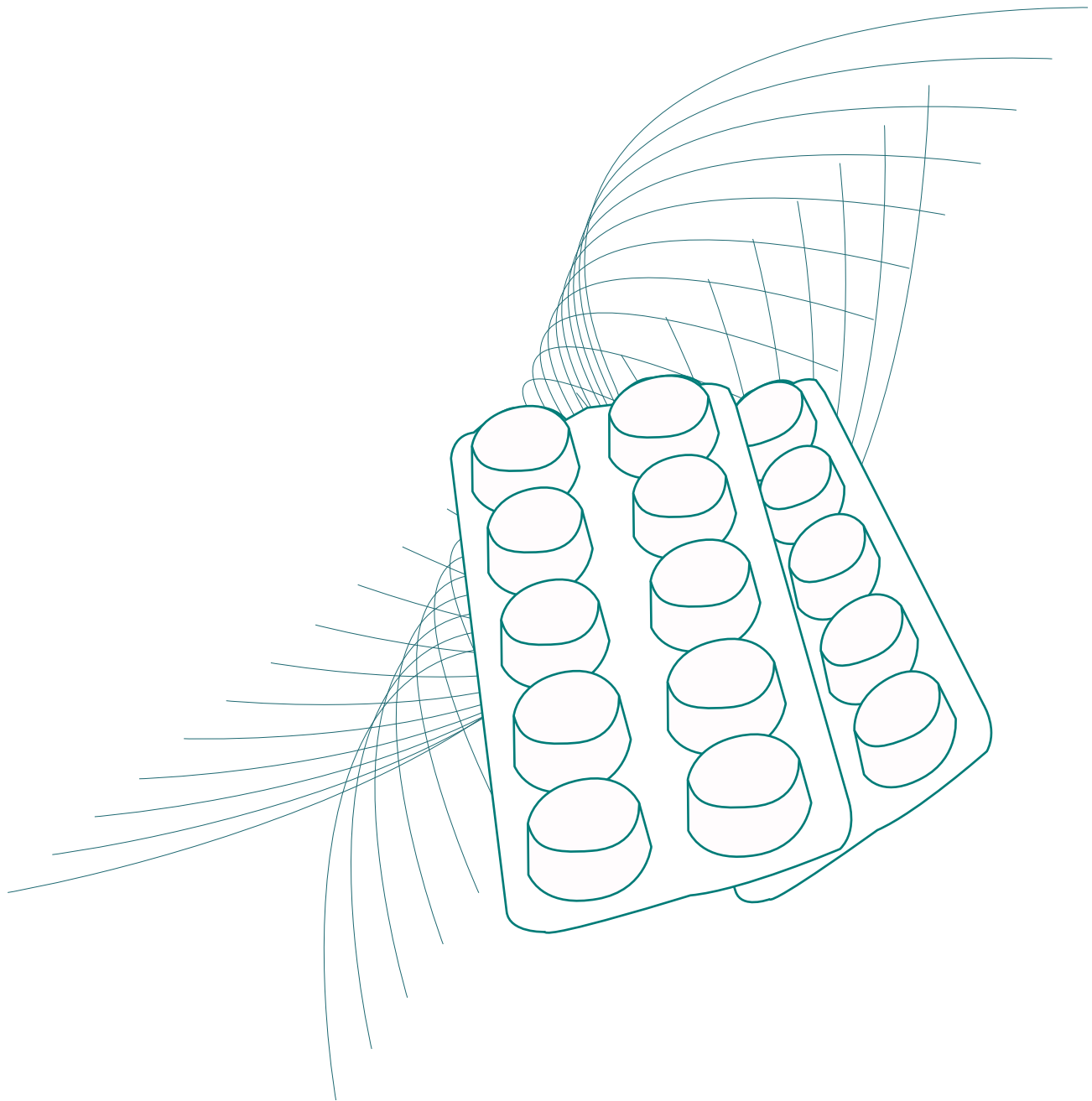


NOTA TÉCNICA SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS MEDICAMENTOS INIBIDORES DE APETITE



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ministério
da Saúde



Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

Avaliação de Eficácia e Segurança dos medicamentos Inibidores do Apetite

Brasília - DF

2011

Copyright © 2011. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte. Depósito Legal na Biblioteca Nacional, conforme Decreto n.º 1.825, de 20 de dezembro de 1907.

Diretor-Presidente Substituto em exercício

Dirceu Brás Aparecido Barbano

Diretores e Adjuntos de Diretores

Maria Cecília Martins Brito / Neilton Araujo de Oliveira

José Agenor Álvares da Silva / Luiz Armando Erthal

Luiz Roberto da Silva Klassmann (Adjunto de Diretor)

Chefe de Gabinete

Iliana Alves Canoff

Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária –Nuvig

Maria Eugênia Carvalhaes Cury

Gerência de Farmacovigilância

Murilo Freitas Dias

Gerência Geral de Medicamentos

Tatiana Cambraia Sá Lowande

Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia

Laura Gomes Castanheira

Elaboração e edição

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

SIA Trecho 5, Área Especial 57, Lote 200

71205-050, Brasília – DF

Tel.: (61) 3462-6000

Home page: www.anvisa.gov.br

Organizadores:

Murilo Freitas Dias e Maria Marins Gradim

Colaboração

Fernanda Santa Cruz – Anvisa

Fernanda Simioni Gasparoto

Lais de Fátima Souza França

Laura Gomes Castanheira

Leandro Alves Macedo da Silva

Nádia Soledade Estrela Renovato

Nur Shuqaira Shuqair

Patrícia Mandali de Figueiredo

Brasil/ Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2011 83 p.

1. Vigilância Sanitária. 2. Saúde Pública. 3. Farmacovigilância I. Título

Sumário

Apresentação.....	4
Breve histórico	6
Justificativa.....	7
Objetivo do relatório.....	7
Método de identificação de informações técnicas	8
Posicionamento da CATEME sobre medicamentos anorexígenos	10
Capítulo I - Eficácia e Segurança da Anfepramona.....	11
Capítulo II - Eficácia e Segurança do Femproporex.....	23
Capítulo III - Eficácia e Segurança do Mazindol	34
Capítulo IV - Eficácia e Segurança da Sibutramina.....	41
Referências	76

Apresentação

A Vigilância Sanitária tem por objetivo a promoção de um conjunto de ações para eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde, intervindo nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde (BRASIL, 1990).

Tecnologias em saúde devem ser avaliadas por rigorosos ensaios clínicos, com a finalidade de comprovar sua eficácia e segurança (OPAS, 1998) antes de sua disponibilização para uso pela população. Entretanto, historicamente, diversos produtos de interesse na assistência à saúde não passaram por esses estudos. Apesar disso, deve-se observar que o sistema regulatório vem se aperfeiçoando ao longo das últimas décadas por meio de desenvolvimento de testes científicos e atualização do regramento regulatório.

Com a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, ocorreram melhorias nas exigências para os diversos produtos disponíveis para a população brasileira. No caso dos medicamentos, cabe ao poder regulador rever, periodicamente, os produtos disponíveis no mercado. Essa revisão tem por objetivo a disponibilização de produtos com perfil de segurança e eficácia favoráveis. Esse procedimento tem por finalidade reduzir ou prevenir o risco inerente às propriedades farmacológicas e toxicológicas dos medicamentos, à luz dos conhecimentos atuais.

Nesse contexto, os medicamentos anorexígenos anfepramona, femproporex e mazindol estão no mercado brasileiro a mais de 30 anos. Já a sibutramina recebeu seu registro no Brasil em março de 1998.

A legislação que aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial é a Portaria n.º 344/98 – SVS/MS, de 12 de maio de 1998. Essa portaria define as seguintes listas de substâncias: A1 e A2

(entorpecentes), A3, B1 e B2 (psicotrópicas), C1 (outras substâncias sujeitas a controle especial), C2 (retinóicas para uso sistêmico) e C3 (imunossupressoras).

A revisão desses medicamentos, por parte da Anvisa, também tem amparo na citação de Nadvorny e Wannmacher (2004) que coloca o emprego de medicamentos tipo anfetamínicos com indicação clínica questionável.

Breve histórico

No final dos anos 1960, uma epidemia de hipertensão pulmonar primária (HPP) ocorreu na Europa, após a introdução de um anorexígeno anfetamínico denominado fumarato de aminorex. A partir desse achado, foi também documentada a associação entre desenvolvimento de HPP e uso de fenfluramina e dexfenfluramina, derivados da anfetamina. Com isso, muitos países determinaram sua retirada do mercado. Assim, após a associação dos medicamentos anfetamínicos com HPP, outros medicamentos anorexígenos passaram a ser questionados quando a sua segurança pulmonar, além de outros riscos.

Por serem estimulantes do sistema nervoso central, os medicamentos tipo anfetamínicos são comumente desviados de seu uso clínico para uso recreacional e para “doping” em esportes.

Seu consumo elevado no Brasil pode demonstrar que suas indicações clínicas e seu acesso, tanto em farmácias de manipulação e drogarias, estão muito distantes das preconizadas pela Organização Mundial da Saúde e pelos órgãos sanitários, o que pode indicar um uso irracional.

Atualmente, um dos grandes problemas regulatórios para esses medicamentos é a ausência de evidências sobre a eficácia e segurança, especialmente quando avaliamos seus efeitos em longo prazo no controle da obesidade.

Os países europeus não utilizam os medicamentos anfepramona, femproporex e mazindol como anorexígenos desde 1999. Nos Estados Unidos esses medicamentos nunca foram registrados. Desde janeiro de 2010, a Europa não possui mais a sibutramina em seu mercado. Os EUA cancelaram seu registro e em outubro de 2010.

Devido ao desenvolvimento de tolerância e a ocorrência de reações adversas, os medicamentos tipo anfetamínicos não são acompanhados de

respostas de longo prazo, situação que, dificulta seu uso clínico (NADVORNY, WANNMACHER, 2004).

Justificativa

A Diretoria Colegiada da Anvisa determinou que, em conjunto com o posicionamento dos Membros da Câmara Técnica de Medicamentos (CATEME), as áreas de Farmacovigilância (GFARM/NUVIG/ANVISA) e Segurança e Eficácia (GESEF/GGMED/ANVISA) serão responsáveis por apresentar argumentação técnico-científica relacionada com questões de eficácia e segurança dos medicamentos inibidores do apetite registrados no Brasil. Esses dados serão apresentados por meio de uma Audiência Pública, a ser realizada no dia 23 de fevereiro de 2011, no auditório da Anvisa.

Este documento tem por objetivo justificar o motivo de os medicamentos inibidores do apetite anfepramona, femproporex, mazindol e sibutramina não mais apresentarem adequada relação benefícios/risco, fato que torna a permanência desses produtos no mercado inviável.

Objetivo do relatório

Descrever os aspectos de eficácia e segurança dos medicamentos inibidores do apetite registrados no Brasil dos grupos anfetaminas e derivados (anfepramona, femproporex e mazindol) e da sibutramina (agente serotoninérgico).

Método de identificação de informações técnicas

O Registro de Medicamentos Novos no Brasil é regulamentado pela Resolução RDC nº 136, de 29 de maio de 2003. Tal resolução descreve em seu item 2d que, para o registro de novos medicamentos, devem ser fornecidos relatórios contendo estudos clínicos de fase I, II e III. O cerne deste item é a exigência legal de que sejam apresentados estudos de eficácia exploratórios (fase II) juntamente com estudos confirmatórios (fase III) para que o medicamento seja passível de comercialização segura na população em geral.

Os estudos clínicos de fase III habitualmente são realizados com grandes amostras, podendo envolver desde centenas até vários milhares de sujeitos de pesquisa, para avaliação do perfil de eficácia e segurança de um medicamento.(TAMIMI, 2009).

Foram realizadas pesquisas dos dados provenientes dos processos dos medicamentos de referência para cloridrato de anfepramona, mazindol e cloridrato de femproporex. Outros artigos disponíveis e avaliados, também foram incluídos. Além disso, informações provenientes das bases de dados de reações adversas foram revisadas.

Além disso, foram realizadas pesquisas nas bases Pubmed e Bireme, com as seguintes palavras-chave e combinações: anfepramona (anfepramone), dietilpropiona (diethylpropion), mazindol, femproporex (fenproporex), todas limitadas para RCTs, humanos (humans) e título/resumo (title/abstract); obesidade (obesity), limitada para meta-análises (meta-analysis), guidelines, humanos (humans), título/resumo (title/abstract), para a base Pubmed; e anfepramona, dietilpropiona, mazindol, femproporex, limitadas para estudos clínicos, para a Base Bireme, no dia 11 de fevereiro de 2011. Foram, ainda, avaliadas as referências dos artigos encontrados.

Os artigos resultantes foram avaliados por meio do seu resumo para verificar se contemplavam os medicamentos em questão e, caso não cumprissem com esse requisito, foram descartados do presente relato.

Para a sibutramina, foram utilizados dados de pesquisa bibliográfica realizada quanto aos estudos presentes na literatura que contemplassem sua eficácia em longo-prazo (mínimo de 1 ano), além de pesquisa utilizando a palavra-chave *sibutramine*, limitada para *meta-analysis* e *humans* para verificar se alguma nova meta-análise foi publicada com novos dados de eficácia com o fármaco desde aquela época.

Foi realizada análise de dados presentes em publicações da literatura após pesquisa nas seguintes bases de dados, utilizando as combinações de palavras-chave conforme descrito a seguir.

Na base PubMed, pesquisaram-se, em inglês, as combinações: sibutramina (*sibutramine*) + longo prazo (*long term*), limitada para ensaios randomizados controlados (*randomized controlled trials*), humanos (*humans*) e título/resumo (*title/abstract*); sibutramina (*sibutramine*) + longo prazo (*long term*), limitada para meta-análises (*meta-analysis*), humanos (*humans*) e título/resumo (*title/abstract*); sibutramina (*sibutramine*) + manutenção (*maintenance*), limitada para ensaios randomizados controlados (*randomized controlled trials*), humanos (*humans*) e título/resumo (*title/abstract*).

Na base Bireme, foram pesquisadas, em português: sibutramina + duração, limitada para humanos; e sibutramina, limitada para ensaios randomizados controlados e humanos. Além disso, foram analisadas as referências de artigos encontrados.

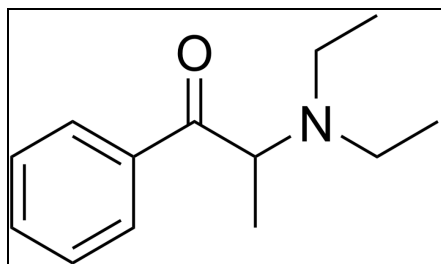
Posicionamento da CATEME sobre medicamentos anorexígenos

A 51ª Reunião Ordinária da Câmara Técnica de Medicamentos debateu, entre outros assuntos, o perfil de segurança da sibutramina e sua utilização no Brasil. Os pontos principais das considerações da CATEME estão citados abaixo:

“O encaminhamento definido pelos membros da CATEME diante dos dados apresentados é o **cancelamento do registro** dos medicamentos contendo sibutramina no mercado brasileiro.

Além disso, outro encaminhamento definido é o **cancelamento do registro dos medicamentos anorexígenos anfetamínicos** (contendo anfepramona, femproporex e mazindol) do mercado brasileiro, diante do risco de um aumento de consumo destes medicamentos a partir da retirada dos medicamentos a base de sibutramina do mercado e dos altos riscos à saúde que a sua utilização pode acarretar, com um perfil baixo de eficácia a longo prazo no tratamento da obesidade (...).”

Capítulo I - Eficácia e Segurança da Anfepramona



a. Introdução

Anfepramona (dietilpropiona) foi introduzida no mercado mundial em 1958 na expectativa de ser um medicamento supressor do apetite, sem os efeitos da estimulação do Sistema Nervoso Central (NAPPO; CARLINI, 1993).

Apresenta uma estrutura química similar à bupropiona (MEHTA, 1983 apud GOLDEN, 1988) e guarda certa semelhança com o β -fenetilamina (estrutura básica dos medicamentos para tratamento da obesidade com ação central) devido a sua estrutura dietilamina com seu anel fenil [(RS)-2-dietilamino-1-fenil-propano-1-ona].

Mesmo em doses terapêuticas (75 mg) ocorrem casos de euforia, irritabilidade, inquietação, delírios e surtos de esquizofrenia paranóide.

b. Mecanismo de ação terapêutica

Anfepramona apresenta efeitos que parecem ser mediados pela ação nos neurônios dopaminérgicos, promovendo, como outros medicamentos tipo anfetamínicos, aumento da liberação de dopamina nos terminais pré-sinápticos. (SAMARIN; GARRATTINI, 1993 apud PLANETA; DeLUCIA, 1998).

c. Eficácia

No processo do medicamento de referência para o cloridrato de anfepramona (Hipofagin S), não há dados de estudos clínicos conduzidos com o medicamento com qualidade para avaliação da sua eficácia.

Após revisão da literatura, foram identificadas 06 revisões e 02 meta-análises que contemplaram estudos realizados com o fármaco.

Uma revisão de artigos com fármacos utilizados por período superior a seis meses, publicada em 1994, contemplou dois estudos realizados com dietilpropiona, descritos a seguir. (GOLDSTEIN,1994)

O primeiro estudo descrito foi realizado por Silverstone e Salomon (1965 apud GOLDSTEIN,1994), com relação ao efeito de 30 dias de dietilpropiona alternados com 30 de nenhum tratamento farmacológico comparado com placebo durante período maior que um ano. O estudo foi aberto, incluiu mulheres de idades entre 20 e 60 anos. De acordo com a revisão, não foi observada diferença estatisticamente significativa na redução de peso entre os grupos no estudo descrito.

O segundo estudo (MCKAY, 1973) teve duração de 24 semanas, delineamento duplo-cego, e os efeitos de cloridrato de dietilpropiona e placebo em 20 sujeitos comparou com grande sobrepeso após falha com dieta. Foi observada perda ponderal de 0,49 kg por semana em média no grupo dietilpropiona em comparação com 0,23 kg por semana no placebo. Tal diferença teve calculado ($p < 0,01$), mas não intervalo de confiança (IC). O estudo foi concluído somente por 11 sujeitos (7 no grupo tratado com dietilpropiona, 4 no grupo placebo). A quantidade e qualidade das informações prestadas pela publicação são insuficientes para análise consistente de eficácia da anfepramona.

Em segunda revisão publicada em 2001 (GLAZER, 2001), foram avaliados artigos de ensaios de longo-prazo (com duração maior que 36 semanas) de farmacoterapia da obesidade que tenham sido publicados desde 1960. Foi citado

novamente o estudo de Silverstone e Solomon como estudo mais longo, duplo-cego, controlado por placebo, em que a redução de peso tanto no mês 6 quanto no mês 12 foi inferior nos sujeitos tratados com o medicamento que naqueles tratados com placebo (7,0 vs. 8,7 kg e 8,9 vs. 10,5 kg, respectivamente).

Foi citado, além do estudo realizado por McKay em 1973, descrito anteriormente, outro estudo de menor duração De Ramos (1964 apud GLAZER, 2001) em que a redução de peso após 6 meses foi de 7,8 kg (vs. 1,9 no grupo placebo, $p > 0,05$). De acordo com a revisão, os dados revisados foram limitados a 30 sujeitos aos 6 meses e 5 sujeitos aos 12 meses.

Os mesmos estudos foram contemplados em outros artigos de revisão (IOANNIDES-DEMOS, 2011), (IOANNIDES-DEMOS, 2005), (HALPERN, 2003), (BRAY, 2001), sem acréscimo de informações relativas a delineamento de estudos e resultados.

Os estudos de Solomon e McKay foram avaliados pela equipe do “Clinical Evidence” do BMJ, em revisão sistemática publicada em 2011. A eficácia da anfepramona foi avaliada como “desconhecida” pelos autores. (ARTENBURN, 2011)

O grupo realiza revisões sistemáticas da literatura. São pesquisadas outras revisões sistemáticas da literatura, além de ensaios clínicos randomizados, controlados para as questões clínicas propostas. Os artigos/estudos obtidos passam por uma avaliação e somente aqueles com qualidade suficiente para serem incluídos na revisão o são.

Uma revisão publicada em 2003 (HALPERN,2003) apresentou tabela com estudos realizados com anfepramona de no mínimo 10 semanas de duração, mas não analisou os resultados ou delineamento de tais estudos. Os estudos avaliados foram: ANDELMAN, 1967; BOLDING,1975; BOILEAU,1968; BOLDING 1968; MCQUARRIE, 1975; ABRAMSON, 1980; SILVERSTONE E SOLOMON, 1965 E MCKAY, 1973.

Tais estudos foram avaliados pela GESEF. Nenhum destes foi considerado adequado para a avaliação de eficácia da anfepramona de acordo com os critérios utilizados na gerência para a avaliação de eficácia de um medicamento novo.

Meta-análise publicada em 2002 (HADDOCK, 2002) avaliou 13 estudos conduzidos com dietilpropiona, publicados entre 1965 e 1983, dos quais 9 foram incluídos na análise quantitativa de eficácia. De acordo com a análise dos autores, sujeitos tratados com dietilpropiona apresentaram redução média de peso corporal de 3,0 kg (amplitude dos valores entre -1,6 a 1,5 kg) a mais que sujeitos que receberam placebo. Todos os estudos avaliados incluíam intervenções relativas a estilo de vida.

