁵. A etiologia e a patogênese da pancreatite aguda têm sido objeto de interesse da literatura. Relatos de pancreatite aguda induzida por fármacos têm sido publicados há algum tempo, desde a década de 1950. Entretanto, o registro/notificação de PA associada ao uso de drogas ainda é incipiente, no mundo e, especialmente, no Brasil. Alguns mecanismos são propostos para indução de PA por fármacos, entretanto, são baseados em teorias extraídas de relatos de casos, estudos de caso-controle, estudos em animais e outros dados experimentais. Entre eles, destacam-se: i) constrição do ducto pancreático; ii) efeitos citotóxicos e metabólicos; iii) acumulação de metabólitos tóxicos ou intermediários e, iv) reações de hipersensibilidade¹⁶. Outros mecanismos para PA induzida por fármacos têm sido associados a efeitos adversos de fármacos, tais como hipertrigliceridemia ou hipercalcemia crônica¹⁷.

Neste contexto, o presente trabalho consistiu em abordar o risco potencial do desenvolvimento de pancreatite aguda, através de uma busca na literatura, relacionada ao uso do Orlistate.

Materiais e Métodos

Este trabalho constituiu-se de revisão narrativa de literatura com a finalidade de discutir o uso do Orlistate como estratégia farmacológica para o tratamento da obesidade. Foram incluídos na revisão, como principal estratégia, a pesquisa de artigos científicos e casos clínicos publicados nos últimos 20 anos, com acesso aberto e gratuito. Foram considerados, também, artigos de revisão que contemplassem o uso do Orlistate para tratamento da obesidade, e casos clínicos relacionados à pancreatite aguda associada ao uso do fármaco. Utilizou-se como base de dados SciELO, LILACS, MEDLINE-Bireme, PubMed e ScienceDirect.

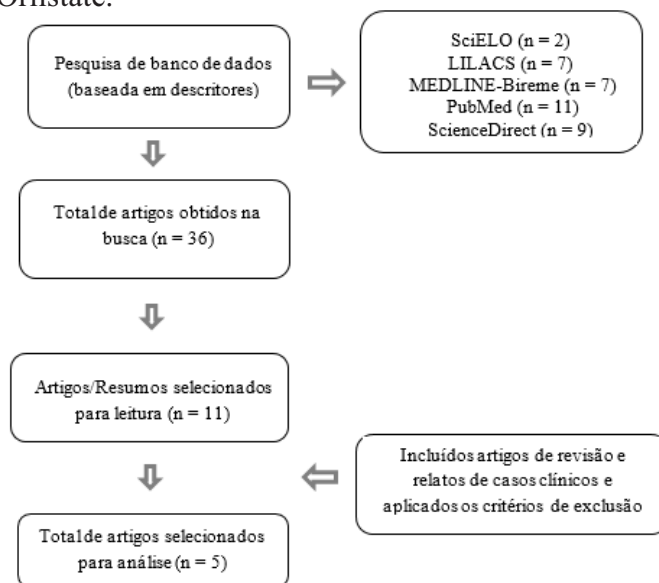
Na estratégia de busca, foram utilizadas palavras-chave como “Orlistate”, “tratamento da obesidade” e “pancreatite aguda” em diferentes combinações, através do uso do operador booleano “AND”, tendo como estratégia de busca: “Orlistate” AND “tratamento da obesidade” AND “pancreatite aguda”, e suas correspondentes traduções em inglês (“Orlistate” AND “obesity treatment” AND “acute pancreatitis”) e espanhol (“Orlistato” Y “tratamiento de la obesidad” Y “pancreatitis aguda”). Do material de pesquisa encontrado, foram selecionados aqueles que mais contribuíam para o cumprimento dos objetivos da pesquisa. Foram excluídos: artigos e relatos de clínicos fora do período estabelecido para análise (20 anos), artigos duplicados na busca, notas técnicas, cartas aos editores e artigos em outros idiomas. A pesquisa foi realizada de forma independente pelos autores, sempre levando em consideração os objetivos traçados para o desenvolvimento do trabalho. A investigação foi concluída quando se esgotaram as possibilidades de pesquisa e surgiram sinais de saturação teórica do tema proposto nos idiomas pré-estabelecidos. Após obtidos das bases de dados, foi realizada a leitura dos resumos e textos dos materiais, com direcionamento para a abordagem terapêutica do uso do Orlistate e o potencial risco de pancreatite aguda associada ao seu uso. Por se tratar de uma revisão narrativa, foram inseridos e discutidos no texto as informações encontradas na literatura, com enfoque descritivo de informações farmacológicas relacionadas ao uso do fármaco e seus possíveis efeitos indesejáveis.

