

**Conselho Federal de Farmácia (CFF)**  
**Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos**  
**(Cebrim/CFF)**

**Nota técnica nº 01 / 2010**

Data de elaboração: 01 de fevereiro de 2010.

### **Riscos do uso da sibutramina**

No dia 21 de janeiro de 2010, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) recomendou aos países membros que suspendessem a comercialização de medicamentos contendo sibutramina, utilizados para o tratamento da obesidade.<sup>1</sup>

A EMA, por meio do Comitê para Produtos Medicinais de Uso em Humanos (CHMP), analisou os resultados do estudo SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular Outcomes*),<sup>2</sup> que avaliou o impacto do uso da sibutramina nos problemas cardiovasculares, em pacientes obesos ou com sobrepeso com alto risco de doenças cardiovasculares. No estudo, foi demonstrado aumento do risco de ataques cardíacos e infarto do miocárdio neste grupo específico de pacientes, superando os benefícios do uso do medicamento.<sup>1</sup>

Nos Estados Unidos da América, a *Food and Drug Administration* (FDA), também fundamentada no estudo SCOUT, solicitou aos fabricantes dos medicamentos que contém sibutramina que adicionem às bulas dos mesmos a contraindicação de uso em pacientes com história de doenças cardiovasculares, incluindo: doença coronariana, infarto ou ataque isquêmico transitório, arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca, doença arterial periférica e hipertensão descontrolada (acima de 145/90 mmHg).<sup>3</sup>

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), com base no mesmo estudo, decidiu contraindicar o uso dos medicamentos contendo sibutramina em pacientes com obesidade associada a doenças cardio e cerebrovasculares ou com sobrepeso ou obesidade associados a diabetes melito tipo 2 e a mais um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.<sup>4</sup>

#### **Obesidade**

Obesidade é um fator de risco para muitas doenças crônicas, incluindo hipertensão, dislipidemia, diabetes melito tipo 2, doença cardiovascular, apnéia do sono, osteoartrite e alguns tipos de câncer. Adultos obesos requerem mais admissões hospitalares anuais, mais visitas em ambulatórios, mais prescrição de medicamentos e apresentam pior qualidade de vida relacionada à saúde do que adultos com massa corporal normal.<sup>5</sup>

O principal tratamento para os indivíduos obesos é a instituição de uma dieta adequada, associada a mudança do estilo de vida e um aumento da atividade física, em local apropriado, sob orientação e estímulo de profissional devidamente treinado. Além disso, o paciente deve ser monitorado para mudanças na massa corporal, na pressão arterial, lipidemia e outras condições associadas.<sup>6</sup>

Atualmente, os fármacos disponíveis para o tratamento da obesidade e perda de peso podem ser divididos em duas categorias: inibidores da lipase pancreática (inibindo a absorção intestinal de gorduras) e supressores do apetite; na primeira classe se enquadra o orlistato e na segunda a sibutramina, anfepramona, femproporex e mazindol. O antidepressivo fluoxetina só é indicado em pacientes obesos que também apresentem depressão, bulimia ou anorexia.<sup>7</sup>

Um fármaco antiobesidade deve ser considerado somente para os indivíduos com um índice de massa corporal (IMC) a partir de 30 kg/m<sup>2</sup> que não tenham alcançado uma redução real da massa corporal após pelo menos três

meses de tratamento com as medidas não farmacológicas. Na presença de fatores de risco (tais como diabetes melito, doença coronariana, hipertensão e apnéia do sono obstrutiva), indicava-se a prescrição de um fármaco em indivíduos com IMC a partir de 27 kg/m<sup>2</sup>.<sup>6</sup> Contudo, os dados do estudo SCOUT<sup>2</sup> confirmam que alguns destes fatores de risco contraindicam o uso da sibutramina.

De qualquer forma, os fármacos nunca devem ser usados como único tratamento. Ademais, o uso de medicamento deve ser interrompido se o indivíduo readquirir massa corporal a qualquer momento durante o tratamento.<sup>6</sup>

### **Sibutramina**

Sibutramina é um fármaco sacietógeno que age no Sistema Nervoso Central inibindo a recaptação neuronal da serotonina, norepinefrina e dopamina (esta última em menor proporção).<sup>8</sup>

Diversos estudos têm demonstrado que a redução de massa corporal promovida pela sibutramina e por outros fármacos antiobesidade é modesta (em torno de 5 kg em 12 a 52 semanas), mesmo quando associados a dieta adequada; adicionalmente, este pequeno benefício é gradualmente revertido após interrupção do tratamento caso não sejam mantidas a dieta, as mudanças de hábito e a atividade física.<sup>9,10</sup>

Por outro lado, a sibutramina promove aumento da pressão arterial,<sup>2,6,8,11,12</sup> da frequência cardíaca e provoca distúrbios do ritmo cardíaco,<sup>6,8</sup> e está associada a ocorrência de fibrilação ventricular com parada cardíaca, infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico.<sup>2,6,11</sup> Além disso, seu uso está associado a depressão e mania, incluindo ideação e tentativa de suicídio.<sup>6,8,11</sup>

#### **Com base nas evidências disponíveis, Padwal *et al* (2009) sugerem as seguintes ponderações antes de se prescrever a sibutramina:<sup>9</sup>**

