



**CÂMARA DOS DEPUTADOS**

**\*PROJETO DE DECRETO LEGISLATIVO  
N.º 1.123, DE 2013  
(Do Sr. Beto Albuquerque)**

Susta a Resolução - RDC nº 52/2011, 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 isômeros, bem como intermediários e medidas de controle da prescrição e dispensação de medicamentos que contenham a substância sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários e dá outras providências". Pendente de parecer: da Comissão de Seguridade Social e Família, e da Comissão de Constituição e Justiça e de Cidadania.

**DESPACHO:**  
ÀS COMISSÕES DE:  
SEGURIDADE SOCIAL E FAMÍLIA; E  
CONSTITUIÇÃO E JUSTIÇA E DE CIDADANIA (ART. 54 RICD)

**APRECIÇÃO:**  
Proposição sujeita à apreciação do Plenário

**SUMÁRIO**

I – Projeto inicial

II – Projeto apensado: 1388/13

**(\* Republicado em 20/03/2014 para inclusão do apensado)**

**O CONGRESSO NACIONAL decreta:**

Art. 1º Fica sustada, nos termos do art. 49, incisos V e XI, da Constituição Federal, a Resolução – RDC nº 52/2011, 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 isômeros, bem como intermediários e medidas de controle da prescrição e dispensação de medicamentos que contenham a substância sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários e dá outras providências”.

Art. 2º Este Decreto Legislativo entra em vigor na data de sua publicação.

**JUSTIFICAÇÃO**

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) ao editar a Resolução nº 52/2009, de 6 de outubro de 2011, extrapola a sua competência legal e invade competência do Poder Legislativo.

A proibição da produção e comercialização dos medicamentos anorexígenos anfepramona, femproporex e mazindol e a permissão altamente restritiva para o uso da sibutramina causaram grande insatisfação entre a classe médica, constituindo-se num retrocesso ao tratamento dos obesos no país.

De fato, as sociedades médicas brasileiras de especialistas em obesidade e síndrome metabólica, contestaram a proibição questionando o estudo em que se baseou a Anvisa para efetuar o veto aos anorexígenos em questão.

O uso controlado dos medicamentos foi defendido, em audiência nesta Casa, por representante da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. A retirada dos medicamentos deixou os médicos sem opções de tratamento dos pacientes que precisam perder peso, mas não tem indicação de cirurgia bariátrica, o único outro tratamento disponível.

A obesidade é uma doença grave que afeta, sobretudo, a população mais carente. As doenças associadas à obesidade terão sua prevalência aumentada em curto espaço de tempo, sendo que, em muitos casos, é impossível um bom resultado no tratamento da obesidade apenas com dietas e exercícios, por se tratar de doenças com determinantes complexos. A obesidade, além da doença em si, também provoca muitas outras.

Deve-se considerar, ademais, que a proibição da venda dos inibidores de apetite pode agravar o quadro de saúde da população que sofre com o sobrepeso e a obesidade.

Esta situação é mais grave para quem trabalha na rede pública. Pacientes com mais recursos podem contar com outros tratamentos como uma academia, uma dieta sofisticada e outras alternativas, porém, o mais pobre não tem essas possibilidades.

E não podemos desconsiderar, tampouco, a criação de um mercado negro destes medicamentos, que vai causar, certamente, muito mais danos à população.

É preciso encontrar uma solução para o impasse criado pela proibição da venda de inibidores de apetite. Respeitada a autoridade técnica da Anvisa em avaliar os medicamentos,

é preciso também respeitar o poder de o médico avaliar se o paciente pode e deve receber este ou aquele medicamento.

Infelizmente, um órgão da importância da Anvisa ainda não possui dados técnicos e científicos conclusivos a respeito desses medicamentos que neste momento estão em discussão.

A iniciativa da Anvisa poderá ampliar a obesidade, já que justamente os grupos que não utilizam essa medicação, os obesos mórbidos e crianças, tiveram aumento no país. Precisamos manter a medicação ao alcance dos pacientes e contra o avanço dessa epidemia que é a obesidade no Brasil.

Confiando, portanto, no empenho dos Senhores Deputados na contínua luta pela preservação de sua competência legislativa, em face do abuso normativo do Poder Executivo, é que oferecemos à consideração dos nobres Pares o presente Projeto de Decreto Legislativo.

Sala das Sessões, em 13 de agosto de 2013.

**Deputado Beto Albuquerque (PSB/RS)**

<b>LEGISLAÇÃO CITADA ANEXADA PELA COORDENAÇÃO DE ESTUDOS LEGISLATIVOS - CEDI</b>
--

**CONSTITUIÇÃO  
DA  
REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL  
1988**

.....  
**TÍTULO IV  
DA ORGANIZAÇÃO DOS PODERES**

**CAPÍTULO I  
DO PODER LEGISLATIVO**

.....  
**Seção II  
Das Atribuições do Congresso Nacional**

Art. 49. É da competência exclusiva do Congresso Nacional:

I - resolver definitivamente sobre tratados, acordos ou atos internacionais que acarretem encargos ou compromissos gravosos ao patrimônio nacional;

II - autorizar o Presidente da República a declarar guerra, a celebrar a paz, a permitir que forças estrangeiras transitem pelo território nacional ou nele permaneçam temporariamente, ressalvados os casos previstos em lei complementar;

III - autorizar o Presidente e o Vice-Presidente da República a se ausentarem do País, quando a ausência exceder a quinze dias;

IV - aprovar o estado de defesa e a intervenção federal, autorizar o estado de sítio, ou suspender qualquer uma dessas medidas;

V - sustar os atos normativos do Poder Executivo que exorbitem do poder regulamentar ou dos limites de delegação legislativa;

VI - mudar temporariamente sua sede;

VII - fixar idêntico subsídio para os Deputados Federais e os Senadores, observado o que dispõem os arts. 37, XI, 39, § 4º, 150, II, 153, III, e 153, § 2º, I; ([Inciso com redação dada pela Emenda Constitucional nº 19, de 1998](#))

VIII – fixar os subsídios do Presidente e do Vice-Presidente da República e dos Ministros de Estado, observado o que dispõem os arts. 37, XI, 39, § 4º, 150, II, 153, III, e 153, § 2º, I; ([Inciso com redação dada pela Emenda Constitucional nº 19, de 1998](#))

IX - julgar anualmente as contas prestadas pelo Presidente da República e apreciar os relatórios sobre a execução dos planos de governo;

X - fiscalizar e controlar, diretamente, ou por qualquer de suas Casas, os atos do Poder Executivo, incluídos os da administração indireta;

XI - zelar pela preservação de sua competência legislativa em face da atribuição normativa dos outros Poderes;

XII - apreciar os atos de concessão e renovação de concessão de emissoras de rádio e televisão;

XIII - escolher dois terços dos membros do Tribunal de Contas da União;

XIV - aprovar iniciativas do Poder Executivo referentes a atividades nucleares;

XV - autorizar referendo e convocar plebiscito;

XVI - autorizar, em terras indígenas, a exploração e o aproveitamento de recursos hídricos e a pesquisa e lavra de riquezas minerais;

XVII - aprovar, previamente, a alienação ou concessão de terras públicas com área superior a dois mil e quinhentos hectares.

Art. 50. A Câmara dos Deputados e o Senado Federal, ou qualquer de suas Comissões, poderão convocar Ministro de Estado ou quaisquer titulares de órgãos diretamente subordinados à Presidência da República para prestarem, pessoalmente, informações sobre assunto previamente determinado, importando crime de responsabilidade a ausência sem justificativa adequada. ([“Caput” do artigo com redação dada pela Emenda Constitucional de Revisão nº 2, de 1994](#))

§ 1º Os Ministros de Estado poderão comparecer ao Senado Federal, à Câmara dos Deputados ou a qualquer de suas comissões, por sua iniciativa e mediante entendimentos com a Mesa respectiva, para expor assunto de relevância de seu Ministério.

§ 2º As Mesas da Câmara dos Deputados e do Senado Federal poderão encaminhar pedidos escritos de informação a Ministros de Estado ou a qualquer das pessoas referidas no *caput* deste artigo, importando em crime de responsabilidade a recusa, ou o não atendimento, no prazo de trinta dias, bem como a prestação de informações falsas. ([Parágrafo com redação dada pela Emenda Constitucional de Revisão nº 2, de 1994](#))

.....

.....

## RESOLUÇÃO - 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 dispensação de medicamentos que contenham a substância sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 11, inciso IV, do Regulamento da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, aprovado pelo Decreto No- 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria No- 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 4 de outubro de 2011, Adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino sua publicação:

Art. 1º Fica vedada a fabricação, importação, exportação, distribuição, manipulação, prescrição, dispensação, o aviamento, comércio e uso de medicamentos ou fórmulas medicamentosas que contenham as substâncias anfepramona, femproporex e mazindol, seus sais e isômeros, bem como intermediários.

Art. 2º Fica vedada a prescrição, a dispensação e o aviamento de medicamentos ou fórmulas medicamentosas que contenham a substância sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários acima da Dose Diária Recomendada de 15 mg/dia (quinze miligramas por dia).

Parágrafo único. A prescrição, a dispensação e o aviamento de medicamentos ou fórmulas medicamentosas que contenham a sibutramina, respeitada a dosagem máxima estabelecida no caput, deverão ser realizados por meio da Notificação de Receita "B2", de acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC Nº 58, de 05 de setembro de 2007, ou a que vier a substituí-la, ficando condicionados às medidas de controle definidas nesta Resolução.

Art. 3º Somente será permitido o aviamento de fórmulas magistrais de medicamentos que contenham a substância sibutramina nos casos em que o prescritor tenha indicado que o medicamento deve ser manipulado, em receituário próprio, na forma do item 5.17 do Anexo da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC Nº 67, de 08 de outubro de 2007, que dispõe sobre as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias, que deve acompanhar a Notificação de Receita "B2".

.....  
.....

# PROJETO DE DECRETO LEGISLATIVO

## N.º 1.388, DE 2013

(Do Sr. Cândido Vaccarezza)

Susta os efeitos normativos da 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 isômeros, bem como intermediários e medidas de controle da prescrição e dispensação de medicamentos que contenham a substância sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários e dá outras providências".

**DESPACHO:**  
APENSE-SE À(AO) PDC-1123/2013.

O Congresso Nacional, no uso da competência prevista no inciso V do art. 49 da Constituição Federal, DECRETA:

Art. 1º Fica sustada 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 isômeros, bem como intermediários e medidas de controle da prescrição e dispensação de medicamentos que contenham a substância sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários e dá outras providências”.

Art. 2º Este Decreto Legislativo entra em vigor na data de sua publicação.

### JUSTIFICAÇÃO

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) extrapola sua competência legal e invade as atribuições do Poder Legislativo, ao editar a Resolução nº 52/2009, de 6 de outubro de 2011. Para demonstrar essa situação, transcrevo, abaixo, texto da Presidente da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica, Dra. Rosana Radominski, e a Dra Cíntia Cercato, que refutam a Nota Técnica que a Anvisa editou em defesa da citada Resolução:

**“Nota Técnica, pág. 6:**

*Breve histórico:*

No final dos anos 1960, uma epidemia de hipertensão pulmonar primária (HPP) ocorreu na Europa, após a introdução de um anorexígeno anfetamínico denominado de aminorex. A partir desse achado, foi também documentada a associação entre desenvolvimento de HPP e uso de fenfluramina e dexfenfluramina. Com isso, muitos países determinaram sua retirada no mercado.

Houve a retirada do mercado de medicamentos contendo fumarato de aminorex, fenfluramina e dexfenfluramina por associação do uso dos mesmos com hipertensão pulmonar primária. Assim, após a associação dos medicamentos anfetamínicos com HPP, outros medicamentos anorexígenos passaram a ser questionados quanto a sua segurança pulmonar, além de outros riscos”.

**COMENTÁRIOS:** A avaliação criteriosa dos poucos casos de hipertensão pulmonar (um com dietilpropiona e outro com mazindol) não demonstrou a associação de hipertensão pulmonar com esses fármacos. A discussão técnica será feita nos capítulos seguintes.

#### **Nota Técnica, pág. 6**

“Por serem estimulantes do sistema nervoso central, os medicamentos tipo anfetamínicos são comumente desviados de seu uso clínico para uso recreacional e para “doping” em esportes”.

**COMENTÁRIOS:** Esses desvios não ocorrem somente com os medicamentos derivados anfetamínicos; acontecem com derivados de hormônios esteróides anabólicos, hormônio de crescimento, eritropoietina, efedrina, betabloqueadores, e com vários outros. E não há nenhuma ação na tentativa de banir essas substâncias do mercado. Maior fiscalização, por parte do Governo e das Associações ligadas ao esporte, se impõe para que tais desvios diminuam.

#### **Nota Técnica, pág. 6**

“Nos Estados Unidos esses medicamentos (anfepramona, femproporex e mazindol) nunca foram registrados..,

**COMENTÁRIOS:** Nos EUA existe o registro da anfepramona (5 laboratórios) e da fentermina (outro anorexígeno, com ação semelhante à anfepramona). Os dois são os anorexígenos mais vendidos naquele país. A anfepramona também é comercializada no México, Chile e em outros países latinoamericanos.