Resultados e Discussão

Na busca realizada em todas as bases de dados referidas, foram encontrados 36 documentos, sendo selecionadas apenas 5 publicações que discutiram a possibilidade de pancreatite aguda associada ao uso de Orlistate. A Figura 1 apresenta os resultados da estratégia da busca realizada. Observou-se que a literatura sobre a temática é escassa e que o conhecimento obtido dessa área foi oriundo de relatos de casos clínicos, havendo ainda a necessidade de mais informações experimentais, a exemplo de ensaios clínicos (em curtos, médios e longos prazos) para

melhor compreensão do risco potencial de desenvolvimento de pancreatite aguda associada ao uso deste fármaco.

Figura 1. Resultados obtidos a partir da estratégia de busca de documentos na literatura envolvendo o risco potencial de pancreatite aguda associada ao uso de Orlistate.



Fonte: Pesquisa direta (2022)

Em 1997, o Orlistate foi aprovado pelo FDA para tratamento da obesidade, sendo o primeiro medicamento utilizado que não exerce ação central, não apresentando o risco de causar dependência¹⁴. Os principais efeitos indesejáveis do fármaco estão relacionados ao trato gastrointestinal, os quais podem-se destacar: esteatorreia, incontinência fecal, flatulência, dor abdominal e retal, náuseas e êmese. Tais efeitos podem ser minimizados ou, até mesmo, prevenidos através de uma dieta com baixo teor de gorduras⁷. Este fármaco, também, pode diminuir a absorção de vitaminas lipossolúveis (K, E, D e A), razão pela qual é aconselhável a suplementação de vitaminas em até 2 horas antes, ou após a administração desse medicamento¹⁸. A administração de 120 mg de Orlistate, três vezes ao dia é capaz de impedir a absorção de 30% da gordura ingerida. A inativação das lipases impede a hidrólise da gordura proveniente dos alimentos, na forma de triglicérides, em ácidos graxos livres e monoglicerídeos absorvíveis. A gordura não absorvida é eliminada através das fezes¹⁹.

O Orlistate, logo após a aprovação para tratamento da obesidade no Brasil, constava na lista C1 do anexo I, da Portaria nº 344/98, da Secretaria de Vigilância Sanitária²⁰. Essa lista contempla uma relação de substâncias sujeitas a controle especial, havendo a necessidade da retenção do receituário médico no momento da comercialização do medicamento. Ainda, de acordo com a esta Portaria, o objetivo do controle especial de substâncias como o

Orlistate, visa, primeiramente, coibir o uso indiscriminado desse medicamento, além de colaborar para diminuição da incidência reações adversas potencialmente graves, como a pancreatite aguda associada ao seu consumo¹⁹. As listas com todas as substâncias sujeitas a controle especial estão descritas na RDC nº 63/2014, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária²¹. Em 2006, o comitê consultivo do FDA aprovou, com base na revisão dos dados de segurança, o uso do Orlistate sob prescrição médica, sem retenção de receita, para tratamento da obesidade. Nos Estados Unidos da América (EUA), o Orlistate também é comercializado na dose de 60 mg, isento de prescrição, sem a necessidade da apresentação do receituário médico para a efetivação da compra. De acordo com Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO), existem, atualmente, três medicamentos aprovados para tratamento da obesidade no Brasil: sibutramina, liraglutida, semaglutida e orlistate.

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), os motivos para revisão das listas do anexo I, da Portaria SVS 344/98 de substâncias controladas são: i) registro de medicamentos/substâncias novas; ii) cumprimento de determinações internacionais; iii) necessidade de inclusão de substâncias na lista de substâncias de uso proscrito, solicitadas, principalmente, pela Polícia Federal; iv) aumento do uso ou abuso de substâncias; v) identificação de uso ilícito de determinada substância, além da vi) identificação de efeitos adversos graves de alguma substância²⁰.

