

Termo de Referência

Painel Técnico Internacional sobre Eficácia e Segurança dos Medicamentos Inibidores de Apetite

14/06/2011

O documento acima intitulado foi elaborado por membros da Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA), encaminhado no dia 07 de junho à Comissão formada por membros de Sociedades de classes, com questões para serem respondidas por convidados em um painel marcado para dia 14 do mesmo mês.

Introduzindo o assunto (item 1 do termo) , os autores do documento comentam que “a ANVISA tem o dever junto a sociedade de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e, em se tratando de medicamentos, tem a incumbência de rever periodicamente aqueles disponíveis no mercado, a fim de disponibilizar produtos com perfil de segurança e eficácia favorável”. Frente a intenção da Diretoria Colegiada da ANVISA em suspender o registro dos medicamentos anorexígenos, discussões entre a ANVISA e as sociedades de classe evidenciaram vários pontos cruciais de discordância em relação à eficácia e segurança destes medicamentos.

De acordo com o item 2 do documento, “o Painel objetiva aprofundar as discussões técnicas acerca dos pontos em que houve discordância entre a ANVISA e outros atores. Pontos esses colocados pela sociedade por ocasião da Audiência Pública de Medicamentos inibidores do Apetite, realizada em 23 de fevereiro de 2011, sob a forma de documentos técnicos. Serão avaliados os pontos de discordância de acordo com os dados científicos avaliados”.

No item 3, os autores do Termo (ANVISA-NUVIG) resumem os dados discutidos na Nota Técnica (NT) em relação à avaliação sobre eficácia e segurança da sibutramina (item 3.1.1), anfepramona (item 3.1.2), femproporex (item 3.1.3) e Mazindol (item 3.1.4).

No item 4, estão os pontos de discordância que deverão ser discutidos. Em relação à sibutramina o ponto principal de discordância foi o fato da ANVISA ter se baseado apenas no estudo SCOUT para discutir o perfil de segurança do medicamento. De acordo com as entidades de classe, houve interpretação equivocada do estudo e outros estudos comprovam a relação benefício/risco favorável ao medicamento.

Em relação aos outros três anorexígenos: de acordo com a NT, nenhum desses medicamentos se mostrou eficaz, apresentando efeitos adversos que acarretam riscos à saúde da população, fatos que justificam sua retirada do mercado. Estes argumentos são refutados por entidades de classe.

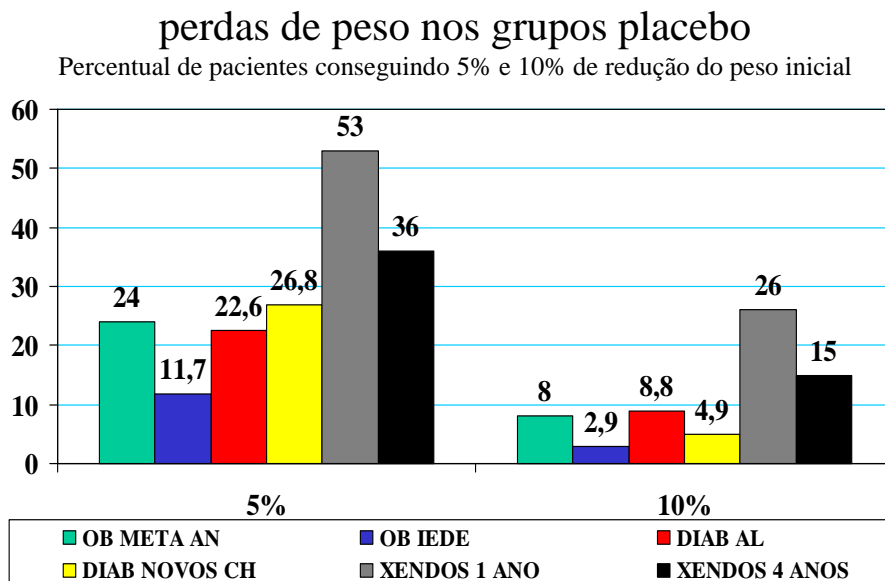
No item 5 estão as perguntas/dúvidas técnicas formuladas pela ANVISA/NUVIG, para serem discutidas no Painel Técnico.

As respostas abaixo foram elaboradas pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) em conjunto com Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (ABESO) e serviram como base para o debate realizado no dia 14 de junho de 2011, na sede da ANVISA, em Brasília.

5.1 Questões gerais para o tratamento farmacológico do sobrepeso e obesidade

1. Considerando que “o tratamento da obesidade fundamenta-se nas intervenções para modificação do estilo de vida, na orientação dietoterápica, no aumento da atividade física e em mudanças comportamentais” segundo a *Atualização das Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da Obesidade e do Sobrepeso*, estas medidas seriam suficientes para uma eficaz perda ponderal em qual percentagem de obesos?

Este percentual é muito variável, em função da intensidade das medidas de intervenção para mudanças de estilo de vida. O gráfico abaixo ilustra uma coletânea de análises categoriais de estudos de tratamento farmacológico da obesidade, analisando-se aqui somente os resultados obtidos nos grupos placebo. Os programas menos intensivos podem falhar em quase 90% dos pacientes (88,3% de não respondedores, vide coluna em azul com 11,7% de respondedores) e as mais intensivas chegam a falhar em quase 50% (47%, vide coluna em cinza com 53% de respondedores). A utilização de um agente antiobesidade geralmente duplica ou triplica a probabilidade de sucesso em redução do peso.