#### **Nota Técnica, pág. 6**

“Devido ao desenvolvimento de tolerância e a ocorrência de reações adversas, os medicamentos tipo anfetamínicos não são acompanhados de respostas de longo prazo, situação que dificulta seu uso clínico (NADVORNY, WANMACHER,2004)”.

**COMENTÁRIOS:** Esta afirmação não procede. Em todos os trabalhos que avaliaram eficácia e segurança dos medicamentos, não existem dados que relacionem respostas em longo prazo com o desenvolvimento de tolerância e a ocorrência de reações adversas. A afirmação acima está baseada na opinião do autor, não em literatura científica. E ainda, na época dos registros dos medicamentos, não havia a exigência de trabalhos com acompanhamento em longo prazo.

#### **Nota Técnica, pág. 8**

O Registro de Medicamentos Novos no Brasil é regulamentado pela Resolução RDC 136, de 29 de maio de 2003. Tal resolução descreve em seu item 2d que, para registro de novos medicamentos, devem ser fornecidos relatórios contendo estudos clínicos de fase I, II e III. O cerne deste item é a exigência legal de que sejam apresentados estudos

*de eficácia exploratórios (fase II) juntamente com estudos confirmatórios (fase III) para que o medicamento seja passível de comercialização segura na população geral.*

*Os estudos clínicos de fase III habitualmente são realizados com grandes amostras, podendo envolver desde centenas até vários milhares de sujeitos de pesquisa, para avaliação do perfil de eficácia e segurança de um medicamento”.*

**COMENTÁRIOS:** A RDC 136 de 29 de maio de 2003 dispõe sobre o registro de medicamentos NOVOS. Não há nenhuma referência relativa aos medicamentos aprovados antes desta determinação.

Se as normas novas (2003) forem aplicadas a todos os medicamentos (para todas as doenças) lançados no mercado antes desta data, sobrarão poucos para serem comercializados.

#### **Nota Técnica pág. 10**

*A Câmara Técnica de Medicamentos (CATEME) do Ministério da Saúde após analisar o perfil de segurança da sibutramina e sua utilização no Brasil resolve encaminhar o pedido de cancelamento do registro de medicações contendo sibutramina do mercado brasileiro. E diante do risco de um aumento de consumo destes medicamentos a partir da retirada da sibutramina, definem também o cancelamento do registro dos medicamentos anorexígenos anfetamínicos.*

**COMENTÁRIOS:** Estas afirmações deixam claro que o objetivo primário da CATEME é a suspensão do registro da sibutramina. O banimento dos outros medicamentos foi solicitado, para evitar migração de prescrição.

#### **1) Anfepramona**

#### **Nota Técnica pág. 11**

Capítulo I – Eficácia e Segurança da Anfepramona

“..... mesmo em doses terapêuticas (75mg) ocorrem casos de euforia, irritabilidade, inquietação, delírios e surtos de esquizofrenia paranóide”.

**COMENTÁRIOS:** Não há nenhuma citação bibliográfica para fundamentar esta afirmação, neste parágrafo. Como serão discutidas posteriormente, as alterações psiquiátricas graves ocorreram em casos especiais, principalmente em indivíduos com história psiquiátrica ou de abuso de substâncias.

#### **Nota Técnica pág. 12**

*“No processo do medicamento referência para o cloridrato de anfepramona (Hipofagin S), não há dados de estudos clínicos conduzidos com o medicamento com qualidade para a avaliação da sua eficácia”.*

**COMENTÁRIOS:** As exigências para a aprovação da medicação (de todas as medicações, para todas as doenças) pelos órgãos competentes eram diferentes das atuais. Na época do registro da medicação, não havia a necessidade de estudos clínicos longos e com grande número de indivíduos para a avaliação da sua eficácia e segurança. Os órgãos regulatórios aprovaram o medicamento, considerando-o apto para ser lançado no mercado, embasados nos estudos clínicos apresentados na época e nas exigências regulatórias vigentes.

**Nota Técnica pág. 13**

*“Os estudos de Solomon e McKay foram avaliados pela equipe do “clinical Evidence” do BMJ, em revisão sistemática publicada em 2011. A eficácia da anfepramona foi avaliada como “desconhecida” pelos autores (ARTENBURN,2011)”.*

COMENTÁRIOS: A revisão não foi publicada em 2011, e sim em 2001, e não é mencionado no artigo original que a avaliação da eficácia da anfepramona é desconhecida. Os autores dizem que os resultados dos dois estudos avaliados mostraram resultados conflitantes. Pois, em um, não há diferença estatística na perda de peso entre o uso intermitente de dietilpropiona e o placebo (SILVERSTONE & SALOMON, 1965) e, no outro estudo (MCKAY, 1973), o grupo com dietilpropiona perdeu 11,6kg, e o placebo perdeu 2.5kg.

**Nota Técnica pág. 14, primeiro parágrafo**

*“... Tais estudos foram avaliados pela GESEF. Nenhum foi considerado adequado para avaliação de eficácia da anfepramona de acordo com os critérios utilizados na gerência para avaliação de eficácia de um medicamento novo”.*

COMENTÁRIOS: Com exceção do trabalho de Silverstone & Salomon em 1965, todos os outros analisados nas páginas 12,13 e 14 da Nota Técnica, incluindo as revisões e metanálises, demonstram a eficácia da dietilpropiona na perda de peso.

**Nota Técnica pág. 14, segundo parágrafo**

*“De acordo com a análise dos autores (HaDDOCK,2002), sujeitos tratados com dietilpropiona apresentaram redução média de peso corporal de 3,0kg (amplitude dos valores entre -1,6 a 1,5kg) a mais que os sujeitos que receberam placebo. Todos os estudos avaliados incluíam intervenções relativas a estilo de vida. Embora se trate de uma meta-análise, esta apresentou limitações (ausência de referência a quais estudos foram selecionados e incluídos, ausência de valor de IC para os resultados calculados).não sendo possível afirmar que tal resultado seja significativo”.*

COMENTÁRIOS: Todos os estudos estão listados no appendix 1 da referida metanálise. A amplitude de resultados foi de -11,5kg a 1,6kg. **Portanto, existe sim, possibilidade de análise de significância estatística.** Também é óbvio que intervenções de estilo de vida devam ser incluídas nos estudos de eficácia do medicamento, pois representam os pilares do tratamento da obesidade.

**Nota Técnica pág. 14, quarto parágrafo**

COMENTÁRIOS: Quando é mencionada a revisão de Bray e Greenway, os autores da Nota Técnica descrevem parte dos métodos utilizados para a elaboração da revisão (o que diz respeito a estudos de curta duração), mas esqueceram de mencionar que a revisão é muito mais extensa, analisa estudos de curta e também de longa duração. Bray e Geenway avaliaram os estudos feitos até 1980, sob os critérios estabelecidos recentemente pelo FDA e pelo EMA e observaram que a maioria deles, na época da publicação da revisão, não preencheria os ditos critérios. **No entanto, na opinião dos autores da revisão, nos estudos (feitos com várias medicações, além da dietilpropiona) o uso das medicações (>90% deles) proporcionou maior perda de peso do que o uso de placebo,** com magnitudes variáveis, embora nem sempre preenchendo os critérios atuais do FDA e EMEA. E criticam o fato de o resultado do uso das medicações ser sempre comparado ao placebo, porque o “tratamento” do grupo placebo varia de estudo para estudo - em alguns, as medidas são mais rígidas, em outros, não - o que nem sempre pode ser reproduzido na vida real. Insistem que deva

ser levado em consideração, quando se avalia resultado de tratamento, o percentual de respondedores em cada grupo e também a redução dos fatores de risco. Não mencionam desfechos cardiovasculares. Também observam que a qualidade, a duração e as análises dos estudos aumentaram nos últimos anos, sendo que os novos trabalhos puderam se adaptar às novas regras para registro.

**O FDA levou em consideração a realidade de que novas regras não podem ser aplicadas aos medicamentos antigos.** Tanto que a dietilpropiona, como a fentermina, estão mantidas no mercado americano até hoje, apesar dos novos critérios terem sido estabelecidos a partir de 1996.

#### **Nota Técnica pág. 15**

*Além dos dados avaliados a partir das revisões e meta-análises, foram analisados os próprios estudos encontrados a partir da pesquisa para anfepramona (dietilpropiona). Em sua maioria, as publicações apresentaram qualidade limitada e quantidade de dados insuficiente para uma avaliação de eficácia de acordo com o que é realizado para registro de medicamentos na GESEF.*

**COMENTÁRIOS:** Em contrapartida, após análise criteriosa da literatura publicada, as conclusões publicadas pela Associação Médica Brasileira em 2011 são diferentes:

A anfepramona é eficaz no tratamento da obesidade (Evidência 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 meses (Evidência A). Na população brasileira, a perda de peso foi de 9,8% do peso corporal (Evidência A).

**Nota Técnica págs. 15 e 16** – Com relação ao estudo de longo prazo publicado por Cercato, 2009

*“Observa-se que o número de sujeitos randomizados no estudo é pequeno, não o caracterizando como estudo comprobatório de eficácia. Além disso, a população estudada foi bastante restrita, pelos critérios de inclusão e exclusão, sendo seus resultados extensíveis na população apenas para indivíduos semelhantes”.*

**COMENTÁRIOS:** Apesar do número pequeno de pacientes, o estudo foi capaz de demonstrar eficácia significativa da dietilpropiona em relação ao placebo. A estatística utilizada no trabalho foi extremamente cuidadosa e utilizou o método *Intention-to-treat*, que permite comparações não viciadas entre os grupos de tratamento, além do uso de *Last observation carried forward*, que minimiza os efeitos de *drop-out* vistos nos ensaios clínicos. Todos os dados são mostrados com média e desvio-padrão. O trabalho foi conduzido considerando-se as contraindicações conhecidas e descritas no item E do documento da ANVISA relativo à anfepramona.

**Não era intenção dos autores utilizar os resultados do trabalho para solicitar renovação do registro de medicação, nem a solicitação de extensão de indicação. A intenção foi avaliar a eficácia da medicação em longo prazo para o grupo de pacientes onde existe indicação “em bula” para ser utilizado. Portanto, a população do estudo não pode ser considerada restrita e, sim, a população para qual a droga está de fato indicada.**

Este estudo foi também importante porque mostrou que houve redução dos níveis de triglicérides, insulina, glicose e elevação do colesterol-HDL (HDLc), nos indivíduos que perderam peso, em ambos os grupos.

**Nota Técnica pág. 17 e 18 - Segurança – reações adversas**

*“A anfepramona pode promover reações adversas graves, tais como agranulocitose, arritmia cardíaca, isquemia cerebral, acidente cerebrovascular, dependência, leucemia, hipertensão arterial primária e distúrbios psicóticos..*

*... Entretanto, para Abramowicz e colaboradores (2003) a anfepramona também pode levar a uma hipertensão arterial secundária, o que pode levar a um possível modelo que integre fatores genéticos e ambientais na sua patogênese”.*

**COMENTÁRIOS:** Não há estudos que relacionem o aparecimento de agranulocitose ou de leucemia com o uso da dietilpropiona.

Em relação à hipertensão pulmonar primária (ou hipertensão arterial pulmonar- HAP): não existe nenhuma comprovação científica de que os anorexígenos betafenetilamínicos possam induzir HAP. A presença de hipertensão arterial pulmonar foi associada **ao uso de anorexígenos simpatomiméticos, como aminorex e fenfluramina, ambos já retirados do mercado.**

A HAP é uma síndrome clínica e hemodinâmica, que resulta no aumento da resistência vascular na pequena circulação, em geral por mecanismos mistos, envolvendo vasoconstrição e remodelagem da parede arterial (arteriolar). Em relação à associação dos anorexígenos simpaticomiméticos com HAP, sabe-se que o substrato dessa condição é o estímulo da capacidade de liberação local de serotonina. O papel da serotonina na HAP está relacionado à indução de hiperplasia e hipertrofia de células musculares lisas e ao efeito mitogênico em células endoteliais e fibroblastos. A ação da serotonina na circulação pulmonar é ampla e envolve também a vasoconstrição, por exemplo, em resposta à hipóxia.

**Os agentes catecolaminérgicos (femproporex, anfepramona, mazindol) não estão associados à liberação local de serotonina.**

O relato de caso de Abramowicz, do desenvolvimento de HAP em uma paciente que com antecedente do uso de dietilpropiona (citado no relatório da GESEF, como efeito adverso, pag. 18), ocorreu justamente em uma mulher que tinha uma alteração genética que está fortemente associada com o desenvolvimento de HAP. Mutações no BMPR2 causam sinalização deficiente de enzimas que inibem a proliferação celular, acarretando a perda de mecanismos antiproliferativos, por exemplo, na circulação pulmonar. O fato da dietilpropiona não aumentar a liberação local de serotonina na circulação pulmonar e a forte associação de mutação no BMPR2 com HAP (mesmo em indivíduos que nunca fizeram uso de anoréticos) torna este relato de caso incapaz de determinar qualquer relação de causa e efeito. No estudo de Cercato, 2009, o único caso de hipertensão pulmonar foi diagnosticado em um participante do grupo placebo. Sabe-se que a obesidade, por si, é um importante fator de risco para o desenvolvimento de apneia do sono, hipoventilação e HAP.

