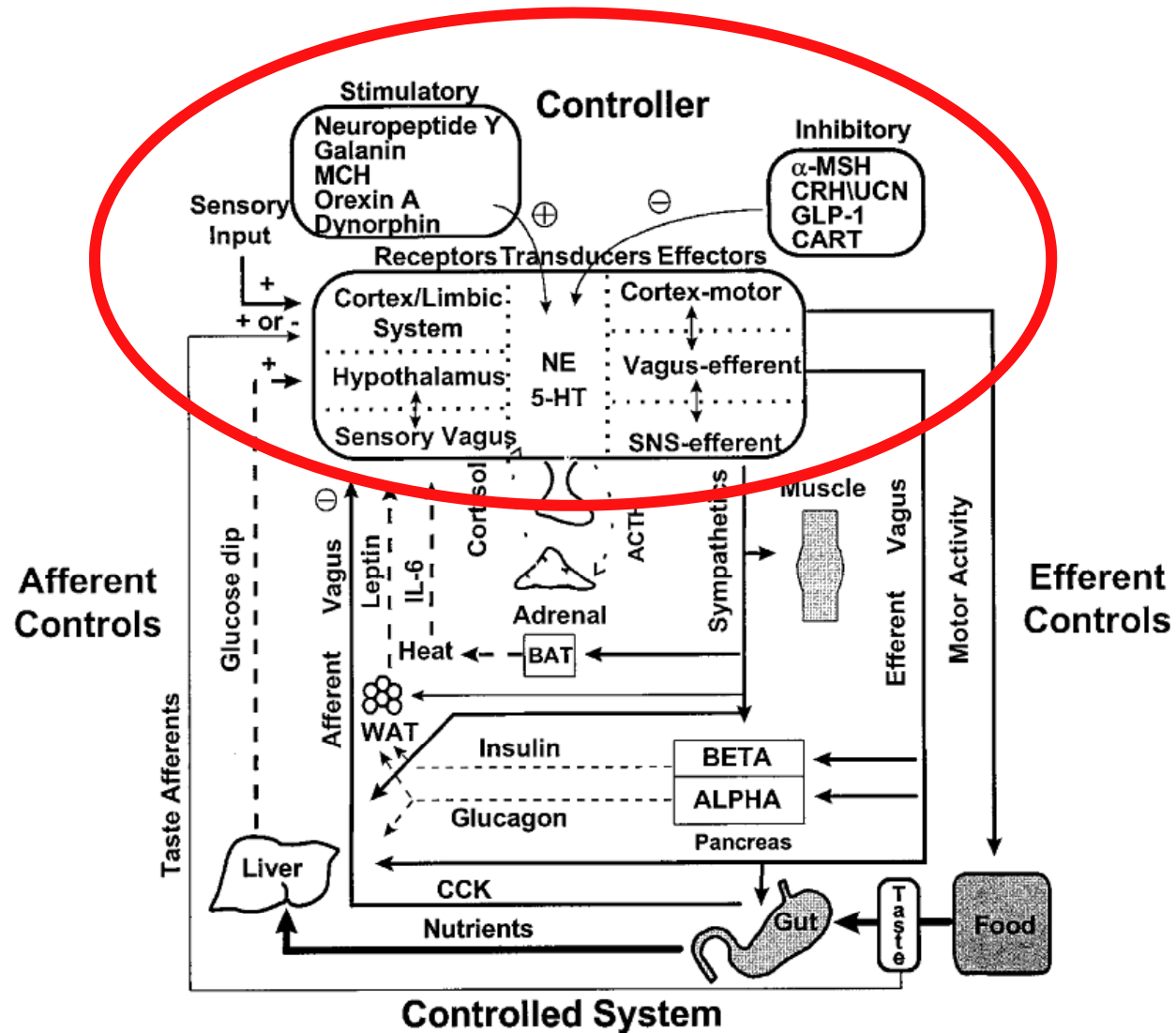


Dra Cintia Cercato
Universidade de São Paulo



Fisiopatologia: O controle do balanço energético se dá no SNC



A obesidade tem forte predisposição genética – maioria dos genes envolvidos afetam regulação central do balanço energético

Energy In, Energy Out, and the Effects of Obesity-Related Genes

Rudolph L. Leibel, M.D.