2. Uma vez que hipopotassemia e dieta com restrição de calorias são fatores amplamente conhecidos na literatura médica como determinantes de arritmias cardíacas graves como *Torsade de Pointes* e morte súbita, como podemos associar de forma segura dieta e exercícios físicos, pilares de qualquer medida para redução de peso, com drogas inibidoras de apetite que têm efeito estimulatório no sistema cardiovascular?

Os relatos de hipopotassemia e arritmias cardíacas são relacionados a dietas de muito baixas calorias, especialmente as cetogênicas associadas ao uso inadequado de diuréticos e hormônios tireoideanos. Esta continua sendo uma prática frequente no Brasil e tem sido denunciada e combatida de forma sistemática pelas sociedades científicas.

Os estudos controlados com sibutramina não mostram incidência maior que no grupo placebo, nem de hipocalemia, nem de arritmias cardíacas. Estudos com os outros anorexígenos também não mostraram diferenças entre os grupos.

Apesar dos anorexígenos terem efeito estimulatório no sistema cardiovascular, não causam QT longo nem o desenvolvimento de *Torsade de Pointes*. O único relato da literatura refere-se a uma paciente que fazia dieta de baixas calorias, uso de diuréticos. No caso descrito por O'Keefe e mencionado na NT, a hipopotassemia provavelmente foi a etiologia da arritmia. A mesma fazia uso de bendrofluazide (diurético tiazídico), depletor de potássio. O seu nível de potássio era de 2.4mmol/l (N= 3.5-4.5mmol/L). A paciente persistiu com QT prolongado, três meses após a correção bioquímica e a retirada das medicações, demonstrando que a mesma já era portadora de aumento de QT anteriormente ao tratamento. Os autores do relato descartam a possibilidade da dietilpropiona ter causado a arritmia.

O uso de anorexígenos associados à dieta hipocalórica balanceada e exercícios físicos é considerado seguro. Não há, na literatura, evidências científicas que relacionem o tratamento não farmacológico associado ao uso de anorexígenos com eventos cardiovasculares como *Torsade de Pointes*. A segurança do tratamento combinado é determinada pela escolha correta da medicação e cuidados em relação à restrição calórica. Dietas de baixíssimas calorias cada vez são menos utilizadas, e quando são indicadas (não é escopo desta discussão) geralmente são feitas em ambientes hospitalares, sob monitorizações clínica e bioquímica. Convém ressaltar que, mesmo nos casos de cirurgia bariátrica (com técnicas atualmente aprovadas), nos quais a ingestão calórica no pós-operatório imediato é baixíssima, não há relatos de complicações cardíacas como as descritas na pergunta efetuada acima.

3. Existem dados significantes sobre alterações nas taxas de morbimortalidade relacionadas com complicações metabólicas (HDL-c, LDL-c, triglicerídeos, hemoglobina glicosilada, glicemia de jejum) associadas à obesidade após uso da sibutramina e dos catecolaminérgicos emagrecedores?

Existem evidências de melhora de perfil lipídico, controle glicêmico e níveis tensionais nos pacientes que perdem peso com drogas antiobesidade. Estes efeitos estão relacionados à perda de peso, não são efeitos diretos da ação medicamentosa.

A sibutramina é eficaz em melhorar parâmetros da síndrome metabólica, como glicemia de jejum, triglicérides e HDLc.

A sibutramina foi estudada tanto em obesos quanto em obesos com comorbidades. Os pacientes diabéticos também se beneficiam com o uso da medicação. Um estudo clínico randomizado, com um ano de duração, documentou reduções nos níveis de glicemia de jejum, hemoglobina glicada, triglicérides e aumento no HDLc em participantes diabéticos tipo 2 em uso de metformina que receberam sibutramina, quando comparados aos participantes que receberam placebo 48(A). Uma metanálise, com oito estudos randomizados em 1.093 indivíduos obesos com DM tipo 2, com vários tratamentos, inclusive insulina, demonstrou que o uso da sibutramina, em várias dosagens, quando comparada ao placebo favoreceu a redução do peso, da circunferência abdominal, da hemoglobina glicada e dos níveis de glicemia e melhorou o perfil lipídico.

No estudo de Cercato e cols, 2009, nos pacientes que perderam peso, em ambos os grupos (anfepiramina e placebo), houve redução dos níveis de triglicérides, insulina, glicose e elevação do colesterol -HDL (HDLc).

Com relação ao femproporex, dois estudos referiram melhora do perfil lipídico (redução dos níveis de colesterol e de triglicérides) e, em um deles, também houve redução dos níveis de pressão arterial.

Estudos com uso de mazindol por 12 meses demonstraram diminuição da pressão arterial sistólica, da glicemia, do colesterol total e dos triglicérides durante o tratamento. Também se demonstrou melhora da sensibilidade à insulina com o uso do fármaco.

Estudos de desfechos cardiovasculares demandam uma duração de vários anos, um número muito grande de pacientes e investimento de centenas de milhões de dólares. O único estudo de desfechos cardiovasculares realizado com agentes antiobesidade até hoje foi o SCOUT, que não foi desenhado para detectar variações nas taxas de morbimortalidade decorrentes de parâmetros metabólicos como hemoglobina glicada e glicemia de jejum. O outro estudo que chegou a ser iniciado foi o CRESCENDO, que comparava desfechos cardiovasculares do rimonabanto com o placebo. Com a retirada do medicamento do mercado, pelo risco de complicações psiquiátricas, o estudo foi interrompido.

