



CRF SP
CONSELHO REGIONAL
DE FARMÁCIA
DO ESTADO DE SÃO PAULO

Parecer Técnico sobre o Uso de Anorexígenos

Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo

São Paulo
Fevereiro 2011

Sumário

I – Introdução	3
II - O tratamento farmacológico da obesidade	6
1 – Anfepramona	6
2 – Femproporex	7
3 – Mazindol	8
4 – Sibutramina	9
III - Considerações a respeito do uso dos anorexígenos	15
IV – Referências bibliográficas	19

I - Introdução

Uma definição de obesidade simples e frequentemente utilizada é a adotada pela OMS, relacionada a seguir:

“Condição de acúmulo anormal ou excessivo de gordura no tecido adiposo, numa extensão em que a saúde pode ser prejudicada”. (Garrow, 1988).

Nos últimos anos, a obesidade deixou de ser um mero problema "estético" e de "desleixo", tratado com despeito por pacientes e profissionais de saúde, para tornar-se uma alarmante e assustadora realidade.

O problema do excesso de peso e da obesidade tem alcançado proporções epidêmicas no mundo todo (OMS, 2004) e representa um grave problema de saúde pública.

A obesidade está sendo considerada uma epidemia mundial, presente tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento. O aumento de sua incidência está distribuído em quase todas as raças bem como nos sexos feminino e masculino, e atinge principalmente a população de 25 a 44 anos.⁽¹⁾

No Brasil, verifica-se nas últimas décadas um processo de transição nutricional, constatando-se que houve uma redução da prevalência da desnutrição infantil e um aumento na prevalência de obesidade em adultos⁽³²⁾.

No Brasil a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009, realizada em parceria entre o IBGE e o Ministério da Saúde, analisou dados de 188 mil pessoas brasileiras em todas as idades e mostrou que a obesidade e o excesso de peso têm aumentado rapidamente nos últimos anos. Neste levantamento, 50% dos homens e 48% das mulheres se encontram com excesso de peso, sendo que 12,5% dos homens e 16,9% das mulheres apresentam obesidade.⁽²⁾

A obesidade é fator de risco para várias patologias, destacando-se o Diabetes Mellitus tipo 2, as dislipidemias, problemas respiratórios durante o sono e as doenças cardiovasculares.

A Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica - ABESO em conjunto com a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM reuniu um grupo de estudiosos no

tratamento farmacológico da obesidade, com o objetivo de conciliar informações e padronizar condutas que auxiliem a tomada de decisão do médico no tratamento da obesidade. O trabalho resultou em um posicionamento oficial ABESO/SBEM, registrado em um documento chamado “Atualização das Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da Obesidade e do Sobrepeso”, publicada na revista da Abeso, edição 47, de outubro de 2010.⁽²⁾ Este documento descreve a obesidade como uma doença crônica. O tratamento medicamentoso não cura a obesidade, mas pode controlar a doença e diminuir suas comorbidades associadas. O sucesso no tratamento da obesidade depende da magnitude da perda de peso e da redução dos fatores de risco presentes no início do tratamento.

Uma intervenção terapêutica para perda de peso é eficaz quando há redução maior ou igual a 1% do peso corporal por mês, atingindo pelo menos 5% em 3 a 6 meses. A literatura respalda que a diminuição de 5 a 10% de peso reduz de forma significativa os fatores de risco para diabetes e doenças cardiovasculares⁽⁴⁾.

O tratamento da obesidade fundamenta-se nas intervenções para modificação do estilo de vida, na orientação dietoterápica, no aumento da atividade física e em mudanças comportamentais. No entanto, o percentual de pacientes que não obtêm resultados satisfatórios com medidas conservadoras é alto. Tendo em vista que a obesidade e o sobrepeso cronicamente acarretam complicações e alta mortalidade, quando não há perda de peso com a adoção das medidas não farmacológicas, o uso de medicamentos deve ser considerado.

Recomendação: O uso de medicamentos no tratamento da obesidade e sobrepeso está indicado quando:

Houver falha do tratamento não farmacológico, em pacientes:

- com IMC igual ou superior a 30 kg/m²;
- com IMC igual ou superior a 25 kg/m² associado a outros fatores de risco, como a hipertensão arterial, DM tipo 2, hiperlipidemia, apnéia do sono, osteoartrose, gota, entre outras;

- ou com circunferência abdominal maior ou igual a 102cm (homens) e 88cm (mulheres).

Outra consequência importante relacionada à obesidade diz respeito ao custo financeiro elevado que esse distúrbio e suas consequências representam para o sistema de saúde e para a sociedade. Os custos diretos com hospitalizações no Brasil indicam que os percentuais despendidos são similares aos de países desenvolvidos ⁽²⁷⁾.