Embora se trate de uma meta-análise, esta apresentou limitações (ausência de referência a quais estudos foram selecionados e incluídos, ausência de valor de IC para os resultados calculados), não sendo possível afirmar que tal resultado seja significativo, ou seja, não é possível aplicar os resultados de tal publicação para definição da eficácia de anfepramona pela GESEF.

Em revisão publicada em 1999, Bray e Greenway utilizaram critérios de eficácia adotados pelo FDA (redução de pelo menos 5% do peso corporal a mais que o placebo) e pelo EMEA (redução de peso corporal de 10% abaixo da linha de base) para avaliar estudos clínicos com medicamentos para obesidade. Os estudos de curto-prazo selecionados e avaliados foram apresentados. Os critérios de inclusão foram publicação em inglês, os estudos deveriam ser duplo-cegos, controlados, com duração mínima de 8 semanas ou a fase inicial de um estudo crossover com duração de 16 semanas ou mais, que incluíam peso corporal inicial, número de sujeitos e pesos corporais finais.(BRAY, 1999).

Os estudos avaliados foram ANDELMAN, 1967; BOLDING,1968; BOILEAU,1968; BOLDING, 1974; MCQUARRIE, 1975; ABRAMSON, 1980. Todos esses estudos foram avaliados pela GESEF e considerados insatisfatórios para a comprovação de eficácia da anfepramona.

O único estudo considerado pelos autores como satisfatório sob os critérios do FDA e EMEA (ANDELMAN, 1967) foi avaliado pela GESEF e considerado

insuficiente para comprovação de eficácia da anfepramona. O estudo foi realizado em 97 sujeitos, com idades entre 12 e 17 anos, ou seja, em uma população para a qual o medicamento não tem aprovação regulatória.

Os demais estudos foram, todos, considerados insatisfatórios sob os critérios de ambas as agências regulatórias supracitadas.

Além dos dados avaliados a partir das revisões e meta-análises, foram analisados os próprios estudos encontrados a partir da pesquisa para anfepramona (dietilpropiona). Em sua maioria, as publicações apresentaram qualidade limitada e quantidade de dados insuficiente para uma avaliação de eficácia de acordo com o que é realizado para registro de medicamentos na GESEF.

Foram avaliados os estudos encontrados na literatura. (ABRAMSON,1980; ALTSCHULER,1982; ANDELMAN,1967; BOILEAU,1968; BOLDING,1968; BOLDING,1974; CARNEY,1975; ELLIOT,1978; EVANSELISTA,1968; FOLLOWS,1971; GILBERT,1983; JASINSKI,1974; LE RICHE,1967; MALCHOW-MÖLLER,1981; MCKAY,1973; MCQUARRIE,1975; NOBLE,1971; NOLAN,1975; PERLSTEIN,1962; QUADE,1981; RUSSEK,1966; SILVERMAN,1971; SILVERSTONE,1970; SILVERSTONE,1974; VALLE-JONES,1983; WILLIAMS, 1968).

Não foi constatada, no material relacionado ao processo de registro avaliado pela GESEF para o medicamento de referência, a presença de estudos confirmatórios da eficácia de anfepramona.

Foi avaliado, finalmente, um estudo de longo prazo com a utilização de anfepramona para o tratamento da obesidade, conduzido no Brasil (CERCATO, 2009). Trata-se de um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.

Foram recrutados 101 pacientes com idades a partir de 18 anos que se encontravam em lista de espera para tratamento de obesidade entre maio de 2004 e novembro de 2005. Foram incluídos aqueles com índice de massa corporal ≥ 30 kg/m² e ≤ 45 kg/m².

Foram excluídos aqueles que houvessem apresentado flutuação de mais de 4 kg no peso corporal nos últimos três meses, feito uso de medicamentos que alterassem o peso corporal ou o apetite, apresentassem distúrbios cardíacos, renais, hepáticos, neurológicos ou endócrinos clinicamente significativos, apresentassem diagnóstico ou fossem tratadas para diabetes tipo I ou II ou estivessem grávidas. Além disso, foram excluídos pacientes com histórico ou quadro de ansiedade severa, distúrbio depressivo, distúrbio bipolar, distúrbios psicóticos e de abuso de substâncias, exceto o tabaco, ou com *score* ≥ 9 nas escalas de Hamilton para depressão e ansiedade durante a triagem ou em qualquer uma das 3 avaliações psiquiátricas subseqüentes.

Foram randomizados 69 sujeitos. Após um período de triagem de duas semanas, houve um período duplo-cego de 6 meses, em que 37 sujeitos foram alocados a 50 mg de dietilpropiona 2 vezes ao dia (comprimidos de liberação lenta) e 32 a receber placebo, seguido de um período aberto de extensão de 6 meses, em que 48 sujeitos (27 do grupo dietilpropiona e 21 do placebo) receberam 50 mg de dietilpropiona 2 vezes ao dia.

O desfecho primário de eficácia observado foi alteração no peso corporal absoluto em kg e alteração percentual no peso corporal da linha de base à última avaliação. Além disso, avaliou-se o número de sujeitos em cada grupo que atingiram diminuição de 5% do peso corporal ou mais ou de 10% ou mais.

Utilizou-se população 'intention-to-treat' (ITT) modificada, avaliada por 'last observation carried forward' (LOCF) (todos os sujeitos que receberam pelo menos 1 dose e tiveram pelo menos 1 avaliação após linha de base).

Nos primeiros 6 meses, sujeitos do grupo tratamento apresentaram redução de 9,3 kg (DP 6,6kg) ou 9,8% (6,9%) do peso inicial, enquanto os do grupo placebo apresentaram redução de 3,1 kg (3,6 kg) ou 3,2% (3,7%) do peso inicial, $p < 0,0001$. Não foi apresentada diferença entre os grupos e IC.

Para 12 meses, observou-se diminuição de 10,1 kg (7,9 kg) ou 10,6% (8,3%) do peso corporal para os sujeitos tratados com dietilpropiona na fase duplo-cega, e

diminuição de 6,7 kg (7,4 kg) ou 7,0% (7,7%) do peso corporal para os sujeitos tratados com placebo na fase duplo-cega, $p=0,07$.

Relatou-se, ainda, 67,6% dos sujeitos do grupo dietilpropiona e 25% dos sujeitos do grupo placebo com redução de 5% do peso corporal aos 6 meses, $p=0,0005$; e 51,3% dos sujeitos do grupo dietilpropiona e 3,13% dos sujeitos do grupo placebo com redução de 5% do peso corporal aos 6 meses, $p<0,0001$. Completaram o período de 6 meses 27 sujeitos do grupo dietilpropiona e 21 do grupo placebo. Diferenças com IC95% não apresentadas.

Observa-se que o número de sujeitos randomizados no estudo é pequeno, não o caracterizando como um estudo comprobatório de eficácia. Além disso, a população estudada foi bastante restrita, pelos critérios de inclusão e exclusão, sendo seus resultados extensíveis na população apenas para indivíduos semelhantes. Os resultados obtidos foram insuficientemente relatados pela ausência dos valores de intervalo de confiança.

d. Reações adversas

Anfepramona pode promover reações adversas graves, tais como agranulocitose, arritmia cardíaca, isquemia cerebral, acidente cerebrovascular, dependência, leucemia, hipertensão pulmonar primária e distúrbios psicóticos (Drugdex, 2011).

A ocorrência de hipertensão pulmonar primária (HPP) pode ser explicada por meio da promoção de mutação nos genes *BMPR2* e que pode ocorrer após um curto período de tempo. Esta mutação promove a perda da função do gene, alterando a formação de fator de crescimento no endotélio pulmonar arterial e células musculares lisas, resultando em aumento da proliferação celular. Entre 10% a 20% dos portadores desta mutação podem desenvolver HPP (DENG; MORSE; SLAGER, 2000, The INTERNATIONAL PPH CONSORTIUM, 2000, MACHADO; PAUCIULO; THOMSON, 2001 apud ABRAMOWICZ et al. 2003, THOMAS, 1995). Entretanto, para Abramowicz e colaboradores (2003), a anfepramona também pode

levar a uma hipertensão arterial secundária, o que pode levar a um possível novo modelo que integre fatores genéticos e ambientais na sua patogênese.

Os relatos de Abramowicz sobre anfepramona e HPP foram refutados por Di Sacco (2004), mas logo respondido pelo autor, versando que seu achado era reforçado por casos de HPP causados por fenfluramina, que também induz à mutação dos genes *BMPR2* em proporção maior do que a população geral.

Whitlock e Nadorfi (1970), Hoffman (1977), Brooke, Kerwin e Lloyd (1988), Little e Romans (1993) relatam casos de psicose. Pertursson (1979) também descreve caso de psicose e indica um subdiagnóstico dessa reação associada à anfepramona. Episódios de psicose podem aparecer após poucos dias de suspensão de seu uso. Depressão, caquexia e abuso também já foram descritas para a anfepramona (CARNEY; HARRIS 1979, CARNEY, 1988). O quadro fluido de psicose induzido pela anfepramona pode ser devido a uma perturbação no sistema dopaminérgico (GOLDEN, 1988).

Apesar de Fookes (1976) descrever quadro típico de esquizofrenia após uso de anfepramona; Khan, Spiegel e Jobe (1987) afirmam que muitos casos de esquizofrenia associados à anfepramona podem ter sido diagnosticados por equívoco e serem, na verdade, quadros psicóticos associados ao medicamento.

Em ratos, a anfepramona promove aumento da atividade motora e comportamentos estereotipados (SAFTA et al., 1976 apud PLANETA; DeLUCIA, 1998) que podem acompanhar, por vezes, quadro psicótico, reforçando os achados em humanos.

Anfepramona pode causar ginecomastia provavelmente devido ao estímulo direto no hipotálamo e via fator liberador do hormônio luteinizante que eleva a secreção desse hormônio, induzindo o aumento da produção de testosterona e estrogênio. Ginecomastia é também relatada para as anfetaminas (BRIDGMAN; BUCKLER, 1974).

Evans e Daroff (2000) relataram caso de aura visual monocular com cefaléia (quadro relacionado com um tipo de enxaqueca) com uso de anfepramona.

Anfepramona pode promover Torsade de Pointes (taquicardia ventricular atípica grave devido a prolongamento do intervalo QT, associada à morte súbita – figura 1) em pacientes com síndrome congênita do QT longo, devido a sua estimulação simpática, levando a atraso na repolarização ventricular (MILNE, 1982 apud O'KEEFE et. al., 1985 e O'KEEFE, 1985).

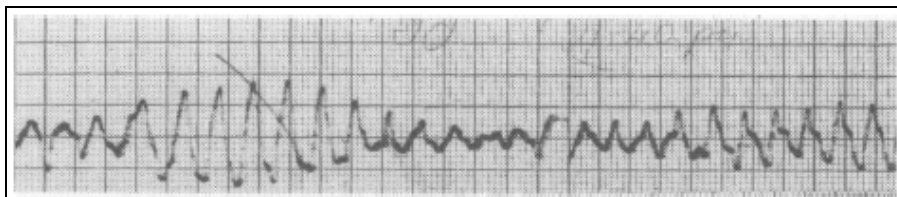


Figura 1 – Torsade de pointes.

Fonte: O'Keefe et. al. Postgraduate Medical Journal (1985) 61, p. 419.

A Agência Mundial Anti-Doping (WADA, 2010) classifica a anfepramona na categoria de estimulante não-específico [S6.a], sendo um medicamento proibido no esporte.

e. Contra-Indicações (NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE'S TOXNET system, 2006; Drugdex, 2011)

- a) Estado de agitação
- b) Anorexia
- c) Insônia
- d) Tendências suicidas
- e) Síndrome de Gilles de la Tourette e outras doenças relacionadas
- f) Diabetes mellitus
- g) Doença cardiovascular (angina, hipertensão e arritmias)

- h) Co-administração com inibidores da monoamino-oxidase, ou o uso desses medicamentos nos 14 dias anteriores ao uso da anfepramona, podendo resultar em crises hipertensivas
- i) Glaucoma
- j) História de uso abusivo de medicamentos
- k) Hipersensibilidade ou idiossincrasia aos medicamentos do tipo amina simpatomiméticos
- l) Hipertiroidismo
- m) Hipertensão severa

f. Dependência e abuso

Desde a década de 60, casos de dependência ao uso de anfepramona são descritos (JONES, 1968, SILVERSTONE, 1968).

O medicamento apresenta efeito de “reforço farmacológico” e por isso usuários podem se tornar dependentes, considerando que muitos abusos por uso de medicamentos ocorrem devido a este efeito (SELF; NESTLER, 1995 apud PLANETA; DeLUCIA, 1998); e os receptores dopaminérgicos no *nucleus accumbens* parecem mediar o efeito de reforço farmacológico dos psicoestimulantes (SELF; STEIN, 1992 apud PLANETA; DeLUCIA, 1998). Para Planeta e DeLucia (1998) é possível afirmar que a anfepramona induz o paradigma de preferência condicionada pelo lugar (CPP¹) e, conseqüentemente, leva ao efeito de reforço, mediado por receptores dopamina D1.

g. Efeitos de genotoxicidade, citotoxicidade e teratogenicidade

¹ CPP – Sigla em ingles: *Conditioning place preference paradigm*

Abraham (1979) relatou um caso de uso de anfepramona e agenesia sacral (síndrome da regressão caudal). Leves sintomas de síndrome de abstinência poderiam ser observados em recém-nascidos, mas os poucos estudos existentes não mostraram seqüela a longo prazo (NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE'S TOXNET system, 2006). Por isso, são necessários maiores estudos para estabelecer sua segurança.

h. Ações Regulatórias Internacionais

Não é um medicamento registrado, atualmente, na Europa, nem nos Estados Unidos.

i. Dados de Notificação no Brasil

Apesar da importante subnotificação para este grupo de medicamentos no Brasil, a Anvisa registrou 341 reações adversas, sendo que 16% foram consideradas graves e 48% são reações do Sistema Nervoso Central. 15,8% foram relativos à inefetividade.

j. Conclusão

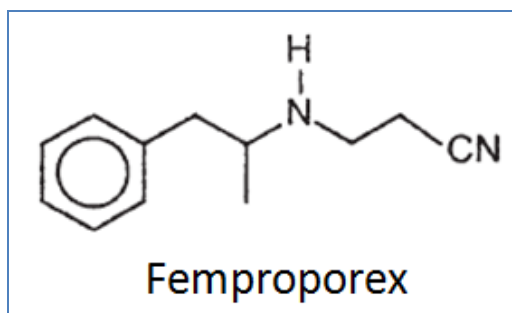
A anfepramona reduz o peso corporal apenas a curto-prazo, não permanecendo o resultado desejado por longo prazo.

Existem estudos clínicos publicados com anfepramona, mas não foram encontrados estudos comprobatórios robustos de sua eficácia no tratamento da obesidade.

Os estudos clínicos apenas avaliaram desfechos primários de redução de peso e não de avaliação relativa à melhora do quadro de morbidade e mortalidade referente às complicações das doenças associadas à obesidade, o que compromete a sua eficácia.

Devido às graves reações adversas, às importantes contra-indicações, ao risco de dependência e abuso, e ainda, à ausência de estudos clínicos com padrão de qualidade regulatório que comprovem sua eficácia e segurança, este medicamento apresenta riscos que se sobrepõem aos seus benefícios, inexistindo subgrupo populacional que tenha indicação para seu uso.

Capítulo II - Eficácia e Segurança do Femproporex



a. Introdução

É um agente estimulante central e um simpatomimético indireto com efeitos similares a dextroanfetamina, usado como adjuvante no tratamento da obesidade moderada a grave (BELL et al., 2001; MUSSHOFF, 2002). O femproporex induz alterações neurológicas, inclusive comportamentais e cardiovasculares, com arritmia cardíaca até colapso cardiovascular (MARIZ, 2004).

O femproporex é sintetizado a partir de modificações na estrutura química da anfetamina (α -metil- β -fenetilamina), produzindo derivados β -fenetilamínicos com influência na neurotransmissão noradrenérgica e dopaminérgica (MARIZ, 2004 e SAMANIN; GARATTINI, 1993 apud HALPERN; MANCINI, 2003).

Esta síntese teve por expectativa aumentar o efeito anoréxico e reduzir o efeito estimulante central (MARIZ, 2004). Por isso, inicialmente, acreditava-se que o femproporex estaria livre dos efeitos estimulantes das anfetaminas (RIVIERE, 1968; Cession-Fossion, 1970 apud BELL, et al. 2001, p. 652; SOULAIRAC, 1971 apud ZARAGOZA et. al., 2005 p. 151) e foi recomendado como medicamento anorexígeno para tratamento de pacientes obesos com doença cardiovascular (TOGNONI, MORSELLI, GARATTINI, 1972 apud BELL, et al. 2001, p. 652).

Conforme a citação da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (2006, p. 4) “Não há estudos clínicos publicados com femproporex”, demonstrando a inexistência de evidências que indiquem a segurança e eficácia deste medicamento

em nível regulatório, o que faz ser questionada sua permanência no mercado brasileiro. Alguns trabalhos indicam seu potencial de risco, descritos a seguir.

b. Mecanismo de ação terapêutica

Devido a sua estrutura molecular baseado na β -fenetilamina (estrutura básica dos medicamentos para tratamento da obesidade com ação central), e também estrutura básica dos neurotransmissores tais como dopamina, norepinefrina e epinefrina (MARIZ, 2004, SAMANIN; GARATTINI, 1993 apud HALPERN; MANCINI, 2003, da SILVA; dos SANTOS; SATIE TAKAHASHI, 2010), o femproporex apresenta ação direta nas vesículas pré-sinápticas, aumentando a liberação de neurotransmissores e inibindo a recaptação de dopamina no centro de alimentação, no hipotálamo lateral. Desta forma, apresenta efeitos similares a d-anfetamina (MARTINDALE, 2010).

Outro mecanismo de ação seria a inibição da recaptação de serotonina por desacoplamento deste neurotransmissor do seu transportador pré-sináptico (MARIZ, 2004).

A substância apresenta potencial de inibição da enzima monoamina oxidase. Estas ações resultam em síndrome adrenérgica, principalmente, com estimulação circulatória e respiratória. Agem, ainda, como agonistas diretos em receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT) em nível central causando estimulação cortical e do sistema ativador reticular. (MARIZ, 2004).

Um dos mecanismos pelos quais medicamentos noradrenérgicos (como o femproporex e sibutramina) podem inibir a ingestão de alimentos é a possível manutenção ou aumento no transporte de leptina (hormônios que sinalizam a adequação calórica) ao cérebro. Quanto maior concentração de leptina no cérebro, menor ingestão alimentar.

Entretanto, o estudo de Rodrigues e colaboradores (2002) mostrou que o coeficiente de leptina no líquido cérebro-espinhal/concentração plasmática não se alterou após 2 meses de uso por mulheres obesas tratadas com femproporex.

c. Eficácia

No processo do medicamento de referência do femproporex, não constam relatórios de estudos clínicos realizados com o medicamento. Há um compilado de artigos. (ATTIE, 1972; CAMPOS, 1971; OURY, 1970; MACHADO, 2002; ZARAGOZA, 2005; MORTES, 1973; WARENBOURG, 1968).

Os dados contidos em tal material são insatisfatórios para a avaliação do medicamento de acordo com os pré-requisitos para comprovação de eficácia da ANVISA.

Não foi encontrada menção a estudos clínicos realizados com femproporex em nenhuma das revisões e meta-análises avaliadas.

Em pesquisa nas bases de dados Pubmed e Bireme, não foi observado nenhum resultado utilizando-se a palavra-chave femproporex (fenproporex), com pesquisa limitada a humanos (human), RCTs e título/resumo (title/abstract).

Além disso, nas Diretrizes Brasileiras de Obesidade (ABESO, 2009), há o relato de que “Não há estudos clínicos publicados com o femproporex”.

d. Metabolização do femproporex em anfetamina

O femproporex é metabolizado em pelo menos 14 metabólitos, predominantemente até anfetamina (BELL et al., 2001, p. 652). (ver figura 2).

Uma dose oral de femproporex é rapidamente metabolizada (N-desalquilação) até anfetamina e sua conversão ocorre completamente dentro de 4 horas da ingestão de uma simples dose de 10mg. Sua meia-vida é de cerca de 2 horas (2,35 e 1,78 h). De 25 a 30% de toda dose oral chega à circulação sanguínea como anfetamina devido ao fenômeno de primeira passagem hepática, metabolização da microbiota intestinal e combinações de ambos os processos (BECKETT; SHENOY; SALMON, 1972 apud BELL et al., 2001 p. 655; KRAEMER et al., 2000 apud BELL et al., 2001 p. 652; MARIZ, 2004; NAZARALI et al., 1983 apud MUSSHOFF, 2002 p. 32).

Além de anfetamina, o femproporex é metabolizado até metanfetamina (da SILVA; dos SANTOS; SATIE TAKAHASHI, 2010 e de la TORRE et. al., 1996).

