



Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia



Medicamentos Inibidores de Apetite

Suspensão do registro

João Eduardo Nunes Salles

SBEM – SP

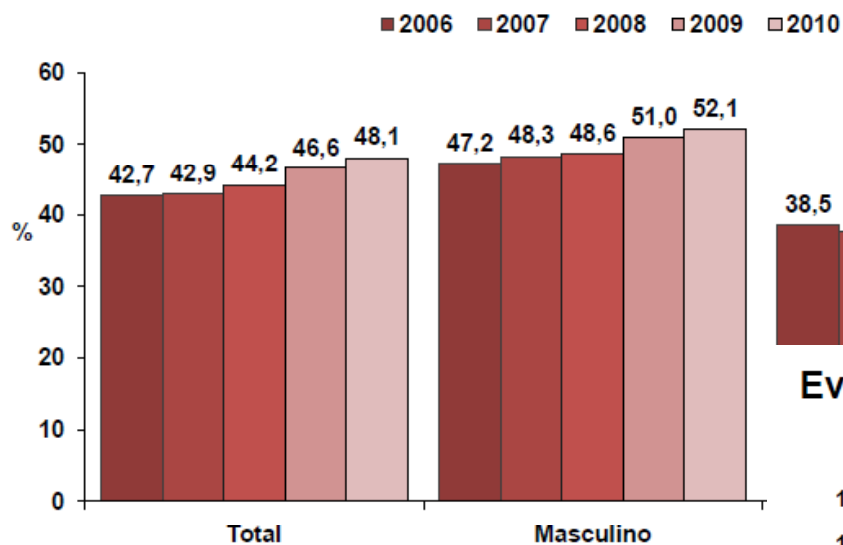
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Conceito

- Obesidade é doença – CRÔNICA
- Obeso saudável é uma exceção não uma regra
- As complicações relacionadas à doença ocorrem com o tempo, não são imediatas – e estão acontecendo cada vez mais cedo

Prevalência

Evolução da frequência de excesso de peso, VIGITEL 2006 a 2010



Aumento significativo entre homens e mulheres (200

brasileiros com

(kg/m²)

Evolução da frequência de obesidade, VIGITEL 2006 a 2010



Aumento significativo entre homens e mulheres (2006-2010) → p ≤ 0,01

Complicações

- Dislipidemias
- Diabetes mellitus 2
- Hipertensão arterial
- Gota
- Aterosclerose
- Coronariopatias
- Apnéia do sono, asma
- Cancer
- Ovários policísticos
- Doenças osteoarticulares
- Varizes
- Disfunção sexual
- Complicações gestacionais, obstétricas e de fertilidade
- Complicações cirúrgicas e anestésicas
- Complicações psicológicas

Tratamento da Obesidade e da Síndrome Metabólica



A magnitude da perda de peso não precisa ser drástica.

Perda de 5-10% do peso

**↓ trigliceridemia
glicemia jejum
insulinemia**

PA

↑ HDL

Para cada ↓ de 1kg há diminuição de 16% no risco de desenvolver DM.

Tratamento da Obesidade e da Síndrome Metabólica

**MODIFICAÇÃO DO
ESTILO DE VIDA**

**REEDUCAÇÃO
ALIMENTAR**

**ATIVIDADE
FÍSICA**

**MUDANÇA DE
ATITUDE**

Fármacos

Cirurgia

TRATAMENTO INTEGRADO = SUCESSO TERAPÊUTICO

Conduta em doenças crônicas

| DOENÇA CRÔNICA | 1ª. MEDIDA | 2ª. MEDIDA |
|----------------|---------------------------|------------|
| HAS | MUDANÇA DE ESTILO DE VIDA | MEDICAÇÃO |
| DM2 | MUDANÇA DE ESTILO DE VIDA | MEDICAÇÃO |
| HIPERURICEMIA | MUDANÇA DE ESTILO DE VIDA | MEDICAÇÃO |
| OBESIDADE | MUDANÇA DE ESTILO DE VIDA | ? (?) |

Projeto Diretrizes



Pesquisar



O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico.

Graus de recomendação e força de evidência do Projeto Diretrizes AMB-CFM

- A: Estudos experimentais e ou/observacionais de melhor consistência;
- B: Estudos experimentais e ou observacionais de menor consistência;
- C: Relato de casos;
- D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

SEM EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Fundamentos do tratamento

- O tratamento da obesidade fundamenta-se nas intervenções para modificação do estilo de vida, na orientação dietoterápica, no aumento da atividade física e em mudanças comportamentais (13-15).

Boa resposta terapêutica

- A perda de peso de 1% do peso corporal por mês, atingindo pelo menos 5% em 3 a 6 meses^{8,9}.
- A literatura respalda que a diminuição de 5 a 10% de peso reduz de forma significativa os fatores de risco para diabetes e doenças cardiovasculares^{7,12-14}(B).