Estima-se que o custo do tratamento da obesidade corresponda, nos países industrializados, de 2% a 8% do gasto total com a saúde. No Brasil, em 2003, segundo o primeiro levantamento sobre os custos da obesidade, aproximadamente 1 bilhão e 100 milhões de reais são gastos a cada ano com internações hospitalares, consultas médicas e remédios para o tratamento do excesso de peso e das doenças associadas. Apenas o Sistema Único de Saúde (SUS) destina 600 milhões de reais para as internações relativas à obesidade. Esse valor equivale a 12% do que o governo brasileiro despende anualmente com todas as outras doenças⁽²⁷⁾.

Isso se torna um problema de saúde pública, uma vez que as consequências da obesidade para a saúde são muitas, e variam do risco aumentado de morte prematura a graves doenças não letais, mas debilitantes e que afetam diretamente a qualidade de vida destes indivíduos (tabela 1) ⁽³¹⁾.

Tabela 1: Condições associadas à obesidade (modificado de Jung 1997 (14)).

CARDIOVASCULARES	Hipertensão Doença coronariana Acidente Vascular Cerebral Veias varicosas	REGIÃO PEITORAL	Câncer de mama Ginecomastia
	Trombose venosa profunda	UTERO	Câncer endometrial Câncer cervical
RESPIRATÓRIAS	Falta de ar Apnéia durante o sono Síndrome da hipoventilação	UROLÓGICO	Câncer de próstata Incontinência urinária
GASTROINTESTINAIS	Hérnia de hiato Cálculo na vesícula biliar Cirrose e Esteatose hepática	PELE	Micoses Linfoedemas Celulites Acanthose
	Hemorróida Câncer colorectal	ENDÓCRINAS	Redução no GH e IGF1 Redução na resposta à prolactina Aumento do cortisol livre na urina Hiperandrogenismo
METABÓLICAS	Hiperlipidemia Resistência à insulina Diabetes mellitus		Irregularidades menstruais Síndrome do ovário policístico Complicações obstétricas
NEUROLÓGICA	Bloqueio nervoso	GRAVIDEZ	Operação por cesariana Macrogenitosomia Defeitos no tubo neural
RENAL	Proteinúria		
ORTOPÉDICAS	Osteoartrites Gota		

II - O tratamento farmacológico da obesidade

Os medicamentos anfepramona, femproporex e mazindol estão no mercado brasileiro há mais de 30 anos. A sibutramina possui registro no país desde 1998. Diversos estudos realizados em humanos comprovam a ação dessas substâncias na perda de peso, conforme citado na “Atualização das Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da Obesidade e do Sobrepeso”, publicada na revista da Abeso, edição 47, de outubro de 2010.⁽²⁾ A seguir estão descritos esses estudos e outros artigos pesquisados nas bases de dados Bireme e Pubmed.

1 – Anfepramona

Uma metanálise publicada em 2005, avaliando o uso de anfepramona no tratamento para perda de peso, identificou 13 estudos, com duração de 6 a 52 semanas, (com preponderância de estudos com menos de 20 semanas), publicados entre 1965-1983. A diferença média de perda de peso dos pacientes tratados com anfepramona em relação ao grupo placebo foi de 3 kg (IC – 1,6 a 11.5 kg).⁽³⁾

Um dos estudos duplo cego, com duração de 6 meses, demonstrou que o grupo que utilizou 75mg diários de anfepramona perdeu 11,6kg e o grupo placebo, 2,5kg⁽⁴⁾. Em 2009, foi publicado um estudo duplo cego, randomizado, controlado com placebo, realizado no Brasil, demonstrando que, após 6 meses de tratamento, o grupo que recebeu 100mg diários de anfepramona (50mg 2x/d) perdeu 9,8 % do peso corporal e o grupo placebo reduziu 3,1%. A proporção de participantes que apresentou perda de peso superior a 5% foi 2,5 vezes maior no grupo que usou anfepramona do que no grupo placebo (67,6% versus 25,0%); e a proporção dos que atingiram perda de peso superior a 10% foi 16 vezes maior no grupo que usou anfepramona, em relação ao grupo placebo (51,3% e 3,1%, respectivamente)⁽⁵⁾. Houve redução dos níveis de triglicérides, insulina, glicose e elevação do colesterol-HDL (HDLc), nos indivíduos que perderam peso, em ambos os grupos.

Recomendação: A anfepramona é eficaz no tratamento da obesidade em conjunto com o aconselhamento nutricional e o incentivo à prática de atividade física. A perda de peso esteve associada à melhora dos fatores de risco cardiometabólicos.

Os efeitos adversos do fármaco são bem tolerados pela maioria dos pacientes. Pode ser indicado em adultos sem doenças cardiovasculares ou psiquiátricas associadas. A anfepramona é contraindicada em pacientes com hipertensão arterial não controlada e não deve ser recomendada a pacientes com história de doença cardiovascular, incluindo doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca congestiva e arritmias cardíacas. É contraindicada em pacientes com distúrbios psiquiátricos e antecedentes de adição, podendo nestes casos levar à dependência química. Não existem estudos em gestantes ou lactantes.