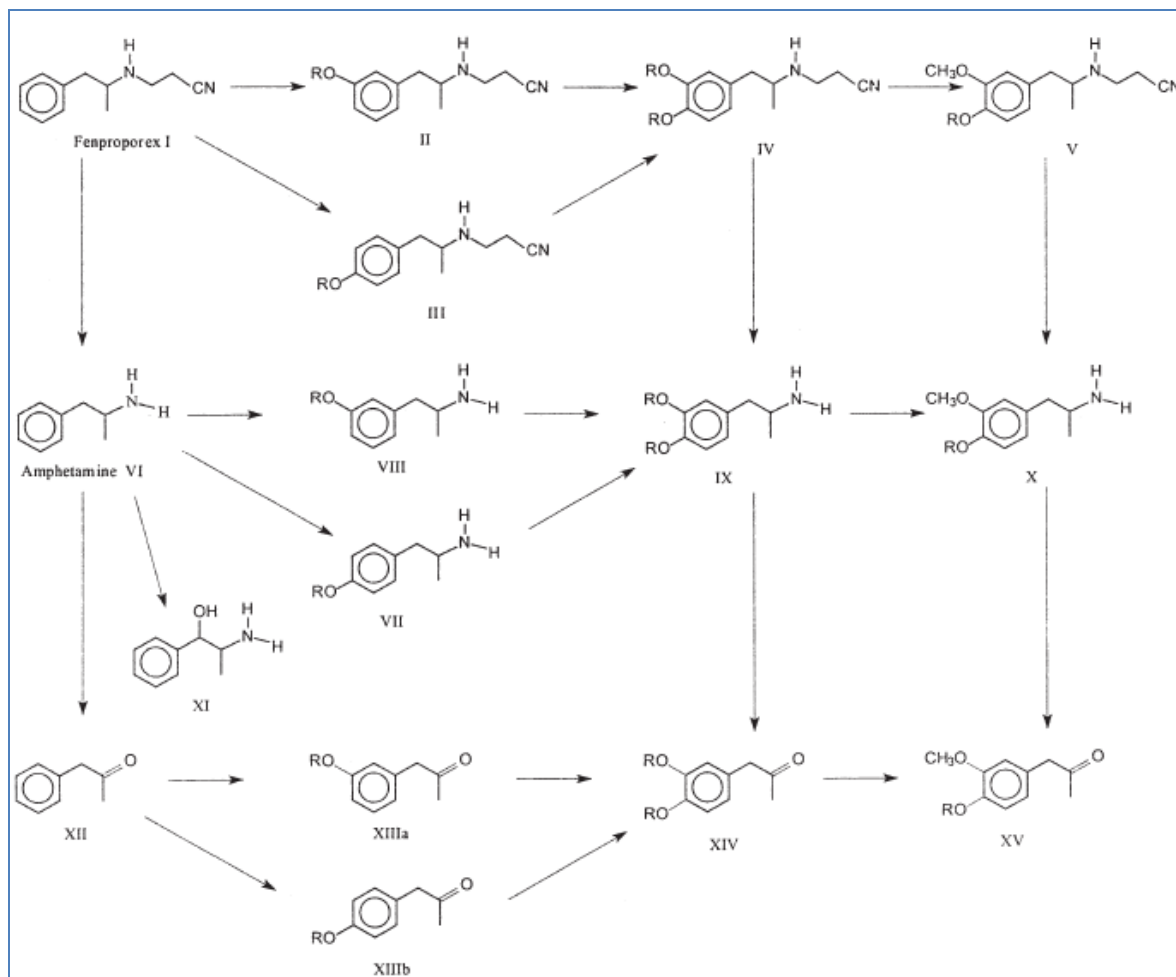


Figura 2 – Caminho metabólico do femproporex proposto por Kraemer e col. R = H (metabólito fase I). R = ácido glicurônico/ácido sulfúrico (metabólito fase II).

Fonte: Bell e col., 2001, p. 652.

Uma pequena quantidade de femproporex é excretada na forma inalterada cerca de 3 horas após administração oral e o metabólito anfetamina, formado via clivagem do nitrogênio da ligação cianoetil (figura 3), foi detectado por dias (BECKETT; SHENOY; SALMON, 1972 apud MUSSHOF, 2002, p. 31).

Para outros autores de trabalhos sobre a farmacocinética do femproporex, cerca de 34,2% a 55,9% da dose de femproporex é transformada em anfetamina e suas porcentagens de doses recuperadas de anfetamina em urina humana foram muito próximas daquelas normalmente encontradas após a administração de quantidades equimolares da própria anfetamina (TOGNONI; MORSELLI; GARATTINI apud MUSSHOFF, 2002, p. 32).

A administração do femproporex resulta em quantidades detectáveis de anfetamina na urina de humanos, com picos de concentração de aproximadamente de 6 a 20 horas após uso, variando entre 1200 a 2100 ng/mL (CODY; VALTIER 1996 apud MUSSHOFF, 2002, p. 32) e podendo ser detectado em 0,5 ng/mL na urina por mais de 119 horas. A porcentagem de femproporex metabolizado a anfetamina do estudo de Cody e Valtier (1996) foi de 27-34%. Em outros estudos, o femproporex foi detectado por períodos mais longos de tempo do que previamente relatado. Todas as amostras de urina que continham anfetamina 500 ng/mL também tiveram quantidades detectáveis por mais de 20 horas após administração. Isto foi demonstrado que a composição enantiomérica da anfetamina produzida metabolicamente era uma mistura de ambos os enantiômeros (MUSSHOFF, 2002, p. 32).

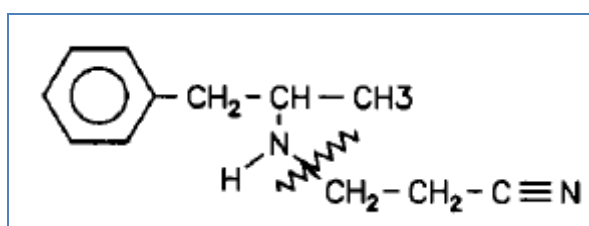


Figura 3 – Estrutura do femproporex. A linha sanfonada indica o ponto de clivagem de liberação da anfetamina.

Fonte: MUSSHOFF, 2002, p. 32.

Foi detectada concentração máxima de anfetamina em cérebro de ratos, após uma dose de femproporex pouco maior que a metade daquela produzida por dose equimolar de anfetamina. Contudo a meia vida de eliminação é aproximadamente o dobro. Isso mostra que anfetamina oriunda do femproporex, apesar de se encontrar

em quantidade menor, permanece por mais tempo no organismo que aquela proveniente de dose equimolar de anfetamina. (COUTTS et. al., 1985 apud MARIZ, 2005)

e. Reações adversas

As reações mais comuns são a inquietude, nervosismo, irritabilidade, insônia, agressividade, psicose, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de ansiedade generalizada e pânico. (ARONSON, 2006, da SILVA, 2009).

O uso de femproporex por 5 semanas, além de não ser mais efetivo do que o tratamento da obesidade com modificação da conduta ou com dieta hipocalórica, apresenta complicações secundárias (HERNANDEZ; SAAVEDRA, 1984, p.137). As reações adversas mais comuns foram descritas para o uso de femproporex por 6 meses em 90 pacientes foram: Constipação (53,3%), insônia (36,7%), artralgia (30%), polifagia (13,3%), disuria (10%), cólica (13,3%), diaforese (20,0%), visão borrada (16,7%), acne (10 %), vulvovaginite (6,7%), tremor distal (10,0%), herpes (10,0%), transtorno de sabor (3,3%), gastrite (13,3%), equimose (20%) (ZARAGOZA et. al., 2005).

Ansiedade e insônia são reações adversas muito comuns associadas ao uso de femproporex (HORIE 2010).

Algumas das reações descritas por Zaragoza (2005), como por exemplo, artralgia, visão borrada, vulvovaginite, equimose e herpes ocorreram em elevada frequência. Este estudo teve grandes limitações amostrais (90 pacientes), mas os dados são comprometedores da relação benefício-risco do femproporex.

Considerando ainda que reações mais raras, que potencialmente seriam mais graves (idiosincráticas), naturalmente não foram detectáveis nesse estudo, devido ao fraco poder estatístico relacionado ao pequeno número de pacientes que poderia identificar, no máximo, reações na ordem de 1 / 2.700. Isto inviabiliza claramente a conclusão do estudo no qual indica que o produto por não poder afirmar sua segurança e eficácia para reações mais graves e mais raras. (???)

O femproporex promove alterações neurológicas, inclusive comportamentais, e cardiovasculares, variando de arritmia cardíaca até colapso cardiovascular. As principais causas de morte são hipertermia maligna, insuficiência hepática aguda, hiponatremia e acidente vascular cerebral (AVC) (MARIZ, 2004). Além disso, apresenta reações do tipo psicose paranóide e alucinação visual provavelmente devido ao indireto agonismo dopaminérgico (DEVEAUGH-GEISS e PANDURANGI, 1982 p. 1190).

Por aumentar a adrenalina circulante, que se liga a receptores específicos na membrana da célula muscular, ativando a adenil-ciclase e desencadeando uma série de reações bioquímicas em cadeia, existe um aumento da estimulação da fosforilase oxidativa e por, isso, muitas vezes o femproporex é utilizado no doping (MARIZ, 2004; de la TORRE et. al., 1996). Por este motivo, a Agência Mundial Anti-Doping (WADA, 2010) descreve o femproporex na categoria de estimulante não-específico [S6.a], sendo um medicamento proibido no esporte.

Para Mariz (2004), existem relatos de morte com uso de apenas 1,5 mg/Kg. Sabe-se ainda que o uso de 30mg de anfetamina pode causar efeitos tóxicos graves e que reações idiossincráticas podem manifestar-se com menos de 2 mg deste fármaco.

Estudos relatam redução do teor de lipídios no coração e no fígado e hiperlipidemia, em ratas grávidas tratadas com este anorexígeno. Tais efeitos seriam explicados primeiramente por uma ação lipolítica direta da anfetamina, como produto de biotransformação do femproporex, aumentando os ácidos graxos livres no sangue. Um segundo mecanismo de ação ocorreria pelo favorecimento da liberação de neurotransmissores β -adrenérgicos em órgãos como coração e fígado, resultando em ativação de lipases específicas com redução do conteúdo lipídico destes órgãos e conseqüente hiperlipidemia (MARIZ, 2004).

Em humanos, além de midríase nas primeiras quatro horas após a dose, observou-se estimulação simpática e no sistema nervoso central (MARIZ, 2004).

Apresenta a possibilidade de desenvolver síndrome adrenérgica com estimulação circulatória e respiratória devido a inibição da monoamina oxidase (MARIZ, 2004).

Citando vários autores, a respeito do mecanismo toxicodinâmico do femproporex, MARIZ (2004) indica que o bloqueio de receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) - receptor ionotrópico excitatório, controlador de canais de cálcio e sódio - pode aumentar a atividade locomotora por alterar dopamina no núcleo acúmbens e serotonina no hipocampo. Além disso, o estímulo de tais receptores em nível cortical pode causar inibição dopaminérgica tônica com manifestação de comportamento violento.

Sinônimo de *N-2-Cianoetilamfetamina* (Martindale 2010), tem sido associado com hipertensão pulmonar primária (SIMONNEAU et al., 1998 apud BELL et al., 2001 p. 652), o que é bem descrito para amfetamina e compreensível nesse sentido, considerando que consideráveis quantidades do metabólito do femproporex se transforma em amfetamina.

Escleroderma (SILMAN; HOCHBERG, 1996 apud BELL et al., 2001 p. 652) e hemorragia subaracnóide (BERTOL et al., 1991 apud BELL et al., 2001 p. 652), também foram citados com o uso do femproporex.

Existem diversos efeitos adversos decorrentes da interação medicamentosa de anorexígenos amfetamínicos, como o femproporex, com outros fármacos. Quando usados com benzodiazepínicos e barbitúricos na tentativa de minorar os efeitos estimulantes no Sistema Nervoso Central (SNC), pode ocorrer potencialização de eventuais efeitos subjetivos e da fase secundária depressora de derivados amfetamínicos (CHASIN; SILVA, 2003; HOFFMAN; LEFKOWITZ, 1996 apud MARIZ, 2004).

Estudos em animais indicam que a cafeína aumenta a atividade locomotora induzida pela administração aguda de femproporex, sugerindo que a cafeína causa sensibilização aos efeitos locomotores desse derivado amfetamínico (PARO et. al., 2008).

f. Tolerância, síndrome de abstinência e dependência

Tolerância desenvolve-se rapidamente após o início do tratamento com femproporex, inclusive ao efeito anorexígeno, provavelmente por dessensibilização provocada pelo desacoplamento da proteína G do receptor devido a uma fosforilação deste. O fenômeno contrário, conhecido como sensibilização ou tolerância inversa, seria o responsável pelos estados psicóticos em alguns usuários e ocorreria por dessensibilização de receptores dopaminérgicos pré-sinápticos inibitórios (D₂) no núcleo acúmbens (UTRILLA, 2000 apud MARIZ, 2004).

Síndrome de abstinência e dependência também são esperados para o femproporex (CHASIN; SILVA, 2003 apud Mariz, 2004; PÉLISSIER-ALICOT, 2006; UTRILLA, 2000).

g. Efeitos de Genotoxicidade e citotoxicidade

Em estudo sobre genotoxicidade e citotoxicidade do femproporex, da Silva, dos Santos; Satie Takahashi (2010) estudaram os efeitos sobre eritrócitos policromáticos e normocromáticos na medula óssea de ratos.

Este estudo demonstrou dano genético. Uma possível explicação pode estar relacionada com indução de estresse oxidativo devido a ação simpatomimética no sistema nervoso central que é o maior efetor da termogênese sobre os músculos esqueléticos e do tecido adiposo. (da SILVA; dos SANTOS; SATIE TAKAHASHI, 2010)

Sabe-se que parte da dose administrada do femproporex é convertida a anfetamina e que as anfetaminas podem induzir efeitos dismórficos em animais, sendo que seu uso em humanos está associado a malformações cardíacas, atresia biliar, aumento do risco de fenda do palato, anencefalia, microcefalia, retardo mental e baixo peso ao nascer (MOREIRA; FARIA; MOREIRA, 2005).

Em outro estudo em ratos, Moreira e colaboradores (2005) demonstraram que o femproporex foi tóxico para as fêmeas devido à indução de hiperatividade locomotora e afetou adversamente o desenvolvimento embrio-fetal de ratos devido a diminuição do número de implantações e aumento do número de fetos com rins e costela cervical pequenos, efeitos considerados teratogênicos potenciais em ratos.

h. Ações Regulatórias Internacionais

O femproporex nunca foi registrado nos EUA (BRAY, 2000). Em 1999 o femproporex foi retirado do mercado Europeu devido a sua ineficácia, impactando em sua relação benefício/risco (WHO, 1999).

i. Dados de Notificação no Brasil

Apesar da importante subnotificação dessa classe de medicamentos no Brasil, a Anvisa registrou 662 reações adversas, sendo 38% graves, 1 óbito e 10% de inefetividade. Reações do Sistema Nervoso Central representaram 37% das notificações.

j. Conclusão

O femproporex apresenta reações adversas semelhantes às anfetaminas em decorrência de sua semelhança química, levando a parte de seu metabolismo se transformar em anfetamina e metanfetamina in vivo.

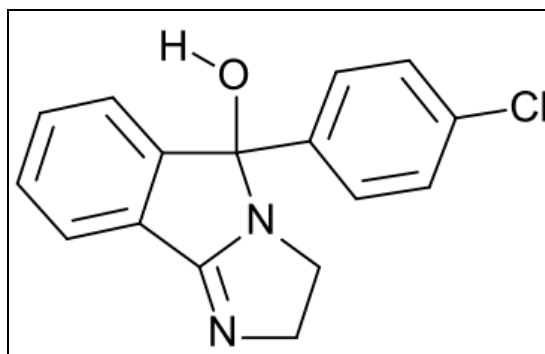
Apesar das reações mais comumente esperadas não serem consideradas graves e serem relativas aos efeitos do SNC (inquietação, nervosismo, irritabilidade, insônia), foram notificadas reações importantes, tais como, artralgia, visão borrada, vulvovaginite e herpes.

Espera-se que o femproporex apresente efeitos do tipo síndrome de abstinência, dependência e tolerância.

Reações mais raras, porém mais graves, tais como psicose paranóide, alucinação visual, transtorno obsessivo-compulsivo, escleroderma, hemorragia subaracnóide e síndrome adrenérgica, foram descritas para o femproporex. Está ainda associado à hipertensão pulmonar.

Todos os riscos acima descritos, associados à ausência de estudos clínicos com padrão exigido para o registro de medicamentos demonstram que o femproporex não apresenta fundamentação científica para permanecer no mercado brasileiro.

Capítulo III - Eficácia e Segurança do Mazindol



a. Introdução

O mazindol apresenta uma estrutura molecular diferente dos medicamentos anfetamínicos. É considerado um imidazoisindol, não sendo um fármaco do tipo fenetilamina (INOUE et al. 1992, DYKES, 1974).

b. Mecanismo de ação terapêutica

Mazindol é um supressor do apetite tricíclico e possui ação similar aos antidepressivos desipramina e maprotilina (SIMPSON; WHITE, 1983 apud RIHMER et al., 1984), apresenta ação inibitória na recaptção da serotonina e norepinefrina e inibe a dopamina (HAGIWARA et al., 2000, McEWEN; MEYBOOM, 1983).

O mazindol também inibe diretamente atividade de neurônios sensitivos a glicose no hipotálamo lateral, resultando de inibição de secreção gástrica, contribuindo com a supressão do apetite (SHIRAIISHI, 1984 apud INOUE et al., 1992). Acredita-se que sua ação é devido a facilitação da atividade elétrica na área septal do cérebro (DYKES, 1974).

Devido a sua ação no centro da alimentação no hipotálamo, promove supressão do apetite pela redução da ingestão alimentar, inibição da secreção gástrica, inibição da absorção da glicose, inibição da secreção da insulina e

aumento de atividade locomotora (INOUE et al., 1992, SHIRAIISHI, 1985 apud JONDERKO; 1989).

c. Eficácia

No processo do medicamento de referência do fármaco mazindol, não há dados de estudos clínicos conduzidos com o medicamento com qualidade para avaliação da sua eficácia. Constam publicações, todas com dados insuficientes para avaliação da eficácia do medicamento. (INOUE, 1995; GUAZZELLI, 1987; DOLEČEK, 1980; RATH, 1979; INOUE, 1992; HEBER, 1975; MURPHY, 1975; GLAZER, 2001).

A revisão de artigos com fármacos utilizados por período superior a seis meses publicada em 1994 (GOLDSTEIN,1994) menciona estudo realizado com mazindol (ENZY, 1976).

Tal estudo relatou estudo aberto em 47 mulheres, de 15 a 40 anos, alternando períodos de 40-60 dias de tratamento com mazindol 1 mg/dia aliado a dieta e períodos de dieta somente. Quinze mulheres alcançaram 280 dias de observação e foram mantidas no estudo de longo-prazo, com média de 380 dias de observação. A perda média de peso durante o tratamento foi de $14,2 \pm 1,6$ kg.

Esse mesmo estudo é o único realizado com mazindol citado na revisão publicada em 2001 (GLAZER,2001), em que foram avaliados artigos de ensaios de longo-prazo (com duração maior que 36 semanas) de farmacoterapia da obesidade que haviam sido publicados desde 1960. De acordo com a publicação, trata-se do estudo de mais longa duração já realizado com o mazindol.

Meta-análise publicada em 2002 (HADDOCK,2002) avaliou 28 estudos conduzidos com mazindol, publicados entre 1969 e 1982, dos quais 22 foram incluídos na análise quantitativa de eficácia. De acordo com a análise dos autores, sujeitos tratados com mazindol apresentaram redução média de peso corporal de 2,7 kg (valores entre -0,1 a 7,3 kg) comparados com sujeitos que receberam

placebo. Todos os estudos avaliados incluíam intervenções relativas a estilo de vida.

Embora se trate de uma meta-análise, suas limitações (ausência de referência a quais estudos foram selecionados e incluídos, ausência de valor de IC para os resultados calculados), não possibilitaram afirmar que tal resultado seja significativo, ou seja, não é possível aplicar os resultados de tal publicação para comprovação da eficácia de mazindol pela GESEF.

A revisão de 2003 (HALPERN, 2003), apresentou tabela com estudos realizados com mazindol de no mínimo 10 semanas de duração, mas não analisou os resultados ou delineamento de tais estudos. Dentre os estudos citados encontram-se trabalhos avaliados (HADLER, 1972; KORNHABER, 1973; SHARMA, 1973; HEBER, 1975; MACLAY, 1977; SLAMA, 1978; YOSHIDA, 1994).

Tais estudos foram avaliados pela GESEF. Nenhum destes foi considerado adequado para a avaliação de eficácia da anfepramona de acordo com os critérios utilizados na gerência para a avaliação de eficácia de um medicamento novo.