5.2. Com relação à Sibutramina

1. O estudo SCOUT foi severamente criticado por submeter grupo com contra-indicações ao uso da sibutramina à exposição da mesma, o que tornaria seus resultados não válidos para avaliar o risco em pacientes sem estas comorbidades. Considerando que, segundo a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, em *Atualização das Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da Obesidade e do Sobrepeso*, um paciente obeso com indicação de fazer uso de inibidores de apetite apresenta IMC > 30 Kg/m² ou IMC > 25 Kg/m², associado a outros fatores de risco ou circunferência abdominal maior ou igual a 102 cm em homens e 88 cm em mulheres. Considerando, ainda, que segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia, em publicações como *Índice de Massa Corporal e Circunferência Abdominal:*

Associação com Fatores de Risco Cardiovascular, essa situação representa fator de risco para doenças cardiovasculares. Pergunta-se: os resultados do estudo SCOUT poderiam ser extrapolados para a população de obesos com indicação de fazer uso destes inibidores?

O estudo SCOUT foi elaborado a partir de exigência da Agência Regulatória Europeia. Oitenta e quatro por cento da população estudada era portadora de Doença Cardiovascular (DCV) estabelecida. Não se deve confundir DCV com presença de fator de risco (FR) para doença cardiovascular. É bem documentado na literatura que a redução de peso (por qualquer modalidade terapêutica) reduz os fatores de risco que causam as doenças cardiovasculares.

Criticar o SCOUT por ter utilizado pacientes de alto risco cardiovascular indicaria desconhecimento do que deve ser um estudo de desfechos cardiovasculares. Com as baixas taxas de eventos obtidas atualmente em qualquer estudo deste tipo, se o SCOUT houvesse recrutado pacientes de baixo risco, precisaria recrutar 25.000 a 30.000 pacientes para manter um poder estatístico de 80% para detectar uma diferença de 15% entre os grupos.

O que se critica de forma veemente é a extrapolação dos dados desta população para a população que utiliza a sibutramina na prática clínica. Tal extrapolação é inadequada por dois aspectos:

Primeiro aspecto: a população é outra, os participantes do SCOUT têm, em média, 66 anos de idade e na sua grande maioria (>80%) têm DCV. Não se deve utilizar a medicação em pacientes com doença cardiovascular clinicamente estabelecida, esta é uma contraindicação evidenciada na bula da medicação desde seu lançamento no mercado, e confirmada pelos resultados do estudo SCOUT.

Segundo aspecto: a maneira de utilizar o medicamento é muito diferente. Na prática clínica, não se mantém o uso da sibutramina durante anos em um paciente que não perde peso.

2. Considerando-se os trabalhos técnico-científicos publicados, qual ou quais as melhores evidências para a relação risco-benefício para o uso da sibutramina? Esta relação é favorável para qual ou para quais grupos de pessoas com sobrepeso e obesidade?

Todos os trabalhos publicados com uso da sibutramina (11 deles citados na NT), com exceção do estudo SCOUT, demonstram evidências para relação benefício/risco favorável para o uso da sibutramina.

De acordo com o Projeto Diretrizes - Obesidade e Sobrepeso: Tratamento Medicamentoso, atualizado em 2010:

A sibutramina é uma medicação bem tolerada, indicada para o tratamento da obesidade e do sobrepeso quando associado à comorbidades da obesidade ou aumento da circunferência abdominal. (Evidência nível A).

Não há evidências de contraindicação da sibutramina para diabéticos tipo 2 sem quadro clínico de doença coronariana e/ou diabético tipo 2 sem doença cardiovascular (Evidência nível A).

A sibutramina é desprovida de potencial de abuso e dependência (Evidência nível B).

Três grupos de pacientes apresentam uma relação risco-benefício desfavorável à luz das evidências atuais:

1. Qualquer paciente com história de doença cardiovascular estabelecida.
2. Pacientes com maior sensibilidade aos efeitos cardiovasculares da sibutramina, manifestando-se por elevação significativa da pressão arterial ou da frequência cardíaca.
 - a. Portanto, a sibutramina é contraindicada em pacientes com história de doença cardiovascular, incluindo doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório, arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial periférica ou hipertensão não controlada (acima de 145/90 mmHg), pois leva a aumento de IAM não fatal e AVC não fatal. E, em pacientes hipertensos, sua administração deve ser acompanhada com controles constantes dos níveis pressóricos e da frequência cardíaca.
3. O terceiro grupo de pacientes que claramente não deve utilizar o medicamento em longo prazo é aquele dos não respondedores, ou seja, os que não conseguem perder peso com o uso da sibutramina.

3. Há estudos clínicos válidos que evidenciem que o uso da sibutramina eleva a morbimortalidade por eventos cardiovasculares?

Apenas o SCOUT demonstrou uma elevação de 16% no risco relativo de infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Não houve qualquer impacto sobre mortalidade geral ou cardiovascular.

4. Considerando-se que pacientes com antecedentes de *angina pectoris* em muitos casos não apresentam alterações eletrocardiográficas ou na sua frequência cardíaca a posteriori, é seguro prescrever medicamentos inibidores de apetite baseando-se apenas nestes critérios e na história clínica para avaliação prévia do risco cardiovascular, considerando que o paciente, por ser na maioria das vezes o principal interessado em fazer uso de anorexígenos, pode omitir esta necessária e importante informação?