2 - Femproporex

Dinato e cols⁽⁶⁾ trataram 24 pacientes com 25 mg de femproporex, de ação prolongada, durante oito semanas e observaram perda de 5,1 % do peso em 4 semanas e de 7,3 % em 8 semanas. Chiorboli e Scazufca⁽⁷⁾ estudaram 42 pacientes, tratados com femproporex de ação prolongada nas doses de 25-50 mg/dia por 60 dias. A média de perda de peso foi de 10%. No estudo de Zaragoza e cols⁽⁸⁾, o mais recentemente publicado, e uns dos poucos controlado com placebo, 90 indivíduos foram divididos em 3 grupos: 30 pacientes obesos foram tratados com 20mg de femproporex de ação prolongada, 30 pacientes tratados com femproporex na mesma dose associado a 6mg de diazepam e 30 pacientes receberam placebo, durante 6 meses. Após a retirada da medicação, todos os pacientes foram observados por mais 30 dias. A perda média de peso foi de 8,8% no primeiro grupo, de 12,2% do peso no segundo grupo, e de 5,3% no grupo que usou placebo. Todos os pacientes fizeram dieta hipocalórica e foram estimulados a aumentar a atividade física.

Dois estudos referiram melhora do perfil lipídico (redução dos níveis de colesterol e de triglicérides)^(7,8), e, em um deles, também houve redução dos níveis de pressão arterial⁽⁸⁾.

Recomendação: 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.

O femproporex tem efeitos colaterais que podem ser tolerados, podendo ser indicado em adultos sem doença cardiovascular ou doenças psiquiátricas associadas. É contraindicado em pacientes com distúrbios psiquiátricos e antecedentes de adição, podendo nestes casos levar à dependência química. É contraindicado para pacientes com hipertensão arterial não controlada, história de doença cardiovascular, incluindo doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral, arritmias cardíacas e insuficiência cardíaca congestiva. Não existem estudos em gestantes ou lactantes.

3 – Mazindol

Na revisão realizada por Bray e Greenway, em 1999, foram incluídos 13 estudos duplos cegos, com duração de no mínimo oito semanas, realizados entre 1972 e 1994. Em relação ao peso inicial, os indivíduos em uso do mazindol perderam de 2,2 a 10,7% a mais (IC 0,5 a 13,8Kg) do que o grupo placebo⁽⁹⁾. Inoue e cols trataram um pequeno número de obesos clinicamente severos durante 12 meses. Nas primeiras 12 semanas, os pacientes foram submetidos a uma dieta hipocalórica bem restrita e foram divididos em 2 grupos: um grupo usou 2mg de mazindol por dia e o outro grupo, placebo. Após este período, a dieta foi liberada, mas o tratamento medicamentoso foi mantido por mais 9 meses. O grupo que recebeu mazindol apresentou perda de peso significativamente maior que o grupo placebo e, após seguimento de 12 meses, a perda de peso foi mantida no grupo mazindol em 53% dos pacientes, versus 20% no grupo placebo.⁽¹⁰⁾

Estudos com uso de mazindol por 12 meses demonstraram diminuição da pressão arterial sistólica, da glicemia, do colesterol total e dos triglicérides durante o tratamento^{38,39}. Em um estudo com mulheres em uso de mazindol

após dieta com baixíssimas calorias, não houve alteração da pressão arterial ou da glicemia, porém houve melhora da sensibilidade à insulina⁽¹¹⁾.

Um ensaio clínico duplo cego avaliou pacientes diabéticos e obesos tratados por 12 semanas com a dose de 2mg de mazindol ao dia ou placebo, associados à dieta hipocalórica. Em trinta e sete pacientes que completaram o estudo, a perda média de peso foi de 13,5Kg (22,3%) no grupo que utilizou mazindol, a qual foi significativamente maior que a perda média do grupo placebo, 4,2kg (9,8%). Comparando os dois grupos, após 12 semanas, as reduções da glicemia e da insulina foram semelhantes. No grupo mazindol houve redução do colesterol total, dos triglicérides e da área sobre a curva da insulina, no teste de tolerância à glicose. Já no grupo placebo, apenas os níveis de triglicérides diminuíram significativamente⁽¹²⁾.

Em nota técnica da Anvisa sobre a eficácia e segurança dos medicamentos inibidores de apetite, publicada no portal em fevereiro de 2011, verifica-se que os dados apresentados de notificações de efeitos adversos de indivíduos que fazem uso do mazindol são pouco relevantes tendo em vista a população que utiliza esses medicamentos.

