

PARECER TÉCNICO OBESIDADE**RESUMO**

Obesidade é um fator de risco para muitas doenças crônicas, incluindo hipertensão, dislipidemia, diabetes melito tipo 2, doença cardiovascular, apnéia do sono, osteoartrose e alguns tipos de câncer. Adultos obesos requerem mais admissões hospitalares anuais, mais visitas em ambulatórios, mais prescrições de medicamentos e apresentam pior qualidade de vida relacionada à saúde do que adultos com massa corporal normal.⁴

O princípio do tratamento para os indivíduos obesos é a instituição de uma dieta adequada, associada à mudança do estilo de vida e aumento da atividade física, sob orientação de equipe profissional treinada. O paciente deve ser monitorado para mudanças na massa corporal, na pressão arterial, lipemia e outras condições associadas.⁵

Com objetivo de auxiliar a gestão na tomada de decisão no que tange a incorporação de tecnologias na relação de medicamentos do Estado de Mato Grosso (RESME-MT), conduziu-se um estudo que avaliou a eficácia e segurança das drogas orlistat e sibutramina para o tratamento de obesidade.

Tendo em vista a escassez de opções terapêuticas para o tratamento adjuvante da obesidade no mercado farmacêutico nacional, além de outros critérios, o estudo recomenda a incorporação das drogas em destaque para casos especiais.

INTRODUÇÃO

A *Obesidade* é uma doença crônica caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, que causa ao ser humano prejuízos à saúde, como dificuldades respiratórias, problemas dermatológicos e distúrbios do aparelho locomotor. Obesidade favorece o aparecimento de enfermidades como dislipidemias, doenças cardiovasculares, Diabetes Tipo II e certos tipos de câncer.^{1,2}

A obesidade pode ser demonstrada, através do Índice de Massa Corporal (IMC), definido pelo peso em kg dividido pela altura ao quadrado (em metros). Este indicador é usado mundialmente na classificação nutricional do indivíduo a partir dos dois anos de idade. Independentemente de sexo e idade, adultos com IMC igual ou superior a 30 kg/m² devem ser classificados como obesos.³

Em todo o mundo a prevalência de obesidade vem aumentando para ambos os sexos, tanto em países desenvolvidos, quanto nos países em desenvolvimento, sendo que nos homens têm ocorrido maiores taxas de prevalência de obesidade.²

Menor nível de escolaridade e grupos com baixo nível socioeconômico tem sido associado com maiores taxas de obesidade, principalmente porque os alimentos mais baratos tem maiores concentrações em açúcar e gordura. No entanto, o ganho de peso está aumentando de forma semelhante em todos os níveis econômicos e educacionais.²

No Brasil, o panorama não é diferente. A pesquisa Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel 2012) entrevistou 45,4 mil pessoas em todas as capitais e no Distrito Federal, entre julho de 2012 a fevereiro de 2013 e constatou que 51% da população acima de 18 anos estava acima do peso ideal. O estudo estima crescimento da obesidade no País, atingindo o percentual de 17% da população. Atualmente, 18% das mulheres e 16% dos homens estão obesos.

No Estado de Mato Grosso, o percentual de obesidade situa-se em torno de 10% nas mulheres e cerca de 4% nos homens. No que tange a frequência deste agravo em áreas urbanas e rurais, o comportamento do perfil de obesidade neste estado, diverge das demais regiões do país uma vez que se constata uma afluência maior entre as mulheres residentes nas áreas rurais (10,5%). Já no caso dos homens registra-se uma inversão no desempenho: a obesidade é mais expressiva na área urbana (5,6%) quando comparado com a rural (1,8%).⁴

Capítulo I

ORLISTATE

1-Pergunta de avaliação

Qual a efetividade e a segurança do **orlistate** na perda de peso?

2- Da tecnologia analisada

2.1-Descrição

ORLISTATE

Orlistate é um derivado hidrogenado da lipstatina sintetizado quimicamente, age por inibição parcial da atividade das lipases gástrica, pancreática e carboxil-ester no trato gastrointestinal, reduzindo a hidrólise dos triglicérides ingeridos e impedindo a absorção de aproximadamente 30% da gordura dietética ingerida ^{1,6}, sendo a perda de peso geralmente dependente da dose. A droga não possui efeitos sobre circuitos neuronais reguladores do apetite⁷.

2.2-Indicação prevista em bula

O medicamento orlistate está indicado para o tratamento a longo prazo de paciente com sobrepeso ou obesidade, incluindo pacientes com fatores de risco associados à obesidade, em conjunto com uma dieta levemente hipocalórica.

É eficaz no controle de peso a longo prazo (perda de peso, manutenção do peso e prevenção da recuperação do peso perdido) e proporciona melhora dos fatores de risco associados ao excesso de peso, dentre eles: hipercolesterolemia, *diabetes mellitus* tipo 2, intolerância à glicose, hiperinsulinemia, hipertensão e proporciona também a redução da gordura visceral.

2.3-Contraindicações

Orlistate é contraindicado em pacientes com síndrome de má-absorção crônica, colestase e em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao orlistate.

