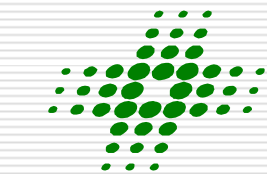


Painel Técnico Internacional de Inibidores de Appetite ANVISA

Derivados Anfetamínicos



SEMPR

*Serviço de
Endocrinologia
e Metabologia
da Universidade
Federal do Paraná*

Henrique Suplicy

Professor de Endocrinologia da UFPR (1974)

Presidente da SBEM-PR (5 gestões)

Ex-presidente da ABESO

Conselheiro do CRM-Pr

Titular da Academia Pr de Medicina

Secretário SBEM (2011/12)



Atitudes negativas em relação ao obeso



- São demonstradas no trabalho, na escola, na família, pelos profissionais da saúde

Soc Psychol. 1994;66:882-94

Soc Sci Q. 1997;78:756-70

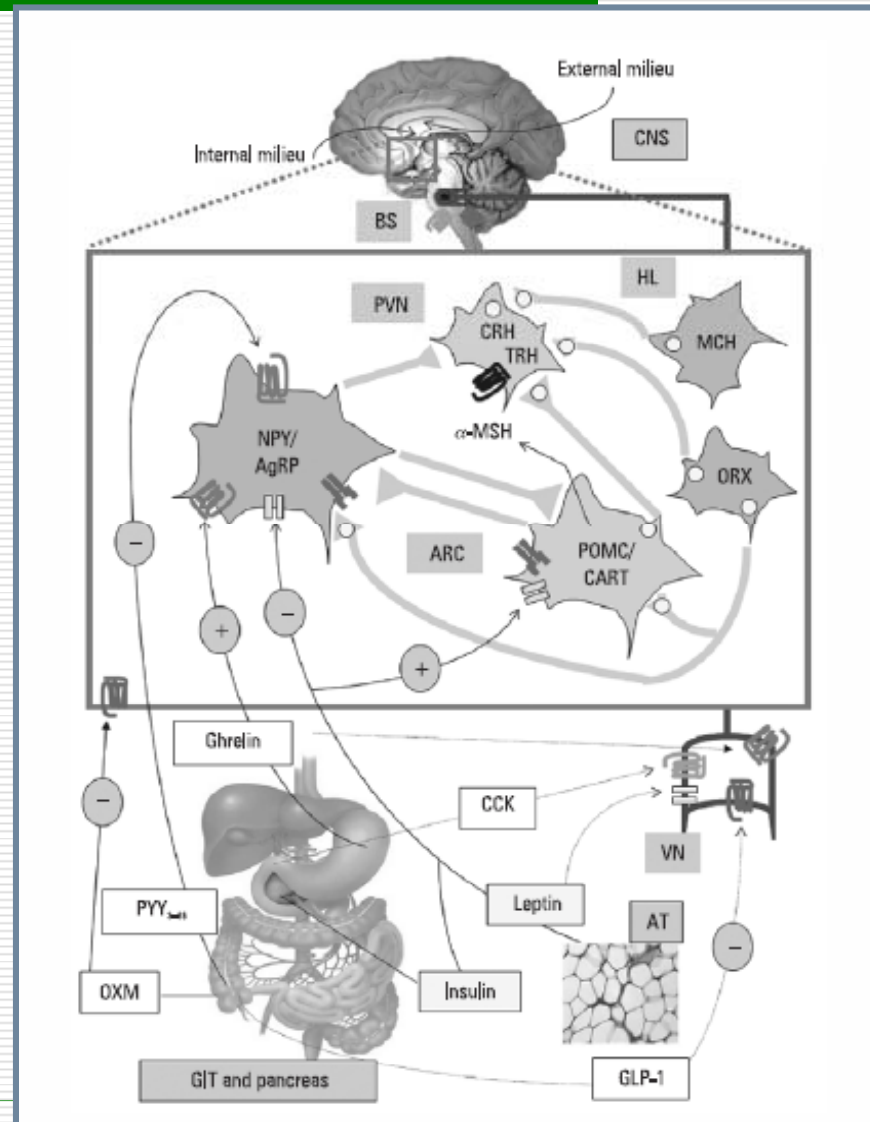
Obes Res. 2001;9:788-805

Int J Obes R M D. 2001;24:1525-31

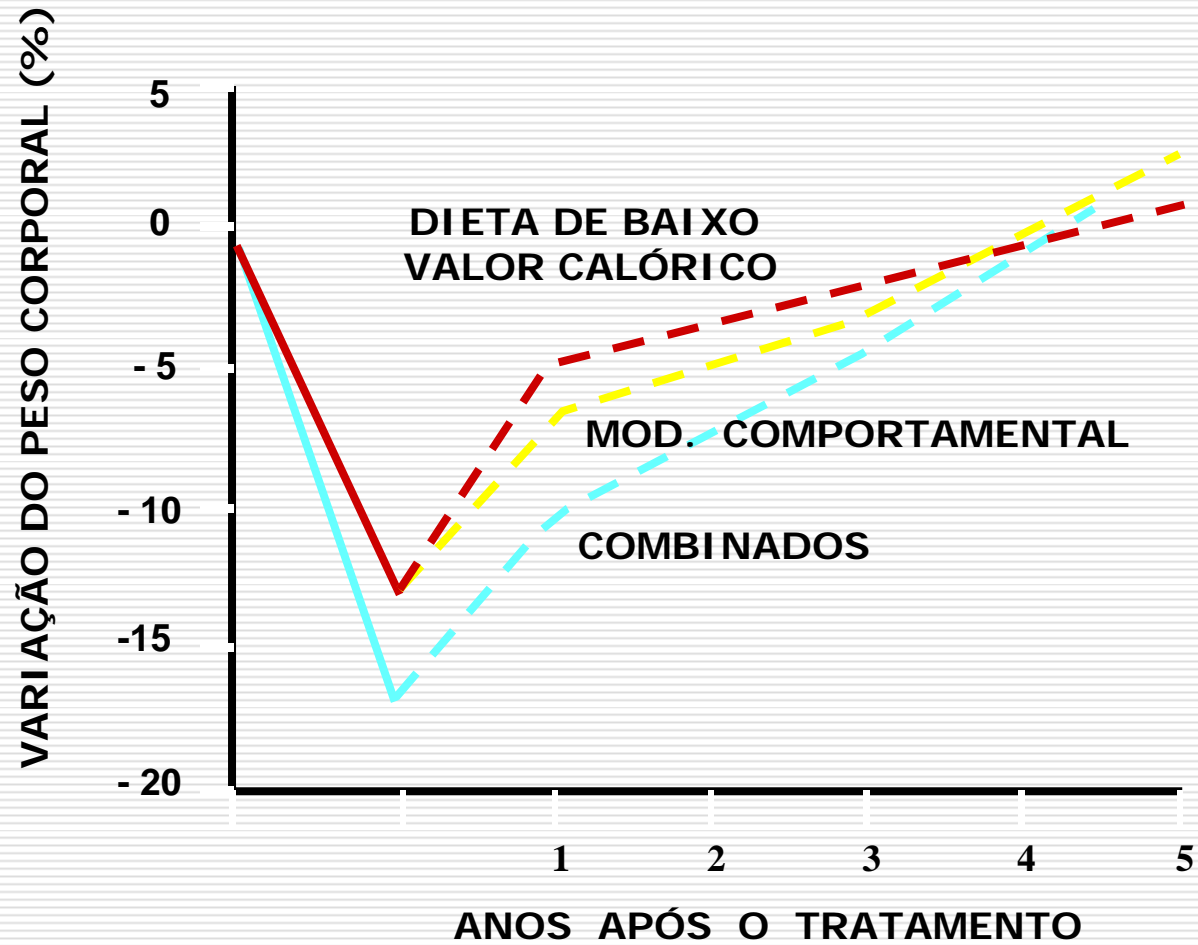
- A Obesidade é uma doença (OMS) e entender que ela tem uma causa biológica ao invés de uma causa psico-social reduz a atitude negativa