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

- Houver falha do tratamento não farmacológico, em pacientes:
 - com IMC igual ou superior a 30 kg/m²,
 - com IMC igual ou superior a 25 kg/m² associado a outros fatores de risco, como a hipertensão arterial, DM tipo 2, hiperlipidemia, apnéia do sono, osteoartrose, gota, entre outras,
 - ou com circunferência abdominal maior ou igual a 102cm (homens) e 88cm (mulheres).

Medicamentos antiobesidade

- No Brasil
 - Medicamentos de ação central
 - Dietilpropiona (anfepramona)
 - Femproporex
 - Mazindol
 - Sibutramina
 - Medicamento de ação intestinal
 - Orlistate

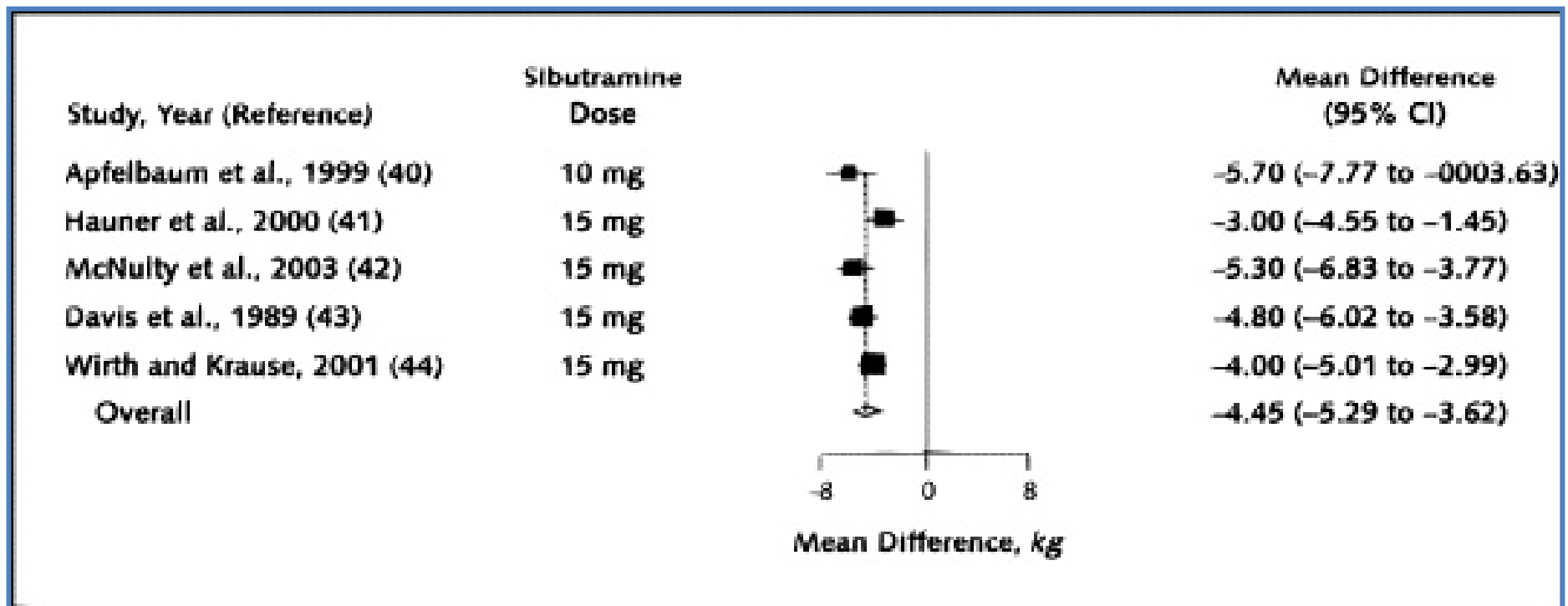
Sibutramina

Histórico de aprovação

- México: primeiro país a aprovar em 12/11/1997
- FDA: aprovação nos EUA em 22/11/1997
- Brasil: 1997
- EMA: 16/11/2000 **

** O fabricante (Knoll) se comprometeu que após aprovação avaliaria o impacto do uso de sibutramina no risco cardiovascular

Metanálise de perda de peso com sibutramina x placebo de 44 a 54 sem



Sibutramina: eficácia

“... há estudos na literatura que corroboram a eficácia da utilização da sibutramina para tratamento da obesidade a longo prazo.”

(11 estudos analisados)

Nota Técnica sobre Eficácia e Segurança dos Medicamentos Inibidores de
Apetite, 2010 - página 71

Sibutramina - segurança

Estudo SCOUT (médias: 66 a de idade e de 33,7kg/m² IMC)