3-Evidência

As evidências apresentadas a seguir são provenientes de busca por revisões sistemáticas e meta-análise nas bases: Pubmed, Cochrane Library e Micromedex (drugdex).

A base de dados *Drugdex*⁸, aponta que o orlistate é indicado para o tratamento da obesidade, incluindo a perda de peso e manutenção do peso, em conjunto com uma dieta reduzida em calorias. Também indicado para reduzir o risco de reganho do peso após a perda deste, com recomendação: Classe IIa Nível de Evidência Categoria B pela classificação de OXFORD.

Nessa mesma base, *Drugdex*⁸, demonstrou em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, uma perda de peso atingida em 16 semanas, em pacientes com IMC entre de 25-28 kg / m². Os pacientes foram randomizados para receber orlistate (n = 184) -60 mg por via oral 3 vezes ao dia, ou placebo (n = 194). Todos os pacientes foram orientados a consumir uma dieta com restrição de calorias. O grupo do orlistate perdeu -3,05 kg (95% CI, 2,62-3,48 kg) em comparação com placebo 1,9 kg (95% CI, 1,45-2,35 kg) para uma diferença de 1,15 kg (95 % CI, 0,54-1,76 kg, p inferior a 0,001). Nos pacientes que completaram o estudo de 16 semanas, o grupo orlistate (n = 152) perdeu 4,8% de seu peso de base, em comparação com uma perda de peso de 3,1% da linha de base no grupo do placebo (n = 140). Eventos adversos gastrointestinais foram significativamente mais comuns com o grupo orlistate (p inferior a 0,05) incluindo esteatorréia, urgência fecal e flatulências.

Na revisão sistemática, Padwal e colaboradores² (2009), avaliaram e compararam, a partir de ensaios clínicos com pelo menos um ano de duração, a efetividade e a segurança do orlistate, e este, parece ser ligeiramente mais efetivo na perda de peso. Os pacientes tratados com orlistate perderam 2,7 kg (IC 95%: de 2,3 kg a 3,1 kg) ou 2,9% (IC 95%: de 2,3 % a 3,4%) a mais de peso. O número de pacientes que alcançaram perda de peso de 10% ou mais foi de 12% (IC 95%: de 8% a 16%) com o orlistate, que também causou efeitos colaterais gastrointestinais. No entanto, essa interpretação está limitada por altas taxas de abandono do tratamento.

LeBlanc e colaboradores (2011)³, em outra revisão sistemática, avaliaram a eficácia e os efeitos nocivos das intervenções de perda de peso, para adultos com sobrepeso e obesidade. Intervenções comportamentais com orlistate melhorou significativamente a perda de peso em 12 a 18 meses, em comparação com o controle. Os abandonos foram maiores com orlistate do que com placebo, principalmente por causa dos sintomas gastrointestinais, mas os efeitos adversos graves não foram maiores. Os autores concluíram que o tratamento da obesidade com orlistate levou a modesta perda de peso e uma alta incidência de eventos adversos.

Neovius e colaboradores (2008)⁹ compararam por ensaios clínicos randomizados controlados a eficácia do orlistate em monoterapia assim como compararam diretamente outros medicamentos antiobesidade associados. Orlistate em monoterapia foi associado a uma perda de peso de -2.2kg, 95% CI -3,9 a -0,5, p = 0,000, sete estudos randomizados). A terapia combinada (orlistate e sibutramina) foi associada a uma maior perda de peso do que com o orlistate sozinho em dois estudos (-10,8 contra -5.5kg e -13,7 contra -9.4kg).

4-Informações Econômicas: ¹⁰

Medicamento e apresentação: orlistat 120 mg caixa com 60 cápsulas.

Considerando a dose de 120 mg/dia.

Dose unitária: R\$ 1,66.

Tratamento mensal: R\$ 149,40.

5. Conclusão:

As evidências apontam que o orlistate isoladamente é modestamente efetivo na perda de peso, tendo um maior benefício quando associado a mudanças do estilo de vida (dieta hipocalórica e atividade física) e naqueles que possuem alguma comorbidade associada à obesidade (DM2, dislipidemia, esteatose hepática, síndrome metabólica, entre outras).

O orlistate parece ser pouco efetivo na perda de peso e na manutenção deste.

Segundo avaliação do DRUGDEX o orlistate se classifica como IIa (OXFORD), ou seja com peso ou evidência/opinião a favor do procedimento.

6-Recomendação

Diante do exposto esta equipe técnica RECOMENDA a permanência do ORLISTATE no SUS em Mato Grosso e sua consequente INCORPORAÇÃO na RESME desde que se observe as seguintes ponderações:

- 1) Deve ser usado apenas em conjunto com mudanças de estilo de vida (dieta hipocalórica e atividade física);
- 2) Somente naqueles pacientes que tenham obesidade associado a comorbidades as quais, devem ser devidamente comprovadas: Dislipidemia (perfil lipídico), DM2 (HbA1c, glicemia de jejum), esteatose hepática (Ultra som de abdome);

- 3) Tenham contraindicação ao uso de sibutramina;

Sugerimos o acompanhamento do tratamento da obesidade em centro de referência e com equipe multidisciplinar, pois entendemos que sem o mesmo, se torna muito comprometida a efetividade do tratamento e principalmente a manutenção da perda de peso.

