



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA

FERNANDA DO CARMO SANTA CRUZ

**PERFIL DE SEGURANÇA E EFICÁCIA DA SIBUTRAMINA E ALTERNATIVAS
TERAPÊUTICAS PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE NO BRASIL**

BRASÍLIA

2020

FERNANDA DO CARMO SANTA CRUZ

PERFIL DE SEGURANÇA E EFICÁCIA DA SIBUTRAMINA E ALTERNATIVAS
TERAPÊUTICAS PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE NO BRASIL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia – Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, como um dos requisitos para obtenção do título de mestre em Farmacologia Clínica

Orientadora: Prof.^a. Dra. Ana Rosa Pinto Quidute

Co-orientador: Prof. Dr. Manoel Ricardo Alves Martins

BRASÍLIA

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- S222p Santa Cruz, Fernanda do Carmo.
Perfil de Segurança da Sibutramina e Alternativas Terapêuticas para o Tratamento da Obesidade no Brasil / Fernanda do Carmo Santa Cruz. – 2020.
99 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2020.
Orientação: Profa. Dra. Ana Rosa Pinto Quidute.
Coorientação: Prof. Dr. Manoel Ricardo Alves Martins.
1. Obesidade. 2. Sibutramina. 3. Farmacoterapia. 4. Farmacovigilância. 5. Anvisa. I. Título.
CDD 615.1
-

FERNANDA DO CARMO SANTA CRUZ

PERFIL DE SEGURANÇA E EFICÁCIA DA SIBUTRAMINA E ALTERNATIVAS
TERAPÊUTICAS PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE NO BRASIL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia – Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, como um dos requisitos para obtenção do título de mestre em Farmacologia Clínica.

Aprovada em: 20/08/2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dra. Ana Rosa Pinto Quidute (ORIENTADORA)

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof.^a Dra. Raquel Carvalho Montenegro

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof.^a Dra. Mirna Marques Bezerra Brayner

Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus, que me capacita e ilumina todos os meus caminhos.

Aos meus amados pais, Rosarita e Otílio.

Ao meu lindo filho Davi.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Agência Nacional de Vigilância Sanitária pela oportunidade de cursar o Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica e aos profissionais dedicados e competentes da Universidade Federal do Ceará, que dividiram uma parte de seu vasto conhecimento para a minha formação.

Meus agradecimentos à minha orientadora, Prof.a Dra. Ana Rosa Pinto Quidute, pelas contribuições para a realização deste trabalho.

Agradeço aos meus colegas de curso pelas importantes trocas de conhecimento e pelos bons momentos de convivência, em especial aos amigos Leandro e Argentina, que me auxiliaram em momentos importantes ao longo desse período.

Agradeço muito ao Cleudson, que me auxiliou com a formatação e cuidou do meu filho para que pudesse desenvolver o trabalho, além da parceria de vida que ele sempre me proporcionou.

Agradeço, ainda, aos meus pais, que me concederam a possibilidade de alcançar objetivos importantes na minha vida e carreira, e ao meu filho Davi, pela paciência e parceria nos momentos mais difíceis.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A obesidade é uma doença metabólica crônica e constitui um fator de risco para algumas neoplasias e várias doenças cardiovasculares e metabólicas. A farmacoterapia pode ser útil como adjuvante no tratamento da obesidade, embora a maioria dos tratamentos farmacológicos não apresente eficácia a longo prazo, além de apresentarem riscos associados ao seu uso. Em 2011, a Anvisa reavaliou a segurança dos medicamentos registrados para o tratamento da obesidade e manteve apenas o registro da sibutramina no mercado brasileiro.

OBJETIVOS: Revisar o perfil de eficácia e segurança da sibutramina e apresentar alternativas terapêuticas disponíveis para o tratamento da obesidade no Brasil e no mercado mundial.

MÉTODOS: Estudo descritivo de revisão de literatura acerca de dados de eficácia e segurança da sibutramina no período de 2010 aos dias atuais, com a utilização dos descritores “sibutramine”, “sibutramine and long term”, “sibutramine and maintenance”, “sibutramine and efficacy”, “sibutramine and safety” e “sibutramine and risk”, nas bases de dados Medline e “BVS”. Em seguida, por meio da utilização dos sistemas Notivisa e SNGPC, foram pesquisados os dados de notificações de eventos adversos à sibutramina recebidos pela Anvisa no período de 2008 a 2018, além do volume de vendas da substância. Para a revisão da literatura sobre as alternativas terapêuticas à sibutramina, foram utilizados os descritores “obesity and pharmacotherapy”, “obesity and pharmacology” e “obesity” and “drugs” and “treatment” na base dados Medline, no período de 2018 a 2019.

RESULTADOS: 91% dos estudos selecionados na pesquisa obtiveram conclusões favoráveis em relação à eficácia da sibutramina no tratamento da obesidade e 68% dos estudos selecionados apresentaram conclusões favoráveis em relação à segurança do medicamento. Houve apenas 12 notificações de eventos adversos à sibutramina realizadas ao sistema Notivisa no período de 2008 a 2018. Desse total, 7 notificações foram realizadas após 2011 (ano em que a Anvisa publicou novas regras relacionadas ao controle da sibutramina). Dessas notificações, 9 relataram pelo menos um evento adverso no aparelho cardiovascular. Os dados do SNGPC, por sua vez, demonstraram que foram vendidas, nas farmácias e drogarias privadas, 9.465.285 unidades de sibutramina no período de 2014 a 2018, com queda de 16% no volume de vendas entre 2017 e 2018. O perfil dos prescritores de sibutramina por entidades de classe profissional no referido período foi de 99,95% entre médicos, porém, foram observadas 1.696 prescrições de dentistas e 3.690 prescrições de médicos veterinários.

CONCLUSÕES: A revisão bibliográfica demonstrou que a sibutramina apresenta um perfil de eficácia e segurança favorável no tratamento da obesidade, na ausência de doença cardiovascular. Observou-se uma subnotificação expressiva dos eventos adversos relacionados ao uso da substância, assim, os dados de farmacovigilância não trouxeram informações suficientes para a avaliação do perfil benefício/risco da sibutramina. A diminuição no volume de vendas da sibutramina entre 2017 e 2018 pode ser atribuída à entrada de novos medicamentos para o tratamento da obesidade no mercado brasileiro no ano de 2016. Foram observados perfis de prescritores dos quais não se devia esperar a prescrição da sibutramina. O aprimoramento nas atividades de farmacovigilância pela Anvisa deve ser realizado com o objetivo de monitorar a segurança dos medicamentos registrados no mercado brasileiro.

Palavras-chave: Obesidade. Sibutramina. Farmacoterapia. Farmacovigilância. Anvisa.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Obesity is a chronic metabolic disease and a risk factor for some cancers and various cardiovascular and metabolic diseases. Pharmacotherapy may be useful as an adjunct in the treatment of obesity, although most pharmacological treatments have no long-term efficacy and also have risks associated with their use. In 2011, Anvisa reassessed the safety of medicines for the treatment of obesity and decided to maintain only the authorization of sibutramine in the Brazilian market. **OBJECTIVES:** To review the efficacy and safety profile of sibutramine and to present available therapeutic alternatives for obesity treatment in Brazil and in the world. **METHODS:** Descriptive literature review study on efficacy and safety data for sibutramine from 2010 to the present day, using the descriptors “sibutramine”, “sibutramine and long term”, “sibutramine and maintenance”, “sibutramine and efficacy”, “sibutramine and safety” and “sibutramine and risk” in the Medline and “BVS” databases. By using Anvisa’s systems, Notivisa and SNGPC, we also searched for adverse reaction reports related to sibutramine, received from 2008 to 2018, as well as the sales amount of sibutramine. For the literature review on therapeutic alternatives to sibutramine, we used the descriptors “obesity and pharmacotherapy”, “obesity and pharmacology” and “obesity” and “drugs” and “treatment” in the Medline database, from 2018 to 2019. **RESULTS:** 91% of the studies selected had favorable conclusions regarding the efficacy of sibutramine in treating obesity, and 68% of the selected studies had favorable conclusions regarding drug safety. There were only 12 reports of sibutramine adverse events to Notivisa from 2008 to 2018. Of this total, 7 reports were made after 2011 (the year Anvisa published new rules related to sibutramine control). Of these reports, 9 described at least one adverse event in the cardiovascular system. SNGPC data showed that 9,465,285 sibutramine units were sold in private pharmacies and drugstores from 2014 to 2018, with a 16% decrease in sales between 2017 and 2018. 99.95% of sibutramine prescription was performed by physicians; however, 1,696 prescriptions were performed by dentists and 3,690 by veterinarians. **CONCLUSIONS:** The literature review showed that sibutramine has a positive efficacy and safety profile in the treatment of obesity in the absence of cardiovascular disease. Significant underreporting of adverse events related to sibutramine use was observed, so pharmacovigilance data did not provide enough information to assess the benefit / risk profile of sibutramine. The decrease in sibutramine sales between 2017 and 2018 can be explained by the entry of new obesity treatment drugs in the Brazilian market in 2016. Sibutramine was prescribed by professionals other than doctors. Anvisa should improve Pharmacovigilance activities in order to monitor the safety of medicines registered in the Brazilian market.

Key-words: Obesity. Sibutramine. Pharmacotherapy. Pharmacovigilance. Anvisa.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Linha do tempo sobre as ações regulatórias adotadas pela Anvisa em relação ao perfil de segurança dos medicamentos inibidores de apetite.	21
Figura 2: Resultado da busca realizada na base de dados Medline e quantidade de artigos selecionados na pesquisa sobre eficácia e segurança da sibutramina.....	37
Figura 3: Resultado da busca realizada na base de dados BVS e quantidade de artigos selecionados na pesquisa sobre eficácia e segurança da sibutramina.....	38
Figura 4: Resultado da busca realizada na base de dados Medline e quantidade de artigos selecionados na pesquisa sobre alternativas terapêuticas para o tratamento da obesidade.	72
Figura 5: Esquema que representa o mecanismo de ação da associação de bupropiona e naltrexona.	77

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Origem das publicações selecionadas para a revisão de eficácia e segurança da sibutramina.	39
Gráfico 2: Porcentagem de estudos favoráveis e desfavoráveis à eficácia da sibutramina.	46
Gráfico 3: Porcentagem de estudos favoráveis e desfavoráveis à segurança da sibutramina. .	54
Gráfico 4: Número de unidades vendidas de sibutramina em farmácias e drogarias no Brasil, no período de 2014 a 2018.	70
Gráfico 5: Perfil dos prescritores de sibutramina por entidades de classe profissional no período de 2014 a 2018.	71

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Classificação de obesidade de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS).	19
Quadro 2: Ações regulatórias adotadas pela Anvisa para a manutenção da sibutramina no mercado brasileiro, conforme RDC nº 52/2011.	23
Quadro 3: Normativas publicadas pela Anvisa com o objetivo de manter a regulação e o controle dos medicamentos inibidores de apetite no Brasil.....	24
Quadro 4: Artigos selecionados para a revisão da eficácia da sibutramina.....	40
Quadro 6: Resumo dos estudos selecionados acerca das evidências da eficácia da sibutramina.	47
Quadro 7: Resumo dos estudos selecionados para a revisão de segurança da sibutramina.	54
Quadro 8: Notificações de eventos adversos associados ao uso da sibutramina recebidas no Notivisa no período de 2008 a 2018.....	68
Quadro 9: Artigos selecionados para a revisão sobre as alternativas terapêuticas para o tratamento da obesidade.	72
Quadro 10: Resumo das principais alternativas terapêuticas à sibutramina no tratamento da obesidade.	82

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Limite para prescrição de substâncias anorexígenas e prazo de validade da receita médica.....	25
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AVC – Acidente Vascular Cerebral

BVS – Biblioteca Virtual em Saúde

CAMELLIA – Estudo “Efeitos Cardiovasculares e Metabólicos da Lorcasserina em Pacientes Obesos” (*Cardiovascular and Metabolic Effects of Lorcaserin in Overweight and Obese Patients*).

CATEME – Câmara Técnica de Medicamentos

EMA – Agência Reguladora da União Europeia (*European Medicine Agency*)

FDA – Agência Reguladora dos Estados Unidos (*Food and Drug Administration*)

GABA – Ácido gama-aminobutírico

GLP-1 – Peptídeo semelhante a glucagon 1

HDL – Lipoproteína de alta densidade

IMC – Índice de massa corporal

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

LEADER – Estudo “Efeito e Ação da Liraglutida no Diabetes: Avaliação de Desfechos Cardiovasculares” (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*)

MC4-R – Receptor de melanocortina

N – não

NA – não se aplica

NI – não informado

Notivisa – Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCR – Proteína C-reativa

POMC – Receptor pró-opiomelanocortina

PRIMAVERA – Estudo “Programa Não-Intervencional de Monitoramento de Segurança da Sibutramina para Redução de Peso em Pacientes com Obesidade Alimentar na Prática Clínica de Rotina” (*Non-Interventional Program of Reduxine Safety Monitoring for Weight Reduction in Patients with Alimentary Obesity in Routine Clinical Practice*)

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

S - sim

SGLT2 – Co-transportador de sódio e glicose

SCOUT – Estudo “Desfechos Cardiovasculares da Sibutramina” (*Sibutramine Cardiovascular Outcomes*)

STORM – Estudo “Ensaio da Sibutramina sobre Redução e Manutenção da Obesidade” (*Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance*)

SNGPC – Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados

SNVS – Sistema Nacional de Vigilância Sanitária

SBEM – Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

α -MSH – Hormônio estimulante de alfa-melanócitos

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
1.1. OBESIDADE: CONCEITO E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS.....	18
1.2. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA OBESIDADE: CENÁRIO E HISTÓRICO BRASILEIRO.....	20
1.3. FARMACOVIGILÂNCIA E USO DOS MEDICAMENTOS NO TRATAMENTO DA OBESIDADE	25
1.4. JUSTIFICATIVA	27
2. OBJETIVOS	29
2.1. OBJETIVO GERAL.....	29
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
3. METODOLOGIA.....	30
3.1. TIPO DE ESTUDO E ABORDAGEM.....	30
3.2. TÉCNICAS DE COLETAS DE DADOS E INSTRUMENTOS UTILIZADOS	30
3.2.1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	30
3.2.2. LEVANTAMENTO DE DADOS NOS SISTEMAS DA ANVISA	33
3.3. QUESTÕES ÉTICAS.....	35
4. RESULTADOS.....	37
4.1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA: SIBUTRAMINA.....	37
4.1.1. MECANISMO DE AÇÃO DA SIBUTRAMINA.....	45
4.1.2. EVIDÊNCIAS SOBRE A EFICÁCIA	45
4.1.3. EVIDÊNCIAS SOBRE A SEGURANÇA	53
4.2. LEVANTAMENTO DE DADOS DA SIBUTRAMINA NOS SISTEMAS DA ANVISA.....	68
4.2.1. DADOS DE NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS À SIBUTRAMINA RECEBIDAS PELA ANVISA.....	68
4.2.2. DADOS DE VENDAS DA SIBUTRAMINA RECEBIDOS PELA ANVISA	70
4.2.3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA: ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE.....	71

4.2.4.	ORLISTATE.....	73
4.2.5.	CLORIDRATO DE LORCASSERINA	74
4.2.6.	BUPROPIONA E NALTREXONA	76
4.2.7.	LIRAGLUTIDA	78
4.2.8.	FENTERMINA E TOPIRAMATO	80
4.2.9.	NOVAS PERSPECTIVAS PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE	83
5.	DISCUSSÃO	89
6.	CONCLUSÕES.....	93
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	94

1. INTRODUÇÃO

1.1. Obesidade: conceito e abordagens terapêuticas.

A obesidade é uma doença crônica caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal no indivíduo. A Organização Mundial de Saúde (OMS) descreve a obesidade como uma epidemia global moderna que pode levar à redução significativa da qualidade e da expectativa de vida. Segundo dados da OMS, a obesidade ao redor do mundo praticamente triplicou de 1975 até os dias atuais. Em 2016, mais de 1,9 bilhões de adultos acima de 18 anos apresentavam sobrepeso. Desse total, mais de 650 milhões eram obesos (OMS, 2018).

A obesidade é a desordem metabólica mais prevalente que afeta os seres humanos na atualidade e contribui de forma significativa para a síndrome metabólica, um conjunto de anormalidades metabólicas que causam o aumento da pressão arterial, o aumento dos níveis de glicose no sangue, o excesso de gordura ao redor da cintura, o aumento das taxas de triglicerídeos e lipoproteínas de alta densidade. A síndrome metabólica aumenta o risco de problemas graves de saúde, incluindo as doenças cardiovasculares, o diabetes tipo 2 e o infarto. Desordens musculares e ósseas (especialmente a osteoartrite) e alguns tipos de câncer (endométrio, mama, ovário, próstata, fígado, vesícula biliar, rins e cólon) também estão associados à obesidade (NARAYANASWAMI; DWOSKIN, 2017).

Para o diagnóstico da obesidade em adultos, o parâmetro utilizado com maior frequência é o do índice de massa corporal (IMC). O IMC é calculado dividindo-se o peso do paciente pela sua altura elevada ao quadrado (YUMUK *et al.*, 2015). É o padrão utilizado pela OMS, que identifica o peso normal quando o resultado do cálculo do IMC está entre 18,5 e 24,9. Para que o indivíduo seja considerado obeso, seu IMC deve estar acima de 30 (WHO, 1997).

Quadro 1: Classificação de obesidade de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS).

IMC (Kg/m ²)	Classificação	Risco de doenças relacionadas
18,5 a 24,9	Normal	Normal
25,0 a 29,9	Sobrepeso	Alto
30,0 a 34,9	Obesidade Classe I	Muito alto
35,0 a 39,9	Obesidade Classe II	Extremamente alto
> 40	Obesidade Classe III	Doenças estabelecidas

Fonte: Adaptado de Bonamichi *et al.*, 2018.

Muitas abordagens e estratégias são utilizadas no tratamento da obesidade, incluindo mudanças no estilo de vida dos indivíduos (por meio de reeducação alimentar e aumento de exercícios físicos), cirurgia bariátrica e farmacoterapia (POLONSKY; KLEIN, 2008).

Um dos mais importantes requisitos no acompanhamento da obesidade é o conhecimento sobre os hábitos alimentares dos pacientes. Os profissionais de saúde devem trabalhar para identificar hábitos alimentares e erros que contribuem com o ganho de peso, o que não é uma tarefa simples, pois os pacientes frequentemente subestimam a quantidade ingerida de alimento. O estilo de vida do paciente é outro ponto importante a ser investigado, e pode incluir a frequência de realização de atividades físicas, o ambiente onde o paciente realiza as refeições, a qualidade e quantidade de alimentos ingeridos, entre outros aspectos. Uma dieta saudável e a prática de exercícios físicos são benéficos tanto para a prevenção quanto para o tratamento da obesidade. Entretanto, as mudanças de estilo de vida são de difícil execução, pois requerem disciplina e persistência para a manutenção da perda necessária. Ademais, grande parte dos pacientes obesos sofre de ansiedade, fato que constitui a causa do comportamento alimentar inadequado. Assim, a fisiopatologia da obesidade é multifatorial e complexa (BONAMICHI *et al.*, 2018).

A cirurgia bariátrica, abordagem cirúrgica para o tratamento da obesidade, produz perda de peso significativa e melhora das complicações cardiovasculares e do diabetes tipo 2. Porém, os procedimentos cirúrgicos são invasivos, caros e possuem seus riscos e eventos adversos inerentes, incluindo o aumento do consumo de álcool, o que sugere que tais procedimentos facilitam a transferência do vício associado à comida para outros vícios. Ademais, embora

estudos demonstrem que a cirurgia bariátrica promove uma remissão completa do diabetes nos primeiros cinco anos em 68% dos indivíduos adultos, um terço desses pacientes apresentam recaídas da doença após o período de remissão. Mais estudos são necessários para o entendimento dos mecanismos subjacentes aos efeitos cardiometabólicos da cirurgia bariátrica e a eficácia a longo prazo deste procedimento (SHAUER *et al.*, 2017; ARTERBURN *et al.*, 2013; LENT *et al.*, 2013)

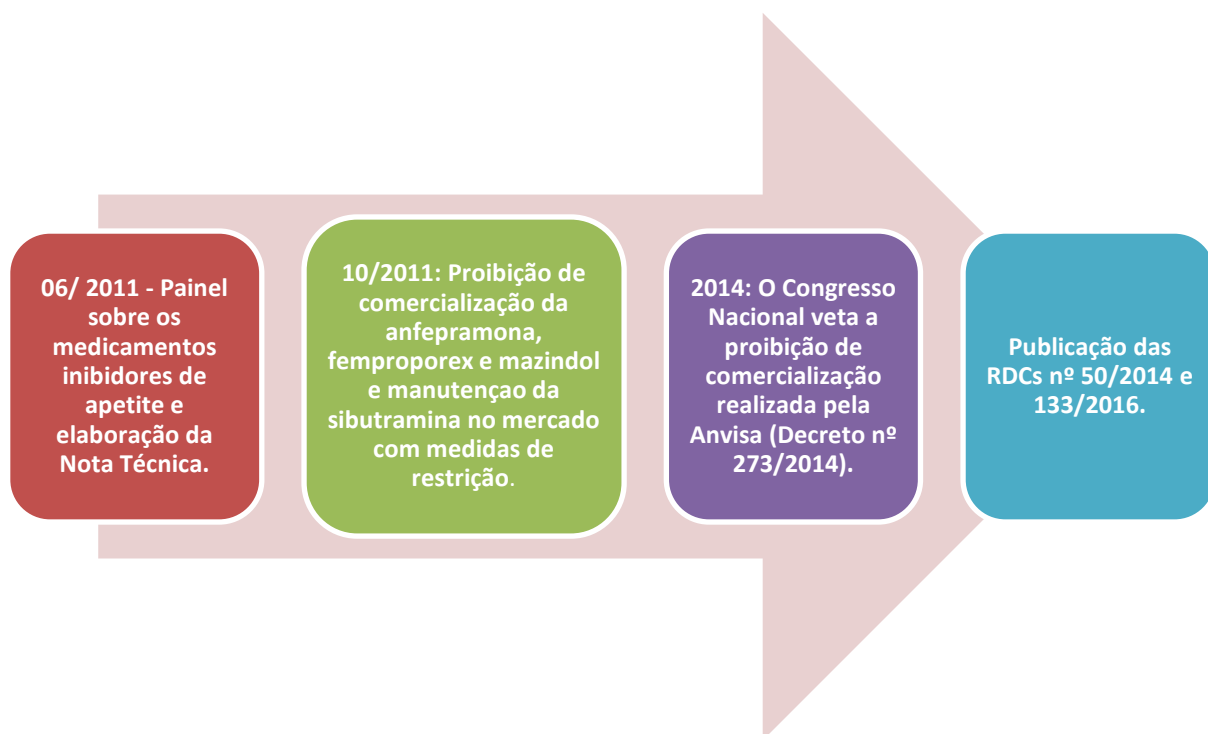
Dadas as limitações das mudanças no estilo de vida e da intervenção cirúrgica no tratamento da obesidade, a abordagem farmacoterapêutica representa uma opção importante. De acordo com a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), o uso de medicamentos no tratamento da obesidade tem o objetivo de auxiliar no processo de mudança de estilo de vida e facilitar a adaptação às mudanças dietéticas. Assim, a farmacoterapia deve servir apenas como auxílio ao tratamento dietético e não como estrutura fundamental do tratamento da obesidade (METABOLOGIA, 2010).