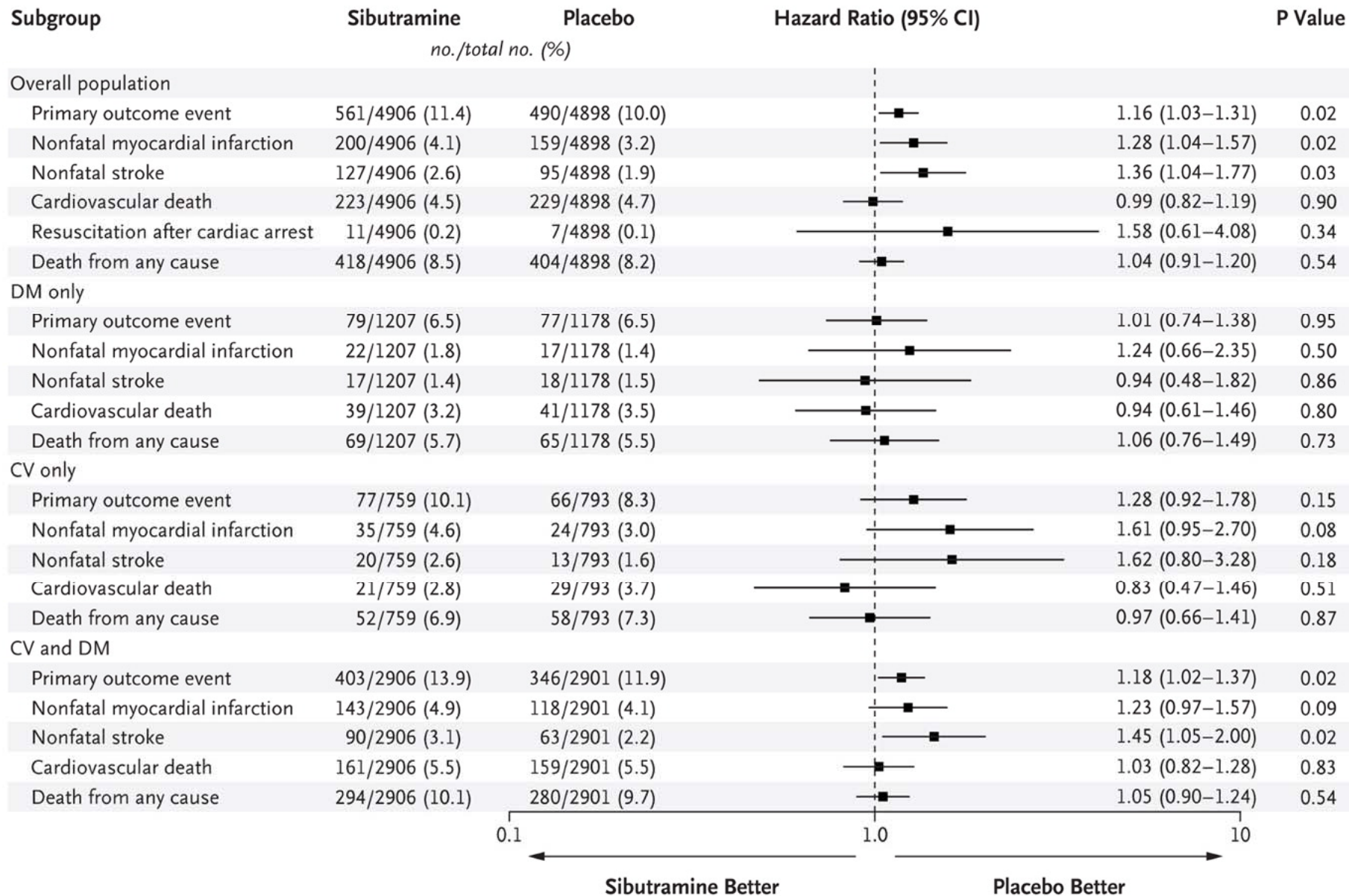
- > 10.000 pacientes > 55 anos:
 - Doença cardiovascular (IAM, AVC, DAP);
 - Diabetes
 - Diabetes + DCV
- Manutenção da medicação em não respondedores
- Eventos CV não fatais 11,4% x 10%

↓ PA

Eventos CV:

6,5% x 6,5%







EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 January 2010
EMA/39408/2010
Press Office

Press release

European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisations for sibutramine

Weight-loss medicine associated with increased risk of cardiovascular events to be removed from all markets in the European Union

What are the conclusions of the CHMP?

The CHMP noted that the SCOUT study showed an increased risk of serious cardiovascular events (such as heart attack or stroke) in patients with known cardiovascular disease taking sibutramine.

Most of the patients in the SCOUT study would not normally be given sibutramine, as the medicine is contra-indicated in patients with cardiovascular disease. Nevertheless the Committed considered that an increased risk can also apply to patients for whom sibutramine can be prescribed because obese and overweight patients are likely to be at risk of cardiovascular disease.

Finally, looking at all of the studies of sibutramine in the management of obesity, the CHMP noted that

Entretanto o Comitê considerou que um aumento de risco também pode ser aplicado a pacientes para os quais a sibutramina poderia ser prescrita porque pacientes obesos ou com sobrepeso provavelmente têm maior risco de doença cardiovascular.

Based on the evaluation of the currently available data and the scientific discussion within the Committee, the CHMP concluded that the benefits of sibutramine-containing medicines do not outweigh their risks, and therefore recommended that the marketing authorisations for sibutramine-containing medicines be suspended across the EU. The suspension will remain in place until the company can provide data that are sufficient to allow the identification of a group of patients for whom sibutramine's benefits clearly outweigh its risks.