7-Referências

- 1) Guercioli R. Mode of action of orlistat. *Int J Obes* 1997;21 (suppl.3):S12-S23.
- 2) Padwal Raj S, Rucker Diana, Li Stephanie K, Curioni Cintia, Lau David CW. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 12, Art. No. CD004094. DOI: 10.1002/14651858.CD004094.pub4. Acesso em 02/02/2015.
- 3) LeBlanc ES, O'Connor E, Whitlock EP, Patnode CD, Kapka T, Effectiveness of primary care-relevant treatments for obesity in adults: a systematic evidence review for the US preventive services task force. *Annals of Internal Medicine* 2011;155(7) :434-447.
- 4) Arterburn DE, DeLaet DE, Schauer DP. Obesity in adults. *BMJ Publishing Group Ltd* 2008. *Clinical Evidence* 2008; 1: 604.
- 5) Mehta DK, (ed.). *British National Formulary - BNF*. 58th ed. London: *BMJ Publishing Group RPS Publishing*; 2009. Disponível em: <http://www.medicinescomplete.com>. Acessado em: 02/02/2015.
- 6) Zhi J, Melia AT, Funk C, et al. Metabolic profile of minimally absorbed orlistat in obese/overweight volunteers. *J Clin Pharmacol* 1996;36:1006-11.
- 7) Mancini MC, Halpern A. Tratamento farmacológico da obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002; 46(5):497-513.
- 8) http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/FBA2D4/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/1A94F4/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=9507&contentSetId=31&title=ORLISTAT&servicesTitle=ORLISTAT
- 9) Neovius M, Johansson K, Rossner S. Head-to-head studies evaluating efficacy of pharmacotherapy for obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews* 2008;9(5) :420-427.

10) Informações econômicas, disponível em:

<http://aplicacao.saude.gov.br/bps/visao/consultaPublica/relatorios/itensComprados/index.jsf>

8-Anexos

A-Estratégia de busca

B-Sistematização de estudos selecionados

Conflito de interesse

A equipe de revisão técnica declara não ter nenhum conflito de interesse com relação ao medicamento aqui estudado.

Coordenação do trabalho: Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT).

Equipe de trabalho:

Dorlene Goes Fernandes; Fernando Augusto Leite de Oliveira; Helder Cássio de Oliveira; Ivo Antonio Vieira; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira; Luisa Daige Marques; Marcelo Maia Pinheiro; Maria Luisa Trabachin Gimenes; Neyres Zínia Taveira de Jesus; Sabrina Monteiro Tosoncin da Silva.

Revisão Técnica: Dorlene Goes Fernandes; Maria Luisa Trabachin Gimenes e Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira.

Consultores técnicos: Marcelo Maia Pinheiro; Maria Luisa Trabachin Gimenes.

ANEXOS

A) ESTRATÉGIA DE BUSCA

| Descritores | Base | Número de estudos | Número de estudos selecionados | Outros critérios usados na seleção |
|---|---|-------------------|--------------------------------|--|
| Orlistat AND efficacy AND security | The Cochrane Library | 7 | 3 | Últimos 10 anos; estudos em humanos. Revisão sistemática. Estudos com qualidade avaliada pela Cochrane Data da busca 27/01/2015 |
| | http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND_T/evidenceexpert/ND_PR/evidenceexpert/CS/FBA2D4/ND_AppProduct/evidenceexpert/DUPLICATIONSHIELDSYN C/1A94F4/ND_PG/evidenceexpert/ND_B/evidenceexpert/ND_P/evidenceexpert/PFActionId/evidenceexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=9507&contentSetId=31&title=ORLISTAT&servicesTitle=ORLISTAT | Não se aplica | Não se aplica | Therapeutic Uses Data da busca 04/02/2015 |
| ("obesity"[MeSH Terms] OR "obesity"[All Fields]) AND ("orlistat"[Supplementary Concept] OR "orlistat"[All Fields]) AND effectiveness[All Fields]) | Pubmed | 6 | 1 | Últimos 10 anos. Estudos em humanos. Meta-análise. Acesso livre. Data da busca 04/02/2015 |