No dia em que o médico não puder mais confiar na veracidade das informações colhidas durante a anamnese, qualquer decisão diagnóstica ou terapêutica estará seriamente comprometida. A Medicina como a exercemos hoje terá que ser inteiramente reformulada.

5. Existe comprovação científica de que a sibutramina possa induzir hipertensão da artéria pulmonar?

Nenhuma. Estudos de caso-controle realizados na Europa sugeriram que alguns medicamentos poderiam estar envolvidos com esta complicação, mas o principal entre eles era a fenfluramina. A sibutramina ainda não tinha chegado ao mercado.

6. O efeito emagrecedor da sibutramina se mantém mesmo após a suspensão do seu uso, considerando que, dadas as questões de segurança, a utilização deste medicamento deve ser de no máximo 2 anos?

Qualquer agente antiobesidade deve ser comprovadamente eficaz em auxiliar a perda de peso e sua manutenção. A sibutramina preencheu tais critérios através de diversos estudos, tendo sua eficácia demonstrada para manutenção no estudo STORM. Quando interrompidos os medicamentos, entretanto, como acontece com qualquer outro agente antiobesidade, houve uma tendência à recuperação do peso, quando os pacientes utilizando a droga ativa eram realocados para placebo. Já no estudo SCOUT, mesmo os pacientes que usaram a sibutramina nas seis semanas do *lead-in* e foram randomizados para placebo mantiveram uma média de peso sempre abaixo da linha de base.

Nenhum tratamento antiobesidade, quando interrompido mantém seu efeito emagrecedor. O tratamento não é curativo. Os agentes antiobesidade auxiliam o obeso a aderir às mudanças de estilo de vida, principalmente a comer menos. Se os indivíduos não mudam de estilo de vida vão naturalmente voltar a engordar. Mesmo os pacientes submetidos à cirurgia bariátrica recuperam o peso quando não modificam seu estilo de vida.

Indivíduos que suspendem hipoglicemiantes, antihipertensivos e as drogas hipolipemiantes também agravam seu problema primário.

7. A sibutramina está associada à depressão e mania, incluindo ideação e tentativa de suicídio? É possível a identificação de alterações psíquicas que contraindiquem o uso da Sibutramina na prática clínica?

A sibutramina não se associa a depressão ou ideação suicida. Nos estudos controlados com placebo a incidência de efeitos colaterais psiquiátricos não diferiu entre os grupos.

Em dois dos estudos controlados, relatou-se melhora dos sintomas depressivos no grupo sibutramina, não se observando melhora no grupo placebo.

No estudo SCOUT, analisando-se 4881 pacientes do grupo placebo e 4904 do grupo sibutramina, a incidência de eventos adversos sérios psiquiátricos foi de 0,4 % em ambos os grupos.

Relatos de alterações psiquiátricas com o uso de sibutramina são raros e geralmente estão relacionados ao uso da medicação em pacientes com história prévia de doença psiquiátrica.

Além disto, a sibutramina é desprovida de potencial de abuso e dependência.

Na prática clínica, a história prévia de doença psiquiátrica e/ou o uso corrente de medicamentos para tratamento de doenças psiquiátricas são suficientes para a triagem de pacientes para os quais a medicação não está indicada.

5.3. Com relação aos medicamentos inibidores do apetite catecolaminérgicos

1. Existem dados técnico-científicos que demonstrem a eficácia desses medicamentos?

Por terem chegado ao mercado há várias décadas, quando ainda não se exigia um programa bem desenvolvido de fase III, as evidências científicas eram precárias, mas alguns estudos conduzidos no Brasil e no México têm trazido importante contribuição para suportar a eficácia e segurança destes agentes.

Eficácia da dietilpropiona (anfepramona):

A dietilpropiona é o mais antigo anorexígeno comercializado no Brasil. Sua aprovação pelo FDA ocorreu em 1959, estando disponível no mercado americano há mais de 50 anos. Na época de sua aprovação, a exigência de evidências substanciais não era necessária. Em 1970, o FDA exigiu que os fabricantes apresentassem em seis meses evidências de efetividade a partir de estudos bem controlados, caso contrário removeria estas medicações do mercado. Na ocasião, foi determinado como efetivo uma média de perda de peso estatisticamente superior à média de perda de peso do grupo placebo. Em 1972 foram apresentados por Scoville os resultados do *Amphetamine Anorectic Drug Project* – uma metanálise de mais de 200 estudos controlados duplo-cegos baseados em 7725 pacientes obesos. A duração dos estudos foi de 3 a 24 semanas, sendo a maioria de até 12 semanas. Os resultados mostraram que estes medicamentos induziam a uma perda de 0,5 libras/semana a mais do que o placebo. A eficácia foi similar entre todas as drogas avaliadas. Após este projeto, o FDA concluiu que estas drogas eram eficazes para o tratamento da obesidade e as manteve no mercado.

Uma metanálise publicada em 2005 avaliou o uso de dietilpropiona e identificou 13 estudos publicados entre 1965-1983. A duração do tratamento variou de 6 a 52 semanas, com preponderância de estudos com menos de 20 semanas. Mais de 80% dos pacientes que participaram dos estudos eram mulheres. A dose de dietilpropiona utilizada foi de 75 mg/ dia (dose recomendada pelo FDA). Os pacientes tratados com dietilpropiona perderam uma média de 3 Kg (IC -1,6 a 11.5 Kg) de peso adicional comparado com placebo. A limitação da metanálise é mostrar apenas médias, não sendo possível avaliar o número de bons respondedores pela análise categorial de perda de peso.

