

**Termo de Referência**  
**Painel Técnico Internacional sobre Eficácia e Segurança dos**  
**Medicamentos Inibidores de Apetite**  
**14/06/2011**

**1. Introdução:**

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária, que tem o dever junto à sociedade de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e, em se tratando de medicamentos, tem a incumbência de rever periodicamente aqueles disponíveis no mercado a fim de disponibilizar produtos com perfil de segurança e eficácia favoráveis.

Como desdobramento das discussões promovidas por esta agência acerca da eficácia e segurança dos medicamentos inibidores do apetite e considerando que houve discordâncias em pontos cruciais deste tema entre a ANVISA e sociedades de classe. Considerando, ainda a importância no aprofundamento técnico dessas discordâncias para a devida tomada de decisão por parte da Diretoria Colegiada da ANVISA será promovido o Painel Técnico Internacional de Inibidores do Apetite, quando todos os envolvidos terão oportunidade de manifestar-se. Este evento se será baseado neste Termo de Referência.

**2. Objetivo do Painel:**

O painel objetiva aprofundar as discussões técnicas acerca dos pontos em que houve discordância entre a ANVISA e outros atores. Pontos esses colocados pela sociedade por ocasião da Audiência Pública de medicamentos inibidores do apetite, realizada em 23 de fevereiro de 2011, sob forma de documentos técnicos.

Serão avaliados os pontos de discordância de acordo com os dados científicos avaliados.

**3. Questões a serem discutidas**

1



Este Documento compõe os “Documentos-Base” para a realização do Painel Técnico Internacional sobre Eficácia e Segurança dos Medicamentos Inibidores do Apetite a realizar-se no dia 14/06/2011, na sede da ANVISA

### 3.1. Avaliação sobre Eficácia e Segurança Realizada pela ANVISA (vide Nota Técnica - NT)

#### 3.1.1. Sibutramina

Nos últimos anos foram realizados estudos de segurança em que se constataram riscos em nível cardiovascular e cerebrovasculares, que podem colocar a vida dos usuários em risco. Além disso, o estudo SCOUT sugeriu que em 70% dos casos o tratamento com sibutramina não foi efetivo, associado a um aumento do risco de eventos cardiovasculares de 16%. Além disso, a sibutramina apresenta relação benefício/risco desfavorável para sua utilização clínica como adjuvante no tratamento da obesidade. O estudo Cochrane que analisa o tratamento farmacológico da obesidade e sobrepeso a longo-prazo concluiu que a sibutramina tem potencial de elevar a pressão arterial e a frequência cardíaca, além dos níveis de triglicerídeos.

Constam na base de dados de notificações de reações adversas a medicamentos da ANVISA, relatos de casos envolvendo a sibutramina dentre os quais se incluem referência à inefetividade terapêutica. Destacam-se as reações dos sistemas nervoso central e cardiovascular que representam quase a metade dos eventos adversos relatados, além de notificações consideradas graves e potencialmente letais. Podemos citar casos de taquicardia ventricular, parada cardiorrespiratória, transtornos cerebrovasculares e AVC's hemorrágicos. A literatura científica confirma os eventos cardiovasculares e cita os hepatotóxicos e os psiquiátricos como depressão e mania, incluindo ideação e tentativa de suicídio.

#### 3.1.2. Anfepramona

De acordo com análise realizada pela ANVISA, presente na NT, a área técnica concluiu que não foram identificados estudos clínicos comprobatórios robustos de sua eficácia no tratamento da obesidade; devido às graves reações

adversas associadas ao uso do medicamento, às importantes contra-indicações, ao risco de dependência e abuso e à ausência de estudos clínicos com padrão de qualidade regulatório que comprovem eficácia e segurança, o medicamento em tela apresenta riscos que se sobrepõem aos seus benefícios, inexistindo subgrupo populacional que tenha indicação para seu uso.

Quanto ao perfil de segurança do produto, a NT é enfática ao relatar casos de psicose associada ao uso da anfepramona e indica subdiagnóstico dessa reação, que é possível de ocorrer inclusive após suspensão do tratamento.

A NT também remete a casos de hipertensão pulmonar primária e hipertensão arterial secundária com o uso da anfepramona, bem como surgimento de arritmias cardíacas graves como *Torsade de Pointes* e morte súbita.

### 3.1.3. Femproporex

De acordo com análise realizada pela ANVISA, presente na NT, todos os riscos descritos para esse fármaco, 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.

A NT refere que o femproporex promove alterações neurológicas, psíquicas - como psicose paranóide e alucinação visual, alterações comportamentais - como comportamento violento e alterações cardiovasculares, incluindo arritmias cardíacas até colapso circulatório. Também há relatos de hipertermia maligna, insuficiência hepática aguda, hiponatremia severa e acidente vascular cerebral, principais causas de óbito relacionadas ao medicamento.