Ao longo dos anos, diversos fármacos foram descobertos, lançados e retirados do mercado. Apesar de demonstrarem eficácia durante os estágios iniciais do tratamento, os tratamentos farmacológicos para a obesidade são acompanhados de diversos eventos adversos associados à sua utilização.

1.2. Tratamento farmacológico da obesidade: cenário e histórico brasileiro.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) é o órgão regulador responsável por conceder o registro dos medicamentos com base na avaliação de eficácia e segurança demonstradas por meio de estudos pré-clínicos e clínicos. Atualmente, há poucos medicamentos registrados pela Anvisa com a indicação de controle da obesidade, a saber: o orlistate, a sibutramina, cuja venda foi regulada de forma mais intensa nos últimos anos, a liraglutida e o cloridrato de lorcasserina. As duas últimas substâncias citadas foram registradas recentemente pela Anvisa (em fevereiro e dezembro de 2016, respectivamente). O orlistate e a sibutramina estão registrados desde 1998. A figura 1 apresenta a linha do tempo das ações regulatórias adotadas pela Anvisa em relação aos medicamentos utilizados no tratamento da obesidade no Brasil:

Figura 1: Linha do tempo sobre as ações regulatórias adotadas pela Anvisa em relação ao perfil de segurança dos medicamentos inibidores de apetite.



Fonte: próprio autor.

Em 2011, a Anvisa realizou o “Painel Técnico Internacional sobre Eficácia e Segurança dos Medicamentos Inibidores de Apetite” e publicou o documento “Nota Técnica sobre Eficácia e Segurança dos Medicamentos Inibidores de Apetite”. Os medicamentos anorexígenos anfepramona, femproporex, mazindol estavam no mercado brasileiro há mais de trinta anos. A sibutramina, medicamento registrado em 1998, também foi avaliada nesta ocasião. Segundo a Nota Técnica publicada, a revisão destes medicamentos por parte da Anvisa teve amparo na publicação elaborada por Nadvorny e Wannmacher (NADVORNY e WANNMARCHER, 2004), que relatou que o emprego de medicamentos tipo anfetamínicos possuía indicação clínica questionável (ANVISA, 2011).

De acordo com o documento, o processo de registro do medicamento anfepramona não apresentava dados de estudos clínicos para avaliação de sua eficácia. Ademais, os artigos

científicos revisados na ocasião da elaboração da referida nota técnica não foram considerados suficientes para comprovar a eficácia da substância. Dentre os eventos adversos graves associados ao uso do fármaco estão a ocorrência de agranulocitose, arritmia cardíaca, isquemia cerebral, acidente cerebrovascular, leucemia, hipertensão pulmonar primária e distúrbios psicóticos. Além desses eventos, o uso da anfepramona está associado a diversos casos de dependência e abuso (ANVISA, 2011).

O femproporex também não possuía dados de estudos clínicos para avaliação da eficácia. A Nota Técnica cita que não foi encontrada menção a estudos clínicos realizados com o fármaco nos artigos revisados. As reações adversas mais comumente associadas ao uso do femproporex são inquietude, nervosismo, irritabilidade, insônia, agressividade, psicose, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de ansiedade generalizada, pânico, ansiedade e insônia. O femproporex promove alterações neurológicas (inclusive comportamentais) e cardiovasculares, que variam de arritmia cardíaca até colapso cardiovascular. As principais causas de morte relacionadas ao uso do medicamento são hipertermia maligna, insuficiência hepática aguda, hiponatremia e acidente vascular cerebral. Além disso, pode causar reações do tipo psicose paranoide e alucinação visual e seu uso está associado a casos de dependência e tolerância (ANVISA, 2011).

Assim como nos casos da anfepramona e femproporex, não há estudos clínicos conduzidos com o objetivo de avaliar a eficácia do mazindol no processo de registro do produto. Os estudos avaliados pela Anvisa para a elaboração da Nota Técnica não foram suficientes para comprovar a eficácia da substância. As reações adversas mais frequentes relacionadas ao uso do mazindol são xerostomia, insônia, constipação, nervosismo, tontura e cefaleia. Outros efeitos incluem arrepios, náuseas, palpitações, vertigem e fraqueza, além de efeitos cardiovasculares, como taquicardia e elevação da pressão arterial. 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). O uso do medicamento está associado ao desenvolvimento de tolerância (ANVISA, 2011).

Em relação à sibutramina, a Anvisa analisou estudos sobre a eficácia do medicamento e concluiu que, embora houvesse necessidade de mais estudos referentes ao uso da substância a longo prazo para avaliação de desfechos graves, os estudos analisados demonstraram a eficácia do medicamento no tratamento da obesidade por um período de até dois anos. Existem

diversos eventos adversos associados ao uso da substância, incluindo reações cardiovasculares graves, depressão, mania e ideação suicida. Apesar do conhecimento sobre tais eventos, do cancelamento do registro da sibutramina pelas agências reguladoras americana e europeia e da própria conclusão apresentada na Nota Técnica de que a relação benefício/risco de uso do medicamento era desfavorável, a Anvisa optou por manter o registro do produto no mercado brasileiro (ANVISA, 2011).

A discussão resultou na proibição, por meio da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 52/11, das substâncias anfepramona, femproporex e mazindol no Brasil. A ação regulatória adotada pela Anvisa para a sibutramina foi baseada no aumento do controle do uso da substância no país, por meio das medidas apresentadas no Quadro 2 (BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 52, de 6 de outubro de 2011).

Quadro 2: Ações regulatórias adotadas pela Anvisa para a manutenção da sibutramina no mercado brasileiro, conforme RDC nº 52/2011.

Inclusão da substância na lista de substâncias sujeitas a controle especial (lista “B2” – substâncias psicotrópicas anorexígenas), conforme Portaria nº 344/1998;

Limitação de prescrição de dose máxima diária de sibutramina para 15 mg/dia;

Restrição de prescrição da sibutramina mediante o “Termo de Responsabilidade do Prescritor” (documento que descreve todos os riscos associados ao uso da substância e deve ter uma via anexada ao prontuário do paciente, uma arquivada na drogaria e uma entregue ao paciente);

Determinação de compulsoriedade da notificação de eventos adversos ao medicamento ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) por parte dos profissionais de saúde, das empresas detentoras do registro de medicamentos e das farmácias e drogarias;

Determinação de apresentação, por parte das empresas detentoras de registro da sibutramina, de um Plano de Minimização de Risco;

Determinação de apresentação, por parte das farmácias de manipulação, de relatório semestral sobre as notificações de eventos adversos relacionados ao uso da sibutramina.

Posteriormente, em 2014, por meio do Decreto Legislativo nº 273/14 (BRASIL. Decreto Legislativo nº 273/14, de 4 de setembro de 2014), o Congresso brasileiro vetou a proibição realizada pela Anvisa. Em resposta ao veto realizado pelo Congresso Nacional e com o intuito de manter a regulação e o controle do uso dos medicamentos inibidores de apetite, a Anvisa publicou as normativas nº 50/2014 (BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 50, de 25 de setembro de 2014) e 133/2016 (BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 133, de 15 de dezembro de 2016).

As normas citadas estabeleceram que a manipulação de fórmulas medicamentosas que contenham as substâncias anorexígenas anfepramona, femproporex e mazindol só pode ser realizada caso exista algum medicamento registrado na Anvisa com as referidas substâncias. Como as empresas devem comprovar a eficácia e segurança dos fármacos na ocasião do registro sanitário e não há estudos clínicos que apontem para um perfil benefício/risco favorável desses fármacos, não há, atualmente, nenhum medicamento registrado na Anvisa que contenha as substâncias anfepramona, femproporex e mazindol. Assim, a comercialização de fórmulas medicamentosas à base destas substâncias não pode ser realizada no Brasil. O Quadro 3 apresenta mais detalhes acerca do conteúdo das normativas.

Quadro 3: Normativas publicadas pela Anvisa com o objetivo de manter a regulação e o controle dos medicamentos inibidores de apetite no Brasil.

RDC nº	Conteúdo
50/2014	<p>Regulamentou a prescrição, a dispensação e aviamento de medicamentos ou fórmulas medicamentosas que contivessem as substâncias anfepramona, femproporex, mazindol e sibutramina, estabeleceu as Doses Diárias Recomendadas (DDR) e o tempo de tratamento permitido para cada substância anorexígena mediante prescrição médica (Tabela 1).</p> <p>Estabeleceu a proibição da manipulação de fórmulas que contenham as substâncias anfepramona, femproporex e mazindol, com exceção daquelas presentes em medicamentos registrados na Anvisa.</p>

133/2016	Reuniu regras que estavam dispersas em outras normas da Anvisa e determinou que o monitoramento de todos os eventos adversos relacionados ao uso das referidas substâncias anorexígenas fosse realizado por meio do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa).
-----------------	--

Tabela 1: Limite para prescrição de substâncias anorexígenas e prazo de validade da receita médica.

Princípio ativo	Dose Diária Recomendada – DDR (em mg/dia)	Prazo de validade da receita médica (em dias)
Anfepramona	120	30
Femproporex	50	30
Mazindol	3	30
Sibutramina	15	60

Fonte: RDC nº 50/2014.

1.3. Farmacovigilância e uso dos medicamentos no tratamento da obesidade

Na ocasião do registro de um medicamento novo por uma autoridade reguladora, os critérios legais que devem ser avaliados referem-se à comprovação de sua qualidade, eficácia e segurança. Devem-se fornecer informações completas dos ensaios não clínicos e clínicos realizados com o medicamento. Os ensaios não clínicos consistem em pesquisas realizadas *in vitro* e em animais para avaliação do perfil físico-químico, toxicológico e teratogênico do fármaco em análise. Já os ensaios clínicos são pesquisas realizadas em seres humanos, com o objetivo de verificar a eficácia do medicamento, estabelecer uma dose segura para sua utilização e verificar a ocorrência de possíveis efeitos indesejáveis (VIEIRA, F.P; RODIGUIERI, C.F.; RODIGUIERI, 2013). Embora retratem o perfil do medicamento e sejam fundamentais para a concessão do registro do medicamento pela autoridade sanitária, esses ensaios apresentam certas limitações, a saber:

- O número de indivíduos submetidos aos ensaios clínicos é reduzido quando comparado à população que será exposta ao medicamento após sua comercialização. Geralmente, esse número não é superior a cinco mil. Com amostras dessa grandeza, a probabilidade de se identificar uma reação adversa cuja incidência seja de 1:10.000 é remota, o que dificulta a detecção de reações adversas raras;

- A duração dos ensaios é relativamente pequena, fato que não evidencia as consequências de uma longa exposição da população ao uso do medicamento, impossibilitando a identificação de efeitos tardios;

- Alguns grupos populacionais (crianças, idosos, gestantes, mulheres em período de amamentação, pacientes com disfunções hepáticas ou renais) são excluídos dos estudos por questões éticas;

- As condições do ensaio diferem das aplicadas na prática clínica. Uma vez disponível para comercialização, o medicamento pode ser prescrito para indicações não aprovadas ou mesmo utilizado sem prescrição médica. Não há um controle da dose a ser administrada e do uso de outras substâncias durante o tratamento;

- A inexistência de dados sobre a associação medicamentosa, que constitui uma prática frequente quando o medicamento é utilizado nas condições reais;

- O fato de as diferenças étnicas entre as populações que utilizam o medicamento não serem representadas nesses estudos.

Em resumo, informações sobre reações adversas raras, toxicidade crônica, uso em grupos especiais ou interações medicamentosas apresentam-se frequentemente incompletas ou indisponíveis (VIEIRA, F.P; RODIGUIERI, C.F.; RODIGUIERI, 2013; OPAS, 2004).

Outro fator que pode colocar em risco a saúde dos indivíduos que utilizam medicamentos é a qualidade da informação disponível aos profissionais de saúde e aos pacientes. A propaganda promovida para a venda dos medicamentos pelas empresas farmacêuticas apresenta considerável influência tanto sobre os prescritores quanto sobre os usuários de medicamentos. A percepção de que “o novo” é melhor é, muitas vezes, equivocada, já que o conhecimento sobre a segurança dos medicamentos novos é frequentemente limitado. Além disso, sabe-se que as reações adversas ao uso dos medicamentos representam um

problema de saúde pública, uma vez que são a causa de significativa porcentagem de admissões hospitalares, gerando altos custos aos sistemas de saúde.

Os fatos apresentados demonstram a importância da farmacovigilância no monitoramento do perfil de segurança dos medicamentos na prática clínica. Por meio de um programa efetivo de farmacovigilância, novas informações sobre a segurança de um medicamento, incluindo as que alteram o seu perfil risco-benefício, podem ser identificadas durante o período de comercialização. Segundo a OMS, a farmacovigilância é definida como “a ciência e as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos e quaisquer outros problemas associados a medicamentos.” (OMS, 2002)

1.4. Justificativa

A sibutramina é um medicamento aprovado para o tratamento da obesidade no Brasil que foi retirado do mercado em diversos países, como Estados Unidos, Austrália e países da Europa, após publicação dos resultados do estudo SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular Outcomes*), um estudo clínico que investigou a segurança a longo prazo da sibutramina em pacientes obesos com histórico de doença cardiovascular e/ou diabetes mellitus e relatou um aumento do risco nesses eventos primários nos pacientes que fizeram uso da substância (MARTIN; MANI, 2015).

Em 2010, após realização do “Painel Técnico Internacional sobre Eficácia e Segurança dos Medicamentos Inibidores de Apetite”, citado anteriormente, a Anvisa publicou o documento “Nota Técnica sobre a Eficácia e Segurança dos Medicamentos Inibidores de Apetite”, por meio do qual afirmava que a sibutramina apresentava relação benefício/risco desfavorável para a sua utilização clínica como adjuvante no tratamento da obesidade (ANVISA, 2011)”. Ademais, a Câmara Técnica de Medicamentos (CATEME) – instância colegiada de natureza consultiva, que tem por finalidade assessorar a Anvisa nos procedimentos relativos ao registro de medicamentos quanto à sua eficácia e segurança – também apontou para o encaminhamento de cancelamento do registro da sibutramina. Entretanto, devido à escassez de medicamentos para o tratamento da obesidade ocasionada após a retirada dos anorexígenos anfepramona, femproporex e mazindol, a Agência optou por manter a sibutramina no mercado brasileiro.

Assim, uma revisão acerca do perfil de segurança da referida substância é útil para que a Anvisa tenha elementos para reavaliar sua decisão regulatória com base em fatos novos e com base na experiência acumulada com o uso do medicamento ao longo dos últimos oito anos, tempo transcorrido após a realização do referido Painel.

Além disso, tendo em vista a relevância do tema, observa-se a necessidade de alternativas terapêuticas aprovadas pela Anvisa no tratamento da obesidade no Brasil. Assim, estudos que apresentem dados de segurança e eficácia acerca dos novos medicamentos registrados pela Agência são importantes para nortear o uso e a prescrição racional aos pacientes que necessitam do tratamento farmacológico da doença.

Por fim, uma avaliação do perfil de segurança da sibutramina e o conhecimento sobre alternativas terapêuticas existentes no mercado mundial são interessantes para a Anvisa no sentido de subsidiar possíveis ações regulatórias relacionadas aos fármacos utilizados no controle da obesidade.

2. OBJETIVOS

2.1.Objetivo geral

Realizar um estudo descritivo sobre o perfil de segurança da sibutramina, bem como apresentar alternativas terapêuticas disponíveis para o tratamento da obesidade no mercado internacional.

2.2.Objetivos específicos

- Realizar revisão em literatura científica sobre a eficácia e a segurança do medicamento sibutramina;
- Realizar levantamento das notificações de eventos adversos relacionadas ao uso da sibutramina recebidas pela Anvisa no período de 2008 a 2018;
- Realizar levantamento do volume de vendas da sibutramina;
- Descrever, com base nas informações encontradas, o perfil de segurança da sibutramina;
- Realizar revisão em literatura científica sobre alternativas terapêuticas aprovadas pelas principais agências reguladoras internacionais para o tratamento da obesidade.

3. METODOLOGIA

3.1. Tipo de estudo e abordagem

A pesquisa foi realizada por meio de estudo retrospectivo descritivo, de abordagem qualitativa e quantitativa, com base em informações pesquisadas em bases de dados de literatura científica e com base nos dados de eventos adversos obtidos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa) da Anvisa. Dados referentes ao volume de vendas da sibutramina também foram obtidos por meio do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC).

3.2. Técnicas de coletas de dados e instrumentos utilizados

Foi realizada uma revisão bibliográfica do perfil de segurança da sibutramina e das alternativas terapêuticas para o tratamento da obesidade. Ademais, foram levantados dados nos sistemas da Anvisa acerca das notificações de eventos adversos e do volume de vendas da sibutramina.

3.2.1. Revisão bibliográfica

Foram escolhidas as seguintes bases de dados para a revisão da literatura científica referente ao tema: Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (Medline) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A pesquisa foi realizada por meio do uso das palavras-chave abaixo descritas para cada base de dados. Após a busca, os estudos foram selecionados de acordo com critérios de inclusão previamente definidos.

Com o objetivo de reproduzir a revisão realizada pela Anvisa no documento “Nota Técnica sobre a Eficácia e Segurança dos Medicamentos Inibidores de Apetite”, foram utilizadas as mesmas palavras-chave e critérios utilizados à época da revisão na base de dados Medline, a saber: “sibutramine and long term”, limitada para ensaios clínicos randomizados, meta análises, humanos e título/resumo; “sibutramine and maintenance”, limitada para ensaios clínicos randomizados, meta análises, humanos e título/resumo.

Além disso, a fim de complementar a revisão realizada pela Anvisa, foram utilizadas as seguintes palavras-chave para a busca de estudos sobre a eficácia e segurança da sibutramina: “sibutramine and efficacy”, “sibutramine and safety” e “sibutramine and risk”, limitada apenas para humanos e artigos publicados de 2010 aos dias atuais. O ano de 2010 foi escolhido como corte por ser um ano antes da Nota Técnica publicada pela Anvisa, com o intuito de se estabelecer um período de busca que pode não ter sido contemplado à época.

Para a pesquisa da base de dados BVS, apenas a palavra-chave “sibutramine” foi utilizada, pois a adição de outras palavras limitou bastante a pesquisa dos artigos. A busca da palavra foi definida no título e no resumo dos artigos e a pesquisa foi limitada para revisões sistemáticas, ensaios clínicos controlados, estudos de coorte e estudos de casos e controles.

Para a seleção dos artigos relacionados à eficácia da sibutramina, os seguintes critérios de inclusão foram definidos:

- Estudos que apresentassem evidências sobre a eficácia da sibutramina utilizada como monodroga no tratamento da obesidade em humanos;
- O desfecho principal dos estudos deveria ser a redução do peso corporal dos pacientes;
- Os estudos poderiam ser revisões sistemáticas, meta-análises ou estudos observacionais.
- Os artigos deveriam estar em língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

Os critérios de exclusão para a seleção desses artigos foram:

- Artigos que relacionassem a sibutramina a outras condições clínicas que não a obesidade;
- Artigos que abordassem a associação da sibutramina com outros medicamentos no tratamento da obesidade;
- Artigos que tratassem de outras terapias para obesidade como: fármacos fitoterápicos, cirurgia, terapia comportamental.

Para a seleção dos artigos relacionados à segurança da sibutramina, os seguintes critérios de inclusão foram definidos:

- Estudos que apresentassem evidências sobre os eventos adversos cardíacos relacionados ao uso da sibutramina como monodroga em adultos no tratamento da obesidade. Os eventos cardíacos foram inseridos devido ao fato de serem a causa da retirada do medicamento no mercado mundial;
- Estudos que apresentassem análise crítica dos resultados do estudo SCOUT (estudo que determinou a retirada da sibutramina no mercado mundial);
- Os estudos poderiam ser revisões sistemáticas, meta-análises ou estudos observacionais;
- Os artigos deveriam estar em língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

Os critérios de exclusão para a seleção desses artigos foram:

- Artigos que relacionassem a sibutramina a outras condições clínicas que não a obesidade;
- Artigos que abordassem a associação da sibutramina com outros medicamentos no tratamento da obesidade;
- Artigos que tratassem de outras terapias para obesidade como: fármacos fitoterápicos, cirurgia, terapia comportamental, etc.;
- Artigos que não abordassem o perfil de segurança da sibutramina.

Em seguida, realizou-se pesquisa na literatura científica acerca das evidências científicas de eficácia e segurança relacionadas às alternativas terapêuticas para o tratamento farmacológico da obesidade. Apenas a base de dados Medline foi utilizada para essa pesquisa.

As palavras-chave utilizadas para a realização da pesquisa foram: “obesity and pharmacotherapy”, “obesity and pharmacology” e “obesity” and “drugs” and “treatment”. A pesquisa foi limitada para humanos, título e resumo, artigos publicados em 2018 e 2019, meta-análises, revisões, revisões sistemáticas e revisões de integridade científica. A limitação de busca para os anos de 2018 e 2019 foi realizada para que as informações mais recentes sobre os medicamentos fossem pesquisadas.

Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram:

- Estudos que apresentassem evidências sobre a eficácia e segurança dos medicamentos aprovados para o tratamento da obesidade em agências reguladoras internacionais;
- Estudos que apresentassem novas perspectivas para o tratamento da obesidade com embasamento científico;
- Os estudos poderiam ser revisões, revisões sistemáticas ou meta-análises. A escolha desse critério foi baseada na necessidade de estudos que apresentassem informações sobre os diversos tratamentos farmacológicos para a obesidade;
- Os artigos deveriam estar em língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

Os critérios de exclusão para a seleção dos artigos foram:

- Artigos que relacionassem o uso dos medicamentos no tratamento de outras condições clínicas que não fossem a obesidade;
- Artigos que abordassem outras formas de tratamento da obesidade (mudanças no estilo de vida, cirurgia bariátrica, etc.) e apenas citasse a abordagem farmacológica. A escolha desse critério foi baseada na busca de informações mais detalhadas sobre os medicamentos.

3.2.2. Levantamento de dados nos sistemas da Anvisa

Foram levantadas as notificações de eventos adversos relacionados ao uso da sibutramina, recebidas por meio do Notivisa, no período de 2008 a 2018.

Realizou-se, ainda, pesquisa acerca do volume de vendas da sibutramina no período de 2014 a 2018* por meio do SNGPC.

* Observação: A pesquisa no SNGPC foi limitada aos anos de 2014 a 2018 devido a uma limitação na ferramenta de buscas do sistema, pois houve uma mudança na versão do sistema no ano de 2013. Ainda assim, o período de buscas do NOTIVISA foi mantido de 2008 a 2018, tendo em vista o número muito pequeno de notificações encontradas. Como os dados do SNGPC foram utilizados apenas como uma estimativa do número de unidades vendidas de sibutramina, a diferença não prejudica a análise realizada.

Sistemas utilizados

- Notivisa:

O Notivisa é o sistema informatizado desenvolvido pela Anvisa para receber notificações de incidentes, eventos adversos e queixas técnicas relacionadas ao uso de produtos e de serviços sob vigilância sanitária. De acordo com os critérios de notificação estabelecidos para este sistema, os eventos adversos envolvem danos à saúde dos pacientes após o uso de um produto para a saúde, incluindo medicamentos. Já as queixas técnicas são problemas relacionados à qualidade destes produtos sem que estes tenham sido utilizados pelos pacientes, como a identificação de alteração de cor ou a problemas relacionados à rotulagem de determinado medicamento, por exemplo. As notificações de interesse para esta pesquisa são os eventos adversos associados aos medicamentos registrados para o tratamento da obesidade.

O sistema recebe notificações provenientes dos profissionais de saúde, das empresas farmacêuticas (cuja notificação é compulsória, conforme determinação de normativa de farmacovigilância da Anvisa) e dos pacientes. O Notivisa possui dados sobre os pacientes (nome ou iniciais do nome, idade, sexo, entre outros), sobre os notificadores (nome, Estado e Município de residência e instituição que representa), sobre os medicamentos utilizados e sobre os eventos adversos. Assim, ainda que a pesquisa não tenha abordado os indivíduos para a coleta de dados, informações sobre seres humanos foram acessadas neste banco de dados, fato que fez o estudo ser submetido à avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFC.

Cabe relatar que, a partir do final do ano de 2018, a Gerência de Farmacovigilância da Anvisa substituiu o Notivisa por um novo sistema de notificações, o VigiMed, que pertence ao *Uppsala Monitoring Centre* – centro colaborador da OMS para o monitoramento de medicamentos. Tal fato limitou o uso das notificações recebidas pelo Notivisa no ano de 2019.

Os campos consultados no levantamento de dados do Notivisa foram:

- Ano de realização da notificação;
- Nome do medicamento (princípio ativo);
- Eventos adversos notificados de acordo com o dicionário WHOART (dicionário de terminologia de eventos adversos da Organização Mundial de Saúde);
- Idade do paciente;

- Gravidade atribuída pelo avaliador;
- Causalidade atribuída pelo avaliador.

- MicroStrategy®

O sistema que foi utilizado para a extração das informações de interesse no Notivisa foi o MicroStrategy®. Trata-se de uma ferramenta de extração, visualização e tratamento de dados adotada há alguns anos pela Anvisa para o monitoramento das informações recebidas pelos diversos sistemas utilizados pela Agência. A ferramenta permite a extração dos dados e sua visualização por meio de gráficos, tabelas e mapas.

- SNGPC

O SNGPC monitora as movimentações de entrada (compras e transferências) e saída (vendas, transformações, transferências e perdas) de medicamentos comercializados em farmácias e drogarias privadas do país, particularmente os medicamentos sujeitos à Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998, como os entorpecentes e psicotrópicos, e os antimicrobianos. O sistema substituiu de forma gradual, a escrituração tradicional, em que as informações ficavam apenas na empresa, pela escrituração eletrônica, com transmissão dos dados para a Anvisa. Segundo a Anvisa, o monitoramento dos hábitos de prescrição e consumo desses medicamentos no país possibilita contribuir com decisões regulatórias e ações educativas a serem promovidas pelos entes que compõem o SNVS. O SNGPC foi utilizado para a obtenção de dados sobre o volume de vendas da sibutramina.

3.3. Questões éticas

Tendo em vista que o Notivisa apresenta dados pessoais de pacientes (como nome, idade, sexo, histórico médico, dentre outros) e sobre os notificadores (nome, Estado e Município de

residência, etc.), foi necessária a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP). Essa autorização foi concedida por meio do Parecer nº 3.358.071.

4. RESULTADOS

4.1.Revisão bibliográfica: sibutramina.

- Medline:

O esquema abaixo apresenta a quantidade de resultados e de artigos selecionados de acordo com as palavras-chave “sibutramine and long term”, “sibutramine and maintenance”, “sibutramine and efficacy”, “sibutramine and safety” e “sibutramine and risk”. Dos artigos apresentados na pesquisa, 18 foram selecionados para compor a presente revisão, pois atendiam aos critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. Alguns artigos selecionados foram classificados como referências de eficácia, outros como referências de segurança e outros como referência de ambos (Figura 2).

Figura 2: Resultado da busca realizada na base de dados Medline e quantidade de artigos selecionados na pesquisa sobre eficácia e segurança da sibutramina.



- BVS:

A pesquisa realizada com a palavra-chave “sibutramine” apresentou 18 resultados. Desses artigos, seis foram selecionados para compor a presente revisão, pois atendiam aos critérios de inclusão previamente definidos, e classificados, após a leitura, em artigos que abordavam a eficácia ou a segurança da sibutramina (Figura 3). Alguns artigos selecionados foram classificados como referências de eficácia, outros como referências de segurança e outros como referência de ambos. O Gráfico 1 apresenta a classificação dos artigos selecionados de acordo com o país de publicação.

Figura 3: Resultado da busca realizada na base de dados BVS e quantidade de artigos selecionados na pesquisa sobre eficácia e segurança da sibutramina.

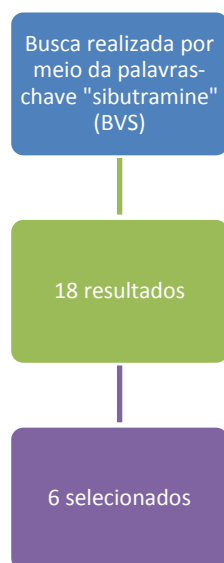
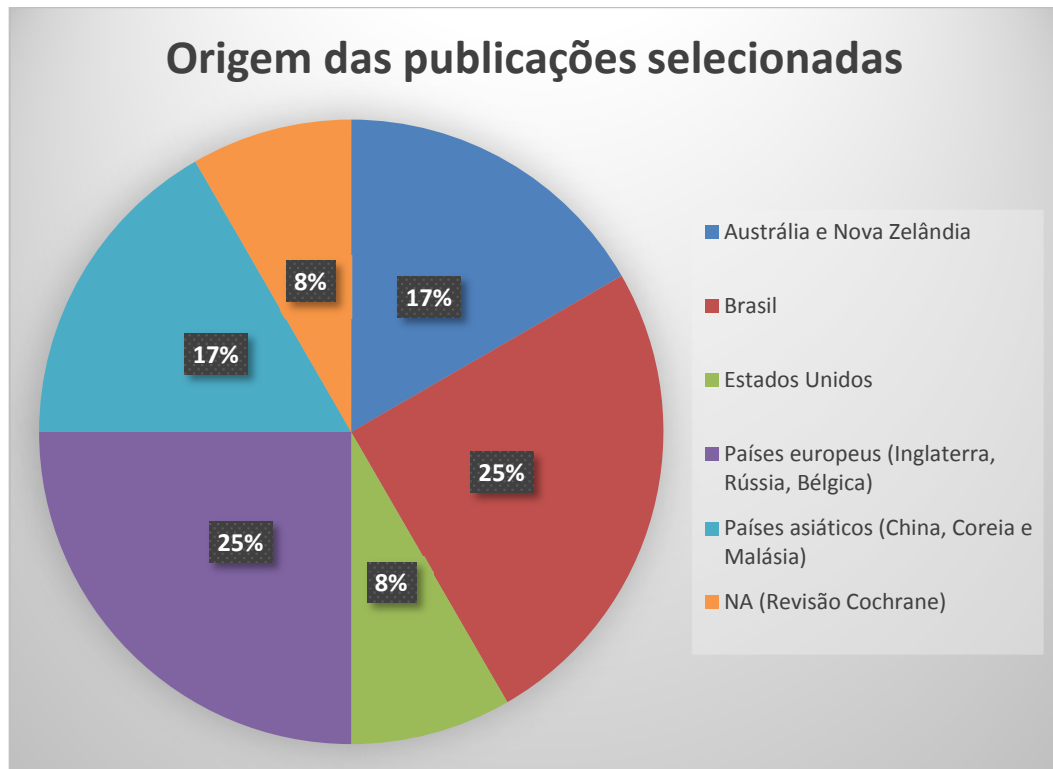


Gráfico 1: Origem das publicações selecionadas para a revisão de eficácia e segurança da sibutramina.



Quadro 4: Artigos seleccionados para a revisão da eficácia da sibutramina.

	Nome do artigo	Autores	Ano de publicação	Desenho metodológico	Posição dos autores em relação à eficácia da sibutramina	Base de dados pesquisada
1	Pharmacotherapies for obesity: past, current, and future therapies.	Ioannides-Demos, L.L., Piccenna, L. e McNeil, J.J.	2011	Revisão sistemática	Favorável	Medline
2	Intervenções para tratamento da obesidade: revisão sistemática.	Nissen, L.P., Vieira, L.H., Bozza, L.A. <i>et al</i>	2012	Revisão sistemática	Favorável	BVS
3	O efeito da sibutramina na perda de peso de adolescentes obesos.	Franco, R.R., Cominato, L. e Damiani, D.	2014	Estudo <i>cross over</i> , duplo-cego, controlado por placebo, conduzido em uma instituição de saúde	Favorável	BVS
4	A comparative study of five centrally acting drugs on the pharmacological treatment of obesity.	Suplicy H., Boguszewski C.L., dos Santos C.M. <i>et al</i>	2014	Estudo prospectivo, randomizado, simples-cego, conduzido em uma instituição de saúde	Favorável	Medline
5	The effectiveness of pharmaceutical interventions for obesity: weight loss with orlistat and sibutramine in a United Kingdom population-based cohort.	Douglas, I.J., Bhaskaran, K, Batterham, R.L. <i>et al.</i>	2015	Estudo de coorte observacional retrospectivo que analisou a eficácia da sibutramina na prática clínica	Favorável, porém os resultados apontam para uma eficácia menor na prática clínica do que a demonstrada	Medline

					por meio dos estudos clínicos.	
6	Exposure-response model for sibutramine and placebo: suggestion for application to long-term weight-control drug development.	Han S., Jeon S., Hong T. <i>et al</i>	2015	Modelo matemático para análise de estudo clínico duplo-cego, randomizado, multicêntrico e controlado por placebo	Desfavorável	Medline
7	Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension.	Siebenhofer A., Jeitler K., Horvath K. <i>et al</i>	2016	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados	Favorável	Medline
8	Drug interventions for the treatment of obesity in children and adolescents.	Mead E., Atkinson G. e Metzendorf M.I. <i>et al.</i>	2016	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados	Favorável	Medline
9	Metabolic and Inflammatory Changes with Orlistat and Sibutramine Treatment in Obese Malaysian Subjects.	Al-Tahami B.A.M; Al-Safi I.A.A.; Sanip Z. <i>et al</i>	2017	Estudo clínico randomizado, conduzido em instituição de saúde	Favorável	Medline
10	Análise dos efeitos adversos associados ao uso do anorexígeno sibutramina: revisão sistemática.	Vargas, M.A.; Teixeira, A.L.; Anastácio, L.B. <i>et al</i>	2018	Revisão sistemática	Favorável	BVS
11	Body Weight Reduction Associated with the Sibutramine Treatment: Overall Results of the PRIMAVERA Primary Health Care Trial.	Dedov, I.I.; Melnichenko, G.A.; Troshina, E.A. <i>et al.</i>	2018	Estudo observacional de coorte	Favorável	Medline

Quadro 5: Artigos selecionados para a revisão da segurança da sibutramina.

	Nome do artigo	Autores	Ano de publicação	Desenho metodológico	Posição dos autores em relação à segurança da sibutramina	Base de dados pesquisada
1	Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects.	James, WP; Caterson, ID; Coutinho, W. <i>et al</i>	2010	Estudo SCOUT: estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico e controlado por placebo	Desfavorável	Medline
2	Fatal and non-fatal cardiovascular events in a general population prescribed sibutramine in New Zealand: a prospective cohort study.	Harrison-Woolrych, M., Ashton, J., Herbison, P. <i>et al</i>	2010	Estudo de coorte observacional prospectivo.	Favorável	Medline
3	Efficacy and safety of anti-obesity drugs in children and adolescents: systematic review and meta-analysis.	Viner, R.M.; Hsia, Y.; Tomsic, T. <i>et al.</i>	2010	Revisão sistemática e meta-análise de estudos clínicos randomizados	Favorável	Medline
4	Efficacy of weight loss drugs on obesity and cardiovascular risk factors in obese adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials.	Czernichow S.; Lee C.M.; Barzi F. <i>et al</i>	2010	Meta-análise de estudos clínicos randomizados.	Favorável	Medline
5	Cardiovascular risk-benefit profile of sibutramine.	Scheen, A.J.	2010	Artigo de revisão	Favorável, mas ressalta que o medicamento não deve ser utilizado por pacientes de alto risco cardiovascular	Medline

6	Is there a path for approval of an antiobesity drug: what did the Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial find?	Downey, M.; Still, C.; Sharma, A.M.	2011	Revisão que realizou análise do estudo SCOUT	Favorável	Medline
7	Drug Treatment for Obesity in the Post-Sibutramine Era.	Cheung, B.M.Y.	2011	Revisão que realizou análise do estudo SCOUT e alternativas terapêuticas para o tratamento da obesidade	Favorável	Medline
8	Perfil dos efeitos adversos e contraindicações dos fármacos moduladores do apetite: uma revisão sistemática.	Negreiros, I.I.F.; Oliveira, D.C.; Figueredo, M.R.O <i>et al</i>	2011	Revisão sistemática	Inconclusivo. Apresenta benefícios e riscos.	BVS
9	Maintained intentional weight loss reduces cardiovascular outcomes: results from the Sibutramine Cardiovascular Outcomes (SCOUT) trial.	Caterson, I.D.; Finer, N.; Coutinho, W.	2012	Revisão que realizou análise do estudo SCOUT	Favorável	Medline
10	Effect of anti-obesity drug on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	Zhou YH, Ma XQ, Wu C.	2012	Revisão sistemática e meta-análise	Desfavorável	BVS
11	Safety assessment of an anti-obesity drug (sibutramine): a retrospective cohort study.	Tyczynski, J.E., Oleske, D.M., Klingman, D. <i>et al.</i>	2012	Estudo de coorte retrospectivo	Favorável	Medline
12	Influence of sibutramine on heart rate in obese patients: systematic review.	Junior, H.P.L, Lemos, A.L.A., Atallah, A.N.	2013	Revisão sistemática	Desfavorável	BVS
13	A comparative study of five centrally acting drugs on the pharmacological treatment of obesity.	Suplicy, H., Boguszewski, C.L., dos	2014	Estudo prospectivo, randomizado, simples-cego,	Favorável	Medline

		Santos, C.M. <i>et al.</i>		conduzido em uma instituição de saúde		
14	The effect of sibutramine prescribing in routine clinical practice on cardiovascular outcomes: a cohort study in the United Kingdom.	Hayes, J.F., Bhaskaran, K., Batterham, R. <i>et al.</i>	2015	Estudo de coorte prospectivo	Favorável	Medline
15	Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension.	Siebenhofer A., Jeitler K., Horvath K. <i>et al</i>	2016	Revisão sistemática	Desfavorável	Medline
16	Metabolic and Inflammatory Changes with Orlistat and Sibutramine Treatment in Obese Malaysian Subjects.	Al-Tahami B.A.M; Al-Safi I.A.A.; Sanip Z. <i>et al</i>	2017	Estudo clínico randomizado, conduzido em instituição de saúde	Favorável	Medline
17	Análise dos efeitos adversos associados ao uso do anorexígeno sibutramina: revisão sistemática.	Vargas, M.A., Teixeira, A.L., Anastácio, L.B.	2018	Revisão sistemática	Inconclusivo	BVS
18	Body Weight Reduction Associated with the Sibutramine Treatment: Overall Results of the PRIMAVERA Primary Health Care Trial.	Dedov, I.I., Melnichenko, G.A., Troshina, E.A. <i>et al.</i>	2018	Estudo observacional de coorte	Favorável	Medline

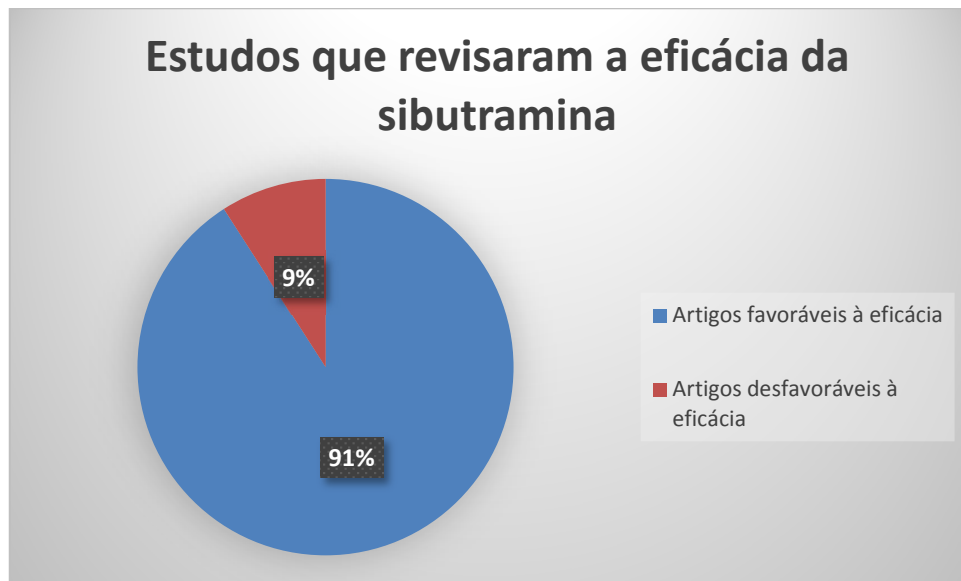
4.1.1. Mecanismo de ação da sibutramina

A sibutramina atua por meio da inibição seletiva do receptor de serotonina (5-HT) e, conseqüentemente, da inibição da recaptação pré-sináptica dos neurotransmissores serotonina, noradrenalina e – em menor grau – dopamina, no hipotálamo. O bloqueio da recaptação dos neurotransmissores permite que estes permaneçam em maior quantidade e por um tempo maior na fenda sináptica e promove, assim maior sensação de saciedade e, segundo alguns estudos experimentais, aumento do metabolismo basal (ARAÚJO; MARTEL, 2012; YANOVSKI; YANOVSKI, 2002).

4.1.2. Evidências sobre a eficácia

Não existem muitos estudos recentes relacionados à eficácia da sibutramina, já que a substância foi abolida em diversos países em 2010. Dos 11 estudos selecionados para a presente revisão, 10 (91%) obtiveram conclusões favoráveis em relação à eficácia da sibutramina (Gráfico 2), embora um dos estudos, apesar de atestar a eficácia da substância, relata que a eficácia de uso do medicamento na prática clínica é menor que a relatada nos estudos clínicos. O resumo a seguir apresenta as evidências favoráveis e contrárias à eficácia desse inibidor de apetite.

Gráfico 2: Porcentagem de estudos favoráveis e desfavoráveis à eficácia da sibutramina.



O medicamento foi registrado na agência reguladora americana (FDA – *Food and Drug Administration*) em 1997 para o tratamento da obesidade a longo prazo com base nos resultados do estudo STORM (*Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance*), que demonstrou que pelo menos 80% da perda de peso atingida durante os seis meses de terapia foi mantida após dois anos em 43% dos pacientes tratados com sibutramina, em comparação a 16% dos indivíduos que receberam o placebo (JAMES, W. P. T. *et al.*, 2000).

O quadro 6 apresenta um resumo dos estudos selecionados acerca das evidências da eficácia da sibutramina.

Quadro 6: Resumo dos estudos selecionados acerca das evidências da eficácia da sibutramina.