No Brasil foi realizado um estudo para avaliar a eficácia da dietilpropiona durante um ano no tratamento de obesos, com ênfase na segurança cardiovascular e psiquiátrica. Trata-se de um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, utilizando dietilpropiona 50 mg 2 x ao dia em 69 pacientes obesos por 6 meses, seguido de uma fase de extensão de mais 6 meses, onde todos os

pacientes passaram a receber dietilpropiona numa fase aberta nas mesmas doses. Como resultados, observamos que o grupo que recebeu dietilpropiona perdeu uma média de 9,8% do peso corporal vs. 3,2% no grupo placebo ($p < 0,0001$). O percentual de pacientes que perdeu 5% e 10 % de peso no grupo dietilpropiona foi, respectivamente, de 67,6% e 51,3%, enquanto foi de 25% e 3,1% no grupo placebo.

Eficácia do Mazindol:

Na revisão narrativa realizada por Bray e Greenway, em 1999, foram incluídos 13 estudos duplos-cegos, com duração de no mínimo oito semanas, realizados entre 1972 e 1994. Em relação ao peso inicial, os indivíduos em uso do mazindol perderam de 2,2 a 10,7% a mais do que o grupo placebo com IC95% 0,5 a 13,8 kg

Uma metanálise publicada em 2000 avaliou o uso de mazindol e identificou 22 estudos publicados. A duração média do tratamento foi de 11 semanas (2-20 semanas), sendo que 84,4% da população estudada era do sexo feminino. A dose de mazindol utilizada variou de 1 a 3 mg/dia. Os pacientes tratados com mazindol perderam uma média de 2,7 kg de peso a mais do que o grupo placebo. (IC: -0,7 a -7,3Kg).

Eficácia do Femproporex:

Existem poucos estudos controlados com o uso de femproporex. Dinato e cols trataram 24 pacientes com 25 mg de femproporex, de ação prolongada, durante oito semanas e observaram perda de 5,1 % do peso em 4 semanas e de 7,3 % em 8 semanas. Chiorboli e Scazufca estudaram 42 pacientes, tratados com femproporex de ação prolongada nas doses de 25-50 mg/dia por 60 dias. A média de perda de peso foi de 10%.

Em conclusão, existem dados técnico-científicos que corroboram a eficácia dos medicamentos. Nas diretrizes do tratamento do sobrepeso e obesidade foram encontrados níveis de evidência A, B e C nas recomendações em relação à eficácia. No entanto, não existem estudos fase III com estas drogas, pelo fato de terem sido registradas há vários anos, quando não eram exigidos estudos com tais características. Vale lembrar que a RDC 136, de 29 de maio de 2003, que exige estudos fase III, refere-se apenas ao registro de NOVOS medicamentos. Se a ANVISA aplicar esta resolução para todos os medicamentos, e não apenas aos anorexígenos, a grande maioria dos medicamentos registrados antes de 1995 não estará de acordo com tal exigência.

2. Os inibidores de apetite catecolaminérgicos estão associados à depressão e mania, incluindo ideação e tentativa de suicídio?

Vários medicamentos comumente prescritos na prática clínica podem raramente induzir psicose ou mania. Tais medicamentos incluem os glicocorticóides, antibióticos (quinolonas), tratamento para hepatite C.

Existem relatos de psicoses, alucinações e agitação em pacientes que fizeram uso de anorexígenos, entretanto tais eventos são pouco frequentes e ocorrem principalmente em pacientes com alterações psíquicas pré-existentes, ou em uso concomitante de outros medicamentos anorexígenos ou psicotrópicos, demonstrando o uso incorreto da medicação.

No estudo de Cercato e cols, que avaliou a dietilpropiona por um ano em população de indicação na bula do medicamento, as avaliações psiquiátricas de rotina e os escores obtidos nas escalas de aferição de ansiedade e depressão não foram diferentes entre os grupos que receberam anfepramona ou placebo. Não houve nenhum caso de ideação ou tentativa de suicídio.

A dietilpropiona, o femproporex e o mazindol são contraindicados em pacientes com distúrbios psiquiátricos. Os principais efeitos colaterais da anfepramona estão relacionados à ação noradrenérgica. Os mais frequentes são: secura na boca, insônia, cefaléia e obstipação intestinal; mais raramente, irritabilidade e euforia. Os principais efeitos colaterais do mazindol observados foram: boca seca (25%), constipação (22%), náuseas (10%), distúrbios do sono (9%) e tonturas (8%). Quadros de agitação são raros e o potencial de abuso é baixo.

Não há nenhum relato de caso de suicídio em indivíduos em uso de dietilpropiona, femproporex e mazindol. Na literatura médica existe apenas um relato de morte em um adulto jovem após ingestão de doses supostamente excessivas, pelo menos cinco drogas, entre elas femproporex, um anestésico e dois benzodiazepínicos.

3. Existe comprovação científica de que anorexígenos catecolaminérgicos possam induzir hipertensão da artéria pulmonar?

Não. Foi demonstrada a associação de hipertensão arterial pulmonar e anorexígenos simpatomiméticos, associação bem estabelecida com aminorex e fenfluramina, ambas já retiradas do mercado. Quanto aos anorexígenos anfepramona, femproporex e mazindol, não existe nenhuma comprovação de que possam induzir HAP.