Sibutramina - segurança

Estudo SCOUT (médias: 66 a de idade e de 33,7kg/m² IMC)

- > 10.000 pacientes, até 6 anos:
 - Doença cardiovascular (IAM, AVC, DAP);
 - Diabetes
 - Diabetes + DCV
- Manutenção da medicação em não respondedores
- Eventos CV não fatais 11,4% x 10%

What are the conclusions of the CHMP?

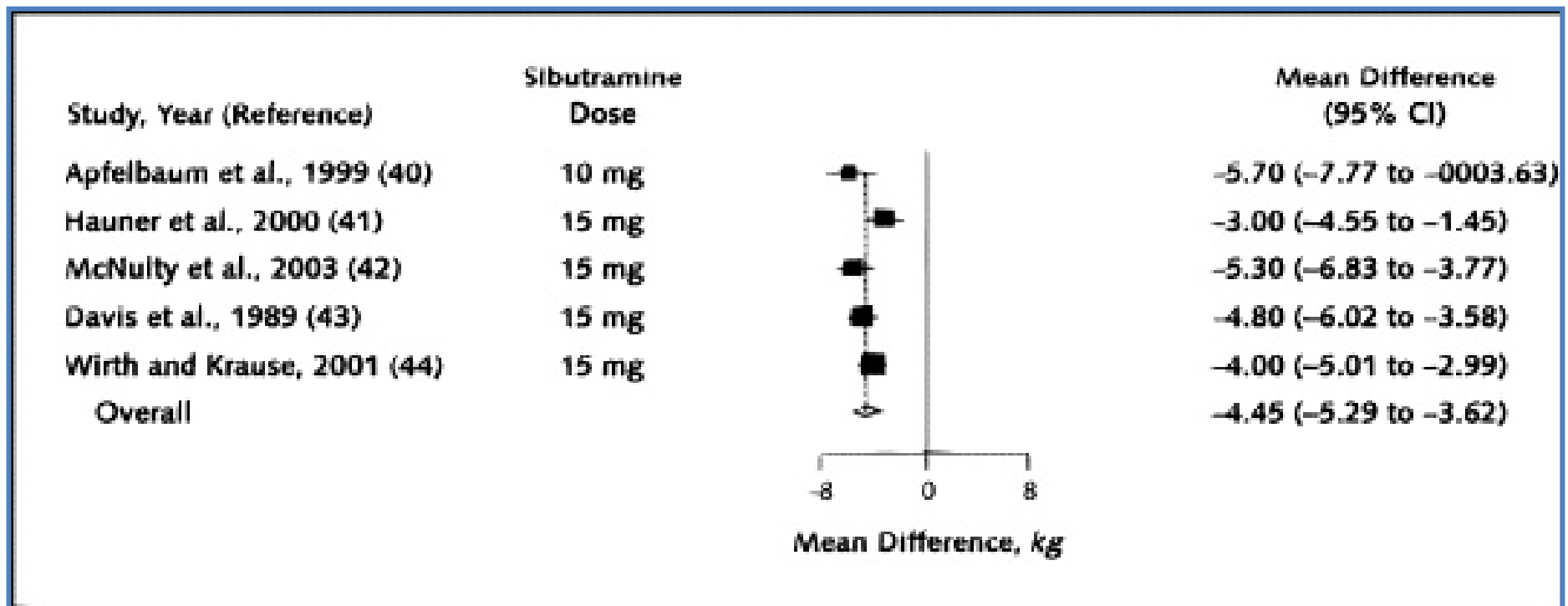
The CHMP noted that the SCOUT study showed an increased risk of serious cardiovascular events (such as heart attack or stroke) in patients with known cardiovascular disease taking sibutramine.

Most of the patients in the SCOUT study would not normally be given sibutramine, as the medicine is contra-indicated in patients with cardiovascular disease. Nevertheless the Committee considered that an increased risk can also apply to patients for whom sibutramine can be prescribed because obese and overweight patients are likely to be at risk of cardiovascular disease.

Finally, looking at all of the studies of sibutramine in the management of obesity, the CHMP noted that the weight loss achieved with sibutramine treatment is modest in comparison with that obtained with placebo, with patients losing on average two to four kilograms more than with placebo. The Committee also noted that it is not clear if this effect on weight loss can be maintained when sibutramine treatment is stopped.

Finalmente, avaliando todos os estudos de sibutramina no tratamento da obesidade, o CHMP notou que a redução de peso adquirida com sibutramina é modesta em comparação com a obtida com placebo, com pacientes perdendo uma média de 2 a 4 kgs a mais do que com placebo. O Comitê também observou que não está claro se este efeito na perda de peso pode ser mantido quando o tratamento for interrompido.