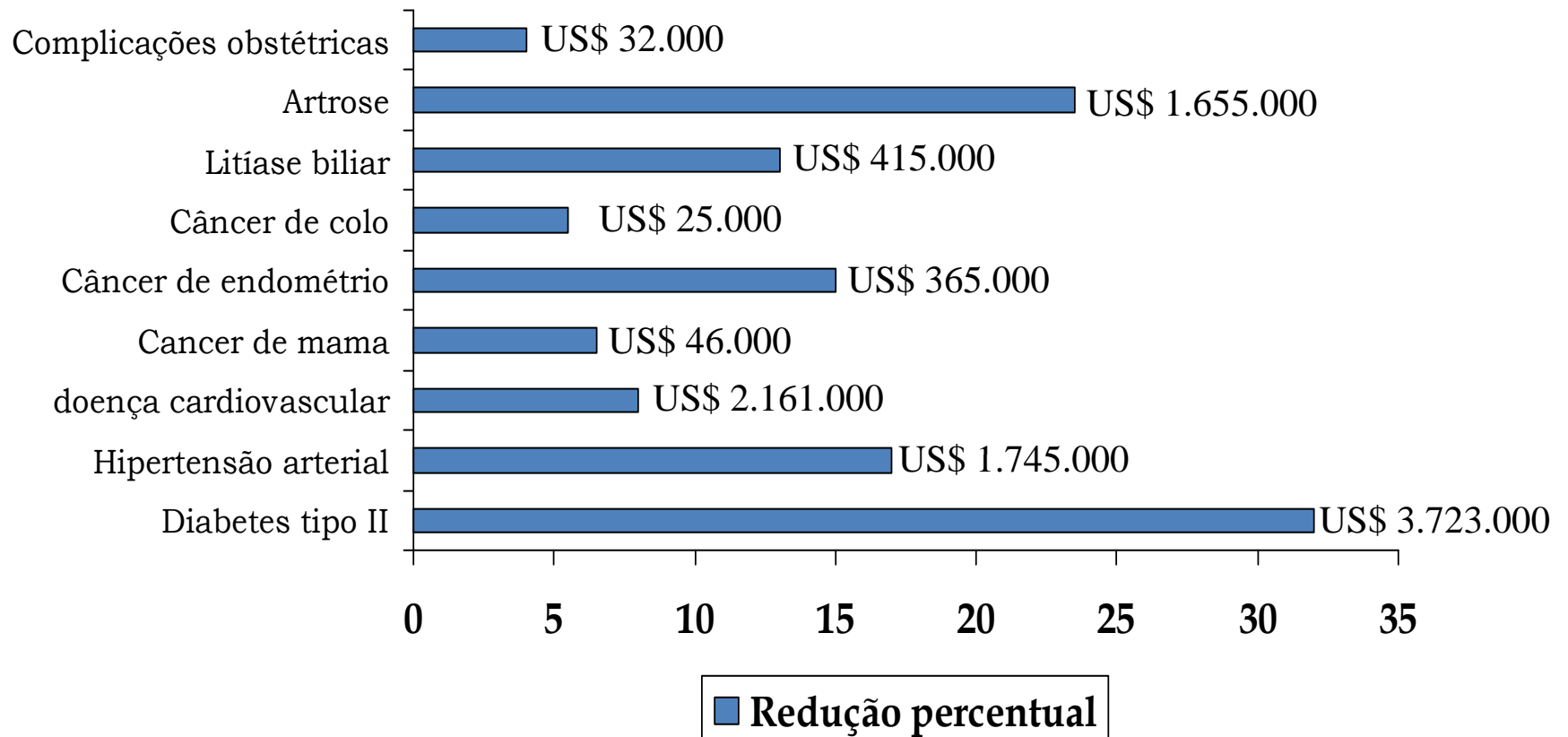
More than 100 genes have been implicated in the determination of body weight. These genes, acting primarily in or through the central nervous system (primarily the hypothalamus and brain stem), affect conscious and unconscious aspects of food intake and energy expenditure.

O tratamento de uma doença deve ser baseado na sua fisiopatologia

Obesidade = Doença do SNC

Tratamento da Obesidade = Medicamentos que atuem no SNC

Diminuição percentual nos gastos com assistência médica através de uma perda de 10% do peso corporal



Wolf, A.

Resposta a perguntas do termo
de referência:

Perguntas sobre catecolaminérgicos

Pergunta 1:

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

Resposta: sim

Amphetamine Anorectic Drug Project – FDA 1972

- Meta-análise com 7725 pacientes
- 200 estudos
- Duração : 3-24 semanas (maioria com menos de 12 semanas)
- Resultados:
 - Uso de catecolaminérgicos: ΔP 0,5 lb/wk > placebo
 - Em 12 semanas ΔP 1 lb/week (44% droga X 26% placebo)
 - Eficácia similar entre as drogas catecolaminérgicas

Novas regulamentações do FDA

- Exigência de estudos fase III
 - Não aplicada a medicamentos aprovados anteriormente, incluindo os anorexígenos, que continuam sendo comercializados nos EUA.
-



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 estudo clínicos de fase I, II e III.