De acordo com a ABESO (2016)⁶ diversos fatores sugerem que o consumo do Orlistate deve continuar aumentando no Brasil, dentre os quais podem ser destacados: 1) aumento das taxas de obesidade; 2) medicamento de ação periférica, sem o risco de causar dependência; 3) a exclusão deste medicamento da Portaria SVS 344/98, em consonância com o que foi adotado pelo FDA, facilitando desta maneira, a aquisição do Orlistate; 4) proibição da comercialização das anfetaminas (anfepramona, femproporex e mazindol), através da RDC 52/2011; e 5) disponibilidade do Orlistate genérico e similar, diminuindo os custos para aquisição do medicamento. Marcon, Sanches e Virtuoso (2022)²² também destacaram que o orlistate possui grande potencial para o tratamento da obesidade e para evitar a progressão de comorbidades, porém há limitações de uso em decorrência de efeitos adversos gastrointestinais.

A maioria dos eventos adversos relacionados ao uso de Orlistate decorre de sua própria ação no sistema digestivo e, geralmente, serão leves e ocorrerão no início do tratamento, desaparecendo após curto período de tempo. A intensidade desses efeitos pode aumentar após a ingestão de refeições com alto teor de gorduras, melhorando com a continuidade do tratamento e seguindo-se a alimentação recomendada. Em bulas, são

relatadas reações muito comuns (ocorrem em > 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): perdas ou evacuações oleosas, flatulência (acúmulo de gases no intestino) com perdas oleosas, urgência para evacuar, aumento das evacuações, desconforto/dor abdominal, gases, fezes líquidas, infecções do trato respiratório superior (como resfriado e dor de garganta), gripe, dor de cabeça e hipoglicemia. Entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento, além das reações citadas anteriormente, citaram ainda, irregularidades menstruais, ansiedade, fadiga, infecção urinária e distensão abdominal²³. Holmback et al. (2020)²⁴ tentaram associar o orlistate e a acarbose como um novo fármaco para perda de peso, observaram menor ocorrência de fezes líquidas e oleosas e incontinência fecal, além de relatos de redução do apetite e redução da glicose pós-prandial, o que demonstra que a associação dos medicamentos tem potencial para o tratamento da obesidade.

Não foram encontradas informações sobre o risco de pancreatite aguda nas bulas (publicadas entre 2021 e 2023) de oito medicamentos contendo Orlistate, comercializados atualmente no país, conforme consulta realizada no sítio eletrônico (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario>) da ANVISA, em 2023. Diversos fármacos têm sido implicados como causadores de pancreatite, sendo os mais comuns azatioprina, sulfonamidas, sinvastatina, tetraciclina, ácido valpróico, didanosina, metildopa, estrogênios, furosemida, 6-mercaptopurina, pentamidina, ácido acetil salicílico, corticosteroides e octreotida^{25,26,27}. Entretanto, a literatura científica vem relatando o risco de pancreatite aguda induzida por fármacos comumente usados na gastroenterologia e outras especialidades clínicas^{28,29,30}, inclusive pelo Orlistate^{7,13,30,31,32}. Diante de tais informações, recomenda-se cautela no uso do Orlistate, bem como sua associação com outros medicamentos potencialmente causadores de pancreatite aguda.

A pancreatite aguda é caracterizada pelo aparecimento de inflamação parenquimatosa e peripancreática, em um indivíduo previamente saudável. A classificação de Atlanta divide a pancreatite em dois grupos: pancreatite aguda edematosa intersticial e pancreatite aguda necrotizante³³. A pancreatite aguda pode determinar síndrome de resposta inflamatória sistêmica acarretando significativa morbidade e mortalidade em 20% dos pacientes. Os fatores etiológicos que podem desencadear esta patologia são colelitíase, etilismo, hipertrigliceridemia, hipercalcemia, alterações morfológicas do pâncreas, doença pancreática autoimune, hereditariedade, trauma, infecções, pós-operatório e o uso de medicamentos, a exemplo do Orlistate¹⁵.

A pancreatite induzida por medicamentos é uma doença rara, representando entre 0,1 a 2% dos casos de pancreatite. A maioria dos casos de pancreatite aguda está relacionada à litíase vesicular ou excessivo consumo de etanol, perfazendo assim, 85% dos casos desta doença no

ocidente^{25,26,28}. O principal sintoma da pancreatite aguda é a dor abdominal, de moderada a intensa, na porção superior do abdome, geralmente aguda e de instalação súbita, que acomete mais de 95% dos pacientes. A dor é acompanhada, em 90% dos casos, de náuseas e vômitos¹⁴.