### 3.1.4. Mazindol

De acordo com análise realizada pela ANVISA, que consta na NT, existem estudos clínicos publicados com mazindol, mas não foram encontrados estudos comprobatórios robustos de sua eficácia no tratamento da obesidade; as

reações adversas 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.

Segundo a NT, o mazindol pode apresentar efeitos cardiovasculares, como taquicardia, palpitações, hipertensão da artéria pulmonar e elevação da pressão arterial, sendo que não há evidência de eficácia e segurança de uso em longo prazo. Além disso, este medicamento pode causar indução de fase maníaca em pacientes bipolares e depressão, além de alterações do humor.

#### **4. Pontos de discordância**

##### **4.1. Sibutramina**

Houve discordância quanto à segurança do produto na medida em que foi sugerido pelos trabalhos apresentados à ANVISA que há outros estudos que comprovem a segurança do produto e que não foram utilizados para execução da nota técnica, fundamentando-se apenas em trabalhos científicos como o SCOUT cujo grupo estudado apresentaria contra-indicações ao uso do produto. Teria havido também interpretação equivocada deste estudo, cuja conclusão seria que nos pacientes sem doença cardiovascular, a sibutramina não eleva os riscos de complicações.

##### **4.2. Anfepramona**

De acordo com essas mesmas diretrizes, a anfepramona é eficaz no tratamento da obesidade em conjunto com o aconselhamento nutricional e o incentivo à prática de atividade física (de acordo com estudos experimentais e ou/observacionais de melhor consistência).

A informação da NT de que a medicação poderia favorecer o surgimento de psicose é conflitada com argumentos de que tais reações ocorreriam em indivíduos com história prévia de transtornos psiquiátricos.

Os casos de hipertensão pulmonar e arterial associadas ao uso de anfepramona, bem como surgimento de arritmias cardíacas graves como *Torsade de Pointes* e morte súbita foram contrapostas, pois este medicamento teria apenas pequeno efeito sobre o sistema cardiovascular.

#### 4.3. Femproporex

O femproporex é eficaz no tratamento da obesidade e do sobrepeso, em conjunto com aconselhamento nutricional e incentivo à prática de atividade física. A perda de peso esteve associada à melhora dos fatores de risco cardiometabólicos (de acordo com relatos de casos apresentados a esta agência).

As reações adversas associadas ao uso do medicamento foram contrapostos com o fato do femproporex não ser uma anfetamina, e sim um anfetamínico e os estudos se referirem àquele grupo terapêutico, não podendo ser extrapolados a este.

#### 4.4. Mazindol

O mazindol é eficaz no tratamento da obesidade e do sobrepeso (de acordo com e estudos experimentais e ou observacionais de menor consistência).

Quanto ao seu perfil de segurança, foram questionados os eventos adversos listados para tal fármaco que apresentariam baixa incidência, não sendo considerados significantes.

### **5. Perguntas/Dúvidas técnicas a serem tratadas no Painel Técnico:**

#### **5.1. Questões gerais para o tratamento farmacológico do sobrepeso e obesidade**

1. Considerando que “o tratamento da obesidade fundamenta-se nas intervenções para modificação do estilo de vida, na orientação dietoterápica, no aumento da

5



Este Documento compõe os “Documentos-Base” para a realização do Painel Técnico Internacional sobre Eficácia e Segurança dos Medicamentos Inibidores do Apetite a realizar-se no dia 14/06/2011, na sede da ANVISA

atividade física e em mudanças comportamentais” segundo a *Atualização das Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da Obesidade e do Sobrepeso*, estas medidas seriam suficientes para uma eficaz perda ponderal em qual percentagem de obesos?

Não existe uma resposta clara para esta questão. Para todo tratamento existem os bons e os maus respondedores.

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

Esta pergunta teve origem na justificativa que fizemos sobre o aparecimento da *Torsade de pointes* na NT (pág. 19) e nossos comentários (pág 8-9) da *juA* hipotassemia (devido a várias etiologias) pode estar associada com indução de *Torsade de pointes* (taquicardia ventricular atípica) em pacientes em pacientes com anormalidades de QT. No caso descrito por O’Keefe, a hipotassemia provavelmente foi a etiologia da arritmia. A mesma fazia uso de bendrofluazide (diurético tiazídico), depletor de potássio. O seu nível de potássio era de 2.4mmol/l (N= 3.5-4.5mmol/L). A paciente persistiu com QT prolongado, três meses após a correção bioquímica e a retirada das medicações, demonstrando que a mesma já era portadora de aumento de QT anteriormente ao tratamento. Os autores do relato descartam a possibilidade da dietilpropiona ter causado a arritmia.