**Nota Técnica pág. 18 - Alterações neuropsiquiátricas**

Segundo parágrafo: *“Depressão, caquexia e abuso já foram descritas para a anfepramona (Carney & Harris 1979, Carney 1988)”.*

**COMENTÁRIOS:** Carney & Harris (citação acima) em 1979 relataram **um** caso de caquexia em uma enfermeira que usou quantidades abusivas de medicação para autoinduzir a caquexia; 2 casos de psicoses em pacientes com histórias do uso prévio de barbitúricos e anfetaminas, uso abusivo de álcool, problemas psiquiátricos, tratamento com eletrochoques, etc. Casos óbvios da contra-indicação do uso da medicação. O autor ainda comenta no seu artigo que, desde o lançamento do medicamento, em 1963, até dezembro de 1977, somente 23 casos de dependência e 24 outros casos de reações adversas psiquiátricas tinham sido relatados para o *“Committee for Safety of Medicines*, enfatizando que, só em 1975, 1.567.000 prescrições foram dispensadas. Em 1988, o mesmo autor relata em uma carta ao *The British Journal of Psychiatry* dois casos de psicose em mulheres que estavam usando dietilpropiona por longo tempo, sem

perderem peso. **Demonstrando obviamente uso indevido da medicação.** O mesmo autor menciona ainda nesta carta que, de janeiro de 1964 até julho de 1986, somente 5 casos de psicose e outros 12 “sugestivos” foram relatados ao tal comitê.

**Nota Técnica pág. 20** - Item f. Dependência e abuso

*“Desde a década de 60, casos de dependência ao uso de anfepramona são descritos (Jones, 1968, Silverstone, 1968)”.*

COMENTÁRIOS: Trevor Silverstone, em 1968 (citação acima), diz em uma carta publicada na revista *The British Medical Journal*: “Nestes 10 anos, durante os quais a dietilpropiona está largamente disponível, somente 5 casos de dependência foram relatados, todos os casos tinham abuso prévio de anfetaminas”. E comenta que “isto indica que dificilmente a dietilpropiona possa produzir dependência psicológica na grande maioria dos indivíduos com sobrepeso, para os quais ela é indicada”. Portanto, o autor não está descrevendo casos de dependência, e sim afirmando exatamente o contrário.

**Ainda neste parágrafo...**

*“O medicamento apresenta efeito de “reforço farmacológico” e por isto os usuários podem se tornar dependentes, considerando que muitos abusos por uso de medicamentos ocorrem devido a este efeito.(cita DeLucia 1998)..*

*Para Planeta e DeLucia (1998) é possível afirmar que a anfepramona induz o paradigma de preferência condicionada pelo lugar (CPP1) e, conseqüentemente, leva ao efeito de reforço mediado por receptores dopamina D1”.*

COMENTÁRIOS: O trabalho de DeLucia é experimental, feito em ratos Wistar, com o uso de 10, 15 e 20mg de dietilpropiona/kg (a dose no humano é de 75mg por dia). E somente a dose de 15mg/kg produziu significante preferência por lugar (358 ± 39 vs 565 ± 48 s).

A autora conclui que “seus dados sugerem (**não afirmam**) que a CPP1 induzida por dietilpropiona e seu efeito de reforço conseqüente é mediado por receptores D1 dopaminérgicos”. Não existem trabalhos em humanos publicados.

Jasinki e cols, em 1974, (**citado na pág. 15, incorretamente, como trabalho de eficácia da dietilpropiona**) demonstram em 7 indivíduos com história de abuso de narcóticos que a potência da dietilpropiona oral é 1/6 a 1/10 da d- anfetamina (em relação a alterações em pressão arterial, sono, temperatura, ação estimulante etc). Ressaltando que, nesses indivíduos, as doses de experimentação foram de 7,5mg, 15mg e 30mg de d-anfetamina e de 100mg, 200mg e 400mg de dietilpropiona administradas agudamente. Demonstraram um baixo potencial de abuso da dietilpropiona, mesmo em doses altas (200 e 400mg), que não são absolutamente indicadas para o tratamento da obesidade.

A anfepramona é considerada Classe IV pelo Drug Enforcement Administration - potencial de abuso baixo. Estão nesta classe os benzodiazepínicos e o Zolpidem.

A estimulação do SNC causada pela anfepramona é bem menor do que a determinada pela anfetamina. No estudo de Cercato, 2009, as avaliações psiquiátricas de rotina e os escores obtidos nas escalas de aferição de ansiedade e depressão não foram diferentes entre os grupos que receberam anfepramona ou placebo.

Existem relatos de psicoses, alucinações e agitação, entretanto tais eventos são raros e ocorrem principalmente em pacientes com alterações psíquicas pré-existentes. Dependências físicas e psicológicas podem ocorrer com o uso de anfepramona, porém também são raras. O risco é maior em pacientes com antecedentes de adição, abuso de álcool ou portadores de depressão grave ou distúrbios psiquiátricos.

As reações neuropsiquiátricas relatadas no relatório da GESEF (pag. 18) baseam-se em relatos de casos isolados e não frequentes e em interpretações equivocadas de trabalhos científicos.

**Nota Técnica pág. 19 - Segurança cardiovascular**

*“A anfepramona pode promover Torsade de Pointes (taquicardia ventricular atípica grave devido a prolongamento do intervalo QT, associada à morte súbita – figura 1) em pacientes com síndrome congênita do QT longo, devido a sua estimulação simpática, levando a atraso na repolarização ventricular (MILNE, 1982 apud O’KEEFE ET al., 1985 e O’KEEFE, 1985)”.*

**COMENTÁRIOS:** A ocorrência de Torsade de Pointes foi descrita em uma mulher de 35 anos que recebeu anfepramona e diurético por 10 dias. **(A figura 1, pág. 19 do documento da ANVISA refere-se a este caso).** A paciente vinha fazendo dieta com baixíssimas calorias há três semanas. Na admissão, a paciente apresentava QT longo e hipopotassemia. A relação entre o uso de dietilpropiona e o desenvolvimento de Torsade de Pointes não pode ser estabelecida neste caso, como discutido no próprio trabalho de O’Keefe (1985), uma vez que hipopotassemia e dieta de muito baixas calorias são fatores amplamente conhecidos na literatura médica como determinantes deste prolongamento do intervalo QT e Torsade de Pointes.

As drogas supressoras do apetite noradrenérgicas têm pequeno efeito estimulatório no sistema cardiovascular (de 8 a 10 vezes menor do que a ação estimulatória das anfetaminas).

Cercato et al., 2009, realizaram ecocardiogramas antes e após 6 meses do uso de dietilpropiona. Houve uma paciente que desenvolveu sinais ecocardiográficos sugestivos de hipertensão pulmonar. Esta paciente estava no grupo placebo, não tendo sido exposta à dietilpropiona.

A anfepramona foi estudada em obesos portadores de hipertensão leve a moderada, sem efeito deletério mesmo na presença de isquemia miocárdica. (RUSSEK, 1966; SEEDAT & REDDY, 1974). No estudo de Seedat e Reddy (1974), os obesos hipertensos que perderam peso com o uso de 75mg de anfepramona tiveram suas pressões sistólica e diastólica reduzidas em aproximadamente 11mmHg. Pacientes com antecedente de angina não apresentaram alteração eletrocardiográfica ou alteração de frequência cardíaca.

**Nota Técnica pág. 19**

Na nota técnica entre as contraindicações estão colocados o Diabetes Mellitus e a hipertensão arterial.

**COMENTÁRIOS:** Não há contraindicação do uso da anfepramona em pacientes diabéticos ou com hipertensão arterial controlada. Está contraindicada em pacientes com aterosclerose clinicamente severa e HAS não controlada.

**Nota Técnica pág. 21 - Ações Regulatórias internacionais**

*Não é um medicamento registrado, atualmente, na Europa, nem nos Estados Unidos.*

**COMENTÁRIOS:** O medicamento é registrado no Brasil, EUA, México, Chile e outros países da América Latina.

**Nota Técnica pág. 21**

*“A ANVISA registrou 341 reações adversas, sendo 16 consideradas graves, 48% reações do SNC e 15,8% foram relativos à inefetividade”.*

**COMENTÁRIOS:** Como a notificação não é compulsória, não sabemos como a ANVISA obteve estes dados. Também não está claro se estas reações são anuais, ou se representam o total de notificações desde o registro da medicação. Podem ser

originárias do uso recreacional ou uso incorreto da medicação. Relatos de ineficácia são esperados, porque existem os bons e os maus respondedores, para toda e qualquer medicação.

Pág. 21 e 22

*“A anfepramona reduz o peso corporal apenas a curto-prazo, não permanecendo o resultado desejado por longo prazo”.*

*“Os estudos clínicos apenas avaliaram desfechos primários de redução de peso e não de avaliação relativa à melhora do quadro de morbidade e mortalidade referente às complicações das doenças associadas à obesidade, o que compromete a sua eficácia”.*

**COMENTÁRIOS:** O estudo de Cercato e cols demonstra que houve redução dos níveis de triglicérides, insulina, glicose e elevação do colesterol-HDL (HDLc) nos indivíduos que perderam peso, em ambos os grupos estudados (medicamento e placebo), evidenciando o efeito da perda de peso nas comorbidades. Em relação à mortalidade, somente com acompanhamento em longo prazo poderia se avaliar o efeito da medicação. No entanto, é fato bem conhecido que a redução de peso (seja qual for o tratamento utilizado) tem impacto positivo na redução da mortalidade dos indivíduos obesos e também na redução da incidência de Diabetes do tipo 2.

Reiteremos a afirmação que os estudos até então feitos não foram desenhados para avaliar mortalidade, da mesma forma que os estudos com medicamentos anti-hipertensivos, antidiabéticos, e aqueles indicados para tratamento de dislipidemia aprovados antes de 2003.

## 2) Femproporex

### Nota Técnica pág. 23

*“O femproporex induz alterações neurológicas, inclusive comportamentais e cardiovasculares, com arritmia cardíaca até colapso cardiovascular (Mariz 2004)”.*

**COMENTÁRIOS:** De acordo com a pág. 42 do artigo original de Mariz: a intoxicação aguda com as anfetaminas (não cita o femproporex) pode levar - além de alterações neurológicas, fadiga e depressão - a outros efeitos importantes, como efeitos cardiovasculares, que vão de arritmia cardíaca até colapso cardiovascular.

Ainda na Pág. 23

*Conforme a citação da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (2006, p.4), “Não há estudos clínicos publicados com femproporex demonstrando a inexistência de evidências que indiquem a segurança e eficácia deste medicamento, em nível regulatório, o que faz ser questionada sua permanência no mercado brasileiro”.*

**COMENTÁRIOS:** A citação deste parágrafo é tendenciosa, porque os próprios autores da Nota Técnica discutem alguns trabalhos publicados em seguida. O acesso ao artigo foi feito no dia 09 de fevereiro (ver referências) e acrescentado depois ao documento (segundo o que foi mencionado no início da Nota Técnica, o conteúdo do documento foi elaborado no final de 2010). Nesta reunião mencionamos a existência de Novas Diretrizes para o Tratamento da Obesidade. Os autores da SBEM, em 2006, desconheciam os trabalhos, mas, na Atualização, tais trabalhos foram citados e avaliados (ver capítulo de femproporex das Diretrizes) A Citação (SBEM) não demonstra a inexistência de evidências....

### Nota Técnica pág. 24 - último parágrafo

*“Um dos mecanismos pelos quais medicamentos noradrenérgicos (como o femproporex e sibutramina) podem inibir a ingestão de alimentos é a possível manutenção ou*

*aumento no transporte de leptina (hormônios que sinalizam a adequação calórica) ao cérebro. Quanto maior a concentração de leptina no cérebro, menor ingestão alimentar. Entretanto, o estudo de Rodrigues e Colaboradores (2002) mostrou que o coeficiente de leptina do líquido cérebro-espinhal/concentração plasmática não se alterou após 2 meses de uso por mulheres obesas tratadas com femproporex”.*

**COMENTÁRIOS: As conclusões do estudo de Rodrigues e colaboradores são exatamente opostas ao enunciado acima.**

Neste estudo, os autores compararam o coeficiente de leptina LCR/plasma com o uso de 3 medicamentos antiobesidade. Quanto menor este coeficiente, maior é a resistência à ação da leptina no hipotálamo. A ação da leptina no hipotálamo promove redução do apetite e aumento do gasto energético. No grupo que usou orlistate (droga sem ação central) houve redução significativa do coeficiente, indicando que o emagrecimento se associa com estímulos fisiológicos para a recuperação do peso. **No grupo femproporex houve aumento do coeficiente, o que justifica parcialmente o efeito anorexígeno desta medicação.** Este efeito é dado pela ação adrenérgica como corroborado em estudos animais, onde a única substância capaz de aumentar o transporte de leptina para o SNC foi a adrenalina.

#### **Nota Técnica pág. 25**

*“Não foi encontrada menção a estudos clínicos realizados com femproporex em nenhuma das revisões e meta-análise avaliadas”.*

**COMENTÁRIOS:** Realmente existem poucos estudos e os que existem foram publicados em espanhol ou em português, em revistas antigas que não eram indexadas. Repete-se que na época da aprovação da medicação não eram exigidos estudos clínicos extensos.