Health Psychol. 2003;22:68-78

Etiologia da Obesidade



Tratamento Não Farmacológico da Obesidade



Wadden, Int J Obes, 1989

ANFETAMINA - Alfa-Metil- β -Fenetilamina

A descoberta da efedrina a partir da Ephedra Sinica, levou à síntese de anfetamina em 1933.

Inicialmente utilizada como estimulante (depressão)

Pacientes tratados com anfetamina apresentavam anorexia e perdiam peso. (N. Engl. J. Med. 218:119-24, 1938)

Por seu efeito estimulante e pela dependência, passou a ser usado abusivamente e foi retirado do mercado.

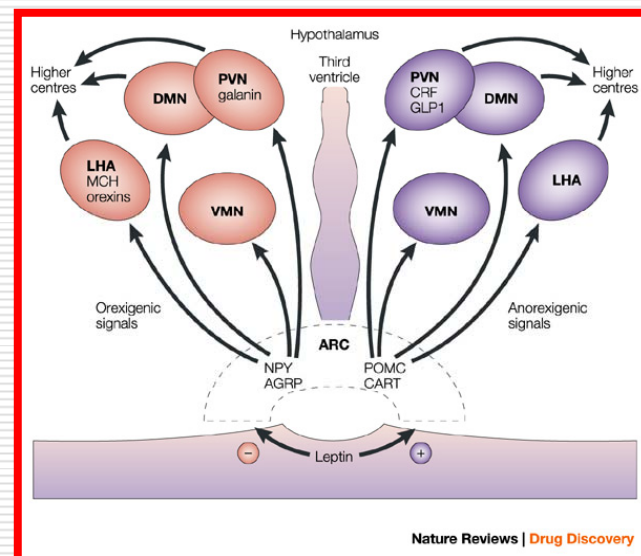
Medicamentos para o tratamento da obesidade Brasil-2011



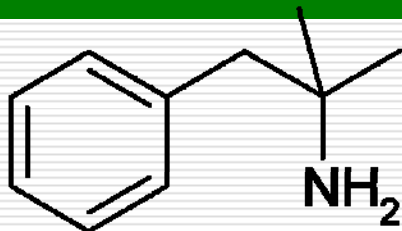
- Dietilpropiona (Anfepramona)
 - Femproporex
 - Mazindol
- Derivados anfetamínicos
- Sibutramina
 - Orlistate
-

Catecolaminérgicos: mecanismo de ação

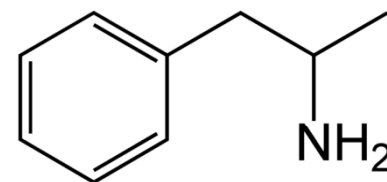
- Atuam no hipotálamo reduzindo a fome
- Vias noradrenérgicas e dopaminérgicas
 - Diminuição da expressão de NPY
 - Aumento da expressão de CART



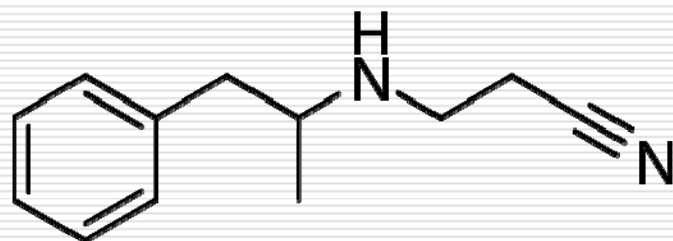
Anfetamina e Anfetamínicos



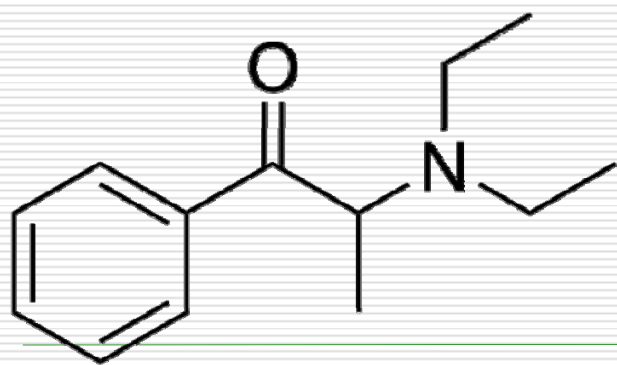
FENTERMINA



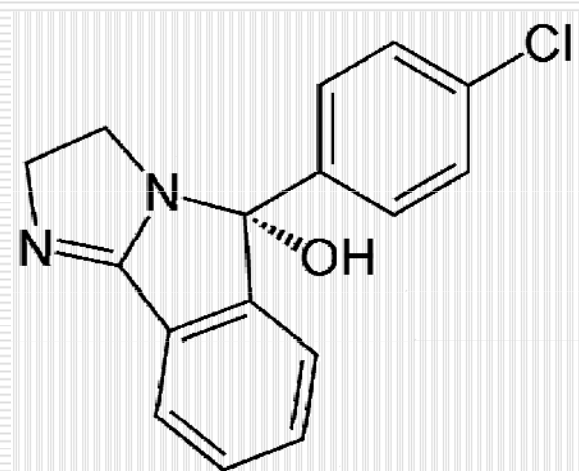
ANFETAMINA



FEMPROPOREX



ANFEPRAMONA



MAZINDOL

Regulatório:



Annals of Internal Medicine

HISTORY OF MEDICINE

Anorectics on Trial: A Half Century of Federal Regulation of Prescription Appetite Suppressants

Eric Colman, MD

Table. U.S. Food and Drug Administration–Approved Anorectics, 1947–1997

Generic Name	Trade Name	Year Approved
Desoxyephedrine*	Hydrin,† Desoxyn‡	1947
Phenmetrazine*	Preludin§	1956
Diethylpropion*	Tenuate	1959
Phentermine*	Ionamin¶	1959
Phendimetrazine*	Bontril,** Pleginet††	1959
Benzphetamine*	Didrex‡‡	1960
Fenfluramine	Pondimin§§	1973
Mazindol	Sanorex	1973
Chlorphentermine	Presate¶¶	1973
Dexfenfluramine	Redux***	1996
Sibutramine	Meridia‡	1997

Anfepramona - Eficácia



- NT Pag 12 – Não há dados de estudos clínicos com qualidade para avaliação de sua eficácia
- Com exceção do trabalho de Silverton & Salomon (1965), todos os analisados nas pág. 12, 13, 14 da NT da ANVISA, incluindo meta-análises demonstram eficácia da anfepramona na perda de peso.

McKay, 1973

Glazer, 2001

De Ramos, 1964

Andelman, 1967

Bolding, 1974

Boileau, 1968

Bolding, 1968

Maquarrie, 1975

Abranson, 1968

Haddock, 2002

Altschuler, 1982

Perlstein, 1962

Russek, 1966

Silverstone, 1970

Valle-Jones, 1983

Cercato, 2009

Carney, 1975

Elliot, 1978

Evangelista, 1968

Follows, 1971

Gilbert, 1983

Jasinski, 1974

Le Riche, 1967

Malchow-Möller, 1981

Noble, 1971

Perlstein, 1962

Nolan, 1975

Quaade, 1981

Silverman, 1971

Silverstone, 1974

Willians, 1968

Anfepramona - Eficácia



Nenhum destes estudos foi considerado pela GESEF, adequado para avaliação de eficácia da anfepramona de acordo com os critérios de eficácia de um medicamento novo (RDC 136 – maio de 2003)

O FDA levou em consideração a realidade de que novas regras não podem ser aplicadas aos medicamentos antigos, tanto que a Anfepramona e a Fentermina foram mantidas no mercado americano apesar dos novos critérios terem sido estabelecidos em 1996.

Anfepramona – Reações Adversas



NT pág 17 – Anfepramona pode promover reações adversas graves tais como Hipertensão Pulmonar Primária (HPP)- Abramowicz 2003

- Não há nenhuma comprovação científica de que os betafenetilamínicos possam induzir HPP.
 - O relato de caso de HPP, Abramowicz citado na NT, ocorreu em uma paciente que tinha uma mutação genética no BMPR2 (proliferação celular)
 - Dexfenfluramina e fenfluramina (simpaticomiméticos) foram retirados do mercado
-

Anfepramona – Reações Adversas



NT pag. 18 – Alterações Neuropsiquiátricas –
Caquexia, psicose e abuso já foram descritos

- Caquexia auto-induzida por uma enfermeira
 - 2 casos de psicose em pac. com história de uso abusivo de barbitúricos, álcool, problemas psiquiátricos e tratamento com eletrochoque
 - Desde o lançamento até 1977, 24 casos de reações adversas psiquiátricas relatadas para o “Committee for safety medicines”, sendo que só em 1975, foram dispensadas 1.567.000 prescrições
-

Anfepramona – Segurança Cardio-Vasc.



NT pág. 19 – A anfepramona pode promover Torsade de Pointes (taquicardia ventricular atípica devido a prolongamento do intervalo QT, associado a morte súbita em paciente com S. congênita do QT longo. Milne 1982, apud O`Keefe 1985)

A ocorrência de Torsade de Pointes foi descrita em uma mulher de 35a que recebeu anfepramona, diurético e VLCD (fig 1). Na admissão a paciente apresentava QT longo e hipocalcemia e segundo O`Keefe, não se pode estabelecer relação da anfepramona com o Torsade de Pointes.

Anfepramona – Segurança Cardio-Vasc.



NT pág. 19 – Contra indicações – Hipertensão arterial e angina

Não há contra-indicação para o uso de anfepramona em obesos com hipertensão leve a moderada.

Russek 1966, Seedat & Reddy 1974, Cercato 2009

Obesos hipertensos que diminuem o peso com anfepramona:

- PA sistólica e diastólica ↓ 11 mmHg
 - Pacientes com antecedentes de angina – sem alterações no ECG ou na FC
- Seedat & Reddy, 1974

Anfepramona – dependência e abuso



NT pág. 20 – Desde a década de 60, casos de dependência ao uso de anfepramona são descritos–Jones 1968, Silverston 1968

“Nestes 10 anos durante os quais a anfepramona foi largamente utilizada, somente 5 casos de dependência foram relatados, todos os casos tinham abuso prévio de anfetaminas”.

“Difícilmente a anfepramona produz dependência psicológica”.
BMJ, Trevor Silverston, 1968

Anfepramona – dependência e abuso



NT pág. 20 – O medicamento apresenta efeito de “reforço farmacológico” e por isso pode causar dependência.

A anfepramona induz o paradigma de preferência condicionada pelo lugar (CPP1). De Lucia 1998

O trabalho de De Lucia feito em ratos wistar foi com o uso de 10, 15 e 20 mg de anfepramona/Kg (doses em humanos – 75 mg).

Na dose de 15 mg produziu CPP1 e a autora sugere (não afirma) que a CPP1 poderia ser causada pela droga.

Não existem trabalhos em humanos.