Todas as mortes súbitas relacionadas com dietas se referiam a dietas líquidas de baixíssimas calorias (industrializadas), utilizadas há décadas atrás. Sendo o prolongamento de QT e a hipotassemia algumas das causas prováveis dos óbitos. Não há relatos na literatura deste tipo de complicações com dietas hipocalóricas atualmente utilizadas. Mesmo nos casos em que há restrição calórica importante, como ocorre no pós-operatório, não há descrições de

6



Este Documento compõe os “Documentos-Base” para a realização do Painel Técnico Internacional sobre Eficácia e Segurança dos Medicamentos Inibidores do Apetite a realizar-se no dia 14/06/2011, na sede da ANVISA

complicações cardíacas deste tipo, a não ser que haja algum tipo de complicação metabólica como hipopotassemia (por vômitos ou uso inadequado de diuréticos)

Brown JM, Yetter JF, Spicer MJ, Jones JD. Cardiac complications of protein sparing modified fasting. JAMA 1978, 240, 120

Brodoff BN & Hendler R. in Obesity, Per Bjorntorp & Brodoff BN. Very Low Calorie Diets. 683-707, JB Lippincott Company, Philadelphia, 1992.

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

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

Também não existem dados sobre qualidade de vida, efeitos adversos custos ou mortalidade do exercício como tratamento da obesidade ou do sobrepeso.

Shaw KA, Gennat HC, O'Rourke P, Del Marr C., Cochrane BVS, 2009

## 5.2. Com relação à Sibutramina

1. O estudo SCOUT foi severamente criticado por submeter grupo com contra-indicações ao uso da sibutramina à exposição da mesma, o que tornaria seus resultados não válidos para avaliar o risco em pacientes sem estas comorbidades. Considerando que, segundo a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia em *Atualização das Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da Obesidade e do Sobrepeso* um paciente obeso com indicação

de fazer uso de inibidores de apetite apresenta  $IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$  ou  $IMC > 25 \text{ Kg/m}^2$  associado a outros fatores de risco ou circunferência abdominal maior ou igual a 102 cm em homens e 88 cm em mulheres. Considerando, ainda, que segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia em publicações como *Índice de Massa Corporal e Circunferência Abdominal: Associação com fatores de Risco Cardiovascular* essa situação representa fator de risco para doenças cardiovasculares. Pergunta-se: os resultados do estudo SCOUT poderiam ser extrapolados para a população de obesos com indicação de fazer uso destes inibidores?

2. Considerando-se os trabalhos técnico-científicos publicados qual ou quais as melhores evidências para a relação risco-benefício para o uso da sibutramina? Esta relação é favorável para qual ou para quais grupos de pessoas com sobrepeso e obesidade?
3. Há estudos clínicos válidos que evidenciem que o uso da sibutramina eleva a morbimortalidade por eventos cardiovasculares?
4. Considerando-se que pacientes com antecedentes de *angina pectoris* em muitos casos não apresentam alterações eletrocardiográficas ou na sua frequência cardíaca a posteriori, é seguro prescrever medicamentos inibidores de apetite baseando-se apenas nestes critérios e na história clínica para avaliação prévia do risco cardiovascular considerando que o paciente, por ser na maioria das vezes o principal interessado em fazer uso de anorexígenos, pode omitir esta necessária e importante informação?
5. Existe comprovação científica de que a sibutramina possa induzir hipertensão da artéria pulmonar?
6. O efeito emagrecedor da sibutramina se mantém mesmo após a suspensão do seu uso, considerando que, dadas as questões de segurança, a utilização deste medicamento deve ser de no máximo 2 anos?
7. A sibutramina está associada à depressão e mania, incluindo ideação e tentativa de suicídio? É possível a identificação de alterações psíquicas que contraindiquem o uso da Sibutramina na prática clínica?



### **5.3. Com relação aos medicamentos inibidores do apetite catecolaminérgicos**

1. Existem dados técnico-científicos que demonstrem a eficácia desses medicamentos?
2. Os inibidores de apetite catecolaminérgicos estão associados à depressão e mania, incluindo ideação e tentativa de suicídio?
3. Existe comprovação científica de que anorexígenos catecolaminérgicos possam induzir hipertensão da artéria pulmonar?
4. As reações adversas graves descritas para as anfetaminas podem ser extrapoladas para os anfetamínicos como o femproporex?
5. O efeito da anfepramona sobre o sistema cardiovascular é pequeno a ponto de não justificar arritmias graves e morte súbita?

### **6. Referências:**

1. **Atualização das Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da Obesidade e do Sobrepeso**- ABESO/SBEM , 2010.
2. **Avaliação de Eficácia e Segurança dos Medicamentos Inibidores de Apetite**, Nota Técnica, ANVISA, 2011.
3. **Estudo sobre o uso de Anorexígenos** da ANFARMAG, 2011
4. Estudo Cochrane: **Long-Term Pharmacotherapy For Obesity and Overweight**, 2011.
5. **Estudo SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial)**
6. **Parecer técnico sobre Uso de Anorexígenos** do CRF-SP