Artigo	Nº de estudos envolvidos (em caso de revisão)	Total de indivíduos que participaram da pesquisa	Tempo de tratamento (em meses)	Perda de peso (em kg)	Tempo médio para início da eficácia (em meses)	Perda de peso a longo prazo (> 2 anos)?
Ioannides-Demos et al (2011)	7	1.536	≥ 12	Mínima: 3,6 Máxima: 4,9 Média: 4,3	NI	S
	5	NI	NI	Mínima: 3,5 Máxima: 7,2 Média: 5,3	NI	NI
Nissen et al (2012)	5	189	18	Esse estudo avaliou a manutenção do peso após dieta e demonstrou mais de 80% do peso perdido com o uso de sibutramina.	NI	NI
Franco et al (2014)	NA	73	6	Mínima: 0 Máxima: 10,3 Média: 4,4	NI	NI
			13	Mínima: 0 Máxima: 4,2 Média: 1,7		
Suplicy et al (2014)	NA	180	12	Mínima: 3,6 Máxima: 15,4 Média: 9,5	NI	NI
	NA	15.060	1 a 4	Mínima: 1,26	NI	N

Douglas et al (2015)					Máxima: 1,30 Média: 1,28		
			5 a 24		Mínima: 0,26 Máxima: 0,28 Média: 0,27		
			25 a 36		Mínima: 0,06 Máxima: 0,10 Média: 0,08		
Han et al (2015)	NA	120	5,5	NI	NI		N
Siebenhofer et al (2016)	4	574	NI		Mínima: 2,6 Máxima: 4,8 Média: 3,7	NI	NI
Mead et al (2016).	6	778	2,8 a 12		O estudo relata mudanças significativas no IMC e na circunferência abdominal	NI	NI
Al-Tahami et al (2017)	NA	76	9		Média: 3,8	NI	N
Vargas et al (2018)	18	51.684	1,4 a 48		Mínima: 1,7 Máxima: 4,5 Média: 3,2	NI	NI
Dedov et al (2018)	NA	98.774	3		Mínima: 4,0 Máxima: 10,2 Média: 7,1	3	NI
			6		Mínima: 6,5 Média: 14,9 Máxima: 10,7		
			12		Mínima: 7,9 Máxima: 18,0 Média: 12,9		

N = não; NA = não se aplica; NI = não informado; S = sim.

O artigo de revisão publicado por IOANNIDES-DEMOS *et al* (2011) relatou que a perda máxima de peso no tratamento com sibutramina ocorre por volta do sexto mês de tratamento, e que a sibutramina demonstrou perda de peso significativa em comparação ao placebo em diversos ensaios clínicos randomizados realizados. Revisões sistemáticas avaliadas nesse artigo incluíram sete ensaios clínicos randomizados com a sibutramina e relataram uma perda média de 4.3 kg ou 4.6% a mais de diminuição de peso com o uso da substância em comparação com o placebo. Os autores também avaliaram estudos clínicos randomizados com duração de três a 13 meses que compararam a sibutramina ao orlistate, e concluíram que a perda de peso foi em média de 2.2 kg a favor da sibutramina. Outra revisão sistemática citada no artigo incluiu cinco estudos de curto prazo com o uso da sibutramina, o qual demonstrou perda de peso significativamente maior que o placebo, com média de 5,3 kg (IOANNIDES-DEMOS; PICCENNA; MCNEIL, 2011).

NISSEN *et al* (2012) realizaram uma revisão sistemática para avaliar a eficácia de métodos utilizados na redução de peso, incluindo o uso do medicamento sibutramina. O estudo apresentado nessa revisão relata um ensaio duplo-cego realizado com 221 obesos que receberam uma dieta de alta restrição calórica por três meses e foram designados a perder 10% ou mais de seu peso inicial. No total, 189 pacientes completaram essa fase e foram randomizados sigilosamente num ensaio duplo-cego para receber sibutramina 10 mg/dia e dieta ou placebo e dieta durante 18 meses. Mais de 80% da perda de peso inicial foi mantida de forma predominante no grupo que usou sibutramina em relação ao grupo que recebeu apenas terapia dietética. Entre os pacientes que conseguiram manter pelo menos 80% do peso total inicialmente perdido, o grupo da sibutramina mostrou significância na diminuição da circunferência da cintura e do quadril. Assim, os autores concluíram que a sibutramina é eficaz tanto na perda de peso quanto na sua manutenção (NISSEN *et al.*, 2012).

Na pesquisa de FRANCO *et al* (2014) foi realizado um estudo do tipo *cross over*, duplo-cego, controlado por placebo, em um hospital brasileiro. Foram estudados 73 adolescentes obesos com idade entre dez e 18 anos que fizeram uso de sibutramina por um período de 13 meses. Os pacientes foram randomizados e iniciaram o estudo com o uso do placebo ou da sibutramina por seis meses, depois passaram por um período de 30 dias (*wash-out*) sem receber o medicamento nem placebo e, nos seis meses seguintes, receberam sibutramina ou placebo de maneira inversa ao que haviam recebido no início do estudo. A porcentagem de pacientes que

perderam 10% do peso inicial no grupo placebo foi de 46% e, no grupo sibutramina, foi de 75%. Quando o placebo foi administrado, o peso dos pacientes se elevou, em média, em 1,61 kg, e o IMC diminuiu, em média, 0,24 kg/m², ao passo que, com o uso da sibutramina, o peso reduziu, em média, 4,47 kg e o IMC reduziu, em média, 2,38 kg/m². Segundo os autores, a sibutramina mostrou ser uma forte aliada no tratamento da obesidade, principalmente no momento em que as mudanças dietético-comportamentais não são mantidas a longo prazo pelos pacientes (FRANCO; COMINATO; DAMIANI, 2014).

SUPLICY *et al* (2014) conduziram um estudo no Brasil que comparou a eficácia e a segurança da sibutramina com outros medicamentos inibidores de apetite (dietilpropiona, femproporex e mazindol) e um antidepressivo (fluoxetina) em mulheres obesas entre 18 e 50 anos. O estudo prospectivo foi conduzido por 52 semanas em um hospital brasileiro e seu desenho era simples-cego, randomizado e controlado por placebo. A eficácia foi avaliada pela perda de peso promovida pelo uso dos medicamentos e na proporção de pacientes que tiveram uma redução de 5 a 10% no seu peso inicial. Os desfechos secundários do estudo foram mudanças nas medidas antropométricas (circunferência abdominal e IMC).

Foram tratadas 174 mulheres no total. No final das 52 semanas, a perda de peso foi superior ao placebo nos pacientes que fizeram uso da dietilpropiona (-10.0 ± 6.4 kg), da sibutramina (-9.5 ± 5.9 kg); do femproporex (-7.8 ± 6.9 kg) e do mazindol (-7.4 ± 4.9 kg). O estudo não encontrou diferença estatisticamente significativa na perda de peso entre os quatro medicamentos relatados. Segundo o estudo, a porcentagem de pacientes tratados com sibutramina que perderam mais de 5% do peso inicial foi de 73,3%, e 50% das pacientes perderam mais 10% de peso.

Os autores relataram que os resultados encontrados são comparáveis aos resultados encontrados com doses mais altas da associação fentermina e topiramato e são melhores em comparação a doses mais baixas dessa associação medicamentosa aprovada em alguns países no tratamento da obesidade. O estudo aponta, portanto, para um perfil benefício-risco satisfatório da sibutramina no tratamento da obesidade, embora apresente limitações, como o fato de não ser duplo-cego e multicêntrico, de ter um número pequeno de indivíduos envolvidos, além de excluir os pacientes do sexo masculino (SUPLICY *et al.*, 2014).

O estudo de DOUGLAS *et al* (2014) foi uma coorte retrospectiva realizada no Reino Unido que teve foco na eficácia da sibutramina e do orlistate na prática clínica, embora a

sibutramina tenha sido retirada do mercado europeu desde 2010. Foram utilizados dados do “UK Clinical Practice Research Datalink”, banco que contém informações de consultas médicas, diagnósticos e prescrições. A população de estudo foi formada por pacientes que fizeram uso dos referidos medicamentos por um período de até três anos. Um grupo de pacientes com IMC semelhante ao grupo estudado e que não realizou tratamento farmacológico para obesidade no período do estudo foi utilizado para comparação. O estudo demonstrou uma perda de peso de 1,28 kg por mês ao longo de quatro meses com o uso da sibutramina, porém, no final do terceiro ano, os pacientes apresentaram um peso maior que o inicial. O estudo relatou que, em comparação com os resultados dos estudos clínicos realizados para a aprovação da substância, a redução de peso promovida pelo uso da sibutramina na prática clínica foi bem menor (DOUGLAS *et al.*, 2014).

O estudo publicado por Han *et al* (2015) foi realizado na Coreia e citou que os dados que levaram à retirada do medicamento no país são controversos. O estudo utilizou um modelo matemático para avaliar os dados de um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, multicêntrico e controlado por placebo. Os dois grupos foram tratados com 11,51 mg de mesilato de sibutramina (equivalente a 10 mg de cloridrato de sibutramina) por quatro semanas. Essa dose era mantida se o peso do paciente diminuísse mais de 2 kg. Caso contrário, a dose era aumentada para 17,26 (equivalente a 15 mg de cloridrato de sibutramina) até o final das 24 semanas de estudo. Com base no modelo utilizado no estudo, os autores concluíram que a eficácia da sibutramina não seria suficiente para atender aos requisitos atuais de aprovação de medicamentos para o tratamento da obesidade no referido país. Cabe ressaltar, entretanto, que os próprios autores relatam que o modelo matemático utilizado na análise não considera todos os fatores que podem influenciar na prática clínica e, portanto, possui limitações (HAN *et al.*, 2015).

A revisão sistemática do grupo Cochrane publicada por SIEBENHOFER *et al* (2016) sobre o uso de medicamentos utilizados no tratamento da obesidade, embora tenha sido direcionada para pacientes hipertensos, também foi inserida na presente revisão porque trouxe atualizações em relação à eficácia da sibutramina. Segundo os autores, o uso da sibutramina promoveu diminuição significativa no peso dos pacientes em comparação ao placebo nos estudos selecionados. A meta-análise dos estudos apresentou uma diminuição média de 3,7 kg, embora os autores da revisão sistemática tenham apresentado diversas limitações nos estudos

selecionados, incluindo problemas nas análises realizadas e o abandono de muitos pacientes durante os estudos (SIEBENHOFER *et al.*, 2016).

Outra revisão sistemática da Cochrane realizada por MEAD *et al* (2016) avaliou a eficácia da sibutramina no tratamento da obesidade em crianças e adolescentes e, embora a faixa etária seja limitada, o estudo trouxe dados úteis sobre a eficácia da substância. Foram analisados seis ensaios clínicos randomizados com a sibutramina em comparação ao placebo, incluindo 778 participantes no total. A duração do tratamento nos ensaios variou de 12 semanas a 12 meses, com duração média de seis meses e meio, e houve uma diferença estatisticamente significativa na circunferência abdominal dos pacientes que fizeram uso do medicamento. Em comparação com a última revisão sistemática realizada pelo grupo Cochrane, a redução no IMC relacionada ao uso da sibutramina foi menor, mas os autores afirmam que os dados permanecem a favor da intervenção farmacológica (MEAD *et al.*, 2016).

AL-TAHAMI *et al* (2017) conduziram um estudo clínico randomizado em um hospital na Malásia e compararam a eficácia da sibutramina com o orlistate no tratamento de pacientes obesos entre 18 e 65 anos. Um total de 76 pacientes, randomizados em dois grupos, foram tratados com orlistate ou sibutramina por um período de nove meses. Os pacientes não apresentavam histórico de doença cardiovascular e receberam instruções de hábitos saudáveis, que incluíam dieta e exercícios físicos. Após os nove meses de estudo, reduções significativas de peso, IMC, circunferência abdominal – dentre outros parâmetros para medição da obesidade estabelecidos – foram observados nos dois grupos estudados. O grupo tratado com orlistate atingiu uma média de 5,58% de perda de peso, ao passo que o grupo tratado com sibutramina atingiu uma média de 4,54% de perda de peso. No grupo tratado com sibutramina, 50% dos pacientes atingiram uma perda de peso $\geq 5\%$. Os autores relatam que essa porcentagem de perda de peso é necessária para reduzir a gordura visceral e subcutânea em indivíduos obesos e para melhorar seus níveis de glicose, insulina, adiponectina, leptina e da proteína C-reativa (PCR) (AL-TAHAMI *et al.*, 2017).

VARGAS *et al* (2018) realizaram uma revisão sistemática acerca da eficácia e segurança da sibutramina. A conclusão do estudo referente à eficácia foi de que, em 88,8% dos estudos pesquisados, a sibutramina se mostrou eficaz na perda de peso dos pacientes (VARGAS *et al.*, 2018).

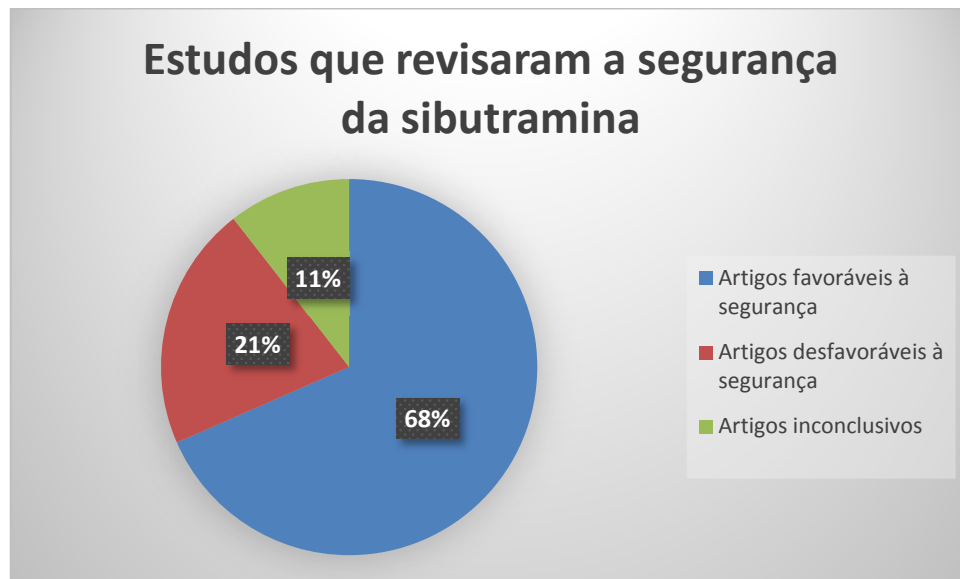
Por fim, o estudo PRIMAVERA (Programa Não-Intervencional de Monitoramento de Segurança da Sibutramina para Redução de Peso em Pacientes com Obesidade Alimentar na Prática Clínica de Rotina), publicado por DEDOV *et al* (2018), foi um estudo de coorte desenvolvido em 143 cidades da Rússia, no período de novembro de 2012 a julho de 2015. O estudo monitorou um total de 93.313 pacientes entre 25 e 54 anos em uso de sibutramina. A duração do tratamento foi de três a 12 meses. O uso do medicamento promoveu uma média de redução de $3,4 \pm 1,53$ kg/m² após três meses de tratamento, $5,4 \pm 2,22$ kg/m² após seis meses de tratamento e $7,2 \pm 3,07$ kg/m² após 12 meses de tratamento. A circunferência da cintura diminuiu $6,3 \pm 4,31$ cm no terceiro mês de tratamento, $10,6 \pm 6,30$ no sexto mês de tratamento e $16,0 \pm 8,94$ cm no primeiro ano de tratamento. As demais informações relatadas no estudo serão descritas na seção que relata os estudos sobre a segurança do medicamento.

Uma das finalidades do estudo era determinar a duração ideal do tratamento. Foi demonstrado que 64,5% dos pacientes alcançaram uma perda de peso clinicamente relevante $\geq 10\%$ após seis meses. Além disso, 17,5% dos pacientes perderam mais de 20% de seu peso inicial. Um subgrupo de pacientes que atingiu perda de peso clinicamente significativa, mas não atingiu os valores esperados, continuou o tratamento até os 12 meses. O resultado de um ano de tratamento com sibutramina promoveu perda de peso clinicamente significativa em 37,7% dos pacientes (DEDOV *et al.*, 2018).

4.1.3. Evidências sobre a segurança

Dos 19 estudos selecionados para a presente revisão, a maioria (68%) apresentou conclusões favoráveis em relação à segurança da sibutramina (Gráfico 3). O resumo a seguir apresenta as evidências favoráveis e contrárias à segurança cardiovascular da sibutramina.

Gráfico 3: Porcentagem de estudos favoráveis e desfavoráveis à segurança da sibutramina.



Quadro 7: Resumo dos estudos seleccionados para a revisão de segurança da sibutramina.

Artigo	Nº de estudos envolvidos (em caso de revisão)	Total de indivíduos que participaram da pesquisa	Idade dos indivíduos (em anos)	Tempo de tratamento (em meses)	Dose utilizada	Pacientes tinham histórico de doença cardiovascular?	Desfechos principais e seus resultados
James et al (2010)	NA	10.744	Mínima: 57 Máxima: 69 Média: 63	40	10 ou 15 mg	S (doença cardiovascular e/ou diabetes mellitus)	Aumento do risco de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC) não-fatal. Não houve aumento

										de mortalidade cardiovascular.
Harrison- Woolrych et al (2010)	NA	15.686	Mínima: 6 Máxima: 90 Média: 43	36	10 mg	N				Não houve aumento no risco de morte por eventos cardiovasculares (CV). A taxa de morte por todas as causas foi de 0,13 por 100 tratamentos/ano (dez vezes menor do que a do SCOUT).
Viner et al (2010)	4	686	12 a 18	3 a 12	10 a 15 mg	NI				Aumento leve da pressão arterial sistólica (1,4 mm Hg), diastólica (1,7 mm Hg) e da frequência cardíaca (4,7 bpm).
Czernichow et al (2010)	3	770	≤ 18	6 a 12	5, 10 e 15 mg	NI				Aumento leve da pressão arterial sistólica (1,04 mm Hg) e diastólica (1,69 mm Hg).
Scheen et al (2010)	Artigo de revisão que não cita todos os detalhes dos estudos avaliados	Artigo de revisão que não cita todos os detalhes dos estudos avaliados	Artigo de revisão que não cita todos os detalhes dos estudos avaliados	Artigo de revisão que não cita todos os detalhes dos estudos avaliados	Artigo de revisão que não cita todos os detalhes dos estudos avaliados	Artigo de revisão que não cita todos os detalhes dos estudos avaliados	Artigo de revisão que não cita todos os detalhes dos estudos avaliados	Artigo de revisão que não cita todos os detalhes dos estudos avaliados	Artigo de revisão que não cita todos os detalhes dos estudos avaliados	Aumento moderado na frequência cardíaca e na pressão arterial que pode induzir a ocorrência de arritmias. Ao mesmo tempo, possui efeitos benéficos provenientes da eficácia na perda de peso e demonstrou exercer efeito

													favorável em alguns desfechos CV. Entretanto, seu deve ser contraindicado em pacientes com doenças cardiovasculares.
Downey et al (2011)	Artigo discute estudo SCOUT	que o	Artigo discute estudo SCOUT	que o	Artigo discute estudo SCOUT	que o	Artigo discute estudo SCOUT	que o	Artigo discute estudo SCOUT	que o	Artigo discute estudo SCOUT	que o estudo SCOUT	O estudo apresenta diversas limitações do estudo SCOUT e questiona a retirada do medicamento do mercado americano pela FDA.
Cheung (2011)	Artigo discute estudo SCOUT	que o	Artigo discute estudo SCOUT	que o	Artigo discute estudo SCOUT	que o	Artigo discute estudo SCOUT	que o	Artigo discute estudo SCOUT	que o	Artigo discute estudo SCOUT	que o estudo SCOUT	O estudo apresenta diversas limitações do estudo SCOUT e relata que a retirada da sibutramina do mercado pode ter privado uma parcela da população de seus benefícios.
Negreiros et al (2011)	48		NI		NI		NI		5, 10, 15, 20 e 30 mg		NI		Os autores não apresentam conclusão acerca do perfil de segurança da sibutramina.
Caterson et al (2012)	Artigo discute estudo SCOUT	que o	Artigo discute estudo SCOUT	que o	Artigo discute estudo SCOUT	que o	Artigo discute estudo SCOUT	que o	Artigo discute estudo SCOUT	que o	Artigo discute estudo SCOUT	que o estudo SCOUT	Os autores relatam que a reanálise do estudo SCOUT indicou que a sibutramina

						diminuiu o risco de eventos CV e mortalidade em pacientes que efetivamente obtiveram a perda de peso com o tratamento.
Zhou et al (2012)	8	2.695	Média: 29,25	Mínimo: 6 Máximo: 24 Médio: 1,75	5, 10 e NI 15mg	Aumento de vários fatores de risco CV.
Tyczynski et al (2012)	NA	6.725	Alemanha (média): 54,6 Reino Unido (média): 48,8	103	NI S e N	Não houve aumento do risco de infarto agudo do miocárdio e de AVC.
Junior et al (2013)	14	1.921	NI	Mínimo: 2 Máximo: 12 Médio: 7,6	10, 15 e 20 NI mg	Houve aumento significativo da frequência cardíaca.
Suplicy et al (2014)	NA	174	18 a 50	12	15 mg N	Houve aumento na frequência cardíaca (6bpm) e na pressão arterial (2,4 mm Hg), mas os autores concluíram que o perfil-benefício da sibutramina é satisfatório.
Hayes et al (2015)	NA	100.974	Média: 46	Mínimo: 2,9 Máximo: 7,5 Médio: 4,7	NI S e N	Aumento do risco de eventos CV agudos em pacientes com doença CV pré-existente, mas não houve aumento nesse desfecho para pacientes sem histórico de doença CV.

Siebenhofer et al (2016)	2	287	Média: 51,8	12	5, 10, 15 e 20 mg	N	Aumento da pressão arterial diastólica (3 mm Hg).
Al-Tahami et al (2017)	NA	76	18 a 65	9	10 e 15 mg	N	Diminuição nos níveis séricos da proteína C-reativa (PCR) e outros parâmetros metabólicos, o que ser útil na diminuição de problemas CV.
Vargas et al (2018)	18	51.684	7 a 65 anos	Mínimo: 0,9 Máximo: 42 Média: 9,7	5, 10 e 15 mg	NI	O principal evento adverso encontrado após a análise dos artigos foram complicações cardiocirculatórias (66,6%), mas os autores não apresentam conclusão acerca da segurança do fármaco.
Dedov et al (2018)	NA	93.313	Mínima: 29 Máxima: 49,8 Média: 39,4	12	10 e 15 mg	N	Houve diminuição da pressão arterial e da frequência cardíaca.