Em revisão sistemática publicada em 2011 pelo “Clinical Evidence” do BMJ, foi descrito apenas um estudo em que se observou diminuição do peso para os sujeitos do grupo mazindol de 6,4 kg VS. 2,6 kg para o grupo placebo após três meses de tratamento (diferença média de 3,8 kg, $p < 0,001$, IC não relatado). A perda de peso não foi mantida após o término do tratamento. (ARTENBURN, 2011)

Em revisão publicada em 1999, Bray e Greenway utilizaram critérios de eficácia adotados pelo FDA (redução de pelo menos 5% do peso corporal a mais que o placebo) e pelo EMEA (redução de peso corporal de 10% abaixo da linha de base) para avaliar estudos clínicos com medicamentos para obesidade. Os estudos de curto-prazo selecionados e avaliados foram apresentados. Os critérios de inclusão foram publicação em inglês, os estudos deveriam ser duplo-cegos, controlados, com duração mínima de 8 semanas ou a fase inicial de um estudo

crossover com duração de 16 semanas ou mais, que incluíam peso corporal inicial, número de sujeitos e pesos corporais finais.(BRAY, 1999)

Os estudos que foram considerados satisfatórios do ponto de vista de ambas as agências foram KORNHABER, 1973; SLAMA, 1978 E YOSHIDA, 1974. Para todos, nota-se que se trata de estudos com um número de sujeitos muito reduzido, respectivamente 29, 41 e 36 participantes. Nenhum dos estudos configura um estudo de fase III, requisito para a avaliação de eficácia para o registro de medicamentos na ANVISA.

Os estudos publicados encontrados na literatura a partir da pesquisa em bases de dados foram avaliados pela GESEF foram, além daqueles constantes no processo. (ATKINSON, 1977; BANDISODE, 1975; CAMPAGNOLI, 1976; DAHMS, 1978; DEFELICE, 1973; ENZI, 1976; HAUGEN, 1975; HOLMSTRAND, 1975; INOUE, 1992; KORNHABER, 1973; MACLAY, 1977; MACLEAN, 1977; MIES, 1976(ABSTRACT); MURPHY, 1975; SLAMA, 1978; SMITH, 1975; THORPE, 1975; WALKER, 1977; WALLACE, 1976; WOODHOUSE, 1975; YOSHIDA, 1994).

Não foram encontrados, na literatura, estudos de fase III comprobatórios da eficácia de mazindol no tratamento da obesidade.

Portanto, considerando-se todos os estudos avaliados, a GESEF não encontrou estudo comprobatórios robustos, da eficácia do mazindol para o tratamento da obesidade.

d. Reações adversas

As reações adversas mais comuns do mazindol geralmente levam pacientes a abandonarem estudos clínicos, na faixa de 6-18%. As reações mais frequentes são xerostomia, insônia, constipação, nervosismo, tontura e cefaléia. Outros efeitos incluem arrepios, náuseas, palpitações, vertigem e fraqueza (HENDY, 1980, STAHL; IMPERIALE, 1993).

Reações mais comuns entre 225 pacientes foram boca seca (25,3%), constipação (21,8%), desconforto gástrico (12%), náuseas (10,9%), distúrbios do sono (8,8%), tontura (6,6%) (INOUE et. al., 1992), incluindo a xerostomia (Drugdex, 2011) insônia, nervosismo e suor excessivo (HENDY, 1980).

Para a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (2006) somente estudos considerados de menor consistência foram publicados sobre o mazindol até aquele momento. O mazindol pode apresentar efeitos cardiovasculares, como taquicardia, palpitações e elevação da pressão arterial, sendo que não há evidência de eficácia e segurança de uso em longo prazo (Drugdex, 2011; SBEM, 2006).

Foi descrito, em 2000, casos de hipertensão pulmonar associado a mazindol em uso por mais de doze meses (HAGIWARA et. al., 2000, SBEM, 2006)

O mazindol pode interagir com o lítio, promovendo a intoxicação do paciente (HENDY, 1980). Mazindol interage com guanetidina e interfere no seu controle da pressão arterial. Pode aumentar pressão arterial em pacientes com uso de vasopressores (DYKES, 1974).

Dor testicular, impotência sexual, disúria, dificuldade no início da micção (McEWEN; MEYBOOM, 1983, Drugdex 2011) e secreção seminal, foram descritos com uso de mazindol e podem ser explicadas devido a sua ação indireta simpatomimética (PUIJENBROEK; MEYBOOM, 1998).

Devido à semelhança com os antidepressivos tricíclicos, o mazindol pode causar depressão primária severa e indução da fase maníaca. Isso rapidamente induz a alterações do humor, que variam entre depressão e mania em pacientes bipolares e depressão em pacientes unipolares (RIHMER et. al. 1984).

O mazindol é extensivamente metabolizado no fígado (conjugação hepática). Um ajuste posológico deve ser considerado em pacientes com doença hepática severa (Drugdex, 2011).

Esse medicamento deve ser administrado com precaução em pacientes com doença cardíaca e *diabete melitus*, devido à necessidade de ajuste de dose (Drugdex, 2011).

O mazindol pode causar erupções cutâneas e reações acneiformes. Essas reações podem levar à necessidade de suspensão de uso do medicamento (Drugdex, 2011).

Em pacientes severamente obesos existe um aumento significativo de sensibilidade a insulina após doze semanas de uso. Pode causar hiperinsulinemia que pode levar a tolerância a glicose (Drugdex, 2011).

Há registros de casos relativos à psicose, agitação, excitabilidade, alucinação e convulsões (Drugdex, 2011).

e. Contra-indicações (Drugdex, 2011)

- a) estado de agitação;
- b) co-administração com inibidores da monoamino-oxidase, ou o uso desses medicamentos nos 14 dias anteriores ao uso do mazindol, devido ao risco de crises hipertensivas;
- c) glaucoma;
- d) história de uso abusivo de medicamentos;
- e) hipersensibilidade ao mazindol;
- f) doença cardiovascular sintomática, incluindo arritmias.

f. Tolerância

Seus efeitos terapêuticos são reduzidos após poucas semanas de tratamento devido à tolerância ao medicamento. As doses não devem ser aumentadas para buscar aumento dos efeitos clínicos. É necessária sua descontinuação nesses casos (Drugdex, 2011).

g. Efeitos de teratogenicidade

Existem relatos de dano fetal em animais, mas não foram identificados informações de teratogenicidade em humanos. (Drugdex, 2011).

h. Ações Regulatórias Internacionais

O mazindol nunca foi registrado nos EUA (RIHMER, 1984) e não está disponível para consumo na Europa.

i. Dados de Notificação no Brasil

Apesar de uma importante subnotificação para essa classe de medicamentos, a Anvisa registrou 88 notificações contendo 111 reações adversas, sendo 28 (32%) graves. 28% de reações do Trato gastrointestinal. Inefetividade representou 9% das notificações.

j. Conclusão

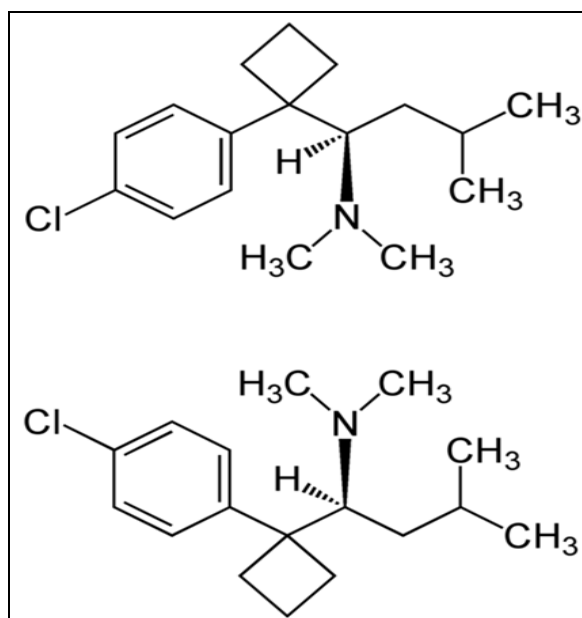
O mazindol reduz peso a curto-prazo, porém não existem dados significantes sobre mudança da morbidade e mortalidade relacionada com complicações das doenças associadas à obesidade, o que compromete a sua eficácia.

Existem estudos clínicos publicados com mazindol, mas não foram encontrados estudos comprobatórios robustos de sua eficácia no tratamento da obesidade.

As reações comuns com uso do mazindol geralmente levam ao abandono da terapêutica. Além disso, o risco de reações adversas graves, importantes contra-indicações e efeito de tolerância em poucas semanas, depõem contra seu uso terapêutico.

Seus riscos sobrepõem-se aos benefícios, tornando-o incompatível com os requisitos de eficácia e segurança mínimos para manutenção de seu registro.

Capítulo IV - Eficácia e Segurança da Sibutramina



a. Introdução

A sibutramina é um inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS) que inibe 5-HT, norepinefrina e dopamina (em menor extensão) na sinapse neural. Apresenta dois metabólitos ativos (1^º e 2^º) e é agente noradrenérgico/serotoninérgico, anorexígeno β -fenetilamina, promovendo o aumento da saciedade. Entretanto, ele é um medicamento que deve ser utilizado apenas como adjuvante no manejo da obesidade exógena, pois são necessários restrição calórica, aumento da atividade física e modificação do comportamento.

Segundo revisão do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (CEBRIM, 2010), diversos estudos têm demonstrado que a redução de massa corporal promovida pela sibutramina, e por outros fármacos antiobesidade, é modesta (em torno de 5 kg em 12 a 52 semanas), mesmo quando estes são associados à dieta adequada; adicionalmente, este pequeno benefício é gradualmente revertido após interrupção do tratamento caso não sejam mantidas a dieta, as mudanças de hábito alimentar e a atividade física. Por outro lado, a sibutramina promove aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, além de provocar distúrbios do ritmo cardíaco. Está associada, também, à ocorrência de fibrilação ventricular com parada cardíaca, de infarto do miocárdio e de acidente vascular encefálico.

Diante de dúvidas sobre a eficácia, em longo prazo, e o risco cardiovascular associados ao medicamento, a Anvisa apresenta os pontos críticos relativos a esses aspectos, bem como as medidas regulatórias recentemente adotadas em diversos países.

b. Breve histórico regulatório mundial da sibutramina

Em 1999, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) promoveu uma revisão de segurança da sibutramina.

Em março de 2002, o Ministério da Saúde da Itália suspendeu seu uso e, em junho de 2002, suspendeu sua reintrodução no mercado.

Em outubro de 2007, a autoridade regulatória do Canadá (Health Canada) recomendou, aos usuários do medicamento, a monitorização regular da pressão arterial e pulso, a cada 2 semanas, durante os 3 primeiros meses de tratamento.

A empresa Abbott, detentora do registro do medicamento de referência no Brasil, inclui, em maio de 2008, o risco de psicose e mania, na bula do produto.

O FDA fez uma comunicação preliminar sobre o estudo SCOUT em novembro de 2009; mas em Janeiro de 2010, a agência reguladora de medicamentos da Europa (EMA) suspendeu sua comercialização.

Em janeiro de 2010, o FDA promoveu alterações das contra-indicações na bula do medicamento, mas manteve-o no mercado até a finalização do estudo SCOUT.

Após publicação do estudo, o FDA determinou o cancelamento do registro da sibutramina em setembro de 2010.

Considerando uma suspeita de risco cardiovascular, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) solicitou, ao fabricante Abbott, um estudo em que fosse avaliado o risco da sibutramina entre os usuários obesos que apresentavam um antecedente cardiovascular. Esta solicitação condicionava a comercialização da sibutramina na Europa.

Este estudo, denominado SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes), durou 6 anos e foi um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, em aproximadamente 10.000 pacientes com obesidade associada a doenças cardiovasculares e pacientes com diabetes do tipo 2, com sobrepeso ou obesidade, associada a fatores de risco para doenças cardiovasculares.

O objetivo do SCOUT foi avaliar os benefícios potenciais na perda e manutenção do peso, na inclusão de programa de novo estilo de vida em pacientes obesos com alto risco para eventos cardiovasculares.

O SCOUT revelou que apenas 30,4% dos pacientes tratados com sibutramina perderam pelo menos 5% do seu peso corporal, em 3 meses. As médias de pressão arterial sistólica e diastólica ficaram abaixo dos valores basais, durante o período de tratamento, para ambos os grupos tratados com sibutramina e placebo; tendendo a serem maiores no grupo com sibutramina, com variações da pressão sistólica, entre 0,4 - 1,7 mmHg, e da diastólica, entre 0,6 - 1,5 mmHg. Os pulsos foram mais elevados no grupo sibutramina, com diferenças nas médias que variaram de 2,2 - 3,8 bpm.

Ocorreram diferenças de tratamento no SCOUT, para pressão arterial e pulso, entre a sibutramina e os grupos placebo, semelhante ao observado nos estudos de registro anteriores.

O SCOUT demonstrou um aumento de eventos adversos não fatais cardiovasculares, nos pacientes tratados com sibutramina, com doença cardiovascular subjacente (diagnosticada por médico). Esta dimensão representou 16% de aumento do risco CV (p.ex: infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral) entre usuários de sibutramina ($p=0,016$).

Podemos concluir, assim, que a efetividade da sibutramina ficou em cerca de 30% dos usuários. Mesmos entre estes pacientes, os benefícios cardiovasculares foram limitados e o medicamento não foi efetivo em cerca de 70% dos tratamentos. Entretanto, para todos os pacientes ocorreu aumento de eventos cardiovasculares de 16%.

c. Ações da Anvisa

Em março de 2002, a Anvisa publicou um alerta de número 8, divulgando, em seu site, carta aos profissionais da saúde. A mesma versava sobre a medida italiana de suspensão de uso da sibutramina e o posicionamento do Brasil quanto ao assunto.

Em 28 de janeiro 2010, a GFARM publicou alerta SNVS/Anvisa/Nuvig/Gfarm nº 01 contendo novas contra-indicações de uso da sibutramina no Brasil.

No dia 02 de fevereiro, ocorreu debate na DICOL/ANVISA, onde ficou decidido a inclusão da sibutramina na lista B2 de medicamentos, visando melhorar os controles de sua comercialização. Além disso, nos dias 23 e 24 de fevereiro a CATEME/ Anvisa avaliou a sibutramina, recomendando a sua manutenção no mercado, porém com restrições das indicações, até que maiores dados fossem divulgados, em função da publicação final do estudo SCOUT.

A Anvisa disponibilizou, em 26 de março 2010, carta aos profissionais da saúde com alterações do texto de bula e, no dia 30 de março 2010, foi publicada RDC nº 13/2010, sobre o remanejamento da sibutramina de C1 para B2 na Portaria 344/1998.

Adicionalmente, a Anvisa publicou dia 1º de julho 2010 a RDC Nº 25/2010 sobre prescrição de sibutramina, com dosagem diária máxima de 15 mg, visando a promoção do uso seguro e racional desse produto.

Em 02 de setembro de 2010, foi publicado o resultado final do estudo SCOUT no New England Journal of Medicine.

O FDA recebeu, em 4 de outubro 2010, uma recomendação de retirada de mercado da sibutramina, por meio de uma petição pública. Como já havia realizado uma avaliação de seu comitê de segurança de medicamentos, que indicava a retirada do medicamento do mercado; em 8 de outubro 2010, anunciou que a empresa retiraria, voluntariamente, a sibutramina nos EUA. Esta medida seria seguida no Canadá e na Austrália.

Ao saber do fato, a GFARM publicou uma nota à sociedade no dia 8 de outubro 2010, informando que estava avaliando a recente publicação com os achados finais do estudo SCOUT.

Em 13 de outubro de 2010, a GFARM realizou a 1º teleconferência entre Anvisa e FDA visando a discussão sobre a sibutramina.

No dia 22 de outubro de 2010, ocorreu reunião da DICOL/Anvisa que solicitou à CATEME uma avaliação sobre o assunto, especialmente levando em consideração as necessidades e características dos pacientes no Brasil.

Assim, no dia 26 de outubro de 2010, ocorreu a 51ª reunião ordinária da Câmara Técnica de Medicamentos (CATEME) que debateu, entre outros assuntos, o posicionamento sobre o cancelamento do registro da sibutramina e, também, de todos os anorexígenos do tipo anfetamínicos, citados abaixo:

“O encaminhamento definido pelos membros da CATEME, diante dos dados apresentados, é o **cancelamento do registro** dos medicamentos contendo sibutramina no mercado brasileiro.

Além disso, outro encaminhamento definido é o **cancelamento do registro dos medicamentos anorexígenos anfetamínicos** (contendo anfepramona, femproporex e mazindol) do mercado brasileiro, diante do risco de um aumento de consumo destes medicamentos, a partir da retirada dos medicamentos à base de sibutramina do mercado e dos altos riscos à saúde que a sua utilização pode acarretar, com um perfil baixo de eficácia a longo prazo no tratamento da obesidade (...).”

Em 13/12/2010, em nova reunião da DICOL, houve deliberação sobre organização de audiência pública, para discutir tecnicamente os pareceres das áreas da Anvisa e da CATEME, sobre os medicamentos inibidores do apetite.

A Anvisa marcou a audiência pública, em seu auditório, para o dia 23 de fevereiro de 2011.

d. Eficácia

Após realização da pesquisa e análise dos títulos e resumos (abstracts) para o tempo de duração dos estudos clínicos, foram identificadas 4 meta-análises com estudos clínicos de duração mínima de 1 ano e 11 estudos clínicos realizados com a sibutramina com duração de 1 ano ou mais.

Em revisão sistemática e meta-análise de 2003 (PADWALL, 2003), foram analisados três estudos clínicos da utilização de sibutramina em longo prazo para tratamento de sobrepeso e obesidade. Foram selecionados estudos com pelo menos um ano de duração.

Foram incluídos na análise estudos duplo-cegos, randomizados, controlados. Além disso, os estudos deveriam incluir sujeitos com IMC ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² com uma ou mais comorbidades relacionadas à obesidade; incluir um grupo placebo ou comparar diretamente dois ou mais medicamentos anti-obesidade e ter um período de acompanhamento mínimo de 1 ano a partir da randomização.

De acordo com os autores, os três estudos incluíram 929 sujeitos com IMC médio de 33,4 kg/m², peso corporal de 96 kg e idade média de 47 anos.

O desfecho primário avaliado foi redução de peso, expressa como porcentagem do peso em comparação com a linha de base ou número de quilogramas reduzidos. A redução de peso também foi expressa como a proporção de sujeitos que atingiram diminuição de, pelo menos, 5% e 10% do peso corporal.

Variáveis secundárias de eficácia incluíram mortalidade total, morbidade/mortalidade cardiovascular, alteração de pressão arterial sistêmica, parâmetros lipídicos, IMC, circunferência abdominal e controle glicêmico.

A partir da análise dos resultados dos três estudos, os sujeitos que utilizaram sibutramina apresentaram redução 4,3 kg (IC95%: 3,6 a 4,9 kg) ou 4,6% (IC95%: 3,8 a 5,4%) maior de peso que os sujeitos que tomaram placebo. Além disso, 34% (IC 95%: 28 a 40%) mais sujeitos alcançaram pelo menos 5% de redução de peso e 15% (IC 95%: 4 a 27%) alcançaram mais de 10% de diminuição de peso no grupo sibutramina quando comparado ao grupo placebo.

Não foram encontrados dados de mortalidade ou de morbidade cardiovascular.

Os dados de pressão arterial diastólica, HDL e triglicérides não foram combinados, em virtude de heterogeneidade estatística substancial entre os diferentes artigos, o que impossibilitou a análise conjunta desses dados.

Não foi observado efeito estatisticamente significativo da sibutramina sobre colesterol total, LDL colesterol ou controle glicêmico.

Uma segunda meta-análise (ARTENBURN, 2004), publicada no ano de 2004, identificou 29 estudos clínicos realizados com a sibutramina comparando 10 a 15 mg diários de sibutramina com placebo. Destes, 7 tinham de 8 a 12 semanas de duração, 12 tinham de 16 a 24 semanas e 5 tinham duração de 44 a 54 semanas. Um dos estudos avaliou a manutenção do peso corporal com sibutramina por 2 anos.

Os estudos de interesse para o presente trabalho são aqueles com duração a partir de 44 semanas.

Os sujeitos participantes dos estudos, segundo a revisão, eram adultos obesos saudáveis, com idade média de 34 a 54 anos.

O desfecho primário foi alteração média no peso corporal em quilogramas, ao final do estudo em relação à linha de base. Foram também analisados desfechos secundários, como alteração média da pressão arterial sistêmica, frequência cardíaca, níveis plasmáticos de colesterol, glicemia em jejum e níveis de hemoglobina glicosilada quando relatados nos estudos.

Nos estudos de 44 a 54 semanas de duração, a diferença média de peso entre os grupos sibutramina e placebo foi de -4,45 kg, e não foi observada evidência estatística de heterogeneidade significativa entre os estudos. A diferença entre as proporções de sujeitos que alcançaram 5% e 10% de redução de peso para os 5 estudos, considerando-se grupo sibutramina menos grupo placebo, variou de 0,19 a 0,34 e 0,12 e 0,31, respectivamente.

Um estudo que avaliou sibutramina para manutenção de peso incluiu 605 sujeitos, que receberam 10 mg de sibutramina por dia, durante 6 meses. Posteriormente, 467 sujeitos, com perda de peso maior que 5%, foram randomizados, em uma proporção de 2:1, para receberem sibutramina 10 ou 20 mg ou placebo, por 18 meses. Completaram o período de acompanhamento até completar 2 anos 56% dos sujeitos. Utilizando-se o método LOCF ("last observation carried forward"), aqueles recebendo sibutramina mantiveram maior perda de peso que aqueles recebendo placebo: -4,0 kg (IC 95%: -2,4 a -5,6 kg).