Recomendação: O mazindol é eficaz no tratamento da obesidade e do sobrepeso. Há evidências da redução dos fatores de risco cardiometabólicos, provavelmente dependentes da perda de peso.

O mazindol é um fármaco bem tolerado, não foram evidenciados efeitos colaterais graves nos pacientes tratados com o medicamento. Seu uso pode ser indicado em adultos sem doença cardiovascular ou doenças psiquiátricas associadas. Não existem estudos em gestantes ou lactantes.

4 – Sibutramina

A sibutramina é um inibidor da recaptação da serotonina e da noreadrenalina nas terminações nervosas do SNC, e esta ação tem efeitos anorexígenos e sacietógenos.

A diferença média na perda de peso em estudos clínicos de 8 a 12 semanas, 16 a 24 semanas e 44 a 54 semanas com sibutramina foi de – 2,8 kg; – 6,0 kg; e – 4,5kg, em relação aos grupos placebo. Em estudos de 44 a 54 semanas, a

proporção de participantes que atingem perda de peso de 5% é cerca de o dobro com sibutramina em relação a placebo (respectivamente, 34% versus 19%) e a proporção dos que atingem perda de peso de 10% é cerca de o triplo com sibutramina em relação ao placebo (respectivamente, 31% versus 12%)⁽¹³⁾.

A sibutramina é eficaz em melhorar parâmetros da síndrome metabólica, como glicemia de jejum, triglicérides e HDLc ^(14,15). Os pacientes diabéticos também se beneficiam com o uso da medicação. Um estudo clínico de alta qualidade, com um ano de duração, documentou reduções nos níveis de glicemia de jejum, hemoglobina glicada, triglicérides e um pequeno aumento no HDLc em participantes que receberam sibutramina, quando comparados aos participantes que receberam placebo⁽¹⁶⁾. Uma metanálise, com 8 estudos randomizados em 1093 indivíduos obesos com DM tipo 2, demonstrou que o uso da sibutramina, quando comparada ao placebo, favoreceu a redução do peso, da circunferência abdominal, da hemoglobina glicada e dos níveis de glicemia e melhorou o perfil lipídico ⁽¹⁷⁾.

Recomendação: A sibutramina é eficaz no tratamento da obesidade, do sobrepeso e dos componentes da síndrome metabólica, em conjunto com aconselhamento nutricional e incentivo à prática de atividade física.

Em estudos controlados, 84% dos pacientes tratados com sibutramina relataram algum efeito colateral, comparativamente com 71% dos pacientes recebendo placebo. Os efeitos colaterais mais comuns são: boca seca, obstipação, cefaléia e insônia, que ocorrem em 10 a 20% dos casos. ^(18,19). Sintomas como irritabilidade, ansiedade, náuseas e taquicardia são menos frequentes. Não há evidências de que a sibutramina cause anormalidades valvulares ou hipertensão pulmonar.

O uso da sibutramina promove variações médias de – 1,6 a +5,6 mmHg na pressão arterial. As diferenças médias na pressão arterial sistólica e diastólica, usando dados de estudos clínicos de alta qualidade documentados em metanálise, foram, respectivamente, de – 0,2 e +1,6 mmHg em um estudo de 8

a 12 semanas; - 1,6 a +5,6 e - 0,8 a +1,7 mmHg em estudos de 16 a 24 semanas e +4,6 e +2,8 mmHg em um estudo de um ano em diabéticos tipo 2 tomando metformina. Em pacientes hipertensos, aumentos discretos da frequência cardíaca (4 a 5 batimentos por minuto) foram observados ⁽¹⁹⁾.

O estudo SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular Morbidity/ Mortality Outcomes in Overweight or Obese Subjects at Risk of a Cardiovascular Event*) incluiu cerca de 10.000 pacientes com sobrepeso ou obesidade, com 55 anos a 69 anos de idade ou mais, história de doença cardiovascular (sem evento agudo recente) ou diabetes tipo 2, mais um fator de risco cardiovascular adicional. Os pacientes foram designados, aleatoriamente, para receber placebo ou sibutramina, além dos cuidados não farmacológicos. Eventos cardiovasculares ocorreram em 11,4% dos pacientes em uso de sibutramina e em 10% dos pacientes usando placebo. O aumento do risco de eventos cardiovasculares ocorreu apenas nos pacientes com história de doença cardiovascular e não ocorreu nos pacientes diabéticos tipo 2 sem história de doença cardiovascular⁽²⁰⁾.

Em estudo realizado com pessoas com doença cardiovascular preexistente que receberam tratamento com sibutramina por longos períodos tiveram um risco aumentado de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, mas não tiveram aumento de morte por causa cardiovascular ou qualquer outra causa⁽²⁹⁾.