Conforme mencionado anteriormente, o SCOUT foi um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo realizado em 13 países europeus, Brasil, México e Austrália. O estudo publicado por JAMES *et al* (2010) investigou a segurança a longo prazo da sibutramina em mais de 100.000 pacientes obesos e com sobrepeso acima dos 55 anos com histórico de doença cardiovascular e/ou diabetes mellitus. Foram avaliadas as ocorrências cardiovasculares primárias (infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral, ressuscitação após parada cardíaca e morte cardiovascular) e constatou-se um aumento de 16% de risco nesses eventos primários nos pacientes que fizeram uso da sibutramina. Os resultados indicaram que a sibutramina, apesar de ser eficaz na perda de peso dos pacientes, estava associada a um risco aumentado de infarto agudo do miocárdio não-fatal e acidente vascular cerebral (AVC) não-fatal, mas não a infartos ou AVCs fatais. Com base nos resultados desse estudo, a FDA e a agência reguladora europeia (EMA – *European Medicine Agency*) cancelaram o registro do medicamento nos Estados Unidos e na Europa (JAMES, W. *et al.*, 2010).

O estudo de coorte prospectivo observacional de HARRISON-WOOLRYCH *et al* (2010) foi conduzido pelo Programa de Monitoramento Intensivo de Medicamentos da Nova Zelândia com o objetivo de entender os riscos cardiovasculares da sibutramina na prática clínica. Nesse programa, os pacientes que utilizam o medicamento são acompanhados por métodos intensivos de farmacovigilância, os quais incluem questionários de seguimento de pacientes (*follow-up*), registro de ligações a bases de dados nacionais e avaliação de outras informações de segurança recebidas, além de dados de notificação espontânea. O estudo monitorou 15.686 pacientes com média de idade de 42 anos durante um período de 38 meses. A taxa de mortalidade por todas as causas foi de 0,13 por 100 tratamentos/ano e a taxa de mortalidade dos eventos cardiovasculares foi de 0,07 por 100 tratamentos/ano. Em relação aos eventos adversos não-fatais, 14% de um total de 1.322 eventos estavam associados a eventos cardiovasculares. Hipertensão, palpitações, eventos hipotensivos e taquicardia foram os eventos adversos mais relatados.

O estudo identificou mortes na população que fez uso da sibutramina em um período de até três anos, além do seguimento de um ano realizado com alguns pacientes. Os autores concluíram que o risco de morte relacionado ao um evento cardiovascular relacionado ao uso da sibutramina é mais baixo que o risco reportado na população obesa e com sobrepeso (HARRISON-WOOLRYCH; ASHTON; HERBISON, 2010).

A revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados de VINER *et al* (2010) avaliou quatro estudos da sibutramina que envolveram 686 pacientes menores de 20 anos. Os autores relataram que o medicamento reduziu a circunferência abdominal, os triglicérides e melhorou a lipoproteína de alta densidade (HDL), apesar de aumentar a pressão sanguínea e a frequência cardíaca dos pacientes. Ainda assim, os autores concluíram que o uso da sibutramina em adolescentes produziu melhoras clínicas significativas no IMC e na circunferência abdominal, com melhoras no risco cardiometabólico dos pacientes (VINER *et al.*, 2010).

A meta-análise realizada por CZERNICHOW *et al* (2010) avaliou a eficácia e segurança da sibutramina em 770 adolescentes (12 a 18 anos) com dados de estudos controlados por placebo. Os estudos duraram de seis a 12 meses e demonstraram cerca de 5 kg de perda de peso após tratamento com a sibutramina com poucas evidências de riscos cardíacos, com exceção de leve aumento da pressão arterial, embora os próprios autores tenham citado uma série de limitações na revisão realizada (CZERNICHOW *et al.*, 2010).

O artigo de revisão publicado por SCHENN *et al* (2010) relata que o perfil de segurança da sibutramina foi considerado inicialmente seguro, já que a substância não induzia hipertensão pulmonar primária e problemas nas válvulas cardíacas, ao contrário de muitos fármacos utilizados no tratamento da obesidade. Entretanto, ela exerce efeitos díspares sobre fatores de risco cardiovascular, segundo o autor. Por um lado, a sibutramina pode ter atividades que combatem a aterogênese (formação de ateromas nas paredes arteriais), pois melhora a resistência à insulina, o metabolismo da glicose, a dislipidemia e marcadores inflamatórios, sendo que a maioria destes efeitos são resultantes mais da perda de peso do que de um efeito intrínseco da droga. Por outro lado, devido a seu mecanismo de ação, a sibutramina exerce um efeito simpatomimético periférico que induz a um aumento moderado na frequência cardíaca e na pressão arterial. Além disso, pode prolongar o intervalo QT, fato que pode induzir a ocorrência de arritmias. Devido a esses complexos efeitos, é difícil concluir acerca do impacto final da sibutramina nos desfechos cardiovasculares.

A referida revisão relata, ainda, que a substância demonstrou exercer efeito favorável em alguns desfechos cardiovasculares, como redução da hipertrofia ventricular e melhora da disfunção endotelial. Um perfil de segurança cardiovascular favorável foi demonstrado em vários estudos controlados de duração de um a dois anos, tanto em pacientes diabéticos como não-diabéticos, assim como em diversos estudos observacionais. Entretanto, diversos eventos

cardiovasculares (hipertensão, taquicardia, arritmia e infarto do miocárdio) foram reportados por pacientes tratados com sibutramina. Isso levou à contraindicação de uso da droga em pacientes com doença coronariana, AVC prévio, falência cardíaca ou arritmia cardíaca. O autor conclui que a sibutramina não deve ser utilizada em pacientes com doença cardiovascular pré-existente e que, quando usada na população indicada, a decisão para continuar o tratamento deve ser baseada na perda de peso atingida pelo paciente e no controle da pressão arterial (SCHEEN, 2010).

A revisão sistemática realizada por NEGREIROS *et al* (2011) relata que a sibutramina é uma substância bem tolerada, porém, devido ao seu mecanismo de ação, também é responsável por sintomas relacionados à ativação simpática periférica, sobrecarregando o sistema cardiovascular. Os autores não apresentam conclusão acerca do perfil de segurança da substância. O destaque desse artigo é o alerta sobre a associação da sibutramina a fármacos com ação estimuladora do sistema serotoninérgico, devido ao risco de o paciente desenvolver crise serotoninérgica (NEGREIROS *et al.*, 2011).

A revisão sistemática e meta-análise de ensaios controlados randomizados conduzida por ZHOU *et al* (2012) avaliou o efeito de alguns medicamentos utilizados no tratamento da obesidade nos fatores de risco cardiovascular. Segundo os autores, a sibutramina, apesar de ter demonstrado eficácia na perda de peso e na redução de triglicérides com significância estatística, produziu aumento em vários fatores de risco cardiovascular. A interpretação desse resultado, segundo o estudo, seria que o tratamento com sibutramina implicaria no aumento da pressão arterial, fato que aumentaria o risco de eventos cardiovasculares, especialmente para a população de alto risco com doença cardiovascular existente (ZHOU *et al.*, 2012).

O estudo de coorte retrospectivo realizado por TYCZYNSKI *et al* (2012) foi conduzido com pacientes do Reino Unido e Alemanha e desenhado com o objetivo de examinar a incidência real e o risco de eventos cardiovasculares entre pacientes que utilizaram a sibutramina e pacientes que não utilizaram o medicamento. O estudo utilizou uma base de dados eletrônica que continha o registro dos pacientes no período de janeiro de 1999 a outubro de 2009. A coorte de 13.450 pacientes foi avaliada quanto ao risco de infarto agudo do miocárdio e de acidente vascular cerebral de forma isolada ou quanto à ocorrência dos dois eventos.

Cabe mencionar que esse estudo apresenta reforços metodológicos na pesquisa prévia para a escolha da amostra populacional analisada. Os autores empregaram um desenho de

estudo que permitiu que a população não usuária de sibutramina fosse comparável à população tratada com sibutramina. Talvez devido às similaridades atingidas entre os grupos do estudo, os parâmetros de risco cardiovascular renderam estimativas bastante precisas dentro de intervalos de confiança relativamente estreitos. Os desfechos do estudo foram investigados em dois países, o que permitiu a comparação e o contraste dos resultados e possibilitou algum senso de validação externa.

O estudo concluiu que o risco dos eventos cardiovasculares citados não foi maior entre os pacientes obesos ou com sobrepeso que utilizaram a sibutramina em comparação com os pacientes que não fizeram uso da substância no mesmo período. Na verdade, o risco destas condições entre usuários de sibutramina em relação a não-usuários foi mais baixo ou semelhante. A baixa magnitude de tais eventos entre usuários de sibutramina e não-usuários permaneceu quando se controlava a história prévia de doenças cardiovasculares. Na análise realizada com pacientes que não tinham história de doenças cardiovasculares nos 365 dias anteriores à primeira prescrição de sibutramina, não foi detectado um aumento no risco cardiovascular, embora os autores pontuem que o número de pacientes desse grupo foi bem menor, o que pode indicar um viés de interpretação.

Os resultados deste estudo foram semelhantes ao SCOUT para o subgrupo com diabetes e sem doença cardiovascular pré-existente. Segundo os autores, este subgrupo não apresentou aumento do risco de eventos cardiovasculares, o que indica que o risco aumentado de infarto agudo do miocárdio não-fatal e de AVC não-fatal na população do SCOUT foi impulsionado especialmente por indivíduos com condições cardiovasculares pré-existentes (TYCZYNSKI *et al.*, 2012).

A análise sistemática de ensaios clínicos randomizados publicada por JUNIOR *et al* (2013) verificou a influência da sibutramina sobre a frequência cardíaca de pacientes obesos e concluiu que o uso da substância promove aumento significativo da frequência cardíaca. Esse aumento seria proveniente do efeito simpatomimético da substância (JUNIOR; LEMOS; ATALLAH, 2013).

No estudo de SUPPLY *et al* (2014) mencionado anteriormente, os autores relatam que, no grupo tratado com sibutramina, foi observado um aumento na frequência cardíaca de seis batimentos por minuto em relação ao grupo placebo e uma elevação média da pressão sanguínea

diastólica de 2,4 mmHg. Apesar desses achados, os autores apontam para um perfil benefício-risco satisfatório da sibutramina no tratamento da obesidade (SUPLICY *et al.*, 2014).

Outro estudo de estudo coorte prospectivo realizado por HAYES *et al* (2015) no Reino Unido teve foco na avaliação de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares de pacientes tratados com sibutramina. Foram utilizados dados do “UK Clinical Practice Research Datalink” (CRPD), banco que contém informações de consultas médicas, diagnósticos e prescrições. A população de estudo foi formada por pacientes obesos com média de idade de 46 anos sem histórico de doença cardiovascular e por um subgrupo de pacientes que, antes de serem tratados com os medicamentos contra a obesidade, possuíam histórico de doença cardiovascular (exceto infarto agudo do miocárdio e evento cerebrovascular, que foram os eventos estudados). Os pacientes tratados com orlistate no mesmo período formaram o grupo de controle. Foram incluídos 23.927 pacientes tratados com sibutramina e 77.047 tratados com orlistate.

Os autores concluíram que o uso da sibutramina na prática clínica estava associado a um aumento do risco de infarto agudo do miocárdio e de eventos cerebrovasculares em pacientes com histórico de doença cardiovascular, resultados que corroboram com os achados do estudo SCOUT. Entretanto, não foi possível fazer a mesma associação para os pacientes que não possuíam histórico de doenças cardiovasculares. Ademais, a taxa absoluta de eventos adversos associados a esse grupo foi baixa, fato que indica que essa população poderia se beneficiar do uso da substância. Os autores relatam, ainda, que a retirada da sibutramina do mercado pode ter sido inapropriada para a população de pacientes obesos sem histórico de doença cardiovascular (HAYES *et al.*, 2015).

A revisão sistemática publicada por SIEBENHOFER *et al*, citada anteriormente, reuniu evidências de eficácia e segurança acerca dos medicamentos utilizados no tratamento da obesidade em pacientes hipertensos. De acordo com os autores, a sibutramina aumentou a pressão sanguínea diastólica em mais de 3,2 mm Hg quando comparada ao placebo, fato que corrobora a contraindicação de uso da substância em pacientes hipertensos. (SIEBENHOFER *et al.*, 2016).

De acordo com o artigo de AL-TAHAMI *et al* (2017), citado anteriormente, que relatou um estudo randomizado comparativo entre a eficácia e segurança da sibutramina com o orlistate no tratamento de pacientes obesos, os resultados do estudo demonstraram uma diminuição nos

níveis séricos da proteína C-reativa (PCR) tanto com o uso da sibutramina quanto do orlistate. Segundo os autores, essa diminuição está associada a uma redução no IMC e no percentual de gordura corporal.

A PCR constitui um fator de risco independente para doenças cardiovasculares como AVC, doença arterial coronariana, infarto do miocárdio e doença arterial periférica. Sua presença também foi demonstrada em lesões ateroscleróticas. Além disso, os níveis de PCR parecem ser fortemente relacionados com índices de obesidade como peso, IMC, circunferência abdominal, percentual de gordura corporal e gordura visceral. Os pacientes tratados com sibutramina que obtiveram perda de peso 5,4% apresentaram diminuição nos níveis séricos de PCR. Os autores concluem que tanto o uso da sibutramina como o uso do orlistate podem auxiliar efetivamente no manejo da obesidade e reduzir os riscos metabólicos e cardiovasculares (AL-TAHAMI *et al.*, 2017).

VARGAS *et al.* (2018) realizaram uma revisão sistemática acerca da eficácia e segurança da sibutramina. Com relação aos eventos adversos cardiovasculares relacionados ao uso da substância, as alterações mais relevantes descritas no estudo foram: taquicardia e aumento da pressão arterial sistêmica. Os autores relatam que tais eventos são dose-dependentes, o que significa que apenas a redução da dose pode ser suficiente para controlar os sintomas. O estudo relata, ainda, eventos adversos no sistema nervoso central associados ao uso da sibutramina: cefaleia, insônia e alterações de humor. Além disso, alguns distúrbios psiquiátricos foram relatados: sintomas catatônicos e psicóticos, desrealização, alucinações, delírios, distúrbios comportamentais e paranoia, escuta de vozes, depressão, perda de interesse e prazer e atraso psicomotor acentuado. Os autores afirmam que não puderam obter uma conclusão acerca da segurança do fármaco, já que seu uso está associado a uma série de eventos adversos, incluindo os eventos cardiovasculares (VARGAS *et al.*, 2018).

Conforme relatado anteriormente, o PRIMAVERA foi um estudo de coorte desenvolvido em 143 cidades da Rússia, no período de novembro de 2012 a julho de 2015. O estudo monitorou um total de 93.313 pacientes entre 25 e 54 anos em uso de sibutramina. A duração do tratamento foi de três a 12 meses.

O controle do risco cardiovascular foi o item mais importante no estudo. Os pacientes foram monitorados a cada duas semanas nos três primeiros meses de tratamento, mensalmente entre o quarto e sexto mês, e a cada três meses até o final do estudo. Caso o paciente

apresentasse um aumento na pressão sanguínea sistólica ou diastólica de mais 10 mm Hg em duas visitas consecutivas ou um aumento na pressão sanguínea $\geq 145/90$ mm Hg ou, ainda, se uma aceleração dos batimentos cardíacos ≥ 10 batimentos por minuto (bpm) fosse relatada, recomendava-se descontinuar o uso do fármaco.

De acordo com as conclusões apresentadas no estudo, a perda de peso associada ao tratamento com sibutramina foi acompanhada por uma pequena diminuição na pressão sanguínea e na frequência cardíaca. Assim, um perfil de segurança favorável da sibutramina e a ausência de qualquer influência na pressão sanguínea e na frequência cardíaca em pacientes que não apresentavam doenças cardiovasculares foram confirmados no estudo. Como a sibutramina se mostrou efetiva na perda de peso, os autores concluíram que o medicamento ajuda a prevenir as consequências clínicas da obesidade e os fatores de risco para a doença cardiovascular (DEDOV *et al.*, 2018).

- O estudo SCOUT

O estudo SCOUT foi avaliado e reavaliado por alguns autores que chegaram a conclusões diferentes no que se refere ao perfil de segurança da sibutramina. Por esse motivo e tendo em vista a importância desse estudo nas ações regulatórias internacionais relacionadas à sibutramina, a inclusão dessas revisões na análise do perfil benefício/risco da substância é de grande relevância.

De acordo com o que foi relatado por DOWNEY *et al* (2011), O SCOUT foi o primeiro estudo prospectivo que buscou analisar os efeitos da perda de peso provocada por intervenções no estilo de vida e por farmacoterapia na morbidade e mortalidade cardiovascular em indivíduos obesos que possuíam doenças cardiovasculares pré-existentes. Neste estudo, a sibutramina foi utilizada em combinação com um programa de monitoramento de peso que incluía modificações na dieta e realização de atividades físicas. Todos os sujeitos da pesquisa receberam 10 mg de sibutramina durante um período inicial de 6 semanas. Apesar de o SCOUT ter sido utilizado como base para o cancelamento do registro da sibutramina em diversos países, existem controvérsias acerca da aplicabilidade do estudo em pacientes sem risco ou histórico de doenças cardiovasculares, condição aprovada no registro sanitário do medicamento.

A primeira delas é que não existia um verdadeiro grupo placebo, pois todos os participantes receberam a sibutramina na fase inicial de seis semanas. O estudo também relata que a população do SCOUT não representou a população real de pacientes expostos ao medicamento, pois a maioria dos pacientes envolvidos no estudo não estariam qualificados para iniciar ou continuar o tratamento com sibutramina devido ao seu histórico de doença cardiovascular ou de outras contraindicações descritas na bula do medicamento. Assim, a extrapolação dos resultados obtidos para a população sem doenças cardiovasculares constitui um viés. A duração do estudo SCOUT foi muito maior que a duração indicada para o uso da sibutramina, uma vez que a perda de peso associada ao uso do medicamento ocorre nos primeiros meses de tratamento. Todos os pacientes envolvidos no estudo tinham mais de 55 anos, fator que pode influenciar bastante o risco associado à ocorrência de doenças cardiovasculares. Ademais, a população do SCOUT também não representava o mundo real no que se refere à continuação de uso da droga na ausência de efetividade na perda de peso. Na prática clínica, o uso do medicamento seria suspenso caso o tratamento não apresentasse eficácia na redução do peso (DOWNEY; STILL; SHARMA, 2011).

HARRISON-WOOLRYCH *et al* (2010) relataram que a associação de eventos adversos cardíacos graves ao uso da sibutramina é complicada por várias razões, e a principal delas é a própria indicação de uso do medicamento. Sabe-se que a população obesa já apresenta um risco elevado para a ocorrência de doenças cardiovasculares. A taxa de mortalidade por causas gerais relatada no SCOUT foi de 1,2 por 100 tratamentos/ano, o que é aproximadamente dez vezes maior que a taxa estimada por esse estudo. O referido estudo também relata que a população do SCOUT não representou a população real de pacientes expostos ao medicamento e aponta que a diferença de 20 anos entre as populações do SCOUT e desse estudo pode justificar a ocorrência mais alta de morte no SCOUT (HARRISON-WOOLRYCH; ASHTON; HERBISON, 2010).

O estudo de CHEUNG (2011) aponta, em complemento aos estudos anteriores, que se qualquer efeito na pressão sanguínea ou na frequência cardíaca poderia ter sido mitigado pela perda de peso, os pacientes que não perderam peso com o uso da sibutramina podem ter aumentado o risco de ocorrência de eventos adversos cardiovasculares. Outro ponto abordado se refere ao aumento da taxa de risco apontada no SCOUT que, segundo o autor, está na ordem de 10 a 20%, porcentagem considerada pequena em relação ao risco cardíaco causado pelo uso do tabaco, por exemplo. O autor também cita que, em pacientes jovens do sexo feminino, o

risco absoluto de um evento cardiovascular é tão pequeno que qualquer aumento pode ser importante em termos clínicos. Assim, a retirada da sibutramina pode ter privado essa população de um tratamento efetivo para a obesidade (CHEUNG, 2011).

Um dado interessante a ser considerado é que a reanálise do estudo SCOUT indicou que a sibutramina diminuiu o risco de eventos cardiovasculares e mortalidade em pacientes que efetivamente obtiveram a perda de peso com o tratamento. A análise primária do estudo não considerou se a mudança de peso (perda ou ganho) afetava a mortalidade e morbidade. A reanálise apontou que o aumento nos riscos cardiovasculares ocorria nos pacientes de alto risco que não obtiveram diminuição alguma de peso, mas que continuaram tomando o medicamento apenas para preencher o protocolo do estudo (CATERSON *et al.*, 2012).

Outro aspecto a ser pontuado é que a efetividade da sibutramina pode ter sido subestimada, fato que pode ter alterado a análise do equilíbrio benefício/risco. Isso porque, além de receber o medicamento durante as seis semanas iniciais, os indivíduos do grupo placebo receberam repetidos estímulos para uma dieta cardioprotetora e para a realização de exercícios ao longo do ensaio, o que pode ter resultado em uma perda de peso melhor no grupo placebo do que seria esperado sem esse suporte.

4.2. Levantamento de dados da sibutramina nos sistemas da Anvisa

4.2.1. Dados de notificações de eventos adversos à sibutramina recebidas pela Anvisa

Conforme a metodologia apresentada, foram pesquisadas todas as notificações de eventos adversos recebidas pelo Notivisa no período de 2008 a 2018. A pesquisa apresentou apenas 12 relatos.

Quadro 8: Notificações de eventos adversos associados ao uso da sibutramina recebidas no Notivisa no período de 2008 a 2018.