Metanálise de perda de peso com sibutramina x placebo de 44 a 54 sem





Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia



- 10/2010 => FDA (7x7) sugere ao laboratório a retirada do produto do mercado

Sibutramina: eficácia

- **Recomendação:** A sibutramina é eficaz no tratamento da obesidade, do sobrepeso⁴⁶(**A**) e dos componentes da síndrome metabólica, desde que haja perda de peso⁵⁰(**A**), e deve ser utilizada em conjunto com aconselhamento nutricional e incentivo à prática de atividade física.

Sibutramina: segurança

- A sibutramina é
 - Segura e bem tolerada ^{46,52-55}(**A**).
 - Desprovida de potencial de abuso e dependência⁵⁹(**B**).
 - Desde que respeitadas as contraindicações já bem estabelecidas . ⁵⁷(**A**).
 - Não há evidências de contraindicação da sibutramina para diabéticos tipo 2 sem quadro clínico de doença coronariana e/ou diabético tipo 2 sem doença cardiovascular⁵⁷(**A**).

Medicamentos antiobesidade

- No Brasil
 - Medicamentos de ação central
 - Dietilpropiona (anfepramona)
 - Femproporex
 - Mazindol
 - Sibutramina
 - Medicamento de ação intestinal
 - Orlistate

Anorexígenos – eficácia e segurança

- iii. Não existem nem nos processos de registro e nem na literatura dados com grau de recomendação e força de evidência científica que sejam suficientes e compatíveis com as orientações da medicina baseada em evidências (MBE) e normas regulatórias vigentes que comprovem a eficácia e segurança para efeitos de manutenção desses medicamentos no mercado.

Relatório sobre eficácia e segurança dos inibidores do apetite. NUVIG, 2011, pág 17

Na época dos registros (>30 anos) estudos em longo prazo não eram exigidos

No Brasil, estudos longos para registro de medicamentos NOVOS passaram a ser necessários a partir de 2003 (RDC 136/03)

Anorexígenos - eficácia

- Anfepramona
- Femproporex
- Mazindol

Não podem ser analisados utilizando-se os critérios para aprovação de novos medicamentos (RDC 136/2003)

Todos os trabalhos citados mostram resultados positivos em termos de perda de peso

(Nota Técnica sobre Eficácia e Segurança dos Medicamentos Inibidores de Apetite)

Anorexígenos – eficácia e segurança

- iv. As recomendações de uso desses medicamentos, segundo as diretrizes clínicas estão baseadas em estudos de relatos de casos (estudos não controlados) e de opinião baseada em consensos (desprovida de avaliação crítica segundo a MBE), estudos fisiológicos ou modelos animais, todos considerados de menor grau e força evidência científica “D”

Relatório sobre eficácia e segurança dos inibidores do apetite. NUVIG, 2011, pág 17

Anfepramona

- **Recomendação:** A anfepramona é eficaz no tratamento da obesidade¹⁷(A) em conjunto com o aconselhamento nutricional e o incentivo à prática de atividade física. A perda de peso esteve associada à melhora dos fatores de risco cardiometabólicos e variou de 1,6 à 11,5 Kg em 6 meses¹⁷(A).

Femproporex

- **Recomendação:** No ensaio clínico que avaliou a eficácia do uso de femproporex no tratamento da obesidade, demonstrou perda de peso estatisticamente significativo, em conjunto com o aconselhamento nutricional e incentivo à prática de atividade física³¹(**B**).

Mazindol

- **Recomendação:** O mazindol é eficaz no tratamento da obesidade e do sobrepeso³⁸(**B**)⁴⁰(**A**). Há controvérsias sobre a redução dos fatores de risco cardiometabólicos, provavelmente dependentes da perda de peso, pois há trabalhos que demonstram estes benefícios³⁸(**B**)³⁹(**C**).

Anfepramona

- **Recomendação:** Os efeitos adversos do fármaco são bem tolerados pela maioria dos pacientes. Pode ser indicado em adultos sem doenças cardiovasculares¹⁹(**A**) ou psiquiátricas associadas²²(**B**). A anfepramona é contra-indicada em pacientes com hipertensão arterial não controlada e, não deve ser recomendada, a pacientes com história de doença cardiovascular, incluindo doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca congestiva e arritmias cardíacas²¹(**B**).
- É contraindicada em pacientes com distúrbios psiquiátricos e antecedentes de adição, podendo nestes casos levar à dependência química²³(**D**).

Graus de recomendação e força de evidência do Projeto Diretrizes AMB-CFM

- A: Estudos experimentais e ou/observacionais de melhor consistência;
- B: Estudos experimentais e ou observacionais de menor consistência;
- C: Relato de casos;
- D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

SEM EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

- Pág 72 último parágrafo:
“Florentin, Liberopoulos e Elisaf(2008) descrevem efeitos cardiovasculares da sibutramina e diversos outros, tais como efeitos psiquiátricos e hepatotoxicidade”.
- **COMENTÁRIOS: O título do artigo citado é: *Sibutramine-associated adverse effects: a practical guide for its safe use.***
- Na página 382 está escrito que: “ sibutramine has not been associated with hepatotoxicity in clinical trials” .