Inventário de Pesquisa de Adição, com doses de 20 e 30 mg de sibutramina comparadas com doses de 20 e 30mg de dexanfetamina e placebo, em voluntários usuários eventuais de drogas, demonstrou que a sibutramina não apresentou diferença em relação ao placebo, enquanto que a dexanfetamina apresentou efeitos estimulantes e euforizantes estatisticamente diferentes do placebo ⁽²¹⁾. Estudo de psicofarmacologia demonstrou que a sibutramina, mesmo administrada em doses de 2 a 5 vezes maior que a dose terapêutica, é desprovida de potencial de abuso e dependência ⁽²²⁾. Não existem estudos em gestantes ou lactantes.

Em estudo realizado com três drogas anoréticas: a sibutramina, o orlistat e o rimonabanto⁽²⁸⁾, concluiu-se que apesar dos enormes avanços da pesquisa básica para compreender os mecanismos patogênicos como base da obesidade, a pesquisa farmacológica não encontrou as vias terapêuticas disponíveis para outras condições crônicas como a hipertensão e a dislipidemia. Entretanto, as poucas moléculas disponíveis para a prática clínica quando adequadamente utilizadas contribuem para reduzir o peso corpóreo e indubitavelmente superam os fatores de risco cardiometabólicos. Com este preâmbulo conforme as diretrizes atuais e estudos farmacoeconômicos, os pacientes que podem se beneficiar do tratamento antiobesidade são aqueles com um índice de massa corpórea superior ou igual a 30 ou 27-29,9 kg/m² com maiores comorbidades relacionadas com a obesidade como, hipertensão, diabetes, dislipidemia, apnéia obstrutiva do sono e a síndrome metabólica⁽²⁸⁾.

O transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP) é uma categoria diagnóstica recente. A característica central do transtorno são os episódios de compulsão alimentar (ECA), nos quais o paciente ingere uma quantidade excessiva de alimentos num curto intervalo de tempo, seguido de uma sensação de perda de controle sobre o seu comportamento alimentar. Papelbaum e Appolinário (2001) descrevem um caso clínico de paciente que já havia utilizado os inibidores seletivos de recaptura de serotonina (ISRS) para o tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) sem melhora dos sintomas relacionados ao TCAP. Optou-se pelo uso da sibutramina, que, apesar de não ocasionar alteração significativa no índice de massa corpórea (IMC), produziu diminuição da frequência e da intensidade dos ECA com redução da ansiedade relacionada a esses episódios, o que levou a um melhor desempenho social e laborativo, apesar da manutenção dos sintomas relacionados ao TOC. Concluiu-se que a melhora do TCAP, neste caso, pode não estar condicionada a uma redução no peso corporal e que o tratamento desses pacientes deve incluir o tratamento adjunto da obesidade, pelas medidas dietéticas específicas e pelo estímulo de atividades físicas.

Em revisão sistemática para avaliar o efeito da sibutramina na pressão arterial de pacientes obesos e com sobrepeso foram incluídos somente estudos controlados randomizados onde a intervenção era sibutramina comparada com placebo obtidos por meio de busca nas seguintes bases de dados: Literatura Latino - Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Medline, revisões Cochrane, pesquisa manual, comunicação pessoal e contato com a indústria farmacêutica.

Foram produzidas três metanálises com base nos seguintes desfechos clínicos: 1) pressão arterial sistólica (oito estudos) não mostraram diferença significativa entre a sibutramina e o placebo: diferença ponderal média de 1,57, intervalo de confiança de 0,03 a 3,18; 2) pressão arterial diastólica (dez estudos) não mostraram diferença significativa entre a sibutramina e o placebo: diferença ponderal média de 1,13 e intervalo de confiança de 0,49 a 2,76; 3) pressão arterial (dois estudos) também não revelaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos: risco relativo de 0,69, intervalo de confiança entre 0,07 e 7,01. Diante desses resultados, os autores da revisão sistemática concluíram que a sibutramina não possui efeito estatisticamente significativo sobre a pressão arterial, comparada ao placebo⁽³⁵⁾.

Em estudo prospectivo, duplo cego para avaliar os efeitos do uso da sibutramina ou placebo sobre os níveis pressóricos, a massa ventricular esquerda e a evolução da terapia anti-hipertensiva em 86 indivíduos obesos e hipertensos durante seis meses⁽³⁶⁾. Adicionalmente, também foram avaliados a tolerabilidade da droga, através da análise da frequência de efeitos adversos clínicos e laboratoriais. A sibutramina mostrou-se eficaz na indução da perda de peso, levando a redução da massa ventricular esquerda em pacientes obesos e hipertensos. Não houve interferência significativa nos níveis da pressão arterial, permitindo-nos afirmar que em pacientes obesos hipertensos, nos quais seja possível supervisão clínica e ajustes na terapia anti-hipertensiva, o uso da sibutramina não apresenta riscos adicionais. Os efeitos colaterais mais frequentes associados ao uso da sibutramina nessa população

foram boca seca e artralgia, não sendo encontrada maior frequência de insônia ou irritabilidade, como sugerem outros estudos.