Ano	Evento(s) adverso(s) relatado(s)	Idade do paciente	Gravidade de acordo com a avaliador	Causalidade*, segundo o avaliador
2008	HIPERTENSÃO DIASTÓLICA	41	GRAVE (EFEITO CLINICAMENTE IMPORTANTE)	POSSÍVEL
2008	DISPNEIA, NÁUSEAS, TAQUICARDIA, VERTIGEM, VÔMITOS	29	GRAVE (EFEITOS CLINICAMENTE IMPORTANTES)	POSSÍVEL
2009	HIPERTENSÃO ARTERIAL, TAQUICARDIA	20	GRAVE (EFEITOS CLINICAMENTE IMPORTANTES)	POSSÍVEL
2010	CARDIOMIOPATIA, HIPERTROFIA VENTRICULAR	53	GRAVE (EFEITOS CLINICAMENTE IMPORTANTES)	IMPROVÁVEL
2010	DOR LOMBAR, NÁUSEAS, PETÉQUIAS, TAQUICARDIA	21	GRAVE (EFEITOS CLINICAMENTE IMPORTANTES)	POSSÍVEL
2011	ECZEMA, EDEMA DA LÍNGUA, EDEMA FACIAL, HIPEREMIA, PRURIDO, URTICÁRIA	20	GRAVE (EFEITOS CLINICAMENTE IMPORTANTES)	POSSÍVEL

2011	BLOQUEIO CARDÍACO	28	GRAVE (MOTIVOU OU PROLONGOU A HOSPITALIZAÇÃO)	NÃO AVALIADA
2012	AUMENTO DA PRESSÃO ARTERIAL, TAQUICARDIA	31	GRAVE (EFEITOS CLINICAMENTE IMPORTANTES)	PROVÁVEL
2012	TAQUICARDIA, DOR DE CABEÇA	35	GRAVE (EFEITOS CLINICAMENTE IMPORTANTES)	POSSÍVEL
2013	INTOXICAÇÃO	26	GRAVE (ÓBITO)	EM INVESTIGAÇÃO
2017	INEFETIVIDADE TERAPÊUTICA	47	NÃO GRAVE	POSSÍVEL
2017	INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA	30	GRAVE (AMEAÇA À VIDA)	POSSÍVEL

* Classificação de causalidade segundo a OMS (OMS, 2002):

- Definida: evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que ocorre em espaço de tempo plausível em relação à administração do medicamento e que não pode ser explicado por doença de base, por outros medicamentos ou mesmo substâncias químicas. A resposta da suspensão do uso do medicamento (*dechallenge*) deve ser clinicamente plausível. O evento deve ser farmacológica ou fenomenologicamente definitivo, usando-se um procedimento de reintrodução (*rechallenge*) satisfatória, se necessário.

- Provável: evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que se apresenta em período de tempo razoável de administração do medicamento, improvável de ser atribuído a uma doença concomitante ou outros medicamentos ou substâncias químicas, e que apresenta uma resposta clinicamente razoável à suspensão do uso do medicamento (*dechallenge*). Informações sobre a reintrodução (*rechallenge*) não são necessárias para completar essa definição.

- Possível: evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que se apresenta em espaço de tempo razoável de administração do medicamento, mas que também pode ser explicado por doença concomitante ou outros medicamentos ou substâncias químicas. Informações sobre a suspensão do uso do medicamento podem estar ausentes ou obscuras.

- Improvável: evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que apresenta relação temporal com a administração do medicamento que torna uma relação causal improvável e em que outros medicamentos, substâncias químicas ou doenças subjacentes propiciam explicações plausíveis.

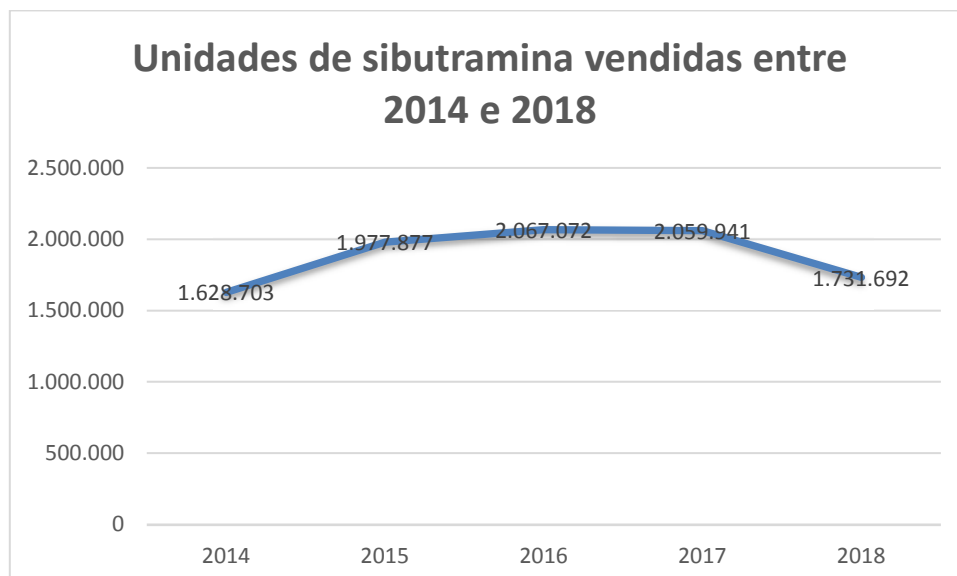
- Condicional/Não classificada: evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, notificado como sendo uma reação adversa, sobre o qual são necessários mais dados para avaliação adequada ou quando os dados adicionais estão sendo analisados.

- Não acessível/Não classificável: notificação que sugere uma reação adversa que não pode ser avaliada porque as informações são insuficientes ou contraditórias e que não pode ser completada ou verificada.

4.2.2. Dados de vendas da sibutramina recebidos pela Anvisa

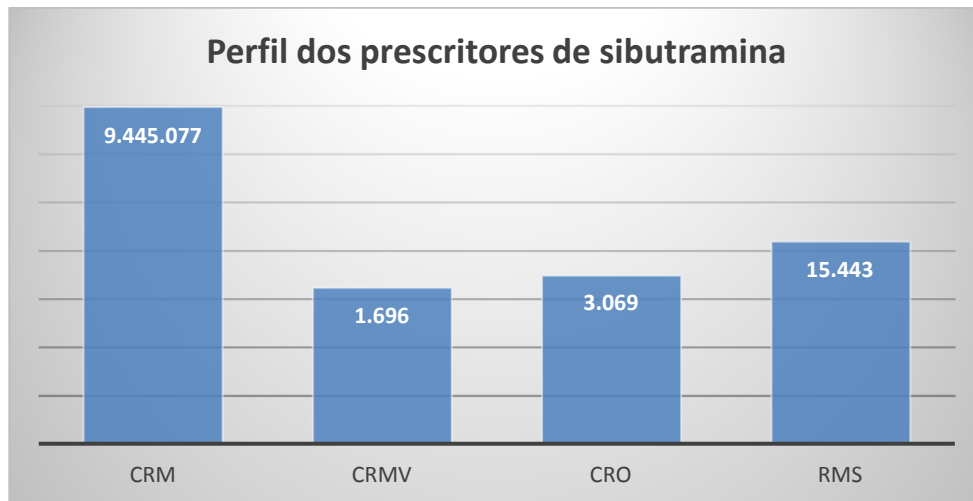
O gráfico 4 apresenta o volume de vendas da sibutramina em farmácias e drogarias brasileiras privadas no período de 2014 a 2018. O gráfico 5 apresenta o perfil dos profissionais que prescreveram a substância no mesmo período. Os dados foram extraídos do SNGPC.

Gráfico 4: Número de unidades vendidas de sibutramina em farmácias e drogarias no Brasil, no período de 2014 a 2018.



Fonte: SNGPC.

Gráfico 5: Perfil dos prescritores de sibutramina por entidades de classe profissional no período de 2014 a 2018.



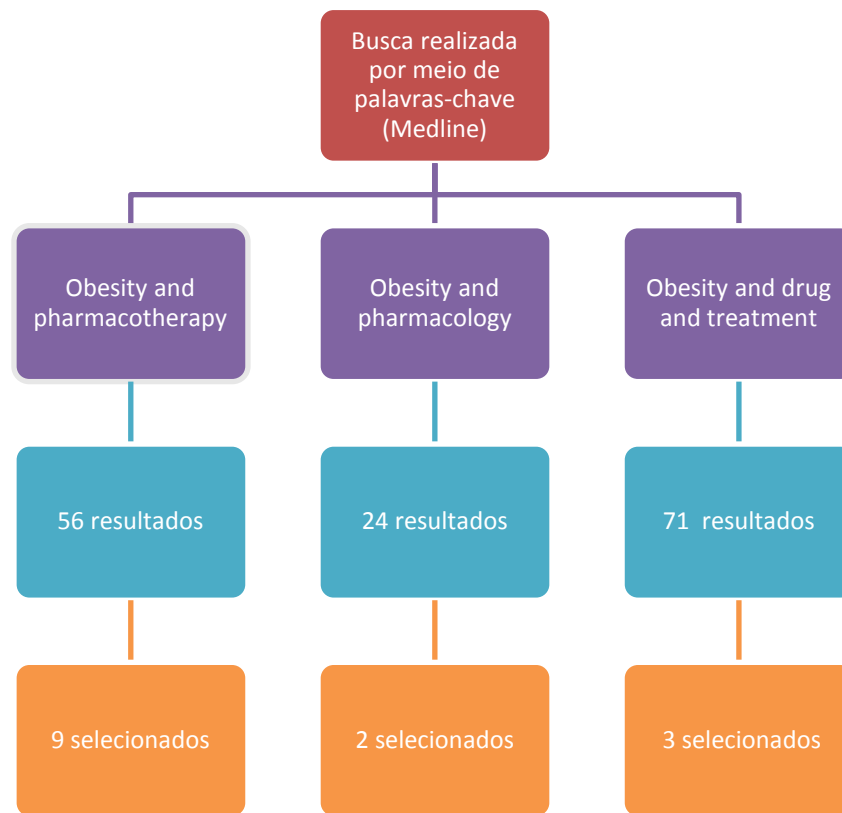
* CRM – Conselho Regional de Medicina), CRMV – Conselho Regional de Medicina Veterinária, CRO – Conselho Regional de Odontologia, RMS – Registro do Ministério da Saúde (para médicos intercambistas do Programa Mais Médicos). Fonte: SNGPC.

Fonte: SNGPC.

4.2.3. Revisão bibliográfica: alternativas terapêuticas para o tratamento da obesidade.

O esquema a seguir apresenta a quantidade de resultados e de artigos selecionados de acordo com as palavras-chave “obesity and pharmacotherapy”, “obesity and pharmacology” e “obesity and drug and treatment”. Dos artigos apresentados na pesquisa, 14 foram selecionados para compor a presente revisão, pois atendiam aos critérios de inclusão e exclusão previamente definidos.

Figura 4: Resultado da busca realizada na base de dados Medline e quantidade de artigos selecionados na pesquisa sobre alternativas terapêuticas para o tratamento da obesidade.



Quadro 9: Artigos selecionados para a revisão sobre as alternativas terapêuticas para o tratamento da obesidade.

	Nome do artigo	Autores	Ano	Desenho metodológico
1	Anti-Obesity Therapy: from Rainbow Pills to Polyagonists.	Müller, T.D.; Clemmensen, C.; Finan, B. <i>et al</i>	2018	Artigo de revisão
2	Centrally Acting Agents for Obesity: Past, Present, and Future.	Coulter, A.A.; Rebello, C.J.; Greenway, F.L.	2018	Artigo de revisão
3	Current pharmacotherapy for obesity.	Srivastava, G.; Apovian, C.M.	2018	Artigo de revisão
4	Future pharmacotherapy for obesity: new anti-obesity drugs on the horizon.	Srivastava, G.; Apovian, C.	2018	Artigo de revisão
5	Obesity pharmacotherapy.	Saunders, K.H; Umashanker, D.;	2018	Artigo de revisão

Igel, L. <i>et al</i>				
6	Pharmacotherapy for patients with obesity	Gadde, K.M.; Apolzan, J.W.; Berthoud, H.R	2018	Artigo de revisão
7	Pharmacotherapy of obesity: state of art.	Matyjaszek-Matuszek, B.; Szafraniec, A., Porada, D.	2018	Artigo de revisão
8	Progress and challenges in anti-obesity pharmacotherapy.	Bessesen, D. H.; Gaal, L.	2018	Artigo de revisão
9	Safety and tolerability of new-generation anti-obesity medications: a narrative review.	Patel, D.K.; Stanford, F.C.	2018	Artigo de revisão
10	The challenge of obesity: A review of approved drugs and new.	Bonamichi, B.; Parente, E.B.; Bonamichi, R.S. <i>et al</i>	2018	Artigo de revisão
11	The safety of pharmacologic treatment for pediatric obesity.	Chao, A.M.; Wadden, T.A., Berkowitz, R.I.	2018	Artigo de revisão
12	Updates on obesity pharmacotherapy.	Velazquez, A.; Apovian, C.M.	2018	Artigo de revisão
13	Weight Loss Strategies for Treatment of Obesity: Lifestyle Management and Pharmacotherapy	Kushner, R.F.	2018	Artigo de revisão
14	Treating obesity in patients with cardiovascular disease: the pharmacotherapeutic options.	Andrew, C.A.; Saunders, K.H.; Shukla, A.P. <i>et al.</i>	2019	Artigo de revisão

4.2.4. Orlistate

- Mecanismo de ação

O orlistate é um potente inibidor das lipases gastrointestinais. O fármaco exerce sua atividade terapêutica na luz do estômago e do intestino delgado, formando uma ligação covalente com a porção serina do sítio ativo das lipases gástrica e pancreática. A enzima inativada é incapaz de hidrolisar a gordura proveniente dos alimentos (na forma de triglicérides)

em ácidos graxos livres e monoglicerídeos absorvíveis. Assim, cerca de 30% da gordura dos alimentos ingeridos é eliminada nas fezes (KUSHNER, 2018; SAUNDERS *et al.*, 2018; MATYJASZEK-MATUSZEK, SZAFRANIEC e PORADA, 2018).

- Eficácia

Diversos estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo demonstraram que o tratamento promove uma a média de perda de peso de 3,9 kg (SRIVASTAVA e APOVIAN, 2018b; GADDE, APOLZAN e BERTHOUD, 2018; CHAO, WADDEN e BERKOWITZ, 2018; KUSHNER, 2018; ANDREW *et al.*, 2019).

- Segurança

Como o orlistate é minimamente absorvido pelo trato gastrointestinal, seu uso não está relacionado à ocorrência de eventos adversos sistêmicos, mas está altamente associado à ocorrência de eventos adversos gastrointestinais (flatulência, urgência fecal, inchaço, fezes oleosas e diarreia) em cerca de 10% dos pacientes, fato que prejudica a adesão ao tratamento (KUSHNER, 2018). Ademais, pode ocorrer diminuição na absorção de vitaminas lipossolúveis, descoloração e ressecamento da pele (MATYJASZEK-MATUSZEK, SZAFRANIEC e PORADA, 2018). O medicamento é indicado para perda de peso em conjunto com uma dieta com restrição de calorias (SRIVASTAVA; APOVIAN, 2018b).

4.2.5. Cloridrato de lorcasserina

- Mecanismo de ação

A lorcasserina é um agonista seletivo do receptor 5-HT_{2C} da serotonina que modula o tônus dopaminérgico do mesencéfalo para suprimir a compulsão alimentar (MÜLLER *et al.*, 2018; PATEL e STANFORD, 2018). A sua ação ativa o receptor pró-opiomelanocortina (POMC) nos neurônios anorexígenos localizados no hipotálamo, resultando em sensação de saciedade após a ingestão alimentar (MATYJASZEK-MATUSZEK, SZAFRANIEC e PORADA, 2018). Estudos sugerem que a lorcasserina possui múltiplos efeitos fisiológicos que contribuem com a perda de peso, incluindo aumento da saciedade, diminuição da ansiedade e da compulsão (COULTER; REBELLO; GREENWAY, 2018).

- Eficácia

Diversos estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo demonstraram que o tratamento promove uma média de perda de peso de 4,7 kg (SAUNDERS *et al.*, 2018; ANDREW *et al.*, 2019). Além da perda de peso, o uso da substância está associado à diminuição da frequência cardíaca e da circunferência abdominal, além da melhora na glicose em jejum, insulina e hemoglobina glicada (VELAZQUEZ e APOVIAN, 2018).

- Segurança

A lorcasserina possui afinidade 100 vezes maior pelos receptores 5-HT_{2C} do que pelos receptores 5-HT_{2B}, fato que diminui o risco associado a outros fármacos da mesma classe, como a fenfluramina, que demonstrou ter afinidade pelos receptores 5-HT_{2A} (relacionada à ocorrência de alucinações) e 5-HT_{2B} (relacionada à insuficiência da válvula cardíaca e hipertensão pulmonar) (SRIVASTAVA e APOVIAN, 2018b; BONAMICHI *et al.*, 2018). Ainda assim, devido à preocupação de segurança relacionada à valvulopatia, o medicamento foi aprovado pela FDA com a condição de realização de um estudo de longo prazo com desfecho cardiovascular.

O estudo, denominado CAMELLIA (Efeitos Cardiovasculares e Metabólicos da Lorcasserina em Pacientes Obesos), avaliou os desfechos cardiovasculares relacionados ao tratamento com lorcasserina após um acompanhamento de mais de três anos e demonstrou a segurança da lorcasserina nos principais desfechos estudados (morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio e AVC) e nos desfechos secundários (eventos cardiovasculares graves, falência cardíaca, hospitalização devido à angina instável ou revascularização coronariana). Ademais, a lorcasserina mostrou ser superior ao placebo em vários parâmetros cardiovasculares, como a diminuição da pressão arterial e da frequência cardíaca, além do controle glicêmico e lipídico (ANDREW *et al.*, 2019).

Os principais eventos adversos associados ao uso do fármaco são: cefaleia, tontura, fadiga, náusea, boca seca e constipação. Em pacientes com diabetes mellitus, foi relatada a ocorrência de hipoglicemia, dor nas costas, nasofaringite, tosse e fadiga. Outra preocupação de segurança refere-se ao aumento de tumores mamários em ratos em estudos pré-clínicos, embora tal informação não tenha sido confirmada em nenhum estudo posterior (SRIVASTAVA e APOVIAN, 2018b).

Ademais, a lorcasserina é classificada nos Estados Unidos como uma substância controlada com pequeno potencial de abuso e dependência. Pacientes que consumiram o medicamento em doses maiores relataram alterações da percepção, sedação, sonhos anormais, sensação de euforia e alucinações (CHAO; WADDEN e BERKOWITZ, 2018).

A EMA considerou que, devido à modesta eficácia da lorcasserina, os benefícios do fármaco não superam seus riscos potenciais e não aprovou o seu uso na União Europeia (PATEL e STANFORD, 2018).

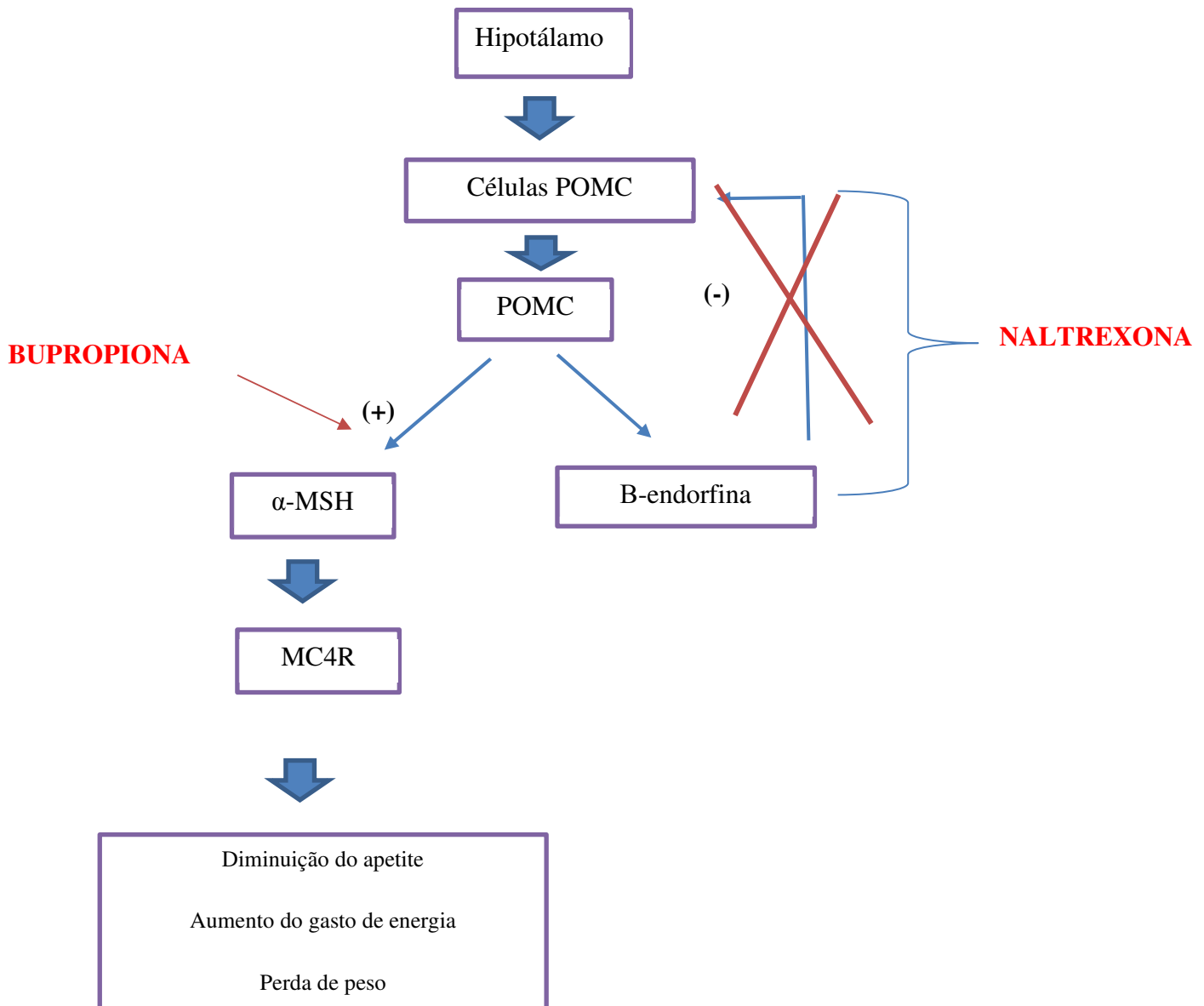
4.2.6. Bupropiona e naltrexona

- Mecanismo de ação

A associação medicamentosa de bupropiona e naltrexona foi aprovada na FDA em 2014 para o tratamento da obesidade. A bupropiona é um inibidor da recaptação de monoaminas que aumenta a atividade sináptica da dopamina e da norepinefrina. A substância também estimula os neurônios hipotalâmicos POMC a diminuírem o apetite e aumentarem o gasto de energia (COULTER; REBELLO e GREENWAY, 2018).