Os resultados das análises secundárias de eficácia são relatados no documento de forma geral para todos os estudos analisados. Os autores apresentam alguns parâmetros analisados a partir de alguns estudos, pela grande heterogeneidade encontrada.

Outra meta-análise relatou análise de 10 estudos de utilização da sibutramina durante 1 ano no mínimo (RUCKER, 2007).

Foram incluídos estudos clínicos controlados por placebo, com avaliação dos efeitos dos medicamentos anti-obesidade sobre o peso corporal, fatores de risco cardiovascular, morbidade e mortalidade cardiovascular, e mortalidade global. Todos os estudos deveriam ser duplo-cegos, randomizados, examinando sujeitos adultos, obesos ou com sobrepeso, e utilizar análise por intenção de tratar (ITT).

De acordo com os autores, os sujeitos recebendo sibutramina apresentaram diminuição de peso de 4,2 kg (IC 95%: 3,6 kg a 4,7 kg; 8 estudos) ou 4,3% (IC 95%: 3,7% a 5,0 %; 10 estudos) a mais que aqueles recebendo placebo. Além disso, a porcentagem absoluta de respondedores de 5% aumentou 32% (27% a 37%) no grupo sibutramina e, para os respondedores com 10% de redução de peso, 18% (11% a 25%).

Os autores observaram, para os desfechos secundários, diminuição significativa do IMC, circunferência abdominal e triglicérides séricos, e aumento de colesterol HDL. Alterações de variáveis glicêmicas e concentrações de LDL, e colesterol total foram relatados de forma inconsistente entre os trabalhos avaliados.

Com relação a efeitos adversos, houve aumento de 1,7mmHg (0,1 mmHg a 3,3 mmHg; base em 7 estudos) na pressão arterial sistólica, 2,4 mmHg (1,5 mmHg a 3,3 mmHg; 7 estudos) na diastólica; e 4,5 batimentos/minuto (3,5 batimentos/minuto a 5,6 batimentos/minuto; 7 estudos) na frequência cardíaca.

Em meta-análise publicada em 2008 (HORVATH, 2008), cujo objetivo era avaliar efeitos a longo-prazo de intervenções de redução de peso em pacientes hipertensos, foram analisados 4 estudos envolvendo a sibutramina.

Para serem incluídos nessa meta-análise, os ensaios deveriam ser randomizados, controlados, comparar intervenções dietéticas, farmacológicas ou invasivas para diminuição de peso com placebo ou cuidado habitual e ter segmento de, pelo menos, 24 semanas. Os estudos tinham que compreender sujeitos com hipertensão arterial sistêmica essencial, 18 anos de idade ou mais, excluindo mulheres grávidas, e deveriam reportar pelo menos um dos seguintes desfechos: mortalidade, desfechos cardiovasculares, eventos adversos, efeitos sobre a pressão arterial sistêmica.

Nenhum dos estudos realizados com a sibutramina foi desenhado para investigar os efeitos da terapia sobre a mortalidade ou desfechos cardiovasculares.

Observou-se que a sibutramina diminuiu o peso corporal de forma significativamente mais eficaz que o placebo. A diferença encontrada em relação aos grupos placebo foi de -3,72 kg (IC95%: -4,85 a -2,59).

Todos os estudos clínicos publicados encontrados com duração mínima de 1 ano foram incluídos em, pelo menos, uma das meta-análises acima mencionadas.

Estudos publicados avaliados para sibutramina:

Estudo 1

Um estudo publicado em 1999 (APFELBAUM, 1999) recrutou pacientes em 12 centros médicos relacionados a obesidade e endocrinologia na França. Os sujeitos elegíveis eram pacientes ambulatoriais, com idades entre 18 e 55 anos, com IMC maior que 30 kg/m². Os critérios de exclusão do estudo foram obesidade de origem endócrina, pacientes com diabetes mellitus tipo I, pacientes com diabetes mellitus tipo II recebendo insulina ou não controlados (glicemia em jejum > 140,4 mg/dL), pacientes com pressão arterial sistêmica diastólica em supino maior que 100mmHg, pacientes que não obtiveram sucesso em uma dieta de calorias muito baixas nos seis meses anteriores ao início do estudo.

Os sujeitos, após visita inicial, entraram num período de *run-in* de 1 semana. Posteriormente, aqueles elegíveis para continuarem no estudo receberam uma dieta muito restrita em calorias (220-800 kcal diárias) de 4 semanas de duração. Aqueles que apresentaram redução de pelo menos 6 kg nesse período e preenchiam os critérios de inclusão foram randomizados em blocos de quatro para receberem sibutramina 10 mg ou placebo, uma vez ao dia, pela manhã, durante 12 meses. A dieta era interrompida no início da avaliação para ingresso no período duplo-cego.

O desfecho principal de eficácia foi a alteração do peso corporal após completar a dieta muito restritiva em calorias, durante o período do estudo. Foi realizada análise por “*intention-to-treat*” (ITT), utilizando a “*last observation carried forward*” (LOCF), ou seja, para os sujeitos que não permaneceram até o final do estudo, a última medida de peso obtida foi considerada o desfecho do estudo. Foram também comparados os sujeitos que completaram o estudo.

Dentre os 205 pacientes recrutados, 160 (78%) entraram no período duplo-cego; destes, 82 (51%) foram randomizados para o grupo sibutramina e, 78 (49%), para o grupo placebo. Completaram o estudo 108 sujeitos (67,5% dos sujeitos randomizados).

Os seguintes resultados foram observados: alteração média absoluta de peso corporal no grupo sibutramina de -5,2 (\pm 7,5) kg; no grupo placebo, esse valor foi de + 0,5 (\pm 5,7) kg; $p=0,004$. Ao final do estudo, observou-se redução de 5% do peso corporal para 86% dos sujeitos do grupo sibutramina, e 55% daqueles do grupo placebo, com $p < 0,001$; e redução de 10% do peso corporal para 54% dos sujeitos do grupo sibutramina, e para 23% no grupo placebo, com $p < 0,001$. Além disso, 17% dos sujeitos alocados no grupo placebo apresentaram diminuição de 20% do peso, comparados a 3% dos sujeitos do grupo placebo, com $p < 0,01$.

Para aqueles que completaram o tratamento, foi observada diminuição de pelo menos 10% do peso em 60% dos sujeitos do grupo sibutramina no mês 12, comparado com 22% no grupo placebo ($p < 0,01$).

Um mês após o final do tratamento, os sujeitos tiveram seus aumentos de peso comparados: para o grupo sibutramina, houve aumento de 1,6 (\pm 1,5) kg e, para o placebo, de 1,0 (\pm 2,1) kg. Três meses após o final do tratamento, os acréscimos de peso observados foram de 4,3 (\pm 3,1) kg para o grupo tratado com sibutramina e 2,3 (\pm 2,9) para o grupo placebo.

Foram, ainda, observados no estudo, os níveis lipídicos e outros exames laboratoriais, como hemograma completo, eletrólitos séricos, ácido úrico, creatinina, enzimas hepáticas, urinálise, além da pressão arterial sistêmica, frequência cardíaca e incidência de eventos adversos.

Houve um aumento maior de HDL e diminuição maior de triglicérides no grupo sibutramina que no grupo placebo. Não houve diferenças significativas para os demais níveis lipídicos. Não houve diferenças significativas nos resultados dos outros exames laboratoriais entre os grupos.

As incidências de eventos adversos foram similares em ambos os grupos. O número de sujeitos que relataram evento adverso foram 72 no grupo sibutramina e 63 no placebo. O número de eventos adversos relatados foi 331 para o grupo sibutramina e 309 para o grupo placebo.

Os autores não observaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto à pressão arterial sistêmica sistólica, porém, no mês 6, houve diferença estatisticamente significativa no valor da diastólica, de + 1,5 (\pm 2,0) mmHg no grupo sibutramina para -1,9 (\pm 2,2) mmHg no grupo placebo ($p < 0,05$).

Durante os 12 meses do estudo, foi observado aumento de frequência cardíaca significativo nos dois grupos, registrado por eletrocardiograma. O aumento (+DP) observado no mês 6 foi estatisticamente significativo, de + 8 (\pm 11) batimentos/minuto para o grupo sibutramina e + 1 (\pm 9) batimentos/minuto para o placebo ($p < 0,001$).

Estudo 2

Estudo publicado em 2000 (MCMAHON, 2000), randomizado, controlado por placebo, multicêntrico. Apresentou uma fase inicial de triagem, seguida por um período de “*run-in*” de 8 semanas, em que foram monitorados pressão arterial sistêmica e frequência cardíaca dos sujeitos, e um período de tratamento de 52 semanas. Houve aconselhamento relativo a dieta e redução de peso apenas na visita inicial do período de “*run-in*”.

Foram incluídos no estudo sujeitos com 18 anos de idade ou mais, com IMC entre 27 e 40 kg/m², com diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica há, pelo menos, 12 meses anteriores à triagem, e controlada adequadamente, ou seja, média diastólica de 95mmHg ou menos durante o período “*run-in*”, com variações

durante esse período de até 10 mmHg. Era permitida terapia concomitante com um agente antilipêmico, diurético ou beta-bloqueador, desde que a dose estivesse estabilizada por 60 dias anteriores à triagem, e foram incluídas mulheres hysterectomizadas, utilizando métodos contraceptivos ou em 2 anos pós-menopausa.

Foram excluídos sujeitos com pressão arterial sistêmica elevada em decorrência de outra condição médica que não a obesidade, frequência cardíaca maior que 95mmHg em qualquer visita do período “*run-in*”, histórico de doença cardíaca, anormalidades endócrinas, convulsões, acidente vascular cerebral, hipersensibilidade a uma ou mais classes de medicamentos, reações adversas a estimulantes do sistema nervoso central e histórico de abuso de substâncias até dois anos anteriores ao estudo.

Os sujeitos foram randomizados em razão 2:1 para receberem sibutramina (n=150) ou placebo (n=74). Aqueles recebendo sibutramina tiveram dose inicial de 5 mg diários, titulada a até 20 mg ao dia.

Observou-se que a redução de peso ocorrida durante os seis primeiros meses de tratamento se manteve até um ano nos sujeitos recebendo sibutramina. A alteração de peso corpóreo média entre estes na semana 52 foi -4,4 kg, sendo a diferença em relação ao grupo placebo de -0,5 kg, $p < 0,05$. A publicação não apresenta os valores de intervalos de confiança para os resultados listados. Foi calculada a diferença de peso corporal para os pacientes negros (-4,0%) e para os brancos (-4,9%).

Os sujeitos que perderam 5% do peso corporal, foram 40,1% no grupo sibutramina e 8,7% no placebo. Os que perderam 10% do peso foram 13,4% no grupo sibutramina e 4,3% no placebo, com valor de p calculado menor que 0,05. Não foram relatados os valores de intervalos de confiança para estas medidas.

Foram relatados, também, diminuição significativamente maior na circunferência abdominal no grupo sibutramina que no placebo, melhoras relacionadas parâmetros metabólicos, como HDL, glicemia, triglicérides.

Estudo 3

Estudo publicado em 2001 (SMITH, 2001), duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, realizado em um cenário de cuidado primário, para determinar a eficácia, tolerabilidade e segurança de doses de 10 mg e 15 mg de sibutramina.

Foram incluídos sujeitos saudáveis masculinos e femininos, com 18 a 65 anos de idade, com obesidade considerada leve a moderada (IMC 27 a 40 kg/m²), que não haviam tido diminuição de mais de 3 kg de peso nos 3 meses anteriores ao estudo, cuja obesidade não fosse de origem endócrina e que não apresentassem diabetes mellitus. Os sujeitos deveriam ter frequência cardíaca, sentados, de 100 batimentos por minuto ou menor, e uma pressão arterial sistêmica sistólica, sentados, de 100 mmHg ou menor. Sujeitos hipertensos foram incluídos se tivessem controlados com medicamentos por 6 meses anteriores ao início do estudo. Foram excluídos aqueles que estivessem utilizando laxativos, agentes anoréticos (exceto os estabilizados por seis meses ou mais), antidepressivos ou outros medicamentos que pudessem alterar o peso corporal de acordo com o investigador. Por uma emenda ao protocolo clínico, foram recrutados novos sujeitos, com IMC entre 25 e 44 kg/m².

Após a triagem inicial, em que receberam aconselhamento relativo a dieta, os sujeitos elegíveis passaram por um período de “run-in” de 2 semanas, cego. Ao final, aqueles que conseguiram seguir a dieta recomendada entraram em uma fase de tratamento duplo-cego de 12 meses, em que foram randomizados para receberem tratamento com sibutramina 10 mg ou 15 mg uma vez ao dia ou placebo.

As variáveis primárias de eficácia do estudo foram a redução de peso em quilogramas, a porcentagem de redução de peso, a redução de pelo menos 5% do peso corporal, a redução de pelo menos 10% do peso corporal, alteração no IMC e alteração na razão cintura/quadril.

Entraram no período de “run-in” 502 sujeitos, dos quais 485 continuaram na fase duplo-cega, randomizada do estudo. A análise dos desfechos foi realizada levando

em consideração os pacientes que se retiraram do estudo. Completaram um ano no estudo 53% dos sujeitos de pesquisa.

Foi relatada redução média de peso maior nos grupos tratados com sibutramina que no grupo placebo: 157 sujeitos compondo o grupo placebo com alteração média de -1,6 (-2,3 a -0,9) kg; no grupo recebendo 10 mg de sibutramina, que compreendeu 154 sujeitos, alteração de -4,4 (-5,4 a -3,4) kg e, para o grupo sibutramina 15 mg, de -6,4 (-7,4 a -5,3) kg, em 153 sujeitos.

Além disso, foi observada diminuição maior de IMC nos grupos sibutramina que no grupo placebo (1,7 kg/m² para sibutramina 10 mg; 2,4 kg/m² para sibutramina 15 mg e 0,6 kg/m² para placebo; $p < 0,05$). Não foram relatados os intervalos de confiança para esses valores.

De acordo com os autores, observou-se diminuição média de cintura e quadril aos 6 meses, mantida até o mês 12 (LOCF), com reduções de 2,4 cm e 2,6 cm em cintura e quadril, respectivamente, no grupo placebo, de 6,4 cm e 3,8 cm no grupo sibutramina 10 mg e 7,4 cm e 5,2 cm para o grupo sibutramina 15 mg. As reduções foram significativamente maiores nos grupos tratados com sibutramina, com $p < 0,05$.

Quanto a outros parâmetros avaliados, somente a redução nos níveis de ácido úrico foi significativamente maior nos grupos tratados com sibutramina em comparação ao placebo, o que foi associado pelos autores ao perfil da doença.³²

Os perfis de incidência de eventos adversos com frequência de ocorrência maior que 5% foram similares entre os grupos. Somente xerostomia ocorreu com frequência significativamente maior no grupo sibutramina 10 mg (n=19) e sibutramina 15 mg (n=21) que no grupo placebo (n=2).

Foram observados aumentos significativos de pressão arterial diastólica no grupo sibutramina 10 mg em comparação ao placebo e de frequência cardíaca no grupo sibutramina 15 mg em comparação ao placebo.

Estudo 4

Estudo multicêntrico (WIRTH, 2001) de 48 semanas de duração, duplo-cego, controlado por placebo, randomizado, de grupos paralelos, incluindo homens e mulheres obesos (com IMC entre 30 e 40 kg/m²), com idades entre 18 e 65 anos e, pelo menos, uma tentativa não sucedida de redução de peso por medidas dietéticas no passado, recrutados de 108 clínicas privadas e 3 departamentos hospitalares ambulatoriais na Alemanha, entre abril de 1997 e setembro de 1998.

Foram excluídos sujeitos com doenças metabólicas ou cardiovasculares graves, aqueles com histórico de abuso de álcool ou drogas, em necessidade de tratamento com antidepressivos, inibidores da monoaminoxidase, beta-bloqueadores, ou quaisquer medicamentos que pudessem alterar o peso corporal, e, para participarem, mulheres em idade fértil deveriam ser histerectomizadas ou estar utilizando método contraceptivo seguro e medicamente aceito.

Os sujeitos passaram por um período de *run-in* de 4 semanas, no qual todos foram tratados com sibutramina 15 mg uma vez ao dia. Aqueles que apresentaram redução de peso de, no mínimo, 2% e/ou 2 kg ou mais, passaram para um período de tratamento duplo-cego de 44 semanas, em que foram randomizados para um de três grupos: tratamento contínuo com sibutramina 15 mg, tratamento intermitente com sibutramina 15 mg ou placebo, em razão 2:2:1. Segundo os autores, o estudo comparou dois regimes terapêuticos, pois a eficácia da sibutramina já havia sido comprovada por outros estudos clínicos.

Foram calculados resultados por análise por “*intention-to-treat*” (ITT) e, também, “*per protocol*” (PP). Foram calculados os intervalos de confiança de 95% para os valores encontrados, e foi pré-estipulada uma margem de equivalência entre os regimes de tratamento de $\pm 1,5$ kg.

Completaram o período de *run-in* 1001 sujeitos de 101 centros, posteriormente randomizados. A população ITT era composta de 405 e 395 sujeitos recebendo

terapia contínua e intermitente com sibutramina, respectivamente, e 201 recebendo placebo. No total, 214 (21,4%) não completaram o estudo.

Para o período de tratamento randomizado, a redução de peso média para as populações ITT foi de 3,8 kg (IC95%: -4,42 a -3,20) ou 4,0% para o grupo em terapia contínua com sibutramina, de 3,3 kg (IC95%: -3,96 a -2,66) ou 3,5% para o grupo em terapia intermitente com sibutramina e aumento de peso médio para o grupo placebo, de 0,2 kg (IC95%: -0,60 a 0,94). O valor de p calculado para estes valores foi $<0,001$.

A diminuição de peso global observada para as 48 semanas de estudo foi de 7,9 kg para o grupo em tratamento contínuo, 7,8 kg para o grupo em tratamento intermitente e 3,8 para o grupo placebo.

Foi observada redução de 5% do peso corporal em 65% dos sujeitos em tratamento contínuo e 63% daqueles em tratamento intermitente; 32% e 33% destes apresentaram redução de 10% do peso corporal, respectivamente. Para o grupo placebo, os valores observados foram e 35% de redução de 5% do peso, 13% de redução de 10% do peso. A diferença entre os grupos tratamento e placebo foi significativa, com $p < 0,001$ para os dois parâmetros.

Os intervalos de confiança obtidos para a diferença entre os grupos de tratamento contínuo e intermitente foram IC95% de -1,33 a 0,42 kg para a população PP e IC95% -1,37 a 0,28 para a população ITT, demonstrando equivalência entre os dois regimes terapêuticos, de acordo com o critério pré-estabelecido no estudo.

Foram observados, ainda, aumento médio de colesterol HDL e diminuição de LDL semelhantes entre todos os grupos, diminuição de níveis de triglicérides maior nos grupos tratados com sibutramina que no grupo placebo. Não foram observadas pelos autores mudanças na pressão arterial sistêmica entre os grupos do estudo. Em análise de subgrupos, observou-se leve diminuição nos valores pressóricos dos respondedores de 5% e 10%.

Os perfis de eventos adversos observados foram similares, também, para todos os grupos.

Estudo 5

Estudo publicado em 2002 (MCMAHON, 2002), multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos, com duração de 52 semanas.

O objetivo primário foi investigar os efeitos da sibutramina 20 mg por dia (dose mais alta que as aprovadas, de 10 mg e 15 mg) na redução de peso em sujeitos obesos cuja hipertensão arterial sistêmica estava bem controlada com inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA), com ou sem a utilização concomitante de diurético tiazídico. O objetivo secundário era avaliar os efeitos da sibutramina sobre a frequência cardíaca, pressão arterial sistêmica, lipídios plasmáticos, glicemia e ácido úrico.

O estudo foi realizado da seguinte forma: após triagem inicial, os sujeitos receberam medicação cega durante 8 semanas (*“run-in”*). Em seguida, na visita de base, aqueles de acordo com os critérios entravam na fase duplo-cega, em que foram randomizados na proporção de 2:1, para receberem sibutramina ou placebo, até a semana 52. A dose do medicamento foi titulada de 5 mg diários até 20 mg diários em incrementos de 5 mg a cada 2 semanas no período de *“run-in”*.

Foram incluídos no estudo homens e mulheres não-grávidas com idade mínima de 18 anos, com IMC entre 27 e 40 kg/m². Os sujeitos deveriam ter histórico de hipertensão arterial sistêmica controlada por dose constante de iECA, com ou sem diurético; a dose e natureza do medicamento utilizado não poderia ter sido modificado por 60 dias anteriores à visita e triagem. Foi considerada hipertensão arterial sistêmica controlada a pressão arterial diastólica em supino ≤ 95 mmHg em três visitas consecutivas no período de *“run-in”*.

Foram excluídos sujeitos com pressão arterial sistêmica aumentada devido a condição médica concomitante, frequência cardíaca em supino > 95 batimentos por minuto ou pressão arterial sistêmica média > 95 mmHg em qualquer visita de “*run-in*”, além de sujeitos com histórico clinicamente significativo de condição cardíaca anormal além da hipertensão, ou que tivessem sido previamente tratados com sibutramina ou que tivessem sido submetidos a cirurgia gástrica para redução da obesidade.

No total, 220 sujeitos foram randomizados, 146 para o grupo sibutramina e 74 para o grupo placebo. Destes, 84 terminaram o estudo no grupo sibutramina e, 36, no grupo placebo.