A fisiopatologia da pancreatite aguda associada ao uso de medicamentos ainda continua no campo das hipóteses. Mesmo em situações de overdose, não há mecanismos detalhados de toxicidade intrínseca²⁸. Possíveis mecanismos de pancreatite aguda relacionada ao uso de fármacos são reconhecidos, dentre os quais podemos destacar efeito tóxico direto no tecido pancreático, reação idiossincrática, influência dos medicamentos sobre o fluxo da bile, amplificação do efeito tóxico direto do etanol sobre o tecido pancreático e dano pancreático secundário²⁹. A maioria dos casos parece estar relacionado à reações idiossincráticas, não dose-dependentes e imprevisíveis²⁸.

A inibição de lipases pancreáticas com o uso do Orlistate parece ser sugestiva para explicar a possível fisiopatologia da pancreatite aguda associada ao uso deste medicamento, pois, ao inibir enzimas responsáveis pela degradação de lipídios, o organismo passa a não conseguir captar gordura de maneira eficiente, ocasionando assim, aumento na produção e liberação de lipases pelo pâncreas, visando compensar a baixa absorção de lipídios. O aumento na produção e liberação de lipases pode sobrecarregar a atividade pancreática, induzindo, desta forma, a pancreatite aguda em alguns pacientes que fazem uso deste medicamento³⁴. É sabido que o fármaco exerce ação no trato gastrointestinal e alguns efeitos adversos (necrose hepatocelular, constipação, poliúria, polidipsia e edema) foram relatados na literatura atribuindo-os à inibição da lipase pancreática e aumento do teor de gordura na mucosa colônica, podendo potencializar o malignização desta região^{13,35}.

Como a maioria das reações idiossincráticas, não existe um teste específico para se estabelecer o diagnóstico da pancreatite induzida por fármacos. O diagnóstico de pancreatite aguda induzida por fármacos é mais provável quando se cumprem 4 condições, segundo a escala de probabilidade de Naranjo: 1) descartam-se as causas mais frequentes, como litíase vesicular e etilismo; 2) há um intervalo de tempo apropriado entre a introdução do fármaco e a indução da pancreatite aguda; 3) há um claro mecanismo patogênico subjacente; e 4) há uma recidiva do quadro clínico após a reintrodução do fármaco suspeito^{13,28,29}.

Os principais achados laboratoriais na pancreatite aguda são leucocitose e hiperglicemia moderada como resultado da resposta inflamatória sistêmica. Pode ocorrer também elevação significativa das transaminases (alanina transaminase – ALT acima de 150 UI/l), o que pode reforçar a suspeita de etiologia biliar³⁶. Os principais exames laboratoriais requisitados

no diagnóstico da pancreatite são a dosagem de amilase e lipase séricas. A hiperamilasemia é o marcador clássico da pancreatite (em cerca de 80% dos casos). A dosagem de lipase sérica é considerada o exame laboratorial primário para diagnóstico, apresentando também alta sensibilidade e especificidade, podendo manter-se elevada por vários dias^{7,15}.

Artigos publicados por Murat et al. (2015)²⁸, Copa et al. (2011)¹³, Aguilera et al. (2008)³¹, Napier e Thomas (2006)⁷ e Ahmad e Mahmud (2010)³² relatam casos clínicos que evidenciaram pancreatite aguda induzida pelo Orlistate. Em todos os casos clínicos os sintomas característicos de pancreatite foram observados poucos dias após início do tratamento. O curto espaço de tempo entre o início da utilização do medicamento e o aparecimento dos sintomas fortalecem a hipótese de que a pancreatite induzida pelo uso do Orlistate está relacionada a uma reação idiossincrática.