A naltrexona e a bupropiona exercem ações complementares que ativam áreas do cérebro envolvidas com a regulação da ingestão alimentar. No hipotálamo, a bupropiona estimula os neurônios POMC a liberarem o hormônio estimulante de alfa-melanócitos (α -MSH), que possui a função de suprimir o apetite. A α -MSH se liga ao receptor de melanocortina (MC4-R), ativando-o. Simultaneamente à liberação da α -MSH, a β -endorfina, responsável pelo estímulo do apetite, é liberada e se liga aos receptores μ nos neurônios POMC, o que representa o ponto de fechamento do *feedback* negativo nos neurônios POMC e leva à diminuição de liberação da α -MSH. A adição da naltrexona inibe esse *feedback* e produz ativação mais forte e prolongada dos neurônios POMC, amplificando a redução de peso e a manutenção do resultado (Figura 5) (MATYJASZEK-MATUSZEK, SZAFRANIEC e PORADA, 2018; PATEL e STANFORD, 2018; BONAMICHI *et al.*, 2018; SAUNDERS *et al.*, 2018; COULTER; REBELLO e GREENWAY, 2018; SRIVASTAVA e APOVIAN, 2018b).

Figura 5: Esquema que representa o mecanismo de ação da associação de bupropiona e naltrexona.



Adaptado de Matyjaszek-Matuszek *et al*, 2018.

- Eficácia

De acordo com os dados dos estudos clínicos, a uso da associação promoveu uma perda de peso média de 4,9 kg em cerca de 12 meses (MÜLLER *et al.*, 2018; MATYJASZEK-MATUSZEK, SZAFRANIEC e PORADA, 2018).

Além da perda de peso, o tratamento produziu melhora em fatores de risco cardiometabólicos, como diminuição da circunferência abdominal e dos níveis de triglicédeos, elevação do HDL e diminuição da resistência à insulina (MATYJASZEK-MATUSZEK, SZAFRANIEC e PORADA, 2018).

- Segurança

Os principais eventos adversos associados ao uso do medicamento são: náuseas, cefaleia, constipação, tontura, vômitos, boca seca, hepatotoxicidade, aumento da pressão arterial, aumento da frequência cardíaca, insônia, ideação e comportamento suicida (CHAO, WADDEN e BERKOWITZ, 2018; ANDREW *et al.*, 2019).

4.2.7. Liraglutida

- Mecanismo de ação

A liraglutida é um agonista do receptor GLP-1 (peptídeo semelhante a glucagon 1) que possui uma meia-vida prolongada comparada ao receptor fisiológico. O GLP-1 é secretado pelas células L do intestino e age no pâncreas para aumentar a transcrição de insulina e inibir a secreção de glucagon, e no trato intestinal para retardar o esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal. O GLP-1 também age no sistema de recompensa mesolímbico. O hormônio atravessa a barreira hematoencefálica e estimula diretamente o POMC e outros neurônios hipotalâmicos anorexígenos. Além disso, o GLP-1 ativa a área tegmental ventral do cérebro e o núcleo *accumbens*, área cerebral responsável pelo sistema de recompensa, geração de prazer e impulsividade. Assim, o agonismo dos receptores GLP-1 pela liraglutida leva à inibição da ingestão calórica (COULTER, REBELLO e GREENWAY, 2018; SRIVASTAVA e APOVIAN, 2018b; SAUNDERS *et al.*, 2018; MATYJASZEK-MATUSZEK, SZAFRANIEC e PORADA, 2018; PATEL e STANFORD, 2018; VELAZQUEZ e APOVIAN, 2018;

MÜLLER *et al.*, 2018; (GADDE, APOLZAN e BERTHOUD, 2018; MÜLLER *et al.*, 2018; COULTER, REBELLO e GREENWAY, 2018; SRIVASTAVA e APOVIAN, 2018b; BONAMICHI *et al.*, 2018; CHAO, WADDEN e BERKOWITZ, 2018; ANDREW *et al.*, 2019).

- Eficácia

Os estudos clínicos demonstraram que a média de perda de peso atribuída à liraglutida no tratamento da obesidade foi de 7,2 kg após cerca de 12 meses de tratamento. Além da diminuição de peso, os estudos apontaram que o uso do medicamento promoveu diminuição da pressão arterial, melhora do índice glicêmico, reversão da pré-diabetes, diminuição do transtorno de compulsão alimentar, diminuição da circunferência abdominal, aumento na formação de ossos e prevenção de perda óssea, melhora da rigidez arterial e da tensão ventricular por meio da redução do estresse oxidativo (COULTER, REBELLO e GREENWAY, 2018; SRIVASTAVA e APOVIAN, 2018b).

- Segurança

Os principais eventos adversos relatados com o uso da substância foram: náuseas, vômitos, tontura, fadiga, dispepsia, dor abdominal, elevação da amilase e da lipase séricas, aumento da frequência cardíaca, insuficiência renal aguda, reações de hipersensibilidade, comportamento e ideação suicidas (MÜLLER *et al.*, 2018; GADDE, APOLZAN e BERTHOUD, 2018). Além desses eventos, as principais preocupações de segurança referentes ao uso do medicamento são: pancreatite aguda associada à formação de pedras na vesícula, tumores na célula C da tireoide (detectados em estudos pré-clínicos realizados em ratos) e doença da vesícula biliar. A ocorrência de hipoglicemia pode ser severa quando a liraglutida é combinada a substâncias que secretam insulina (SRIVASTAVA e APOVIAN, 2018a; PATEL e STANFORD, 2018).

Andrew *et al* relataram os resultados do estudo LEADER (Efeito e Ação da Liraglutida no Diabetes: Avaliação de Desfechos Cardiovasculares), cujos desfechos primários (morte por doenças cardiovasculares, infarto agudo do miocárdio não-fatal, AVC não-fatal) ocorreram menos no grupo tratado com liraglutida do que com o placebo. Com base nesses resultados, a liraglutida é indicada para a redução de eventos cardiovasculares maiores em adultos com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular (ANDREW *et al.*, 2019).

4.2.8. Fentermina e topiramato

- Mecanismo de ação da fentermina

A fentermina é um medicamento aprovado nos EUA desde 1959 como adjuvante na mudança de estilo de vida para o tratamento da obesidade, com uso restrito a 12 semanas. É uma amina simpatomimética derivada da anfetamina que estimula a liberação de norepinefrina e, em menor extensão, a liberação de dopamina e serotonina, e aumenta o gasto energético em repouso (SAUNDERS *et al.*, 2018).

- Eficácia da fentermina

A perda de peso associada apenas ao uso da fentermina é de cerca de 4 a 8 kg após 12 semanas de tratamento (COULTER, REBELLO e GREENWAY, 2018).

- Segurança da fentermina

Em geral, a fentermina é bem tolerada e possui pouco abuso potencial pelo fato de liberar uma quantidade insignificante de dopamina em comparação aos demais fármacos anfetamínicos (SRIVASTAVA e APOVIAN, 2018b). É um dos medicamentos contra a obesidade mais prescritos nos EUA devido ao seu baixo custo e baixo potencial de estimulação do sistema nervoso central. O uso da substância em meses alternados pode ser uma alternativa para o tratamento da obesidade a longo prazo, embora não esteja aprovado na agência reguladora americana. Os principais eventos adversos associados ao uso da fentermina são aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, insônia, tontura, constipação, alterações no humor, agitação e boca seca (COULTER, REBELLO e GREENWAY, 2018).

- Mecanismo de ação do topiramato

O topiramato é indicado para o tratamento de epilepsia e enxaqueca devido à sua capacidade de diminuir seletivamente a atividade neuronal do sistema nervoso central por meio da inibição de canais de cálcio. Já o mecanismo exato de melhora do metabolismo sistêmico permanece como objeto de investigação, mas sabe-se que está associado à modulação dos receptores GABA (ácido gama-aminobutírico), inibição da anidrase carbônica e antagonismo do

glutamato (MÜLLER *et al.*, 2018; SAUNDERS *et al.*, 2018; COULTER, REBELLO e GREENWAY, 2018).

- Segurança do topiramato

O desenvolvimento do topiramato como um medicamento para o tratamento da obesidade foi descontinuado devido à ocorrência de diversos eventos adversos como parestesia, sonolência e problemas na memória, concentração e atenção. Com base em observações clínicas, descobriu-se que esses eventos eram mitigados com a adição de fentermina, fato que levou à realização de estudos para a aprovação da associação (COULTER, REBELLO e GREENWAY, 2018).

- Eficácia da associação medicamentosa fentermina/topiramato

Quando administrados juntos, os fármacos promovem maior perda de peso do que administrados individualmente. A associação medicamentosa foi aprovada na FDA em 2012 como adjuvante na modificação do estilo de vida no tratamento de pacientes obesos (MÜLLER *et al.*, 2018). Conforme dados dos estudos clínicos, a perda de peso médio promovida pelo uso do medicamento é de 8 kg em cerca de 12 meses (COULTER, REBELLO e GREENWAY, 2018; SRIVASTAVA e APOVIAN, 2018b).

Além da perda de peso, os estudos demonstraram diminuição significativa da circunferência abdominal, pressão arterial, glicose em jejum, triglicerídeos, colesterol total, colesterol LDL, além de aumento do colesterol HDL (COULTER, REBELLO e GREENWAY, 2018).

- Segurança da associação medicamentosa fentermina/topiramato

Os principais eventos adversos relacionados ao uso da associação são: tontura, parestesia, insônia, boca seca, constipação, diminuição do paladar, acidose metabólica, ansiedade, depressão, irritabilidade e comprometimento cognitivo. Estudos demonstraram risco de defeitos na fenda oral em crianças cujas mães fizeram uso do medicamento (VELAZQUEZ e APOVIAN, 2018; PATEL e STANFORD, 2018).

A EMA recusou o registro com a alegação de que faltam evidências de segurança cardiovascular a longo prazo e preocupações em relação aos eventos psiquiátricos e cognitivos do medicamento (PATEL e STANFORD, 2018).

Quadro 10: Resumo das principais alternativas terapêuticas à sibutramina no tratamento da obesidade.

Fármaco	Eficácia média de perda de peso (em kg)	Efeitos terapêuticos adicionais	Principais eventos adversos relatados	Aprovação das agências reguladoras
Orlistate	3,9	Redução do risco de diabetes tipo 2, do risco de colesterol total e LDL, melhora da intolerância à glicose.	Flatulência, urgência fecal, inchaço, fezes oleosas, diarreia diminuída na absorção de vitaminas lipossolúveis.	ANVISA, FDA, EMA.
Cloridrato de lorcasserina	4,7	Diminuição da frequência cardíaca e da circunferência abdominal, melhora da glicose em jejum, insulina e hemoglobina glicada.	Não diabéticos: cefaleia, tontura, fadiga, náusea, boca seca, constipação e nasofaringite. Diabéticos: hipoglicemia, dor nas costas, nasofaringite, tosse e fadiga.	ANVISA, FDA.
Bupropiona e naltrexona	4,9	Diminuição da circunferência abdominal, dos níveis de triglicerídeos e da resistência à insulina, elevação do HDL.	Náuseas, cefaleia, constipação, tontura, vômitos, boca seca, hepatotoxicidade, aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, insônia, ideação e comportamento suicida.	FDA, EMA

Liraglutida	7,2 kg	Diminuição da pressão arterial, da circunferência abdominal e do transtorno de compulsão alimentar, melhora do índice glicêmico, prevenção de perda óssea, melhora da rigidez arterial e da tensão ventricular.	Náuseas, vômitos, tontura, fadiga, dispepsia, dor abdominal, elevação da amilase e da lipase séricas, aumento da frequência cardíaca, insuficiência renal, comportamento e ideação suicida, pancreatite aguda, doença da vesícula biliar.	ANVISA, FDA, EMA.
Fentermina e topiramato	8 kg	Diminuição da circunferência abdominal, da pressão arterial, da glicose em jejum, dos triglicerídeos, do colesterol total e LDL, aumento do colesterol HDL.	Tontura, parestesia, insônia, boca seca, constipação, diminuição do paladar, acidose metabólica, ansiedade, depressão, irritabilidade, comprometimento cognitivo, risco de defeitos na fenda oral de crianças cujas mães fizeram uso do medicamento.	FDA

4.2.9. Novas perspectivas para o tratamento da obesidade

- **Bupropiona e zonisamida**

A zonisamida é um agente antiepilético com propriedades de modulação dos canais de sódio, inibição da anidrase carbônica e da transmissão de dopamina e serotonina. O fármaco é

usado no tratamento de convulsões parciais e possui a perda de peso como evento adverso relatado nos estudos. Os efeitos da zonisamida de sedação, indução da depressão e sua ação anticonvulsivante complementa bem os efeitos antidepressivos e de indução de convulsões da bupropiona (SRIVASTAVA e APOVIAN, 2018a; BONAMICHI *et al.*, 2018). O mecanismo de ação da bupropiona foi descrito anteriormente.

Estudos clínicos de fase II com duração de três a cinco meses relataram uma perda de peso média de 7,2 kg com o uso da associação medicamentosa, embora informações sobre os estudos de fase III não tenham sido divulgadas até o momento (SRIVASTAVA e APOVIAN, 2018a; PATEL e STANFORD, 2018; BONAMICHI *et al.*, 2018).

- **Belonarib**

O belonarib é um inibidor da metionina aminopeptidase 2 que diminui a biossíntese de lipídeos e possui a perda de peso como evento adverso. A substância estimula a oxidação das gorduras e a lipólise. Pacientes que fizeram uso do fármaco apresentaram diminuição do apetite e do peso corporal. Ensaio randomizado de fase II com duração de mais de três meses demonstraram que o uso de belonarib nas doses de 0,6 mg, 1,2 mg e 2,4 mg ocasionou perda de peso média de, respectivamente, 5,5 kg; 6,9 kg e 10,9 kg. Os eventos adversos relatados foram dose-dependentes e incluíram náuseas, vômitos, insônia e sonhos anormais. Eventos tromboembólicos também foram reportados e constituem uma preocupação de segurança. Por esse motivo, o uso da substância está em revisão pela FDA (BONAMICHI *et al.*, 2018).

- **Cetilistate**

Assim como o orlistate, o cetilistate age por meio da inibição da lipase pancreática. Estudos demonstraram perda de peso de 3,3 a 4,1 kg em um período de aproximadamente três meses. Os principais eventos adversos associados ao uso do fármaco também são distúrbios gastrointestinais. Seu uso no tratamento da obesidade foi aprovado pela agência reguladora do Japão em 2013 (BONAMICHI *et al.*, 2018).

- **Empaglifozina**

A empaglifozina é um inibidor do co-transportador de sódio e glicose (SGLT2). Estudos recentes realizados com pacientes diabéticos de alto risco cardiovascular tratados com o fármaco demonstraram redução significativa nos casos de hospitalização por insuficiência cardíaca, morte cardiovascular e mortalidade por todas as causas, além de efeitos na perda de peso com o uso da substância. Estudos com a empaglifozina voltados para o tratamento da obesidade precisam ser realizados para confirmação dos efeitos da substância na perda de peso a médio e longo prazo (BONAMICHI *et al.*, 2018).

- **Mirabegron**

O mirabegron é um agonista do receptor adrenérgico β_3 (β_3 -AR) utilizado no tratamento de bexiga hiperativa nos Estados Unidos. A afinidade e especificidade pelo receptor β_3 -AR é uma característica importante do fármaco, já que estudos anteriores acerca do uso dessa classe medicamentosa no tratamento da obesidade não foram bem-sucedidos devido à ocorrência de eventos adversos cardiovasculares relacionados à ligação da substância com o receptor β_1 -AR. Estudos mais recentes demonstraram que o mirabegron aumenta o gasto de energia, fato associado a um aumento da taxa metabólica. No momento, não há avaliação de segurança descrita para esse medicamento. Mais estudos precisam ser realizados para determinar em que doses o fármaco pode inibir seletivamente os receptores β_3 -AR e estimular a termogênese com um menor número de eventos adversos (BONAMICHI *et al.*, 2018).

- **Semaglutida**

A semaglutida é análogo do receptor GLP-1 de ação prolongada para o tratamento da obesidade e diabetes tipo 2. Em um estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com duração de 12 semanas, a administração da substância uma vez por semana resultou na redução de 24% na ingestão calórica e em redução de 5 kg em pacientes obesos. A segurança e eficácia do uso do fármaco no tratamento do diabetes tipo 2 foi avaliada em

diversos estudos clínicos, que demonstraram redução na hemoglobina glicada com poucos eventos hipoglicêmicos (SRIVASTAVA; APOVIAN, 2018a)

- **Setmelanotida**

Trata-se de um novo agonista sintético do receptor de melanocortina 4 (MC4R) que demonstrou inicialmente diminuir o peso corporal e aumentar o gasto de energia em primatas. Em um estudo clínico do tipo *crossover* randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que avaliou o efeito da setmelanotida no gasto energético em repouso de pacientes obesos, o uso da substância promoveu um aumento de 6,4% no parâmetro avaliado em comparação ao placebo. Não foram observadas alterações na frequência cardíaca e na pressão sanguínea. Eventos adversos transitórios foram relatados, como cefaleia, artralgia, náuseas, ereções penianas espontâneas e sensibilidade na genitália feminina (SRIVASTAVA; APOVIAN, 2018a).

- **Tesofensina**

A tesofensina é um inibidor da recaptação de monoaminas que tem sido estudada no tratamento da obesidade. A perda de peso foi reportada como evento adverso nos estudos do fármaco para o tratamento de Alzheimer e Doença de Parkinson. A substância inibe o apetite e melhora a termogênese. Entretanto, assim como medicamentos com mecanismo de ação parecidos, o aumento da frequência cardíaca foi observado em estudos clínicos de fase II (BONAMICHI *et al.*, 2018).

- **Velneperit**

Outro agente, denominado velneperit, antagonista do receptor Y5, que previne a ligação do receptor ao seu agonista fisiológico, o neuropeptídeo Y, revelou uma perspectiva positiva em estudos clínicos de fase II. A substância reduz o apetite, aumenta a saciedade e estabiliza o balanço energético. Os eventos adversos relatados foram nasofaringite, sinusite e dor de cabeça. A substância precisa de mais estudos para a determinação de sua eficácia e segurança, mas pode ser considerada como uma prova de conceito favorável para o

desenvolvimento de antagonistas do receptor Y5. A combinação do velneperit com o orlistate também está sendo estudada por pesquisadores (SRIVASTAVA e APOVIAN, 2018a; BONAMICHI *et al.*, 2018).

- **Novos alvos terapêuticos**

Novos campos de estudo possuem o foco de identificar e desenvolver múltiplas vias metabólicas periféricas, como os agonistas triplos do receptor de GLP-1, do polipeptídeo insulino-trópico dependente de glicose (GIP) e do glucagon. Estudos em animais com agonistas triplos desses receptores demonstraram melhora no peso corporal, no controle glicêmico e na esteatose hepática (BONAMICHI *et al.*, 2018).

A amilina ou peptídeo ilhota amioide é um hormônio pancreático que age como um sinalizador da saciedade em nível central, reduzindo a ingestão alimentar, retardando o esvaziamento gástrico e diminuindo a secreção pós-prandial do glucagon. A amilina envia sinais no cérebro que diminuem a expressão dos neuropeptídeos orexígenos. Os subtipos de receptores de amilina humana são complexos do receptor de calcitonina com proteínas modificadoras da atividade do receptor. Devido ao seu mecanismo de ação, os agonistas dos receptores de amilina acoplados com o receptor calcitonina (que atuam nos dois receptores) são novos alvos para a descoberta de fármacos anti-obesidade (SRIVASTAVA; APOVIAN, 2018a).

Estudos realizados em humanos com a leptina, hormônio produzido pelos adipócitos, demonstraram que os pacientes obesos possuem níveis altos de leptina e são resistentes ao hormônio. Assim, a realização de estudos com fármacos ou combinação de terapias que atuem na diminuição da resistência à leptina são perspectivas de interesse no tratamento da obesidade (SRIVASTAVA; APOVIAN, 2018a).

O receptor canabinoide 1 (CB1) é outro possível alvo farmacológico. O antagonismo dos receptores CB1 promove a inibição da ingestão alimentar. O tratamento com fármacos de gerações antigas que atuam com esse mecanismo de ação, como o rimonabanto (banido do mercado mundial), por exemplo, demonstrou estar relacionado a eventos adversos graves no sistema nervoso central (SNC), como depressão e ideação suicida. Um novo antagonista

do receptor CB1 com atuação limitada no SNC está em fase de pesquisa (SRIVASTAVA; APOVIAN, 2018a). Estudos realizados com o uso desse fármaco em roedores demonstraram perda de peso significativa (BONAMICHI *et al.*, 2018).

Outro alvo interessante é o fator de crescimento do fibroblasto (FGF21), que atua como regulador metabólico com efeitos benéficos tanto na perda de peso como na melhora do controle glicêmico. O FGF21 exerce suas funções em diversos órgãos do corpo humano. No tecido adiposo, estimula a captação de glicose e a secreção de adiponectina. Além disso, sua habilidade de aumentar o gasto de energia torna o FGF21 um alvo para o estudo de fármacos anti-obesidade.

Um novo achado importante advém da descoberta de células-bege de gordura, um tipo de adipócito que parece melhorar a sensibilidade à insulina e ter efeito de emagrecimento. Assim, a manipulação dessas células de gordura poderia resultar em perda calórica durante a atividade física e na termogênese. Entretanto, os estudos ainda não apresentam clareza quanto aos fatos que promovem a diferenciação dessas células (BONAMICHI *et al.*, 2018).