Os autores observaram diminuições das variáveis relacionadas ao peso corporal entre o grupo sibutramina e o placebo na semana 52. Em análise LOCF, os sujeitos tratados com sibutramina apresentaram redução, em média, de 4,5 kg (4,8% do peso corporal), enquanto aqueles do grupo placebo apresentaram diminuição de 0,4 kg (0,3% do peso), com $p \leq 0,05$. Observou-se, também, maior diminuição média da circunferência abdominal, de 5,3 cm, no grupo sibutramina, quando comparado à do grupo placebo, de 1,3 cm, $p \leq 0,05$. Os intervalos de confiança de 95% não foram relatados.

Além disso, para a análise LOCF, 62 sujeitos (42,8%) tiveram redução de peso no grupo sibutramina, comparados a 6 (8,3%) no grupo placebo, com $p \leq 0,05$; para os sujeitos que completaram o estudo, 45 (53,6%) no grupo sibutramina e 4 (11,1%) no grupo placebo atingiram esse desfecho, também com $p \leq 0,05$.

Na análise LOCF, 19 sujeitos (13,1%) no grupo sibutramina e 2 (2,8%) no grupo placebo tiveram redução de mais que 10% do peso corporal, com $p \leq 0,05$; os valores da análise para os que completaram o estudo foram 14 (16,7%) para o grupo sibutramina, com $p \leq 0,05$ e 2 (5,6%) para o placebo, sem valor de p relatado.

Foram observados, ainda, para análise LOCF, um aumento de 3,8 mmHg na pressão arterial sistólica em supino para o grupo sibutramina na semana 52 em relação à linha de base, e de 1,1 mmHg para o placebo, com $p = 0,0497$. Para a diastólica, houve aumento de 3,0 mmHg para o grupo sibutramina e diminuição de

0,1 mmHg para o placebo, com $p=0,004$. A frequência cardíaca aumentou em 5,7 batimentos por minuto no grupo sibutramina na semana 52 em relação à linha de base, enquanto no grupo placebo, diminuiu em 0,3 batimentos por minuto, $p < 0,001$.

Para os sujeitos que completaram os estudos, foi observado aumento na pressão arterial sistólica em supino de 4,3 mmHg no grupo sibutramina e de 1,4 mmHg no grupo placebo, sem valor de p relatado, além de aumento na diastólica de 3,3 mmHg no grupo sibutramina e diminuição de 0,1 mmHg no grupo placebo, com $p=0,004$. O grupo sibutramina apresentou aumento na frequência cardíaca de 5,6 batimentos por minuto e o grupo placebo não apresentou alteração nesse parâmetro, com $p < 0,001$.

Foram observadas diminuição nos níveis séricos de triglicérides, aumento nos níveis de HDL, diminuição nos níveis de LDL maiores para o grupo sibutramina que para o grupo placebo, de forma significativa, com $p \leq 0,05$. Valores de intervalo de confiança não foram apresentados. Para os demais parâmetros avaliados, não foi apresentado tratamento estatístico dos valores apresentados, não tendo sido observadas diferenças significativas entre os grupos para ácido úrico e glicemia.

Estudo 6

Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de 54 semanas de duração (HAUNER, 2004), cujo objetivo foi analisar se a administração de 15 mg de sibutramina ao dia resultaria em maior redução o peso corporal que placebo, ambos dados como adjuntos a um tratamento não-farmacológico padrão. Sujeitos foram recrutados em 33 clínicas na Alemanha, de outubro de 1997 a março de 1998.

Os critérios de inclusão englobavam idade entre 18 e 65 anos, um IMC entre 30 e 40 kg/m^2 , peso estável nos 3 meses anteriores ao início do estudo (± 2 kg), motivação e vontade de perder peso.

Sujeitos foram excluídos se apresentavam insuficiência renal (creatinina sérica > 2 mg/dL), hipercolesterolemia (colesterol total > 320 mg/dL), hipertensão arterial sistêmica não controlada (pressão arterial sistêmica > 160/95 mmHg média em três medidas independentes), diabetes mellitus tipo II, doença cardíaca coronariana, disritmia clinicamente significativa, doenças psiquiátricas, potencial de engravidar sem contracepção adequada ou uso de medicamentos que pudessem alterar o apetite.

Foram triados 389 sujeitos, dos quais 362 foram randomizados em razão 1:1 para receberem sibutramina 15 mg ou placebo. A população ITT foi constituída por 348 sujeitos, 174 em cada grupo.

Todos os sujeitos receberam aconselhamento individual relativo a dieta, por nutricionista, além de diversas palestras e sessões educacionais, relativas a alimentação e estilo de vida.

O desfecho primário foi a alteração do peso corporal entre a semana 54 e o início do estudo. Foi observada diminuição de peso média de 8,1 kg (IC95%: -9,2 a -6,9) para o grupo recebendo terapia com sibutramina e 5,1 kg (IC95%: -6,1 a -4,1) no grupo placebo. A diferença entre os grupos foi significativa, de 3,0 kg (IC95%: -1,4 a -4,6), $p < 0,01$.

No grupo sibutramina, 62,6% dos sujeitos apresentaram redução de mais que 5% do peso, em contraste com 41,4% no grupo placebo, com $p < 0,001$; e 40,8% apresentaram redução de mais que 10% do peso corporal no grupo sibutramina, comparados a 19% no grupo placebo, com $p < 0,001$.

Observou-se diferença na circunferência abdominal de - 8,5 cm (IC95%: -9,7 a -7,2) no grupo tratado com sibutramina, e - 6,0 cm (IC95%: -7,1 a -5,0) no grupo tratado com placebo. A alteração da razão cintura/quadril observada foi de -0,0024 (IC95%: -0,033 a -0,014) para o grupo sibutramina e de - 0,019 (IC95%: -0,027 a -0,012) no grupo placebo.

Estudo publicado em 2003 (MCNULTY, 2003), multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, com 12 meses de duração, cujo objetivo foi avaliar os efeitos da sibutramina (15 e 20 mg/dia) sobre o peso, controle metabólico e pressão arterial sistêmica em sujeitos obesos com diabetes tipo II, tratados com metformina.

Foram estudados 195 pacientes de centros no Reino Unido, Canadá, França e Bélgica.

Os critérios de inclusão compreenderam diabetes tipo II (com ausência de cetonúria, redução de peso rápida recente ou necessidade de tratamento com insulina), duração do diabetes maior que seis meses, $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$, duração do tratamento com metformina de 3 meses a 2 anos, glicemia em jejum de 126 a 270 mg/dL, idade entre 25 e 70 anos.

Os critérios de exclusão incluíam evidência de doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca ou acidente vascular cerebral correntes ou prévios, frequência cardíaca sentado > 100 bpm, pressão arterial diastólica de 95 mmHg, colesterol total em jejum > 140 mg/dL, triglicérides em jejum > 100 mg/dL, creatinina sérica $> 1,358$ mg/dL, enzimas hepáticas ou bilirrubina séricas excedendo duas vezes o limite superior da normal, alteração de peso maior que 3 kg nos 3 meses anteriores.

Foram alocados 68 sujeitos no grupo sibutramina 15 mg/dia, 62 no grupo sibutramina 20 mg/dia e 64 ao grupo placebo.

Os sujeitos do grupo sibutramina 15 mg/dia apresentaram alteração de peso corporal entre o início do estudo e o mês 12 de $-5,5 \pm 0,6$ kg; aqueles do grupo sibutramina 20 mg/dia, de $-8,0 \pm 0,9$ kg. A diferença entre os grupos sibutramina 15 mg/dia e placebo para este parâmetro foi de $-5,1 \pm 0,9$ kg (IC 95%: -7,0 a -3,3 kg) e, entre a sibutramina 20 mg/dia e placebo, foi de $-7,8 \pm 1,0$ (IC 95%: -9,7 a -5,9 kg), com $p < 0,001$.

Houve também diminuição significativa do IMC nos grupos que receberam sibutramina. Para o grupo sibutramina 15 mg, a diminuição foi de $-2,0 \pm 0,2 \text{ kg/m}^2$, com uma diferença em relação ao placebo de $-1,9 \pm 0,3$ (IC 95%: -2,6 a -1,2 kg/m^2),

$p < 0,001$. Para o grupo sibutramina 20 mg, a diminuição foi de $-2,9 \pm 0,3$, com uma diferença em relação ao placebo de $-2,9 \pm 0,3$ (IC 95%: $-3,6$ a $-2,2$ kg/m²), $p < 0,001$.

Não foram observadas alterações significativas entre as concentrações de HbA_{1c} nos três grupos, assim como ocorreu para a glicemia em jejum. Não se observaram alterações, também, nos níveis de colesterol total ou de LDL, porém os níveis de HDL aumentaram levemente, mas significativamente, em 3,8 mg/dL nos grupos tratados com sibutramina. Os níveis de triglicérides não sofreram modificações nos grupos placebo ou sibutramina 15 mg, mas sofreram diminuição significativa em 17,7 mg/dL no grupo sibutramina 20 mg.

O grupo sibutramina 15 mg apresentou aumento médio de $4,4 \pm 1,9$ mmHg na pressão arterial sistólica, sendo a diferença em relação com o grupo placebo de $4,6 \pm 2,2$ (IC 95%: 0,3 a 8,8 mmHg), e aumento médio de $3,3 \pm 1,1$ mmHg na pressão arterial diastólica, sendo a diferença em relação com o grupo placebo de $2,8 \pm 1,2$ mmHg (IC 95%: 0,4 a 5,3 mmHg). Com relação à frequência cardíaca, foi observado aumento de $5,1 \pm 1,5$ bpm para o grupo tratado com sibutramina 15 mg, sendo a diferença em relação ao placebo de $5,9 \pm 1,7$ (IC 95%: 2,5 a 9,4 bpm). Para o grupo tratado com sibutramina 20 mg, o aumento observado foi de $5,0 \pm 1,4$ bpm, sendo a diferença em relação ao placebo de $5,8 \pm 1,8$ (IC 95%: 2,3 a 9,3 bpm).

Estudo 8

Estudo publicado em 2004 (SANCHEZ-REYEZ, 2004), cujos autores avaliaram o efeito de 12 meses de tratamento com sibutramina sobre o peso corporal e o controle glicêmico em sujeitos hispânicos com diabetes tipo II em tratamento em monoterapia com glibenclamida.

Os sujeitos elegíveis eram adultos, com idades entre 24 e 65 anos, com sobrepeso ou obesidade (IMC maior que 27 kg/m²), com diabetes tipo II

estabilizada, com glicemia em jejum menor que 140 mg/dL e recebendo glibenclamida por, pelo menos, duas semanas.

Foram excluídos sujeitos com outras doenças endócrinas, hipertensão arterial sistêmica não-controlada (pressão arterial sistêmica maior que 140/90 mmHg), doença auto-imune, doença cardíaca isquêmica, arritmia ou psicose, além daqueles que requeriam tratamento com medicamentos com ação no sistema nervoso central, catárticos, reposição de hormônios tireoidianos ou diuréticos, além de mulheres grávidas ou lactantes.

O estudo foi randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com duração de 12 meses. Foi realizada triagem dos sujeitos do estudo em duas semanas. Tratamentos hipoglicemiantes prévios, nesse período, foram interrompidos e iniciada glibenclamida de 5 a 20 mg. Todos os participantes receberam aconselhamento dietético individualizado e foram acompanhados por nutricionistas e endocrinologistas.

Os parâmetros primários de eficácia estudados foram alteração do peso corporal, cintura e HbA_{1c}.

Inicialmente, foram considerados elegíveis 100 sujeitos, que iniciaram o tratamento com glibenclamida. Destes, 86 foram randomizados para receber sibutramina 10 mg (n = 44) ou placebo (n = 42) uma vez ao dia. Completaram o estudo 24 (54,5%) dos sujeitos alocados no grupo sibutramina e 23 (54,8%) dos alocados no grupo placebo.

Foram observados, para o grupo sibutramina, redução média (desvio-padrão; DP) de peso corporal de 73,9 (10,3) kg para 69,8 (10,6) kg entre a linha de base e o mês 12; diminuição do IMC de 29,9 (2,6) kg/m² para 28,2 (2,9) kg/m²; redução da medida da cintura de 94,9 (8,4) para 90,8 (8,4) cm e diminuição da glicemia em jejum de 140,4 (29,4) para 114,2 (32,0) mg/dL, todos com p<0,001. Não foram fornecidos os valores das diferenças entre os grupos de tratamento ou valores dos intervalos de confiança de 95% para estas na publicação.

Para o grupo placebo, observaram-se: redução média (desvio padrão) de peso corporal de 74,5 (10,3) kg para 73,1 (11,2) kg entre a linha de base e o mês 12; diminuição do IMC de 30,1 (2,5) kg/m² para 29,5 (2,9) kg/m²; redução da cintura de 94,4 (7,3) para 93,1 (8,3) cm, com $p < 0,05$, e diminuição da glicemia em jejum de 140,7 (25,2) para 123,9 (38,3) mg/dL, todos com $p < 0,001$.

Para HbA_{1c}, para o grupo sibutramina, os valores relatados pelos autores foram 8,9% (1,2) na linha de base, 8,3% (1,1) no mês 6 e 8,3% (1,2) no mês 12, com $p < 0,01$ para os meses 6 e 12. Para o grupo placebo, foram 9,0% (1,2) na linha de base, 9,0% (1,2) no mês 6 e 9,1% (1,3) no mês 12. Para os meses 6 e 12 a diferença entre os grupos sibutramina e placebo exibiu $p < 0,05$, mas os valores das diferenças ou intervalos de confiança não foram relatados.

Estudo 9

Estudo randomizado (KAUKUA, 2004), com objetivo de analisar os efeitos da sibutramina 15 mg versus placebo na qualidade de vida relacionada a saúde (*health-related quality of life – HRQL*) entre pacientes obesos com diabetes tipo II, tratados com dieta hipocalórica por 12 meses.

Foram incluídos sujeitos com IMC ≥ 28 kg/m², diabetes tipo II, com idades entre 25 e 70 anos. Os sujeitos eram elegíveis se apresentassem tratamento prévio somente por dieta, peso relativamente estável (alteração de peso nos 3 meses anteriores menor que 5 kg), ausência de nefropatia, retinopatia proliferativa, maculopatia exsudativa cetonúria ou peptídeo C em jejum $< 0,3$ mmol/L. Os critérios de exclusão incluíram doenças significativas, como hipertensão arterial sistêmica não controlada, insuficiência cardíaca congestiva descompensada, doença coronariana sintomática, insuficiência renal ou hepática.

Após um período de “run-in” cego, com placebo, de 2 semanas, com uma dieta hipocalórica (com déficit de 700 kcal diárias), os sujeitos elegíveis foram

randomizados para receberem 15 mg de sibutramina ao dia ou placebo, durante 12 meses. Durante esse período, a dieta hipocalórica foi continuada.

A análise ITT incluiu 232 sujeitos. Completaram o estudo 102 (92%) no grupo sibutramina e 108 (89%) no grupo placebo. Os sujeitos alocados no grupo sibutramina apresentaram redução de peso média de 7,1 kg (DP 7,3%) e, aqueles alocados no grupo placebo, de 2,6 kg (2,4%), com $p < 0,001$. Não foi observada alteração significativa no controle glicêmico em ambos os grupos durante o estudo. A alteração média da pressão arterial sistólica foi de 4,1 mmHg no grupo tratado com sibutramina e 3,6 mmHg no grupo placebo, com $p = 0,81$; a alteração da pressão arterial diastólica foi 1,7 mmHg e -0,2 mmHg para estes grupos, respectivamente, com $p = 0,06$. Observaram-se, ainda, para o grupo sibutramina, aumento na frequência cardíaca de 5,5 bpm e, no placebo, 1,3 bpm, com $p < 0,001$.

Com relação à qualidade de vida relacionada a saúde, foi utilizada a escala RAND-36, que cobre escalas separadas no parâmetro físico da qualidade de vida relacionada a saúde, como funcionalidade física, dor corporal, estado geral; no parâmetro mental, como saúde mental, funcionalidade emocional, vitalidade, funcionalidade social. Além disso, a escala inclui alteração no estado de saúde desde o ano anterior, de 5 pontos, desde *muito pior* até *muito melhor*. Os escores de funcionalidade física e alteração no estado de saúde melhoraram em ambos os grupos, sem diferenças significativas entre eles. Nenhuma das demais escalas apresentou alterações estatisticamente significativas ou diferenças entre os dois grupos do estudo.

Estudo 10

Estudo publicado em 2005 (MATHUS-VLIEGEN, 2005), cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança da sibutramina em combinação com uma dieta recomendada e um programa de exercícios na manutenção da redução de peso em sujeitos obesos

que apresentaram diminuição de peso com sucesso em uma dieta de calorias muito baixas em três meses.

Foram incluídos homens e mulheres com idades entre 18 e 65 anos, com IMC entre 30 e 45 kg/m², que não haviam utilizado nenhum medicamento para redução de peso nos 6 meses anteriores ou recebido tratamento cirúrgico para redução de peso.

Os critérios de exclusão compreendiam alteração de peso maior que 3 kg nos 3 meses anteriores, obesidade de origem endócrina, diabetes mellitus tipo I ou tipo II com utilização de medicamento hipoglicemiante, a não ser que estabilizado por, no mínimo, 6 meses, sujeitos com pressão arterial diastólica maior que 95 mmHg ou sistólica maior que 160 mmHg, sujeitos com frequência cardíaca maior que 100 batimentos/minuto sentados.

Os sujeitos elegíveis iniciaram um período de “*run-in*” de 3 meses, em que receberam dieta hipocalórica (480 kcal diárias). Aqueles que apresentaram redução de, no mínimo, 10% do seu peso corporal ao final desse período, entraram no período duplo-cego do estudo, de 18 meses, em que foram randomizados para receberem sibutramina 10 mg ou placebo, uma vez ao dia, antes do café da manhã; titulação da dose de sibutramina ou placebo 15 mg foi permitida para os sujeitos que, após 6 meses, apresentaram aumento de peso de mais de 3 kg com relação à linha de base.

Um total de 221 sujeitos entraram o período de “*run-in*”. Destes, 189 foram randomizados, 94 no grupo sibutramina e 95 no grupo placebo. Completaram o período duplo-cego 61 (65%) sujeitos do grupo sibutramina e 58 (61%) do grupo placebo. De acordo com os autores, uma proporção estatisticamente maior de sujeitos no grupo placebo teve a dose aumentada para 15 mg: 31/95 (33%) para o grupo placebo e 13/94 (14%) para o grupo sibutramina, $p=0,002$.

Ao final do estudo, a redução de peso média observada para a população ITT em (Média + DP) foi de 10,7 kg (± 7.5 kg) para o grupo sibutramina e de 8,5 kg ($\pm 8,1$ kg) para o grupo placebo. Para aqueles que completaram o estudo, observaram-

se reduções de 12,3 kg (\pm 7,6 kg) para o grupo tratado com sibutramina e de 7,9 kg (\pm 8,3 kg) para o grupo placebo.

Para os sujeitos tratados com placebo, foi observado aumento de peso, desde a linha de base até o final do estudo, de 6,7 kg, e, no grupo sibutramina, de 4,1 kg, com $p=0,008$. A diferença entre os grupos foi significativa ($p<0,008$).

Estudo 11

Estudo publicado em 2000 (JAMES, 2000), randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, de grupos paralelos, em que se analisou a capacidade de manutenção de redução de peso em mais longo prazo da sibutramina.

Os sujeitos elegíveis tinham idades entre 17 e 65 anos, com IMC entre 30 e 45 kg/m². Foram excluídos sujeitos obesos com alterações recentes no peso ou com certas doenças, como hipotireoidismo, síndrome de Cushing, diabetes mellitus, doenças neurológicas ou psicológicas significativas, como epilepsia, esquizofrenia ou depressão, ou desordens alimentares, como bulimia, além de insuficiência renal ou hepática, histórico de insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica, ataques isquêmicos transitórios ou hipertensão arterial sistêmica instável (pressão arterial diastólica persistentemente acima de 95 mmHg ou frequência cardíaca maior que 100 bpm), anormalidades significativas em eletrocardiogramas e sujeitos em terapia com medicamentos como anoréticos, beta-bloqueadores de uso oral, esteróides, preparações para tireóide, diuréticos para outras indicações que não hipertensão arterial sistêmica.

O estudo foi composto por um período de “run-in” aberto, de seis meses, em que os sujeitos tiveram dieta com déficit de 600 kcal e foram aconselhados a realizarem caminhada diária de 30 minutos, além de iniciarem terapia com sibutramina 10 mg diários. A dieta foi ajustada para manter déficit calórico de 600 kcal após 3 meses, com nova medida das taxas metabólicas ao repouso e níveis de atividade física, e novas medições foram realizadas também ao sexto mês. Aqueles que, ao final

desse período, apresentaram redução de mais que 2% do peso corporal com menos de 2 kg de aumento posterior de peso dos meses 4 ao 6 foram randomizados para a fase duplo-cega do estudo, de 18 meses de duração, para receberem sibutramina ou placebo, em uma proporção de 3:1. A dose de sibutramina ou placebo poderia ser titulada até 15 mg diários se ocorresse mais de 1kg de aumento de peso após o mês 6 e, caso aumentos maiores ocorressem, a dose poderia ser aumentada até 20 mg diários. Foram recrutados 605 sujeitos, 107 homens e 498 mulheres, dos quais 499 completaram a primeira fase do estudo e, destes, 467 foram randomizados.