A HAP é uma síndrome clínica e hemodinâmica que resulta no aumento da resistência vascular na pequena circulação, em geral por mecanismos mistos, envolvendo vasoconstrição e remodelagem da parede arterial (arteriolar). O conhecimento da fisiopatologia dessa condição tem aumentado significativamente nas últimas décadas. No que tange a associação de anorexígenos com HP, sabe-se que o substrato dessa associação deve-se a capacidade de liberação de serotonina. O papel da serotonina na HAP está relacionado à indução de hiperplasia e hipertrofia de células musculares lisas e efeito mitogênico, também em células endoteliais e fibroblastos. A ação da serotonina na circulação pulmonar é ampla e envolve também a vasoconstrição, por exemplo, em resposta à hipóxia. Os agentes catecolaminérgicos (femproporex, anfepramona, mazindol) não estão associados à liberação de serotonina.

O relato de caso de Abramowicz de uma paciente que desenvolveu HAP e que tinha antecedente de uso de dietilpropiona ocorreu justamente numa paciente que tem uma alteração genética que está fortemente associada com o desenvolvimento de HAP. Mutações no BMPR2 causam sinalização deficiente de enzimas que inibem a proliferação celular, acarretando a perda de mecanismos antiproliferativos, por exemplo, na circulação pulmonar. A não demonstração de que dietilpropiona aumenta liberação local de serotonina na circulação pulmonar (nem condizente com seu mecanismo de ação) e a forte associação de mutação no BMPR2 com HAP (mesmo em indivíduos que nunca fizeram uso de anoréticos -20% podem desenvolver HAP), torna este relato de caso incapaz de determinar qualquer relação de causa e efeito. O estudo de Cercato et al 2009 realizou ecocardiograma antes e após 6 meses de uso de dietilpropiona. Houve 1 paciente que desenvolveu sinais ecocardiográficos sugestivo de hipertensão pulmonar, e esta paciente estava no grupo placebo, não tendo sido exposta à dietilpropiona. Sabe-se que a obesidade por si é um importante fator de risco para o desenvolvimento de apneia do sono, hipoventilação e HAP.

Existe apenas um relato na literatura médica de associação de Mazindol e HAP. Neste relato uma paciente que havia tomado mazindol um ano antes por 10 semanas desenvolveu HAP. A causalidade desta associação é bastante questionável, uma vez que a paciente havia feito uso da medicação um ano antes. Os próprios autores do trabalho comentam que a possibilidade de que a hipertensão pulmonar ocorreu coincidentemente não pode ser descartada e que o atraso na ocorrência da hipertensão pulmonar torna difícil especular a relação entre sintomas e o uso da droga. Sabe-se que a obesidade por si é fator de risco para HAP. Não existiu nenhum outro relato na literatura médica desta associação.

Não há nenhum relato de hipertensão pulmonar e uso de femproporex publicado.

4. As reações adversas graves descritas para as anfetaminas podem ser extrapoladas para os anfetamínicos como o femproporex?

As anfetaminas são drogas psicoestimulantes que produzem estado de alerta, redução de fadiga e apetite. Podem causar ainda hiperatividade, pupilas dilatadas, olhos avermelhados, flushing, bruxismo, cefaleia, taquicardia ou bradicardia, taquipneia, hipertensão ou hipotensão, febre, diaforese, constipação ou diarreia, visão borrada, afasia, tontura, tremores, insônia, arritmias, convulsões, palidez, e, em altas doses, acidente cerebrovascular, coma e mesmo morte. Causam ainda ansiedade, aumento do estado de alerta, da autoconfiança, irritabilidade, agressão, agitação psicomotora, sentimentos de superioridade e poder, comportamento repetitivo obsessivo, paranoia e psicose em altas doses.

As anfetaminas (Ecstasy ou 3,4 metilenedioximetanfetamina; DOM ou STP ou 2,5 dimetoximetanfetamina; beta-cetoanfetamina) são psicotrópicos

alucinógenos classificados pelo Ato de Substâncias Controladas da US Drug Enforcement Administration como Schedule I, que denota alto potencial de abuso, ausência de uso médico para tratamento e de segurança de uso mesmo sob supervisão médica, não podendo ser prescritas.

Como Schedule II, são classificadas drogas ou substâncias com alto potencial de abuso, mas que possuem uso médico (às vezes sob restrições) e que o abuso pode levar a dependência física ou psicológica grave. São exemplos: cocaína, metilfenidato, ópio, fentanil, morfina, codeína pura, pentobarbital, anfetamina.

Drogas com potencial de abuso menor que as dos Schedules I e II, com tratamento médico aceito e risco de dependência física baixo ou moderado, ou risco de dependência psicológica alto, são classificadas como Schedule III. Exemplos: esteroides anabólicos, diidrocodeína, ketamina, codeína/hidrocodona como analgésico, derivados do tetraidrocannabinol (para vômito em quimioterapia e perda de apetite em SIDA) e ácido lisérgico (LSA).

Benzodiazepínicos, zolpidem, fenobarbital, modafinil (estimulante para narcolepsia) e anorexígenos são classificados como Schedule IV, ou seja, menor potencial de abuso em relação a Schedule III, uso médico aceito, dependência física ou psicológica reduzida em relação a drogas do Schedule III. Entre os anorexígenos estão a dietilpropiona, a fentermina, dois outros derivados fenetilamínicos não comercializados no Brasil, e o próprio femproporex, mesmo não comercializado nos Estados Unidos, está listado como Schedule IV.