Nota Técnica sobre Eficácia e Segurança dos Medicamentos
Inibidores de Appetite

Anorexígenos - segurança

- Anfepramona
 - 341 reações adversas
- Femproporex
 - 662 reações adversas
- Mazindol
 - 111 reações adversas

**No mercado
há mais de
30 anos**

Nota Técnica sobre Eficácia e Segurança dos Medicamentos
Inibidores de Apetite

Anorexígenos - segurança

- Anfepramona
 - 341 reações adversas
- Femproporex
 - 662 reações adversas
- Mazindol
 - 111 reações adversas

**Não há
medicamentos
sem efeitos
adversos**

Nota Técnica sobre Eficácia e Segurança dos Medicamentos
Inibidores de Apetite

Remédios e colaterais

- Aspirina = sangramento gastrointestinal, hipoglicemia
- Metformina = neuropatia, anemia, acidose
- Cortisona= HAS, DM, alterações psiquiátricas
- Glitazonas = Insuficiência cardíaca, osteoporose
- Antidepressivos = “n” (inclusive suicídio)



INTERNATIONAL NARCOTICS CONTROL BOARD

2010

Report of the
International Narcotics Control Board on the
Availability of
Internationally Controlled Drugs:
Ensuring Adequate Access for
Medical and Scientific Purposes



UNITED NATIONS



INTERNATIONAL NARCOTICS CONTROL BOARD

Report of the
International Narcotics Control Board on the
Availability of
Internationally Controlled Drugs:
Ensuring Adequate Access for
Medical and Scientific Purposes

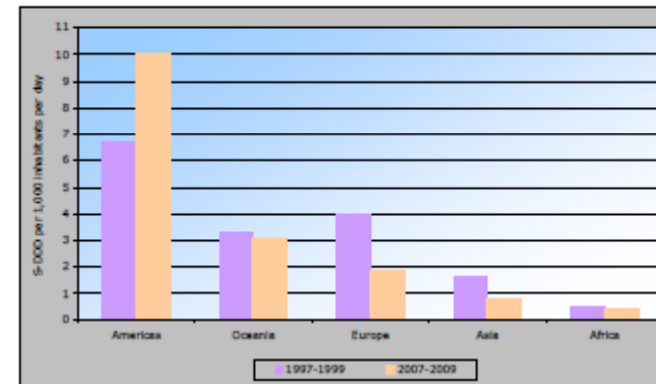
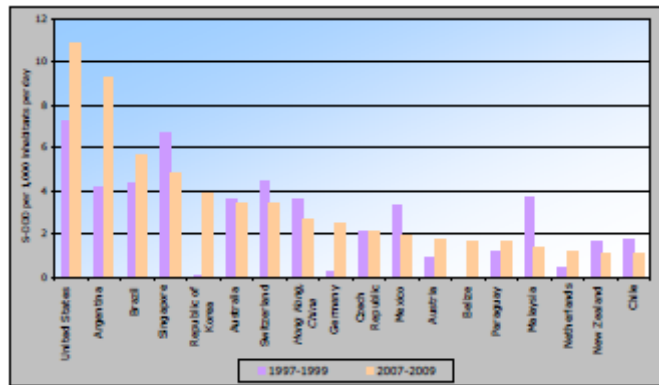
Analgésicos opióides
Antiepilépticos
Estimulantes de SNC
deficit de atenção e
anorexígenos
Benzodiazepínicos



UNITED NATIONS
New York, 2011

Anorexígenos aprovados pelo FDA

- Diethylpropion
- Phentermine
- Phendimetrazine
- Benzphetamine



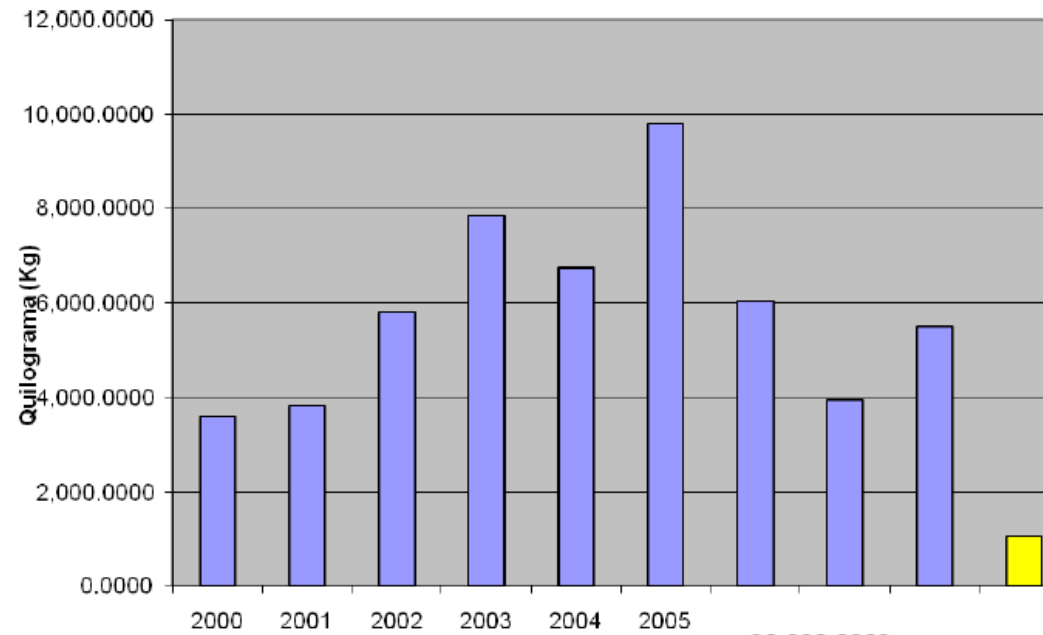
75 países e territórios relatam o uso regular de medicamentos de ação central - na maioria: fentermina, femproporex, anfepramona e mazindol