*“Além disso, nas Diretrizes Brasileiras de Obesidade (ABESO 2009), há o relato de que “Não há estudos clínicos publicados com o femproporex”.*

**COMENTÁRIOS:** Novamente, o uso desse tipo de referência foi totalmente tendencioso, sendo desnecessária a ênfase (grifo). Esta afirmação acima foi feita em diretrizes publicadas em 2006, com reedição em 2009 e o acesso feito pelo GESEF foi em 15 de fev 2011, de acordo com as referências pág. 77. portanto, não faziam parte do relatório da CATEME em outubro de 2010. As diretrizes que deveriam ter sido acessadas estão publicadas no site da ABESO desde outubro de 2010.

#### **Nota Técnica pág. 28**

Em relação às reações adversas ao femproporex

**COMENTÁRIOS:** As reações adversas como artralgia, visão borrada, vulvovaginite e herpes, foram relatadas em um único trabalho, de Zaragoza em 2005. Foram anotadas todas as queixas dos pacientes, de forma espontânea. Vários eventos adversos ocorreram mais no grupo placebo. Por exemplo, a inflamação de vias aéreas (não citada na Nota) ocorreu em 14 pacientes (46,7%) do grupo placebo e em 6 (20%) no grupo do femproporex. Com exceção dos eventos adversos relacionados à própria ação catecolaminérgica do medicamento, as outras reações foram fortuitas, e provavelmente não relacionadas ao uso do medicamento, porque não foram mencionadas nos trabalhos posteriores. Os efeitos colaterais mais frequentemente descritos são boca seca, insônia, irritabilidade, euforia e taquicardia. Estes efeitos parecem ser atenuados com a continuidade do tratamento. O próprio autor afirma que o uso da medicação foi seguro.

**Nota Técnica pág. 29**

“O femproporex promove alterações neurológicas, inclusive comportamentais e cardiovasculares, variando de arritmia cardíaca até colapso cardiovascular. As principais causas de morte são hipertermia maligna, insuficiência hepática aguda, hiponatremia e acidente vascular cerebral (Mariz 2004)”.

COMENTÁRIOS: Esta citação das págs. 41 e 42 do artigo original da Revista Brasileira de Toxicologia, 17(1) 2004 (Mariz SR), refere-se à intoxicação aguda por anfetamínicos, e não ao femproporex.”

Na mesma página, terceiro parágrafo:

“existem relatos de morte com o uso de apenas 1,5mg/kg”.

COMENTÁRIOS: Os relatos de morte são pelo uso de anfetaminas e não pelo femproporex. Diz no artigo original: “A toxicidade de anfetamínicos é extremamente variável. Apesar da dose letal média (DL50) de **anfetamina** ser de 20 a 65mg/kg, existem relatos de morte com o uso de apenas 1,5mg/kg”.

**O quarto parágrafo da pág 29 é cópia literal de parte do artigo do Mariz, deveria estar entre aspas.**

Ainda nesta página:

“**Em humanos, além da midríase nas primeiras quatro horas após a dose, observou-se estimulação simpática e no sistema nervoso central**”, citando Mariz (novamente).

COMENTÁRIOS: No artigo original, esta informação não tem citação bibliográfica e refere-se à intoxicação aguda do uso de anfetaminas e não especificamente do femproporex.

**Nota Técnica pág. 30**

“Sinônimo de N-2-Cianoetilanfetamina (Martindale 2010), tem sido associado com hipertensão pulmonar primária (SIMONNEAU ET al., 1998 apud BELL ET al., 2001 p 652...”

COMENTÁRIOS: Não existe descrição de hipertensão pulmonar primária com o uso de femproporex. **Os casos descritos e citados na Nota Técnica (Simonneau et al, em 1998) foram com o uso de derivados da fenfluramina.** O título do trabalho é *Primary pulmonary hypertension associated with the use of fenfluramine derivatives*, publicado na revista CHEST em 1998. Portanto a citação foi indevida, e provavelmente o artigo original nem foi lido, porque foi feita citação da citação.

Ainda nesta página:

*Escleroderma (SILMAN; HOCHBERG, 1996 apud BELL at al., 2001 p 652) também foi citado com o uso de femproporex.*

COMENTÁRIO: Novamente os autores da Nota Técnica não leram o artigo original, limitando-se a citar a citação da citação. No artigo original, pág. 743, os autores comentam que existem apenas 6 casos de escleroderma descritos em pacientes que fizeram uso de anorexígenos, sendo que mais de um medicamento estava implicado na maioria dos casos analisados, (dexfenfluramina, fenfluramina, dietilpropiona, femproporex, mazindol, metaqualone e fenmetrazina). Não há relação de causa e efeito

determinada. A incidência não é diferente da população em geral. E o mecanismo catecolaminérgico não está implicado no aparecimento do escleroderma.

#### **Nota Técnica pág. 31**

*“Síndrome de abstinência e dependência também são esperados para o femproporex”.*

COMENTÁRIOS: De acordo com um dos autores citados, (MARIZ, 2004), em relação à avaliação do potencial de reforço do femproporex em humanos, não existem trabalhos específicos. **“Estudos cinéticos apresentam relatos de ausência de efeitos subjetivos ou estimulantes significativos dentro de um padrão de uso terapêutico. Os relatos de síndrome de abstinência e dependência foram raros”.** (comentário do autor, no artigo original)

#### **Nota Técnica pág. 31**

*Sabe-se que parte da dose administrada do femproporex é convertida a anfetamina e que as anfetaminas podem induzir efeitos dismórficos em animais, sendo que seu uso em humanos está associado a malformações cardíacas, atresia biliar, aumento do risco de fenda do palato, anencefalia, microcefalia, retardo mental e baixo peso ao nascer (MOREIRA; FARIA; MOREIRA 2005).*

COMENTÁRIOS: Não existem publicações com descrições de malformação de fetos humanos de mães que usaram femproporex. **Novamente existe a interpretação totalmente equivocada de estudos clínicos.**

A referência citada acima se refere a um estudo experimental em ratos.

Filhos de ratas submetidas à gavagem com 15mg/kg de femproporex durante a gestação mostraram comportamento estereotipado na adolescência e na idade adulta. Este estudo é discutido na pág. 32 da nota técnica.

No outro estudo também citado, na pag. 32, (MOREIRA e cols, 2005), dos mesmos autores, com objetivos de determinar a teratogenicidade e a toxicidade da exposição fetal ao femproporex, as conclusões foram: **“The present results indicate that femproporex, in the dose and exposure periods tested, appears to exhibit a low maternal toxicity and teratogenic potential in mice”.** *Human & Experimental Toxicology (2005) 24, 397-402.*

#### **Nota Técnica pág. 32**

Ações Regulatórias Internacionais:

COMENTÁRIO: Está disponível para a venda no Brasil, México e Chile.

Dados de notificação:

COMENTÁRIOS: Em relação às notificações de reações adversas, mencionadas no item i, não se sabe em que período estas notificações foram feitas. Considerando que é um dos anorexígenos mais vendidos no Brasil, (dados da ANVISA, 2009) e o tempo de comercialização, o número de reações adversas é pequeno.

Provavelmente, a notificação de eventos adversos tem relação direta com o uso ilícito da medicação, associado ou não ao consumo de outras substâncias psicoativas.

**Nota Técnica pág. 32 e 33**

Em relação ao item j. – Conclusão

**COMENTÁRIOS:** Os autores repetem, nas conclusões, as justificativas em relação aos efeitos adversos, que já discutimos anteriormente e não se sustentam.

E como está citado no relatório, pag. 32: **“as reações adversas esperadas não são consideradas graves e são relativas aos efeitos do medicamento no SNC”**.

Não existe embasamento científico que relacione a presença de vulvovaginite, herpes e artralgia, ou mesmo esclerodermia com o uso regular de femproporex.

Não há relatos de crises de abstinência nos estudos que avaliaram o uso de femproporex no tratamento de obesidade.

Como discutido anteriormente: o femproporex não está associado à hipertensão pulmonar. A descrição do escleroderma foi casual. São raros os casos de psicose.

Estudos clínicos com padrão exigido para o registro de medicamentos NOVOS, não foram necessários na época do início da comercialização do medicamento.

**3) MAZINDOL****Nota Técnica pág. 35 - Eficácia**

*“No processo do medicamento de referência do fármaco mazindol, não há dados de estudos clínicos conduzidos com o medicamento com qualidade para avaliação da sua eficácia”*.

**COMENTÁRIOS:** Na ocasião de seu registro pela ANVISA, o Mazindol atendia às exigências regulatórias da época. No documento apresentado pela ANVISA, ressalta-se a inexistência de estudos fase III, exigidos pela RDC 136 de 20 de maio de 2003.

**Nota Técnica págs. 35-36**

*Meta-análise publicada em 2002 (HADDOCK, 2002), avaliou 28 estudos conduzidos com mazindol. Embora se trate de uma meta-análise, suas limitações (ausência de referência a quais estudos foram selecionados e incluídos, ausência de valor de IC para os dados calculados) não possibilitaram afirmar que tal resultado seja significativo...*

**COMENTÁRIOS:** Todos os estudos incluídos estão referenciados no anexo 1 e os intervalos de confiança estão representados na figura 1 do artigo original. Não é um estudo desenhado para avaliar a eficácia do mazindol *per se*, e sim no contexto geral, quando comparado com outros medicamentos.

Ainda na pág. 36:

*“A revisão de 2003 (HALPERN 2003), apresentou tabela com estudos realizados com mazindol de no mínimo 10 semanas de duração, mas não analisou os resultados ou delineamento de tais estudos.”*

**COMENTÁRIOS:** A revisão de Halpern, em 2003, é uma atualização sobre medicamentos antiobesidade, mostra os resultados de cada estudo, não é metanálise. Cada estudo deve ser analisado isoladamente em relação aos resultados.

Ainda na pág. 36:

*“Tais estudos foram validados pela GESEF. Nenhum deles foi considerado adequado para avaliação da eficácia.....”*

**COMENTÁRIO:** A GESEF não pode aplicar aos estudos analisados os critérios atuais (2003).

**Ainda na pág 36:**

O segundo, o terceiro e o quarto parágrafos, com exceção das referências, são cópias das págs. 13 e 14 do relatório (com relação à anfepramona), incluindo a data errada da referência (Artenburn 2001 e não 2011) e o nome do medicamento ( anfepramona, ao invés de mazindol).

**Ainda na pág. 36:**

COMENTÁRIO: No estudo publicado por Artenburn, a perda de peso com mazindol foi estatisticamente significativa (6,4kg VS 2,6kg).

Ainda na pág. 36:

*“A perda de peso não foi mantida após o término do tratamento (ARTENBURN, 2001)”.*

COMENTÁRIOS: Espera-se que, se o tratamento for interrompido, o indivíduo volte a ganhar peso, porque o medicamento antiobesidade (seja ele qual for) só age enquanto estiver sendo utilizado, como ocorre com o uso de outros fármacos como os anti-hipertensivos, antidiabéticos etc.

Págs. 36 e 37 - em relação à revisão de Bray e Greenway:

COMENTÁRIOS: O trabalho de revisão de Bray e Greenway em 1999 demonstrou que **os critérios do FDA e do EMEA atuais não podem ser aplicados para avaliar eficácia da grande maioria das medicações antiobesidade existentes no mercado.** É óbvio que os estudos analisados também não são satisfatórios para os critérios atuais do GESEF.

E, nesta revisão narrativa, foram incluídos 13 estudos duplos-cegos, com duração de no mínimo oito semanas, realizados entre 1972 e 1994. Em relação ao peso inicial, os indivíduos em uso do mazindol perderam de 2,2 a 10,7% a mais do que o grupo placebo com IC95% 0,5 a 13,8Kg.

**Nota Técnica pág. 37**

*“Não foram encontrados, na literatura, estudos de fase III comprobatórios da eficácia de mazindol no tratamento da obesidade”.*

COMENTÁRIOS:

Não vão mesmo ser encontrados, porque na época do seu registro, tais estudos não eram necessários.

**Nota Técnica pág. 38**

COMENTÁRIOS: Em relação citação da referência da SBEM 2006, acessada em 09 de fevereiro de 2011: esta fonte está desatualizada.

A referência a ser consultada é a de 2011: “Obesidade e Sobrepeso: Atualização do Tratamento Medicamentoso”.

**Nota Técnica pág. 38**

*“Foi descrito, em 2000, casos de hipertensão pulmonar associado a mazindol em uso por mais de dozes meses (HAGIWARA ET al.,2000)”.*

COMENTÁRIOS: Existe apenas um relato na literatura médica de associação de Mazindol e HAP (que é a citação feita pelo relatório, HAGIWARA ET al, 2000), cujo título da descrição é: *Delayed onset of pulmonary hypertension associated with an appetite suppressant, mazindol: a case report.* Neste relato, uma paciente que havia tomado mazindol 1 ano antes, por 10 semanas, desenvolveu HAP. A causalidade desta associação é bastante questionável, uma vez que a paciente havia feito uso da

medicação 1 ano antes. **Sabe-se que a obesidade por si é fator de risco para HAP. Não existiu nenhum outro relato na literatura médica desta associação.**

#### **Nota Técnica pág. 38**

*“Devido à semelhança com os antidepressivos tricíclicos, o mazindol pode causar depressão primária severa e indução da fase maníaca. Isso rapidamente induz a alterações de humor, que variam entre depressão e mania em pacientes bipolares e depressão em pacientes unipolares (RIHMER et al., 1984)”.*

COMENTÁRIOS: Rihmer et al, descreveram apenas 2 casos de depressão associados ao uso de mazindol. Não é efeito colateral frequente.