B) SISTEMATIZAÇÃO DE ESTUDOS SELECIONADOS

| Estudo | Objetivo do estudo | Desfechos utilizados | Comparadores | Resultados | Conclusões |
|--|--|---|--|---|---|
| Padwal Raj S, Rucker Diana, Li Stephanie K, Curioni Cintia, Lau David CW. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 12, Art. No. CD004094. DOI: 10.1002/14651858.CD004094.pub4. | Avaliar e comparar, a partir de ensaios clínicos com pelo menos um ano de duração, a efetividade e a segurança de medicações aprovadas para o controle da obesidade. | O desfecho principal foi perda de peso. | Comparar a droga contra a obesidade com ou um grupo placebo ou com outra(s) drogas contra obesidade | Foram incluídos onze estudos que avaliaram perda de peso com o uso do orlistat (quatro deles relataram uma fase de manutenção do peso no segundo ano de tratamento). As taxas médias de perdas foram 33% durante a fase de perda de peso nos estudos que avaliaram o orlistat Todos os pacientes receberam a modificação do estilo de vida como co-intervenção. Em relação ao placebo, os pacientes tratados com orlistat perderam 2,7 kg (IC 95%: de 2,3 kg a 3,1 kg) ou 2,9% (IC 95%: de 2,3 % a 3,4%) a mais de peso. O número de pacientes que alcançaram perda de peso de 10% ou mais foi 12% (IC 95%: de 8% a 16%) mais alto com o orlistat. Os resultados da manutenção da perda de peso foram semelhantes. Os efeitos colaterais do orlistat foram gastrointestinais. | Os estudos que avaliaram a eficácia das drogas contra a obesidade a longo prazo restringem-se à avaliação do orlistat e da sibutramina. O orlistat parece ser ligeiramente efetivo na perda de peso. No entanto, essa interpretação está limitada por taxas altas de abandono. Para se avaliar os benefícios desse agente, são necessários estudos que o avalie a longo prazo e com métodos mais rigorosos. |
| LeBlanc ES, O'Connor E, Whitlock EP, Patnode CD, Kapka T, Effectiveness of primary care-relevant treatments for obesity in adults: a systematic evidence review for the US preventive services task force. Annals of Internal Medicine 2011;155(7):434-447. | Avaliar a eficácia e os efeitos nocivos das intervenções de perda de peso, para adultos com sobrepeso e obesidade, realizado em definições relevantes aos atendimentos primários | Perda de peso | Estudos de intervenções comportamentais e farmacológicas foram sintetizados separadamente, com análises separadas por medicações | 18 estudos foram incluídos (11.256 participantes) com orlistat além de intervenções comportamentais Intervenções comportamentais (-3.01kg, IC 95% -4,02 a -2,01; 21 estudos), com orlistat (-2.98kg, IC 95% -3,92 a -2,05; 12 ensaios), melhorou significativamente a perda de peso em 12 a 18 meses, em comparação com as condições de controle. Intervenções mais intensas foram associados com mais perda de peso. Nos ensaios clínicos randomizados, os abandonos foram maiores com orlistat do que com placebo, principalmente por causa dos sintomas gastrointestinais, mas os efeitos adversos graves não foram maiores. | O tratamento farmacológico da obesidade levou a modesta perda de peso e uma alta incidência de eventos adversos. |

| | | | | | |
|--|--|---------------|---|--|---|
| Neovius M, Johansson K, Rossner S. Head-to-head studies evaluating efficacy of pharmacotherapy for obesity: a systematic review and meta-analysis. Obesity Reviews 2008;9(5) :420-427. | Comparar a eficácia de medicamentos anti-obesidade aprovados na União Europeia (orlistat, sibutramina e rimonabant). | Perda de peso | Compararam diretamente os medicamentos orlistat, sibutramina e rimonabant. Estudos comparando sibutramina (variação de dose de 10 a 20 mg / dia) com orlistat (360mg / dia); Alguns estudos compararam cada droga em monoterapia e em combinação de duas. | <p>Oito ensaios clínicos foram incluídos na revisão (n = 855). Sibutramina em monoterapia foi associada a uma maior perda de peso em comparação com a monoterapia com orlistat (- 2.2kg, 95% CI -3,9 para -0,5, p = 0,000, sete estudos).</p> <p>A terapia combinada foi associada a uma maior perda de peso do que com orlistat sozinho em dois estudos (-10,8 contra -5.5kg e -13,7 contra - 9.4kg), mas não foi melhor do que a sibutramina sozinha (-10,8 contra -10.1kg e - 13,7 contra - 11.7kg). Três dos quatro estudos que reportaram dados de abandono ao tratamento, relataram menor risco de abandono com sibutramina do que com orlistat, mas as diferenças não foram estatisticamente significativas.</p> | A sibutramina foi mais eficaz significativamente para alcançar a perda de peso do que o orlistat. Houve uma tendência para um menor abandono de sibutramina do que de orlistat. |
|--|--|---------------|---|--|---|

Capítulo II

SIBUTRAMINA

1-Pergunta de avaliação

Qual a efetividade e a segurança da **sibutramina** na perda de peso?

2- Da tecnologia analisada

2.1-Descrição

CLORIDRATO DE SIBUTRAMINA

A 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).⁷

2.2-Indicação prevista em bula

- O medicamento deve ser utilizado como terapia adjuvante, como parte de um programa de gerenciamento de peso para pacientes obesos com índice de massa corpórea (IMC) $>$ ou $=$ a 30 kg/m² (maior ou igual a trinta quilogramas por metro quadrado), num prazo máximo de 2 (dois) anos, devendo ser acompanhado por um programa de reeducação alimentar e atividade física compatível com as condições do usuário e;⁶
- A eficácia do tratamento da obesidade deve ser medida pela perda de peso de pelo menos de 5% (cinco por cento) a 10% (dez por cento) do peso corporal inicial acompanhado da diminuição de parâmetros metabólicos considerados fatores de risco da obesidade.⁶

O uso de sibutramina deve ser interrompido se:⁵

- houver perda de massa corporal inferior a 2 kg após 4 semanas de tratamento com a dose mais alta;
- ao fim de dois anos 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.