Estudos recentes revelam que células e mediadores inflamatórios exercem um papel importante no desenvolvimento da resistência à insulina induzida pela obesidade. Diversos estudos demonstraram que o aumento dos macrófagos nas células adiposas aumenta a obesidade. Os estudos também apontaram que a obesidade induz a ocorrência de inflamações sistêmicas por meio da modulação de diversos mediadores anti-inflamatórios. Em modelos animais, os salicilatos e a pioglitazona diminuíram a inflamação sistêmica. Assim, esses dados fornecem novos *insights* sobre como a modulação da inflamação sistêmica pode funcionar no tratamento da obesidade (BONAMICHI *et al.*, 2018).

5. DISCUSSÃO

A retirada da sibutramina no mercado mundial e sua permanência apenas no mercado brasileiro gerou dúvidas quanto à decisão tomada pela Anvisa após a retirada dos demais medicamentos anorexígenos comercializados no Brasil.

De acordo com o estudo realizado, a eficácia da sibutramina foi demonstrada por meio de diversos estudos clínicos. Há uma proporção maior de estudos que atestam sua eficácia terapêutica do que de estudos que relatam o contrário. Assim, a revisão bibliográfica realizada corrobora com os achados anteriores publicados na Nota Técnica da Anvisa.

Com relação à segurança da sibutramina, as evidências provenientes dos estudos científicos apontam para um perfil benefício/risco favorável no uso da substância no tratamento da obesidade, desde que esse uso seja realizado de acordo com as condições aprovadas na bula do produto. Ademais, a revisão dos dados do SCOUT (que serviu como argumento para a retirada da sibutramina em outros países) demonstrou uma série de inconsistências e vieses no estudo, fato que justifica uma interpretação diferente daquela adotada pelas demais agências reguladoras. Assim, considerando-se os conhecidos efeitos da substância na pressão arterial e na frequência cardíaca, o uso do medicamento está contraindicado para pacientes com histórico e/ou com doenças cardiovasculares. Em suma, os achados demonstram que a decisão da Anvisa de manter a substância no mercado nacional parece beneficiar um grupo de pacientes para os quais a prescrição cautelosa e acompanhamento médico adequado sejam capazes de minimizar o risco de eventos cardiovasculares.

Os dados levantados por meio dos sistemas da Anvisa não permitem conclusões acerca da segurança da sibutramina, uma vez que existem apenas 12 notificações de eventos adversos no Notivisa em um período de 11 anos. Antes do Painel realizado pela Anvisa em 2011, foram recebidas cinco notificações de eventos adversos ao uso de sibutramina no Notivisa. Desde a publicação da RDC nº 52 (que estabeleceu medidas restritivas para a comercialização da sibutramina e medidas para a captação de eventos adversos relacionados ao uso do medicamento) até o ano de 2018, foram recebidas apenas mais sete notificações. Esses dados demonstram que as ações regulatórias adotadas pela Anvisa para o monitoramento do uso da sibutramina no território brasileiro não foram efetivas. Assim, existe a necessidade de maior

compromisso dos prescritores e dos demais profissionais de saúde envolvidos na cadeia de uso do medicamento, a fim de que esses dados cheguem ao conhecimento da agência.

Todas as notificações recebidas pelo Notivisa foram classificadas como graves pelos técnicos da Anvisa. Das 12 notificações, nove relataram pelo menos um evento adverso no aparelho cardiovascular. Em relação à classificação quanto à causalidade da OMS (probabilidade de que o evento adverso tenha sido causado pelo uso do medicamento), a maioria das notificações foi classificada como “possível”, o que significa que os eventos ocorreram em um espaço de tempo razoável de administração do medicamento, mas sua ocorrência pode ser explicada por uma doença concomitante ou pelo uso concomitante de outros medicamentos ou substâncias químicas, e que não há informação sobre a evolução dos pacientes após a retirada do medicamento. Os eventos adversos “aumento da pressão arterial” e “taquicardia” foram classificados como “prováveis” e o evento “cardiomiopatia” foi classificado como improvável.

Embora a pesquisa no SNGPC não tenha coberto o período completo da pesquisa realizada, no Notivisa, é possível observar uma subnotificação expressiva dos eventos adversos relacionados ao uso da substância, já que, segundo os dados do SNGPC, foram vendidas, apenas nas farmácias e drogarias privadas, 9.465.285 de unidades de sibutramina no período de 2014 a 2018. De acordo com dados da bula da sibutramina, as reações adversas comuns, como taquicardia, palpitações e aumento da pressão arterial, ocorrem em uma frequência maior ou igual a 1 em cada 100 indivíduos. Assim, em cinco anos (metade do período pesquisado no Notivisa), a quantidade esperada seria de cerca de 94.652 notificações, sem contar as reações adversas muito comuns e as mais raras. Claro que se trata de uma estimativa, uma vez que o mesmo paciente pode ter utilizado o medicamento por um período mais longo e, portanto, ser contado várias vezes no volume de vendas, por exemplo. De qualquer maneira, a subnotificação foi bastante significativa (cerca de 99,9%).

A significativa taxa de subnotificação após a adoção de diversas medidas regulatórias para o monitoramento da sibutramina no mercado brasileiro aponta para uma necessidade de aprimoramento nas atividades de farmacovigilância desenvolvidas pela Anvisa. Programas de farmacovigilância ativa, a exemplo do Programa de Monitoramento Intensivo de Medicamentos da Nova Zelândia, descrito no estudo de HARRISON-WOOLRYCH et al (2010), que inclui o acompanhamento dos pacientes por métodos intensivos de farmacovigilância, é um exemplo de estratégia a ser seguida. Outro instrumento bastante utilizado pelas agências reguladoras internacionais é a exigência de realização de estudos de segurança pelas empresas detentoras

de registro, por exemplo. Ademais, a divulgação do Notivisa mediante parcerias com hospitais, universidades e realização de campanhas acerca da importância da notificação de eventos adversos poderiam ser outras estratégias adotadas pela Agência com o objetivo de desenvolver a farmacovigilância no país, de maneira que as ações regulatórias adotadas no período de pós-comercialização possam garantir a segurança dos pacientes expostos aos riscos inerentes ao uso dos medicamentos.

Com relação aos dados de comercialização da sibutramina, o gráfico 4, referente às unidades de sibutramina vendidas por farmácias e drogarias brasileiras no período de 2014 a 2018, demonstra que houve uma queda de 16% no volume de vendas da substância em 2018 em relação a 2017. Uma possível explicação para essa queda de vendas seria a entrada de novos medicamentos para o tratamento da obesidade no mercado brasileiro no ano de 2016.

O gráfico 5, que apresenta o perfil dos prescritores de sibutramina no mesmo período, apesar de demonstrar que a grande maioria das prescrições (99,95%) tenha sido realizada por médicos (desse total, 0,16% são representados por médicos intercambistas do programa governamental “Mais Médicos”), aponta um perfil de profissionais dos quais não se devia esperar a prescrição da sibutramina, considerando sua indicação terapêutica aprovada pela Anvisa exclusivamente para o tratamento da obesidade em uma população muito bem definida. De acordo com os dados do SNGPC, 1.696 (0,018%) das prescrições de sibutramina foram realizadas por dentistas e 3.690 (0,032%) por médicos veterinários. É importante pontuar que a pesquisa foi realizada apenas para medicamentos vendidos para uso humano. Assim, parece ocorrer um desvio na prescrição da substância por profissionais que não possuem a devida formação para prescrever um medicamento aprovado no tratamento da obesidade. Ademais, a porcentagem de prescrições pelos médicos do programa “Mais Médicos” pode apontar para um aumento da obesidade no interior do Brasil.

Os estudos pesquisados em literatura científica demonstram a existência de alternativas terapêuticas interessantes para os pacientes que apresentam doenças cardiovasculares, como a lorcasserina e a liraglutida, por exemplo. Ambos medicamentos possuem registro no Brasil. No caso da liraglutida, os pacientes obesos com diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares podem se beneficiar do tratamento, embora existam preocupações de segurança associados ao uso da substância que devem ser monitoradas pelo médico durante o tratamento. O orlistate, embora não apresente grandes preocupações de segurança, apresenta eventos adversos que dificultam a adesão dos pacientes ao tratamento.

A pesquisa bibliográfica sobre as alternativas terapêuticas também apresentou dados sobre o perfil benefício/risco de outras substâncias registradas nas principais agências reguladoras internacionais para o tratamento da obesidade, como a associação de fentermina e topiramato (considerada por alguns autores como a mais eficaz na perda de peso) e a associação naltrexona e bupropiona, além de fármacos que estão sendo estudados e novos alvos terapêuticos.

6. CONCLUSÕES

- A revisão bibliográfica da sibutramina demonstrou que a substância apresenta um perfil de segurança favorável para um grupo de pacientes obesos que não apresentam doenças cardiovasculares;
- O levantamento realizado corrobora a decisão regulatória da Anvisa de manter a substância no mercado nacional;
- Os dados de farmacovigilância da Anvisa não permitem conclusões acerca do perfil de segurança do fármaco. A porcentagem de subnotificação de eventos adversos à sibutramina (99%) indica que as ações regulatórias adotadas pela Agência para o monitoramento da segurança do medicamento não foram eficientes. Assim, outras estratégias, incluindo a farmacovigilância ativa, devem ser implantadas com o intuito de fortalecer as atividades de farmacovigilância no Brasil;
- O levantamento bibliográfico realizado demonstra a existência de alternativas terapêuticas à sibutramina interessantes para os pacientes que apresentam doenças cardiovasculares e outras condições de saúde, como a lorcasserina e a liraglutida, por exemplo. Foi útil, ainda, para apresentar novos medicamentos ou associações medicamentosas que podem vir a ser registradas pela Anvisa em um futuro próximo (associação de fentermina e topiramato; associação naltrexona e bupropiona), além de fármacos que estão sendo estudados e novos alvos terapêuticos;
- O tratamento farmacológico da obesidade é bastante complexo e possui grandes desafios a serem superados (a eficácia a longo prazo e a segurança). Muitos medicamentos agem por meio de diferentes mecanismos para controle da saciedade e da compulsão alimentar, mas ainda não existe um alvo terapêutico considerado ideal.
- Existem limitações no estudo realizado, como a quantidade de bases de dados pesquisadas e a limitação de cada estudo avaliado em relação ao número de pacientes, tempo de tratamento, abandonos dos ensaios clínicos por um número considerável de indivíduos, dentre outras. De qualquer maneira, a revisão realizada contribuiu para um melhor entendimento acerca dos benefícios e riscos de uso da sibutramina.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-TAHAMI, B. A. M. *et al.* Metabolic and Inflammatory Changes with Orlistat and Sibutramine Treatment in Obese Malaysian Subjects. *Journal of Nippon Medical School*, v. 84, n. 3, p. 125–132, 2017.

ANDREW, C. A. *et al.* Treating obesity in patients with cardiovascular disease: the pharmacotherapeutic options options. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 20, n. 5, p. 585–593, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1561867>>.

ANVISA. *Nota Técnica sobre a Eficácia e Segurança dos Medicamentos Inibidores de Appetite*. Brasília: [s.n.], 2011

ARAÚJO, J. R.; MARTEL, F. Sibutramine Effects on Central Mechanisms Regulating Energy Homeostasis. *Current Neuropharmacology*, v. 10, p. 49–52, 2012.

ARTERBURN, D. E. *et al.* A multisite study of long-term remission and relapse of type 2 diabetes mellitus following gastric bypass. *Obesity Surgery*, v. 23, n. 1, p. 93–102, 2013.

BONAMICHI, B. *et al.* The Challenge of Obesity Treatment: A Review of Approved Drugs and New Therapeutic Targets. *Journal of Obesity & Eating Disorders*, v. 04, n. 01, p. 1–10, 2018.

BRASIL. *Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 133, de 15 de dezembro de 2016*. [S.l: s.n.]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3136242/RDC_133_2016_.pdf/4f8401f3-b081-4b3e-ad38-bbf37d44f16f>. [S.d.]

BRASIL. *Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 50, de 25 de setembro de 2014*. [S.l: s.n.]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/reprdc0050_25_09_2014.pdf/d04dec76-4dbb-4d04-a721-50bd191a1a9b?version=1.0>. [S.d.]

BRASIL. *Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 52, de 6 de outubro de 2011. Dispõe sobre a proibição do uso das substâncias anfepramona, femproporex e mazindol, seus sais e*

isômeros, bem como intermediários e medidas de controle da prescrição e dispens. . [S.l: s.n.], [S.d.]

CATERSON, I. D. *et al.* Maintained intentional weight loss reduces cardiovascular outcomes: results from the Sibutramine Cardiovascular OUTcomes (SCOUT) trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 14, p. 523–530, 2012.

CHAO, A. M.; WADDEN, T. A.; BERKOWITZ, R. I. Drug Safety The safety of pharmacologic treatment for pediatric obesity. *Expert Opinion on Drug Safety*, v. 17, n. 4, p. 379–385, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1437143>>.

CHEUNG, B. M. Y. Drug treatment for obesity in the post-sibutramine era. *Drug Safety*, v. 34, n. 8, p. 641–650, 2011.

COULTER, A. A.; REBELLO, C. J.; GREENWAY, F. L. Centrally Acting Agents for Obesity : Past , Present , and Future. *Drugs*, v. 78, n. 11, p. 1113–1132, 2018.

CZERNICHOW, S. *et al.* Efficacy of weight loss drugs on obesity and cardiovascular risk factors in obese adolescents: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Obesity Reviews*, v. 11, p. 150–158, 2010.

DEDOV, I. I. *et al.* Body Weight Reduction Associated with the Sibutramine Treatment: Overall Results of the PRIMAVERA Primary Health Care Trial. *Obesity Facts*, v. 11, n. 4, p. 335–343, 2018.

DOUGLAS, I. J. *et al.* The effectiveness of pharmaceutical interventions for obesity : weight loss with orlistat and sibutramine in a United Kingdom population- based cohort. *Br J Clin Pharmacol*, v. 79, n. 6, p. 1020–1027, 2014.

DOWNEY, M.; STILL, C.; SHARMA, A. M. Is there a path for approval of an antiobesity drug. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, v. 18, p. 321–327, 2011.

FRANCO, R. R.; COMINATO, L.; DAMIANI, D. O efeito da sibutramina na perda de peso de adolescentes obesos. *Arq Bras Endocrinol Metab.*, v. 58, n. 3, p. 243–250, 2014.

GADDE, K. M.; APOLZAN, J. W.; BERTHOUD, H. R. Pharmacotherapy for patients with obesity. *Clinical Chemistry*, v. 64, n. 1, p. 118–129, 2018.

HAN, S. *et al.* Exposure–response model for sibutramine and placebo: suggestion for

application to long-term weight-control drug development. *Drug Design, Development and Therapy*, v. 9, p. 5185–5194, 2015.

HARRISON-WOOLRYCH, M.; ASHTON, J.; HERBISON, P. Fatal and non-fatal cardiovascular events in a general population prescribed sibutramine in New Zealand: A prospective cohort study. *Drug Safety*, v. 33, n. 7, p. 605–613, 2010. Disponível em: <<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=2010338182>>.

HAYES, J. F. *et al.* The effect of sibutramine prescribing in routine clinical practice on cardiovascular outcomes: A cohort study in the United Kingdom. *International Journal of Obesity*, v. 39, p. 1359–1364, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2015.86>>.

IOANNIDES-DEMOS, L. L.; PICCENNA, L.; MCNEIL, J. J. Pharmacotherapies for Obesity : Past , Current , and Future Therapies. *Journal of Obesity*, p. 1–18, 2011.

JAMES, W. *et al.* Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *New England Journal of Medicine*, v. 363, n. 10, p. 905–917, 2010.

JAMES, W. P. T. *et al.* Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss : a randomised trial. *The Lancet*, v. 356, p. 2119–2125, 2000.

JUNIOR, H. P. .; LEMOS, A. L. A.; ATALLAH, A. N. Influence of sibutramine on heart rate in obese patients : systematic review. *Rev Bras Clin Med*, v. 11, n. 3, p. 274–279, 2013.

KUSHNER, R. F. Weight Loss Strategies for Treatment of Obesity: Lifestyle Management and Pharmacotherapy. *Progress in Cardiovascular Diseases*, v. 61, n. 2, p. 246–252, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.06.001>>.

LENT, M. R. *et al.* Smoking and alcohol use in gastric bypass patients. *Eating Behaviors*, v. 14, n. 4, p. 460–463, 2013.

MARTIN, K.; MANI, A. New targets to treat obesity and the metabolic syndrome. *Eur J Pharmacol*, v. 763, p. 64–74, 2015.

MATYJASZEK-MATUSZEK, B.; SZAFRANIEC, A.; PORADA, D. Pharmacotherapy of obesity — state of the art. *Endokrynologia Polska*, v. 69, n. 4, p. 448–457, 2018.

MEAD, E. *et al.* Drug interventions for the treatment of obesity in children and adolescents.

Cochrane Database of Systematic Reviews, n. 11, 2016. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD012436/abstract>>.

METABOLOGIA, S. B. DE E. E. *O que é a obesidade?* Disponível em: <<https://www.endocrino.org.br/o-que-e-obesidade/>>. Acesso em: 2 nov. 2018.

MÜLLER, T. D. *et al.* Anti-Obesity Therapy: from Rainbow Pills to Polygonists. *Pharmacological Reviews*, v. 70, p. 712–746, 2018.

NADVORNY S E WANNMARCHER L. Fármacos em obesidade. *Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional*. [S.l: s.n.], 2004. p. 889.

NARAYANASWAMI, V.; DWOSKIN, L. P. Obesity: Current and potential pharmacotherapeutics and targets. *Pharmacology and Therapeutics*, v. 170, p. 116–147, 2017.

NEGREIROS, I. I. F. *et al.* Perfil dos efeitos adversos e contraindicações dos fármacos moduladores do apetite : uma revisão sistemática. *Nutrire: Rev. Soc. Bras. Alim.*, v. 36, n. 2, p. 137–160, 2011.

NISSEN, P. L. *et al.* Intervenções para tratamento da obesidade : revisão sistemática. *Rev bras med fam comunidade*, v. 7, n. 24, p. 184–190, 2012.

Nº, BRASIL. Decreto Legislativo nº 273/14. *Susta a Resolução - RDC nº 52, de 6 de outubro de 2011, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, que dispõe sobre a proibição do uso das substâncias anfepramona, femproporex e mazindol, seus sais e i.* . [S.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www2.camara.leg.br/legin/fed/decleg/2014/decretolegislativo-273-4-setembro-2014-779343-publicacaooriginal-144957-pl.html>>. , [S.d.]

OMS, O. M. DE S. *Obesity and overweight*. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>. Acesso em: 25 out. 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. *The Importance of Pharmacovigilance. Safety Monitoring of Medicinal Product*. . [S.l: s.n.]. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/>>. , 2002

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (OPAS). *Segurança dos medicamentos - um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. Por que os profissionais precisam entrar em ação?* . [S.l: s.n.], 2004

PATEL, D. K.; STANFORD, F. C. Safety and tolerability of new-generation antiobesity medications: a narrative review. *Postgraduate Medicine*, v. 130, n. 2, p. 173–182, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/00325481.2018.1435129>>.

POLONSKY, K. S.; KLEIN, S. Gastric banding to treat obesity: Band-aid or breakthrough? *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism*, 2008.

SAUNDERS, K. H. *et al.* Obesity Pharmacotherapy. *Medical Clinics of North America*, v. 102, p. 135–148, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.08.010>>.

SCHEEN, A. J. Cardiovascular risk-benefit profile of sibutramine. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, v. 10, n. 5, p. 321–334, 2010.

SHAUER, P. R. *et al.* Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. *The New England Journal of Medicine*, v. 367, n. 7, p. 641-651.

SIEBENHOFER, A. *et al.* Long-term effects of weight-reducing diets in people with hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 3, 2016.

SRIVASTAVA, G.; APOVIAN, C. Future Pharmacotherapy for Obesity : New Anti-obesity Drugs on the Horizon. *Current Obesity Reports*, v. 7, p. 147–161, 2018a.

SRIVASTAVA, G.; APOVIAN, C. M. Current pharmacotherapy for obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 14, n. 1, p. 12–24, 2018b.

SUPLICY, H. *et al.* ORIGINAL ARTICLE A comparative study of five centrally acting drugs on the pharmacological treatment of obesity. *International Journal of Obesity*, v. 38, n. 8, p. 1097–1103, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2013.225>>.

TYCZYNSKI, J. E. *et al.* Safety assessment of an anti-obesity drug (sibutramine): A retrospective cohort study. *Drug Safety*, v. 35, n. 8, p. 629–644, 2012. Disponível em: <[http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L365244329%5Cnhttp://dx.doi.org/10.2165/11599220-000000000-00000%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=01145916&id=doi:10.2165%2F11599220-000000000-00000&atitle=Safety+](http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L365244329%5Cnhttp://dx.doi.org/10.2165/11599220-000000000-00000%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=01145916&id=doi:10.2165%2F11599220-000000000-00000&atitle=Safety+>)>.

VARGAS, M. A. *et al.* Análise dos efeitos adversos associados ao uso do anorexígeno sibutramina: revisão sistemática. *Journal of Health & Biological Sciences*, v. 6, n. 3, p. 313–

326, 2018.

VELAZQUEZ, A.; APOVIAN, C. M. Updates on obesity pharmacotherapy. *Annals of The New York Academy of Sciences*, v. 1411, p. 106–119, 2018.

VIEIRA, F.P; RODIGUIERI, C.F.; RODIGUIERI, C. . *A Regulação de Medicamentos no Brasil*. 1º ed. [S.l: s.n.], 2013.

VINER, R. M. *et al.* Efficacy and safety of anti-obesity drugs in children and adolescents: Systematic review and meta-analysis: Obesity management. *Obesity Reviews*, v. 11, p. 593–602, 2010.

WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. *WHO: Geneva*, 1997.

YANOVSKI, S. Z.; YANOVSKI, J. A. Obesity. *New England Journal of Medicine*, v. 346, n. 8, p. 591–602, 2002.

YUMUK, V. *et al.* European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obesity Facts*, v. 8, n. 6, p. 402–424, 2015.

ZHOU, Y. H. *et al.* Effect of anti-obesity drug on cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*, v. 7, n. 6, 2012.