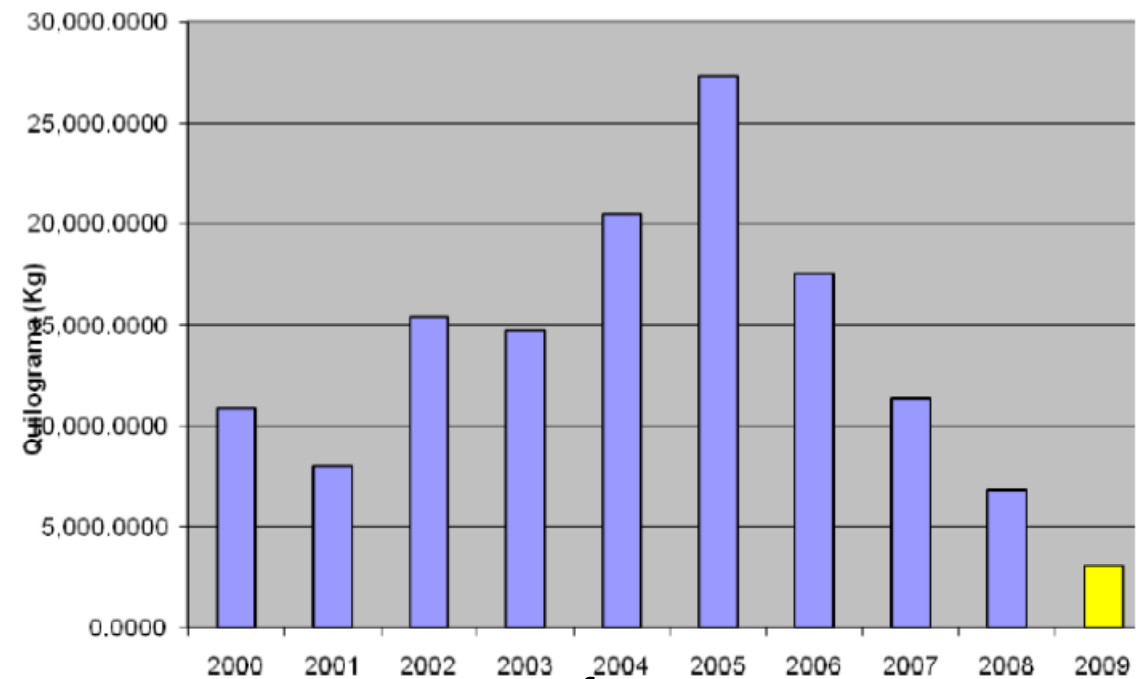
INTERNATIONAL NARCOTICS CONTROL BOARD



UNITED NATIONS
New York, 2011



femproporex



anfepramona



International Narcotic Control Board

- Reconhecem que:
 - as substâncias narcóticas e psicotrópicas são indispensáveis para os propósitos médicos e científicos.
 - a falta de disponibilidade destes medicamentos pode privar os pacientes de seus direitos fundamentais e da oportunidade de tratar sua enfermidade



International Narcotic Control Board

- Cabe aos governos:
 - Estimular o treinamento adequado e o monitoramento dos profissionais de saúde quanto ao uso correto das medicações, as possibilidades de abuso e desvios de prescrição
 - Regular, monitorar e combater o uso inadequado das medicações
 - Encorajar o desenvolvimento e o uso de de agentes terapêuticos mais seguros e eficazes para substituir aqueles com perfis de segurança e eficácia mais limitados.





| 2009 | | | |
|--------------|------------------------------|-------------------------|----------------------|
| SUBSTÂNCIA | PRESCRIÇÕES INDUSTRIALIZADOS | PRESCRIÇÕES MANIPULADOS | TOTAL DE PRESCRIÇÕES |
| ANFEPRAMONA | 102.618 | 978.505 | 1.081.123 |
| FEMPROPOREX | 174.839 | 664.081 | 838.920 |
| MAZINDOL | 14.881 | 24.167 | 39.048 |
| SIBUTRAMINA | 1.707.737 | 1.242.380 | 2.950.117 |
| TOTAL | 2.000.075 | 2.909.133 | 4.909.208 |