Recomendação: A sibutramina é uma medicação bem tolerada, indicada para o tratamento da obesidade e do sobrepeso quando associado a comorbidades da obesidade ou aumento da circunferência abdominal.

Em pacientes hipertensos, sua administração deve ser acompanhada com controles constantes dos níveis pressóricos e da frequência cardíaca.

A sibutramina é contraindicada em pacientes com história de doença cardiovascular, incluindo doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório, arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial periférica ou hipertensão não controlada (acima de 145/90 mmHg).

Não há evidências de contraindicação da sibutramina para diabéticos tipo 2 sem quadro clínico de doença coronariana.

Estudos demonstram que a sibutramina é desprovida de potencial de abuso e dependência.

III - Considerações a respeito do uso dos anorexígenos

A obesidade é uma doença crônica. O tratamento medicamentoso não cura a obesidade, mas pode controlar a doença e diminuir as comorbidades.

É considerada boa resposta terapêutica:

- a perda de 1% de peso por mês, nos primeiros 3 meses, atingindo pelo menos a redução de 5% do peso corporal em 3 a 6 meses;
- a melhora dos fatores de risco presentes no início do tratamento;
- a manutenção sustentada desta perda de peso, com variação igual ou menor a 3 % do peso atingido durante o tratamento.

Não existe droga 100% eficaz, nem totalmente segura. Os tempos máximos de estudos com medicamentos foram de 5 anos com a sibutramina e de 4 anos com orlistate. Os medicamentos catecolaminérgicos estão no mercado há 40 anos e foram lançados no mercado em uma época na qual períodos de avaliação tão longos não eram exigidos. Na prática clínica, entretanto, têm se mostrados seguros e eficazes, quando bem indicados.

A razão benefício/risco é ampliada quando o tratamento medicamentoso da obesidade é feito por médicos habilitados e com vasto conhecimento sobre a doença e sobre os fármacos disponíveis.

Recomenda-se, fortemente, que o tratamento farmacológico da obesidade e do sobrepeso, em qualquer faixa etária, seja feito por médicos com experiência no manejo da doença e com conhecimento dos mecanismos e efeitos adversos dos medicamentos.

Para sucesso no tratamento da obesidade e do sobrepeso, independente do medicamento escolhido, é obrigatório a manutenção das medidas não farmacológicas, com a orientação dietoterápica, incentivo à prática de atividade física e às mudanças no estilo de vida.

"Todas as substâncias são venenos; não existe nada que não seja veneno. Somente a dose correta diferencia o veneno do remédio." Paracelsus (1493-1541)

Muitas pesquisas estão em andamento procurando isolar fatores genéticos, fatores intrínsecos e hormônios envolvidos na gênese da obesidade e com isto desenvolver novos medicamentos ou até terapias gênicas, mas, enquanto isto não for realidade, é fundamental que haja um maior comprometimento das políticas de saúde pública a fim de alertar sobre os perigos da obesidade, sedentarismo e alimentação inadequada, e propiciar a toda população, independente de classe social ou plano de saúde, acesso a tratamentos éticos e seguros para a obesidade e suas comorbidades⁽³⁰⁾.

Considerando ainda análises anteriores da Anvisa, através do Grupo Assessor de Estudos sobre Medicamentos Anorexígenos que em julho de 2000 publicaram um Parecer Técnico-Científico onde afirmava-se que:

- 1. a obesidade é um grave problema de saúde pública em nosso país, com sua prevalência crescendo em níveis epidêmicos;*
- 2. associa-se a um elevado risco de morbiletalidade;*
- 3. tratamento não medicamentoso nem sempre é eficaz;*
- 4. uso de medicamentos anti-obesidade é considerado válido nos casos em que o índice de massa corporal - IMC é superior a 30 kg/m² ou 25 kg/m² em associação com comorbidades, conforme estabelecido por diversos consensos internacionais, entre eles o da Força Tarefa Internacional de Obesidade da Organização Mundial de Saúde - OMS, o do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos e o Consenso Latino-Americano de Obesidade;*
- 5. os medicamentos anorexígenos comercializados no Brasil à base de anfepramona, femproporex e mazindol são eficazes no tratamento da obesidade, de acordo com estudos científicos controlados;*
- 6. tais medicamentos constituem uma alternativa terapêutica de baixo custo, acessível às camadas de mais baixa renda da população, onde mais cresce a prevalência da obesidade segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística IBGE;*
- 7. para muitos pacientes podem ser mais eficazes que os agentes anti-obesidade mais modernos;*

8. sua relação risco/benefício pode ser favorável desde que prescritos criteriosamente, diante disso e devidamente fundamentado, o Grupo Assessor para anorexígenos da ANVISA recomenda que tais medicamentos devam permanecer disponíveis no mercado brasileiro a fim de atender aos pacientes que efetivamente deles necessitem.