Ao final do estudo, observou-se que os sujeitos em tratamento com sibutramina mantiveram, em média, o peso por mais um ano, com uma leve tendência a aumento de peso após esse período.

Nesse grupo, 204 sujeitos completaram o estudo e, destes, 89 (43%) mantiveram 80% ou mais da redução de peso original do período de “run-in”, enquanto, no grupo placebo, 9 dos 57 sujeitos (16%) atingiram esse desfecho, sendo a diferença entre os grupos (OR) de 4,64 (IC95%: 2,11 a 1,019), com $p < 0,001$. Para análise ITT, levando-se em conta a LOCF, atingiram esse desfecho 145 sujeitos do grupo sibutramina e 16 do placebo, com OR de 4,64 (IC95%: 2,59 a 8,28), com $p < 0,001$.

Destes 204 sujeitos que completaram o estudo, 142 (69%) mantiveram, pelo menos, 5% da redução de peso após 18 meses, 94 (46%) mantiveram redução de 10% do peso e 55 (27%) mantiveram a redução de peso inicial total.

Outros resultados observados foram: para análise PP, diminuição de peso média para o grupo sibutramina de 10,2 kg e, para o placebo, de 4,7 kg, com diferença de 5,5 kg (IC95%: 2,9 a 8,1 kg), com $p < 0,001$ e, para ITT, redução de peso média para o grupo sibutramina de 8,9 kg e, para o placebo, de 4,9 kg, com diferença de 4,0 kg (IC95%: 2,4 a 5,6 kg), com $p < 0,001$; diminuição média de 9,2 cm de cintura para população sibutramina PP e de 4,5 cm para o grupo placebo, com diferença de 4,7 cm (IC95%: 2,3 a 7,2 kg), com $p < 0,001$ e, para ITT, de 8,5 cm para o grupo sibutramina e 4,8 cm para o placebo, com diferença de 3,7 cm (IC95%: 2,0 a 5,4 kg), com $p < 0,001$; alteração média da razão cintura quadril de -1,2 para o grupo sibutramina pela análise PP, e de 0,8 para o grupo placebo, com diferença de -1,9

(IC95%: -3,5 a -0,4), com $p = 0,02$ e, para análise ITT, de -0,9 para o grupo sibutramina e 0,4 para o grupo placebo, com diferença de -1,3 (IC95%: -2,4 a -0,2), com $p = 0,02$.

Observaram-se, ainda, para a população PP, alteração média na pressão arterial sistólica de 0,1 mmHg para o grupo sibutramina e de -4,7 mmHg para o grupo placebo, com diferença de 4,8 mmHg (IC95%: 1,5 a 8,1 mmHg), com $p = 0,004$ e, para a população ITT, de 1,9 mmHg para o grupo sibutramina e -2,4 mmHg para o grupo placebo, com diferença de 4,3 mmHg (IC95%: 1,8 a 6,8mmHg), com $p = 0,004$.

Para alteração na pressão arterial diastólica, foram observadas, para população PP, 2,3 mmHg para o grupo sibutramina e -1,6mmHg para o placebo, com diferença de 3,9 mmHg (IC95%: 1,6 a 6,1 mmHg), com $p < 0,001$ e, para a população ITT, 3,4 mmHg para o grupo sibutramina, -0,5 mmHg para o grupo placebo, com diferença de 3,8 mmHg (IC95%: 2,1 a 5,6 mmHg), com $p < 0,001$.

A alteração média da frequência cardíaca observada foi, para a população PP, de 4,1 bpm para o grupo sibutramina e -1,9 bpm para o placebo, com diferença entre os grupos de 6,0 bpm (IC95%: 3,3 a 8,6 bpm), com $p < 0,001$, e, para a população ITT, de 4,6 bpm para o grupo sibutramina e 0,2 para o placebo, com diferença de 4,3 bpm (IC95%: 2,4 a 6,2 bpm), com $p < 0,001$.

Em geral, os resultados apresentados pelos estudos descritos foram consistentes com aqueles relatados pelas meta-análises descritas. Todos os estudos clínicos avaliados foram incluídos em, pelo menos, uma meta-análise.

Todas as meta-análises apresentaram, para o desfecho redução de peso corporal, uma diminuição menor que 5 kg. Assim como para os estudos clínicos relatados, os desfechos analisados estavam de acordo com os guias internacionais do FDA e EMEA.

Foi consenso entre os diferentes autores que há uma escassez de ensaios clínicos randomizados, controlados, com períodos de acompanhamento maiores que um ano, para agentes anti-obesidade.

Apesar de haver necessidade de mais estudos de longo prazo com tratamentos anti-obesidade, e, particularmente, com a sibutramina, principalmente no que diz respeito a desfechos como mortalidade, morbidade cardiovascular, há estudos na literatura que corroboram com a eficácia da utilização da sibutramina para tratamento da obesidade a longo-prazo. Esses dados estão limitados a dois anos

e. Reações adversas

- RAMs comuns ($\geq 5\%$):
 - Dor de cabeça
 - Boca seca
 - Anorexia
 - Constipação
 - Insônia
 - Ansiedade
 - Rinite
 - Faringite
 - Aumento do apetite
 - Dor lombar
 - Astenia
 - Náusea
 - Sudorese
 - Alterações do paladar

- Artralgia
- Nervosismo
- Dispepsia
- Sinusite
- Palpitação
- Aumento da pressão arterial
- Hipertensão
- Vasodilatação

Existem diversas notificações recebidas pela Anvisa e pelos detentores de registro de medicamentos, incluindo inefetividade terapêutica.

Destacam-se as reações dos Sistemas cérebro e cardiovasculares que representaram quase a metade das reações adversas.

Entretanto, existem notificações consideradas graves e potencialmente letais. Podemos citar taquicardia ventricular, parada cardiorrespiratória, transtornos cerebrovasculares e AVC hemorrágico.

Os efeitos cardiovasculares foram descritos por Birkenfeld e colaboradores (2002) que sugerem que esta reação adversa possa ser explicada por meio de interações periféricas e no sistema nervoso central. A ação central deve ser devido a ação tipo clonidina da sibutramina, atenuando o efeito estimulatório periférico. Além disso, seu estudo aponta para ação sobre o sistema nervoso simpático da sibutramina.

Florentin, Liberopoulos e Elisaf (2008) descrevem efeitos cardiovasculares da sibutramina e diversos outros, tais como efeitos psiquiátricos e hepatotoxicidade. Este último efeito também citado por Chounta e colaboradores (2005).

Com base nas evidências disponíveis, Padwal *et al* (2009) (apud CEBRIM, 2010) sugerem as seguintes ponderações antes de se prescrever a sibutramina:

- 1. A evidência disponível sobre segurança e eficácia ainda é limitada;*
- 2. A decisão de prescrever envolve uma análise cuidadosa dos riscos e benefícios. A quantidade média de massa corporal perdida é modesta e a maior parte dos pacientes permanecerá significativamente obesa ou com sobrepeso mesmo com o uso da sibutramina. O tratamento pode estar associado a efeitos adversos importantes, mas ainda não foi demonstrado benefício final sobre morbidade e mortalidade cardiovascular.*
- 3. Deve-se adotar objetivos de perda de massa corporal mínimos de 5% a 10%, pois mesmo modestos, oferecem algum benefício.*
- 4. Uma minoria dos pacientes (10% to 20%) alcança perda de massa corporal de pelo menos 10%. Como na maioria dos estudos a máxima perda de massa corporal foi alcançada após três a seis meses de uso da sibutramina, o tratamento deveria ser interrompido se não for observada significativa perda de massa corporal e/ou melhora em comorbidade neste prazo.*
- 5. O tratamento com sibutramina deve ser usado apenas em conjunto com mudanças de estilo de vida.*

Além disso, o uso da sibutramina foi associado à depressão e mania, incluindo ideação e tentativa de suicídio (AUST ADV DRUG REACTIONS BULL, 2006, MEHTA,2009; KLASCO, 2010 apud CEBRIM, 2010).

A Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia indicava em 2006 que a sibutramina mostrou-se mais eficaz do que o placebo na promoção de perda de peso, embora não existam evidências para determinar o perfil do risco-benefício da sibutramina além de dois anos de uso e na manutenção da perda de peso, embora esta tenha sido avaliada e apenas um estudo.

A sibutramina é considerada estimulante específico [S.6.b] pela Agência Mundial Anti-doping e por isso é um medicamento proibido no esporte.

f. Contra-Indicações

- Uso de outros agentes cardiopressores
 - p.ex: tioridazina
- Uso prolongado (acima de 1 ano)
- Pacientes que apresentem obesidade associada à existência, ou antecedentes pessoais, de doenças cardio e cerebrovasculares;
- Pacientes que apresentem Diabetes Mellitus tipo 2, com sobrepeso ou obesidade e associada a mais um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares;
- Uso concomitante de IMAOs ou anorexígenos
- Uso concomitante de outros ISRS
 - p.ex: fluoxetina, trazodona e escitalopram
- Anorexia nervosa e bulimia
- Pacientes menores que 16 anos
- Gravidez e lactação
- Obesidade por outras causas orgânicas
 - p.ex: hipotireoidismo não tratado
- Idosos
- Insuficiência renal
- Agentes serotoninérgicos
 - p.ex: clomipramina, sertralina, fluoxetina, aminorex, clorfentermina, pergolida e cabergolina

- Agentes simpatomiméticos
 - p.ex: adrenalina, norepinefrina, dopamina, metaraminol, fenilefrina, metoxamina, efedrina, mefentermina, dobutamina, isoproterenol, anfetamina e cloforex
- Inibidores CYP 3A4
 - p.ex: eritromicina, cetoconazol
- Uso concomitante de Álcool

g. Conclusão

Nos últimos anos foram realizados estudos de segurança em que se constataram riscos em nível cardio e cerebrovasculares, que podem colocar a vida dos usuários em risco. Além disso, o estudo SCOUT sugeriu que 70% dos sujeitos do estudo que estavam em uso de sibutramina não responderam ao tratamento, indicando possível alta taxa de inefetividade. Desta forma, a sibutramina apresenta relação benefício/risco desfavorável para sua utilização clínica como adjuvante no tratamento da obesidade.

Referências

Abraham E. Sacral agenesis with associated anomalies (caudal regression syndrome): autopsy case report. *Clin Orthop Relat Res* 1979; (145):168-71.

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

Abramson R, Garg M, Cioffari A, Rotman PA. Na evaluation of behavioral techniquesreinforced with na anorectic drug in a Double-blind weight loss study. *J Clin Psychiatry*. 1980;41(7): 234-7

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC no. 136, de 29 de maio de 2003. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=7914>
Acesso em: 15 fev 2011.

Alerta SNVS/Anvisa/Nuvig/Gfarm nº 01, de 28 de janeiro de 2010 - 28 de janeiro de 2010 Novas contra-indicações de uso da sibutramina: http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/posuso/farmacovigilancia/lut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwN_Dz8DA09_c19vrwAXAwMfc6B8JJK8gZmTs4Gnu6mfmWmgP1C5EQHdXvpR6Tn5SUB7wkE241brYYgmj8UmkLwBDuBooO_nkZ-bqh-pH2WO0xYvE_3lnNT0xORK_YLciMpgT103AAcAQpw!/dl3/d3/L0IDU0IKSWdra0EhlS9JTIBQUlpQ2dBek15cUEhL1ICSIAXtkMxTktfMjd3ISEvN19DR0FINDdMMDBPSE4wMEIPN01LSIBEMDBKNg!!/?WCM_PORTLET=PC_7_CGAH47L00OHN00IO7MKJPD00J6_WCM&WCM_GLOBAL_CONTEXT=/wps/wcm/connect/anvisa/anvisa/pos+comercializacao+pos+uso/farmacovigilancia/alertas+por+regiao+geografica/nacionais/01_farm_nac_2010/20100128+0001 (acesso em 19 de novembro de 2010).

Altschuler S, Conte A, Sebok M, Marlin RL, Winick C. Three controlled trials of weight loss with phenylpropanolamine. *Int J Obes*. 1982;6:549-56

Andelman MB, Jones C, Nathan S. Treatment of obesity in underprivileged adolescents. Comparison of diethylpropion hydrochloride with placebo in a double-blind study. *Clin Ped*. 1967;6(6):327-30

Anvisa alerta sobre riscos no uso de anorexígenos. 2005 <http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2005/030305.htm> (acesso em 18/11/2010)

Apfelbaum M, Vague P, Ziegler O, Hanotin C, Thomas F, Leutenegger E. Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie-diet: a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine. *Am J Med*. 1999;106(2):179-84

Aronson J K ed. *Meyler's Side Effects of Drugs*. The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. Fifteenth edition Volume 1. Elsevier; 2006. p 242.

Artenburn D, Noël PH. Extracts from "Clinical Evidence": obesity. *BMJ* 2001;322:1406-9

Arterburn DE, Crane PK, Veenstra DL. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss. A systematic review. *Arch Intern Med*.2004;164(9):994-1003

Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO). Diretrizes Brasileiras de Obesidade. Disponível em: http://www.abeso.org.br/pdf/diretrizes_brasileiras_obesidade_2009_2010_1.pdf
Acesso em: 15 fev 2011

Atkinson RL et al. Treatment of obesity: comparison of physician and nonphysician therapists using placebo and anorectic drugs in a double-blind trial. *Int J Obes*. 1977;1:113-20

Attie Jr, Medeiros-Neto GA. Administração de femproporex sob forma duplamente cega a pacientes com obesidade exógena. Análise de resultados terapêuticos e efeitos no metabolismo lipídico. *A Folha Médica*. 1972; 64(4):705-714

Bandisode MS, Boshell BR. Double-blind evaluation of mazindol (42-548) in obese diabetics. *Curr Ther Res*. 1975;18(6):816-24

Beckett A H, Shenoy E V, and Salmon J A, The influence of replacement of the N-ethyl group by the cyanoethyl group on the absorption, distribution and metabolism of (plus or minus)-ethylamphetamine in man. *J. Pharm. Pharmacol*. 24: 194–202 (1972).

Bell R R, Crookham S B, Dunn W A, Grates K M e Reiber T M. A Contemporaneous Finding of Fenproporex in a Polydrug Suicide. *J Analyt Toxicol* 2001; 25: 652-656.

Bertol V, Ara J R, Oliveros A, and Gutierrez A I. Subarachnoid hemorrhage caused by fenproporex consumption (in Spanish). *Neurologia* 1991; 6:268–269

Boileau PA. Control of weight gain during pregnancy: use of diethylpropione hydrochloride. *Appl Ther* 1968;10(11):763-5

Bolding OT. A Double-blind evaluation of tenuate dospan in overweight patients from a private gynecologic practice. *J Med Assoc State of Alabama* 1968;38:209-12

Bolding OT. Diethylpropion hydrochloride: an effective appetite suppressant. *Curr Ther Res*. 1974; 16(1):40-8

BRASIL. Lei nº 8080, de 19 de setembro de 1990.

Bray G A. A Concise Review on the Therapeutics of Obesity. *Nutrition* 2000; 16(10):953-960.

Bray GA, Greenway FL. Current and potential drugs for treatment of obesity. *Endocrine Reviews* 1999;20(6):805-875

Bray GA. Drug treatment of obesity. *Rev Endocr Metab Dis.* 2001;2:403-18

Bridgman J F, Buckler J M H. Drug-induced gynaecomasia. *BMJ* 1974; 3(5929):520-521.

Brooke D, Kerwin R, Lloyd K. Diethylpropion Hydrochloride-Induced Psychosis. *Br J Psychiatry* 1988;152: 572-3.

Bula do medicamento Reductil® (cloridrato de sibutramina monoidratado) da empresa Abbott Laboratórios do Brasil Ltda: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[25274-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[25274-1-0].PDF)

Campagnoli M. Ensayo clínico con un nuevo anorexígeno no anfetamínico. *Rev Iber Endocr.* 1976;137:463-83

Campos, FL. Tratamento de la obesidad com um nuevo fármaco lipolítico y anorexígeno: el fenpropórex. *Rev Esp Enf Ap Digest.* 1971;XXXIV (1):91-8

Carney DE, Tweddell ED. Double blind evaluation of long acting diethylpropion hydrochloride in obese patients from a general practice. *Med J Aust.* 1975; 1:13-15

Carney M W, Harris M. Psychiatric disorder and diethylpropion hydrochloride. *Practitioner* 1979; 223 (1336):549-52.

Carney M W. Diethylpropion and psychosis. *Br J Psychiatry* 1988;152 (1):146-7.

CEBRIM (Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos). Riscos do uso da sibutramina. Nota técnica nº 01 / 2010. 01 de fevereiro de 2010. Conselho Federal de Farmácia. Elaborado por Emília Vitória da Silva, Rogério Hoefler e Carlos Cezar Flores Vidotti.

Cercato C et al. 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.* 2009;33:857-65

Cession-Fossion, A. Some pharmacological properties of fenproporex in rats (in French). *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1970;187:192–198

Chasin, A A M e Silva E S. Estimulantes do Sistema Nervoso Central. In: OGA, S. *Fundamentos de Toxicologia.*, 2.ed. São Paulo: Atheneu, 2003. p.239-257.

Chounta A, Tsiodras S, Zouridakis S, Doumas M, Giamarellou H. Sibutramine use associated with reversible hepatotoxicity. *Ann Inter Med* 2005;143(10):763-4.

Cody J T and Valtier S. Detection of amphetamine following administration of fenproporex. *J. Anal. Toxicol.* 1996; 20:425–431

Coutts R T, Nazarali A J, Baker G. B, Pasuto F M. Metabolism and disposition of N-(2-cyanoethyl) amphetamine (fenproporex) and amphetamine: study in a rat brain. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1985;64:724-728

da Silva C J; dos Santos J E; Satie Takahashi C. An evaluation of the genotoxic and cytotoxic effects of the anti-obesity drugs sibutramine and femproporex. *Hum Exp Toxicol* 2010; 29(3) :187-97.

da Silva E V. Análise das informações sobre o tratamento farmacológico da obesidade disponibilizadas em sítios da Internet, no Brasil [manuscrito] / Emília Vitória da Silva. – 2009. 127 f.: il. *Tese (doutorado)* – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, 2009. “Orientação: Profa. Dra. Lia Lusitana Cardozo de Castro, Faculdade de Ciências da Saúde.”

Dahms WT, Molitch ME, Bray GA, Greenway FL, Atkinson RL and Hamilton K. Treatment of obesity: cost-benefit assessment of behavioral therapy, placebo and two anorectic drugs. *Am J Clin Nutr.* 1978;31:774-8

de la Torre R; Badia R; Gonzàlez G; García M; Pretel M J; Farré M; Segura J. Cross-reactivity of stimulants found in sports drug testing by two fluorescence polarization immunoassays. *J Anal Toxicol*, 1996 20(3) pags. 165-70.

Defelice EA, Chaykin, LB, Cohen AC. Double-blind clinical evaluation of mazindol, dextroamphetamine and placebo in treatment of exogenous obesity. *Curr Ther Res Clin Exp* 1973;15(7):358-66

Deng Z, Morse J H, Slager S L et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in boné morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 737-744.

DeRamos EC. The use of diethylpropion in the treatment of obesity. *Br J Clin Pract.* 1964;18:210-211.

Deveaugh-Geiss J; Pandurangi A. Confusional paranoid psychosis after withdrawal from sympathomimetic amines: two case reports. *Am J Psychiatry* 1982;139(9):1190-1.

Di Sacco G. Amfepramone does not cause primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 790–792.

Doleček R. Endocrine studies with mazindol in obese patients. *Pharmatherapeutica.* 1980; 2(5):309-16

Drugdex[®] System [Base de dados da internet] Greenwood Village, Colo:Thompson Reuters (Healthcare) Inc. Atualizado periodicamente.

Dykes M H . Evaluation of three anorexiant. Clortermine hydrochloride (voranil), fenfluramine hydrochloride (pondimin), and mazindol (sanorex). *JAMA* 1974; 230(2):270-2.

Elliot BJ. A Double-blind controlled study of the use of diethylpropion hydrochloride (Tenuate) in obese patients in a rural practice. *N Z Med J.* 1978; 88(622):321-2.

European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisation for sibutramine. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/sibutramine/3940810en.pdf>. Acesso em: 15 fev 2011

Enzi G, Baritussio A, Marchiori E, Crepaldi G. Short-term and long-term clinical evaluation of a non-amphetaminic anorexiant (Mazindol) in the treatment of obesity. *J Int Med Res.* 1976;4:305-18

Evans R W, Daroff R B. Expert opinion: monocular visual aura with headache: retinal migraine? *Headache*, 2000; 40(7):603-4.

Evanselista I. Management of the overweight patients with cardiovascular disease: Double-blind evaluation of na anorectic drug, diethylpropion hydrochloride. *Curr Ther Res.* 1968;10(5):217-22

Meridia (sibutramine hydrochloride): Follow-Up to an Early Communication about an Ongoing Safety Review. FDA. Disponível em: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicinalProducts/ucm198221.htm> Acesso em: 15 fev 2011

Florentin M, Liberopoulos E N and Elisaf M S. Sibutramine-associated adverse effects: a practical guide for its safe use. *Obesity reviews* 2008; 9:378–387

Follows OJ. A comparative Trial of fenfluramine and diethylpropion in obese, hypertensive patients. *Br J Clin Pract.* 1971;25(5):236-8

Fookes B H. Schizophrenia-like reaction to diethylpropion. *Lancet* 1976; 2 (7996):1206.