Tabela 2 – numero de prescrições de medicamentos anfepramona, femproporex, mazindol e sibutramina distribuídos entre produtos industrializados e manipulados do ano de 2009.

| 2010 | | | |
|--------------|------------------------------|-------------------------|----------------------|
| SUBSTÂNCIA | PRESCRIÇÕES INDUSTRIALIZADOS | PRESCRIÇÕES MANIPULADOS | TOTAL DE PRESCRIÇÕES |
| ANFEPRAMONA | 143.046 | 1.168.430 | 1.311.476 |
| FEMPROPOREX | 284.222 | 794.603 | 1.078.825 |
| MAZINDOL | 22.497 | 8.350 | 30.847 |
| SIBUTRAMINA | 1.274.867 | 720.923 | 1.995.790 |
| TOTAL | 1.724.632 | 2.909.133 | 4.416.790 |

Tabela 3 – numero de prescrições de medicamentos anfepramona, femproporex, mazindol e sibutramina distribuídos entre produtos industrializados e manipulados do ano de 2010.

A sibutramina e o orlistate são considerados medicamentos de primeira linha para o tratamento crônico da obesidade e do sobrepeso.

Quando houver contraindicações para o uso das medicações acima, ou ausência de resposta aos mesmos, os medicamentos catecolaminérgicos podem ser usados para o tratamento da obesidade e do sobrepeso.

Entre os 10 maiores prescritores/2009 e 2010

| SUBSTÂNCIA | 2009 | 2010 |
|-------------|--|--|
| ANFEPRAMONA | <u>Endocrinologia</u> | Nutrologia <u>Endocrinologia</u> Medicina do Tráfego |
| FEMPROPOREX | Nutrologia Pediatria | <u>Endocrinologia</u> |
| MAZINDOL | Obstetrícia <u>Endocrinologia</u> | Pediatria |
| SIBUTRAMINA | Nutrologia <u>Endocrinologia</u> Medicina do Tráfego | Obstetrícia <u>Endocrinologia</u> |

- Recomenda-se, fortemente, que o tratamento farmacológico da obesidade e do sobrepeso, em qualquer faixa etária, seja feito por médicos com experiência no manejo da doença e com conhecimento dos mecanismos e efeitos adversos dos medicamentos.
- Para sucesso no tratamento da obesidade e do sobrepeso, independente do medicamento escolhido, é obrigatório a manutenção das medidas não farmacológicas, com a orientação dietoterápica, incentivo à prática de atividade física e às mudanças no estilo de vida.

Considerações finais

- Obesidade é uma doença crônica, com prevalência crescente e consequências desastrosas
- Não é razoável extrapolar resultados obtidos em uma população de cardiopatas para pacientes sem doença cardiovascular
- Não é razoável retirar medicações que há mais de 30 anos se mostram eficazes
- Em lugar de retirar do mercado, é preciso fiscalizar a prescrição incorreta, abusiva e antiética
- A retirada do mercado estimulará o mercado negro de medicamentos, a prescrição fora da indicação de bula, cirurgias bariátricas desnecessárias

Considerações finais

- Muitos pacientes que estão conseguindo manter o peso voltarão a engordar
- Na hipótese de surgir um novo agente antiobesidade, chegará ao mercado com preço proibitivo para a maioria dos pacientes
- A Endocrinologia brasileira está apreensiva com as graves consequências da retirada desses medicamentos para os pacientes que os vêm utilizando com sucesso

Considerações finais

Discordamos da forma unilateral e arbitrária com que foram conduzidas as discussões prévias desse tema, uma vez que a comunidade científica mais diretamente relacionada com o tratamento da obesidade, na teoria e na prática, foi excluída dos debates.

Considerações finais

- Reconhecemos que o panorama mudou desde fevereiro, quando começamos a participar mais ativamente das discussões,
- Novas reuniões estão sendo agendadas,
- Esperamos que as decisões futuras deixem de ser unilaterais.

Projeto Diretrizes



O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico.

Obesidade e Sobrepeso: Tratamento Farmacológico

- Coordenadora: Rosana Bento Radominski (presidente da ABESO)
- Márcio Mancini (Presidente do Departamento de Obesidade da SBEM)
- Alexander Koglin Benchimol
- Alfredo Halpern
- Amélio de Godoy-Matos
- Bruno Gelonese
- Cíntia Cercato
- Cláudia Cozer
- Daniela Natrielli Sepulcre
- Giuseppe Repetto
- Henrique de Lacerda Suplicy
- João Eduardo Nunes Salles
- Josivan Gomes de Lima
- Leila Maria Batista de Araújo
- Mario Kehdi Carra
- Walmir Coutinho

Sociedades participantes

- *Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia - SBEM*
- *Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica - ABESO*
- *Sociedade Brasileira de Clínica Médica*
- *Sociedade Brasileira de Medicina da Família e Comunidade*
- *Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral*
- *Associação Brasileira de Nutrologia*