A maioria dos estudos feitos com femproporex foi em animais, cujos resultados não podem ser extrapolados para humanos.

“De acordo com um dos autores citados na NT, (MARIZ, 2004), em relação à avaliação do potencial de reforço do femproporex em humanos, não existem trabalhos específicos. **Estudos cinéticos apresentam relatos de ausência de efeitos subjetivos ou estimulantes significativos dentro de um padrão de uso terapêutico. Os relatos de síndrome de abstinência e dependência foram raros**”. (comentário do autor, no artigo original).

O risco de causar dependência é frequentemente atribuído aos agentes anorexígenos catecolaminérgicos. Quando avaliada em um extenso programa de fase III, entretanto, a fentermina, anorexígeno mais utilizado nos Estados Unidos da América, foi utilizada em combinação com o topiramato e nenhum caso de dependência foi relatado entre os milhares de pacientes que utilizaram o medicamento.

Cada medicamento deveria ser analisado isoladamente, já que não há evidências de que qualquer das possíveis reações adversas possam ser atribuídas a algum efeito de classe.

Portanto, as reações adversas graves descritas para as anfetaminas não podem ser extrapoladas para os anfetamínicos como o femproporex.

5. O efeito da anfepramona sobre o sistema cardiovascular é pequeno a ponto de não justificar arritmias graves e morte súbita?

Sim, o efeito da anfepramona sobre o sistema cardiovascular é pequeno e não há risco de arritmias graves e morte súbita.

A anfepramona foi estudada em obesos portadores de hipertensão leve a moderada, sem efeito deletério mesmo na presença de isquemia miocárdica. Seedat e Reddy (1974) encontraram que 29 de 32 obesos hipertensos que falharam em perder peso apenas com dieta e exercício físico perderam 15,7 libras após 4,2 meses de uso de dietilpropiona 75 mg /d. As pressões sistólica e diastólica reduziram significativamente. Pacientes com antecedente de angina não apresentaram alteração eletrocardiográfica ou alteração de frequência cardíaca.

No estudo de Cercato et al não houve alteração eletrocardiográfica significativa, nem mesmo prolongamento do intervalo QT, durante o estudo.

A ocorrência de Torsade de Pointes foi descrita em uma mulher de 35 anos que recebeu anfepramona e diurético por 10 dias. (A figura do documento da ANVISA refere-se a este caso) A paciente vinha fazendo dieta de muito baixa caloria há três semanas. Na admissão a paciente apresentava QT longo e hipopotassemia. A relação entre o uso de dietilpropiona e o desenvolvimento de Torsade de Pointes não pode ser estabelecido neste caso, como discutido no próprio trabalho de Okeefe (1985). No trabalho o autor comenta que é pouco provável que tal alteração tenha ocorrido pelo uso da dietilpropiona, uma vez que, mesmo suspensa, o intervalo QT permaneceu prolongado.

Não há relato na literatura médica de morte súbita após uso de anfepramona.

Referências Bibliográficas

Básicas:

1. Obesidade e Sobrepeso: Tratamento Farmacológico – Diretrizes Clínicas na Saúde Complementar - 2010
2. Avaliação de Eficácia e Segurança dos Medicamentos Inibidores de Appetite, Nota Técnica, ANVISA 2011-06-22
3. Comentários sobre Nota Técnica: SBEM/ABESO

OBSERVAÇÃO: Além dos artigos mencionados a seguir, foram utilizados para as respostas artigos referidos nos itens 1, 2 e 3.

Artigos Complementares:

Abramowicz MJ, Van Haecke P, Demedts M, Delcroix M. Primary pulmonary hypertension after amfepramone (diethylpropion) with BMPR2 mutation. *EurRespir J.* 2003 ;22(3):560-2.

Appolinario JC, Bacaltchuk J, Sichieri R, Claudino AM, Godoy-Matos A, Morgan C, Zanella MT, Coutinho W. A randomized, double blind, placebo-controlled study of sibutramine in the treatment of binge-eating disorder. *Archives of General Psychiatry* 2003; 60: 1109–16.

Avenell A, Broom J, Brown TJ, Poobalan A, Aucott L, Stearns SC, et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess* 2004;8(21):iii-iv, 1-182.

Bray GA. Drug treatment of obesity. *Baillieres Best Pract Res ClinEndocrinolMetab.*1999 ;13(1):131-48.

Caterson ID. Medical Management of Obesity and its Complications. *Ann Acad Med Singapore* 2009;38:22-8.

Cercato C, Roizenblatt VA, Leanca CC, Segal A, Lopes Filho AP, Mancini MC, Halpern A. A randomized double-blind placebo controlled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. *Int J Obes (Lond).* 2009;33:857-65.

Cercato C, Roizenblatt VA, Leanca CC, Segal A, Lopes Filho AP, Mancini MC, Halpern A. A randomized double-blind placebo controlled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. *Int J Obes (Lond).* 2009;33:857-65.

Chiorboli E, Sczufca AV. Emprego clínico de nova forma farmacêutica no tratamento da hiperorexia na obesidade exógena. *A Folha Médica* 1975;71:425-30.

Colman E. Anorectics on trial: a half century of federal regulation of prescription appetite suppressants. *Ann Intern Med.* 2005;**143**:380-5.