“os agentes anorexígenos tiveram sua eficácia comprovada na perda de peso através de vários estudos controlados, realizados em uma época em que ainda não se investia em estudos de longo prazo. A experiência clínica com seu uso, entretanto, tem mostrado nas últimas décadas, que, quando utilizados com critérios adequados, a ocorrência de reações adversas graves é pouco freqüente;”

Tendo em vista os aspectos técnicos acima apresentados, o Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo (CRF-SP) considera o cancelamento dos registros dos anorexígenos uma medida radical, sabendo-se que a obesidade é uma condição caracterizada como doença pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e não somente uma questão estética.

O uso dessas substâncias é importante para pacientes obesos que não respondem bem ao tratamento convencional (apenas com dietas e a prática de exercícios físicos), sendo uma ferramenta imprescindível nos casos de doenças endócrinas e metabólicas, tendo em vista que a obesidade é uma patologia de difícil controle e com poucas alternativas farmacológicas. A proibição do uso de toda a classe dos anorexígenos deixa tais pacientes desprovidos de alternativas terapêuticas.

A literatura indica que a cirurgia bariátrica, outra medida no tratamento da obesidade, é mais eficaz que o tratamento clínico em reduzir e manter o peso corporal em obesos mórbidos (acima de 40 Kg/m² de IMC), e pode reduzir algumas co-morbidades associadas à obesidade. Contudo, existem poucas evidências robustas quanto às conseqüências da cirurgia bariátrica em longo

prazo, incluindo o impacto da sua realização na redução de desfechos como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e câncer⁽³⁴⁾.

Como entidade defensora do uso racional de medicamentos, o CRF-SP defende ações educativas e é favorável à implantação de medidas profiláticas para evitar o uso indevido e abusivo dos anorexígenos, como segue:

1- Fortalecer o monitoramento do consumo dessas substâncias pelos órgãos de vigilância sanitária incluindo o uso de indicadores de acompanhamento da situação e a análise sistemática. Entendemos que existe uso abusivo dos anorexígenos, mas o uso de ferramentas que a informática nos fornece para análise do banco de dados do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC), poderia, por exemplo, identificar quais são os profissionais que apresentam desvios de conduta na prescrição e aviamento e que devem ter seus direitos restritos.

2- Reforçar a necessidade de maior engajamento de todas as partes envolvidas na fiscalização do comércio de medicamentos controlados (como é o caso dos anorexígenos), inclusive com ações para a ampliação do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) para toda a cadeia do medicamento, desde a indústria até as farmácias e drogarias, inclusive no serviço público.

3- Promover campanhas educativas para profissionais prescritores onde os aspectos técnicos e legais fossem amplamente abordados.

4- Por último, consideramos ainda importante a adoção de critérios rígidos para prescrição dessas substâncias (por profissionais devidamente qualificados e capacitados), cujo uso deve ser restrito a indivíduos submetidos à rigorosa avaliação e acompanhamento médicos, conforme diretrizes formais de tratamento estabelecidas por entidades médicas.

Vale ressaltar que a simples proibição significa negligenciar um problema de saúde pública emergente, considerando que dados estatísticos demonstram um número elevado de indivíduos com sobrepeso no Brasil. Além disso, a proibição pode levar ao uso indevido por meios clandestinos sem que haja o devido acompanhamento médico, o que trará um risco incalculável à sociedade.

IV - Referências Bibliográficas:

1 – FRANCISCHI, R.P. et al. **Obesidade: Atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento.** Rev. Nutr. vol.13 no.1 Campinas, Jan./Apr. 2000.

2 - <http://www.abeso.org.br/pdf/diretrizes2010.pdf>, acessado em 21/02/2011.

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

4 - Mckay RH. **Long-term use of diethylpropion in obesity.** Curr Med Res Opin 1973;1:489-93.

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

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

7 - Chiorboli E, Scazufca AV. **Emprego clinico de nova forma farmaceutica no tratamento da hiperorexia na obesidade exógena.** A Folha Médica 1975;71 , 425-30.

8 - Zaragoza RM, Lopez ML, Villaneuva SL, Ortiz RA, Villanueva GL. **Efficacy and safety of slow-release fenproporex for the treatment of obesity.** Rev Mex Cardiol. 2005;16:146– 54.

9 - Bray GA, Greenway, FL. **Current and Potential Drugs for Treatment of Obesity.** Endocrine Reviews 1999; 20:805–75.

10 - Inoue S; Egawa M, et al. **Clinical and basic aspects of an anorexiant, mazindol, as an antiobesity agent in Japan.** Am J Nutr 1992; 55: 199-202.