Femproporex – Eficácia



NT pág. 23 – Não há estudos clínicos publicados com femproporex. Diretriz SBEM/ABESO, 2006

Diretrizes 2010, são citados estudos de: Zaragoza, Dinato, Chiorboli, Warembourg, Mortes, Campos, Luz, que inclusive são referidos na NT

Há poucos estudos, vários publicados em Português e Espanhol, em revistas antigas e não indexadas. Na época da aprovação não eram exigidos estudos extensos.

Femproporex – Mecanismo de ação



NT pág. 24 – Quanto maior a concentração de leptina no cérebro, menor a ingestão de alimentos. Entretanto o estudo de Rodrigues 2002 mostrou que o coeficiente de leptina LCR/plasma não se alterou em mulheres tratadas com femproporex.

Obesos tem resistência à leptina.

Obesos com orlistate - ↓ coeficiente leptina LCR/plasma

Obesos com femproporex - ↑ coeficiente leptina LCR/plasma

The cerebrospinal fluid/serum leptin ratio during pharmacological therapy for obesity . J Clin Endocrinol Metab 2002, 87(4):1621-1626

Femproporex – Reações adversas



NT pág. 23 – O femproporex induz alterações neurológicas inclusive comportamentais e cardiovasculares (arritmia cardíaca colapso cardiovascular – Mariz 2004

De acordo com a pág 42 do artigo original de Mariz: “a intoxicação aguda com anfetamina... (não cita o femproporex)

NT pág. 27 – Em humanos, além de midríase nas primeiras 4 horas, observou-se estimulação simpática e no SNC – Mariz 2004.

No artigo original, esta informação não tem citações bibliográficas e refere-se a intoxicação aguda do uso de anfetamina

Femproporex X Anfetamina



- O femproporex é metabolizado em pelo menos 14 substâncias e uma delas é a anfetamina
 - De 25 a 30% da dose oral é transformada em anfetamina no fígado e pela metabolização da microbiota intestinal
 - A porcentagem de femproporex metabolizada a anfetamina no estudo de Cody e Valtier (1996) foi de 27 a 34%
-

Femproporex Reações Adversas



NT pag. 30 – Tem sido associado com hipertensão pulmonar primária – Simonneau 1998, apud Bell 2001

Não existem descrições de HPP com o uso de femproporex. Os casos descritos na NT foram publicados na revista Chest em 1998 – “Primary Pulmonary hypertension associated with the use of FENFLURAMINE derivatives”.

Femproporex Reações Adversas



NT pág.28 – Constipação, insônia, artralgia, polifagia, disúria, cólica, diaforese, visão borrada, acne, vulvovaginite, tremor, herpes, gastrite, equimoses, infl. vias aéreas sup. Zaragoza 2005

Reações fortuitas, algumas aconteceram mais no grupo placebo e não foram mencionadas em outros trabalhos.

Efeitos colaterais mais frequentemente descritos: boca seca, insônia, irritabilidade, euforia, taquicardia. Geralmente leves e diminuem com o tempo.

Femproporex - Reações Adversas



NT pág. 31- Parte do femproporex é convertido em anfetamina e esta pode induzir efeitos dismórficos em animais. Seu uso em humanos está associado a mal formações cardíacas, atresia biliar, anencefalia, microcefalia, retardo mental.

Moreira, 2005

Não existem publicações com descrição de má formações em fetos humanos.

São 2 os estudos de Moreira em 2005, ambos concluem que:

“The present results indicate that femproporex in the dose and exposure periods tested, appears to exhibit a low maternal toxicity and teratogenic potential in mice”.

Human & Experimental Toxicology, 2005, 24, 397-402

Femproporex – Dependência e abuso



NT pág 31 – Tolerância desenvolve-se rapidamente. Síndrome de abstinência e dependência também são esperados

De acordo com Mariz 2004 (um dos autores citados) em relação à avaliação do potencial de reforço do femproporex em humanos, não existem trabalhos específicos. Os relatos de S. de abstinência e dependência foram raros.

Mazindol



NT pág. 34 – Apresenta uma estrutura molecular diferente dos anfetamínicos. É considerado um imidazoisindol não sendo um fármaco fenetilaminico

Inove 1992, Dykes 1974

Mazindol - Eficácia



NT pág. 35 – No processo de medicamento de referência do fármaco mazindol, não há dados de estudos clínicos conduzidos com o medicamento com a qualidade para avaliação de sua eficácia.

O mazindol atendia as exigências regulatórias da ANVISA, na época do seu registro.

Mazindol - Eficácia



NT pág 36 – Se observou diminuição do peso para os sujeitos do grupo mazindol de 6,4Kg Vs 2,6Kg para o grupo placebo após 3 meses de tratamento.

A perda de peso não foi mantida após o término do tratamento.

Clinical Evidence – BMJ – Artenburn 2011 (2001)

Esta perda foi estatisticamente significativa. Os medicamentos anti-obesidade, como qualquer outro (anti-diabéticos, anti-hipertensivos) funciona enquanto estiver sendo utilizado.

A recuperação do peso é a comprovação de que a medicação funciona.

Mazindol - Eficácia



NT pág 36 – 13 estudos duplo-cegos, com duração de no mínimo 8 semanas, realizados entre 1972-1974.
O grupo mazindol ↓ 2,2 a 10,7 Kg mais que o placebo, com IC 95%

Bray & Greenway, 1999

Mazindol – Eficácia



NT pág 40 – O mazindol reduz o peso a curto prazo, porém não existem dados significantes sobre mudança de morbidade e mortalidade relacionadas com complicações das doenças associadas a obesidade.

Estudos com mazindol de 12 meses demonstraram diminuição da PA, da glicemia, do colesterol total e dos triglicerídeos.

Mazindol – Reações adversas



NT pág. 38 – Foi descrito em 2000, casos de hipertensão pulmonar associado ao mazindol em uso por mais de 12 meses – Hagiwara 2000

Existe na literatura apenas um relato (Hagiwara 2000 “Delayed onset of pulmonary hypertension associated with an appetite suppressant, mazindol: a case report”

Uma paciente que usou mazindol por 10 semanas, desenvolveu HP 1 ano depois.

Obesidade por si é um fator de risco para HP.

Mazindol – Reações adversas



NT pág. 38 – Devido a semelhança com os anti-depressivos tricíclicos, o mazindol pode causar depressão primária e indução da fase maníaca em pacientes bipolares e depressão em pacientes unipolares.
Rihmer 1984

- Rihmer descreve apenas 2 casos de depressão com mazindol
 - Anon, 1980, descreve um caso de psicose em paciente com história prévia de psicose
 - Nenhum relato de euforia
-

Mazindol – Reações adversas



NT pág. 39 – Em pacientes severamente obesos existe aumento significativo da sensibilidade à insulina após 12 semanas de uso – Drugdex 2011.