Controlled Substances Act, U.S. Drug Enforcement Administration:

<http://www.justice.gov/dea/pubs/csa.html>, acessado em 12/06/2011

Coutinho W & James WPT. Sibutramine: balanced judgment or prejudice? *Rev Bras Psiquiatr in press*

Coutinho WF & Cabral, MD. A farmacoterapia da obesidade nos consensos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2000; 44(1):91-94.

Coutinho WF. The obese older female patient: CV risk and the SCOUT study. *Int J Obes* 2007;31 Suppl 2: S26-32.

Dinato MC, Fraige Filho F, Medeiros Neto G. Aspectos metabólicos do tratamento da obesidade com anorexígeno de ação prolongada. *A Folha Médica* 1975;71:155-9.

Filippatos TD, Kiortsis DN, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Elisaf MS. A review of the metabolic effects of sibutramine. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(3): 457-68.

Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16:397-415.

Haddock CK, Poston WS, Dill PL, Foreyt JP, Ericsson M. Pharmacotherapy for obesity: a quantitative analysis of four decades of published randomized clinical trials. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:262-73.

Hagiwara M, Tsuchida A, Hyakkoku M, Nishizato K, Asai T, Nozawa Y, Tsuchihashi K, Shimamoto K. Delayed onset of pulmonary hypertension associated with an appetite suppressant, mazindol: a case report. *Jpn Circ J*. 2000 ;64(3):218-21.

James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rossner S, et al. 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(9248):2119-25.

James WPT, Caterson ID, Coutinho W, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010;363:905-17.

Jeffery RW, Kelly KM, Rothman AJ, Sherwood NE, Boutelle KN. The weight loss experience: a descriptive analysis. *Ann Behav Med*. 2004;27:100-6.

Launay JM et al. *Nat Med*. 2002 ;8(10):1129-35. Function of the serotonin 5-hydroxytryptamine 2B receptor in pulmonary hypertension.

Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, Hilton L, Suttrop M, Solomon V, Shekelle PG, Morton SC. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med*. 2005 ;142(7):532-46.

Maggioni AP, Caterson I, Coutinho W, Finer N, Gaal LV, Sharma AM, Torp-Pedersen C et al. Tolerability of sibutramine during a 6-week treatment period in high-risk patients with cardiovascular disease and/or diabetes: a preliminary analysis of the Sibutramine Cardiovascular Outcomes (SCOUT) Trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008;52(5):393-402.

McMahon FG, Fujioka K, Singh BN, Mendel CM, Rowe E, Rolston K, et al. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients

with hypertension: a 1-year, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Arch Intern Med 2000; 160:2185-91.

McNulty SJ, Ur E, Williams G. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. Diabetes Care. 2003;26:125-31.

Meridia. North Chicago, IL: Abbott Laboratories (package insert). (Accessed May 26, 2011, at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PublicHealthAdvisories/UCM130745.pdf>.)

Neovius M, Narbro K. Cost-effectiveness of pharmacological anti-obesity treatments: a systematic review. Int J Obes 2008;32(12):1752-63.

Newman JH et al. Ann Intern Med. 2008;148(4):278-83. Narrative review: the enigma of pulmonary arterial hypertension: new insights from genetic studies.

O'Keefe JC, Butrous GS, Dymond DS, Littlejohns P, Peters N, Banim SO. Ventricular arrhythmias complicating weight reduction therapy in a patient with a prolonged QT interval. Postgrad Med J. 1985 May;61(715):419-21.

Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. BMJ 2007;335(7631):1194-9

Russekh I. Control of obesity in patients with angina pectoris: a double-blind study with diethylpropion hydrochloride. Am J Med Sci. 1966;251:461-4.

Seedat YK, Reddy J. Diethylpropion hydrochloride (Tenuate Dospan) in combination with hypotensive agents in the treatment of obesity associated with hypertension. Curr Ther Res Clin Exp. 1974;16:398-413.

Sharma AM, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, van Gaal L, Maggioni AP et al. Blood pressure changes associated with sibutramine and weight management – an analysis of the 6-week leading period of the Sibutramine Cardiovascular Outcomes (SCOUT) Trial. Diabetes Obesity and Metabolism 2009;11(3):239-50.

Silverman BC, Kim AY, Freudenreich O. Interferon-induced psychosis as a "psychiatric contraindication" to hepatitis C treatment: a review and case-based discussion. Psychosomatics. 2010 Jan;51(1):1-7.

Thomas A, Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, Sarwer DB, Phelan S et al. Randomized Trial of Lifestyle Modification and Pharmacotherapy for Obesity. N Engl J Med 2005;353:2111-20.

Tomé AM, Filipe A. Quinolones: review of psychiatric and neurological adverse reactions. Drug Saf. 2011 Jun 1;34(6):465-88.

Torp-Pedersen C, Caterson I, Coutinho W, Finer N, Van Gaal L, Maggioni A et al. Cardiovascular responses to weight management and sibutramine in high-risk subjects: an analysis from the SCOUT trial. *Eur Heart J* 2007;28(23):2915-23.

Williamson DF, Serdula MK, Anda RF, Levy A, Byers T. Weight loss attempts in adults: goals, duration, and rate of weight loss. *Am J Public Health*. 1992;82:1251-7.

Wolkowitz OM, Burke H, Epel ES, Reus VI. Glucocorticoids. Mood, memory, and mechanisms. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1179:19-40.