Existe apenas um relato de caso de psicose em paciente que fez uso de mazindol (Anon 1980). Vale ressaltar que este paciente, de 50 anos, tinha história prévia de psicose após uso de fenfluramina, portanto um paciente com contraindicação para iniciar a terapia com mazindol.

O mazindol produz leve elevação de humor, não sendo considerado efeito adverso sério (PARKES and SCHACHTER 1979). Nenhum relato de euforia foi reportado com o uso do fármaco.

#### **Nota Técnica pág. 39**

*“Em pacientes severamente obesos existe aumento significativa da sensibilidade à insulina após 12 semanas de uso. Pode causar hiperinsulinemia que pode levar a tolerância à glicose”.*

COMENTÁRIOS: Os técnicos da ANVISA consideraram este efeito como deletério, no item de efeitos adversos da droga.

Tal ação, aumento da sensibilidade insulínica, demonstrada através de um método padrão ouro – clamp euglicêmico hiperinsulinêmico – corrobora que este medicamento é muito útil no manejo de pacientes com alto risco de desenvolver Diabetes tipo 2.

Ainda na pág. 39:

*“Seus efeitos terapêuticos são reduzidos após poucas semanas de tratamento, devido à tolerância ao medicamento”.*

COMENTÁRIO: Não existem evidências científicas que mostrem desenvolvimento de tolerância ao medicamento, nos trabalhos avaliados.

#### **Nota Técnica pág. 40 - Ações Regulatórias Internacionais**

COMENTÁRIO: O mazindol está disponível no Canadá, Japão e vários países da América Latina.

#### **Pág 40 - conclusão:**

***“O mazindol reduz peso a curto prazo, porém não existem dados significantes sobre mudança da morbidade e mortalidade relacionada com complicações das doenças associadas à obesidade o que compromete sua eficácia”.***

COMENTÁRIOS: Estudos com uso de mazindol por 12 meses demonstraram diminuição da pressão arterial sistólica, da glicemia, do colesterol total e dos triglicérides durante o tratamento. Em um estudo com mulheres em uso de mazindol, após dieta com baixíssimas calorias, houve melhora da sensibilidade à insulina.

E, nos estudos avaliados, não houve risco de reações adversas graves, e o risco de abandono da terapêutica é a metade do risco quando o placebo é utilizado.

#### 4) Sibutramina

##### Nota Técnica pág. 43

“Após a publicação do estudo (SCOUT), o FDA determinou o cancelamento do registro da sibutramina em setembro de 2010”.

**COMENTÁRIOS:** Na votação sobre o cancelamento houve empate entre os votantes, 7 a 7. O único laboratório que produzia o medicamento resolveu retirá-lo do mercado.

Ainda na pág.43:

“Este estudo denominado SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes) durou 6 anos e foi um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, em aproximadamente 10.000 pacientes com obesidade associada a doenças cardiovasculares e pacientes com diabetes do tipo 2 com sobrepeso ou obesidade, associada a fatores de risco para doenças cardiovasculares”

**COMENTÁRIOS:** O parágrafo que explica o estudo SCOUT omite dados. O relatório não menciona a faixa etária, descreve mal os grupos de pacientes e o objetivo primário está errado.

Trecho retirado das /diretrizes:

O estudo SCOUT (**Sibutramine Cardiovascular Morbidity/Mortality Outcomes in Overweight or Obese Subjects at Risk of a Cardiovascular Event**) incluiu mais de 10.000 pacientes com sobrepeso ou obesidade, com idade média de 63 anos (55-69 anos), com IMC médio de 33,7 kg/m<sup>2</sup> nos homens e 35,7 kg/m<sup>2</sup> nas mulheres, seguidos por 3,4 anos (2,1 – 4,7 anos), divididos em três grupos, de acordo com história de doença cardiovascular, sem evento agudo recente (DCV); diabetes tipo 2 (DM2) e diabetes tipo 2 já com fator de risco cardiovascular adicional (DM2 com DVC). Os pacientes foram alocados, aleatoriamente, para receber placebo ou sibutramina, além dos cuidados não farmacológicos habituais.

Ainda na pág. 43:

“O objetivo do SCOUT foi avaliar os benefícios potenciais na perda e manutenção do peso, na inclusão de programa de tratamento de novo estilo de vida em pacientes obesos com alto risco para eventos cardiovasculares.”

**COMENTÁRIOS:** O objetivo primário do estudo **não foi a perda de peso**. O objetivo primário para o Estudo M01-392 (SCOUT) foi a análise do tempo para o evento do composto de eventos resultantes primários (POE): IM não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, parada cardíaca com reanimação e morte CV (incluindo eventos de IM e acidente vascular cerebral fatais).

##### Nota Técnica pág. 44

“Podemos concluir assim, que a efetividade da sibutramina ficou em cerca de 30% dos usuários. Mesmo entre estes pacientes, os benefícios cardiovasculares foram limitados e o medicamento não foi efetivo em cerca de 70% dos tratamentos. Entretanto, para todos os pacientes ocorreu aumento de eventos cardiovasculares de 16%”.

**COMENTÁRIOS:** Apesar de não ser objetivo do estudo a perda de peso, no período de *lead in* de 6 semanas houve uma redução média de 2,6kg em todo grupo. Depois, no período de um ano houve uma perda acrescida de 1,7kg no grupo sibutramina e aumento de 0,7kg no grupo placebo. O raciocínio de eficácia de 30% não se aplica. Não

foi para TODOS os pacientes que ocorreu aumento de eventos CDV de 16%. Na média houve 11,6% de eventos CV novos no grupo sibutramina e 10% no grupo placebo. Com a avaliação cuidadosa se observa que o aumento de eventos ocorreu nos pacientes com doença aterosclerótica manifesta. O mesmo aumento não ocorreu nos pacientes com diabetes e um fator de risco.

A pressão arterial, apesar de discretamente superior do que no grupo placebo, se manteve abaixo dos valores basais, durante todo o estudo. (mencionado na pág. 43 da Nota)

#### **Nota Técnica pág. 46**

**COMENTÁRIOS:** A metanálise de Padwall, 2003, citada no documento, mostra com clareza que a sibutramina é eficaz na redução do peso, em relação ao placebo. Os três estudos que entraram nesta metanálise e foram mencionados neste relatório (estudo número 2, pg. 52; estudo número 3, pg. 54; estudo número 5, pg. 58) são comentados a seguir.

Quando analisados os estudos isoladamente observamos que:

#### **1. Em relação a perda de peso:**

No estudo de McMahon, publicado em 2000 (cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança da sibutramina em indivíduos com hipertensão arterial), a perda de peso foi significativamente maior no grupo com sibutramina do que no grupo placebo (-4.4 kg versus -0.5 kg). Entre os pacientes recebendo sibutramina, 40.1% perderam 5 % ou mais do peso corporal, e 13.4% perderam mais do que 10% do peso corporal.

No estudo feito por SMITH em 2001, **como consta no relatório, pág. 55**, houve redução significativa de peso nos grupos que usaram sibutramina em relação ao grupo placebo: -1,6kg (placebo), -4,4kg (10mg sibutramina) e -6,4kg (15mg de sibutramina). Convém ressaltar ainda que apenas 20% do grupo placebo perderam mais do que 5%. Nos grupos sibutramina, esta perda de peso ocorreu em 39% dos pacientes do grupo que usou 10mg de sibutramina e 57%, no grupo que usou 15mg de sibutramina. Somente 7% do grupo placebo perdeu mais do que 10% do peso. No entanto, 34% dos pacientes do grupo que usou 15mg de sibutramina atingiram esta meta.

O estudo 5, feito por McMahon, publicado em 2002, avaliou o uso de sibutramina em pacientes hipertensos controlados. Como nos dois estudos anteriores, também houve redução significativa de peso nos pacientes que utilizaram sibutramina quando comparados ao placebo. De acordo com a Nota Técnica *“os sujeitos tratados com sibutramina apresentaram redução, em média, de 4,5kg (4,8% do peso corporal), enquanto aqueles do grupo placebo apresentaram diminuição de 0,4kg (0,3% do peso), com  $p \leq 0,05$ . Além disso, para a análise LOFC, 62 sujeitos (42,8%) tiveram redução do peso no grupo sibutramina, comparados a 6 (8,3%) no grupo placebo; para os sujeitos que completaram o estudo, 45 (53,6%) no grupo sibutramina e 4 (11,1%) no grupo placebo atingiram esse desfecho, também com  $p \leq 0,05$ ”*.

#### **2. Em relação aos parâmetros metabólicos e desfecho cardiovascular -**

##### **Pág. 47**

*“Os dados de pressão arterial diastólica, HDL e triglicérides não foram combinados, em virtude da heterogeneidade estatística substancial entre os diferentes artigos, o que impossibilitou a análise conjunta desses dados. Não foi observado efeito estatisticamente significativo da sibutramina sobre colesterol total, LDL colesterol ou controle glicêmico.*

**COMENTÁRIOS:** Com a análise de cada estudo em particular consegue-se observar os efeitos sobre estes parâmetros. Convém ressaltar que a melhora do perfil metabólico é dependente da perda de peso e não do efeito direto do medicamento. É evidente, nestes trabalhos, que os indivíduos que perderam peso, em ambos os grupos, reduziram a glicemia, os níveis de colesterol LDL, triglicérides e de ácido úrico e houve elevação do

HDLc. Em relação à pressão arterial (dois dos trabalhos foram direcionados para indivíduos hipertensos), não houve diferença significativa em relação à pressão sistólica nos grupos estudados e as alterações na pressão diastólica; e na frequência cardíaca não foram consideradas suficientes para aumentar o risco do paciente em relação à doença coronariana.

*“Não foram encontrados dados de mortalidade ou morbidade cardiovascular”*

COMENTÁRIOS: porque os estudos analisados não foram desenhados para avaliar estes desfechos, principalmente no que diz respeito à duração do estudo (um ano). Há necessidade de estudos com uma duração muito maior para a obtenção destes dados (pg. 47 do relatório).

#### **Nota Técnica págs. 47 e 48**

Com relação à segunda metanálise citada no relatório (ARTENBURN, 2004):

*“Nos estudos de 44 a 54 semanas de duração, a diferença média de peso entre os grupos sibutramina e placebo foi de -4,45kg e não foi observada evidência estatística de heterogeneidade significativa entre os estudos. A diferença entre as proporções de sujeitos que alcançaram 5% e 10% de redução de peso para os 5 estudos, considerando-se grupo sibutramina menos grupo placebo, variou de 0,19 a 0,34 e 0,12 e 0,31, respectivamente”.*

Analisando-se cada estudo:

1. APFELBAUM, 1999 – O uso de sibutramina, por 12 meses, após dieta restritiva por 6 semanas.

Perda de peso do grupo sibutramina: -5,2kg, no grupo placebo: +0,5kg

Perda de 5%: 86% no grupo sibutramina, 55% no grupo placebo

Perda de 10%: 54% no grupo sibutramina, 23% no grupo placebo

Perda de 20%: 17% no grupo sibutramina, 3% no grupo placebo

2. WIRTH, 2001 – Objetivo foi comparar o tratamento contínuo versus o intermitente com sibutramina em pacientes obesos.

44 semanas de duração após 4 semanas de *run-in* com 15mg de sibutramina:

Perda de peso (48 semanas) do grupo sibutramina contínua: -7,9kg, do grupo sibutramina intermitente: 7,8kg e no grupo placebo: 3,8kg;

Perda de 5%: 65% no grupo sibutramina contínua, 63% no grupo sibutramina intermitente e 35% no grupo placebo;

Perda de 10%: 32% no grupo sibutramina contínua, 33% no grupo sibutramina intermitente e 13% no grupo placebo.

3. HAUNER, 2004 – 54 semanas - uso de 15mg de sibutramina ou placebo

Perda de peso do grupo sibutramina: -8,1kg, no grupo placebo: 5,1kg;

Perda de 5%: 62,6% no grupo sibutramina, 41,4% no grupo placebo;

Perda de 10%: 40,8 no grupo sibutramina, 19% no grupo placebo.

4. MaCNULTY, 2003 – 12 meses de duração, objetivo: avaliação dos efeitos de 15 ou 20 mg de sibutramina na perda de peso, controle metabólico e pressão arterial, em diabéticos com obesidade ou sobrepeso, em uso de metformina.

Perda de peso (12 meses) do grupo sibutramina 15 mg/d: -5,5kg, do grupo sibutramina 20mg: -8,0kg e no grupo placebo: -0,02kg;

Perda de 5%: 46% no grupo sibutramina 15mg, 65% no grupo sibutramina 20mg e 12% no grupo placebo;

Perda de 10%: 14% no grupo sibutramina 15mg, 27% no grupo sibutramina 20mg e 0% no grupo placebo.