Pode causar hiperinsulinemia que pode levar a tolerância à glicose

O aumento da sensibilidade insulínica demonstrado pelo clamp euglicêmico, indica que este medicamento é útil em pacientes obesos com resistência insulínica e alto risco de desenvolver diabetes

Mazindol – Dependência e abuso

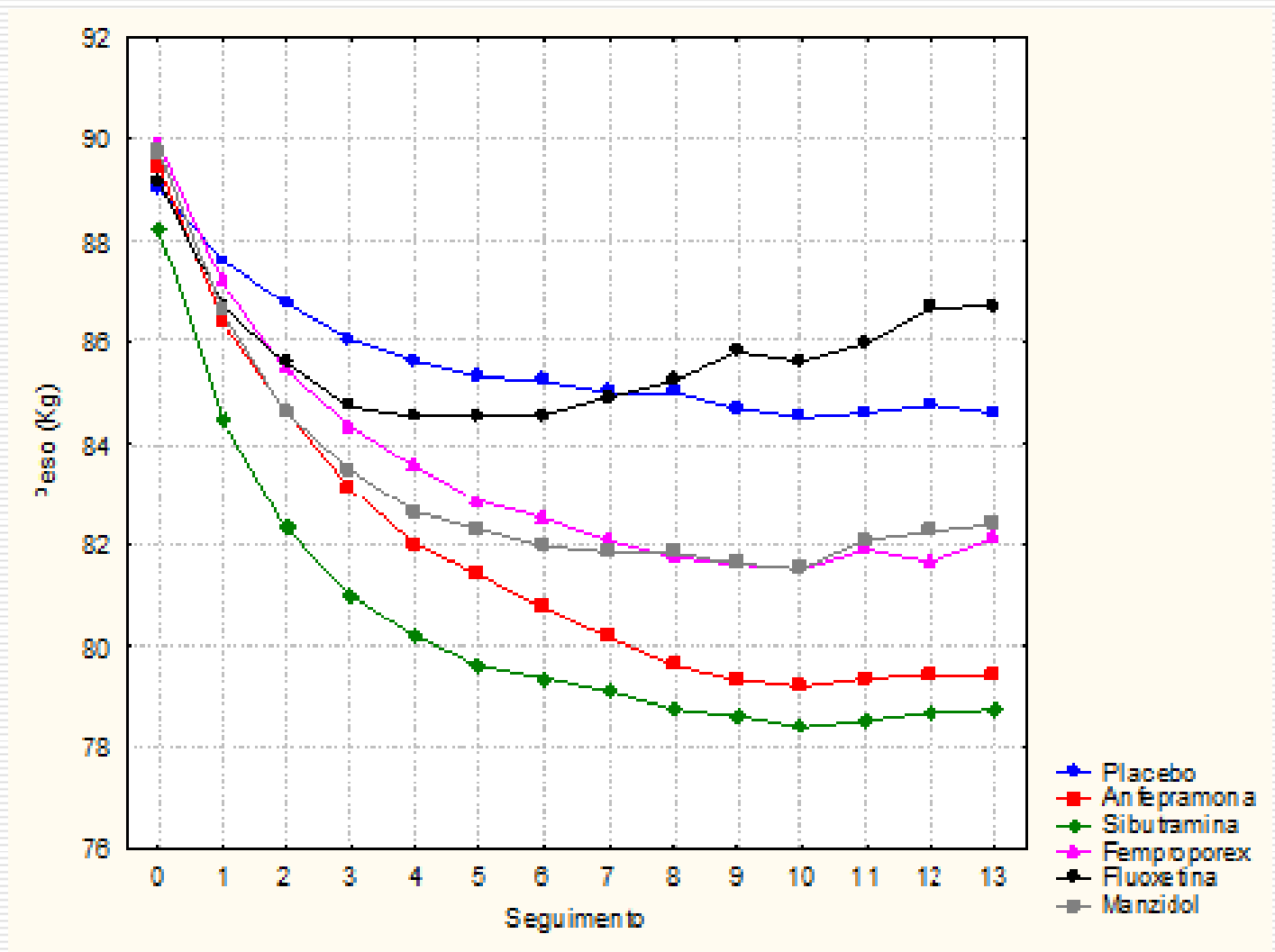


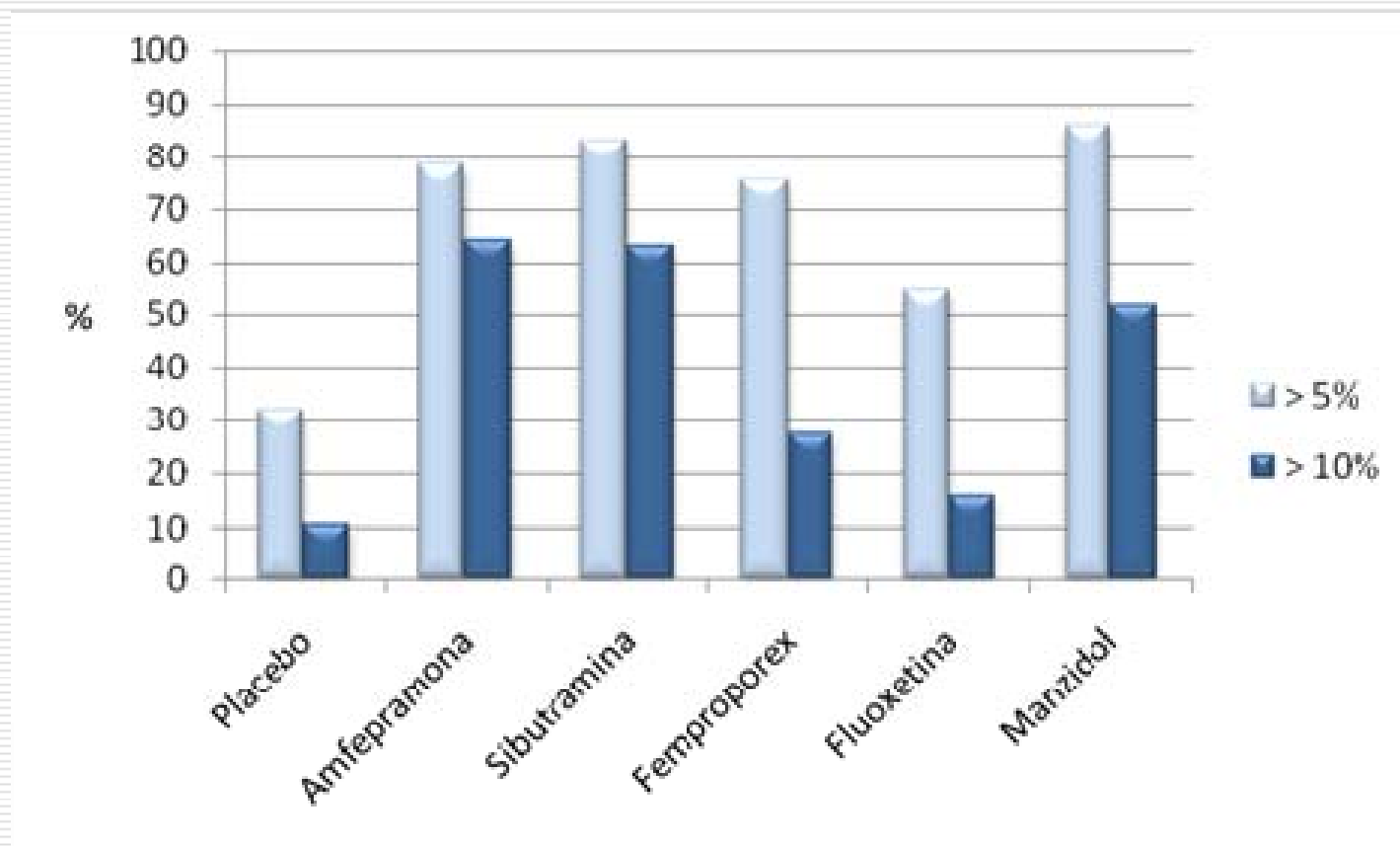
NT. Pág 39 – Seus efeitos terapêuticos são reduzidos após poucas semanas de tratamento, devido a tolerância ao medicamento.