O caso clínico publicado por Napier e Thomas (2006)⁷, relata história de pancreatite aguda induzida pelo Orlistate em um paciente do sexo masculino, 36 anos de idade, obeso, com diabetes tipo II, hipertenso e asmático. Paciente apresentou histórico de dor abdominal, 2 episódios de vômito e fezes amolecidas, 4 dias após iniciar o tratamento com Orlistate. Exames laboratoriais evidenciaram elevação de lipases, no entanto, paciente não apresentou hiperamilasemia. A manutenção de níveis normais de amilase sérica reforça a ideia de que mesmo na ausência de hiperamilasemia, não se deve excluir a suspeita de pancreatite aguda, sem a realização de uma investigação mais profunda.

É válido salientar que é possível encontrar, simultaneamente, mais de um agente com potencial de causar pancreatite aguda em pacientes. Este fato pôde ser evidenciado em caso clínico publicado por Ahmad & Mahmud (2010)³², no qual paciente de 45 anos de idade, que fazia consumo excessivo de bebidas alcoólicas, com história prévia de pancreatite associada ao etilismo, dois dias após iniciar uso de Orlistate para tratamento de obesidade, apresentou dores abdominais e náuseas, sem apresentar êmese. Após realização de exames laboratoriais e anamnese, paciente apresentou diagnóstico presuntivo de pancreatite aguda, com Orlistate como possível agente precipitante e etanol como agente contributivo para o desencadeamento da doença.

O estudo de Copa et al. (2011)¹³ reforça a ideia de que a pancreatite aguda pode apresentar mais de um agente causador. Neste caso clínico, paciente do sexo feminino, com 15 anos de idade, em tratamento de obesidade grau III com Orlistate 120 mg e sibutramina 10 mg, apresentou dor epigástrica intermitente tipo espasmódica, seguida de náuseas e 4 episódios de vômito. De acordo com os critérios de probabilidade de Naranjo, o Orlistate foi sugerido como agente etiológico principal, e a evidência de cálculos biliares através da realização de tomografia computadorizada,

destacou a presença de cálculos como fator contribuinte no processo.

A real incidência da pancreatite aguda induzida por fármacos não é conhecida, pois não faz parte da rotina médica solicitar a dosagem de lipase e amilase quando um paciente procura uma emergência queixando-se de dores abdominais, náuseas e vômito, possibilitando assim, um diagnóstico equivocado. Muitos casos de pancreatite aguda também são erroneamente classificados como pancreatite alcoólica ou biliar devido à ausência de uma investigação mais profunda durante o atendimento ao paciente³⁷.

O Orlistate é contraindicado em pacientes com síndrome de absorção crônica, colestase e amamentação. No entanto, não existe nenhum tipo de contraindicação em pacientes com história prévia de pancreatite³². A partir dos casos clínicos reportados na literatura pode ser razoável sugerir forte cautela em pacientes com história prévia de pancreatite ou que façam consumo excessivo de bebidas alcoólicas. Neste cenário, a educação em saúde é essencial, pois através do processo de conscientização realizado pelo farmacêutico e demais membros da equipe multiprofissional em saúde, pode ser possível coibir o consumo indiscriminado do Orlistate, contribuindo assim, para que a possibilidade de pancreatite aguda induzida por este medicamento seja reduzida, proporcionando uma farmacoterapia segura e um controle mais rigoroso para a comercialização deste medicamento.

Neste contexto, caracteriza-se como limitações deste estudo, a escassez de informações acerca dos mecanismos fisiopatológicos, de registros e notificações de indução de pancreatite aguda associada ao uso de Orlistate. O desenvolvimento deste artigo justifica-se pelo fato de ampliar as discussões acerca deste efeito indesejável ao uso do fármaco, em questão, contribuindo para a Farmacovigilância. Acredita-se que o registro, no prontuário médico, de sinais e sintomas de pancreatite aguda possa contribuir para proporcionar maiores discussões acerca dos mecanismos de surgimento de pancreatite aguda em pacientes que fazem uso de Orlistate, contribuindo, assim, para novas pesquisas.