5. SMITH: Já descrito anteriormente

Perda de peso: -4,4kg (10mg sibutramina) e -6,4kg (15mg de sibutramina), grupo placebo-1,6kg;

Perda de 5%: 39% no grupo sibutramina 10mg, 57% no grupo sibutramina 15mg e 20% no grupo placebo;

Perda de 10%: 10% no grupo sibutramina 10mg, 34% no grupo sibutramina 15mg e 7% no grupo placebo.

COMENTÁRIOS: Portanto, a análise criteriosa dos trabalhos em separado demonstra a perda de peso significativamente maior nos pacientes em uso de sibutramina em relação ao placebo.

#### Nota Técnica pág. 48

*“Os resultados das análises secundárias de eficácia são relatados no documento de forma geral para todos os estudos analisados. Os autores apresentam alguns parâmetros analisados a partir de alguns estudos pela grande heterogeneidade encontrada”.*

COMENTÁRIOS: Para a avaliação dos desfechos secundários é importante a análise de cada estudo em separado, porque os objetivos, os desenhos e a duração dos 44 estudos analisados neste artigo são diferentes.

#### Nota Técnica pág. 49

Referente à revisão de RUCKER, 2007, referente à metanálise feita com 10 estudos com sibutramina.

*“Os autores observaram, para os desfechos secundários, diminuição significativa do IMC, CA, triglicerídeos séricos e aumento do colesterol HDL. Alterações de variáveis glicêmicas e concentrações de LDL e colesterol total foram relatados de forma inconsistente entre os trabalhos avaliados”.*

COMENTÁRIOS: Os parâmetros não podem ser analisados em conjunto. Somente 3 dos 10 estudos avaliados foram feitos em diabéticos. Nestes estudos ficou evidente a melhora do controle glicêmico, com a redução de peso, (tanto nos grupos placebo como nos grupos sibutramina). Nenhum estudo foi feito especificamente com pacientes com hipercolesterolemia. Habitualmente o perfil dislipidêmico dos obesos é composto de hipertrigliceridemia e redução do HDL. A melhora deste perfil ficou demonstrada. Na própria Nota Técnica é citado um trabalho de McNulty de 2003, (estudo 7, pag. 61 do documento), demonstrando que os indivíduos que tomaram sibutramina tiveram reduções de glicemia, hemoglobina glicada, triglicerídeos e aumento do HDL colesterol em relação aos pacientes que receberam placebo. Vários outros estudos também demonstram estes efeitos.

Com relação à análise dos estudos mencionados na Nota Técnica - Pág. 51: Estudo 1 “... Além disso, 17% dos sujeitos alocados no grupo placebo apresentaram 20% de redução do peso, comparados a 3% dos sujeitos do grupo placebo, com  $p < 0,01$ ”.

COMENTÁRIOS: A redação correta é: Além disso, 17% dos sujeitos alocados no grupo **sibutramina** apresentaram 20% de redução do peso, comparados a 3% dos sujeitos do grupo placebo, com  $p < 0,01$ .

Pág. 52:

*“... Os autores não observaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto à pressão arterial sistêmica sistólica, porém, no mês 6, houve diferença*

estatisticamente significativa no valor da diastólica, de +1,5 ( $\pm 2,0$ ) mmHg no grupo sibutramina para -1,9( $\pm 2,2$ ) mmHg no grupo placebo ( $p < 0,05$ ).

**COMENTÁRIOS:** A redação correta é: **Os autores não observaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto à pressão arterial sistêmica sistólica no final do estudo. Apenas no mês seis houve diferença estatisticamente significativa no valor da diastólica, de +1,5 ( $\pm 2,0$ ) mmHg no grupo sibutramina para -1,9( $\pm 2,2$ ) mmHg no grupo placebo ( $p < 0,05$ ).**

É importante frisar o que foi mencionada na Nota Técnica sobre os efeitos adversos neste estudo:

**As incidências de eventos adversos foram similares em ambos os grupos. O número de sujeitos que relataram evento adverso foram 72 no grupo sibutramina e 63 no placebo. O número de eventos adversos relatados foi 331 para o grupo sibutramina e 309 para o grupo placebo.**

**COMENTÁRIOS:** Isto demonstra que eventos adversos sempre ocorrem, mesmo nos grupos placebo.

#### Estudo 2

O estudo de McMahon, publicado em 2002, teve **como objetivo avaliar a eficácia e segurança da sibutramina em indivíduos com hipertensão arterial (Não mencionado na Nota Técnica).**

Demonstra que a perda de peso foi significativamente maior no grupo de sibutramina do que no grupo placebo (-4.4 kg versus -0.5 kg). Entre os pacientes recebendo sibutramina, 40.1% perderam 5% ou mais do peso corporal, e 13.4% perderam mais do que 10% do peso corporal. Comparados com 8.7% e 4.3% dos pacientes do grupo placebo, respectivamente. Houve melhora dos parâmetros metabólicos como HDL, glicemia, triglicerídeos, e também do ácido úrico, fator de risco hoje consagrado (não mencionado no relatório apresentado pela ANVISA).

Com relação aos dados de segurança (não mencionados na Nota Técnica): não houve diferença significativa das médias da pressão arterial sistólica entre os dois grupos. A média da diferença de alteração da pressão arterial diastólica (2.0 mmHg) para pacientes recebendo sibutramina foi maior do que aquela dos pacientes recebendo placebo (-1.3 mm de HG); a frequência cardíaca foi de 4.9/min versus 0.0/min . A proporção de pacientes recebendo sibutramina com o aumento clinicamente significativo (maior que 10 mmHg) na pressão arterial (PAS ou PAD), em três visitas consecutivas, foram comparáveis com aqueles pacientes recebendo placebo.

**A maioria dos eventos adversos relatados neste trabalho é transitória e os sintomas variam de leves a moderados. Com exceção de boca seca e constipação, a taxa de incidência destes efeitos adversos foi similar de pacientes recebendo sibutramina e placebo. Oito pacientes do grupo sibutramina e um do grupo placebo foram descontinuados por problemas de hipertensão arterial. Somente dois tinham PAD maior que 100 mmHg e nenhum tinha PAD maior que 110mmHg. Os autores consideraram que o uso da sibutramina em pacientes com obesidade e hipertensão controlada é eficaz e seguro. Os aumentos de pressão arterial e de frequência cardíaca ocorreram, mas com pequeno significado clínico frente às restantes melhoras metabólicas encontradas.**

#### Estudo 3:

O terceiro estudo mencionado foi feito por SMITH em 2001. Os objetivos do estudo foram avaliar a redução de peso com sibutramina, percentagem de perda de 5 e 10% do peso e a presença de eventos adversos.

Pág. 54:

...Os sujeitos deveriam ter frequência cardíaca, sentados, de 100 batimentos por minuto ou menor; e uma pressão arterial sistêmica sistólica, sentados, de 100 mmHg ou menor.”

COMENTÁRIOS: A redação correta é: Os sujeitos deveriam ter, sentados, frequência cardíaca  $\leq 100$  batimentos por minuto e uma pressão arterial sistêmica **Diastólica**  $\leq 100$  mmHg.

Como consta no relatório da pág. 55, houve redução significativa de peso nos grupos que usaram sibutramina em relação ao grupo placebo: -1,6kg (placebo), -4,4kg (10mg sibutramina) e -6,4kg (15mg de sibutramina).

Convém ressaltar que apenas 20% do grupo placebo perdeu mais do que 5%. Nos grupos sibutramina, esta perda de peso ocorreu em 39% dos pacientes do grupo que usou 10mg de sibutramina e 57%, no grupo que usou 15mg de sibutramina. Somente 7% do grupo placebo perdeu mais do que 10% do peso. Ao passo que 34% dos pacientes do grupo que usou 15mg de sibutramina atingiram esta meta.

A presença de efeitos adversos foi semelhante nos dois grupos, com exceção de boca seca, que ocorreu em maior percentual do que no grupo que tomou sibutramina, como observado no relatório apresentado pela ANVISA.

**Ocorreram oito eventos considerados sérios, quatro no grupo placebo, e dois em cada grupo sibutramina, sendo que apenas 2 foram considerados relacionados ao uso da medicação: arritmia e crise convulsiva no paciente com história de epilepsia. Não houve diferença nas médias de pressão sistólica nos dois grupos.** Houve uma diferença estatisticamente significativa nas médias de pressão diastólica (-0.9 grupo placebo + 1.6 grupo sibutramina 10 + 0.1 grupo sibutramina 15). Também houve diferença no aumento dos batimentos cardíacos do grupo placebo em relação aos grupos sibutramina. **As alterações na pressão diastólica e na frequência cardíaca não foram consideradas pelos autores suficientes para aumentar o risco do paciente em relação à doença coronariana.**

Portanto, de acordo com os objetivos do estudo os pacientes em sibutramina reduziram o peso em relação ao grupo placebo, sendo a droga segura e bem tolerada.

“... Quanto a outros parâmetros avaliados, somente a redução dos níveis de ácido úrico foi significativamente maior nos grupos tratados com sibutramina em comparação ao placebo, o que foi associado ao perfil da doença”.

COMENTÁRIOS: Aos seis meses de tratamento, houve uma diferença significativa nos níveis de ácido úrico, triglicerídeos e colesterol, quando comparados ao placebo.

No final do tratamento, os indivíduos que perderam mais do que 10% do peso também mostraram redução do colesterol, **triglicerídeos e ácido úrico (fato não mencionado no relatório).**

Estudo 4:

Comentado anteriormente

Estudo 5:

O estudo 5, feito por McMahon, publicado em 2002, também avaliou o uso de sibutramina em pacientes hipertensos controlados. (Objetivo não relatado na Nota Técnica)

Como nos estudos anteriores, também houve redução significativa de peso nos pacientes que utilizaram sibutramina quando comparados ao placebo. Também não houve alteração significativa no aumento da pressão arterial sistólica e as alterações da pressão arterial diastólica e da frequência cardíaca, apesar de estatisticamente diferentes, não apresentaram significância clínica, porque a variação ocorreu dentro dos parâmetros considerados aceitáveis para a inclusão no estudo. A hipertensão permaneceu controlada durante as 52 semanas do estudo em ambos os grupos de

tratamento. Também neste estudo, se observou o aumento dos níveis de HDL e redução dos níveis de triglicérides e LDL e, bem como de glicemia e ácido úrico (**os dos últimos parâmetros não mencionados no relatório da ANVISA**). Em ambos os grupos que perderam peso, também houve redução de glicemia e de ácido úrico.

A taxa de retirada devido à hipertensão foi semelhante nos dois grupos avaliados.

A natureza, frequência e severidade dos eventos adversos não foram estatisticamente diferentes nos dois grupos. A maioria dos efeitos adversos foi de leve a moderada, sendo a cefaleia e a boca seca mais frequentes no grupo da sibutramina. Os eventos adversos sérios foram relatados por 6.2% dos pacientes do grupo sibutramina, e 6.8% no grupo placebo. Em nenhum deles foi considerado relacionado ao tratamento. Mortes não foram relatadas neste estudo. **Os resultados deste estudo confirmam a eficácia e segurança do tratamento com sibutramina em pacientes com hipertensão arterial controlada por bloqueadores do canal de cálcio.**

Estudo 6:

Já mencionado anteriormente, comprova a eficácia do tratamento com sibutramina.

Estudo 7:

Feito por MCNULTY, publicado em 2003 com os objetivos de avaliar os efeitos da sibutramina ( 15 ou 20 mg) na perda de peso, controle metabólico e pressão arterial sistêmica em **diabéticos** com obesidade ou sobrepeso, em uso de metformina.

A redução de peso com sibutramina em relação ao placebo é bem clara (discutida anteriormente).

#### **Relatório pág. 63 (ainda no estudo 7)**

*“Não foram observadas alterações significativas entre as concentrações de HbA1C nos três grupos, assim como ocorreu para a glicemia de jejum. Não se observaram alterações também, nos níveis de colesterol total ou de LDL, porém os níveis de HDL aumentaram levemente, mas significativamente, em 3,8mg/dL nos grupos tratados com sibutramina. Os níveis de triglicérides não sofreram modificações nos grupos placebo ou sibutramina 15mg, mas sofreram diminuição significativa em 17,7mg/dL do grupo sibutramina 20mg”.*

COMENTÁRIOS: Houve, sim, a redução dos níveis de hemoglobina glicada, glicemia e do perfil lipídico nos pacientes que perderam peso, independente do grupo estudado. Portanto, houve correlação significativa das melhoras metabólicas com a redução de peso, sendo mais evidentes quando a perda de peso foi maior que 10%, resultado só encontrado com o uso de sibutramina.

A dose de metformina foi reduzida em 11 pacientes em uso de sibutramina e em apenas 1 do grupo placebo.

A pressão arterial aumentou discretamente em todos os grupos (inclusive no grupo placebo), mas mantendo-se dentro dos parâmetros normais.

Estudo 8:

Estudo de SANCHES-REYEZ, 2004, cujo objetivo foi de avaliar o efeito do uso da sibutramina no peso e controle glicêmico em diabéticos com sobrepeso ou obesidade, em tratamento com glibenclamida.

Houve redução significativa do peso, IMC e cintura no grupo sibutramina quando comparado com placebo.