Não existem evidências científicas que mostrem desenvolvimento de tolerância

Estudo simples-cego, randomizado, controlado com placebo, para comparar durante 1 ano a eficácia de sibutramina 15 mg, anfepramona 75mg, femproporex 25 mg, mazindol 2 mg e fluoxetina 20 mg em pacientes obesos

Henrique Suplicy (in press)
Tese de doutorado



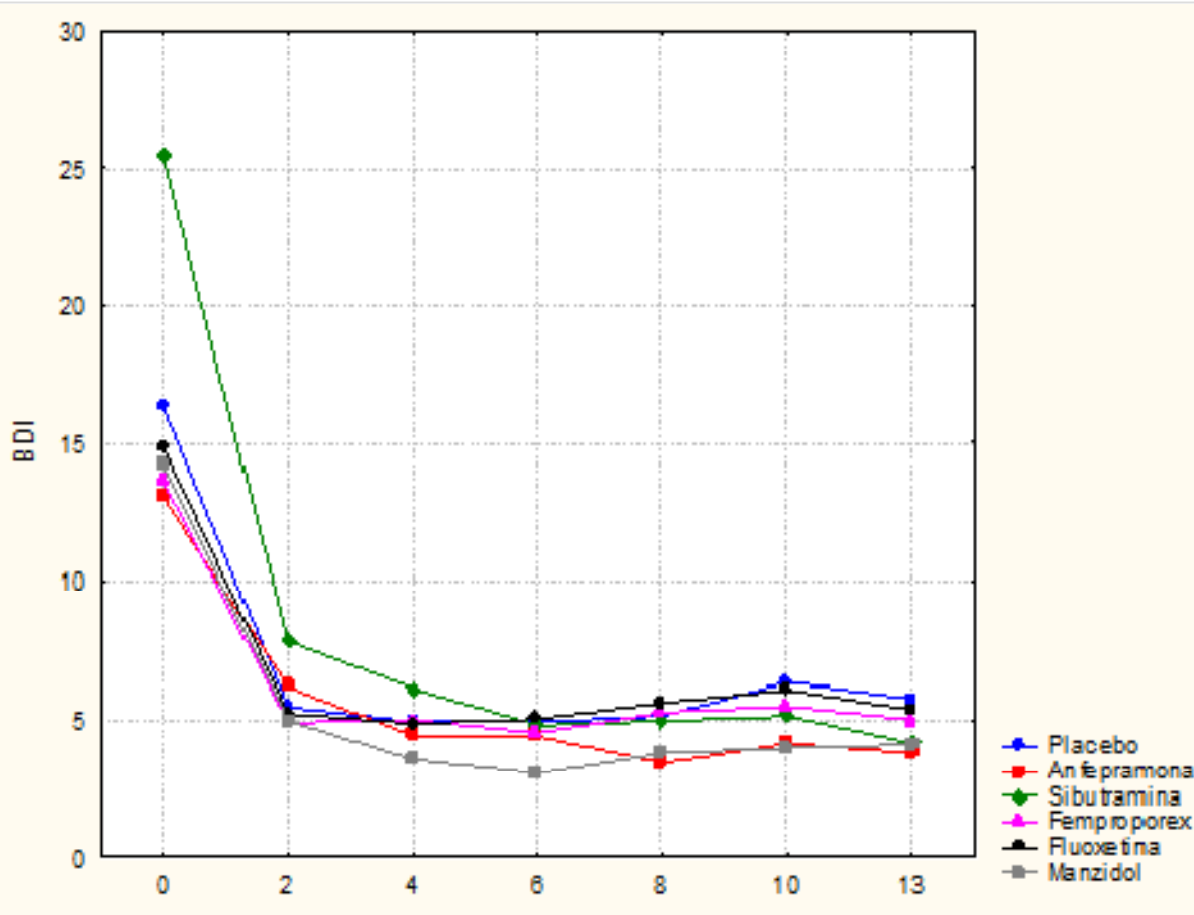


Efeitos colaterais (1 mês)