Conclusão

O aumento no consumo do Orlistate pode promover efeitos indesejáveis potenciais, a exemplo da pancreatite aguda. Não foram encontradas informações acerca deste efeito adverso nas bulas dos medicamentos comercializadas no Brasil, conforme registros no sítio eletrônico da ANVISA. Observou-se, através do desenvolvimento desta pesquisa, que ainda há poucos dados na literatura referentes ao registro de pancreatite aguda associada a este fármaco, bem como elucidação dos mecanismos fisiopatológicos, moleculares e bioquímicos associados a este quadro. É de fundamental importância que a equipe multiprofissional de saúde, em

especial os médicos e farmacêuticos oriente o paciente, cuidadores e outros membros da equipe quanto ao risco potencial de efeitos indesejáveis ao uso do Orlistate, em especial à pancreatite aguda. Ademais, que seja analisada a história prévia de eventos gastrintestinais, em especial lesões pancreáticas e hepáticas, avaliando a possibilidade de contraindicação do uso deste fármaco.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Contribuições dos autores: Caio Niela Souza de Jesus (20%); Daniele Reuter de Oliveira Duarte (10%); Mariselma Brito Miranda Santos (10%); Quezia Carvalho Cristal Paes (10%); Samara Rocha Lage (10%); Vanessa Andrade Moura (10%); Matheus da Silva Ferreira (10%); Danillo Rodrigues de Sá Godoi (10%); Aníbal de Freitas Santos Júnior (10%).

Agradecimentos: Aos amigos e familiares pelo incentivo e apoio para a realização deste trabalho.

Referências

1. Vaneckova I, Maletinska L, Behuliak M, Nagelova V, Zicha J, Kunes J. Obesity-related hypertension: possible pathophysiological mechanisms. J. Endocrinol. 223(3): R63 – R78, 2014.
2. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, Ryan DH, Still CD. Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 100(2): 342 – 362, 2015.
3. Cataldi M, Geronimo O, Trio R, Scotti A, Memoli A, Capone D, Guida B. Utilization of antihypertensive drugs in obesity-related hypertension: a retrospective observational study in a cohort of patients from Southern Italy. BMC Pharmacol Toxicol. 17(9): 1 – 8, 2016.
4. Moreira NF, Muraro AP, Brito FSB, Gonçalves-Silva RMV, Sichieri R. Obesidade: principal fator de risco para hipertensão arterial sistêmica em adolescentes brasileiros participantes de um estudo de coorte. Arq Bras Endocrinol Metab. 57(7): 520 – 526, 2013.
5. WHO Consultation on Obesity, Preventing, and Managing the Global Epidemic. Geneva: World Health Organization, 1998. Disponível em: <http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/> Acesso em Dezembro de 2016.
6. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. 4.ed. São Paulo, SP.