**Em ambos os grupos, quando houve redução do peso houve também redução da pressão arterial.**

Em relação à redução da hemoglobina glicada, está na Nota Técnica:

“Para os meses 6 e 12, a diferença entre os grupos sibutramina exibiu  $p < 0,05$ , mas os valores das diferenças ou intervalos de confiança não foram relatados”

COMENTÁRIOS: Como em outras ocasiões já mencionadas, quando o fato é inquestionável, os autores da Nota Técnica usam o artefato da análise estatística não estar completa.

Houve aumento de colesterol total e LDLc no grupo placebo (porque perderam < 5% ou até ganharam peso).

#### Estudo 9:

Em relação à qualidade de vida relacionada à saúde, os autores da Nota Técnica mencionam na pág. 65, estudo 9 (Kaukua, 2004), que houve uma redução de peso significativa do grupo de diabéticos que utilizou sibutramina, em relação ao grupo placebo.

Os autores da Nota Técnica concluem “*que não houve diferença significativa em relação a qualidade de vida os scores em relação a qualidade de vida, funcionalidade física e alteração do estado de saúde melhoraram em ambos os grupos sem diferenças significativas entre eles*” .

COMENTÁRIOS: Avaliando-se cuidadosamente o estudo, podemos concluir que os scores de qualidade de vida melhoraram nos pacientes que perderam peso nos dois grupos, quando comparados aos que não perderam peso. Da mesma forma que a percepção da melhora da saúde foi inversamente proporcional à redução da hemoglobina glicada. A sibutramina *per se* não melhora a qualidade de vida, o que melhora a qualidade de vida é a redução do peso, independente do tipo de tratamento. Este trabalho também mostra que não é a magnitude da perda de peso que influencia na qualidade de vida. Modestas modificações do peso melhoram a habilidade física (caminhar, subir escadas etc) e também a qualidade de vida de forma geral. Os autores concluem que os pacientes melhoraram a qualidade de vida com a perda de peso.

#### Estudo 10:

Publicado em 2005 (MATHUS-VLIEGEN), tinha como objetivo avaliar a manutenção da perda de peso com sibutramina ou placebo após a redução de peso induzida por uma dieta de baixíssimas calorias.

COMENTÁRIOS: O autor demonstra, de forma clara, que a perda de peso obtida com tal dieta foi eficazmente mantida quando a sibutramina foi acrescentada ao programa de tratamento.

Também neste estudo, a recuperação do peso foi menor no grupo de sibutramina do que no grupo tratado com placebo (ver pág. 68 do documento).

E fica demonstrado que os indivíduos que perderam peso, **independente do grupo**, melhoraram o perfil metabólico.

Este trabalho é importante em relação à avaliação de eventos adversos. Em dois anos de acompanhamento, **foram relatados 662 efeitos adversos em 83% dos pacientes. No entanto, o número de eventos não foi diferente entre os grupos.** Eventos adversos sérios ocorreram em 9 pacientes (10%) no grupo de sibutramina e 14 pacientes (15%) no grupo placebo. A maioria dos eventos não estava relacionada ao uso da medicação. O evento adverso mais sério (câncer de pulmão) ocorreu em um paciente do grupo placebo. Não foi observada alteração dos níveis tensionais nos dois grupos.

#### Estudo 11:

COMENTÁRIOS: A perda de peso sustentada é claramente demonstrada pelo trabalho publicado em 2000 (JAMES 2000), também citado pelos senhores, na pág. 48 e na pág. 68 (estudo 11). Este trabalho, cujo título é *Effect of Sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized Trial*, demonstra com clareza que o uso por tempo prolongado de sibutramina auxilia na manutenção do peso perdido. Neste estudo nos primeiros seis meses, todos os pacientes utilizaram 10mg de sibutramina ao dia além das medidas não farmacológicas. Os 467 pacientes que tinham perdido peso suficiente –

perda de peso >5% (**os bons respondedores**) foram randomizados para sibutramina (352) e para placebo (115) durante mais 18 meses (fase de manutenção). Completaram o estudo 204 pacientes do grupo sibutramina, e 57 no grupo placebo.

**Após dois anos de tratamento, 43% do grupo sibutramina mantiveram 80% mais da redução do peso original, enquanto apenas 16% dos indivíduos do grupo placebo tiveram este desfecho.**

**No grupo sibutramina, 69% mantiveram pelo menos 5% da redução de peso após 18 meses. 46% mantiveram a redução de 10% e 27% dos pacientes mantiveram a redução do peso inicial total.** Houve redução substancial nos níveis de triglicerídeos, VLDL colesterol e de ácido úrico e o aumento do HDL colesterol. Essas alterações foram mantidas por até dois anos e foram proporcionais à perda de peso. Dos 51 pacientes hipertensos no estudo, 31 foram randomizados para sibutramina, e 20 para o placebo, por 2 anos, sendo retirados do estudo um de cada grupo. A terapia dos pacientes hipertensos manteve-se estável, com exceção de quatro pacientes no grupo sibutramina. Dois necessitaram mais terapia, e dois menos.

*“Nenhum dos estudos realizados com a sibutramina for desenhado para investigar os efeitos da terapia sobre mortalidade ou desfechos cardiovasculares”.*

**COMENTÁRIOS:** Os estudos para avaliar desfechos cardiovasculares devem ter duração de muito mais que 2 anos. Nem com estatinas e anti-hipertensivos estes dados são exigidos.

#### **Nota Técnica pág. 70**

*Foi consenso entre os diferentes autores que há uma escassez de ensaios clínicos randomizados, controlados, com períodos de acompanhamento maiores que um ano, para agentes antiobesidade.*

**COMENTÁRIOS:** Este comentário foi feito nas primeiras metanálises. No próprio documento, os autores da Nota Técnica descrevem pelo menos 11 estudos com duração de um ou mais anos.

#### **Nota Técnica pág. 71**

Os autores da Nota Técnica afirmam que *“há estudos na literatura que corroboram com a eficácia da utilização da sibutramina para tratamento da obesidade a longo prazo.”*

**Comentários: Concordamos com esta afirmação.**

Nota Técnica pág. 71 - Reações adversas

**COMENTÁRIOS:** Foram citados efeitos adversos sem a fonte de referência, com repetição de eventos (hipertensão, aumento de pressão), e eventos que são raríssimos e com mesma prevalência, que ocorrem no grupo placebo, como: artralguas, sinusite, dor lombar, rinite, faringite etc. Na maioria são relatos pós marketing sem relação causa-efeito com o uso da medicação.

#### **Nota Técnica pág. 72, último parágrafo**

*“Florentin, Liberopoulos e Elisaf(2008) descrevem efeitos cardiovasculares da sibutramina e diversos outros, tais como efeitos psiquiátricos e hepatotoxicidade. Este último efeito também foi citado por Chounta e colaboradores”.*

**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”.

E na pág. 383: “There is **only one report** of sibutramine-induced injury in the literature”. É o caso citado por Chounta e colaboradores, citado na pág 72. Portanto, as duas referências são sobre a mesma paciente.

**Os autores ainda ressaltam que a perda de peso induzida pelo medicamento melhora a função hepática de pacientes com esteatose.**

**Nota Técnica pág. 73 :** “...Além disso, o uso da sibutramina foi associado à depressão e mania, incluindo ideação e tentativa de suicídio”. (AUST ADV DRUG REACTIONS BULL, 2006, MEHTA, 2009; KLASCO, 2010 apud CEBRIM, 2010).

COMENTÁRIOS: As duas primeiras referências não foram localizadas na lista de referências da Nota Técnica e a terceira é citação da citação.

Estas afirmações da pág. 73 contrastam com as encontradas por Floretin et al, citado acima. Com relação aos efeitos neuropsiquiátricos, os autores mencionam: “There are sporadic reports in the literature linking sibutramine use to psychiatric disorders”. E os poucos casos descritos ocorreram em pacientes com histórico psiquiátrico (contra-indicação para o uso da medicação).

E de acordo com este trabalho, **a sibutramina não está contraindicada em pacientes com hipertensão controlada**, desde que o paciente seja avaliado periodicamente durante o seu uso.

**Nota Técnica pág. 73: Nesta página os autores da NT sugerem 5 ponderações antes de se prescrever a sibutramina:**

“Com base nas evidências disponíveis, Padwal et al (2009) (apud CEBRIM, 2010) sugerem as seguintes ponderações antes de prescrever a sibutramina”.

COMENTÁRIOS: Padwell e colaboradores não sugerem nada no seu artigo original, fizeram metanálises de estudos, até então publicados, sobre sibutramina e orlistate. Todas as afirmações abaixo estão relacionadas **aos dois** medicamentos e não somente à sibutramina, portanto, se fossem verdadeiras, o orlistate também deveria ser retirado do mercado.

1. “A evidência disponível sobre segurança e eficácia ainda é limitada”.

**“Os autores da Nota Técnica citam um estudo citado por outra publicação. E a primeira afirmação acima foi traduzida erradamente: Pág. 1443 do periódico *International Journal of Obesity*, 2003, volume 27: “... In summary, studies evaluating the long-term efficacy of antiobesity pharmacotherapy are limited to orlistat and sibutramine...”**

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.*”

COMENTÁRIOS: A metanálise foi feita com estudos feitos com sibutramina e com orlistate. Ele comenta que ambos medicamentos parecem ter eficácia modesta na promoção e manutenção da perda de peso (Orlistate 2,7kg e a sibutramina 4,3kg a mais que o placebo). **No entanto, comentam que estudos anteriores já provaram que mesmo reduções modestas de peso, são benéficas, particularmente em indivíduos de alto risco como aqueles com intolerância à glicose.** Com relação aos efeitos

adversos, os autores apontam as contraindicações (já bem conhecidas) e comentam que há necessidade de acompanhamento dos pacientes para avaliação dos efeitos 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...*

COMENTÁRIOS: Os autores (Padwell et al) na pág. 1444 afirmam que: a redução de peso de 5 a 10% está associada a melhoras da pressão arterial, parâmetros glicêmicos e lipídicos. No entanto, reduções de 0,8 a 5,6kg nos estudos intervencionistas (braço de intervenção) foi ainda mais modesto, porém com resultados satisfatórios para redução de comorbidades. ***“ These data suggest that small amounts of weight loss in this high-risk population are associated with significant reduction in the incidence of diabetes”....***

4. *“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 comorbidade neste prazo.”*

COMENTÁRIOS: Novamente o entendimento do artigo está prejudicado. Vejamos o que diz o mesmo:

***“ a minority of patients (12-15%) do achieve 10% or greater weight loss, although it is difficult to predict which patients will respond to this extent without a therapeutic trial. “Responders may be identified after a few months of therapy because near-maximal weight loss achieved by 6 months in most trials”***

Portanto, os autores afirmam que poucos conseguem atingir perda maior que 10%, independente do tipo de tratamento. Seja com sibutramina, como com orlistate. E constatam uma realidade: a redução de peso é limitada, porém suficiente para a redução da morbidade. E outra realidade: que a maior perda de peso ocorre aos 6 meses, após este período, a manutenção do medicamento fará a sustentação da perda de peso adquirida até então. Não comentam sobre interrupção de tratamento. Os 3 trabalhos sobre sibutramina citados nesta revisão, da mesma forma que os posteriores, mostram que os pacientes que perdem 10% ou mais de peso são o dobro nos grupos sibutramina do que nos grupos placebo.

5. *O tratamento com sibutramina deve ser usado apenas em conjunto com mudanças de estilo de vida.*

COMENTÁRIOS: O que os autores afirmam é que a prevenção da obesidade nas pessoas que não são obesas e o manejo de medidas não farmacológicas naqueles que tem a doença são os pilares do tratamento. E que a terapia medicamentosa deve ser considerada em base individual, principalmente naqueles indivíduos com obesidade importante e comorbidades.

#### **Nota Técnica pág. 74**

f. Contraindicações para o uso da sibutramina:  
- uso prolongado (acima de 1 ano)

COMENTÁRIO: Os autores (NT) se contradizem porque, na pág.71, afirmam que o uso é seguro pelo menos por dois anos.

- Pacientes com DM tipo 2 com sobrepeso ou obesidade e associada a mais um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

**COMENTÁRIOS:** Os estudos mostraram (inclusive o SCOUT) que o medicamento só é contraindicado em pacientes com doença aterosclerótica clinicamente manifesta, HAS não controlada ou eventos cardiovasculares (IAM, AP, AVC, amputações).

**Nota Técnica pág. 75**

g. Conclusão

*“Nos últimos anos foram realizados estudos de segurança em que se constataram riscos em nível cardíaco e cerebrovasculares, que podem colocar a vida dos usuários em risco.”*

**COMENTÁRIOS:** Todos os estudos feitos até o momento, com exceção do estudo SCOUT, mostraram a segurança cardíaca e cerebrovascular dos pacientes em uso de sibutramina.

*.. o estudo SCOUT sugeriu que 70% dos sujeitos do estudo que estavam em uso de sibutramina não responderam ao tratamento, indicando possível alta taxa de inefetividade.*

**Comentários:** Não era objetivo primário do estudo SCOUT a perda de peso, foram mantidos no estudo os respondedores e os não respondedores ao tratamento, o que é inadmissível na prática clínica. Este foi um erro no desenho do estudo, que não pode ser extrapolado para todos os pacientes. Todos os outros estudos até hoje publicados mostram uma excelente eficácia da medicação. Os senhores admitem este fato anteriormente na página 71: “... **há estudos na literatura que corroboram com a eficácia da utilização da sibutramina para tratamento da obesidade a longo prazo**”.