3-Evidência

As evidências apresentadas a seguir são provenientes de busca por revisões sistemáticas e meta-análise nas bases: Cochrane Library, Pubmed e Micromedex (drugdex).

A base de dados *Drugdex*¹, aponta que a sibutramina é indicada para o tratamento da obesidade, incluindo a perda de peso e manutenção da perda de peso, em pacientes em uma dieta de redução de calorias com recomendação: Classe III e Nível de Evidência: B pela classificação de OXFORD, ou seja, condições para as quais há evidências e/ou consenso de que o procedimento não é útil/eficaz e, em alguns casos, pode ser prejudicial.

Essa mesma base, *Drugdex*¹, demonstrou uma perda de peso máxima atingida em seis meses e mantida ao longo de 12 meses, nos dois estudos de 12 meses de duração. Houve manutenção da perda de peso significativamente melhor do que para o placebo, diminuição da sensação de fome e saciedade reforçada, redução significativa da massa gorda corporal total, circunferência da cintura e relação cintura-quadril em 12 semanas. Parece ser eficaz para o tratamento de pacientes obesos com transtorno compulsivo alimentar periódico. A interrupção do tratamento com sibutramina resultou em ganho de peso na maioria dos pacientes, mas, depois de 6 meses sem sibutramina, o peso ainda estava abaixo dos níveis basais.

Os dados do estudo SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular Outcomes*)² de pós-comercialização, que avaliou a segurança cardiovascular, mostrou um aumento do risco de 16% de eventos cardíacos graves, incluindo o ataque cardíaco não-fatal, derrame não-fatal, necessidade de reanimação após parada cardíaca, e morte em pacientes que receberam sibutramina em comparação com o placebo.

Na revisão sistemática, Padwal e colaboradores³ (2009), avaliaram e compararam, a partir de ensaios clínicos com pelo menos um ano de duração, a efetividade e a segurança da sibutramina e sugere as seguintes ponderações antes de se prescrever a sibutramina:

- a) A evidência disponível sobre segurança e eficácia ainda é limitada;
- b) 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.

- c) Deve-se adotar objetivos de perda de massa corporal mínimos de 5% a 10%, pois mesmo modestos, oferecem algum benefício.
- d) Uma minoria dos pacientes (10% a 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 comorbidades neste prazo.
- e) O tratamento com sibutramina deve ser usado apenas em conjunto com mudanças de estilo de vida.

Wadden e colaboradores (2011)⁹ em um estudo randomizado que comparou a resposta a três intervenções no estilo de vida, 1) cuidados habituais, 2) aconselhamento resumido do estilo de vida ou 3) reforço do aconselhamento resumido do estilo de vida, incluindo substitutos de refeição ou medicamentos para perda de peso (orlistat ou sibutramina), demonstrou que a média de perda de peso com os cuidados habituais, aconselhamento resumido do estilo de vida, reforço do aconselhamento resumido do estilo de vida foi de 1,7 (\pm 0,7), 2,9 (\pm 0,7) e 4,6 (\pm 0,7 kg), respectivamente, concluindo que o reforço do aconselhamento de perda de peso ajudou cerca de um terço dos pacientes obesos atingirem a longo prazo, a perda de peso clinicamente significativa e que sibutramina aumentou a perda de peso de cerca de 3 a 5kg, em comparação com o placebo, e o mesmo ocorrendo com a adição de substitutos de refeições, como modificação ao estilo de vida.

4-Informações Econômicas: ¹⁰

Medicamento e apresentação: **cloridrato de sibutramina** 30 cápsulas.

Considerando a dose de 10mg/dia

Dose unitária: R\$ 1.28

Tratamento mensal: R\$ 38.40

5. Conclusão:

A sibutramina parece ser modestamente efetiva na perda de peso. No entanto, essa interpretação está limitada por falta de estudos que a avalie a longo prazo e com métodos e

desfechos mais rigorosos. Os estudos demonstraram alta incidência de eventos adversos, em especial o SCOUT.²

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), com base no mesmo estudo, decidiu em outubro de 2011, 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. O relatório apresentado pelo diretor-presidente, Dirceu Barbano, informava que o perfil de segurança da sibutramina é bem identificado e conhecido, o que permite identificar pacientes que podem ter algum ganho a partir do uso da substância. Uma das restrições estabelecidas é a descontinuidade do uso da sibutramina em pacientes que não tiverem resultados após quatro semanas de uso do produto.

As evidências apontam que a sibutramina é modestamente efetiva na perda de peso e segundo avaliação do DRUGDEX esta se classifica como III. (OXFORD), portanto, há evidências e/ou consenso de que o procedimento não é útil/eficaz e, em alguns casos, pode ser prejudicial. É pois, uma droga limitada, tendo como desfecho a perda e manutenção de peso a longo prazo.