Gilbert S, Garrow JS. A prospective controlled Trial of outpatient treatment for obesity. *Hum Clin Nutr.* 1983;37(1):21-9.

Glazer G. Long-term pharmacotherapy of Obesity 2000. *Arch Intern Med.* 2001;161:1814-24

Golden R N. Diethylpropion, bupropion, and psychoses. *Br J Psychiatry* 1988; 153:265-6.

Goldstein DJ, Potvin JH. Long-term weight loss: the effect of pharmacologic agents. *Am J Clin Nutr.* 1994;60:647-57

Guazzelli R, Piazzini M, Conti C, Papi L, Strazzulla G, Matassi L. Impiego clinico del mazindolo nel trattamento dell'obesità essenziale. *Clin Ter* 1987; 120: 385-91

Haddock CK, Poston WSC, Dill PL, Foreyt JP, Ericsson M. Pharmacotherapy for obesity: a quantitative analysis of four decades of published randomized clinical trials. *Int J Obes* 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.

Halpern A, Mancini MC. Treatment of obesity: an update on anti-obesity medications. *Obes Rev.* 2003;4:25-42

Haugen HN. Double-blind cross-over study of a new appetite suppressant AN-448. *Europ J Clin Pharmacol.* 1975;8:71-4

Hauer H, Meier M, Wendland G, Kurscheid T, Lauterbach K, SAT Study Group. Weight reduction by sibutramine in obese subjects in primary care medicine: the S.A.T. study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004;112(4):201-207.

Heber KR. Double-blind trial of mazindol in overweight patients *Med J Aust.* 1975; 2:566-7

Hendy M S. Mazindol-induced lithium toxicity. *Br Med J.* 1980; 280(6215): 684–685.

Hernandez A V e Saavedra M A. Tratamiento a corto plazo de la obesidad: comparacion entre anorexigeno y modificacion conductual. *Rev. Méd. Chile* 1984;112: 132-138

Hoffman B B, Lefkowitz R F. Catecolaminas, drogas simpaticomiméticas e antagonistas dos receptores adrenérgicos. In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; MOLINOFF, P. B.; RUDDON, R. W.; GILMAN, A. G., ed., *Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica.* 9 ed., New York: McGraw Hill, 1996. p. 146-182.

Hoffman B F. Diet pill psychosis. *CMAJ* 1977;116:353-355.

Holmstrand J, Jonsson J. Subjective effects of two anorexigenic agents – fenfluramine and AN488 in normal subjects. *Post Med J.* 1975; 51(Suppl1):183-6.

Horie N C, Cercato C, Mancini M C and Halpern A. Long-Term Pharmacotherapy for Obesity in Elderly Patients: A Retrospective Evaluation of Medical Records from a Specialized Obesity Outpatient Clinic. *Drugs Aging* 2010; 27 (6): 497-506.

Horvath K, Jeitler K, Siering U, Stich AK, Skipka G, Gratzner TW e cols. Long-term effects of weight-reducing interventions in hypertensive patients. Systematic review and meta-analysis. *Arch Int Med.* 2008;168(6):571-580

Inoue S e cols. Clinical and basic aspects of an anorexiant, mazindol, as an antiobesity agent in Japan. *Am J Clin Nutr.*1992;55:199S-202S

Inoue S. Clinical studies with mazindol. *Obesity research* 1995;3(suppl 4):519S

Ioannides-Demos LL, Piccenna L, McNeil JJ. Pharmacotherapies for obesity: past, current and future therapies. *J Obes.* 2011; 2011:179674.

Ioannides-Demos LL, Proietto J, McNeil JJ. Pharmacotherapy for obesity. *Drugs.* 2005;65(10):1391-1418

James WP; Caterson ID; Coutinho W; Finer N; Van Gaal LF; Maggioni AP; Torp-Pedersen C; Sharma AM; Shepherd GM; Rode RA; Renz CL. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects - [NEJM](#) 2010; 363(10): 905-17

James WPT, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rössner S e cols. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *Lancet.* 2000;356(9248):2119-25.

Jasinski DR, Nutt JG, Griffith JD. Effects of diethylpropion and d-amphetamine after subcutaneous and oral administration. *Clin Pharmacol Therap.* 1974;16(4):645-52

Jonderko K, Kucio C. Extra-anorectic actions of mazindol. *Israel J Med Sci.* 1989;25(1):20-4

Jones H S. Dietilpropion dependence. *Med J Aust* 1968;1(7):267.

Kaukua JK, Pekkarinen TA, Rissanen AM. Health-related quality of life in a randomized placebo-controlled trial of sibutramine in obese patients with type II diabetes. *Int J Obes.* 2004;28(4):600-605.

Khan S A, Spiegel D A, Jobe P C. Psychotomimetic effects of anorectic drugs. *Am Fam Physician* 1987;36 (2):107-12

Kornhaber A. Obesity-depression: clinical evaluation with a new anorexigenic agent. *Psychosomatics.* 1973;14(3):162-7.

Kraemer T, Theis G A, Weber A A and Maurer H H. Studies on the metabolism and toxicological detection of the amphetamine-like anorectic fenproporex in human urine by gas chromatography–mass spectrometry and fluorescence polarization immunoassay. *J. Chromatogr.*2000;B738:107–118

Little J D, Romans S E. Psychosis following readministration of diethylpropion: a possible role for kindling? *International Clinical Psychopharmacology* 1993; 8 (1): 67-70.

Machado ACC et al. Avaliação da associação terapêutica medicamentosa e a terapia cognitivo-comportamental no tratamento da obesidade. *RBM Rev Bras Med* 2002;59(1/2):47-53

Machado R D, Pauciulo M W, Thomson J R et al. BMPR2 haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for primary pulmonary hypertension. *Am J Hum Genet* 2001;68:92-102.

Maclay WP, Wallace MG. A multi-centre general practice trial of mazindol in the treatment of obesity. *Practitioner*. 1977;218(1305):431-4

Macleane Baird I, Howard NA. A double-blind trial of mazindol using a very low calorie formula diet. *Int J Obes*. 1977;1:271-8

Malchow-Möller A et al. Ephedrine as an anorectic: the story of the 'Elsinore pill'. *Int J Obes*. 1981;5:183-7

Mariz, S R. Aspectos toxicológicos do femproporex. *Rev. Bras. Toxicol* 2004;17(1):39-47

Sweetman S, ed. *Martindale: The Complete Drug Reference* . [Base de dados da internet]. London : Pharmaceutical Press. Electronic version, Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Atualizado periodicamente.

Mathus-Vliegen EMH. Long-term maintenance of weight loss with sibutramine in a GP setting following a specialist guided very-low-calorie-diet: a double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *Eur J Clin Nutr*. 2005; 59(Suppl1): S31-S39.

McEwen J, Meyboom R H B. Testicular pain caused by mazindol. *BMJ* 1983;287(10):1763-1764

McKay RHG et al. Long-term use of diethylpropion in obesity. *Curr Med Res Opin*. 1973; 1(8):489-93.

McMahon FG, Fujioka K, Singh BN, Mendel CM, Rowe E, Rolston K e cols. 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(14):2185-91.

McMahon FG, Weinstein SP, Rowe E, Ernst KR, Johnson F, Fujioka K e cols. Sibutramine is safe and effective for weight loss in obese patients whose hypertension is well controlled with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Hum Hypertens*. 2002;16(1):5-11.

McNulty SJ, Ur E, Williams G. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. *Diab Care*. 2003;26(1):125-31.

McQuarrie H. Clinical assessment of the use of an anorectic drug in a total weight reduction program. *Curr Ther Res*.1975;17(5):437-43

Mehta DK, (ed.). British National Formulary - BNF. 58th ed. London: BMJ Publishing Group RPS

Mehta N B. The chemistry of bupropion. *Journal of clinical Psychiatry* 1983; 44:56-59.

Mies R. Wirkung von diät, mazindol und placebo bei alimentärer adipositas. *Med Klin* 1976;71(46):2013-16. [abstract]

Milne, J R, Ward D, Spurrell R A J & Camm A J. The long QT syndrome: effect of drugs and left stellate ganglion block. [Am Heart J](#). 1982;104(2 Pt 1):194-8.

Moreira C Q, Faria M J, Baroneza J E, Oliveira R J, Moreira E G. Developmental exposure to fenproporex: reproductive and morphological evaluation. *Hum Exp Toxicol* 2005;24(8):397-402.

Moreira C Q, Faria M J, Moreira E G. Behavioral neurotoxicity in adolescent and adult mice exposed to fenproporex during pregnancy. *Human Exper Toxicol* 2005; 24: 403–408.

Mortes JN. Contribuição al estudio de um nuevo fármaco lipolítico anorexígeno: el fenproporex. *Folia Clinica Internacional*. 1973; 23(2):134-51

Murphy JE, Crowder D. A comparison of mazindol (Teronac) with diethylpropion in the treatment of exogenous obesity. *J Int Med Res*. 1975; 3:202

Musshoff F. Illegal or legitimate use? Precursor compounds to amphetamine and methamphetamine. *Drug Metab Rev* 2000; 32(1):15-44.

Nadvorny S, Wannmacher L. *Fármacos em obesidade*. In: *Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A, 2004. p. 889.

Nappo S A, Carlini E A. Revisão: Medicamentos anorexígenos. Infarma, Brasília V.2 Setembro/Outubro 1993, p. 221

National Library of Medicine's TOXNET system. **Micromedex Healthcare Series**, may 2006.

Nazarali A J, Baker G B, Coutts R T, and Pasutto F M. Amphetamine in rat brain after intraperitoneal injection of N-alkylated analogues. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 1983; 7:813–816

Noble RE. A controlled study of a weight reduction regimen. *Curr Therap Res.* 1971;13(11):685-91

Nolan GR. Use of an anorexic drug in a total weight reduction program in private practice. *Curr Ther Res.* 1975;18(2):332-7

O'Keefe J C, Butrous G S, Dymond D S, Littlejohns P, Peters N and Banin S O. Ventricular arrhythmias complicating weight reduction therapy in a patient with a prolonged QT interval. *Postgrad Med J* 1985;61:419-421.

Oury P, Duché G. Étude de l'action lipolytique du fenproporex dans l'obésité par la mesure du pli cutané. *Therapeutique.* 1970;46(50):551-5

Padwal R, Li SK, Lau DCW. Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27(12):1437-46.

Padwal RS, Rucker D, Li SK, Curioni C, Lau DCW. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library Issue 3, Art. No. CD004094. DOI: 10.1002/14651858.CD004094.pub4. Acessado em 26.01.2010.

PANAMERICAN HEALTH ORGANIZATION (OPAS). Developing health technology assesment in Latin America and Caribbean, 1998. 46 p.

Paro A H, Aizenstein M L, DeLucia R, Planeta C S. Exposição repetida à cafeína aumenta a atividade locomotora. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* 2008; 44(3):427-424.

Pélissier-Alicot A L; Piercecchi-Marti M D; Bartoli C; Kuhlmann E; Coiffait P E; Sanvoisin A; Giocanti D; Léonetti G. Abusive prescription of psychostimulants: a study of two cases. *J Forensic Sci* 2006; 51(2):407-10.

Perlstein IB. Diethylpropion in the clinical management of Obese Patients. *Appl Ther.* 1962 Dec;4:1110-25 passim.

Petursson H. Diethylpropion and paranoid psychosis. *Aust N Z J of Psych* 1979; 13 (1):67-8.

Planeta C S, DeLucia R. Involvement of dopamine receptors in diethylpropion-induced conditioning place preference. *Braz J Med Biol Res* 1998;31:561-564.

Medicines Complete. 2009. Disponível em: <http://www.medicinescomplete.com>. Acessado em: 29.01.2010.

Quaade F, Hyldstrup L, Andersen T. The Copenhagen PRODI project: preliminary results. *Int J Obes.* 1981;5:263-6

Rath R, Vondra K, Bass A, Kujalova V, Wenkeova J. The effect of mazindol on metabolic and regulatory changes in obese women during weight reduction. *Int J Obesity* 1979; 3:133-40

Riche WH, Csima A. A long-acting appetite suppressant drug studied for 24 weeks in both continuous and sequential administration. *Canad Med Ass J*. 1967;97:1016-20

Rihmer Z, Révai K, Arató M, Perényi A. Two case reports of mazindol-induced depression. *Am J Psychiatry*, 1984;141(11):1497-8.

Riviere J. Place of anorexigens in the treatment of obesity. Study of a new drug (in French). *Cah. Coll. Med. Hop*. 1968; 9: 591–596

Rodrigues A M, Radominski R B, Suplicy H L, Almeida S M, Niclewicz P A, Boguszewski C L. The cerebrospinal fluid/serum leptin ratio during pharmacological therapy for obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87(4):1621-1626.

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

Russek HI. Control of obesity in patients with angina pectoris: a double-blind study with diethylpropion hydrochloride. *Am J Med Sci*. 1966; 251(4): 461-4

Safta L, Cuparencu B, Sirbu A & Secareaneanu AL. Experimental observations on the effect of amphetamine on the behavior, locomotion, pentylenetetrazol seizures and electroencephalogram. *Psychopharmacology* 1976; 50: 165-169.

Samanin R, Garattini S. Neurochemical mechanism of action of anorectic drugs. *Pharmacol Toxicol* 1993; 73: 63–68.

Sanchez-Reyes L, Fanghanel G, Yamamoto J, Martinez-Rivas L, Campos-Franco E, Berber A. Use of sibutramine in overweight adult hispanic patients with type 2 diabetes mellitus: a 12-month, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther*. 2004;26(9): 1427-35.

Self D W, Nestler EJ. Molecular mechanisms of drug reinforcement and addiction. *Ann Rev Neurosci* 1995; 18: 463-495.

Self D W, Stein L. Receptor subtypes in opioid and stimulant reward. *Pharmacol Toxicol* 1992; 70: 87-94.

Shiraishi T. Effects of the non-amphetaminergic anorexant, mazindol, on neuronal activity and hypothalamic control of gastric acid secretion in rats. *Int J Obes* 1985; 9: 285-297.

Shiraishi T. Mazindol effects on the salivary and gastric acid secretory mechanisms. *Folia Pharmacol Japon* 1984; 83: 159-72 (in Japanese).

Sibutramine: four years experience. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2006; 25(3): 11.

Silman A J and Hochberg M C. Occupational and environmental influences on scleroderma. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 1996;22:737–749

Silverman M; Okun R. The use of an appetite suppressant (diethylpropion hydrochloride) during pregnancy. *Curr Ther Res* 1971;13(10):648-53

Silverstone JT, Solomon T. The long-term management of obesity in general practice. *Br J Clin Pract.* 1965;19:395-398.

Silverstone J T. Slimming and Sleep. *Br Med J.* 1968 April 20; 2(5598): 175.

Silverstone JT; Cooper RM; Begg RR. A comparative trial of fenfluramine and diethylpropion in obesity. *Br J Clin Pract* 1970; 24(10):423-5

Silverstone T. Intermittent treatment with anorectic drugs. *Practitioner.* 1974;213(1274):245-52.

Simonneau G, Fartoukh M, Sitbon O, Humbert M, Jagot J L, and Herve P. Primary pulmonary hypertension associated with the use of fenfluramine derivatives. *Chest* '998;114:195S–199S

Slama G, Selmi A, Hautecouverture M, Tchobroutsky G. Double blind clinical trial of mazindol on weight loss blood glucose, plasma insulin and serum lipids in overweight diabetic patients. *Diab Metab (Paris).* 1978; 4: 193-199

Smith IG, Goulder MA. Randomized placebo-controlled trial of long-term treatment with sibutramine in mild to moderate obesity. *J Fam Pract.* 2001; 50(6): 505-12.

Smith RG et al. Double-blind evaluation of mazindol in refractory obesity. *BMJ.* 1975; 3(5978):284

Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. 17 de abril de 2006. Disponível em http://www.projetoDiretrizes.org.br/4_volume/23-ObesidadeTratamento.pdf (Acessado em 09 de fevereiro de 2011).

Soulairac A. Etude electroencephalographique et statokinesimetrique du perphoxene chez l'homme. *Therapeutique.* 1971; 47: 365-9.

Stahl K A, Imperiale T F. An overview of the efficacy and safety of fenfluramine and mazindol in the treatment of obesity. *Arch Fam Med* 1993;2(10):1033-8.

Tamimi NAM, Ellis P. Drug development: from concept to marketing. *Nephron Clin Pract.* 2009;113:c125-c131

The International PPH Consortium. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF- β receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2000; 26: 81-84.

Thomas S H L, Butt A Y, Corris P A, Egan J J, Higenbottam T W, Madden B P, Waller P C. Appetite suppressants and primary pulmonary hypertension in the United Kingdom. *Br Heart J* 1995;74:660-663

Thorpe PC, Isaac PF. A controlled Trial of mazindol (Sanjorex®, Teronac®) in the management of the obese rheumatic patients. *Curr Ther Res.* 1975;17(2):149-55

Tognoni G, Morselli P L, and Garattini S. Amphetamine concentrations in rat brain and human urine after fenproporex administration. *Eur. J. Pharmacol.*, 20, 125–126 (1972).

Utrilla, P. Aspectos farmacológicos de las anfetaminas. *As. Pharmaceutica.* 2000;41(1):67-77

Valle-Jones JC, Brodie NH, O'Hara H, O'Hara J, McGhie RL. A comparative study of phentermine and diethylpropion in the treatment of obese patients in general practice. *Pharmaterapeutica.* 1983;3(5):300-4

van Puijenbroek E P; Meyboom R H. Semen-like urethral discharge during the use of mazindol. *Int J Eat Disord* 1998; 24(1):111-3.

Village, Colorado, USA. Acessado em: <http://www.portaldapesquisa.com.br>. Acessado em 26.01.2010.

WADA (World Anti-doping Agency). The World Anti-Doping Code. THE 2010 PROHIBITED LIST INTERNATIONAL. 2010, 9 p. Disponível em http://www.wada-ama.org/Documents/World_Anti-Doping_Program/WADP-Prohibited-list/WADA_Prohibited_List_2010_EN.pdf (Acessado em 08 de fevereiro de 2011)

WADA (World Anti-doping Agency). The World Anti-Doping Code. THE 2010 PROHIBITED LIST INTERNATIONAL. 2010, 9 p. Disponível em http://www.wada-ama.org/Documents/World_Anti-Doping_Program/WADP-Prohibited-list/WADA_Prohibited_List_2010_EN.pdf (Acessado em 08 de fevereiro de 2011)

WADA (World Anti-doping Agency). The World Anti-Doping Code. THE 2010 PROHIBITED LIST INTERNATIONAL. 2010, 9 p. Disponível em http://www.wada-ama.org/Documents/World_Anti-Doping_Program/WADP-Prohibited-list/WADA_Prohibited_List_2010_EN.pdf (Acessado em 08 de fevereiro de 2011)

WADA (World Anti-doping Agency). The World Anti-Doping Code. THE 2010 PROHIBITED LIST INTERNATIONAL. 2010, 9 p. Disponível em http://www.wada-ama.org/Documents/World_Anti-Doping_Program/WADP-Prohibited-list/WADA_Prohibited_List_2010_EN.pdf (Acessado em 08 de fevereiro de 2011)

Walker BR, Ballard IM, Gold JÁ. A multicentre study comparing mazindol and placebo in obese patients. *J Int Med Res.* 1977;5:85-90

Wallace AG. An 448 Sandoz (mazindol) in the treatment of obesity. *Med J Aust.* 1976;1:343-5

Warenbourg H, Jaillard J. Experimentation clinique du fenproporex dans lè traitement dès obesities. A propôs de 40 observations. *Lille Med.* 1968;13(3)Suppl:273-6

Whitlock F A, Nadorfi M I. Diethylpropion and psychosis. *Med J Aust* 1970; 2(23):1097.

WHO Pharmaceuticals Newsletter 1999, No. 09&12
1999; 30 pages. Disponível em
<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2266e/1.2.html#Js2266e.1.2> (Acessado em 08 de fevereiro de 2011).

WHO, 2007 - The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response
http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0010/74746/E90711.pdf (acesso em 19 de novembro de 2010).

Williams J. Trial of long-acting preparation of diethylpropion in obese diabetics. *Practitioner.* 1968;200:411-14

Wirth A, Krause J. Long-term weight loss with sibutramine: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;286(11):1331-39.

Woodhouse SP, Nye ER, Anderson K, Rawlings J. A double-blind controlled trial of a new anorectic agent AN 448. *N Z Med J.* 1975;81:546-9

Yoshida T et al. Usefulness of mazindol in combined diet therapy consisting of a low-calorie diet and optifast in severely obese women. *Int J Clin Pharm Res.* 1994;15(4):125-32

Zaragoza R M, López M L P, Villanueva S L, Ortíz R A, Villanueva G L. Eficacia y seguridad de dos formulaciones de fenproporex de liberación lenta como tratamiento de obesidad. *Rev Mex Cardiol* 2005; 16 (4): 146-154.