Vários medicamentos antigos, consagrados na prática clínica não atendem a esta exigência. A maioria dos medicamentos registrados antes dessa data não possuem estudos fase III.

Se aplicada esta exigência aos anorexígenos, a ANVISA vai tomar a mesma medida para TODAS as outras drogas que não atendem a esta RDC???

Evidências de eficácia:

www.projetodiretrizes.org.br

Projeto Diretrizes



Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar
ANS CEM AMB

Projeto Diretrizes
ANS CEM AMB

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar CEM AMB Associação Médica Brasileira

Get ADOBE READER Saúde Ministério da Saúde SUS EM FAVOR DE TODOS

Considerações de eficácia:

- **Anfepramona:** “é eficaz no tratamento da obesidade (A) em conjunto com o aconselhamento nutricional e o incentivo à prática de atividade física.”
- **Femproporex:** “demonstrou perda de peso estatisticamente significativo, em conjunto com o aconselhamento nutricional e incentivo à prática de atividade física (B).”
- **Mazindol:** “O mazindol é eficaz no tratamento da obesidade e do sobrepeso (B),(A).”

Pergunta 2:

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

Resposta: Raramente, particularmente em pessoas suscetíveis

Depressão e mania

Existem apenas relatos de caso esporádicos na literatura.

Diversas drogas comumente utilizadas na clínica podem induzir raramente distúrbios psiquiátricos que incluem depressão, psicose, alucinações e mania:

Glicocorticóides

Antibióticos (quinolonas)

Tratamento para Hepatite C

Antidepressivos

Antipsicóticos

Anorexígenos

Cabe ao médico avaliar se o paciente apresenta risco para desenvolvimento de tais alterações (antecedentes psiquiátricos, história familiar de doenças psiquiátricas). Na eventualidade de ocorrerem alterações suspender a medicação e encaminhar ao especialista.

Ideação suicida e suicídio

- Na literatura médica existe apenas um relato de morte em um adulto jovem após ingestão de doses supostamente excessivas pelo menos cinco drogas, entre elas femproporex, um anestésico e dois benzodiazepínicos.

(Bell RR, Crookham SB, Dunn WA, Grates KM, Reiber TM. A contemporaneous finding of fenproporex in a polydrug suicide. J Anal Toxicol. 2001 Oct;25(7):652-6.)

- Não há dados de ideação ou suicídio no contexto do tratamento clínico da obesidade

Pergunta 3:

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

Resposta: Não há evidência de hipertensão pulmonar com anfepramona, mazindol e femproporex

Hipertensão pulmonar e anorexígenos

- Evidência clara de associação com aminorex e fenfluramina, ambos medicamentos retirados do mercado
- Maior entendimento da fisiopatologia
 - Papel da serotonina -Efeito proliferativo –receptor 5HT2B
(Launay JM et al. Nat Med. 2002 ;8(10):1129-35. Function of the serotonin 5-hydroxytryptamine 2B receptor in pulmonary hypertension.)
 - Mutações do BMPR2 (perda de mecanismos antiproliferativos) – 20 % dos portadores de mutações no BMPR2 evoluem com HAP clínica
(Newman JH et al. Ann Intern Med. 2008;148(4):278-83. Narrative review: the enigma of pulmonary arterial hypertension: new insights from genetic studies.)

CASE STUDY

Primary pulmonary hypertension after amfepramone (diethylpropion) with BMPR2 mutation

M.J. Abramowicz^{*,#}, P. Van Haecke[¶], M. Demedts⁺, M. Delcroix⁺

- 27 anos, portadora de mutação BMPR2- fator conhecido no desenvolvimento de HAP idiopática
- AM: uso por 4 e 5 semanas de anfepramona 75 mg ao dia, 3,5 anos e 1,5 anos antes do aparecimento dos sintomas, após gestações- situação também conhecida de risco para desenvolvimento de HAP.
- Os autores fazem a suposição de que a anfepramona foi o gatilho para o aparecimento dos sintomas.