Considerando que a Diretoria Colegiada da Anvisa decidiu, no dia 27 de maio de 2013 manter a venda e o monitoramento de medicamentos a base de sibutramina no Brasil⁸. A decisão, fundamentada em monitoramento do mercado do referido medicamento nacional ao longo de 2012, também sustentou as restrições já existentes para a venda do produto. Dessa forma, as regras para o uso da sibutramina permanecem as mesmas adotadas em outubro de 2011. Naquele ano, a Agência publicou regulamento que aumentou o controle sobre a sibutramina. A Resolução RDC 52/2011⁶ da Anvisa estabeleceu a obrigatoriedade dos profissionais de saúde, empresas detentoras de registro e farmácias e drogarias de notificarem, obrigatoriamente, o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária sobre casos de efeitos adversos relacionados ao uso de medicamentos que contém sibutramina. Além disso, indicou a descontinuidade do uso da sibutramina em pacientes que não obtiverem resultados após quatro semanas de uso do produto.

6-Recomendação

Considerando que a sibutramina já é distribuída no SUS em Mato Grosso por um período superior a 10 anos.

Considerando que a sibutramina é atualmente a única droga disponível no mercado brasileiro que atua como sacietógena, o que seria útil em algumas situações específicas/especiais.

Diante do exposto esta equipe técnica RECOMENDA a permanência da SIBUTRAMINA no SUS em Mato Grosso e sua consequente INCORPORAÇÃO na RESME desde que o seu uso seja direcionado aos casos COM INDICAÇÕES PRECISAS (descritas anteriormente) e sem as contraindicações, além de:

- 1) Na prescrição seja respeitada a dosagem máxima estabelecida de 15mg ao dia, que deverão ser realizados por meio da Notificação de Receita "B2" e ser acompanhada de Termo de Responsabilidade do Prescritor;
- 2) Descontinuidade do uso da sibutramina em pacientes que não obtiverem resultados (perda de pelo menos 2 kg de peso) após quatro semanas de uso da dose máxima (15mg);
- 3) Deve ser usada apenas em conjunto com mudanças de estilo de vida;
- 4) Deve ser interrompida ao fim de 24 meses de tratamento.

Critérios para manutenção/permanência do tratamento da obesidade:

- Reduzir em pelo menos 2 kg após quatro semanas de tratamento.
- Frequentar programa de educação em obesidade ministrado por instituições cadastradas com equipe multidisciplinar.
- Monitoramento regular a cada trimestre nas unidades de saúde de referência.

Em ambos os casos é necessário passar por um centro de referência de modo a garantir o uso racional das drogas disponíveis no SUS, no âmbito estadual.

7-Referências

- 1) http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/95963F/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/9DDF6C/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert

- pert.IntermediateToDocumentLink?docId=2491&contentSetId=31&title=SIBUTRAMINE&servicesTitle=SIBUTRAMINE#4.5.A.5. Acesso em 04/02/2015.
- 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) Padwal Raj S, Rucker Diana, Li Stephanie K, Curioni Cintia, Lau David CW. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 12, Art. No. CD004094. DOI: 10.1002/14651858.CD004094.pub4. Acesso em 02/02/2015.
 - 4) Arterburn DE, DeLaet DE, Schauer DP. Obesity in adults. *BMJ Publishing Group Ltd* 2008. *Clinical Evidence* 2008; 1: 604.
 - 5) Mehta DK, (ed.). *British National Formulary - BNF*. 58th ed. London: *BMJ Publishing Group RPS Publishing*; 2009. Disponível em: <http://www.medicinescomplete.com>. Acessado em: 02/02/2015.
 - 6) RESOLUÇÃO - RDC Nº 52, DE 6 DE OUTUBRO DE 2011 da Anvisa. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/anorexigenos/pdf/RDC%2052-2011%20DOU%2010%20de%20outubro%20de%202011.pdf>. Acessado em 07/02/2015.
 - 7) 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.
 - 8) Acessado em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/menu+-+noticias+anos/2013+noticias/anvisa+mantem+monitoramento+do+uso+da+sibutramina>. Data do acesso: 20/02/2015.
 - 9) Wadden TA, Volger S, Sarwer DB, Vetter ML, Tsai AG, Berkowitz RI, Kumanyika S, Schmitz KH, Diewald LK, Barg R, Chittams J, Moore RH. A two-year randomized trial of obesity treatment in primary care practice. 2011 Nov 24;365(21):1969-79. *NEJM*. PubMed PMID 22082239
 - 10) Informações econômicas, disponível em: <http://aplicacao.saude.gov.br/bps/visao/consultaPublica/relatorios/itensComprados/index.jsf>

8-Anexos

A-Estratégia de busca

B-Sistematização de estudos selecionados

C-Lista de estudos Excluídos

Conflito de interesse

A equipe de revisão técnica declara não ter nenhum conflito de interesse com relação ao medicamento aqui estudado.

Coordenação do trabalho: Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT).

Equipe de trabalho:

Dorlene Goes Fernandes; Fernando Augusto Leite de Oliveira; Helder Cássio de Oliveira; Ivo Antonio Vieira; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira; Luisa Daige Marques; Marcelo Maia Pinheiro; Maria Luisa Trabachin Gimenes; Neyres Zínia Taveira de Jesus; Sabrina Monteiro Tosoncin da Silva.