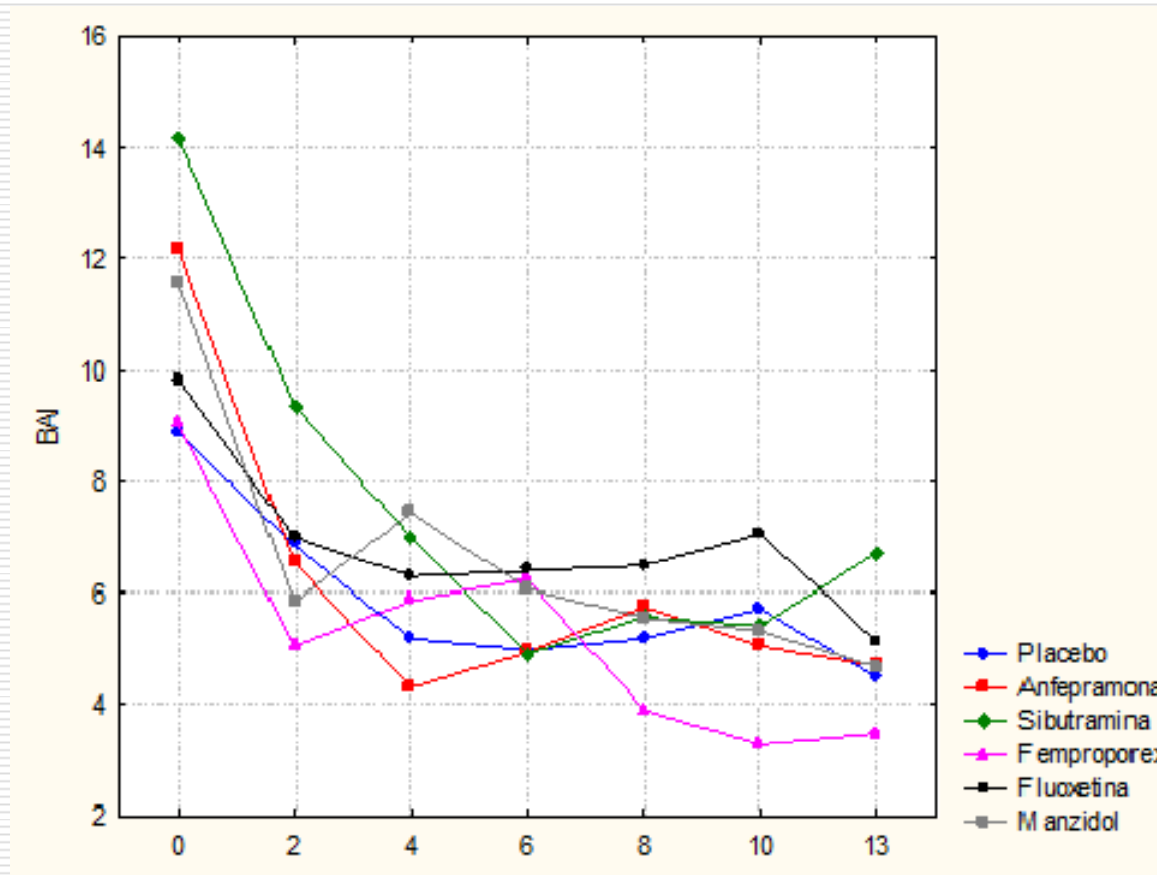


	Placebo	Anfepramona	Sibutramina	Femproporex	Fluoxetina	Manzidol	TOTAL	p*
Cefaléia	7,1	0,0	20,8	8,7	10,0	9,1	9,6	0,38
Náuseas	0,0	4,5	4,2	4,3	20,0	9,1	7,2	0,12
Vômitos	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	4,5	0,8	1,00
Diarréia	0,0	0,0	0,0	4,3	5,0	0,0	1,6	1,00
Constipação	7,1	22,7	41,7	21,7	15,0	18,2	22,4	0,03
Ansiedade	7,1	13,6	0,0	8,7	10,0	0,0	6,4	0,56
Irritabilidade	0,0	13,6	8,3	17,4	10,0	9,1	8,8	0,26
Agitação	0,0	4,5	4,2	0,0	0,0	0,0	1,6	0,62
Tontura	0,0	4,5	0,0	0,0	10,0	9,1	4,0	0,50
Boca seca	21,4	36,4	45,8	39,1	30,0	36,4	36,0	0,12
Sonolência	0,0	4,5	0,0	8,7	10,0	4,5	4,8	0,50
Insônia	0,0	4,5	16,7	17,4	30,0	18,2	15,2	0,03
Teste exato de Fisher (entre a maior frequência observada e o grupo placebo)								

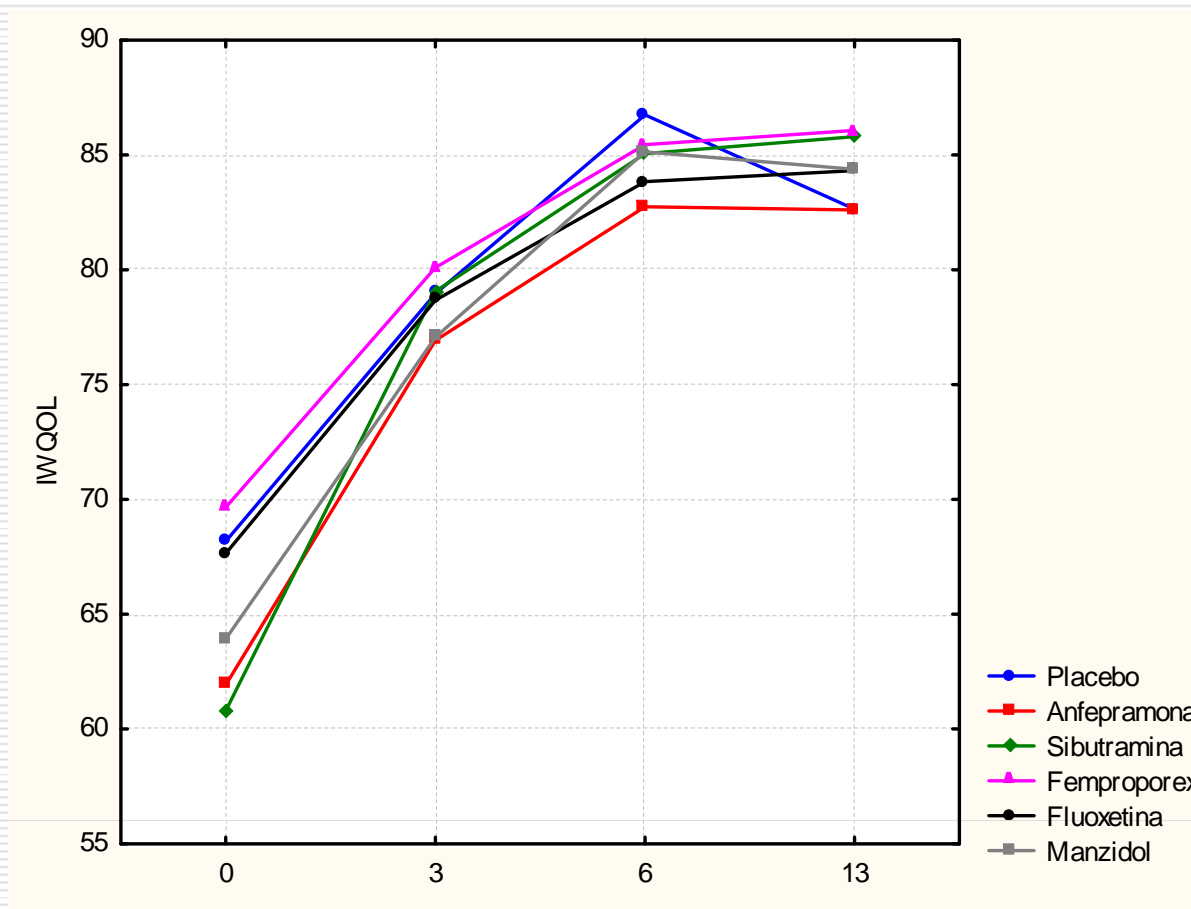
Depressão (inventário de Beck)