1. *A evidência disponível sobre segurança e eficácia ainda é limitada;*
2. *A decisão de prescrever envolve uma análise cuidadosa dos riscos e benefícios. A quantidade média de massa corporal perdida é modesta e a maior parte dos pacientes permanecerá significativamente obesa ou com sobrepeso mesmo com o uso da sibutramina. O tratamento pode estar associado a efeitos adversos importantes, mas ainda não foi demonstrado benefício final sobre morbidade e mortalidade cardiovascular.*
3. *Deve-se adotar objetivos de perda de massa corporal mínimos de 5% a 10%, pois mesmo modestos, oferecem algum benefício.*
4. *Uma minoria dos pacientes (10% to 20%) alcança perda de massa corporal de pelo menos 10%. Como na maioria dos estudos a máxima perda de massa corporal foi alcançada após três a seis meses de uso da sibutramina, o tratamento deveria ser interrompido se não for observada significativa perda de massa corporal e/ou melhora em comorbidade neste prazo.*
5. *O tratamento com sibutramina deve ser usado apenas em conjunto com mudanças de estilo de vida.*

#### **O uso da sibutramina é contraindicado nas situações:<sup>6</sup>**

- *história de distúrbios maiores de apetite;*
- *doença psiquiátrica;*
- *síndrome de Tourette;*
- *história de doença coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia, doença oclusiva arterial periférica, arritmias e doença cerebrovascular;*
- *hipertensão não controlada;*
- *hipertiroidismo;*
- *hipertrofia prostática;*

- *feocromocitoma;*
- *história de abuso de substância psicoativa e álcool;*
- *gravidez;*
- *lactação;*
- *Idosos com mais de 65 anos de idade.*

Com a publicação dos alertas das agências reguladoras européia, americana e brasileira, resultante da análise do estudo SCOUT, a estas se somam aquelas citadas anteriormente.

### **O uso de sibutramina deve ser interrompido se:<sup>6</sup>**

- *houver perda de massa corporal inferior a 2 kg após 4 semanas de tratamento com a dose mais alta;*
- *ao fim de um ano de tratamento, independente do resultado obtido.*
- *a perda de massa corporal após 3 meses de tratamento for inferior a 5% em relação a inicial;*
- *a perda de massa corporal estabilizar em menos de 5% em relação a inicial;*
- *se forem readquiridos 3 kg ou mais de massa corporal após prévia perda;*
- *em indivíduos com comorbidades, o tratamento deve prosseguir somente se a perda de peso estiver associada a outros benefícios clínicos.*

No Brasil, a sibutramina está disponível em diversas especialidades farmacêuticas, como Reductil®, Plenty®, Slenfig®, Sibutran®, Biomag®, entre outros, inclusive o genérico cloridrato de sibutramina.<sup>6</sup> A venda destes medicamentos é regulada pela Portaria 344/1998, requerendo prescrição médica que deve ser apresentada e retida na farmácia.<sup>13</sup>

### **Referências bibliográficas**

1. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisations for sibutramine. Press release. 21 January 2010. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/>. Acessado em 26.01.2010.
2. Maggioni AP, Caterson I, Coutinho W, Finer N, Van Gaal L, Sharma AM, *et al*. Tolerability of sibutramine during a 6-week treatment period in high-risk patients with cardiovascular disease and/or diabetes: a preliminary analysis of the Sibutramine Cardiovascular Outcomes (SCOUT) Trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 52(5): 393-402.
3. Food and Drug Administration. Follow-Up to the November 2009 Early Communication about an Ongoing Safety Review of Sibutramine, Marketed as Meridia. 21 Jan 2010. Disponível em <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm198206.htm>. Acessado em 26.01.2010.
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Alerta SNVS/Anvisa/Navig/Gfarma nº 01, de 28 de janeiro de 2010. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br>. Acessado em 28.01.2010.
5. Arterburn DE, DeLaet DE, Schauer DP. Obesity in adults. Search date February 2007. *BMJ Publishing Group Ltd* 2008. *Clinical Evidence* 2008; 1: 604.
6. Mehta DK, (ed.). *British National Formulary - BNF*. 58th ed. London: *BMJ Publishing Group RPS Publishing*; 2009. Disponível em: <http://www.medicinescomplete.com>. Acessado em: 29.01.2010.
7. Wannmacher L. Obesidade: evidências e fantasias. *Uso Racional de Medicamentos: temas selecionados*. 2004;1(3):1-6.
8. Klasco RK (Ed): *DRUGDEX® System* (electronic version). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. Acessado em: <http://www.portaldapesquisa.com.br>. Acessado em 26.01.2010.
9. Padwal RS, Rucker D, Li SK, Curioni C, Lau DCW. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, Art. No. CD004094. DOI: 10.1002/14651858.CD004094.pub4. Acessado em 26.01.2010.
10. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J. Pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, Art. No. CD004096. DOI: 10.1002/14651858.CD004096.pub1. Acessado em 26.01.2010.

11. Sibutramine: four years experience. *Aust Adv Drug Reactions Bull* June 2006; 25(3): 11.
12. Siebenhofer A, Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Stich AK, Matyas E, *et al.* Long-term effects of weight-reducing drugs in hypertensive patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, Art. No. CD007654. DOI: 10.1002/14651858.CD007654.pub3. Acessado em 26.01.2010.
13. HIS-PROD Medicamentos - Histórico de Registro de Produtos e Medicamentos. São Paulo: Optionline. Disponível em <http://www.ihelps.com>. Acessado em 27.01.2010.

**Elaboração:** Emília Vitória da Silva, Rogério Hoefler e Carlos Cezar Flores Vidotti.