Revisão Técnica: Dorlene Goes Fernandes; Maria Luisa Trabachin Gimenes e Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira.

Consultores técnicos: Marcelo Maia Pinheiro; Maria Luisa Trabachin Gimenes.

a) ESTRATÉGIA DE BUSCA

| Descritores | Base | Número de estudos | Número de estudos selecionados | Outros critérios usados na seleção |
|--|---|-------------------|--------------------------------|--|
| Sibutramine AND obesity AND efficacy | The Cochrane Library | 4 | 1 | Revisão sistemática. Estudos com qualidade avaliada pela Cochrane Data da busca 27/01/2015 |
| sibutramine | Drugdex Disponível em: http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/95963F/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONS/HIELDSYNC/9DDF6C/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=2491&contentSetId=31&title=SIBUTRAMINE&servicesTitle=SIBUTRAMINE#4.5.A.5 | Não se aplica | Não se aplica | Therapeutic Uses Data da busca 04/02/2015 |
| ((("sibutramine"[Supplementary Concept] OR "sibutramine"[All Fields]) AND ("obesity"[MeSH Terms] OR "obesity"[All Fields])) AND (Clinical Trial[ptyp] AND "loattrfree full text"[sb] AND "2010/02/12"[PDat] : "2015/02/10"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms]) | Pubmed | 8 | 1 | Últimos 5 anos. Estudos em humanos. Ensaio clínico, texto completo livre. |

b) SISTEMATIZAÇÃO DE ESTUDOS SELECIONADOS

| Estudo | Objetivo do estudo | Desfechos utilizados | Comparadores | Resultados | Conclusões |
|--|---|---|--|---|---|
| Padwal Raj S, Rucker Diana, Li Stephanie K, Curioni Cintia, Lau David CW. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: <i>The Cochrane Library</i> , Issue 12, Art. No. CD004094. DOI: 10.1002/14651858.CD004094.pub4. | Avaliar e comparar, a partir de ensaios clínicos com pelo menos um ano de duração, a efetividade e a segurança de medicações aprovadas para o controle da obesidade. | O desfecho principal foi perda de peso. | Comparar a droga contra a obesidade com ou um grupo placebo ou com outra(s) drogas contra obesidade | Foram incluídos cinco estudos que avaliaram a sibutramina (três de perda de peso e dois de manutenção do peso). As taxas médias de perdas foram 43% durante a fase de perda de peso nos estudos que avaliaram o a sibutramina. Todos os pacientes receberam a modificação do estilo de vida como co-intervenção. Em relação ao placebo, os pacientes tratados com sibutramina perderam 4,3 kg (IC 95%: de 3,6 kg a 4,9 kg) ou 4,6% (IC 95%: de 3,8% a 5,4%). O número de pacientes que alcançaram perda de peso de 10% ou mais foi 15% (IC 95%: de 4% a 27%) com a sibutramina. Os resultados da manutenção da perda de peso foram semelhantes. A sibutramina associou-se a pequenos aumentos na pressão arterial e na frequência cardíaca. | Os estudos que avaliaram a eficácia das drogas contra a obesidade a longo prazo restringem-se à avaliação do orlistat e da sibutramina. A sibutramina parece ser ligeiramente efetiva na perda de peso. No entanto, essa interpretação está limitada por taxas altas de perdas. Para se avaliar os benefícios desse agente, são necessário estudos que o avalie a longo prazo e com métodos mais rigorosos desfechos como mortalidade e morbidade cardiovascular. |
| Wadden TA, Volger S, Sarwer DB, Vetter ML, Tsai AG, Berkowitz RI, Kumanyika S, Schmitz KH, Diewald LK, Barg R, Chittams J, Moore RH. A two-year randomized trial of obesity treatment in primary care practice. 2011 Nov 24;365(21):1969-79. NEJM. PubMed PMID 22082239 | Mostrar que tanto aconselhamento resumido do estilo de vida quanto um resumido reforçado resulta em perda de peso significativamente maior aos 24 meses do que o cuidado usual e também, foi comparar a eficácia das duas intervenções no estilo de vida. | Perda de peso | Comparar a resposta a três intervenções no estilo de vida, 1) cuidados habituais, 2) aconselhamento resumido sobre estilo de vida ou 3)aconselhamento resumido reforçado sobre estilo de vida, mas incluiu substitutos de refeição ou medicamentos para perda de peso (orlistat ou sibutramina). | A média de perda de peso com os cuidados habituais, aconselhamento resumido do estilo de vida, aconselhamento resumido reforçado do estilo de vida foi de 1,7 (\pm 0,7), 2,9 (\pm 0,7) e 4,6 (\pm 0,7 kg), respectivamente. Peso inicial diminuiu, pelo menos, 5% em 21,5%, 26,0% e 34,9% dos participantes nos três grupos, respectivamente. | Aconselhamento Reforçado de perda de peso ajudou cerca de um terço dos pacientes obesos atingirem a longo prazo, a perda de peso clinicamente significativa. Ambos, orlistat e sibutramina (Abbott) aumentam a perda de peso de cerca de 3 a 5kg, em comparação com o placebo, e o mesmo é verdade para a adição de substitutos de refeições como modificação ao estilo de vida. |