Ansiedade (Inventario de Beck)



Qualidade de vida (IWQOL)





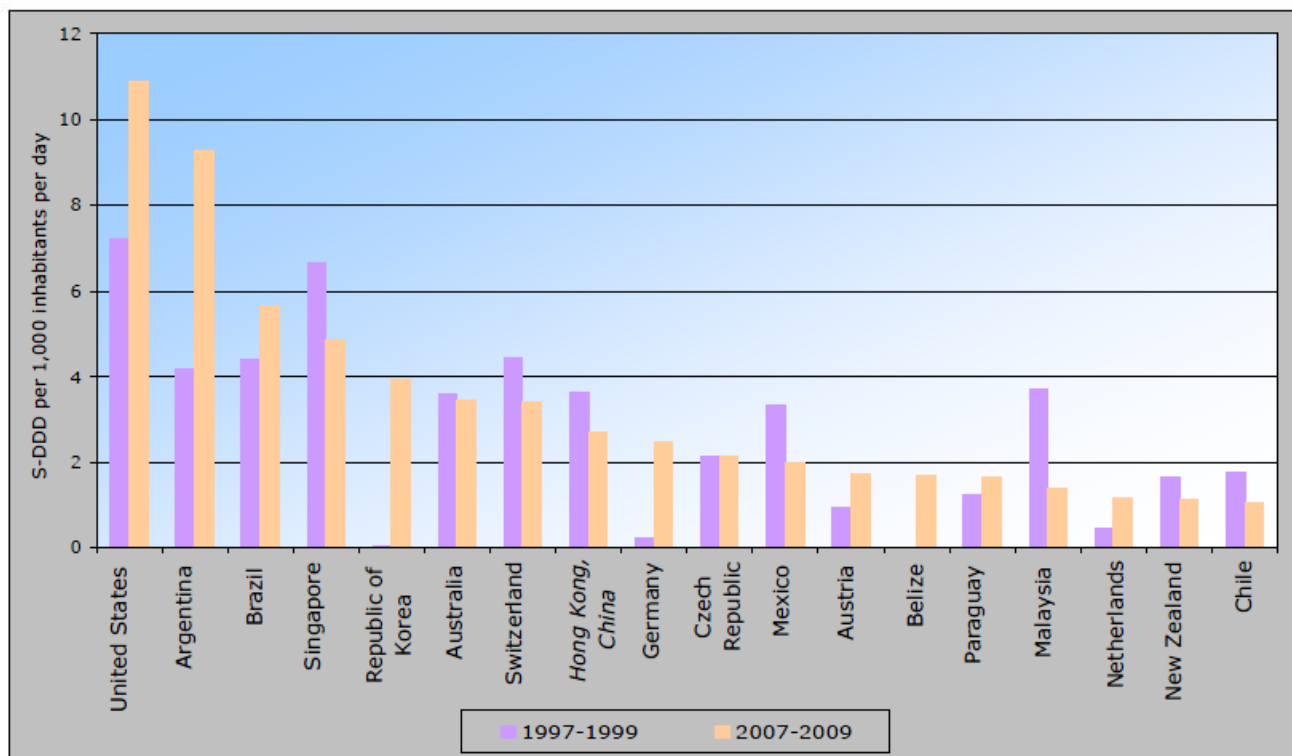
Drug Enforcement Administration



Schedule	Potencial para abuso	Uso médico	Risco de dependência, <u>sob supervisão médica</u>	Exemplo
I	Alto	Não aceitável	Alto	Heroína
II	Alto	Sim	Alto risco de dependência física e psicológica	Morfina, Anfetamina
III	< I ou II	Sim	Baixo a moderado risco de dependência física e alto risco de dependência psicológica	Barbitúricos
IV	Baixo	Sim	Limitada dependência física e psicológica	Anorexígenos Benzodiazepínicos
V	Baixo < IV	Sim	<IV	Antitussígenos com codeína



Figure 15. Selected countries and territories: average consumption^a of central nervous system stimulants in Schedule IV, 1997-1999 and 2007-2009



75 países e territórios relatam o uso regular de medicamentos de ação central - na maioria: fentermina, femproporex, anfepramona e mazindol



- Reconhecem que:
 - as substâncias psicotrópicas são indispensáveis para os propósitos médicos e científicos.
 - a falta de disponibilidade destes medicamentos pode privar os pacientes de seus direitos fundamentais e da oportunidade de tratar sua enfermidade





- Cabe aos governos:
 - Estimular o treinamento adequado e o monitoramento dos profissionais de saúde quanto ao uso correto das medicações, as possibilidades de abuso e desvios de prescrição
 - Regular, monitorar e combater o uso inadequado das medicações
 - Encorajar o desenvolvimento e o uso de agentes terapêuticos mais seguros e eficazes para substituir aqueles com perfis de segurança e eficácia mais limitados.



OBRIGADO



HOSPITAL DE CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ



SEMPR