Delayed Onset of Pulmonary Hypertension Associated With an Appetite Suppressant, Mazindol — A Case Report —

Makoto Hagiwara, MD; Akihito Tsuchida, MD; Masaya Hyakkoku, MD;
Kimio Nishizato, MD; Tateki Asai, MD; Yukinaga Nozawa, MD;
Kazufumi Tsuchihashi, MD; Kazuaki Shimamoto, MD

- Único relato de HAP e mazindol na literatura
- Paciente de 29 anos, fez uso por 10 semanas de mazindol um ano antes do aparecimento dos sintomas

Considerações dos autores na discussão do trabalho:

A possibilidade de que a hipertensão pulmonar ocorreu coincidentemente não pode ser descartada.

O atraso na ocorrência da hipertensão pulmonar torna difícil especular a relação entre sintomas e o uso da droga.

Pergunta 4:

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

Resposta: Não.



Define a autorização para prescrição de substâncias psicotrópicas

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

Pergunta 5:

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

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

Ventricular arrhythmias complicating weight reduction therapy in a patient with a prolonged QT interval

J.C. O'Keefe, G.S. Butrous, D.S. Dymond, P. Littlejohns¹, N. Peters¹ and S.O. Banim

Department of Cardiology, St Bartholomew's Hospital, London EC1A 7BE and ¹Chase Farm Hospital, Enfield, Middlesex, UK.

Summary: Serious ventricular arrhythmias are known to occur in patients with long QT intervals. We describe a case of torsade de pointes occurring in a patient with a prolonged QT interval while taking a 1000 calorie diet, diethylpropion hydrochloride (Tenuate Dospan) and bendrofluazide. In patients with long QT intervals, hypokalaemia and drugs which further delay repolarization may facilitate the development of life threatening arrhythmias.

Although diethylpropion hydrochloride has sympathomimetic actions it has not been reported to prolong the QT interval (Schreiber *et al.*, 1968). The drug has a half life of 16 h and it is unlikely to have caused persistent QT interval prolongation 3 months later. Furthermore, as sympathetic stimulation does not prolong the QT interval in patients with idiopathic long QT syndrome, it is unlikely that diethylpropion hydrochloride contributed to the patient's markedly delayed repolarization at admission.

Causes and management of drug-induced long QT syndrome

Ramy F. Ayad, MD, Manish D. Assar, MD, Leo Simpson, MD, John B. Garner, MD, and Jeffrey M. Schussler, MD

Long QT syndrome (LQTS) is characterized by inherited or acquired prolonged QT interval on the surface electrocardiogram. This can lead to torsade de pointes ventricular tachycardia (TdP VT) and ventricular fibrillation. **In the acquired form of the disease, medications from several classes can cause TdP VT or potentiate the electrocardiographic findings.**

Apenas 1 relato em toda literatura médica cita o uso de dietilpropiona em paciente com Torsade de Pointes. No relato os autores concluem que a dietilpropiona provavelmente não contribuiu para o aparecimento da arritmia. (O'Keefe et al, 1985)

Table 2. Examples of commonly used medications that cause QT prolongation

Class	Examples	
Antiarrhythmics	Amiodarone (Cordarone)	Procainamide (Pronestyl)
	Disopyramide (Norpace)	Quinidine (Quinaglute)
	Dofetilide (Tikosyn)	Sotalol (Betapace)
	Ibutilide (Corvert)	
Antipsychotics	Chlorpromazine (Thorazine)	Quetiapine (Seroquel)
	Clozapine (Clozaril)	Risperidone (Risperdal)
	Haloperidol (Haldol)	Thioridazine (Mellaril)
Antibiotics	Azithromycin (Zithromax)	Ketoconazole (Nizoral)
	Ciprofloxacin (Cipro)	Levofloxacin (Levaquin)
	Clarithromycin (Biaxin)	Moxifloxacin (Avelox)
	Erythromycin (Erythrocin)	Ofloxacin (Floxin)
	Fluconazole (Diflucan)	Sparfloxacin (Zagam)
	Gatifloxacin (Tequin)	Telithromycin (Ketek)
	Itraconazole (Sporanox)	Trimethoprim-Sulfa (Bactrim)
Antidepressants	Amitriptyline (Elavil)	Imipramine (Norfranil)
	Citalopram (Celexa)	Nortriptyline (Pamelor)
	Desipramine (Pertofrane)	Paroxetine (Paxil)
	Doxepin (Sinequan)	Sertraline (Zoloft)
	Fluoxetine (Prozac)	Venlafaxine (Effexor)
Antiemetics	Ondansetron (Zofran)	Prochlorperazine (Compazine)

Recomendação das diretrizes:

- Não indicado para portadores de hipertensão arterial não controlada
- Não deve ser recomendada, a pacientes com:
 - doença arterial coronariana,
 - Acidente vascular cerebral,
 - Insuficiência cardíaca congestiva
 - arritmias cardíacas