c) LISTAS DE ESTUDOS EXCLUÍDOS

| Estudo | Motivo da exclusão |
|---|--|
| Treatment of pediatric obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized trials McGovern L, Johnson J N, Paulo R, Hettinger A, Singha IV, Kamath C, Erwin P J, Montori V M. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2008;93(12) :4600-4605. CRD database number: DARE12009101885 | PERGUNTA DE AVALIAÇÃO DIVERGENTE DA DO PRESENTE PARECER. |
| Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. Douketis JD, Macie C, Thabane L, Williamson DF, International Journal of Obesity 2005;29(10) :1153-1167. | AVALIAÇÃO DE COCHRANE CONCLUIU QUE OS RESULTADOS DO ESTUDO SÃO INCERTOS. |
| Efficacy and safety of anti-obesity drugs in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. Viner RM, Hsia Y, Tomsic T, Wong I C, Obesity Reviews. 2010;11(8) :593-602. | ESTUDO REALIZADO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES, FAIXA ETÁRIA PROIBIDA PARA USO DA SIBUTRAMINA NO BRASIL. |
| Disparate effects of pharmacotherapy on plasma plasminogen activator inhibitor-1 levels in women with the polycystic ovary syndrome. Koiou E, Tziomalos K, Katsikis I, Delkos D, Tsourdi EA, Panidis D. Hormones (Athens). 2013 Oct-Dec;12(4):559-66 PMID:24457404 [PubMed - indexed for MEDLINE] | PERGUNTA DE AVALIAÇÃO DIVERGENTE DA DO PRESENTE PARECER. |
| Short-term effects of sibutramine on mineral status and selected biochemical parameters in obese women. Suliburska J, Bogdański P, Szulińska M, Pupek-Musialik D. Biol Trace Elem Res. 2012 Nov;149(2):163-70. doi: 10.1007/s12011-012-9425-6. Epub 2012 Apr 27. PMID:22539020 [PubMed - indexed for MEDLINE] | PERGUNTA DE AVALIAÇÃO DIVERGENTE DA DO PRESENTE PARECER. |
| Change in body composition during a weight loss trial in obese adolescents. Parks EP, Zemel B, Moore RH, Berkowitz RI. Pediatr Obes. 2014 Feb;9(1):26-35. doi: 10.1111/j.2047-6310.2012.00139.x. Epub 2013 Feb 5. PMID:23382092 [PubMed - indexed for MEDLINE] | O ESTUDO AVALIA A COMPOSIÇÃO CORPORAL NA PERDA DE PESO, OU SEJA, PERGUNTA DE AVALIAÇÃO DIVERGENTE DA DESTE PARECER E, EM ADOLESCENTES OBESOS, FAIXA ETÁRIA PROIBIDA PARA USO DA SIBUTRAMINA NO BRASIL. |
| Changes of body weight and inflammatory markers after 12-week intervention trial: results of a double-blind, placebo-control pilot study. Joo NS, Kim SM, Kim KM, Kim CW, Kim BT, Lee DJ. Yonsei Med J. 2011 Mar;52(2):242-8. doi: 10.3349/ymj.2011.52.2.242. PMID: 21319341 [PubMed - indexed for MEDLINE] | OBJETIVO DO ESTUDO E PERGUNTA DE AVALIAÇÃO DIVERGENTE DO PRESENTE PARECER |
| Distinct modulatory effects of satiety and sibutramine on brain responses to food images in humans: a double dissociation across hypothalamus, amygdala, and ventral striatum. Fletcher PC, Napolitano A, Skeggs A, Miller SR, Delafont B, Cambridge VC, de Wit S, Nathan PJ, Brooke A, O'Rahilly S, Farooqi IS, Bullmore ET. J Neurosci. 2010 Oct 27;30(43):14346-55. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3323-10.2010. PMID: 20980590 [PubMed - indexed for MEDLINE] | OBJETIVO DO ESTUDO E PERGUNTA DE AVALIAÇÃO DIVERGENTE DO PRESENTE PARECER |
| Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, Torp-Pedersen C, Sharma AM, Shepherd GM, Rode RA, Renz CL; SCOUT Investigators. N Engl J Med. 2010 Sep 2;363(10):905-17. doi: 10.1056/NEJMoa1003114. PMID: 20818901 [PubMed - indexed for MEDLINE] | PERGUNTA DE AVALIAÇÃO DIVERGENTE DA DO PRESENTE PARECER. |
| Cardiac valve evaluation and adipokine levels in obese women treated with sibutramine . Saraç S, Saraç F. Anadolu Kardiyol Derg. 2010 Jun;10(3):226-32. doi: 10.5152/akd.2010.062. PMID: 20538557 [PubMed - indexed for MEDLINE] | A PERDA DE PESO NAO É FOCO DO ESTUDO |