11 - Nishikawa T, Lisuka T, et al. **Effect of mazindol on body weight and insulin sensitivity in severely obese patients after a verylow- calorie diet therapy.** Endocr J 1996 dec 43 (6): 671-7.

12 - Slama G, Selmi A, Haute couverture M, Tchobroutsky G. **Double blind clinical trial of mazindol on weight loss blood glucose, plasma insulin and serum lipids in overweight diabetic patients.** Diabete Metab 1978, sep;43): 193-9.

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

14 - Bray, GA, Blackburn, GL, Ferguson, JM, et al. **Sibutramine produces dose-related weight loss.** Obes Res 1999; 7:189.

15 - Fujioka K, Seaton TB, Rowe E, et al. **Weigh loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus.** Diabetes Obes Metab. 2000;2:175-87.

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

17 - Vettor, R, Serra, R, Fabris, R, et al. Effect of sibutramine on weight management and metabolic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of clinical studies. Diabetes Care 2005; 28:942.

18 - Nisoli E, Carruba MO. An assessment of the safety and efficacy of sibutramine, an antiobesity drug with a novel mechanism of action. Obes Rev 2000;1:127-39.

19 - Siebenhofer A, Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Stich AK, Matyas E, Pignitter N, Siering U. Long-term effects of weight-reducing drugs in hypertensive patients. Cochrane Database Syst Rev 2009; 3:CD007654.

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

21 - Cole JO, Kaiser PE, deHaan H. **Sibutramine hydrochloride: evaluation of abuse potential.** Obes Res 1993 ;1(Suppl2) :118S.

22 - Schuh LM, Schuster CR, Hopper JA, et al. **Abuse liability assessment of sibutramine, a novel weight control agent.** Psychopharmacology 2000;147:339-46.

23 - Parecer Técnico-Científico do Grupo Assessor de Estudos sobre Medicamentos Anorexígenos, Brasília, 24 de julho de 2000.

24 – OMS. **Obesidade: prevenindo e controlando a epidemia global. /relatório da consultoria da Organização Mundial da Saúde.** 1ª edição. São Paulo. Editora Rocca, 2004.

25 – Garrow, J. S. **Obesity and related diseases.** London: Churchill Livingstone, 1988, p. 1-16.

26 – Farmacoterapia da Obesidade – informações básicas para prescrição a aviaamentos racionais e seguros. Anfarmag. 2007.

27 - ENES. C.C. & SLATER, B. **Obesidade na adolescência e seus principais fatores determinantes.** Rev Bras Epidemiol 2010; 13(1): 163-71.

28 – PAGOTTO, U. et al. **Pharmacological therapy of obesity.** Giornale Italiano di Cardiologia. 2008, Apr;9(4 Suppl 1):83S-93S.

29 – JAMES, W.P. **Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects** N Engl J Med. 2010 Sep 2;363(10):905-17.

30 - REPETTO, Giuseppe; RIZZOLLI, Jacqueline and BONATTO, Cassiane. **Prevalência, riscos e soluções na obesidade e sobrepeso: Here, There, and Everywhere.** *Arq Bras Endocrinol Metab* [online]. 2003, vol.47, n.6, pp. 633-635.

31 - PEREIRA, Luciana O.; FRANCISCHI, Rachel P. de and LANCHETA JR., Antonio H.. **Obesidade: hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina.** *Arq Bras Endocrinol Metab* [online]. 2003, vol.47, n.2, pp. 111-127. ISSN 0004-2730.

32 - Cecília L. de Oliveira, CL; Fisberg, M. **Obesidade na Infância e Adolescência Uma Verdadeira Epidemia.** Arq Bras Endocrinol Metab vol 47 nº 2 Abril 2003, p. 107-8.

33 - Papelbaum M & Appolinário JC. **Transtorno da compulsão alimentar periódica e transtorno obsessivo-compulsivo: partes de um mesmo espectro?** Rev Bras Psiquiatr 2001;23(1):38-40.

34 - BRATS – Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Cirurgia Bariátrica no Tratamento da Obesidade Mórbida. Ano III nº 5 | Setembro de 2008, disponível em: <http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/Brats05.pdf>, acessado em 21/02/2011.

35 - Hernani Pinto de Lemos Júnior, Álvaro Nagib Atallah, André Luis Alves de Lemos. **Can sibutramine alter systemic blood pressure in obese patients?** Systematic review and meta-analysis. São Paulo Med J. 2008;126(6):342-6.

36 - Alessandra Nunes Faria, Fernando Flexa Ribeiro Filho, Daniel Diniz G. Lerário, Nárcia Kohlmann, Sandra Roberta Gouvea Ferreira, Maria Teresa Zanella. **Efeitos da Sibutramina no Tratamento da Obesidade em Pacientes com Hipertensão Arterial.** Arq Bras Cardiol, volume 78 (nº 2), 172-5, 2002.