- 7.Napier S & Thomas M. 36 year old man presenting with pancreatitis and a history of recent. *Nutr J.* 5(19): 1 – 3, 2006.
- 8.Al-Suwailem AK, Al-Tamimi AS, Al-Omar MA, Al-Suhbani MS. Safety and Mechanism of Action of Orlistat (Tetrahydrolipstatin) as the First Local Antiobesity Drug. *J. Appl. Sci. Res.* 2(4): 205 – 208, 2006.
- 9.Daneschvar HL, Aronson MD, Smetana GW. FDA Approved Anti-obesity Drugs in the United States. *Am. J. Med.* 129(8): 879 – 879, 2016.
- 10.Gueriolini R. Mode of Action of Orlistat. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 21(3): S12 – 23, 1997.
- 11.Silva NA, Cardoso R, Ceresér KMM, Mascarenhas MA. Estudo Químico Farmacêutico e Aspectos Bioquímicos do Orlistat no Controle da Obesidade. *RBM.* 58(1/2): 26 – 38, 2002.
- 12.Muls E, Kolanowski J, Scheen A, Van Gaal L, for the Obel Hyx Study Group MULS, E. et al. The effects of orlistat on weight and on serum lipids in obese patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Int. J. Obes. (Lond).* 25(11): 1713 – 1721, 2001.
- 13.Copa CMC, Céspedes MD, López JPD, Ortiz GT. Pancreatitis Aguda como consecuencia del uso de Orlistat. *Rev. Cient. Cienc. Med.* 14(2): 35 – 38, 2011.
- 14.Food and Drug Administration (FDA). Joint Nonprescription Drugs Advisory Committee and Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. Silver Spring, United States, 2006. Disponível em: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/slides/2006-4201S1_05_FDA_Golden.ppt>. Acesso em Dezembro de 2016.
- 15.Guimarães-Filho AC, Maya MCA, Leal PRF, Melgaço AS. Pancreatite Aguda: Etiologia, Apresentação Clínica e Tratamento. *Rev. Hosp. Univers. Pedro Ernesto*, 8: 61 - 69, 2009.
- 16.Underwood TW, Frye CB. Drug-induced pancreatitis. *Clin Pharm.* 12(6): 440 – 448, 1993.
- 17.Kaurich T. Drug-induced acute pancreatitis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 21(1): 77–81, 2008.
- 18.Barbará RG. Tratamiento farmacológico de la obesidade. *Rev. Med. Univ. Navarra.* 48(2): 63-65, 2004.
- 19.Nammi S, Koka S, Chinnala KM, Boini KM. Obesity: an overview on its current perspectives and treatment options. *Nutr J.* 3(3): 1 – 8, 2004.
- 20.Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria no 344, de 12 de maio de 1998.
- 21.Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) no 63, de 17 de outubro de 2014.
- 22.Marcon GM, Sanches ACC, Virtuoso S. Atualizações sobre os medicamentos da Diretriz Brasileira de Obesidade: uma revisão de literatura. *Res., Soc. Dev.* 11(4): e10211427139, 2022.
- 23.Orlistate. Bula do medicamento. Laboratório EMS S/A.
- 24.Holmbäck U, Forslund A, Grudén S, Alderborn G, Söderhäll A, Hellström PM, Lennernäs H. Effects of a novel combination of orlistat and acarbose on tolerability, appetite, and glucose metabolism in persons with obesity. *Obes. Sci. Pract.*, 6(3):313–323, 2020.
- 25.Nitsche CJ, Jamieson N, Lerch MM, Mayerle JV. Drug induced pancreatitis. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 24(2): 143 – 155, 2010.
- 26.Ksiadzyna D. Drug-induced acute pancreatitis related to medications commonly used in gastroenterology. *Eur. J. Intern. Med.* 22(1): 20 – 25, 2011.
- 27.Badalov N, Baradaran R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-Induced Acute Pancreatitis: An Evidence Based Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 5 (6): 648 – 661, 2007.
- 28.Pereira B, Gonçalves R, Caldeira A, Pais TP, Pereira E, Tristan J, Sousa R, Bannudo A. Pancreatite Aguda Induzida por Fármacos: Caso Associado ao Perindopril e Revisão de Literatura. *J. Port. Gastreenterol.* 18(1): 34 – 39, 2011.
- 29.Urbánek K, Vinklerová I, Krystyník O, Procházka V. Acute Pancreatitis Induced by Drugs, Acute Pancreatitis, Prof. Luis Rodrigo (Ed.), InTech, DOI: 10.5772/25876, 2012. Disponível em: <<http://www.intechopen.com/books/acute-pancreatitis/acute-pancreatitis-induced-by-drugs>>. Acesso em Fevereiro de 2017.
- 30.Murat K, Samim E, Timur SA, Mehmet I, Ali FKG, Mubariz D, Tufan T. An Unexpected Result of Obesity Treatment: Orlistat-Related Acute Pancreatitis. *Case Reports in Gastroenterology.* 2015; 9:152-155.
- 31.Aguilera XG, Sánchez-Vegazo CT, Pérez LC, Vicente VM. Pancreatitis aguda inducida por orlistat. *Med. Clin. (Barc).* 130(14): 557 – 559, 2008.

- 32.Ahmad FA &Mahmud S. Acute Pancreatitis Following Orlistat Therapy: Report of Two Cases. JOP.11(1): 61-63,2010.
 - 33.Jones MR, Hall OM, Kaye AM, Kaye AD: Drug-induced acute pancreatitis: a review. Ochsner J. 2015;15:45–51.
 - 34.Lau G, Chan CL. Massive hepatocellular [correction of hepatocellular] necrosis: was it caused by Orlistat? Med Sci Law. 42(4):309-12, 2002.
 - 35.Packard KA, Wurdeman RL, Reyes AP. Constipation, polyuria, polydipsia, and edema associated with orlistat. Ann Pharmacother. 36(7-8):1168-70, 2002.
 - 36.Ferreira AF, Bartelega JA, Urbano HCA, Souza IKF. Acute pancreatitis gravity predictive factors: which and when to use them? Arq Bras Cir Dig. 28(3): 207 – 211, 2015.
 - 37.Trivedi CD & Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. J. Clin. Gastroenterol. 39(8): 709 – 716, 2005.
-