Sala de Sessões, em 05 de novembro de 2013

**Deputado CÂNDIDO VACCAREZZA**  
(PT/SP)

<p><b>LEGISLAÇÃO CITADA ANEXADA PELA COORDENAÇÃO DE ESTUDOS LEGISLATIVOS - CEDI</b></p>
---

**RESOLUÇÃO - 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 dispensação de medicamentos que contenham a substância sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 11, inciso IV, do Regulamento da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, aprovado pelo Decreto No- 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos

termos do Anexo I da Portaria No- 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 4 de outubro de 2011, Adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino sua publicação:

Art. 1º Fica vedada a fabricação, importação, exportação, distribuição, manipulação, prescrição, dispensação, o aviamento, comércio e uso de medicamentos ou fórmulas medicamentosas que contenham as substâncias anfepramona, femproporex e mazindol, seus sais e isômeros, bem como intermediários.

Art. 2º Fica vedada a prescrição, a dispensação e o aviamento de medicamentos ou fórmulas medicamentosas que contenham a substância sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários acima da Dose Diária Recomendada de 15 mg/dia (quinze miligramas por dia).

Parágrafo único. A prescrição, a dispensação e o aviamento de medicamentos ou fórmulas medicamentosas que contenham a sibutramina, respeitada a dosagem máxima estabelecida no caput, deverão ser realizados por meio da Notificação de Receita "B2", de acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC Nº 58, de 05 de setembro de 2007, ou a que vier a substituí-la, ficando condicionados às medidas de controle definidas nesta Resolução.

Art. 3º Somente será permitido o aviamento de fórmulas magistrais de medicamentos que contenham a substância sibutramina nos casos em que o prescritor tenha indicado que o medicamento deve ser manipulado, em receituário próprio, na forma do item 5.17 do Anexo da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC Nº 67, de 08 de outubro de 2007, que dispõe sobre as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias, que deve acompanhar a Notificação de Receita "B2".

.....  
 .....  
**RESOLUÇÃO - RDC Nº 136, DE 29 DE MAIO DE 2003 D.O.U  
 DE 02/06/2003**

Dispõe sobre o registro de medicamento novo.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 11, inciso IV do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, c/c o art. 111, inciso I, alínea "b", § 1º do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada em 22 de dezembro de 2000, em reunião realizada em 6 de março de 2003, adota a seguinte Resolução e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aprovado o Regulamento Técnico para Medicamentos Novos com Princípios Ativos Sintéticos ou Semi-Sintéticos, em anexo.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

CLAUDIO MAIEROVITCH PESSANHA HENRIQUES

#### ANEXO

### REGULAMENTO TÉCNICO PARA MEDICAMENTOS NOVOS OU INOVADORES COM PRINCÍPIOS ATIVOS SINTÉTICOS OU SEMI-SINTÉTICOS ABRANGÊNCIA

Este Regulamento aplica-se a todos os medicamentos novos ou inovadores, com exceção dos regidos por legislação específica, e estabelece os critérios e a documentação necessária para: · Registro de Medicamentos Novos com princípios ativos sintéticos ou semi-sintéticos associados ou não; · Registro de novas formas farmacêuticas, concentrações, nova via de administração e indicações no País com princípios ativos sintéticos ou semi-sintéticos por parte de empresas não detentoras de registro inicial daquele(s) princípio(s) ativo(s). · Registro de produto resultante de: a) alteração de propriedades farmacocinéticas; b) retirada de componente ativo de produto já registrado; c) sais novos, isômeros, embora a entidade molecular correspondente já tenha sido autorizada.

#### COMPOSIÇÃO

Este regulamento é composto de três partes: das medidas antecedentes ao registro, do registro, das medidas pós-registro. O detalhamento técnico para efeito de execução e atendimento às exigências legais pertinentes ao registro ou as alterações destes, estarão dispostas em guias específicos por temas. As definições dos termos técnicos deste Regulamento estão contidas no glossário de definições legais;

##### I - Das medidas antecedentes de registro de medicamentos novos

1. No caso de produto novo nacional, apresentar protocolos de pesquisas clínicas e resultados do andamento destas pesquisas de acordo com a legislação vigente.

2. No caso de produto novo importado que venha a fazer estudo clínico fase III no Brasil, apresentar protocolo de pesquisa e resultado de seu andamento de acordo com a legislação vigente.

3. No caso em que a fase III venha a ser realizada com produto novo fabricado no País, apresentar previamente notificação para a produção de lotes piloto de acordo com o guia para a notificação de lotes piloto de medicamentos.

##### II -Do registro

1.No ato do protocolo de pedido de registro de um produto como Medicamento Novo, a empresa deverá protocolar um processo único, com relatórios em separado para cada forma farmacêutica e apresentar os seguintes documentos:

a) Formulários de petição de registro; b) Via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária; ou comprovante de isenção, quando for o caso; c) Cópia de Licença de Funcionamento da empresa (Alvará Sanitário) atualizada; d) Certificado de Responsabilidade Técnica, atualizado, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia; e) Cópia do protocolo da notificação da produção de lotes-piloto; f) Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPFC) emitido pela ANVISA, para a linha de produção na qual o produto classificado como medicamento novo será fabricado, ou

ainda, cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do certificado de BPFC. Este protocolo será válido desde que a linha de produção pretendida esteja satisfatória na última inspeção para fins de verificação do cumprimento de BPFC realizada.

2. No ato do protocolo de pedido de registro de um produto como Medicamento Novo, o proponente deverá apresentar relatório técnico contendo as seguintes informações:

a) Dados gerais: texto de bula, esboço de "lay-out" de rótulo e embalagem, conforme a legislação vigente. No caso de apresentações em gotas (soluções orais e oftálmicas, emulsões orais e suspensões orais, nasais e oftálmicas), deverá ser determinado o número de gotas que corresponde a 1 ml, indicando-se a concentração do fármaco por ml;

b) Prazo de validade: apresentar resultados do estudo de estabilidade acelerada de três lotes piloto utilizados nos testes e estudos de estabilidade de longa duração em andamento de acordo com o guia para a realização de estudos de estabilidade de medicamentos;

c) Relatório de ensaios pré-clínicos: toxicidade aguda, sub-aguda e crônica, toxicidade reprodutiva, atividade mutagênica, potencial oncogênico de acordo com a legislação específica;

d) Relatório de ensaios clínicos para comprovar a eficácia terapêutica de acordo com a legislação específica. Os dados devem ser acompanhados de referências bibliográficas quando disponíveis. A apresentação destas informações deve seguir a ordem: estudos clínicos fase I, II, III. A Anvisa poderá rever os dados dos estudos clínicos fase III para averiguar se as amostras e as diferenças de resultados entre os grupos que receberam diferentes intervenções foram suficientes para a obtenção de significância estatística e clínico-epidemiológica.

e) No caso de associações medicamentosas, ou duas ou mais apresentações em uma mesma embalagem para uso concomitante ou seqüencial, além dos demais itens, o proponente deve apresentar o resultado dos seguintes estudos: - estudos de biodisponibilidade relativa entre os princípios ativos associados e cada princípio ativo

isolado que garantam que a absorção e distribuição dos princípios ativos em associação não são afetadas; - ensaios clínicos controlados para cada indicação terapêutica, provando que associações com as mesmas doses tenham um efeito aditivo ou sinérgico sem aumento dos riscos quando comparados com cada princípio ativo isoladamente, ou que a associação com dose menor de pelo menos um dos princípios ativos obtenha o mesmo benefício com riscos iguais ou menores quando comparados com uma associação com doses conhecidas. Serão aceitas até no máximo 3 princípios ativos na mesma formulação por apresentação oral ou injetável. Nestes casos, serão aceitas somente apresentações orais até no máximo 3 princípios ativos na mesma formulação, ou quatro se um deles for a cafeína. - estudos que demonstrem que a associação previna o advento de resistência microbiana quando se tratar de antibióticos.

f) No caso de novas formas farmacêuticas, concentrações, nova via de administração e indicações no País com princípios ativos sintéticos ou semi-sintéticos por parte de empresas não detentoras de registro inicial daquele(s) princípio(s) ativo(s) o proponente deve apresentar os documentos constantes no item 1; item 2 com exceção de c, d. Entretanto deverão apresentar nas circunstâncias especificadas abaixo, os seguintes ensaios:

1. Os resultados dos estudos de Fase III para as empresas que descobrirem uma nova indicação terapêutica no País para um fármaco registrado por uma outra empresa, na mesma concentração e mesma forma farmacêutica.

2. Os resultados dos estudos de Fase II e III para as empresas que descobrirem uma nova concentração, e/ou forma farmacêutica, e/ou via de administração no País para a mesma indicação terapêutica para um fármaco registrado por uma outra empresa. Estes

estudos estão dispensados, sendo substituídos pela prova de biodisponibilidade relativa quando estiverem dentro da faixa terapêutica já aprovada;

g) Relatório contendo o preço atualizado no varejo do medicamento em países onde ele já esteja sendo comercializado, acompanhado da respectiva fonte de informação. Em caso de produto novo ainda não comercializado em outro País, encaminhar proposta de preço do produto no varejo. A falta deste documento não impedirá a submissão, mas impedirá a aprovação final.

h) Informações técnicas do(s) princípio(s) ativo(s), como segue, quando aplicável: h01) fórmula estrutural; h02) fórmula molecular; h03) peso molecular; h04) sinonímia e referência completa; h05) forma física do sal; h06) ponto de fusão; h07) solubilidade; h08) rotação óptica específica; h09) propriedades organolépticas (cor, odor, textura, ...); h10) possíveis isômeros (estruturais, geométricos, ópticos, ...); h11) polimorfismo, discriminando as características do polimorfo utilizado e de outros relacionados ao princípio ativo. h12) descrever a relação sal/base e os excessos utilizados; h13) espectro de infravermelho da molécula; h14) outras análises necessárias à correta identificação e quantificação da(s) molécula(s), apresentadas pelo produtor ou a critério da ANVISA.

i) Rota de síntese do fármaco i01) descrição da síntese do fármaco, mostrando estrutura e denominação dos produtos intermediários conhecidos, etapas de produção e/ou extração do fármaco por meio de diagrama

i02) estudos de estabilidade do fármaco i03) listar solventes utilizados; i04) listar solventes residuais e respectiva concentração;

j) Farmacodinâmica: j1) Mecanismo de ação(s); j2) Posologia (doses máximas e mínimas), por uso adulto, pediátrico, idosos, insuficiência hepática, insuficiência renal e outra que for pertinente resultado dos estudos que justifiquem as doses indicadas, índice terapêutico;

k) Farmacocinética de cada princípio ativo na formulação: k1) pKa; k2) meia-vida biológica; k3) Volume de distribuição; j4) Absorção; k5) Distribuição, k6) Biotransformação; k7) Eliminação;

l) Enviar informações adicionais de acordo de acordo com a legislação vigente sobre controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível, quando cabível.

m) Relatório de produção: m01) Fórmula completa: descrição detalhada da fórmula completa, designando os componentes conforme a Denominação Comum Brasileira (DCB), Denominação Comum Internacional (DCI) e denominação descrita no Chemical Abstracts Service (CAS), respeitando-se esta ordem de prioridade; m02) descrição da quantidade de cada substância expressa no sistema métrico decimal ou unidade padrão; m03) indicar sua função na fórmula; m04) indicar respectiva referência de especificação de qualidade descrita na Farmacopéia Brasileira ou, na ausência desta, em outros códigos oficiais autorizados pela legislação vigente; m05) tamanho mínimo e máximo do lote industrial a ser produzido; m06) descrição de todas as etapas da produção, contemplando os equipamentos empregados; m07) metodologia dos controles em processo; m08) critérios adotados para fins de identificação do lote de produção;

n) Controle de qualidade de todas as matérias-primas utilizadas: n01) descrição pormenorizada das especificações dos parâmetros de análise; n02) métodos analíticos de identificação e quantificação dos componentes da formulação e de seus principais contaminantes. Os valores de referência de cada parâmetro devem estar mencionados em compêndios oficiais reconhecidos pela ANVISA, de acordo com a legislação vigente, dos quais deve ser citada a referência bibliográfica. No caso de não se tratarem de compêndios

oficiais reconhecidos pela ANVISA, apresentar especificações com os métodos analíticos devidamente validados para o(s) princípio(s) ativo(s), indicando a sua fonte bibliográfica ou de desenvolvimento. Neste último caso, apresentar tradução caso o idioma não seja o inglês nem o espanhol; n03) Em casos onde se utilizar gotejador, apresentar testes analíticos de rotina acompanhados da metodologia e especificação;

o) Controle de qualidade do produto terminado: o1) descrição detalhada de todos os métodos analíticos; o2) especificações acompanhadas de referência bibliográfica; o3) gráfico do perfil de dissolução, quando aplicável.

p) Especificações do material de embalagem primária.

3. Os fabricantes ou seus representantes que pretendam importar Medicamentos Novos, além dos dispositivos anteriores, terão que:

.....  
.....

<b>FIM DO DOCUMENTO</b>
-------------------------